

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-535393
(P2016-535393A)

(43) 公表日 平成28年11月10日(2016.11.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
HO 1 J 49/42 (2006.01)	HO 1 J 49/42	2 G O 4 1
GO 1 N 27/62 (2006.01)	GO 1 N 27/62	E 5 C O 3 8
HO 1 J 49/06 (2006.01)	HO 1 J 49/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2016-523268 (P2016-523268)
 (86) (22) 出願日 平成26年10月7日 (2014.10.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年5月9日 (2016.5.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2014/002040
 (87) 国際公開番号 WO2015/056067
 (87) 国際公開日 平成27年4月23日 (2015.4.23)
 (31) 優先権主張番号 61/891,579
 (32) 優先日 平成25年10月16日 (2013.10.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

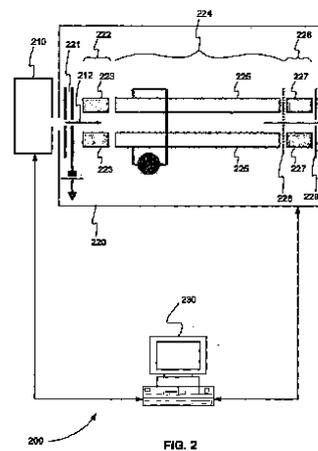
(71) 出願人 510075457
 ディーエイチ テクノロジーズ デベロップメント プライベート リミテッド
 シンガポール国 739256 シンガポール, マーシリング インダストリアル エステート ロード 3 33 ナンバー 04-06
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 馬場 崇
 カナダ国 エル4エス 2シー3 オンタリオ, リッチモンド ヒル, カメオドライブ 21

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 質量分析のための多重化前駆体分離

(57) 【要約】

多重化前駆体イオン選択のためのシステムおよび方法が提供される。質量分離器は、ロッドの選択領域と、ロッドの伝送領域と、選択領域と伝送領域とを分離する障壁電極レンズとを含む。2つ以上の異なる前駆体イオンは、イオンの連続ビームから2つ以上の異なる前駆体イオンを共振させるために、2つ以上の異なるAC電圧周波数を選択領域のロッドに印加することによって、選択される。2つ以上の異なる前駆体イオンは、DC電圧を障壁電極レンズに印加し、共振するイオンのみ伝送される電場電位障壁を生成することによって、伝送される。多重化前駆体イオン選択によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルからの生成イオンの前駆体イオンは、標的前駆体イオンをグループ化することによって、識別される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のためのシステムであって、

イオンの連続ビームを提供するイオン源と、
ロッドの選択領域と、ロッドの伝送領域と、前記選択領域と前記伝送領域とを分離する障壁電極レンズとを含む質量分離器であって、前記質量分離器は、前記連続イオンビームを前記イオン源から受け取る、質量分離器と、
前記イオン源および前記質量分離器と通信するプロセッサと
を備え、

前記プロセッサは、
前記選択領域内において、前記イオンのビームからの2つ以上の異なる前駆体イオンを共振させるための2つ以上の異なる交流（AC）電圧周波数を前記選択領域のロッドに印加することによって、前記2つ以上の異なる前駆体イオンを選択することと、

前記共振する2つ以上の異なる前駆体イオンのみが越えて伝送される電場電位障壁を作成するために、前記選択領域のロッドおよび前記伝送領域のロッドに関して、直流（DC）電圧を前記障壁電極レンズに印加することによって、前記2つ以上の異なる前駆体イオンを前記選択領域から前記伝送領域に伝送することと
を行う、システム。

【請求項 2】

前記障壁電極レンズは、メッシュ電極またはレンズを備えている、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のためのシステムの前記請求項の任意の組み合わせのシステム。

【請求項 3】

前記伝送領域は、前記選択領域より長さが短い、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のためのシステムの前記請求項の任意の組み合わせのシステム。

【請求項 4】

前記質量分離器は、前記選択領域の前に位置付けられている両側イオンビーム電極レンズおよびロッドのイオンビーム伝送領域をさらに含む、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のためのシステムの前記請求項の任意の組み合わせのシステム。

【請求項 5】

前記プロセッサは、前記イオンビーム伝送領域のロッドおよび前記選択領域のロッドに関して、DC電圧を前記両側イオンビーム電極レンズの片側に印加し、それによって、前記選択領域内で共振させられていない前記イオンのビームからの前駆体イオンは、前記両側イオンビーム電極レンズの前記片側に返送され、前記イオンのビームから除去される、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のためのシステムの前記請求項の任意の組み合わせのシステム。

【請求項 6】

前記質量分離器は、前記伝送領域の後に位置付けられている出口電極レンズをさらに含む、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のためのシステムの前記請求項の任意の組み合わせのシステム。

【請求項 7】

前記プロセッサは、前記障壁電極レンズおよび前記出口電極レンズに関して、DCバイアス電圧を前記伝送領域のロッドに印加することによって、前記2つ以上の異なる前駆体イオンを前記伝送領域内で集束させ、その結果、前記2つ以上の異なる前駆体イオンの平行移動進行時間は、前記伝送領域のロッドに印加されるAC電圧に起因する、前記2つ以上の異なる前駆体イオンの半径方向運動の調波振動周期の半分の倍数である、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のためのシステムの前記請求項の任意の組み合わせのシステム。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法であって、
プロセッサを使用して、選択領域内において、イオンの連続ビームからの2つ以上の異なる前駆体イオンを共振させるための2つ以上の異なる交流（AC）電圧周波数を質量分離器の前記選択領域のロッドに印加することによって、前記2つ以上の異なる前駆体イオンを選択することであって、前記質量分離器は、前記ロッドの選択領域と、ロッドの伝送領域と、前記選択領域と前記伝送領域とを分離する障壁電極レンズとを含み、前記質量分離器は、前記連続イオンビームをイオン源から受け取る、ことと、
前記プロセッサを使用して、前記共振する2つ以上の異なる前駆体イオンのみが越えて伝送される電場電位障壁を作成するために、前記選択領域のロッドおよび前記伝送領域のロッドに関して、直流（DC）電圧を前記障壁電極レンズに印加することによって、前記2つ以上の異なる前駆体イオンを前記選択領域から前記伝送領域に伝送することと
を含む、方法。

10

【請求項 9】

前記障壁電極レンズは、メッシュ電極またはレンズを備えている、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法の前記請求項の任意の組み合わせの方法。

【請求項 10】

前記伝送領域は、前記選択領域より長さが短い、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法の前記請求項の任意の組み合わせの方法。

20

【請求項 11】

前記質量分離器は、前記選択領域の前に位置付けられている両側イオンビーム電極レンズおよびロッドのイオンビーム伝送領域をさらに含む、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法の前記請求項の任意の組み合わせの方法。

【請求項 12】

前記プロセッサを使用して、前記イオンビーム伝送領域のロッドおよび前記選択領域のロッドに関して、DC電圧を前記両側イオンビーム電極レンズの片側に印加することをさらに含み、それによって、前記選択領域内で共振させられていない前記イオンのビームからの前駆体イオンは、前記両側イオンビーム電極レンズの前記片側に返送され、前記イオンのビームから除去される、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法の前記請求項の任意の組み合わせの方法。

30

【請求項 13】

前記質量分離器は、前記伝送領域の後に位置付けられている出口電極レンズをさらに含む、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法の前記請求項の任意の組み合わせの方法。

【請求項 14】

前記プロセッサを使用して、前記障壁電極レンズおよび前記出口電極レンズに関して、DCバイアス電圧を前記伝送領域のロッドに印加することによって、前記2つ以上の異なる前駆体イオンを前記伝送領域内で集束させることをさらに含み、その結果、前記2つ以上の異なる前駆体イオンの平行移動進行時間は、前記伝送領域のロッドに印加されるAC電圧に起因する、前記2つ以上の異なる前駆体イオンの半径方向運動の調波振動周期の半分の倍数である、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法の前記請求項の任意の組み合わせの方法。

40

【請求項 15】

非一過性の有形コンピュータ読み取り可能な記憶媒体を備えているコンピュータプログラム製品であって、そのコンテンツは、プロセッサ上で実行される命令を伴うプログラムを含み、前記命令は、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法を実施し、前記方法は、

システムを提供することであって、前記システムは、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを備え、前記個別のソフトウェアモジュールは、制御モジュールを備えている、

50

ことと、

前記制御モジュールを使用して、前記選択領域内において、イオンの連続ビームからの2つ以上の異なる前駆体イオンを共振させるための2つ以上の異なる交流(AC)電圧周波数を質量分離器の選択領域のロッドに印加することによって、2つ以上の異なる前駆体イオンを選択することによって、前記質量分離器は、前記ロッドの選択領域と、ロッドの伝送領域と、前記選択領域と前記伝送領域とを分離する障壁電極レンズとを含み、前記質量分離器は、前記連続イオンビームをイオン源から受け取る、ことと、

前記制御モジュールを使用して、前記共振する2つ以上の異なる前駆体イオンのみが越えて伝送される電場電位障壁を作成するために、前記選択領域のロッドおよび前記伝送領域のロッドに関して、直流(DC)電圧を前記障壁電極レンズに印加することによって、前記2つ以上の異なる前駆体イオンを前記選択領域から前記伝送領域に伝送することとを含む、コンピュータプログラム製品。

10

【請求項16】

生成イオンの前駆体イオンを多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから識別するためのシステムであって、

イオンの連続ビームを提供するイオン源と、

多重化前駆体イオン選択を実施する質量フィルタを含むタンデム質量分析計と、

前記イオン源および前記タンデム質量分析計と通信するプロセッサと

を備え、

20

前記プロセッサは、

N個の前駆体イオンを選択することと、

前記N個の前駆体イオンのN個のグループを作成することによって、前記N個のグループの各々は、前記N個の前駆体イオンのうちのN-1個の前駆体イオンを有し、前記N個の前駆体イオンのうちの異なる前駆体イオンが、前記N個のグループの各々に含まれない、ことと、

前記タンデム質量分析計に、前記N個のグループの各々に対して、前記イオンの連続ビームに対して多重化前駆体イオン選択を実施し、前記N個のグループの各々において選択された前記N-1個の前駆体イオンの各々を断片化し、前記N個のグループの各々によって生成される生成イオンの強度を測定してN個の生成イオンスペクトルを生成するように命令することと、

30

前記N個の生成イオンスペクトルの各々に対してヒートマップをプロットし、N個のヒートマップを生成することと、

前記N個の生成イオンスペクトルを組み合わせられた生成イオンスペクトルに組み合わせ、

ピークの質量に対するデータを有していない、前記N個のヒートマップのうちのヒートマップを見つけ、前記ヒートマップを生成したグループに含まれない、前記N個の前駆体イオンのうちの前駆体イオンが、前記対応する前駆体イオンであることを決定することによって、前記組み合わせられた生成イオンスペクトル中のピークの対応する前駆体イオンを識別することと

40

を行う、システム。

【請求項17】

前記質量フィルタは、四重極を備えている、前駆体イオンを識別するためのシステムの前記請求項の任意の組み合わせのシステム。

【請求項18】

前記四重極は、共振する選択された前駆体イオンによって、多重化前駆体イオン選択を実施し、前記共振する選択された前駆体イオンのみ、電場電位障壁を越えて伝送する、前駆体イオンを識別するためのシステムの前記請求項の任意の組み合わせのシステム。

【請求項19】

前記プロセッサは、前記N個の生成イオンスペクトルを合計し、前記組み合わせられた

50

生成イオンスペクトルを生成することによって、前記N個の生成イオンスペクトルを組み合わせる、前駆体イオンを識別するためのシステムの前記請求項の任意の組み合わせのシステム。

【請求項20】

前記N個のヒートマップのうちのヒートマップは、前記ヒートマップの対応する生成イオンスペクトルが、ある質量または質量範囲においける生成イオンを含むこと、または含まないことの指示を提供する、前駆体イオンを識別するためのシステムの前記請求項の任意の組み合わせのシステム。

【請求項21】

生成イオンの前駆体イオンを多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから識別する方法であって、プロセッサを使用して、N個の前駆体イオンを選択することと、

前記プロセッサを使用して、前記N個の前駆体イオンのN個のグループを作成することであって、前記N個のグループの各々は、前記N個の前駆体イオンのうちのN-1個の前駆体イオンを有し、前記N個の前駆体イオンのうちの異なる前駆体イオンが、前記N個のグループの各々に含まれない、ことと、

前記プロセッサを使用して、タンデム質量分析計に、前記N個のグループの各々に対して、イオン源によって提供されるイオンの連続ビームに対して多重化前駆体イオン選択を実施し、前記N個のグループの各々において選択される前記N-1個の前駆体イオンの各々を断片化し、前記N個のグループの各々によって生成される生成イオンの強度を測定するように命令し、N個の生成イオンスペクトルを生成することと、

前記プロセッサを使用して、前記N個の生成イオンスペクトルの各々に対してヒートマップをプロットし、N個のヒートマップを生成することと、

前記プロセッサを使用して、前記N個の生成イオンスペクトルを組み合わせられた生成イオンスペクトルに組み合わせることと、

前記プロセッサを使用して、前記ピークの質量に対するデータを有していない前記N個のヒートマップのうちのヒートマップを見つけ、前記ヒートマップを生成したグループに含まれない前記N個の前駆体イオンのうちの前駆体イオンが、前記対応する前駆体イオンであることを決定することによって、前記組み合わせられた生成イオンスペクトル中のピークの対応する前駆体イオンを識別することと

を含む、方法。

【請求項22】

前記質量フィルタは、四重極を備えている、前駆体イオンを識別する方法の前記請求項の任意の組み合わせの方法。

【請求項23】

前記四重極は、共振する選択された前駆体イオンによって、多重化前駆体イオン選択を実施し、前記共振する選択された前駆体イオンのみ、電場電位障壁を越えて伝送させる、前駆体イオンを識別する方法の前記請求項の任意の組み合わせの方法。

【請求項24】

前記N個の生成イオンスペクトルは、前記N個の生成イオンスペクトルを合計することによって組み合わせられ、前記組み合わせられた生成イオンスペクトルを生成する、前駆体イオンを識別する方法の前記請求項の任意の組み合わせの方法。

【請求項25】

前記N個のヒートマップのうちのヒートマップは、前記ヒートマップの対応する生成イオンスペクトルが、ある質量または質量範囲においける生成イオンを含むこと、または含まないことの指示を提供する、前駆体イオンを識別する方法の前記請求項の任意の組み合わせの方法。

【請求項26】

非一過性の有形コンピュータ読み取り可能な記憶媒体を備えているコンピュータプログラム製品であって、そのコンテンツは、プロセッサ上で実行される命令を伴うプログラム

10

20

30

40

50

を含み、前記命令は、多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから生成イオンの前駆体イオンを識別する方法を実施し、前記方法は、

システムを提供することであって、前記システムは、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを備え、前記個別のソフトウェアモジュールは、制御モジュールおよび識別モジュールを備えている、ことと、

前記制御モジュールを使用して、N個の前駆体イオンを選択することと、

前記制御モジュールを使用して、前記N個の前駆体イオンのN個のグループを作成することであって、前記N個のグループの各々は、前記N個の前駆体イオンのうちのN-1個の前駆体イオンを有し、前記N個の前駆体イオンのうちの異なる前駆体イオンが、前記N個のグループの各々に含まれない、ことと、

前記制御モジュールを使用して、タンデム質量分析計に、前記N個のグループの各々に対して、イオン源によって提供されるイオンの連続ビームに対して多重化前駆体イオン選択を実施し、前記N個のグループの各々において選択される前記N-1個の前駆体イオンの各々を断片化し、前記N個のグループの各々によって生成される生成イオンの強度を測定するように命令し、N個の生成イオンスペクトルを生成することと、

前記識別モジュールを使用して、前記N個の生成イオンスペクトルの各々に対してヒートマップをプロットし、N個のヒートマップを生成することと、

前記識別モジュールを使用して、前記N個の生成イオンスペクトルを組み合わせられた生成イオンスペクトルに組み合わせることと、

前記識別モジュールを使用して、前記ピークの質量に対するデータを有していない前記N個のヒートマップのうちのヒートマップを見つけ、前記ヒートマップを生成したグループに含まれない前記N個の前駆体イオンのうちの前駆体イオンが、前記対応する前駆体イオンであることを決定することによって、前記組み合わせられた生成イオンスペクトル中のピークの対応する前駆体イオンを識別することと

を含む、コンピュータプログラム製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、米国仮特許出願第61/891,759号(2013年10月16日出願)の利益を主張し、上記出願の内容は、その全体が参照により本明細書に引用される。

【背景技術】

【0002】

高スループット定量質量分析(MS)は、概して、四重極フィルタリング器具上で多重反応監視(MRM)を使用して実施される。従来、標的前駆体イオンは、別個に、分離および断片化される。複数の前駆体イオンのこの直列分析は、データ収集プロセスの全体的デューティサイクルと収集される定量データの信号対雑音比(S/N)との間のトレードオフにつながる。

【0003】

例えば、収集される定量データのあるS/Nを達成するために、N個の標的前駆体イオンの各標的前駆体イオンの分析時間は、t増加される。これは、ひいては、データ収集プロセスの全体的デューティサイクルをN×t増加させる。同様に、狭液体クロマトグラフィ(LC)ピークにわたって、N個の標的前駆体イオンに対する定量データを収集するために、例えば、各標的前駆体イオンのための分析時間は、減少し得る。その結果、各標的前駆体イオンに対して収集される定量データのS/Nは、減少する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のためのシステムが、開示

10

20

30

40

50

される。本システムは、イオン源と、質量分離器と、プロセッサとを含む。

【0005】

イオン源は、イオンの連続ビームを提供する。質量分離器は、ロッドの選択領域と、ロッドの伝送領域と、選択領域と伝送領域とを分離する障壁電極レンズとを含む。質量分離器は、連続イオンビームをイオン源から受け取る。

【0006】

プロセッサは、選択領域内において、イオンのビームからの2つ以上の異なる前駆体イオンを共振させるための2つ以上の異なる交流(AC)電圧周波数を選択領域のロッドに印加することによって、2つ以上の異なる前駆体イオンを選択する。プロセッサは、共振する2つ以上の異なる前駆体イオンのみが越えて伝送される電場電位障壁を作成するために、選択領域のロッドおよび伝送領域のロッドに関して、直流(DC)電圧を障壁電極レンズに印加することによって、2つ以上の異なる前駆体イオンを選択領域から伝送領域に伝送する。

10

【0007】

電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法が、開示される。2つ以上の異なる前駆体イオンは、プロセッサを使用して、選択領域内において、イオンの連続ビームから2つ以上の異なる前駆体イオンを共振させるために、2つ以上の異なるAC電圧周波数を質量分離器の選択領域のロッドに印加することによって、選択される。質量分離器は、ロッドの選択領域と、ロッドの伝送領域と、選択領域と伝送領域とを分離する障壁電極レンズとを含む。質量分離器は、連続イオンビームをイオン源から受け取る。

20

【0008】

2つ以上の異なる前駆体イオンは、プロセッサを使用して、共振する2つ以上の異なる前駆体イオンのみが越えて伝送される電場電位障壁を作成するために、選択領域のロッドおよび伝送領域のロッドに関して、DC電圧を障壁電極レンズに印加することによって、選択領域から伝送領域に伝送される。

【0009】

そのコンテンツが、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法を実施するように、プロセッサ上で実行される命令を伴うプログラムを含む、非一過性の有形コンピュータ読み取り可能な記憶媒体を含む、コンピュータプログラム製品が、開示される。本方法は、システムを提供することを含み、システムは、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを備え、個別のソフトウェアモジュールは、制御モジュールを備えている。

30

【0010】

制御モジュールは、選択領域内において、イオンの連続ビームから2つ以上の異なる前駆体イオンを共振させるために、2つ以上の異なるAC電圧周波数を質量分離器の選択領域のロッドに印加することによって、2つ以上の異なる前駆体イオンを選択する。質量分離器は、ロッドの選択領域と、ロッドの伝送領域と、選択領域と伝送領域とを分離する障壁電極レンズとを含む。質量分離器は、連続イオンビームをイオン源から受け取る。

【0011】

制御モジュールは、共振する2つ以上の異なる前駆体イオンのみが越えて伝送される電場電位障壁を作成するために、選択領域のロッドおよび伝送領域のロッドに関して、DC電圧を障壁電極レンズに印加することによって、2つ以上の異なる前駆体イオンを選択領域から伝送領域に伝送する。

40

【0012】

生成イオンの前駆体イオンを多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから識別するためのシステムが、開示される。本システムは、イオン源と、タンデム質量分析計と、プロセッサとを含む。

【0013】

50

イオン源は、イオンの連続ビームを提供する。タンデム質量分析計は、多重化前駆体イオン選択を実施する、質量フィルタを含む。プロセッサは、N個の前駆体イオンを選択し、N個の前駆体イオンのN個のグループを作成する。N個のグループの各々は、N個の前駆体イオンのうちのN - 1個の前駆体イオンを有する。N個の前駆体イオンのうちの異なる前駆体イオンは、N個のグループの各々に含まれない。

【0014】

プロセッサは、タンデム質量分析計に、N個のグループの各々に対して、イオンの連続ビームに対して多重化前駆体イオン選択を実施し、N個のグループの各々において選択されるN - 1個の前駆体イオンの各々を断片化し、N個のグループの各々によって生成される生成イオンの強度を測定するように命令し、N個の生成イオンスペクトルを生成する。

10

【0015】

プロセッサは、N個の生成イオンスペクトルの各々に対してヒートマップをプロットし、N個のヒートマップを生成する。プロセッサは、N個の生成イオンスペクトルを組み合わせられた生成イオンスペクトルに組み合わせる。プロセッサは、ピークの質量に対するデータを有していない、N個のヒートマップのうちのヒートマップを見つけ、ヒートマップを生成したグループに含まれない、N個の前駆体イオンのうちの前駆体イオンが、対応する前駆体イオンであることを決定することによって、組み合わせられた生成イオンスペクトル中のピークの対応する前駆体イオンを識別する。

【0016】

生成イオンの前駆体イオンを多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから識別する方法が、開示される。N個の前駆体イオンが、プロセッサを使用して選択される。N個の前駆体イオンのN個のグループが、プロセッサを使用して、作成される。N個のグループの各々は、N個の前駆体イオンのうちのN - 1個の前駆体イオンを有する。N個の前駆体イオンのうちの異なる前駆体イオンは、N個のグループの各々に含まれない。

20

【0017】

タンデム質量分析計は、プロセッサを使用して、N個のグループの各々に対して、イオン源によって提供されるイオンの連続ビームに対して多重化前駆体イオン選択を実施し、N個のグループの各々において選択されるN - 1個の前駆体イオンの各々を断片化し、N個のグループの各々によって生成される生成イオンの強度を測定するように命令され、N個の生成イオンスペクトルを生成する。N個の生成イオンスペクトルの各々に対するヒートマップが、プロセッサを使用してプロットされ、N個のヒートマップを生成する。N個の生成イオンスペクトルは、プロセッサを使用して、組み合わせられた生成イオンスペクトルに組み合わせられる。

30

【0018】

プロセッサを使用して、ピークの対応する前駆体イオンが、ピークの質量に対するデータを有していない、N個のヒートマップのうちのヒートマップを見つけ、ヒートマップを生成したグループに含まれない、N個の前駆体イオンのうちの前駆体イオンが、対応する前駆体イオンであることを決定することによって、組み合わせられた生成イオンスペクトル中で識別される。

40

【0019】

そのコンテンツが、生成イオンの前駆体イオンを多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから識別する方法を実施するように、プロセッサ上で実行される命令を伴うプログラムを含む、非一過性の有形コンピュータ読み取り可能な記憶媒体を含む、コンピュータプログラム製品が、開示される。

【0020】

種々の実施形態では、本方法は、システムを提供することを含み、システムは、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを備え、個別のソフトウェアモジュールは、制御モジュールおよび識別モジュールを備えている。制御モジュールは、N個の前駆体イオンを選

50

択する。制御モジュールは、N個の前駆体イオンのN個のグループを作成する。N個のグループの各々は、N個の前駆体イオンのうちのN-1個の前駆体イオンを有する。N個の前駆体イオンのうちの異なる前駆体イオンは、N個のグループの各々に含まれない。制御モジュールは、タンデム質量分析計に、N個のグループの各々に対して、イオン源によって提供されるイオンの連続ビームに対して多重化前駆体イオン選択を実施し、N個のグループの各々において選択されるN-1個の前駆体イオンの各々を断片化し、N個のグループの各々によって生成される生成イオンの強度を測定するように命令し、N個の生成イオンスペクトルを生成する。

【0021】

識別モジュールは、N個の生成イオンスペクトルの各々に対してヒートマップをプロットし、N個のヒートマップを生成する。識別モジュールは、N個の生成イオンスペクトルを組み合わせられた生成イオンスペクトルに組み合わせる。識別モジュールは、ピークの質量に対するデータを有していない、N個のヒートマップのうちのヒートマップを見つけ、ヒートマップを生成したグループに含まれない、N個の前駆体イオンのうちの前駆体イオンが、対応する前駆体イオンであることを決定することによって、組み合わせられた生成イオンスペクトル中のピークの対応する前駆体イオンを識別する。

10

【0022】

本出願者の教示のこれらおよび他の特徴が、本明細書に記載される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

20

当業者は、後述の図面が、例証目的にすぎないことを理解するであろう。図面は、本教示の範囲をいかようにも制限することを意図するものではない。

【図1】図1は、本教示の実施形態が実装され得るコンピュータシステムを図示する、ブロック図である。

【図2】図2は、種々の実施形態による、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のためのシステムの概略図である。

【図3】図3は、図2の四重極を横断して印加される直流(DC)電圧の例示的プロットであり、種々の実施形態による、DC電圧に共振させられる前駆体イオンの経路を示す。

【図4】図4は、図2の四重極を横断して印加されるDC電圧の例示的プロットであり、種々の実施形態による、DC電圧に共振させられていない前駆体イオンの経路を示す。

30

【図5】図5は、種々の実施形態による、伝送領域のロッドのDC電圧バイアスの関数として、四重極の伝送領域内の標的前駆体イオン損失の例示的プロットである。

【図6】図6は、種々の実施形態による、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法を示す、フロー図である。

【図7】図7は、種々の実施形態による、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法を実施する、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを含む、システムの概略図である。

【図8】図8は、種々の実施形態による、5つの標的前駆体イオングループのヒートマップと、5つの組み合わせられた生成イオンスペクトルグループのプロットの例示的比較である。

40

【図9】図9は、種々の実施形態による、生成イオンの前駆体イオンを多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから識別するためのシステムの概略図である。

【図10】図10は、種々の実施形態による、生成イオンの前駆体イオンを多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから識別する方法を示す、フロー図である。

【図11】図11は、種々の実施形態による、生成イオンの前駆体イオンを多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオ

50

ンスペクトルから識別する方法を実施する、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを含む、システムの概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本教示の1つ以上の実施形態を詳細に説明する前に、当業者は、本教示が、その適用において、以下の発明を行うための形態に記載される、または図面に図示される、構造、構成要素の配列、およびステップの配列の詳細に制限されないことを理解するであろう。また、本明細書で使用される表現および専門用語は、説明の目的のためであり、制限として見なされるべきではないことを理解されたい。

【0025】

(コンピュータ実装システム)

図1は、本教示の実施形態が実装され得る、コンピュータシステム100を図示するブロック図である。コンピュータシステム100は、情報を通信するためのバス102または他の通信機構と、情報を処理するためにバス102と結合されたプロセッサ104とを含む。コンピュータシステム100は、プロセッサ104によって実行される命令を記憶するために、バス102に結合されるランダムアクセスメモリ(RAM)または他の動的記憶デバイスであり得るメモリ106も含む。メモリ106は、プロセッサ104によって実行される命令の実行の間、一時的変数または他の中間情報を記憶するためにも使用され得る。コンピュータシステム100は、プロセッサ104のための静的情報および命令を記憶するために、バス102に結合された読み取り専用メモリ(ROM)108または他の静的記憶デバイスをさらに含む。磁気ディスクまたは光ディスク等の記憶デバイス110は、情報および命令を記憶するために提供され、バス102に結合される。

【0026】

コンピュータシステム100は、情報をコンピュータユーザに表示するために、バス102を介して、ブラウン管(CRT)または液晶ディスプレイ(LCD)等のディスプレイ112に結合され得る。英数字および他のキーを含む入力デバイス114は、情報およびコマンド選択をプロセッサ104に通信するために、バス102に結合される。別のタイプのユーザ入力デバイスは、方向情報およびコマンド選択をプロセッサ104に通信し、ディスプレイ112上のカーソル移動を制御するためのマウス、トラックボール、またはカーソル方向キー等のカーソル制御116である。この入力デバイスは、典型的には、デバイスが平面において位置を指定することを可能にする2つの軸、すなわち、第1の軸(すなわち、x)および第2の軸(すなわち、y)において、2自由度を有する。

【0027】

コンピュータシステム100は、本教示を実施することができる。本教示のある実装によると、結果は、メモリ106内に含まれる1つ以上の命令の1つ以上の連続をプロセッサ104が実行することに応答して、コンピュータシステム100によって提供される。そのような命令は、記憶デバイス110等の別のコンピュータ読み取り可能な媒体から、メモリ106内に読み込まれ得る。メモリ106内に含まれる命令の連続の実行は、プロセッサ104に、本明細書に説明されるプロセスを実施させる。代替として、有線回路が、本教示を実装するためのソフトウェア命令の代わりに、またはそれと組み合わせて、使用され得る。したがって、本教示の実装は、ハードウェア回路およびソフトウェアの任意の具体的組み合わせに制限されない。

【0028】

用語「コンピュータ読み取り可能な媒体」は、本明細書で使用される場合、実行のために、命令をプロセッサ104に提供することに関与する任意の媒体を指す。そのような媒体は、不揮発性媒体、揮発性媒体、および伝送媒体を含むが、それらに制限されない多くの形態をとり得る。不揮発性媒体は、例えば、記憶デバイス110等の光学または磁気ディスクを含む。揮発性媒体は、メモリ106等の動的メモリを含む。伝送媒体は、バス102を備えている配線を含む、同軸ケーブル、銅線、および光ファイバを含む。

【0029】

10

20

30

40

50

コンピュータ読み取り可能な媒体の一般的形態として、例えば、フロッピー（登録商標）ディスク、フレキシブルディスク、ハードディスク、磁気テープ、または任意の他の磁気媒体、CD-ROM、デジタルビデオディスク（DVD）、ブルーレイディスク、任意の他の光学媒体、サムドライブ、メモリカード、RAM、PROM、およびEPROM、フラッシュ-EPROM、任意の他のメモリチップまたはカートリッジ、あるいはコンピュータが読み取ることができる、任意の他の有形媒体が挙げられる。

【0030】

コンピュータ読み取り可能な媒体の種々の形態は、実行のために、1つ以上の命令の1つ以上の連続をプロセッサ104に搬送することに関わり得る。例えば、命令は、最初は、遠隔コンピュータの磁気ディスク上で搬送され得る。遠隔コンピュータは、命令をその動的メモリ内にロードし、モデムを使用して、電話回線を介して、命令を送信することができる。コンピュータシステム100に対してローカルのモデムは、データを電話回線上で受信し、赤外線送信機を使用して、データを赤外線信号に変換することができる。バス102に結合された赤外線検出器は、赤外線信号で搬送されるデータを受信し、データをバス102上に配置することができる。バス102は、データをメモリ106に搬送し、そこから、プロセッサ104は、命令を読み出し、実行する。メモリ106によって受信された命令は、随意に、プロセッサ104による実行の前後のいずれかにおいて、記憶デバイス110上に記憶され得る。

【0031】

種々の実施形態によると、方法を実施するためにプロセッサによって実行されるように構成される命令は、コンピュータ読み取り可能な媒体上に記憶される。コンピュータ読み取り可能な媒体は、デジタル情報を記憶するデバイスであることができる。例えば、コンピュータ読み取り可能な媒体は、ソフトウェアを記憶するために、当技術分野において周知のように、コンパクトディスク読み取り専用メモリ（CD-ROM）を含む。コンピュータ読み取り可能な媒体は、実行されるように構成される命令を実行するために好適なプロセッサによってアクセスされる。

【0032】

コンピュータシステム100は、例えば、質量分析器具120へおよび/またはそこから制御信号および/またはデータを送受信するために使用されることができる。質量分析器具120は、例えば、バス102を通してコンピュータシステム100に接続されることができる、またはネットワーク130を通してコンピュータシステム100に接続されることができる。

【0033】

本教示の種々の実装の以下の説明は、例証および説明の目的のために提示されている。これは、包括的でもなく、本教示を開示される精密な形態に制限するものでもない。修正および変形例が、前述の教示に照らして可能である、または本教示の実践から取得され得る。加えて、説明される実装は、ソフトウェアを含むが、本教示は、ハードウェアおよびソフトウェアの組み合わせとして、またはハードウェア単独において、実装され得る。本教示は、オブジェクト指向および非オブジェクト指向両方のプログラミングシステムによって実装され得る。

【0034】

（電位障壁を使用した多重化分離）

前述のように、多重反応監視（MRM）における複数の標的前駆体イオンの従来の直列分離は、データ収集プロセスの全体的デューティサイクルと収集される定量データの信号対雑音比（S/N）との間のトレードオフにつながる。本質的に、データ収集プロセスの全体的デューティサイクルにおける任意の改善は、収集される定量データのS/Nを減少させ、定量データのS/Nの任意の改善は、データ収集プロセスの全体的デューティサイクルに悪影響を及ぼす。

【0035】

種々の実施形態では、多重化前駆体イオン分離は、収集される定量データのS/Nの減

10

20

30

40

50

少を伴わずに、データ収集プロセスの全体的デューティサイクルにおける改善を可能にする。または、多重化前駆体イオン分離は、データ収集プロセスの全体的デューティサイクルに悪影響を及ぼさずに、定量データのS/Nの改善を可能にする。換言すると、多重化前駆体イオン分離は、データ収集プロセスの全体的デューティサイクルと収集される定量データのS/Nとの間のトレードオフをなくすために使用される。

【0036】

本質的に、多重化前駆体イオン分離は、同一期間内における、2つ以上の標的前駆体イオンの選択および伝送を伴う。多重化前駆体イオン分離は、四重極等の器具を通したフローを使用して実施されることができ、またはイオントラップ器具等の器具を通した非フローを使用して実施されることができ、器具を通したフローを使用することによって、2つ以上の標的前駆体イオンを同時に選択または分離するための時間損失がない。

10

【0037】

(電位障壁システム)

図2は、種々の実施形態による、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のためのシステム200の概略図である。システム200は、イオン源210と、質量分離器または質量フィルタ220と、プロセッサ230とを含む。

【0038】

イオン源210は、イオン215の連続ビームを質量分離器220に提供する。質量分離器220は、ロッド225の選択領域224と、ロッド227の伝送領域226とを含む。質量分離器220はまた、選択領域224および伝送領域226を分離する障壁電極レンズ228を含む。

20

【0039】

プロセッサ230は、限定ではないが、コンピュータ、マイクロプロセッサ、またはイオン源210および質量分離器220へおよびそこから制御信号およびデータの送受信が可能で任意のデバイスであることができる。プロセッサ230は、イオン源210および質量分離器220と通信する。

【0040】

プロセッサ230は、2つ以上の異なる交流(AC)電圧周波数を選択領域224のロッド225に印加することによって、2つ以上の異なる前駆体イオンを選択する。電圧周波数は、選択領域224内において、イオンのビームからの2つ以上の異なる前駆体イオンを共振させる。

30

【0041】

プロセッサ230は、共振する2つ以上の異なる前駆体イオンのみがそれを越えて伝送される電場電位障壁を作成するために、選択領域224のロッド225および伝送領域226のロッド227に関して、直流(DC)電圧を障壁電極レンズ228に印加することによって、2つ以上の異なる前駆体イオンを選択領域224から伝送領域226に伝送する。伝送領域226は、例えば、選択領域224より長さが短い。

【0042】

図3は、種々の実施形態による、図2の四重極220にわたり印加される直流(DC)電圧の例示的プロット300であり、DC電圧に回答して共振させられる前駆体イオンの経路を示す。図2に示される、選択領域224のロッド225および伝送領域226のロッド227に関して、障壁電極レンズ228に印加されるDC電圧は、図3に示される電場電位障壁310を生成する。図2の障壁電極レンズ228上のDCバイアスが、共振励起によって与えられるイオンの運動エネルギーを選択するため、共振する2つ以上の異なる前駆体イオンのみ、電場電位障壁310を越えて伝送される。

40

【0043】

図2に戻ると、種々の実施形態では、障壁電極レンズ228は、メッシュ電極またはレンズである。障壁電極レンズ228は、例えば、障壁電極レンズ228において電場電位を変化させるであろう、障壁電極レンズ228内の孔を通した伝送領域226場貫通を回避するために、メッシュ化される。障壁電極レンズ228のために中実電極ではなくメッ

50

シュ電極を使用する別の例示的理由は、伝送領域 2 2 6 内の真空圧力が、選択領域 2 2 4 と同じ程度に低くあるべきであることである。そうでなければ、イオンは、伝送領域 2 2 6 後に位置付けられる断片化デバイス（図示せず）から選択領域 2 2 4 に、ガスフローによって押し戻される。断片化デバイスは、限定ではないが、衝突セルを含むことができる。

【0044】

種々の実施形態では、質量分離器 2 2 0 はさらに、選択領域 2 2 4 の前に位置付けられている両側イオンビーム電極レンズ 2 2 1 と、ロッド 2 2 3 のイオンビーム伝送領域 2 2 2 とを含む。プロセッサ 2 3 0 は、両側イオンビーム電極レンズ 2 2 1 の片側に、イオンビーム伝送領域 2 2 2 のロッド 2 2 3 および選択領域 2 2 4 のロッド 2 2 5 に関して、DC 電圧を印加し、それによって、選択領域 2 2 4 内で共振させられていないイオンのビームからの前駆体イオンは、両側イオンビーム電極レンズ 2 2 1 のその片側に返送され、イオンのビームから除去される。

10

【0045】

図 4 は、種々の実施形態による、図 2 の四重極 2 2 0 にわたり印加される直流（DC）電圧の例示的プロット 4 0 0 であり、その DC 電圧に応答して共振させられていない前駆体イオンの経路を示す。図 2 のイオンビーム伝送領域 2 2 2 のロッド 2 2 3 および選択領域 2 2 4 のロッド 2 2 5 に関して、両側イオンビーム電極レンズ 2 2 1 の片側に印加される DC 電圧は、図 4 に示される電場電位井戸またはイオンダンプ 4 1 0 を生成する。共振させられていない前駆体イオンは、電場電位障壁 3 1 0 によって跳ね返され、電場電位井戸 4 1 0 の方向に戻り、図 2 に示される両側イオンビーム電極レンズ 2 2 1 の片側によって、イオンのビームから除去される。

20

【0046】

図 2 に戻ると、種々の実施形態では、質量分離器 2 2 0 はさらに、出口電極レンズ 2 2 9 を含む。出口電極レンズ 2 2 9 は、例えば、断片化のために、多様に選択された前駆体標的イオンを断片化デバイス（図示せず）に伝送する。伝送領域 2 2 6 および出口電極レンズ 2 2 9 を伴わない実験では、選択領域 2 2 4 から断片化デバイスへのガスフローは、イオンが障壁電極レンズ 2 2 8 を通して進行した場合、イオンの有意な損失を有した。標的イオンの運動エネルギーが障壁電極レンズ 2 2 8 においてほぼゼロであったので、障壁電極レンズ 2 2 8 は、ガスのコンダクタンス限界であり、電位井戸であった。

30

【0047】

種々の実施形態では、伝送領域 2 2 6 および出口電極レンズ 2 2 9 は、この問題を防止するために使用される。伝送領域 2 2 6 および出口電極レンズ 2 2 9 は、より低い圧力を与えられる。加えて、出口電極レンズ 2 2 9 は、障壁電極レンズ 2 2 8 より低くなるようにバイアスされ、標的前駆体イオンにより多くの運動エネルギーを与え、ガスフローを克服する。出口電極レンズ 2 2 9 は、例えば、コンダクタンス限界にある。障壁電極レンズ 2 2 8 はまた、例えば、大きな孔が与えられ、伝送領域 2 2 6 を空にし（evacuate）得る。

【0048】

選択領域 2 2 4 から障壁電極レンズ 2 2 8 を通して伝送される標的前駆体イオンは、これらのイオンが AC 場によって励起されるため、半径方向振動を有する。これは、選択領域 2 2 4 内で選択される 2 つ以上の異なる前駆体イオンが、半径方向に速度を有することを意味する。伝送領域 2 2 6 内のこの半径方向振動は、出口電極レンズ 2 2 9 を通して伝送されるイオンの数を低減させ得る。

40

【0049】

種々の実施形態では、2 つ以上の異なる標的前駆体イオンの半径方向振動に起因するイオン損失は、イオンを集束させることによって減少する。例えば、プロセッサ 2 3 0 は、障壁電極レンズ 2 2 8 および出口電極レンズ 2 2 9 に関して、DC バイアス電圧を伝送領域 2 2 6 のロッド 2 2 7 に印加することによって、2 つ以上の異なる前駆体イオンを伝送領域 2 2 6 内に集束させる。DC バイアス電圧は、2 つ以上の異なる前駆体イオンの平行

50

移動進行時間が、伝送領域 2 2 6 のロッド 2 2 7 に印加される A C 電圧に起因する、2 つ以上の異なる前駆体イオンの半径方向運動の調波振動周期の半分の倍数であるように設定される。

【0050】

図 5 は、種々の実施形態による、伝送領域 2 2 6 のロッドの直流 (D C) 電圧バイアスの関数として、四重極の伝送領域 2 2 6 内の標的前駆体イオン損失の例示的プロット 5 0 0 である。プロット 5 0 0 は、標的前駆体イオン損失を減らす、最適 D C バイアス電圧 5 1 0 が存在することを示す。最適 D C バイアス電圧 5 1 0 は、例えば、 -12.5 V である。プロット 5 0 0 では、例示的概略図 5 1 1 は、D C バイアス電圧 5 1 0 が印加されるときを選択領域 2 2 4 および伝送領域 2 2 6 内の 2 つ以上の異なる前駆体イオンの半径方向運動を示す。概略図 5 1 1 は、D C バイアス電圧 5 1 0 が、半径方向運動の第 1 のヌル域を出口電極レンズ 2 2 9 上に集束させることを示す。

10

【0051】

プロット 5 0 0 では、例示的概略図 5 2 1 は、非最適 D C バイアス電圧 5 2 0 に対する、選択領域 2 2 4 および伝送領域 2 2 6 内の 2 つ以上の異なる前駆体イオンの半径方向運動を示す。非最適 D C バイアス電圧 5 2 0 は、例えば、 30 V である。概略図 5 2 1 は、D C バイアス電圧 5 2 0 が、半径方向運動の第 3 のヌル域を出口電極レンズ 2 2 9 上にあまり集束させないことを示す。その結果、いくつかのイオン損失が存在する。

【0052】

(電位障壁方法)

図 6 は、種々の実施形態による、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法 6 0 0 を示す、フロー図である。

20

【0053】

方法 6 0 0 のステップ 6 1 0 では、2 つ以上の異なる前駆体イオンは、プロセッサを使用して、選択領域内において、イオンの連続ビームから 2 つ以上の異なる前駆体イオンを共振させるための 2 つ以上の異なる A C 電圧周波数を質量分離器の選択領域のロッドに印加することによって、選択される。質量分離器は、ロッドの選択領域と、ロッドの伝送領域と、選択領域と伝送領域とを分離する障壁電極レンズとを含む。質量分離器は、連続イオンビームをイオン源から受け取る。

【0054】

ステップ 6 2 0 では、2 つ以上の異なる前駆体イオンが、選択領域のロッドおよび伝送領域のロッドに関して、D C 電圧を障壁電極レンズに印加することによって、選択領域から伝送領域に伝送される。この D C 電圧は、それを越えて共振する 2 つ以上の異なる前駆体イオンのみが、プロセッサを使用して伝送される、電場電位障壁を作成する。

30

【0055】

(電位障壁方法コンピュータプログラム製品)

種々の実施形態では、コンピュータプログラム製品は、そのコンテンツが、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法を実施するように、プロセッサ上で実行される命令を伴うプログラムを含む有形コンピュータ読み取り可能な記憶媒体を含む。本方法は、1 つ以上の個別のソフトウェアモジュールを含むシステムによって実施される。

40

【0056】

図 7 は、種々の実施形態による、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択および伝送のための方法を実施する 1 つ以上の個別のソフトウェアモジュールを含む、システム 7 0 0 の概略図である。システム 7 0 0 は、制御モジュール 7 1 0 を含む。

【0057】

制御モジュール 7 1 0 への入力、例えば、標的前駆体イオンのリストである。制御モジュール 7 1 0 からの出力は、例えば、質量分離器のための制御信号である。制御モジュール 7 1 0 は、選択領域内において、イオンの連続ビームから 2 つ以上の異なる前駆体イオンを共振させるために、2 つ以上の異なる A C 電圧周波数を質量分離器の選択領域の口

50

ッドに印加することによって、2つ以上の異なる前駆体イオンを選択する。質量分離器は、ロッドの選択領域と、ロッドの伝送領域と、選択領域と伝送領域とを分離する障壁電極レンズとを含む。質量分離器は、連続イオンビームをイオン源から受け取る。

【0058】

制御モジュール710は、選択領域のロッドおよび伝送領域のロッドに関して、DC電圧を障壁電極レンズに印加することによって、2つ以上の異なる前駆体イオンを選択領域から伝送領域に伝送する。このDC電圧は、それを越えて共振する2つ以上の異なる前駆体イオンのみが伝送される、電場電位障壁を作成する。

【0059】

(前駆体識別)

断片化または解離が、多様に分離された前駆体イオンに適用されると、結果として生じる生成イオンスペクトルは、各多様に分離された前駆体イオンの各生成イオンスペクトルの組み合わせである。その結果、組み合わせられたスペクトル中の生成各イオンに対する前駆体イオンの識別は、具体的用途における定質または定量分析のために要求される。

【0060】

種々の実施形態では、多重化前駆体イオン選択によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルからの生成イオンの前駆体イオンは、標的前駆体イオンをグループ化することによって、識別されることができる。より具体的には、いくつかのグループが、標的前駆体イオンの数に等しくなるように作成される。作成されたグループの各々では、標的前駆体イオンのうちの1つが、含まれない。多重化前駆体イオン選択に続いて、断片化および質量分析が、グループの各々に対して実施され、各グループに対する生成イオンスペクトルをもたらす。

【0061】

ヒートマップが、次いで、各グループに対する各生成イオンスペクトルに対してプロットされ、データが、各グループに対する各生成イオンスペクトルに対して存在するかどうかを示す。グループの生成イオンスペクトルは、次いで、1つの組み合わせられた生成イオンスペクトルに組み合わせられる。ヒートマップと組み合わせられた生成イオンスペクトルとを比較することによって、組み合わせられた生成イオンスペクトル内のイオンピークに対するデータを有していないグループが、識別される。

【0062】

例えば、5つの標的前駆体イオン(A、B、C、DおよびE)が、定質的または定量分析のために選択される。全5つの標的前駆体イオンに多重化前駆体イオン選択を受けさせる代わりに、5つの標的前駆体イオンの5つの異なるグループが、選択される。これらのグループは、(B、C、D、E)、(A、C、D、E)、(A、B、D、E)、(A、B、C、E)、および(A、B、C、D)である。各グループは、5つの標的前駆体イオンのうちの1つを含んでいない。その結果、これらのグループは、それぞれ、-A、-B、-C、-Dおよび-Eとして、欠失前駆体イオンによって示されることができる。多重化前駆体イオン選択に続いて、断片化および質量分析が、-A、-B、-C、-D、および-Eのそれぞれに対して実施される、5つの生成イオンスペクトルを生成する。

【0063】

ヒートマップが、5つの各グループに対する各生成イオンスペクトルに対してプロットされる。グループの5つの生成イオンスペクトルは、次いで、1つの組み合わせられた生成イオンスペクトルに合計される。組み合わせられた生成イオンスペクトル中の全ピークが、4回得られ、したがって、組み合わせられた生成イオンスペクトル中の信号強度は、従来の直列MRMにおいて得られる信号強度より4倍優れている。

【0064】

図8は、種々の実施形態による、5つの標的前駆体イオングループのヒートマップ810-850と、5つのグループの組み合わせられた生成イオンスペクトルのプロット860との例示的比較800である。具体的には、ヒートマップ810-850は、それぞれ、グループ-A、-B、-C、-D、および-Eに対応する。

10

20

30

40

50

【0065】

5つのヒートマップと組み合わせられた生成イオンスペクトルを比較することによって、組み合わせられた生成イオンスペクトル中にイオンピークに対するデータを有していないグループが識別される。例えば、組み合わせられた生成イオンスペクトル860中のピーク861は、質量459を有する。質量459では、ヒートマップ820は、場所821に欠失データを有する。欠失データは、ピーク861が識別されたグループの欠失前駆体イオンに対応することを暗示する。ヒートマップ820は、グループ-Bからである。したがって、ピーク861は、欠失前駆体イオンBに対応する。その結果、ピーク861を伴う生成イオンの前駆体イオンBが、5つのヒートマップ810-850と組み合わせられた生成イオンスペクトル860との比較から識別される。

10

【0066】

(前駆体識別システム)

図9は、種々の実施形態による、多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから、生成イオンの前駆体イオンを識別するためのシステム900の概略図である。システム900は、イオン源910と、タンデム質量分析計920と、プロセッサ930とを含む。イオン源210は、イオンの連続ビームをタンデム質量分析計920に提供する。タンデム質量分析計920は、三連四重極として、図9に示される。タンデム質量分析計920は、三連四重極に限定されず、任意のタイプの質量分析計であることができる。

20

【0067】

タンデム質量分析計920は、多重化前駆体イオン選択を実施する質量フィルタを含む。タンデム質量分析計920は、前述のように、電場電位障壁を使用して多重化前駆体イオン選択を実施する、図2における四重極220等の質量フィルタを含むことができる。しかしながら、タンデム質量分析計920は、多重化前駆体イオン選択を実施することが可能な任意のタイプの質量フィルタを含むことができる。さらに、タンデム質量分析計920の質量フィルタは、前述のように、電場電位障壁を使用した多重化前駆体イオン選択を実施することに限定されない。タンデム質量分析計920の質量フィルタは、多重化前駆体イオン選択を実施するための任意の方法を使用することができる。

【0068】

プロセッサ930は、限定ではないが、コンピュータ、マイクロプロセッサ、またはイオン源910およびタンデム質量分析計920へおよびそこから制御信号ならびにデータを送受信可能な任意のデバイスであることができる。プロセッサ930は、イオン源910およびタンデム質量分析計920と通信する。

30

【0069】

プロセッサ930は、N個の前駆体イオンを選択し、N個の前駆体イオンのN個のグループを作成する。N個のグループの各々は、N個の前駆体イオンのうちのN-1個の前駆体イオンを有する。N個の前駆体イオンのうちの異なる前駆体イオンが、N個のグループの各々に含まれない。プロセッサ930は、タンデム質量分析計920に、N個のグループの各々に対して、多重化前駆体イオン選択をイオンの連続ビームに対して実施し、N個のグループの各々において選択されたN-1個の前駆体イオンの各々を断片化し、N個のグループの各々によって生成される生成イオンの強度を測定するように命令する。これは、N個の生成イオンスペクトルを生成する。

40

【0070】

プロセッサ930は、N個の生成イオンスペクトルの各々に対してヒートマップをプロットする。これは、N個のヒートマップを生成する。ヒートマップは、典型的には、各場所または質量における、または、各場所の範囲または質量の範囲におけるデータの値または強度を示すグラフィックを含む。種々の実施形態では、使用されるヒートマップは、生成イオン強度がある質量またはある質量の範囲においてある閾値を超える指示のみを含む。換言すると、ヒートマップは、グループの生成イオンスペクトルが、ある質量または質量範囲において生成イオンを含むか、含まないかの指示のみを提供する。

50

【0071】

プロセッサ930は、N個の生成イオンスペクトルを1つの組み合わせられた生成イオンスペクトルに組み合わせる。プロセッサ930は、例えば、N個の生成イオンスペクトルを合計し、1つの合計された生成イオンスペクトルを生成する。

【0072】

プロセッサ930は、ピークの質量に対するデータを有していない、N個のヒートマップのうち1つのヒートマップを見出すことによって、組み合わせられた生成イオンスペクトル中のピークの対応する前駆体イオンを識別する。プロセッサ930は、ヒートマップを生成したグループに含まれない、N個の前駆体イオンのうちの前駆体イオンが対応する前駆体イオンであることを決定する。

10

【0073】

(前駆体識別方法)

図10は、種々の実施形態による、多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから、生成イオンの前駆体イオンを識別する方法1000を示す、フロー図である。

【0074】

方法1000のステップ1010では、N個の前駆体イオンが、プロセッサを使用して選択される。

【0075】

ステップ1020では、N個の前駆体イオンのN個のグループが、プロセッサを使用して作成される。N個のグループの各々は、N個の前駆体イオンのうちN-1個の前駆体イオンを有し、N個の前駆体イオンのうちの異なる前駆体イオンは、N個のグループの各々に含まれない。

20

【0076】

ステップ1030では、タンデム質量分析計は、プロセッサを使用して、N個のグループの各々に対して、イオン源によって提供されるイオンの連続ビームに対して多重化前駆体イオン選択を実施し、N個のグループの各々において選択されたN-1個の前駆体イオンの各々を断片化し、N個のグループの各々によって生成される生成イオンの強度を測定するように命令される。これは、N個の生成イオンスペクトルを生成する。

【0077】

ステップ1040では、ヒートマップが、プロセッサを使用して、N個の生成イオンスペクトルの各々に対してプロットされ、N個のヒートマップを生成する。

30

【0078】

ステップ1050では、N個の生成イオンスペクトルは、プロセッサを使用して、組み合わせられた生成イオンスペクトルに組み合わせられる。

【0079】

ステップ1060では、組み合わせられた生成イオンスペクトル中のピークの対応する前駆体イオンが、プロセッサを使用して、ピークの質量に対するデータを有していない、N個のヒートマップのうち1つのヒートマップを見出すことによって、識別される。ヒートマップを生成したグループに含まれない、N個の前駆体イオンのうちの前駆体イオンが、対応する前駆体イオンである。

40

【0080】

(前駆体識別コンピュータプログラム製品)

種々の実施形態では、コンピュータプログラム製品は、有形コンピュータ読み取り可能な記憶媒体を含み、そのコンテンツは、多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから生成イオンの前駆体イオンを識別する方法を実施するように、プロセッサ上で実行される命令を伴うプログラムを含む。本方法は、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを含むシステムによって実施される。

【0081】

50

図 11 は、種々の実施形態による、多重化前駆体イオン選択を実施するタンデム質量分析計によって生成される組み合わせられた生成イオンスペクトルから生成イオンの前駆体イオンを識別する方法を実施する、1つ以上の個別のソフトウェアモジュールを含む、システム 1100 の概略図である。システム 1100 は、制御モジュール 1110 と、識別モジュール 1120 とを含む。

【0082】

制御モジュール 710 への入力は、例えば、標的前駆体イオンのリストである。制御モジュール 1110 は、N 個の前駆体イオンを選択する。制御モジュール 1110 は、N 個の前駆体イオンの N 個のグループを作成する。N 個のグループの各々は、N 個の前駆体イオンのうちの N - 1 個の前駆体イオンを有し、N 個の前駆体イオンのうちの異なる前駆体イオンが、N 個のグループの各々に含まれない。制御モジュール 1110 は、タンデム質量分析計に、N 個のグループの各々に対して、イオン源によって提供されるイオンの連続ビームに対して多重化前駆体イオン選択を実施し、N 個のグループの各々において選択される N - 1 個の前駆体イオンの各々を断片化し、N 個のグループの各々によって生成される生成イオンの強度を測定し、N 個の生成イオンスペクトルを生成するように命令する。

10

【0083】

識別モジュール 1120 は、N 個の生成イオンスペクトルの各々に対してヒートマップをプロットし、N 個のヒートマップを生成する。識別モジュール 1120 は、N 個の生成イオンスペクトルを組み合わせられた生成イオンスペクトルに組み合わせる。識別モジュール 1120 は、ピークの質量に対するデータを有していない、N 個のヒートマップのうちのヒートマップを見出すことによって、組み合わせられた生成イオンスペクトル中のピークの対応する前駆体イオンを識別する。ヒートマップを生成したグループに含まれない、N 個の前駆体イオンのうちの前駆体イオンは、対応する前駆体イオンである。識別モジュール 1120 からの出力は、例えば、多重化生成イオンスペクトルから識別される 1つ以上の前駆体イオンである。

20

【0084】

本教示は、種々の実施形態と併せて説明されるが、本教示が、そのような実施形態に制限されることを意図するものではない。対照的に、本教示は、当業者によって理解されるように、種々の代替、修正、および均等物を包含する。

【0085】

さらに、種々の実施形態の説明において、本明細書は、ステップの特定の連続として、方法および/またはプロセスを提示し得る。しかしながら、方法またはプロセスが本明細書に記載されるステップの特定の順序に依拠しない程度において、方法またはプロセスは、説明されるステップの特定の連続に制限されるべきではない。当業者が理解するであろうように、ステップの他の連続も可能であり得る。したがって、本明細書に記載されるステップの特定の順序は、請求項に関する制限として解釈されるべきでない。加えて、方法および/またはプロセスを対象とする請求項は、そのステップの実施を書かれた順序に制限されるべきではなく、当業者は、連続が、変動され得、依然として、種々の実施形態の精神および範囲内にあることを容易に理解することができる。

30

【 図 1 】

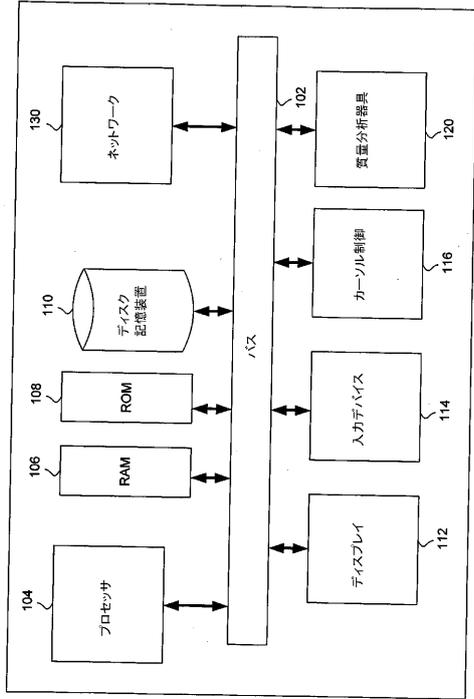


FIG. 1

【 図 2 】

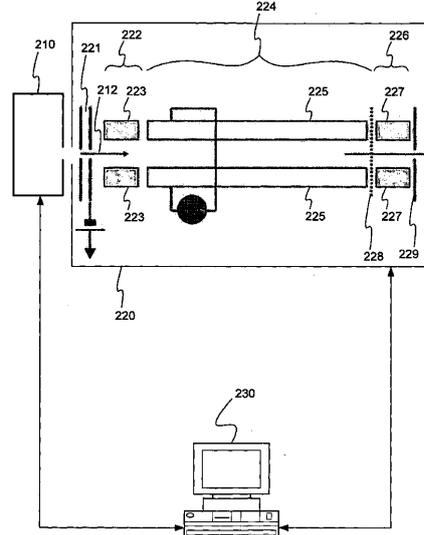


FIG. 2

【 図 3 】

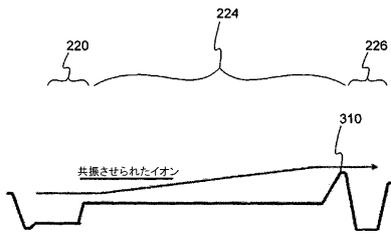


FIG. 3

【 図 4 】

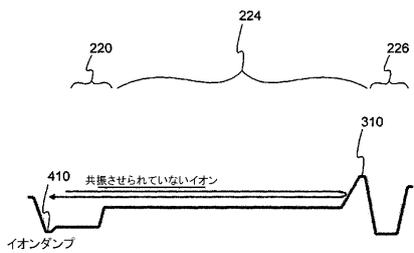


FIG. 4

【 図 5 】

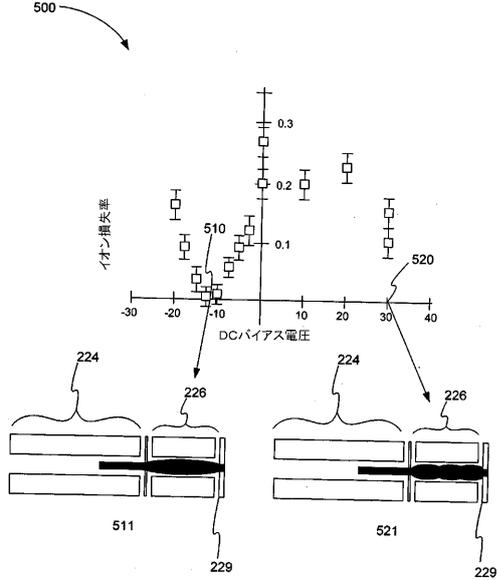
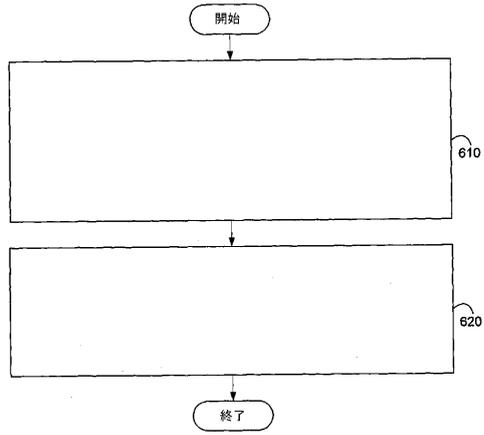


FIG. 5

【 図 6 】



600

FIG. 6

【 図 7 】

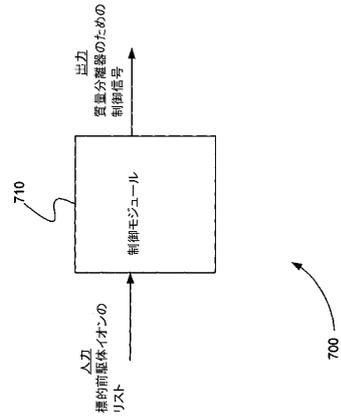


FIG. 7

【 図 8 】

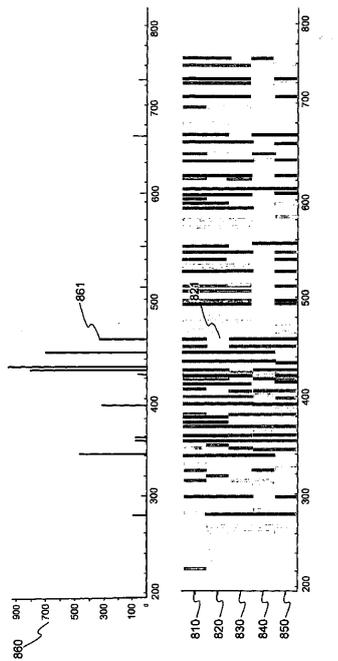


FIG. 8

800

【 図 9 】

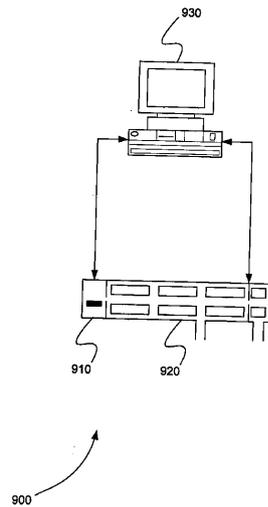


FIG. 9

900

【 図 1 0 】

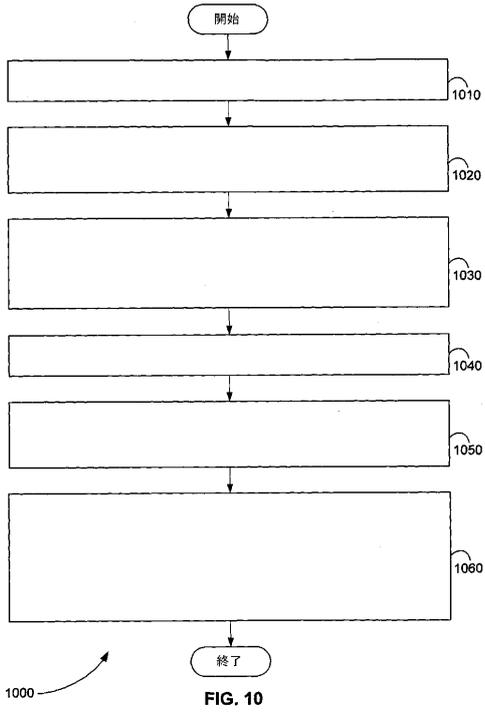


FIG. 10

【 図 1 1 】

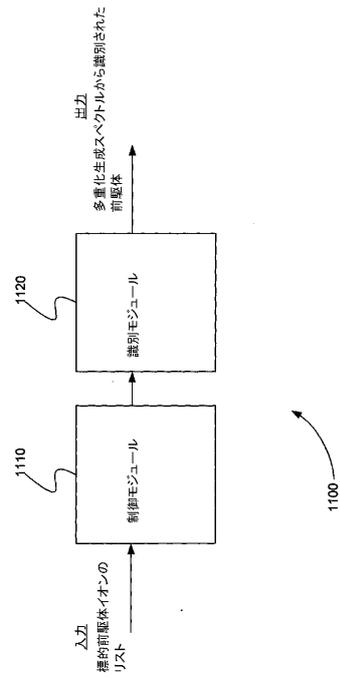


FIG. 11

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2014/002040
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER H01J 49/26(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) H01J 49/26; H01J 49/40; H01J 49/04; B01D 59/44; H01J 49/28		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & keywords: precursor, multiplexing, potential barrier, alternating current, direct current		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2012-0193526 A1 (VIATCHESLAV V. KOVTOUN) 02 August 2012 See paragraphs [0012]-[0035]; and figures 1-4.	1-15
A		16-26
Y	US 2010-0237236 A1 (BRUCE THOMSON et al.) 23 September 2010 See paragraph [0013]; and figures 1, 2.	1-15
A	US 2009-0261247 A1 (ROBERT GRAHAM COOKS et al.) 22 October 2009 See paragraphs [0028]-[0047]; and figures 1a-8b.	1-26
A	US 2013-0068942 A1 (ANATOLY VERENCHIKOV) 21 March 2013 See paragraphs [0164]-[0277]; and figures 3-20.	1-26
A	US 2009-0101810 A1 (JOHN A. MCLEAN et al.) 23 April 2009 See paragraphs [0045]-[0074]; and figures 1-16.	1-26
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 28 January 2015 (28.01.2015)		Date of mailing of the international search report 29 January 2015 (29.01.2015)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. ++82 42 472 3473		Authorized officer KIM, Do Weon  Telephone No. +82-42-481-5560

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/IB2014/002040

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012-0193526 A1	02/08/2012	US 8629409 B2	14/01/2014
US 2010-0237236 A1	23/09/2010	CA 2755710 A1 EP 2409314 A1 JP 2012-521002 A WO 2010-109288 A1	30/09/2010 25/01/2012 10/09/2012 30/09/2010
US 2009-0261247 A1	22/10/2009	CA 2596800 A1 EP 1849177 A2 WO 2006-086294 A2 WO 2006-086294 A3	17/08/2006 31/10/2007 17/08/2006 09/08/2007
US 2013-0068942 A1	21/03/2013	CN 102884608 A DE 112010005660 T5 GB 2477007 A GB 201000649 D0 GB 201013841 D0 GB 2476964 A JP 2013-517595 A WO 2011-086430 A1	16/01/2013 18/07/2013 20/07/2011 03/03/2010 29/09/2010 20/07/2011 16/05/2013 21/07/2011
US 2009-0101810 A1	23/04/2009	CA 2574965 A1 EP 1789987 A1 EP 1789987 A4 US 2006-0024720 A1 US 7388197 B2 US 7745780 B2 WO 2006-014984 A1	09/02/2006 30/05/2007 29/09/2010 02/02/2006 17/06/2008 29/06/2010 09/02/2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

Fターム(参考) 2G041 CA01 GA03 GA10 GA29 KA01 LA20
5C038 FF07 JJ02 JJ06 JJ07