

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 843 478**

51 Int. Cl.:

G01N 30/72 (2006.01)

G01N 30/88 (2006.01)

G01N 30/86 (2006.01)

G16C 20/20 (2009.01)

H01J 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2009 PCT/US2009/031168**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2009 WO09091933**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2009 E 09702007 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **22.11.2023 EP 2235523**

54 Título: **Sistemas, métodos y medio legible por ordenador para determinar la composición de
constituyentes químicos en una mezcla compleja**

30 Prioridad:

16.01.2008 US 21508 P
14.11.2008 US 114869 P
03.12.2008 US 327758

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
19.06.2024

73 Titular/es:

METABOLON INC. (100.0%)
617 Davis Drive, Suite 100
Morrisville NC 27560, US

72 Inventor/es:

MILGRAM, K. ERIC;
BARRETT, THOMAS y
EVANS, ANNE, M.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 843 478 T5

DESCRIPCIÓN

Sistemas, métodos y medio legible por ordenador para determinar la composición de constituyentes químicos en una mezcla compleja

Campo técnico

- 5 El tema descrito aquí se refiere a sistemas y métodos para determinar la composición de constituyentes químicos en una mezcla compleja.

Antecedentes

- 10 La capacidad de determinar la composición de constituyentes químicos en una mezcla compleja tiene una amplia gama de aplicaciones de gran utilidad, que incluyen responder preguntas planteadas por el análisis químico tradicional, tales como "¿De qué está hecha esta sustancia?", y permitir un análisis más sofisticado de procesos biológicos, tales como "¿En qué se diferencia una célula sana de una célula enferma?", "¿Cómo afecta este medicamento al proceso celular?", "¿Cómo se puede optimizar el crecimiento de las células en cultivo?" y "¿Cuál es el factor limitante de este bioproceso? ".

- 15 Las técnicas usadas tradicionalmente en el análisis de mezclas complejas incluyen cromatografía y espectrometría de masas. La cromatografía es una técnica mediante la que una mezcla compleja se separa en partes. La espectrometría de masas es una técnica en la que se ioniza una muestra que contiene muchos constituyentes químicos diferentes, y los constituyentes químicos ionizados se someten a un campo electromagnético, que separa los constituyentes químicos según sus relaciones de masa a carga (m/z). Aunque tanto la cromatografía como la espectrometría de masas separan una mezcla compleja en partes constituyentes, ninguna técnica proporciona una
20 identificación directa de los constituyentes químicos; la identidad de un constituyente químico se debe determinar basada en un análisis de las características medidas del constituyente químico.

Como se usa aquí, el término "separación" se refiere al procedimiento de separar una mezcla compleja en sus moléculas componentes o metabolitos. Las técnicas de separación de laboratorio comunes incluyen electroforesis y cromatografía.

- 25 Como se usa aquí, el término "cromatografía" se refiere a un método físico de separación en el que los componentes (es decir, los constituyentes químicos) que se van a separar se distribuyen entre dos fases, una de las cuales es estacionaria (fase estacionaria) mientras que la otra (la fase móvil) se mueve en una dirección definida. Los datos de salida cromatográfica se pueden usar para la manipulación mediante realizaciones del tema descrito aquí.

- 30 Como se usa aquí, la expresión "tiempo de retención" se refiere al tiempo transcurrido en un proceso de cromatografía desde la introducción de la muestra en el dispositivo de separación. El tiempo de retención de un constituyente de una muestra se refiere al tiempo transcurrido en un procedimiento de cromatografía entre el momento de la inyección de la muestra en el dispositivo de separación y el momento en que el constituyente de la muestra se eluye (por ejemplo, sale de) la porción del dispositivo de separación que contiene la fase estacionaria.

- 35 Como se usa aquí, la expresión "índice de retención" de un componente de la muestra se refiere a un número, obtenido por interpolación (usualmente logarítmica), que relaciona el tiempo de retención o el factor de retención del componente de la muestra con los tiempos de retención de los estándares eluidos antes y después del pico del componente de la muestra, un mecanismo que usa las características de separación de estándares conocidos para eliminar el error sistemático.

- 40 Como se usa aquí, la expresión "índice de separación" se refiere a una métrica asociada con constituyentes químicos separados por una técnica de separación. Para las técnicas de separación cromatográfica, el índice de separación puede ser el tiempo de retención o el índice de retención. Para las técnicas de separación no cromatográficas, el índice de separación puede ser la distancia física recorrida por el constituyente químico.

- 45 Como se usa aquí, las expresiones "información de separación" y "datos de separación" se refieren a datos que indican la presencia o ausencia de constituyentes químicos con respecto al índice de separación. Por ejemplo, los datos de separación pueden indicar la presencia de un constituyente químico que tiene una masa particular que se eluye en un momento particular. Los datos de separación pueden indicar que la cantidad de constituyente químico que se eluye con el tiempo aumenta, alcanza su punto máximo y luego disminuye. Un gráfico de la presencia del constituyente químico trazado frente al índice de separación (por ejemplo, el tiempo) puede mostrar un pico gráfico. De este modo, dentro del contexto de los datos de separación, las expresiones "información de pico" y "datos de
50 pico" son sinónimos de los términos "información de separación" y "datos de separación".

- 55 Como se usa aquí, la expresión "espectrometría de masas" (MS, por sus siglas en inglés) se refiere a una técnica para medir y analizar moléculas que implica ionizar o ionizar y fragmentar una molécula objetivo, a continuación analizar los iones, basado en sus relaciones masa/carga, para producir un espectro de masas que sirve como "huella molecular". La determinación de la relación masa/carga de un objeto se puede realizar mediante la determinación de las longitudes de onda a las que ese objeto absorbe la energía electromagnética. Hay varios

- métodos de uso común para determinar la relación masa/carga de un ion, algunos que miden la interacción de la trayectoria del ion con ondas electromagnéticas, otros que miden el tiempo que tarda un ion en viajar una distancia determinada, o una combinación de ambos. Los datos de estas medidas de masa de fragmentos se pueden buscar en bases de datos para obtener identificaciones de moléculas diana. La espectrometría de masas también es muy usada en otras áreas de la química, como la petroquímica o el control de calidad farmacéutica, entre muchas otras.
- 5 Como se usa aquí, la expresión "anizador de masas" se refiere a un dispositivo en un espectrómetro de masas que separa una mezcla de iones por sus relaciones masa/carga.
- Como se usa aquí, el término "fuente" se refiere a un dispositivo en un espectrómetro de masas que ioniza una muestra a analizar.
- 10 Como se usa aquí, el término "detector" se refiere a un dispositivo en un espectrómetro de masas que detecta iones.
- Como se usa aquí, el término "ion" se refiere a cualquier objeto que contenga una carga, que se puede formar, por ejemplo, añadiendo electrones o retirando electrones del objeto.
- Como se usa aquí, la expresión "espectro de masas" se refiere a un gráfico de datos producido por un espectrómetro de masas, que normalmente contiene valores m/z en el eje x y valores de intensidad en el eje y.
- 15 Como se usa aquí, el término " m/z " se refiere a la cantidad adimensional formada al dividir el número de masa de un ion entre su número de carga. Durante mucho tiempo se le ha llamado la relación "masa/carga".
- Como se usa aquí, el término "barrido" se refiere a un espectro de masas que está asociado con un índice de separación particular. Por ejemplo, los sistemas que usan una técnica de separación cromatográfica pueden generar barridos múltiples, cada barrido a un tiempo de retención diferente.
- 20 Como se usa aquí, el término "muestra" se usa en su sentido más amplio y puede incluir una muestra o cultivo, de origen natural o sintético.
- Como se usa aquí, la expresión "muestra biológica" se refiere a plantas, hongos o animales, incluidos seres humanos, líquidos, sólidos (por ejemplo, heces) o tejidos, así como cultivos celulares y medios de cultivo y fermentación, alimentos y piensos líquidos y sólidos e ingredientes tales como productos lácteos, cereales, verduras, carne y subproductos cárnicos y residuos. Se pueden obtener muestras biológicas de todas las diversas familias de animales domésticos, así como de animales salvajes o asilvestrados, que incluyen, pero no están limitados a, animales tales como ungulados, osos, peces, lagomorfos, roedores, etc. Una muestra biológica puede contener cualquier material biológico, y puede comprender material celular y/o no celular de un sujeto. La muestra se puede aislar de cualquier tejido o fluido biológico apropiado tal como, por ejemplo, tejido prostático, sangre, plasma sanguíneo, orina o fluido cefalorraquídeo (LCR).
- 25 Como se usa aquí, la expresión "muestra medioambiental" se refiere a material medioambiental tal como materia superficial, suelo, agua y muestras industriales, así como muestras obtenidas de instrumentos, aparatos, equipos, utensilios, artículos desechables y no desechables de procesado de alimentos y productos lácteos. No se debe interpretar que estos ejemplos limitan los tipos de muestras aplicables al tema descrito aquí.
- 30 Existen sistemas que acoplan la salida de un cromatógrafo de líquidos o de gases a la entrada de un espectrómetro de masas, de manera que el cromatógrafo separa la muestra en componentes químicos, que se alimentan a la fuente de iones del espectrómetro de masas. Los sistemas convencionales analizan el espectro de masas resultante realizando un análisis del mejor ajuste del espectro de masas registrado frente a las librerías de datos de espectros de masas. Sin embargo, este enfoque adolece de varias deficiencias.
- 35 En primer lugar, la comparación de librerías de compuestos usualmente no considera los datos de separación, tales como el tiempo de retención o el índice de retención. Como resultado, el sistema normalmente debe intentar identificar un compuesto observado en el espectro de masas comparándolo con todos los compuestos de la librería, independientemente de la posibilidad de que la entidad química de la librería tenga o no las mismas características de separación que el compuesto que se está analizando. En algunos casos, dos constituyentes químicos diferentes tienen la misma masa y, de este modo, no se pueden distinguir sin datos cromatográficos. El problema se agrava aún más cuando la técnica de separación usada no separa adecuadamente los dos constituyentes químicos que tienen la misma masa. En esta situación, incluso si el sistema considerara los datos de separación, los dos componentes aparecerían juntos como un solo pico en lugar de dos picos, y de nuevo serían indistinguibles entre sí.
- 40 En segundo lugar, las librerías de datos de espectros de masas pueden ser sintéticas. Como se usa aquí, el término "librería sintética" se refiere a una librería que se generó en otro sistema o se generó *in silico*, es decir, basada en resultados hipotéticos o calculados, en lugar de que en resultados empíricos. Debido a que las librerías sintéticas no reflejan las características particulares del método y el instrumento que se usa para realizar el análisis, las librerías sintéticas pueden introducir errores.
- 45 En tercer lugar, los sistemas convencionales que tienen alta precisión, tales como los espectrómetros de masas de

alta precisión, comúnmente denominados sistemas de "masa precisa", son caros y muchos tienen un ciclo de trabajo más bajo que sus contrapartes estándar. De este modo, en los sistemas convencionales, puede haber un compromiso entre precisión y rendimiento. Además, la masa precisa por sí sola es insuficiente para una identificación de alta confianza de un constituyente químico. Por ejemplo, los aminoácidos leucina e isoleucina tienen idéntica masa, porque tienen la misma combinación de átomos, pero dispuestos en localizaciones ligeramente diferentes en la molécula respectiva. La masa exacta por sí sola no puede diferenciar entre ellos. La masa exacta no es un requisito previo ni una garantía de identificación precisa de constituyentes químicos.

En cuarto lugar, algunos sistemas convencionales realizan análisis "específico", lo que quiere decir que están configurados para buscar e identificar componentes químicos específicos. Tales sistemas no pueden realizar análisis "no específicos", que intenta detectar e identificar todos los constituyentes químicos de una muestra, incluidas entidades hasta ahora desconocidas. El análisis no específico es un enfoque que tiene enormes beneficios y aplicaciones potenciales. Por ejemplo, el análisis metabólico, que analiza los metabolitos o subproductos de los procesos celulares, es útil para monitorizar de manera no específica (es decir, globalmente), cambios en los perfiles metabólicos relacionados con la edad, el género u otros factores (por ejemplo, estado de salud o enfermedad), y se puede extender para detectar metabolitos dietéticos, así como fármacos, medicaciones y otros xenobióticos (sustancias químicas que se encuentran en un organismo pero que normalmente no se producen o no se espera que estén presentes en el organismo) que están presentes en la matriz de muestra. La capacidad para determinar la composición de constituyentes químicos en una mezcla compleja de una manera no específica puede ser útil en varios contextos diferentes. Uno de tales contextos es el bioprocesado, que es el crecimiento de células para producir fármacos, enzimas, productos químicos, aditivos y otros productos útiles. Otros contextos incluyen el análisis de muestras biológicas y medioambientales.

Por consiguiente, existe una necesidad de proporcionar sistemas y métodos para determinar con mayor precisión, de una manera no específica, la composición de los constituyentes químicos en una mezcla compleja.

Sumario

Se proporciona un método para la determinación no específica de la composición de constituyentes químicos en una mezcla compleja según la reivindicación 1. El método incluye generar, usando cromatografía líquida y un espectrómetro de masas, datos de separación y espectrometría de masas de una muestra, en el que los datos de separación incluyen información de picos y en el que los datos de espectrometría de masas incluyen datos de espectrometría de masas primaria y secundaria. Los resultados del análisis, incluidos los datos generados de separación y espectrometría de masas, se recogen y almacenan. Un constituyente químico de la muestra se determina comparando los resultados del análisis con una librería de información que indica las características de las entidades químicas, incluyendo las características de separación y datos de espectrometría de masas. La comparación se basa en los datos de separación y espectrometría de masas. La librería de información incluye datos generados por la técnica de separación y el espectrómetro de masas, y también incluye datos de separación y espectrometría de masas para entidades químicas identificadas y no identificadas. Se muestra una indicación del componente químico de la muestra en una interfaz gráfica de usuario.

Como se usa aquí, la expresión "entidades químicas identificadas" se refiere a entidades químicas que han sido identificadas con un alto grado de confianza, mientras que la expresión "entidades químicas no identificadas" se refiere a entidades químicas que han sido detectadas como constituyentes químicos en una mezcla compleja, pero que no han sido identificadas.

Como se usa aquí, el término "reconocimiento" aplicado a entidades químicas no identificadas se refiere a la determinación de que la entidad química no identificada es un constituyente en una mezcla compleja basada en una comparación de los resultados del análisis con las características de la entidad química no identificada registradas en la librería de información. El reconocimiento no es sinónimo de identificación. Un ejemplo de reconocimiento es la determinación de la presencia de un constituyente químico que tiene un índice de retención y una relación masa/carga particular, cuya presencia se había detectado previamente y para quien se había añadido una entrada a la librería de información, incluyendo la entrada datos de cromatografía y espectrometría de masas asociados con la entidad.

Como se usa aquí, el término "identificación", tal como se aplica a entidades químicas, se refiere a la determinación de alta confianza de la identidad de una entidad química. Un ejemplo de identificación es la determinación de que una molécula que tiene 7 átomos de carbono, 7 átomos de hidrógeno, un átomo de nitrógeno y 2 átomos de oxígeno es ácido antranílico en lugar de salicilamida, los cuales tienen la misma fórmula química $C_7H_7NO_2$.

Se proporciona un sistema para la determinación no específica de la composición de constituyentes químicos en una mezcla compleja según la reivindicación 4. El sistema incluye un cromatógrafo líquido para separar los constituyentes químicos de una muestra y generar datos de separación, un espectrómetro de masas para realizar espectrometría de masas en porciones de los constituyentes químicos separados de la muestra y generar datos de espectrometría de masas, en el que los datos de separación incluyen información de picos y los datos de espectrometría de masas incluyen datos de espectrometría de masas primaria y secundaria. El sistema incluye una librería de información que indica las características de las entidades químicas, incluidas las características de separación y datos de espectrometría de masas. La librería de información incluye datos generados por la

herramienta de separación y el espectrómetro de masas e incluye datos de separación y espectrometría de masas para entidades químicas identificadas y no identificadas. El sistema también incluye un módulo de análisis para recibir y recoger y almacenar como resultados del análisis los datos de separación y los datos de espectrometría de masas. Un constituyente químico de la muestra se determina comparando los resultados del análisis con la librería de información, en el que los datos de espectrometría de masas incluyen datos de espectrometría de masas primaria y secundaria y en el que la comparación se basa en los datos de separación y espectrometría de masas. El sistema incluye una interfaz de usuario, acoplada al módulo de análisis, para mostrar una indicación del componente químico de la muestra.

El tema descrito en el presente documento para la determinación no específica de la composición de los constituyentes químicos en una mezcla compleja se puede implementar en hardware, software, firmware o cualquier combinación de los mismos. Como tal, los términos "función" o "módulo" como se usan aquí se refieren a hardware, software y/o firmware para implementar la característica que se describe. En una implementación ejemplar, el tema descrito aquí se puede implementar usando un producto de programa informático que comprende instrucciones ejecutables por ordenador incorporadas en un medio legible por ordenador.

Los medios legibles por ordenador ejemplares apropiados para implementar el tema descrito aquí incluyen dispositivos de memoria de disco, dispositivos de memoria de chip, dispositivos lógicos programables y circuitos integrados específicos de la aplicación. Además, un producto de programa informático que implemente el tema descrito aquí puede estar localizado en un solo dispositivo o plataforma informática o puede estar distribuido en múltiples dispositivos o plataformas informáticas.

20 Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones preferidas del tema descrito aquí se explicarán ahora con referencia a los dibujos adjuntos, en los que los números de referencia similares representan partes similares, de los cuales:

La figura 1A es un diagrama de bloques que ilustra un sistema ejemplar para determinar la composición de constituyentes químicos en una mezcla compleja según una realización del tema descrito aquí;

25 La Figura 1B ilustra los resultados del análisis recogidos por un sistema ejemplar según una realización del tema descrito aquí;

Las Figuras 2A a 2D ilustran estructuras de datos ejemplares para almacenar información de resultados de cromatografía y espectrometría de masas según una realización del tema descrito aquí

30 Las Figuras 2E y 2F ilustran estructuras de datos ejemplares para almacenar información sobre entidades químicas según realizaciones del tema descrito aquí;

La Figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento ejemplar para determinar la composición de constituyentes químicos en una mezcla compleja según una realización del tema descrito aquí; y

Las Figuras 4A a 4G son capturas de pantalla de información mostrada a un usuario de un sistema según una realización del tema descrito aquí.

35 Descripción detallada

Según el tema descrito aquí, se proporcionan sistemas, métodos y medios legibles por ordenador para determinar la composición de los constituyentes químicos en una mezcla compleja.

La figura 1A es un diagrama de bloques que ilustra un sistema ejemplar para determinar la composición de constituyentes químicos en una mezcla compleja según una realización del tema descrito aquí. El sistema **100** incluye un componente para realizar una técnica de separación para separar una muestra a analizar en constituyentes químicos. En una realización, el sistema **100** incluye una sección **102** de cromatógrafo líquido para realizar la separación y un espectrómetro de masas (MS) **104** para realizar espectrometría de masas en el efluente (es decir, los componentes químicos que se eluyen) del cromatógrafo **102**. En una realización, el cromatógrafo **102** es un cromatógrafo de líquidos de ultra alta presión (UHPLC). Alternativamente, se podrían usar otros métodos de separación química que sean adaptables al análisis de moléculas pequeñas, es decir, con una masa molecular de menos de 2000 dalton, que den como resultado un parámetro que es característico de una determinada especie química y sean compatibles con cualquier técnica de ionización a presión atmosférica o desorción suave. Otros métodos de separación incluyen cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) y cromatografía de líquidos monolítica.

50 En la realización ilustrada en la Figura 1, el sistema **100** incluye un depósito **106** de fase móvil y una bomba **108** para forzar la fase móvil y una muestra, inyectada en la fase móvil vía la entrada **110** de muestra, a través de la columna **112** a alta presión. Varios componentes químicos de la muestra se eluirán a través de la columna **112** a diferentes velocidades y de este modo salen de la columna **112** a diferentes tiempos. El tiempo que tarda un constituyente químico de la muestra en atravesar y salir de la columna **112** se denomina tiempo de retención del

constituyente químico.

La salida de la columna **112** se alimenta a un ionizador **114**. Para sistemas que usan cromatógrafos de líquidos, el ionizador **114** también puede convertir el efluente que sale de la columna **112** en un gas ionizado. Por ejemplo, el ionizador **114** puede ser un dispositivo de ionización por electropulverización (ESI), un ionizador químico a presión atmosférica (APCI) u otra técnica de ionización a presión atmosférica o desorción suave. El gas ionizado pasa a través de anillos de enfoque **116** y dentro de la sección de análisis de masas de MS **104**. En la realización ilustrada en la Figura 1, la sección de análisis de masas de MS **104** es una trampa de iones de cuadrupolo **118** acoplado a un detector **120**. Las realizaciones alternativas pueden emplear un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo, un espectrómetro de masas de cuadrupolo sin trampa de iones y espectrómetros de masas con otros tipos de trampas de iones.

Los datos del detector **120** se recogen y almacenan en una base de datos de resultados **122** para almacenar datos de separación y espectrometría de masas. Alternativamente, los datos de separación y espectrometría de masas se pueden almacenar en tablas u otras estructuras de datos, en memoria o en dispositivos de almacenamiento, o mediante otros medios de almacenamiento de datos conocidos en la técnica. En la realización ilustrada en la Figura 1, la base de datos de resultados **122** incluye datos de cromatografía de líquidos y espectrometría de masas (LC/MS). En realizaciones alternativas, se pueden almacenar otros tipos de datos de separación en la base de datos de resultados **112**.

El sistema **100** también incluye un módulo **124** de análisis para determinar la composición de la muestra basada en una comparación de los resultados del análisis con una librería de información que enumera las características de varias entidades químicas, librería química **126**. El sistema **100** incluye una interfaz gráfica de usuario (GUI). Un usuario puede usar la interfaz de usuario UI **128** para, por ejemplo, dirigir el sistema para realizar las etapas de separación y espectrometría de masas, ver los resultados, indicar al sistema que realice etapas adicionales de separación o espectrometría de masas, e instruir al sistema para que realice rutinas de comparación e identificación automatizadas para determinar la composición de la muestra basado en las mejores coincidencias con las entidades de la librería química **126**. El usuario también puede usar la UI **128** para acceder a la librería química **126**, comparar manualmente las entidades de la librería con los resultados del análisis, o revisar/confirmar las conclusiones de las rutinas de identificación automatizadas.

La Figura 1B ilustra un gráfico de los resultados del análisis que se pueden recoger mediante un sistema ejemplar según una realización del tema descrito aquí. El gráfico tridimensional mostrado en la Figura 1B muestra el tiempo de retención o el índice de retención en el eje X, m/z en el eje Y y la intensidad en el eje Z. En una realización, cuando los componentes químicos salen de la columna **112**, el espectrómetro de masas **104** genera una serie de espectros de masas, o barridos, a diferentes tiempos de retención. La anchura a lo largo del eje X del barrido del ejemplo **130** que se muestra en la Figura 1B está exagerada para la visibilidad. Cada barrido **130** puede mostrar picos gráficos en los ejes de masa, comúnmente denominados "iones", aunque es posible que un solo pico gráfico represente múltiples entidades químicas de la misma relación m/z y que se eluyeron al mismo tiempo (es decir, el tiempo que se tomó el barrido). En el ejemplo ilustrado en la Figura 1B, el barrido **130** contiene varios picos, incluido el pico de masa **132**, que representa un ion que tiene una relación m/z de 283.02 y una abundancia relativa del 100%. A la izquierda de un pico inmediatamente adyacente **132** está otro pico que tiene una relación m/z de 280.02 y una abundancia relativa de aproximadamente el 75%. Se muestran otros iones que tienen una abundancia relativa mucho menor (<15%), con relaciones m/z de 200.07, 362.92, 385.01, etc.

La Figura 1C ilustra un ejemplo de datos de barrido. Un barrido puede mostrar picos y valles correspondientes a los números relativos de iones de una relación m/z particular detectados como se ilustra en el panel A de la Figura 1C. Los picos de masa ilustrados en el panel A de la Figura 1C también se pueden representar en forma de "barra" como se ilustra en el panel B de la Figura 1C. La representación de barra se llama datos de pico de masa centroide y el tamaño del archivo de datos se reduce.

Cuando se disponen barridos múltiples a lo largo del eje que representa la separación (por ejemplo, según el tiempo para las técnicas de separación cromatográfica, se puede observar que los valores de intensidad de cada ion aumentan y disminuyen, generando un pico cromatográfico a lo largo el eje X, estando cada pico cromatográfico asociado con una relación m/z particular. Por simplicidad, la expresión "pico cromatográfico" se usará para referirse genéricamente a un pico que representa la presencia o ausencia de uno o más iones a lo largo del eje que representa la separación (por ejemplo, tiempo, distancia, etc.). En la Figura 1B, el gráfico **134** de dos dimensiones muestra datos de cromatografía para la inyección, en el que los picos representan la presencia cambiante de iones de una m/z particular a lo largo del tiempo. En el ejemplo ilustrado en la Figura 1B, el gráfico **134** cromatográfico muestra iones que tienen una relación m/z en el intervalo de 200.00 ~ 200.25, y el pico **136** representa la presencia de un ion que tiene una relación m/z de 200.06 y que se eluye desde aproximadamente 3.0 minutos hasta aproximadamente 3.1 minutos, con un pico máximo a 3.02 minutos.

Los datos de separación y espectrometría de masas se denominan en lo sucesivo colectivamente "resultados del análisis". Los resultados del análisis pueden incluir datos de uno o más análisis de una muestra, datos de diferentes tipos de análisis en una muestra y datos de análisis de diferentes muestras. Los resultados del análisis almacenados en la base de datos **122** de resultados incluyen información de separación y espectrometría de masas. La información de separación puede incluir información de picos. Para los sistemas que usan una técnica de

5 cromatografía para la separación, la información de separación puede incluir información de retención, tal como el tiempo de retención y/o el índice de retención de un pico. La información de pico puede incluir información que describe el pico, incluyendo: intensidad de un pico; anchura de la base de un pico; tiempo de retención del inicio y final de la base de un pico; intensidad del inicio y final de la base de un pico; anchura de un pico a la mitad de la altura del pico; área de un pico; una simetría de un pico; ruido de un pico; una masa asociada a un pico; una relación masa/carga asociada con un pico; una asociación de un pico a una entidad en un árbol de iones que describe las relaciones padre-hijo entre iones; y una lista de barridos asociados con un pico.

10 Los resultados del análisis pueden incluir datos producidos por MS en tándem. Como se usa aquí, la expresión "MS en tándem" se refiere a una operación en la que se realiza una primera etapa de MS, llamada la "MS primaria", seguido por la ejecución de una o más de una etapa de MS subsecuente, genéricamente denominada "MS secundaria". En la MS primaria, un ion, que representa un (y posiblemente más de un) constituyente químico, se detecta y registra durante la creación del espectro de masas primario. La sustancia representada por el ion se somete a una MS secundaria, en la que la sustancia de interés se fragmenta para hacer que la sustancia se rompa en subcomponentes, que se detectan y registran como un espectro de masas secundario. En una verdadera MS en tándem, existe una relación inequívoca entre el ion de interés en la MS primaria y los picos resultantes creados durante la MS secundaria. El ion de interés en la MS primaria corresponde a un ion "padre" o precursor, mientras que los iones creados durante la MS secundaria corresponden a subcomponentes del ion padre y se denominan aquí iones "hijo" o "producto".

20 De este modo, la MS en tándem permite la creación de estructuras de datos que representan la relación padre-hijo de los constituyentes químicos en una mezcla compleja. Esta relación puede estar representada por una estructura en forma de árbol que ilustra la relación de los iones padre e hijo entre sí, en la que los iones hijo representan subcomponentes del ion padre. La MS en tándem se puede repetir en iones hijo para determinar los iones "nieta", por ejemplo. De este modo, la MS en tándem no se limita a dos niveles de fragmentación, sino que se usa genéricamente para referirse a la MS multinivel, también denominada "MSⁿ". El término "MS/MS" es sinónimo de "MS²". Por simplicidad, la expresión "ion hijo" en lo sucesivo se refiere a cualquier ion creado por una MS secundaria o de orden superior (es decir, no la primaria).

30 Por ejemplo, un espectro de masas primario puede contener cinco iones distintos, que se pueden representar como cinco picos gráficos; cada ion en la MS primaria puede ser un ion padre. Cada ion padre se puede someter a una MS secundaria que produce un espectro de masas que muestra los iones hijo para ese ion padre en particular. En una realización, se puede establecer un valor umbral de intensidad para la MS primaria, de modo que la detección de un ion que tenga una intensidad mayor que el valor de umbral de intensidad desencadena automáticamente el funcionamiento de una MS secundaria. En este ejemplo, una sustancia puede experimentar una separación mediante la etapa de cromatografía, separándose en los constituyentes químicos X, Y y Z, cada uno de los cuales se eluye a un tiempo diferente. El componente químico X entra en la fuente del espectrómetro de masas y se ioniza (y posiblemente se fragmenta) en varias especies de iones, por ejemplo, X1, X2 y X3, que se registran como varios iones en el espectro de masas primario. Uno de los iones en el espectro de masas primario, por ejemplo, X2, puede estar por encima del valor umbral de intensidad, lo que desencadena la ejecución de una MS secundaria.

40 En una realización, durante el tiempo que el constituyente X está experimentando la MS primaria, el constituyente X se puede continuar eluyendo del cromatógrafo, pero el espectrómetro de masas lo ignora. Si, en el momento en que se activa la MS secundaria, el constituyente X aún se está eluyendo, la fuente de MS puede aceptar otra muestra, y la MS secundaria se puede realizar en la segunda muestra de constituyente X. Esta segunda muestra puede ser ionizada (y posiblemente fragmentada) en X1, X2 y X3 como antes, pero donde X2 es atrapado por una trampa de iones mientras que X1 y X3 son expulsados de la trampa de iones. X2 se puede fragmentar a continuación, por ejemplo, en los subcomponentes X2A y X2B. Si el constituyente X todavía se está eluyendo del cromatógrafo, se puede realizar una MS secundaria adicional, por ejemplo, determinar los subcomponentes de X3, o incluso se puede realizar una MS de orden superior. Por ejemplo, se puede realizar una MS terciaria en X2A para determinar sus partes componentes, X2Ai, X2Aii, etc.

50 Este ejemplo ilustra el punto de que al usar MS en tándem, el ion padre, X2, está relacionado de manera inequívoca con sus iones hijo, X2A y X2B, y esa relación incluye información sobre las relaciones masa/carga relativas de los iones padre e hijo.

55 La comprensión inequívoca tanto de la relación masa/carga como las intensidades relativas de los iones hijo y el ion padre permite una técnica poderosa denominada aquí "contabilidad de iones" en la que se examinan todos los iones generados en un análisis y se realiza un intento para asignar todos ellos a una entidad química. Cualquier ion que no se pueda asignar a una entidad química puede ser un constituyente químico nuevo en la mezcla; en este caso, se puede realizar una nueva entrada de librería para estos iones, según corresponda. De este modo, se pueden detectar constituyentes químicos desconocidos hasta ahora, y se puede almacenar información que describe sus atributos para que la presencia del constituyente químico desconocido se pueda detectar subsecuentemente, es decir, reconocer, incluso aunque se desconozca la identidad del constituyente. De esta manera, los constituyentes químicos nuevos o desconocidos se pueden detectar, reconocer subsecuentemente e identificar finalmente.

60 La relación padre/hijo también se puede extender para describir la relación entre componentes separados (por

ejemplo, componentes que se eluyen de la etapa de cromatografía) e iones detectados en la MS primaria, e incluso a la relación entre la muestra a analizar y los componentes separados.

Además, los resultados del análisis en la base de datos **122** de resultados pueden incluir información que describa la naturaleza general de los resultados del análisis u otros metadatos. Los ejemplos incluyen: el número de barridos primarios realizados durante un análisis; el número de barridos secundarios realizados durante un análisis; el porcentaje de barridos secundarios realmente realizados frente a barridos secundarios que se podrían haber realizado; el número de barridos secundarios realizados que estaban dentro del pico de una entidad química identificada; el porcentaje de barridos secundarios realizados que estaban con el pico de una entidad química identificada; el número de picos registrados durante un análisis; el número de picos para los que se ha realizado un barrido secundario; el porcentaje de picos para los que se ha realizado un barrido secundario; el número de picos que tienen más de un barrido secundario asociado; el porcentaje de picos que tienen más de un barrido secundario asociado; el área del pico más grande para el que no se realizó un barrido secundario; y el área del pico más pequeño para el que se realizó un barrido secundario.

El módulo **124** de análisis determina los constituyentes químicos de la muestra basado en una comparación de una o más características de la muestra con la información sobre las entidades químicas almacenadas en la librería química **126**. En una realización, la comparación se basa tanto en la información de retención como en la información de los picos. La información almacenada en la librería química **126** puede incluir tiempo de retención, índice de retención, masas observadas en barridos primarios, incluidos aductos, relaciones isotópicas, fragmentación en origen e intensidades relativas de los anteriores. Las entradas de la librería se pueden organizar en una estructura de árbol con datos de fragmentos, subfragmentos y sub-subfragmentos, por ejemplo, datos de iones padre-hijo generados por MSⁿ, rastreables a cualquier ion, y en los que los iones se pueden identificar como constituyentes químicos de moléculas, incluidos aductos o isótopos. Las entradas de la librería también pueden incluir información estructural, propiedades físicas, lista de patrones físicos, enlaces a bases de datos de productos químicos públicos, enlaces a varias entradas de librerías y enlaces a datos reales de instrumentos sobre productos químicos patrón. La expresión "entrada de librería autenticada" se refiere a una entrada de librería que contiene información sobre una entidad química de identidad indiscutible que se ha analizado usando el instrumento real.

En una realización, la librería química **126** se puede usar para almacenar información sobre un constituyente químico desconocido o no identificado dentro de una muestra. La información sobre el ion desconocido, tal como su tiempo de retención, relación masa/carga y otra información, se puede almacenar para su subsecuente comparación durante el análisis de otra muestra. De esta manera, los iones hasta ahora desconocidos se pueden detectar e identificar subsecuentemente durante una serie de análisis. A diferencia de los ensayos químicos convencionales, que analizan una muestra frente a un número finito de constituyentes químicos conocidos, el tema descrito aquí se puede usar para detectar y finalmente identificar todos y cada uno de los constituyentes químicos, incluso entidades químicas previamente desconocidas, de una mezcla compleja.

El módulo **124** de análisis está configurado para determinar la composición de la muestra basándose en una comparación de uno o más conjuntos de información de tres fuentes de información: 1) datos de separación, tales como la ventana de retención (tiempo de retención, índice de retención); 2) masa de iones moleculares en el barrido de MS primaria; y 3) patrón de fragmentación del barrido de MS secundaria (es decir, MS/MS o MSⁿ).

En una realización, los resultados del análisis y la información sobre entidades químicas se pueden almacenar en una estructura de base de datos relacional. Las figuras 2A a 2D ilustran estructuras de datos ejemplares para almacenar información de resultados en la base de datos **122** de resultados, y las Figuras 2E y 2F ilustran estructuras de datos ejemplares para almacenar información sobre entidades químicas en una librería química **126** según realizaciones del tema descrito aquí.

La figura 2A ilustra una estructura de tabla ejemplar para almacenar los resultados de un barrido particular. Cada entrada en la tabla "MBZR_SCANS" incluye información tal como el tiempo de retención, el número de barrido, la masa y la matriz de datos de intensidad.

La Figura 2B ilustra una estructura de tabla ejemplar para modelar la estructura de árbol de espectrometría de masas con enlaces a los datos de barrido. Cada entrada en la tabla "CHRO_ON_TREES" incluye información tal como la identidad de un nodo padre, la masa de un ion de enlace, información de retención y una referencia a los datos de barrido.

La Figura 2C ilustra una estructura de tabla ejemplar para almacenar información de pico. La tabla de picos "MBZR_PEAK" puede contener picos cromatográficos caracterizados por la masa, el tiempo de retención o el índice de retención, el área debajo del pico y otras características de pico menores tal como el ruido. Por ejemplo, un solo análisis puede producir un conjunto de espectros de masas que tienen un cierto número, *P*, de picos detectables, en cuyo caso las entradas *P* se pueden añadir a la tabla de picos, una entrada por pico detectado.

La Figura 2D ilustra una estructura de tabla ejemplar para organizar conjuntos de picos relacionados cromatográficamente. Cada entrada en la tabla "MBZR_COMPONENT" puede asociar un constituyente químico a picos detectados a un tiempo de retención particular en uno o más barridos.

Las figuras 2E y 2F ilustran estructuras de tabla ejemplar para entradas en la librería química **126** según una realización del tema descrito aquí. En una realización, la información de la molécula, tal como el nombre, la estructura, los compuestos, los puntos de fusión, etc., se puede almacenar por separado de la información de la entidad química, tal como RT/RI, el tipo de análisis (por ejemplo, LC +/-, MS +/-, MSⁿ), masas (por ejemplo, M + H, 2M + H, fragmentos de iones, aductos) e indicadores de información de fragmentos. Una entidad química, si se identifica, puede apuntar a la molécula de referencia.

La figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento ejemplar para determinar la composición de los constituyentes químicos en una mezcla compleja según una realización del tema descrito aquí.

En el bloque **300**, los datos de cromatografía y espectrometría de masas de una muestra se generan usando un cromatógrafo y un espectrómetro de masas. Los datos generados incluyen información de pico e información de retención. En la realización ilustrada en la Figura 1, una muestra inyectada en el puerto **110** de entrada de muestra se eluirá a través de la columna **112**. Si el cromatógrafo **102** es una forma de cromatógrafo de líquidos, tal como UHPLC, el ionizador **114** puede ser un dispositivo de ionización por electropulverización (ESI), que ioniza simultáneamente el efluente y convierte el efluente de fase líquida a fase gaseosa. Las partículas ionizadas entran de este modo en el espectrómetro de masas **104**. En una realización, las partículas ionizadas pasan a través de anillos de enfoque **116** y dentro de la sección del analizador de masas del espectrómetro de masas **104**, tal como a través de una trampa **118** de iones de cuadrupolo y en el detector **120**.

En el bloque **302**, los datos generados de cromatografía y espectrometría de masas se recogen y almacenan. Por ejemplo, la información de pico, tal como la intensidad, junto con la información de retención, tal como el tiempo de retención y el índice de retención, se pueden registrar en la base de datos **122** de resultados.

Se pueden realizar múltiples análisis de cromatografía y/o espectrometría de masas en una muestra, y los datos se pueden recoger y almacenar para su análisis. Por ejemplo, una muestra se puede someter a una cromatografía de líquidos tanto ácida como básica, es decir, una cromatografía de líquidos que usa una fase móvil que fomenta la creación de iones positivos o negativos, respectivamente. Una muestra se puede someter a espectrometría de masas tanto de iones positivos como negativos. Se pueden realizar múltiples análisis en la misma muestra. Todos los datos descritos anteriormente se pueden almacenar en la base de datos **122** de resultados.

En una realización, el sistema **100** está configurado para realizar MS en tándem. Como se usa aquí, la expresión "MS en tándem" se refiere a cualquier técnica en la que una molécula, ion o entidad química padre para los que se conocen datos de espectrometría de masas se fragmenta adicionalmente y se recoge información de espectrometría de masas para los fragmentos. Esto incluye cualquier técnica mediante la cual todos los fragmentos de una molécula determinada se adscriben a esa molécula vía algún procedimiento que se produce basado en el funcionamiento interno del dispositivo. Como se usa aquí, las expresiones "MS en tándem" y "MS multietapa" son sinónimos. Por ejemplo, el sistema **100** puede realizar una verdadera MS en tándem por medio de una trampa de iones, o puede realizar un equivalente a una verdadera MS en tándem mediante el uso de una MS de triple cuadrupolo, o mediante cualquier técnica que permita el aislamiento y fragmentación adicional de una masa individual.

Se puede apreciar fácilmente que la espectrometría de masas (o MS en tándem) se puede realizar en todos y cada uno de los constituyentes químicos separados que se eluyen de la columna **112**, pero también que la espectrometría de masas se puede realizar en solo un subconjunto de los componentes químicos de la muestra a medida que emergen de la columna **112**, según los objetivos de los análisis definidos por el usuario y realizados por el sistema **100**.

En el bloque **304**, un constituyente químico de la muestra se determina comparando los resultados del análisis con una librería de información que indica las características de las entidades químicas, tal como una librería química **126**. En una realización, el módulo de análisis **124** puede hacer una mejor conjetura en cuanto a la identidad de la entidad química representada por un pico, basándose en la coincidencia de las características enumeradas anteriormente. De esta manera, un pico puede estar asociado con una entidad listada en la librería química **126**. En una realización, la entidad asociada con el pico puede ser un nodo en un árbol de iones que describe las relaciones padre-hijo entre iones. En una realización, el pico se puede asociar con una lista de barridos cuyos datos mostraban el pico.

En el bloque **306**, una indicación de un componente químico de la muestra está disponible en forma accesible para un ser humano. En una realización, la interfaz **128** de usuario puede proporcionar una indicación visual del componente químico. Por ejemplo, la UI **128** puede mostrar resultados de análisis que muestren constituyentes químicos que se han detectado o identificado. Alternativamente, la interfaz de usuario **128** puede generar impresiones de gráficos, texto o Braille; puede generar audio, tal como voz generada por ordenador; o puede generar correos electrónicos, mensajes de texto o archivos de ordenador, tales como documentos de texto, hojas de cálculo, bases de datos, etc.

Los sistemas y métodos descritos anteriormente tienen varias ventajas sobre los sistemas y métodos convencionales. Primero, a diferencia de los sistemas convencionales de cromatografía + espectrometría de masas, que intentan identificar los componentes químicos representados por un pico usando solo los datos del pico, el módulo de análisis **124** realiza una comparación basada tanto en la información de picos como en la información de retención. Al considerar el tiempo de retención / índice de retención de un pico, el módulo de análisis **124** puede

reducir significativamente su espacio de búsqueda, eliminando moléculas que se sabe que tienen información de retención distinta de la información de retención medida para el pico en cuestión. Además, debido a que una molécula puede tener un tiempo de retención para un análisis de LC + y un tiempo de retención diferente para un análisis de LC-, si una muestra muestra picos en los lugares esperados para diferentes tipos de análisis de LC, existe una mayor confianza en que la muestra contiene la molécula en cuestión.

De manera similar, debido a que el módulo **124** de análisis puede considerar no solo múltiples análisis de diferentes tipos, sino también realizar espectrometría de masas en tándem o multietapa, la gran cantidad de datos producidos por los análisis puede coincidir no solo con moléculas padre, sino también con moléculas hijo o iones u otros fragmentos, también. Esto también da lugar a una mayor confianza de que el constituyente químico dentro de la muestra se ha identificado correctamente.

En segundo lugar, la librería de información **126** contiene datos auténticos, es decir, datos que fueron generados por la herramienta de separación y el espectrómetro de masas usando un estándar de referencia. A diferencia de los datos sintéticos, que son datos generados *in silico*, por ejemplo, basados en un comportamiento hipotético o modelado, los datos auténticos se basan en resultados registrados usando el mismo método de análisis en el mismo equipo que se usa para analizar la muestra. De este modo, para una molécula en particular, la información de la librería para esa molécula coincidirá más estrechamente con los resultados del análisis para una muestra que contiene esa molécula. Esto es particularmente importante para los laboratorios o establecimientos que han ajustado su sistema, tal como usando una composición de fase móvil personalizada para LC positiva y otra composición de fase móvil personalizada para LC negativa, por ejemplo.

En tercer lugar, la librería de información puede incluir datos de cromatografía y espectrometría de masas para entidades químicas no identificadas, así como para entidades químicas identificadas. Aunque en la realización ilustrada en la Figura 1, los datos **122** de resultados se muestran separados de la librería química **126**, las realizaciones alternativas pueden usar una sola base de datos, tabla, etc., para almacenar los datos de resultados y los datos de la librería juntos. Incluso si los datos de los resultados están conceptualmente separados de los datos de la librería, como se muestra en la Figura 1, el módulo **124** de análisis se puede configurar para detectar que un pico desconocido, aún no identificado, sigue apareciendo en la base de datos **122** de resultados, y crear una entrada para la molécula misteriosa en la librería química **126**. De esta manera, el sistema **100** es capaz de informar de la presencia o ausencia de esta molécula misteriosa aunque se desconozca la identidad de la molécula. El sistema **100** puede informar de la alineación de iones sobre un conjunto de muestras y puede identificar y clasificar los iones. Por ejemplo, el módulo **124** de análisis puede comparar iones con una librería a nivel MSⁿ en todos los iones, y señalar para revisión subsecuente por un usuario o para procesamiento subsecuente por el sistema **100** cualquier ion que se considere.

Esta capacidad de realizar análisis no específicos, tal como la detección inicial y el reconocimiento subsecuente de metabolitos desconocidos, tiene enormes beneficios. Por ejemplo, en un análisis metabólico de células con y sin cáncer, si los resultados del análisis muestran que las células cancerosas casi siempre contienen alguna molécula misteriosa, mientras que las células sanas no, esto da una dirección importante a la investigación para la detección o el tratamiento de ese cáncer.

La determinación de la composición de la muestra incluye mostrar información de la librería para una entidad particular junto con los resultados del análisis para que un usuario pueda realizar una comparación visual de los dos, o confirmar visualmente la exactitud de la comparación realizada por el sistema. La UI **128** puede permitir que un usuario realice un primer análisis de una muestra y vea los resultados del primer análisis.

Las figuras 4A-4G son capturas de pantalla de información que se muestra a un usuario vía la UI **128**, según una realización del tema descrito aquí. En las realizaciones ilustradas en las Figuras 4A-4G, se supone que la técnica de separación es alguna forma de cromatografía, y la información de la separación incluye el tiempo de retención y/o el índice de retención. Se pretende que esto sea una realización de un ejemplo ilustrativo, y no es una limitación del tema descrito aquí.

La figura 4A es una captura de pantalla que muestra información sobre una entrada de librería en la librería química **126** como se muestra a un usuario vía la UI **128**. La figura 4A muestra una ventana **400** titulada "Chemical Inventory", que incluye un panel **402** de búsqueda en la parte superior izquierda, un panel **404** del navegador de la librería en la parte inferior izquierda y un panel **406** de entrada a la librería en el lado derecho de la ventana **400**. Un usuario puede usar el panel **402** de búsqueda para buscar en las diversas librerías de información. Un usuario puede usar el panel **402** del navegador de la librería para navegar por varias bases de datos o librerías de información. En la realización ilustrada en la Figura 4A, el panel **406** de librería muestra la librería química **126** - denominada "LIMS" en este ejemplo - organizada en una estructura de árbol jerárquica. Aunque la estructura de la librería química **126** se muestra en el panel **406** de la librería como una jerarquía de carpetas (directorios) que contienen subcarpetas (subdirectorios) y entidades (archivos), la estructura real de la librería no se limita a una implementación de archivo/directorio, sino que se puede implementar como archivos, directorios, una base de datos, datos almacenados en memoria volátil o no volátil, disco o dispositivos de almacenamiento de memoria, discos compactos u otros medios de almacenamiento y/u organización de datos, en cualquier combinación. En la realización ilustrada en la Figura 4A, la librería química (LIMS) **126** incluye una librería de información sobre productos químicos individuales (Chemicals) **408**, enlaces a bases de datos públicas o datos extraídos de ellas

(Public DB) **410**, y una librería (Library) **412** de entidades químicas autenticadas e información sobre entidades químicas reconocidas pero aún no identificadas.

En una realización, Chemicals **408** puede incluir información sobre cada entidad química individual que no varía según la técnica de separación o espectrometría de masas usada. Tal información puede incluir estructura molecular, fórmula molecular, clasificación y nombre o nombres estándar. En contraste, Library **412** puede incluir información sobre cada entidad química individual que depende de la técnica de separación o espectrometría de masas usada, tal como su tiempo de retención. Por ejemplo, la misma entidad química puede tener tiempos de retención completamente diferentes dependiendo de si se usó un cromatógrafo de gases o líquidos, si la fase móvil usada durante la etapa de separación fue ácida o básica, etc. En estas realizaciones, los datos específicos del equipo se pueden almacenar en la Library **412** mientras que las características intrínsecas de la entidad química se pueden almacenar en Chemicals **408**. En una realización, las entradas en Chemicals **408** y Library **412** pueden hacer referencias cruzadas entre sí y ambos pueden hacer referencias cruzadas de entradas en Public DB **410** u otros subcomponentes de LIMS **126**.

En la realización ilustrada en la Figura 4A, Library **412** está organizada en múltiples sub-librerías, **414**, **416**, y **418**, representando cada una un tipo de análisis o combinación de equipo. Por ejemplo, la sub-librería **414** puede contener resultados autenticados de entidades químicas que se han separado mediante cromatografía de gases, mientras que la sub-librería **416** puede contener resultados autenticados de entidades químicas que se han separado mediante cromatografía de líquidos de ultra alta presión. La sub-librería **418** puede contener información sobre cromatografía y espectrometría de masas que ha sido recogida pero aún no autenticada, etc. Cada sublibrería puede contener información sobre entidades químicas conocidas y desconocidas **420**. En la Figura 4A, se ha seleccionado la entidad química conocida (+)-catequina, en lo sucesivo denominada simplemente "catequina".

En la realización ilustrada en la Figura 4A, el panel **406** de librería muestra información para la entidad química seleccionada catequina. Puede haber varios tipos de información asociada con la entidad química **420**, que se pueden agrupar visualmente en categorías amplias, tales como información sobre la identidad de la entidad química **422**, información cromatográfica de la entidad química **424**, e información de espectrometría de masas para la entidad química, tanto en forma de tabla **426** como en forma gráfica **428**.

Dentro de la información **422** de identidad química, la identidad de una entidad química puede incluir su nombre de compuesto, Library ID y Compound ID. En una realización, Library ID y Compound ID se usan para identificar de forma inequívoca la entidad química dentro de la librería química **126**, mientras que el nombre de compuesto es el nombre informal o común, que se usa para facilitar la lectura. Los campos Set Compound Name y Chemical Name se usan para elegir entre potencialmente múltiples nombres informales. Los campos Chemical Report Name y Library Repor Name permiten al usuario elegir qué nombre se usará cuando se haga referencia a la entidad en los informes químicos generados y los informes de la librería, respectivamente.

La información de cromatografía **424** para la entidad química puede incluir su tiempo de retención (RT) y su índice de retención (RI), y también puede incluir la ventana de RT y la ventana de RI usadas durante el procedimiento de identificación. Por ejemplo, la catequina tuvo un tiempo de retención (RT) de 2.42 con una ventana de tiempo de retención de 2 y un índice de retención (RI) de 2493 con una ventana de índice de retención de 25. En la realización ilustrada en la Figura 4A, la fuente de la información para la entrada de la librería se indica en los campos Group Name grupo y Origin. El Group Name identifica el análisis particular que generó los datos. Un análisis se denomina aquí "inyección", en referencia al acto de inyectar una muestra de la sustancia a analizar en el puerto de entrada del cromatógrafo. Origin hace referencia al tipo de software usado para crear la entrada e indica que los datos provienen de un análisis real, por ejemplo. El campo Confidence indica una confianza relativa de que la entidad química es realmente la que se ha identificado que es. Por ejemplo, un valor de confianza de 100 indica una alta confianza de que los resultados registrados por el sistema y almacenados en la entrada de la librería son indicativos de la entidad química catequina. Un valor de confianza puede establecerse en 0, en cuyo caso la entrada en la librería química **126** no se considerará durante el proceso de comparación, es decir, el proceso mediante el cual una sustancia que se analiza se compara con candidatos potenciales en la librería química **126**.

Como se indicó anteriormente, el tema descrito aquí incluye la capacidad de realizar análisis no específicos. Esto significa que un constituyente químico se puede detectar y reconocer subsecuentemente, aunque no se pueda identificar. En este caso, los campos Library ID y Compound ID contendrán un valor, pero el campo Compound Name puede estar vacío. Un valor de Confidence de menos de 100 puede indicar que la entidad química misteriosa ha sido reconocida sin ambigüedad pero aún no identificada.

La información **426** de espectrometría de masas se puede organizar visualmente en varias pestañas. En la realización ilustrada en la Figura 4A, la pestaña "Mass" muestra una tabla de información de masas que contiene información de espectrometría de masas recogida durante una o más inyecciones. La pestaña "Public DB" muestra información recogida o disponible en bases de datos públicas, que pueden contener una amplia variedad de información. Por ejemplo, la pestaña Public DB puede incluir información de espectrometría de masas recogida o disponible en bases de datos públicas de MS u otros tipos de información de otras bases de datos públicas. La tabla de información de masas puede incluir una lista de las masas observadas en los barridos primarios y puede incluir no solo la masa del ion primario, sino también la masa de variantes tales como los aductos (m+H, m+Na, 2m+H), moléculas que contienen

isótopos (por ejemplo, C-13, Cl-35, Cl-37) y fragmentos en la fuente esperados o que ocurren comúnmente. En la realización ilustrada en la Figura 4A, la tabla de información de masas incluye información para múltiples variantes de catequina, una variante por fila. La información mostrada en la Figura 4A son datos de MS primaria, pero un signo más ("+") en el extremo izquierdo de una fila indica que los datos de MS secundaria también están disponibles. La visualización de datos de MS secundaria se describe en la Figura 4B, a continuación.

Las variantes usan la siguiente convención de nomenclatura. Una "m" minúscula simboliza la entidad química, mientras que "m+H" simboliza un ion creado al unir un protón, que en realidad es un átomo de hidrógeno (símbolo atómico "H") despojado del electrón externo, a la entidad química. Una "M" mayúscula simboliza un fragmento o un compuesto que incluye la entidad química. Por ejemplo, "M-151" se refiere a un fragmento en origen de la entidad química que ha perdido 151 unidades atómicas en átomos de su estructura molecular, mientras que "M+16" se refiere a un compuesto que comprende la entidad química a la que se han añadido 16 unidades atómicas a su molécula. Los símbolos entre corchetes indican la presencia de isótopos dentro de la molécula. Por ejemplo, "m+H [C13-1]" se refiere a un ion en el que un átomo de carbono (número atómico 12) ha sido reemplazado con el isótopo de carbono-13, y "m+H [C13-2]" se refiere a un ion en el que dos átomos de carbono han sido reemplazados por isótopos de carbono 13.

La información para cada ion, mostrada como columnas dentro de cada fila, puede incluir una columna de masa, que muestra la masa de la variante, y una columna de ventana de masa. La ventana de masa es el error admisible dentro de la entidad de librería que se puede considerar como una coincidencia potencial con un constituyente químico detectado. La columna de relación de masa indica la proporción relativa de una variante que tiene uno o más isótopos con respecto a la población en su conjunto. La columna 'Quant_mass' (masa cuantificada) indica qué variantes tendrán sus masas incluidas en el resumen de información para la entidad química (por ejemplo, catequina). La columna de ponderación se usa durante el procedimiento de comparación, lo que permite al usuario ajustar la sensibilidad del procedimiento de comparación. La columna de nombre es un campo descriptivo usado para hacer la información de masa más legible por seres humanos.

Se muestra en la parte inferior del panel **406** de la librería la información de masa mostrada en forma de gráfico **428**, con las intensidades relativas de los iones en el eje Y y la masa en el eje X obtenidas de los datos tabulares mostrados en **426**.

La figura 4B es una captura de pantalla que muestra más información sobre una entrada de librería en una librería química **126** como se muestra a un usuario vía la UI **128**. En la Figura 4B, los datos de MS primaria para un ion que tiene una masa de 291.1 se han expandido para mostrar los datos de MS secundaria para ese ion. En la realización ilustrada en la Figura 4B, el signo más en el extremo izquierdo de la fila ha cambiado a un signo menos ("-") para indicar que los datos de MS primaria se han expandido. Aunque solo se muestra un nivel de datos de MS secundaria en la Figura 4B, los datos de MS de orden superior también pueden estar disponibles y mostrarse así. El gráfico de información de masas **428** ahora muestra los datos de MS secundaria, en los que dos variantes que tienen una relación de masa alta, una variante con una masa de 123.1 y la otra que tiene una masa de 139.1, se pueden ver como los dos picos más altos en el gráfico.

Las figuras 4A y 4B muestran información almacenada para entradas en Library **412**. La Figura 4C muestra la información almacenada para las entradas en Chemicals **408**.

La figura 4C es una captura de pantalla que muestra información estructural y propiedades físicas asociadas con una molécula en la librería química **126**. En una realización, una entrada en Chemicals **408** puede incluir información general **430** tal como ID química, nombre químico, nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), clasificación, información física y propiedades físicas, y detalles químicos como la fórmula molecular. Chemicals **408** puede incluir enlaces **432** para hacer referencias cruzadas de la entidad química a la información en Library **412** y Public DB **410**. Una entrada en Chemicals **408** puede incluir sinónimos **434** para la entidad química, y puede contener información estructural **436**, tal como un diagrama molecular de la molécula. Al usuario también se le presentarán otros detalles **438**, tales como listas de patrones físicos de los que se puede obtener la sustancia, anotaciones, palabras clave que se pueden usar como términos de búsqueda y cualquier otro tipo de información que se pueda incluir como anexo.

Las figuras 4A a 4C ilustran los tipos de información almacenada en la librería química **126** que puede ser vista y explorada por un usuario. Las figuras 4D a 4G muestran cómo un usuario puede usar el sistema para comparar los datos registrados para una muestra que se está analizando con entidades de librería química **126**, ya sea durante una etapa de comparación manual o para revisar los resultados de un algoritmo de comparación automático.

La figura 4D es una captura de pantalla que muestra los datos de resultados recogidos de una o más inyecciones. En una realización, un panel **440** de resultados proporciona una lista de desplazamiento de inyecciones que se realizaron, que muestra el nombre de la muestra, la fecha en que se adquirieron los datos (por ejemplo, la fecha en que se realizó la inyección), el nombre del archivo que contiene la información asociada con la inyección, la identificación del cliente y otra información asociada con una inyección particular. En la realización ilustrada en la Figura 4D, se selecciona la fila superior visible en la lista y los datos asociados con esa inyección se muestran en forma tabular en el panel **442** de detalles y en forma gráfica en el panel **444** de gráficos que ocupa los 3/4 inferiores

de la Figura 4D. A medida que el usuario se desplaza por la lista de inyecciones en el panel **440** de resultados los datos mostrados en el panel **442** de detalles y panel **444** de gráficos cambiarán en consecuencia, para mostrar los datos asociados con la inyección actualmente seleccionada dentro del panel **440** de resultados.

5 En una realización, el panel **442** de detalles puede incluir una serie de pestañas para organizar los datos asociados con la inyección y mostrar los datos asociados al usuario en forma comprensible para el usuario o en una forma que mejore la capacidad del usuario para comprender, adquirir y usar los datos. En la realización ilustrada en la Figura 4D, el panel **442** de detalles actualmente muestra la pestaña "Hits", que presenta al usuario una lista de las entidades químicas que el algoritmo de comparación ha determinado que coinciden mejor con los datos de cromatografía y espectrometría de masas recogidos para esa inyección, en lo sucesivo denominados "datos de inyección". En otras palabras, la pestaña Hits muestra la mejor suposición del sistema en cuanto a la identidad de los componentes dentro de la muestra que se analiza. En una realización, esta lista de componentes probables se puede presentar en forma de tabla, enumerando el nombre de la entidad química junto con sus datos de cromatografía y espectrometría de masas.

10 En una realización, en respuesta a la selección de una de las inyecciones enumeradas en el panel **440** de resultados, el sistema **100** puede mostrar los datos de inyección en el panel **444** de gráficos. En una realización, el panel **444** de gráficos puede mostrar todos o solo una parte de los datos de inyección. Por ejemplo, el panel **444** de gráficos puede mostrar solo el subconjunto de datos de inyección en el que el algoritmo de comparación basó su determinación de la identidad del componente seleccionado dentro del panel **442** de detalles. En la realización ilustrada en la Figura 4D, el panel **444** de gráficos contiene tres gráficos separados.

15 El gráfico **446** superior muestra un gráfico de los datos de cromatografía para la inyección seleccionados en el panel **440** de resultados, con tiempo de retención o índice de retención como eje X e intensidad como eje Y. El gráfico **446** superior muestra los datos de cromatografía en forma de componentes. Un componente es una barra que representa una colección de picos cromatográficos con propiedades cromatográficas similares. Por ejemplo, un componente puede contener una o más sustancias no relacionadas que se coeluyen. El gráfico **446** superior no muestra ninguna información sobre las masas contenidas en los componentes que se eluyeron en un tiempo de retención particular. En una realización, el usuario puede optar por mostrar la información en forma de tabla **448**, como se muestra en la Figura 4D. La presentación de la misma información en forma de tabla permite al usuario ver la información de los picos con más detalle y puede permitir al usuario detectar picos que de otro modo serían demasiado pequeños para distinguirlos en el formato de gráfico. Aunque el gráfico **446** superior presenta los picos como columnas idealizadas de anchura fija, los datos de cromatografía sin procesar pueden ser un pico con una forma, incluida la altura, la anchura de la base y el área. Estos detalles se pueden incluir en la forma de tabla **448** de los datos. El título del gráfico **446** superior indica que se ha seleccionado un componente a $RT = 0.6777$. Esto también se refleja en forma de tabla **448**, en la que se ha seleccionado la información a $RT = 0.68$.

20 En la realización ilustrada en la Figura 4D, el gráfico **450** central muestra datos de MS primaria para un componente en particular o una ventana de tiempo de retención. Como el título mostrado en la parte superior del gráfico **450** central indica, el gráfico **450** central muestra datos de espectrometría de masas para el quinto componente. El gráfico **450** central muestra datos de MS primaria para este quinto componente, con masa en el eje X e intensidad relativa en el eje Y. A medida que el usuario se desplaza de un componente a otro por los datos cromatográficos que se muestran en el gráfico **446** superior, el contenido del gráfico **450** central cambiará para mostrar los datos de MS primaria para el componente seleccionado actualmente en el gráfico **446** superior. Esto a su vez provocará que **442** muestre 'hits' y **452** muestre la información correspondiente de Library.

25 En la realización ilustrada en la Figura 4D, el gráfico **452** inferior muestra datos de MS primaria para una entrada en la librería química **126**. Como los datos de MS primaria mostrados en el gráfico **450** central, el gráfico **452** inferior muestra un gráfico con masa en el eje X e intensidad relativa en el eje Y. En este ejemplo, uno de los "hits" enumerados en el panel **442** de detalles se ha seleccionado, ya sea de forma automática o por parte del usuario, en este caso la entidad química carnitina. En el gráfico **452** inferior, se muestran los datos de MS para la entidad química carnitina, como se puede ver en el título mostrado en la parte superior del gráfico **452** inferior. La carnitina puede haber sido seleccionada por el algoritmo de comparación como el candidato más probable para la sustancia que se eluyó a $RT = 0.6777$, o el usuario puede haber seleccionado carnitina manualmente. El usuario puede de este modo comparar los datos recogidos durante la inyección en el gráfico **450** central con los datos primarios de la entrada de la librería en el gráfico **452** inferior, ya sea para verificar la precisión de los resultados de la comparación o para realizar una comparación manual de los datos de MS primaria de la inyección con los datos de MS primaria asociados con una entidad en la librería química **126**.

30 Aunque la realización ilustrada en la Figura 4D muestra datos en forma de tabla solo para el gráfico **446** superior, en una realización, los datos se pueden mostrar en forma de tabla para cualquier gráfico, incluido el gráfico **450** central y el gráfico **452** inferior. Además, el panel **444** de gráficos puede contener cualquier número de gráficos y no se limita a solo tres gráficos, como se ilustra en la Figura 4D.

35 En una realización, los datos de pico dentro de los datos de MS primaria mostrados en el gráfico **450** central pueden estar codificados por colores para indicar al usuario que hay datos de MS secundaria disponibles. El usuario puede seleccionar el pico, por ejemplo, haciendo clic en un pico dentro de los datos de MS primaria mostrados en el gráfico

450 central, seleccionar una entrada de los datos mostrados en forma de tabla, etc. En respuesta, el sistema **100** puede mostrar los datos de MS secundaria asociados con el pico seleccionado en los datos de MS primaria. En la realización ilustrada en la Figura 4D, los datos de MS primaria para el componente nº 5 incluyen varios picos que representan sustancias de varias masas, teniendo el componente representado por la barra vertical un tiempo de retención de 0.6777. En este ejemplo, el pico que indica la presencia de un ion que tiene una masa de 162.2 tiene asociados datos de MS secundaria. De este modo, un usuario puede "profundizar" en este pico para mostrar los datos de MS secundaria. Un ejemplo de esto se muestra en la Figura 4E.

La figura 4E es una captura de pantalla que muestra datos de MS secundaria asociados con una inyección. En una realización, la selección de un pico de MS primaria puede activar el sistema **100** para mostrar datos de MS secundaria ya recogidos para ese pico. Por ejemplo, el usuario puede usar la UI **128** para identificar un pico para el que el usuario desea ver información de la librería química **126**. En la realización ilustrada en la Figura 4E, el gráfico **450** central muestra datos de MS secundaria asociados con el ion que tiene una masa de 162.2 en el tiempo de retención 0.7046 en la MS primaria, como se puede ver en el título en la parte superior del gráfico **450** central. El gráfico **452** inferior muestra los datos de MS secundaria asociados con el ion correspondiente, es decir, que tiene una masa de 162.2, de la entidad seleccionada de la librería química **126**.

En una realización, de esta manera, el usuario selecciona un pico de cromatografía que se muestra en el gráfico **444** superior, lo que hace que los datos de MS primaria para ese pico de cromatografía se muestren en el gráfico **450** central. Un usuario a continuación puede seleccionar un pico de MS primaria en el gráfico **450** central, lo que hace que los datos de MS secundaria para ese pico de MS primaria se muestren en el gráfico **450** central. Al mismo tiempo, el sistema **100** puede mostrar la entidad correspondiente en la librería química **126** en el gráfico **452** inferior. Cuando el gráfico **450** central muestra datos de MS primaria para una inyección, el gráfico **452** inferior puede mostrar datos de MS primaria para una entrada en la librería química **126**. Cuando el gráfico **450** central muestra datos de MS secundaria para una inyección, el gráfico **452** inferior puede mostrar datos de MS secundaria para la entrada en la librería química **126**. A medida que el usuario se desplaza por los datos en el gráfico **450** central, los datos que se muestran en el gráfico **452** inferior cambian. En otras palabras, en una realización, el gráfico **450** central y el gráfico **452** inferior están sincronizados, en la que un cambio en el gráfico **450** central provoca un cambio correspondiente en el gráfico **452** inferior. De esta manera, cuando un usuario navega por los datos de inyección, el sistema **100** puede mostrar automáticamente los datos pertinentes de la librería.

Aunque solo se muestran dos niveles de datos de MS en las Figuras 4D y 4E, el mismo concepto se puede extender para permitir que el usuario genere y/o acceda a datos de MS de órdenes superiores, y no se limita solo a datos de MS primaria y secundaria. En una realización, un usuario puede acceder a datos de MSⁿ vía ratón, menú o rueda de desplazamiento.

En una realización, un usuario puede usar un ratón para hacer clic en un pico en cualquiera de los gráficos de resultados, provocando que el sistema **100** muestre la información de la librería equivalente para una entidad química de esa localización conocida en el gráfico. En un ejemplo, un usuario puede ver un pico con un índice de retención de X; el usuario puede hacer clic en el pico, activando el sistema **100** para registrar el valor del índice de retención, identificar entidades dentro de su inventario de sustancias químicas que tengan el mismo índice de retención y mostrar la información de esas entidades identificadas en su inventario de sustancias químicas. De este modo, un usuario puede usar la IU **128** para navegar por los datos recogidos para la inyección, incluidos los datos cromatográficos, los datos de MS primaria y los datos de MS secundaria, y puede usar la IU **128** para navegar por las entradas en la librería química **126**, ya sea para comparar manualmente las entradas de la librería con los resultados de la inyección o para verificar los resultados del procedimiento de comparación.

En las Figuras 4A ~ 4E, los picos de datos de cromatografía y espectrometría de masas subyacentes se representan como picos o barras idealizados que tienen altura y una mínima o ninguna anchura. Sin embargo, los datos de cromatografía o espectrometría de masas sin procesar describen un pico que tiene una forma y un área. En una realización, un usuario puede acceder a los datos de pico sin procesar. Por ejemplo, la UI **128** se puede configurar de modo que si el usuario coloca el ratón u otro dispositivo señalador sobre una entidad, ya sea un pico en un gráfico o una fila en una tabla, se puede mostrar una ventana emergente que contiene información detallada sobre esa entidad. Esto se muestra en la Figura 4F.

La Figura 4F es una captura de pantalla que muestra datos de separación detallados (por ejemplo, cromatograma), denominados en lo sucesivo datos de "pico". En la Figura 4F, la ventana **454**, titulada "ScanViewer", muestra la forma del pico real detectado durante una inyección. De esta manera, el usuario puede ver información de pico detallada, no solo una línea que representa la intensidad de pico y el tiempo de retención. Dentro de la ventana **454** del visor de barrido, el cuadro **456** de selección de estilo de cromatograma permite al usuario elegir cómo se muestran los datos del pico. El usuario puede mostrar datos de picos para todas las masas detectadas o para un subconjunto de masas detectadas. En una realización, el usuario puede mostrar los picos de interés como picos separados, cada uno en un gráfico o ventana de gráfico separado ("Separate Chro"), representando cada gráfico un valor m/z diferente o un intervalo de valores m/z. Alternativamente, el usuario puede mostrar un solo gráfico en el que los picos que tienen diferentes valores de m/z se superponen entre sí en un gráfico o ventana de gráfico ("Superimposed Chro"), como se muestra en la Figura 4F. El usuario también puede ver los datos sin procesar recogidos ("Separate Raw"), como se muestra en la Figura 4G.

En la realización ilustrada en la Figura 4F, un panel **458** de fuente de barrido muestra la fuente de los barridos a partir de las cuales se recogen y muestran los datos de pico. El usuario puede seleccionar múltiples fuentes de barrido como la fuente para los datos de pico. En la parte inferior de la ventana **454**, el panel **460** de resultados de barrido muestra todos los iones que representan iones en un barrido. En una realización, el usuario puede seleccionar esta lista de barridos de un conjunto de picos cromatográficos mostrados en el gráfico **450** central, o se pueden seleccionar mediante software. Los datos de un pico o picos en particular se muestran en el panel **462** de visualización de picos, localizado en el medio de la ventana **454**. Los símbolos en el pico **464** indican el inicio del pico, la cima del pico y el final del pico. Un punto en la cima **464** puede indicar, usando una forma de punto diferente, codificación de colores u otros medios visuales, la disponibilidad de datos de MS secundaria, o que los datos de MS secundaria para ese punto fueron los datos de MS secundaria usados durante el procedimiento de comparación para identificar el componente químico.

Una leyenda **466** en la esquina superior derecha del panel de visualización de picos indica información para la parte del gráfico indicada por el cursor **468**, que es la línea vertical que cruza el pico cromatográfico **464**. En el ejemplo mostrado en la Figura 4F, la leyenda **466** indica que el pico cromatográfico **468** está situado a 0.71 RT, y que el área para el pico cromatográfico **464** es $1.7349e + 006$. La leyenda **466** también indica que el pico **464** incluye masas en el intervalo de 231.7 a 232.5 AMUs. De este modo, se informa al usuario que el pico **464** que se muestra en la Figura 4F pueden representar iones que tienen diferentes masas pero medidos en barridos primarios que se recogieron en una región de tiempo cerca del pico. Si el usuario selecciona un punto en el pico **464** usando el cursor **468**, los datos de MS primaria se mostrarán en la mitad superior del panel **460** de resultados del barrido. Si los datos de MS secundaria también están disponibles, los datos de MS secundaria se pueden mostrar en la mitad inferior del panel **460** de resultados del barrido.

Aunque la Figura 4F muestra el Scan Viewer operando en el modo "Superimposed Chro", la ventana de datos definida por el usuario (es decir, cuyos límites están determinados por los valores en las columnas "Mass", "Window", "Start" y "End" en la tabla **458**) incluye solo un pico, visto como pico **464**. Si la ventana de datos hubiera sido lo suficientemente grande como para incluir picos de cromatografía adicionales, el panel **462** de visualización mostraría los picos adicionales presentes dentro de la ventana de datos especificada en la fuente de datos o fuentes enumeradas en la tabla **466**.

La figura 4G es una captura de pantalla que ilustra un ejemplo de datos de pico mostrados usando el modo "Separate Raw", como se puede ver en la selección dentro del cuadro **456** de estilo del cromatograma. En la realización ilustrada en la Figura 4G, la UI **128** muestra un gráfico de los datos de pico sin procesar registrados, incluidos los datos del pico que se muestra en la Figura 4F. Los puntos de datos que se muestran en la Figura 4G se pueden organizar visualmente en tres conjuntos o filas horizontales de puntos de datos. El central de los tres conjuntos horizontales de puntos de datos son los datos en bruto a partir de los que se derivó el pico **464** en la Figura 4F. Los conjuntos de puntos de datos horizontales superior e inferior no se incluyeron dentro de la ventana de datos especificada en la Figura 4F.

El gráfico incluye tres dimensiones: tiempo de retención en el eje X, intensidad en el eje Y y masa en el eje Z. En el gráfico de la Figura 4G se puede ver que el pico único de la Figura 4F, que estaba limitado a un intervalo de masa de 231.7 ~ 232.5, representa principalmente solo un ion que tiene una masa de aproximadamente 232 (abarcando la serie central de puntos el gráfico de izquierda a derecha). Sin embargo, el gráfico de la Figura 4G muestra que otros dos iones se eluyeron al mismo tiempo, que tienen masas de aproximadamente 231 y 233, respectivamente (abarcando las series de puntos superior e inferior el gráfico de izquierda a derecha). De este modo, usando esta ventana, un usuario puede ver los datos en una escala de tiempo diferente o cambiar el intervalo de masas que se deben incluir en un pico particular. Por ejemplo, un usuario puede decidir que los datos de los iones que tienen masas de 231 y 233 también se deberían incluir en los datos de pico de la Figura 4F. Alternativamente, el usuario puede determinar que varios iones se combinaron en un solo pico mediante el algoritmo de detección de picos e instruir al algoritmo de detección de picos que excluya algunos de esos iones como espurios, cambiando el intervalo de masa para un pico particular. En resumen, el usuario no solo puede tener acceso directo a los datos de inyección sin procesar, el usuario puede usar esa información para ajustar las decisiones tomadas por el algoritmo de comparación.

Se entenderá que se pueden cambiar varios detalles del tema descrito aquí sin apartarse del alcance del tema descrito aquí. Además, la descripción anterior es únicamente con fines ilustrativos y no con fines de limitación.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la determinación no específica de la composición de constituyentes químicos en una mezcla compleja, comprendiendo el método:

5 generar, usando separación por cromatografía líquida y un espectrómetro de masas (104) y datos de espectrometría de masas de una muestra, en el que los datos de separación incluyen información de pico e información de índice de retención, en el que la información de pico especifica un pico cromatográfico asociado con una relación particular masa/carga que representa la presencia o ausencia de uno o más iones a lo largo de un eje que representa la separación, y en el que los datos de espectrometría de masas incluyen datos de espectrometría de masas primaria y secundaria;

10 recoger y almacenar los resultados del análisis, incluyendo los resultados del análisis los datos de separación y espectrometría de masas generados;

15 determinar un constituyente químico de la muestra mediante la comparación de los resultados del análisis con una librería de información (126) que indica las características de las entidades químicas, en el que la comparación se basa en los datos de separación y espectrometría de masas, en el que la librería de información comprende datos generados por la cromatografía líquida y el espectrómetro de masas, en el que la librería de información contiene datos que fueron generados por la cromatografía líquida y el espectrómetro de masas usando un estándar de referencia, y en el que la librería de información incluye datos de separación y espectrometría de masas para entidades químicas identificadas y no identificadas;

20 determinar una confianza relativa de que una entidad química particular en la librería es lo que se identifica que es; y

25 mostrar, en una interfaz gráfica de usuario (128), una indicación del constituyente químico de la muestra, la confianza relativa de que la entidad química particular en la librería es lo que se identifica que es, e información de la librería para la entidad química particular en la librería junto con por lo menos algunos de los resultados del análisis de modo que un usuario pueda realizar una comparación visual de los dos o confirmar visualmente la exactitud de la comparación.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la información de pico comprende por lo menos uno de:

una intensidad de un pico;

una anchura de la base de un pico;

un tiempo de retención del inicio y final de la base de un pico;

30 una intensidad del inicio y final de la base de un pico;

una anchura de un pico a la mitad de la altura del pico;

un área de un pico;

una simetría de un pico;

un ruido de un pico;

35 una masa asociada con un pico;

una relación masa/carga asociada con un pico;

una asociación de un pico a una entidad en un árbol de iones que describe las relaciones padre-hijo entre iones; y

una lista de barridos asociados con un pico.

40 3. El método de la reivindicación 1 que comprende almacenar, en la librería de información (126), información sobre entidades químicas detectadas pero no identificadas, identificadas como presentes en la muestra.

4. Un sistema (100) para la determinación no específica de la composición de los constituyentes químicos en una mezcla compleja, comprendiendo el sistema:

45 un cromatógrafo (102) líquido para realizar separaciones de constituyentes químicos de una muestra y generar datos de separación, en el que los datos de separación incluyen información de pico e información de índice de retención, y en el que la información de pico especifica un pico cromatográfico asociado con una relación particular masa/carga que representa la presencia o ausencia de uno o más iones a lo largo de un eje que representa la separación;

- un espectrómetro de masas (104) para realizar espectrometría de masas en porciones de los constituyentes químicos separados de la muestra y generar datos de espectrometría de masas, en el que los datos de espectrometría de masas incluyen datos de espectrometría de masas primaria y secundaria;
- 5 una librería de información (126) que indica características de entidades químicas, en el que la librería de información comprende datos generados por el cromatógrafo (102) líquido y el espectrómetro de masas (104), en el que la librería de información (126) contiene datos que fueron generados por el cromatógrafo (102) y el espectrómetro de masas (104) usando un estándar de referencia, y en el que la librería de información (126) incluye datos de separación y espectrometría de masas para entidades químicas identificadas y no identificadas;
- 10 un módulo de análisis (124) adaptado para recibir, recoger y almacenar como resultados del análisis los datos de separación y espectrometría de masas y para determinar un constituyente químico de la muestra mediante la comparación de los resultados del análisis con la librería de información, en el que la comparación se basa en los datos de separación y espectrometría de masas; y para determinar una confianza relativa de que una entidad química particular en la librería es lo que se identifica que es;
- 15 y una interfaz de usuario (128), acoplada al módulo de análisis (124), configurada para mostrar, en una interfaz gráfica de usuario (128), una indicación del constituyente químico de la muestra, una confianza relativa de que una entidad química particular en la librería es lo que se identifica que es y la información en la librería para la entidad química particular en la librería junto con por lo menos algunos de los resultados del análisis para que un usuario pueda realizar una comparación visual de los dos, o confirmar visualmente la exactitud de la comparación.
- 20
5. El sistema de la reivindicación 4, en el que la información de separación incluye un tiempo de retención de un pico.
6. El sistema de la reivindicación 4, en el que la información de pico comprende por lo menos uno de:
- una intensidad de un pico;
- 25 una anchura de la base de un pico;
- un tiempo de retención del inicio y final de la base de un pico;
- una intensidad del inicio y final de la base de un pico;
- una anchura de un pico a la mitad de la altura del pico;
- un área de un pico;
- 30 una simetría de un pico;
- un ruido de un pico;
- una masa asociada con un pico;
- una relación masa/carga asociada con un pico;
- 35 una asociación de un pico a una entidad en un árbol de iones que describe las relaciones padre-hijo entre iones; y
- una lista de barridos asociados con un pico.
7. El sistema de la reivindicación 4, en el que la librería (126) incluye información perteneciente a por lo menos uno de:
- una relación de una entidad padre con los iones hijo de la entidad;
- 40 una relación de una entidad hijo con la entidad padre de la entidad;
- información estructural de una entidad;
- propiedades físicas de una entidad;
- una lista de patrones físicos de una entidad;
- un enlace a una entrada de una base de datos química pública para una entidad;
- 45 un enlace a una segunda librería de información; y

un enlace a los resultados del análisis asociado con una entidad.

8. El sistema de la reivindicación 4, en el que el módulo de análisis (124) está configurado para almacenar, en la librería (126), información sobre una entidad química detectada pero no identificada, identificada como presente en la muestra.
- 5 9. El sistema de la reivindicación 4, en el que la interfaz de usuario (128) está configurada para permitir que un usuario del sistema ponga a disposición en forma accesible para seres humanos datos de espectrometría de masas primaria, seleccione un elemento de interés dentro de los datos de espectrometría de masas primaria y ponga a disposición en forma accesible para un ser humano los datos de espectrometría de masas secundaria asociados con el elemento de interés seleccionado.
- 10 10. El sistema de la reivindicación 4, en el que la interfaz de usuario (128) está configurada para permitir que un usuario del sistema navegue por múltiples conjuntos de datos de resultados de análisis según la relación jerárquica de los datos y navegue por la información asociada con entidades dentro de la librería de información (126) según la relación jerárquica de entidades.
- 15 11. El sistema de la reivindicación 10, en el que la interfaz de usuario (128) está configurada para sincronizar automáticamente la navegación de los datos de los resultados del análisis con la navegación de la información asociada a las entidades, en el que un cambio de una provoca un cambio en la otra.
12. Un medio legible por ordenador que tiene almacenadas en él instrucciones ejecutables por ordenador que, cuando son ejecutadas por el procesador de un ordenador, realizan etapas que comprenden:
- 20 generar, a partir de datos generados usando cromatografía líquida y un espectrómetro de masas, datos de separación y espectrometría de masas de una muestra, en el que los datos de separación incluyen información de pico e información de índice de retención, en el que la información de pico especifica un pico cromatográfico asociado con una particular relación masa/carga que representa la presencia o ausencia de uno o más iones a lo largo de un eje que representa la separación, y en el que los datos de espectrometría de masas incluyen datos de espectrometría de masas primaria y secundaria;
- 25 recoger y almacenar los resultados del análisis, incluyendo los resultados del análisis los datos generados de separación y espectrometría de masas;
- determinar un constituyente químico de la muestra mediante la comparación de los resultados del análisis con una librería de información que indica las características de las entidades químicas, en el que la comparación se basa en los datos de separación y espectrometría de masas, en el que la librería de información comprende
- 30 datos generados por la cromatografía líquida y el espectrómetro de masas, en el que la librería de información contiene datos que fueron generados por la cromatografía líquida y el espectrómetro de masas usando un estándar de referencia, y en el que la librería de información incluye datos de separación y espectrometría de masas para entidades químicas identificadas y no identificadas;
- 35 determinar una confianza relativa de que una entidad química particular en la librería es lo que se identifica que es; y
- 40 mostrar, en una interfaz gráfica de usuario, una indicación del constituyente químico de la muestra, la confianza relativa de que la entidad química particular en la librería es lo que se identifica que es y la información de la librería para la entidad particular en la librería junto con por lo menos algunos de los resultados del análisis para que un usuario pueda realizar una comparación visual de los dos, o confirmar visualmente la exactitud de la comparación.

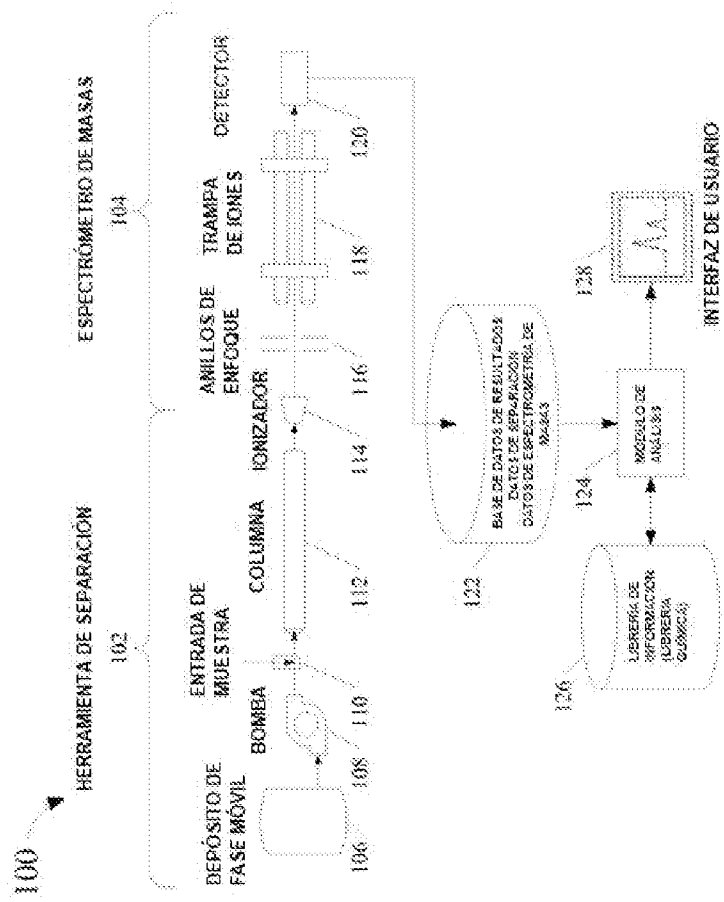
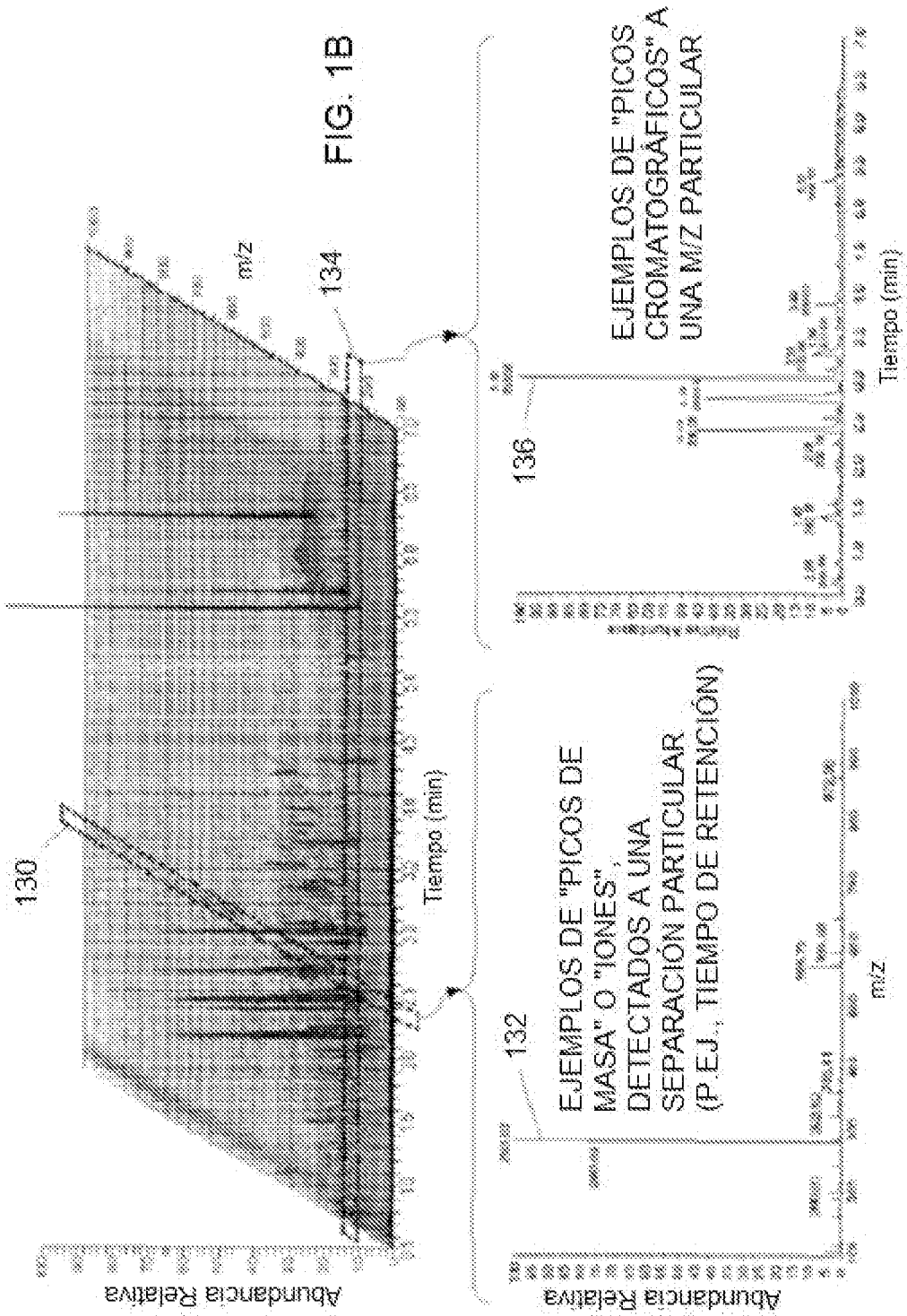


FIG. 1A



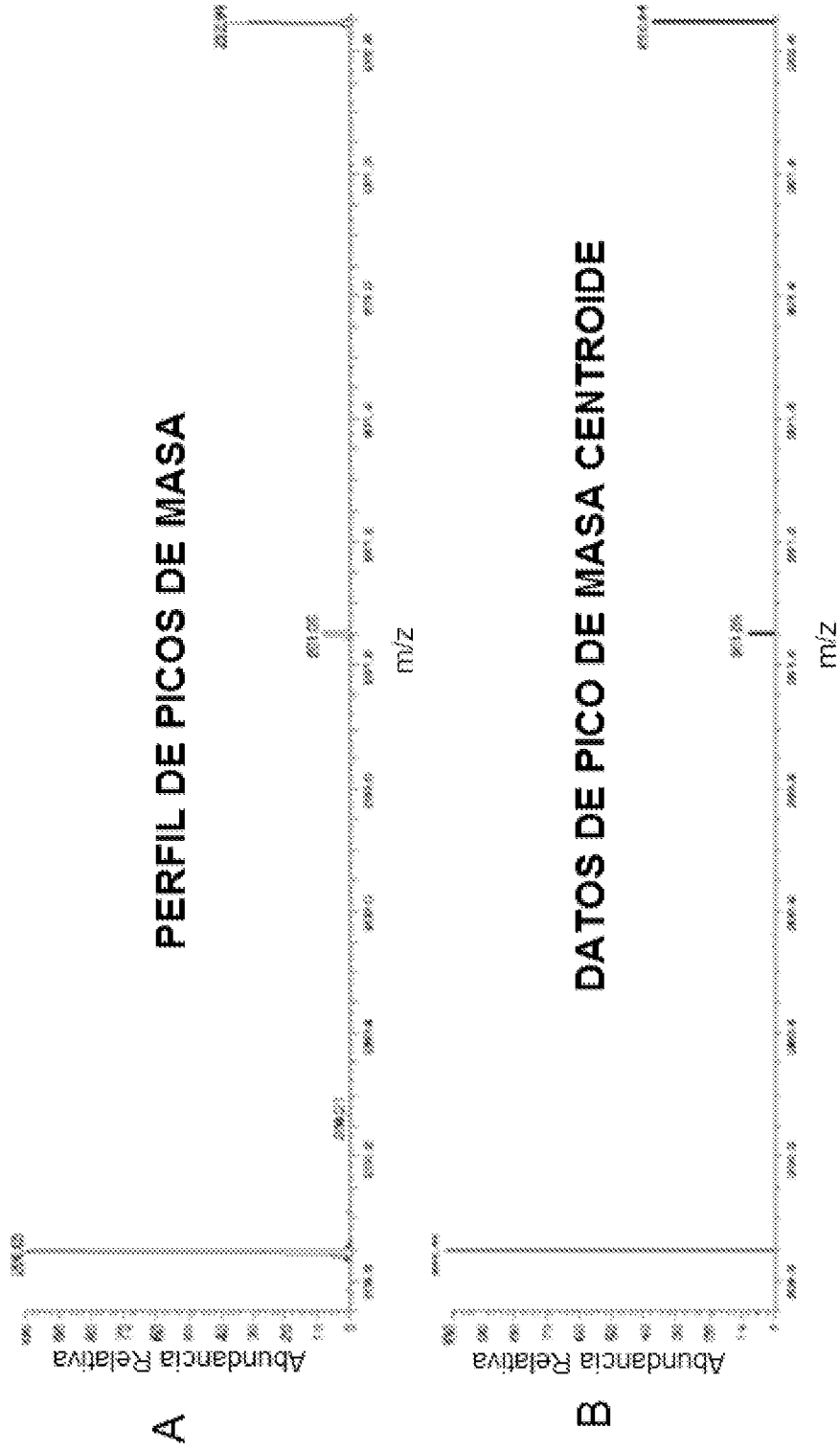


FIG. 1C

TABLA MBEZ_SCANS

SCAN_ID	CLAVE PRINCIPAL PARA EL REGISTRO
TASK_ID	ID DE LA TAREA
SCAN_NUMBER	NÚMERO DE BARRIDO
RT	TIEMPO DE RETENCIÓN EN MINUTOS
RI	ÍNDICE DE RETENCIÓN
FILTER	FILTRO DEL INSTRUMENTO EN BRUTO
DATA_STREAM	FLUJO DE DATOS
SCAN_LEVEL	1 = BARRIDO PRIMARIO, 2=MS/MS
MASS_RANGE_LOW	MASA BAJA BARRIDA
MASS_RANGE_HIGH	MASA ALTA BARRIDA
NUMB_POINTS	NÚMERO DE MASA, PUNTOS DE INTENSIDAD ALMACENADA EN PUNTOS.
POINTS	REPRESENTACION EN TEXTO DE MASA, PARES DE INTENSIDAD POR ORDEN DE MASA
ACTUAL_SCAN_NUMBER	NÚMERO DE BARRIDO ACUMULADO ACTUAL

FIG.2A

TABLA CHRO_ION_TREES

TASK_ID	ID DE LA TAREA
NODE_ID	CLAVE PRINCIPAL DE NODO
PARENT_NODE_ID	NODO PADRE
MASS	MASA DEL ION DE ENLACE
RT	TIEMPO DE RETENCIÓN EN MINUTOS
RI	ÍNDICE DE RETENCIÓN
SCAN_ID	REFERENCIA A DATOS DE BARRIDO

FIG.2B

TABLA MBR2R_COMPONENT
 COMPONENT_ID
 TEST_ID
 COMPONENT_INDEX
 APEX_RT
 START_RT
 END_RT
 HEIGHT
 AREA
 BASEPEAK_MASS
 NOISE
 EI
 WIDTH_RT
 SYMMETRY
 PURITY
 APEX_SCAN
 START_SCAN
 END_SCAN
 REFERENCE_ID
 NUM_PEAKS
 STATUS
 VERSION

FIG.2D

TABLA MBR2R_PEAK
 PEAK_ID
 COMPONENT_ID
 TEST_ID
 COMPONENT_INDEX
 APEX_SCAN
 APEX_RT
 RT
 HEIGHT
 NOISE
 WIDTH_RT
 WIDTH_SCAN
 WIDTH_HALF_HEIGHT
 AREA
 SYMMETRY
 MASS
 INTENSITY
 START_SCAN
 START_RT
 START_INTENSITY
 END_SCAN
 END_RT
 END_INTENSITY
 VERSION
 STATUS
 DATA_STREAM
 SELECTED
 LIB_IDENTIFIED

FIG.2C

TABLA_CHEM_LIB_ENTRY	ID DE LA LIBRERÍA;
LIB_ID	ID DEL COMPONENTE;
COMP_ID	ESTABLECER ID DEL COMPONENTE - ENLAZA ENTRADAS MÚLTIPLES;
COMP_ID_SET	TIEMPO DE RETENCIÓN EN MINUTOS;
RT	VENTANA DE TIEMPO DE RETENCIÓN EN MINUTOS;
RT_WINDOW	ÍNDICE DE RETENCIÓN;
RI	VENTANA DE ÍNDICE DE RETENCIÓN;
RI_WINDOW	ENLACE A LIBRERÍA, TABLA QUÍMICA;
CHEMICAL_ID	I = IGNORAR, S = SUMA, A = MEDIA;
EXP_FUNCTION	ESTÁNDAR DE CUANTIZACIÓN;
QUANT_STD	ESCALERA DE RETENCIÓN;
RI_LAZDER	RECOVERY_CHECK (Y/NULL);
RECOVERY_CHECK	DERIV_CHECK;
DERIV_CHECK	MATRIX_CHECK;
MATRIX_CHECK	ORIGIN;
ORIGIN	TASK_ID
TASK_ID	TEST_ID DE COMPONENTE INDIVIDUAL;
COMPONENT_INDEX	CARGADO A MANO, CLUSTER, COMPONENTE INDIVIDUAL;
GROUP_NAME	ÍNDICE DE COMPONENTE DE COMPONENTE INDIVIDUAL;
CLUSTER_NUMBER	NOMBRE DE GRUPO DEL CLUSTER DE PICO;
RESPONSE_NORM_ORDER	NÚMERO DE CLUSTER DEL CLUSTER DE GRUPO;
DISPLAY_COLOR	ORDEN DE NORMALIZACIÓN DE RESPUESTA;
COMP_ID_ALT	FACTOR DE NORMALIZACIÓN DE RESPUESTA;
TARGET_MASS	NOMBRE D-CÓDIGO RBS DEL CD/LOR USADO EN PANTALLA;
POS_NEG_FACTOR	ID DE COMPONENTE ALTERNATIVO;
QUANT_STREAM	MASA ASOCIADA CON LOS IONES EN EL COMPONENTE;
TARGET_MASS_WINDOW	RELACION DE ÁREA POSITIVA/ÁREA NEGATIVA;
COMMENTS	MEJOR FLUJO PARA CUANTIFICAR (POS/NEG ALTO Y BAJO);
MIN_QUANT_AREA	CAMBIADO POR ÚLTIMA VEZ;
	+/- MASA;
	COMENTARIOS GENERALES;
	USADA PARA IGNORAR IONES DE BAJO NIVEL;

FIG.2E

TABLA CHRO_LIB_MASSES

COMP_ID	ID DEL COMPONENTE;
LIB_ID	ID DE LA LIBRERIA;
MASS	MASA DEL ION EN AMU;
MASS_WINDOW	VENTANA DE ION EN AMU;
MASS_RATIO	RELACION AL ION PRIMARIO EN PORCENTAJE;
MASS_NORMALIZER	Y = DIVISOR EN RELACION EN MASA;
QUANT_MASS	Y = MASA USADA PARA DETERMINAR LA RESPUESTA O CANTIDAD DEL COMPONENTE;
WEIGHTING	PESO A ASIGNAR A UN ION CONFIRMADO;
DATA_STREAM	IDENTIFICA EL FLUJO DE DATOS EN EL QUE SE ENCONTRO LA MASA;
NAME	USADO EN LC PARA IDENTIFICAR IONES BASADO EN MASA, CARGA, E ISOTOPO;
TIMESTAMP	CAMBIO POR ÚLTIMA VEZ;
CHRO_LIB_MASSES_ID	CLAVE PRIMARIA;
PARENT_ID	PUNTOS PARA EL ION PADRE EN DATOS DE MS DE ORDEN SUPERIOR;

FIG.2F

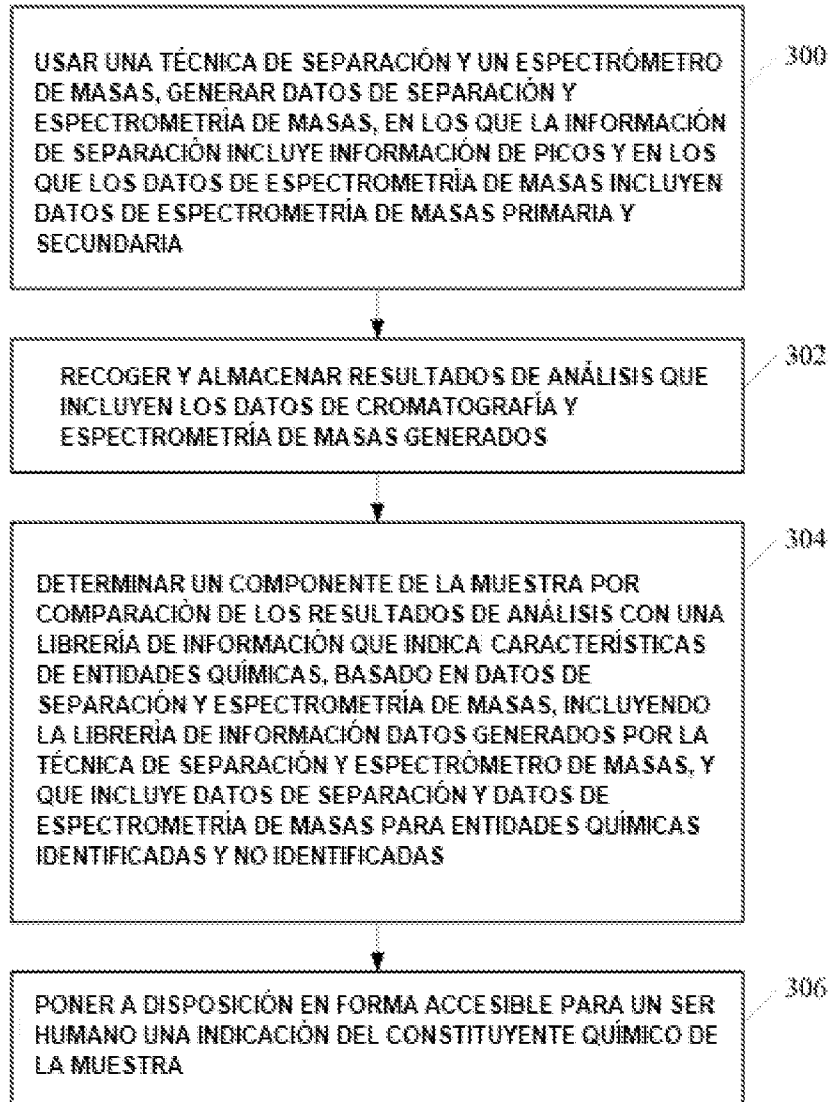
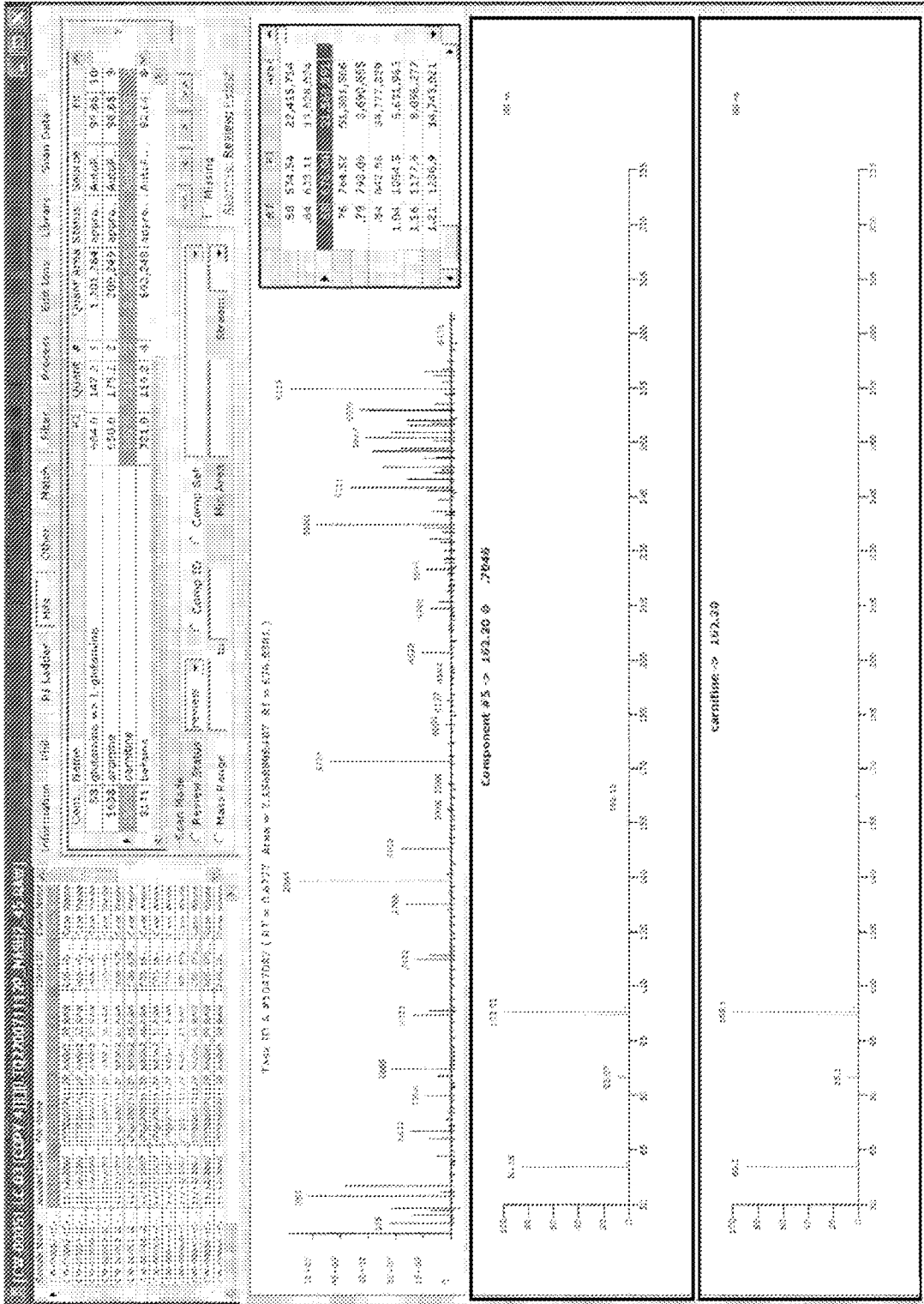


FIG. 3



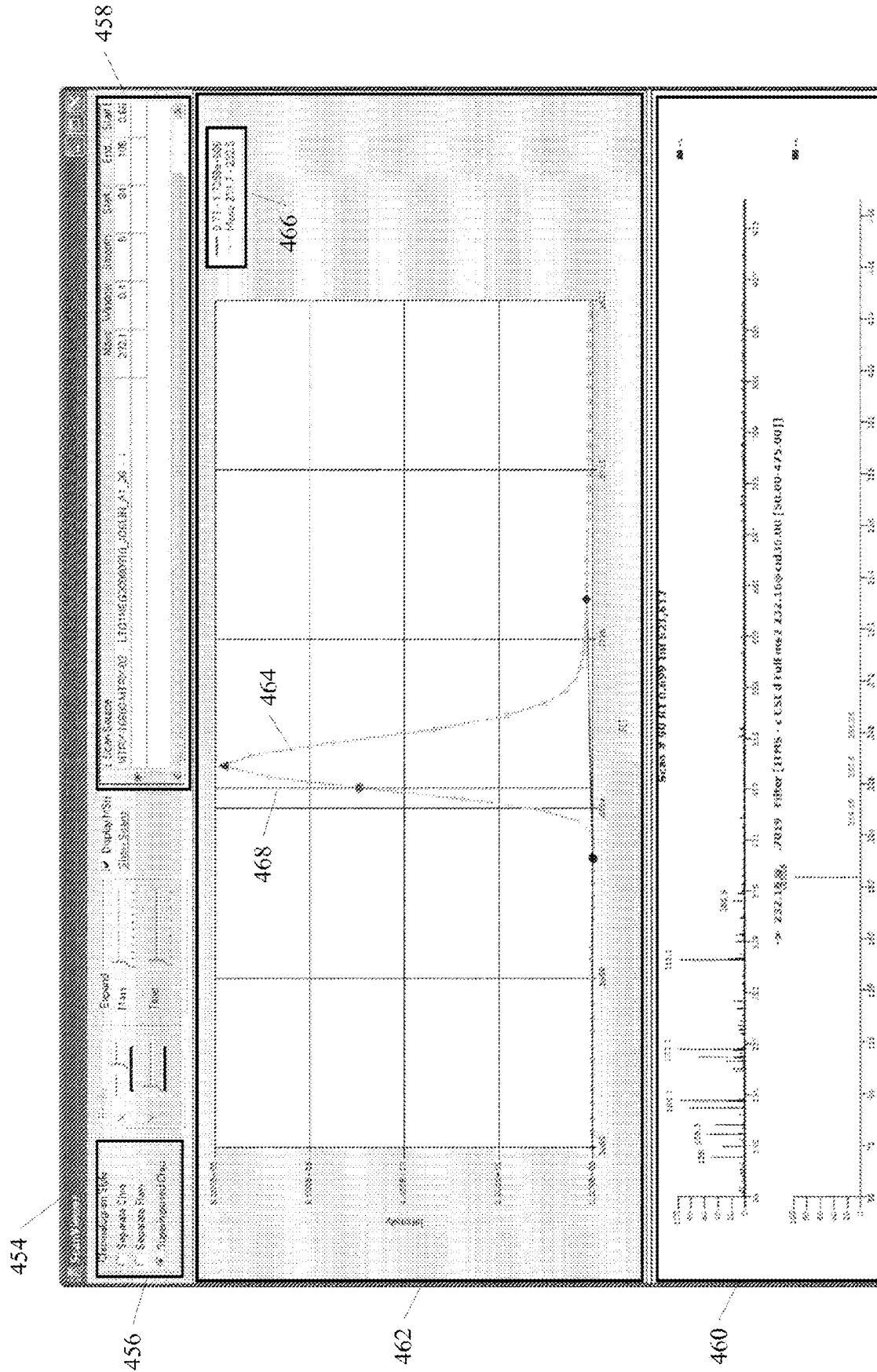


FIG.4F

