

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6244012号
(P6244012)

(45) 発行日 平成29年12月6日 (2017. 12. 6)

(24) 登録日 平成29年11月17日 (2017. 11. 17)

(51) Int. Cl. F I
 HO 1 J 49/40 (2006. 01) HO 1 J 49/40
 HO 1 J 49/42 (2006. 01) HO 1 J 49/42

請求項の数 16 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2016-510753 (P2016-510753)	(73) 特許権者	592071853
(86) (22) 出願日	平成26年4月23日 (2014. 4. 23)		レコ コーポレーション
(65) 公表番号	特表2016-520967 (P2016-520967A)		LECO CORPORATION
(43) 公表日	平成28年7月14日 (2016. 7. 14)		アメリカ合衆国ミシガン州49085-2
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/035104		319, セント・ジョセフ, レイクビュー
(87) 国際公開番号	W02014/176316		・アベニュー 3000
(87) 国際公開日	平成26年10月30日 (2014. 10. 30)	(74) 代理人	100140109
審査請求日	平成27年12月8日 (2015. 12. 8)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	61/814, 923	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成25年4月23日 (2013. 4. 23)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100101373
			弁理士 竹内 茂雄
		(74) 代理人	100118902
			弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高スループットを有する多重反射質量分析計

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高電荷スループット質量スペクトル分析の方法において、
 イオン源で所定の m/z 範囲を有するイオンを生成する段階と、
 少なくとも部分的に円筒状又は球状の面に配列された質量分離部アレイを有する多重チャネルイオントラップを含む第1の質量分離部内で、イオン流れをイオン m/z に従って時間的に粗く10から100の間の分解度で分離する段階と、
 飛行時間型質量分析部での高分解度質量スペクトル分析を実施する段階であって、前記第1の質量分離部での時間的分離に因る、前記イオン源で生成されたイオンの前記 m/z 範囲より狭い m/z 範囲のイオン射入時の個々のスタートによって発生する信号間のスペクトルの重なり合いを最小限にする又は回避するために、前記飛行時間型質量分析部のイオン飛行時間に比べ短い期間でトリガされる、飛行時間型質量分析部での高分解度質量スペクトル分析を実施する段階と、を備え、

前記高分解度質量スペクトル分析の分解度は50,000より大きい、方法。

【請求項 2】

前記イオン流れを分離する段階と前記質量スペクトル分析を実施する段階の間にイオン断片化の段階を更に備えており、前記飛行時間型質量分析部のトリガリングパルスは、飛行時間期間内の任意対のトリガリングパルス間の固有時間間隔について時間符号化されている、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記イオン流れを分離する段階は、多重チャンネルイオントラップ内での時間分離又は多重チャンネルトラップパルス変換器に先行される広口径空間集束飛行時間型分離部内での時間分離を備えている、請求項1又は請求項2に記載の方法。

【請求項4】

最も豊富なイオン種を前記飛行時間型質量分析部の空間電荷を飽和させること無く分析するために又は検出器の飽和を回避するために、イオン流れが前記第1の質量分離部を一部の時間に亘って迂回する段階と、前記イオン源からのイオン流れの一部を前記飛行時間型質量分析部へ入射させる段階と、を更に備えている請求項1から請求項3の何れか一項に記載の方法。

【請求項5】

高電荷スループット質量スペクトル分析の方法において、次の段階、即ち、

(a) クロマトグラフィー分離された検体流れについて、イオン源で、初期 m/z 範囲を有する複数のイオンを生成し、 10^{10} イオン/秒に上るイオン流れを中ガス圧の無線周波数イオンガイドの中へ通す段階と、

(b) 前記イオン流れを無線周波数閉じ込めイオンバッファの複数のチャンネルの間で割る段階と、

(c) 前記イオン流れを前記イオンバッファに蓄積させ、当該蓄積されたイオン流れの少なくとも一部を周期的に、少なくとも部分的に円筒状又は球状の面に配列された質量分離部アレイを有する多重チャンネルトラップの中へ射出する段階と、

(d) 前記多重チャンネルトラップの中のイオンを多重RF及びDCトラッピングチャンネルで10mTorrから100mTorrの間のガス圧のヘリウムガスとの衝突で減衰させる段階であって、前記トラッピングチャンネルの数 $N > 10$ 及び個々のチャンネルの長さ L は積 $L \times N > 1$ メートルとなるように選定されている、イオンを減衰させる段階と、

(e) 順次式に、イオンを前記多重チャンネルトラップからイオン m/z に従って直接か又は逆の何れかの順で漸進的に射出して、異なる m/z のイオンが10から100の間の分解度 $R1$ で時間的に分離されてゆくようにする段階と、

(f) 前記多重チャンネルトラップからの射出され時間分離されたイオン流れを広く開放されたRFイオンチャンネルの中へ受け入れ、0.1 - 1msより小さい時間的広がり的高速移動を目指したDC勾配でイオンを駆り立てる段階と、

(g) 先に実現された0.1 - 1msより小さい時間的広がり時間分離を維持しながら前記イオン流れをRF場によって空間的に閉じ込める段階と、

(h) 10eVから100eVの間のイオンエネルギーと、3mmより小さいビーム直径と、直交加速器進入時の3度より小さい角度発散と、を有する細いイオンビームを形成する段階と、

(i) 均一なパルス期間又はパルス間の固有時間間隔を形成するように符号化されているパルス期間を有する10kHzから100kHzの間の周波数の前記直交加速器でイオンパケットを形成する段階であって、前記段階(e)での粗分離に因り、前記パケットは前記イオン源で生成された前記初期 m/z 範囲に比べ少なくとも10倍狭い質量範囲のイオンを含んでいる、イオンパケットを形成する段階と、

(j) 瞬時的に狭い m/z 範囲を有する前記イオンパケットのイオン飛行時間を、1000amuイオンについて少なくとも300usのイオン飛行時間及び50,000より上の質量分解度を有する多重反射飛行時間型質量分析部の多重反射静電場で分析する段階と、

(k) 前記段階(e)の分離を過ぎて、信号を、検出器の進入が0.0001クーロン超を受容するのに十分な寿命を有する検出器によって記録する段階と、を備えている方法。

【請求項6】

前記段階(e)におけるイオンの順次式射出と、前記段階(j)における分析との間に、イオン断片化の段階を更に備えている、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

10

20

30

40

50

ダイナミックレンジを拡げることを目的として及び主要検体種を分析するために、前記多重反射飛行時間型質量分析部で、前記初期 m/z 範囲の原イオン流れの少なくとも一部を入射させ分析する段階を更に備えている、請求項 5 及び請求項 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記段階 (e) は、一覽、即ち、(i) 直線状延長 RF 四重極アレイからの四重極 DC 場によるイオン半径方向射出、(ii) 直線状延長 RF 四重極アレイからの共鳴イオン半径方向射出、(iii) RF 四重極アレイからの質量選択的軸方向イオン射出、(iv) 何れも複数の環状電極間に DC 電圧、RF 振幅、及び RF 位相を分配することによって形成されている半径方向 RF 閉じ込め、軸方向 RF バリア、及びイオン推進のための軸方向 DC 勾配、を有する RF チャンネルのアレイ内での質量選択的軸方向移動、(v) 直交 RF チャンネルを通るイオンによって送給される複数の四重極トラップからの DC 場によるイオン射出、のうちの 1 つの段階を備えている、請求項 5 から請求項 7 の何れか一項に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記質量分離部アレイは、整合するトポロジーのイオンバッファ及びイオン捕集チャンネルと幾何学的に整合されている、請求項 5 から請求項 9 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記段階 (e) での粗分離は、当該段階 (e) での粗分離を過ぎてのイオン捕集及びイオン移動を加速するために 10 mTorr から 100 mTorr のガス圧のヘリウム中に配列されている、請求項 5 から請求項 9 の何れか一項に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記方法は、前記段階 (e) におけるイオンの射出と、前記段階 (i) におけるイオンパケットの形成との間に、追加の質量分離の段階を更に備えており、前記追加の質量分離の段階は、一覽、即ち、(1) イオントラップ又はトラップアレイからの質量依存順次イオン射出、(2) 質量分析計部での質量フィルタ処理であって、前記段階 (e) におけるイオンの射出と質量同期されている質量フィルタ処理、のうちの 1 つの段階を備えている、請求項 5 から請求項 10 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 12】

タンデム質量分析計において、

30

$T_1 = 1\text{ ms}$ から 100 ms の時間内に 10 から 100 の間の分解度 R_1 でイオンをこれらの m/z に従って順次に射出するための包括的多重チャンネルトラップアレイであって、前記包括的多重チャンネルトラップアレイは少なくとも部分的に円筒状又は球状の面に配列された質量分離部アレイを含む、包括的多重トラップアレイと、

前記射出されたイオンの大半を捕集する、減衰させる、及び空間的に閉じ込めるための十分に広い入口口径を有する 10 mTorr から 100 mTorr のガス圧の RF イオンチャンネルであって、前記包括的多重チャンネルトラップアレイの時間分解度を存続させるように十分に短い時間的広がり $T < T_1 / R_1$ を目指した軸方向 DC 勾配を有する RF イオンチャンネルと、

多重反射飛行時間型 (MR - TOF) 質量分析部と、

40

前記包括的多重チャンネルトラップアレイと前記 MR - TOF 質量分析部の間に設置されている頻回符号化パルス式加速を有する直交加速器と、

前記直交加速器のためのスタートパルスを生成するためのクロック生成器であって、前記スタートパルス間の期間は、当該 MR - TOF 質量分析部での最も重い m/z イオンの飛行時間に比べ少なくとも 10 倍短く、前記パルス間の時間間隔は等しいか又は前記飛行時間内の任意対のパルス間の固有間隔について符号化されているかの何れかである、クロック生成器と、

進入イオン流れの 0.0001 クーロンを超える寿命を有する飛行時間検出器と、を備えているタンデム質量分析計。

【請求項 13】

50

前記多重チャネルトラップアレイと前記直交加速器の間に断片化セルを更に備えている、請求項 1 2 に記載のタンデム質量分析計。

【請求項 1 4】

前記多重チャネルトラップアレイは、(i) 半径方向イオン射出のための四重極 DC 場を有する直線状延長 RF 四重極、(i i) 共鳴イオン半径方向射出のための直線状延長 RF 四重極、(i i i) 質量選択的軸方向イオン射出のための DC 軸方向プラグを有する RF 四重極、(i v) 環状電極であって、半径方向 RF 閉じ込めと、軸方向 RF バリアと、イオン推進のための軸方向 DC 勾配と、を有する RF チャネルを形成するように、DC 電圧、RF 振幅、及び RF 位相が電極間に分配されている環状電極、及び (v) DC 場による RF バリアを通過するイオン射出のために直交 RF チャネルを通るイオンによって送給される四重極直線状トラップ、の群のうちの複数のトラップを備えている、請求項 1 2 及び請求項 1 3 の何れか一項に記載のタンデム質量分析計。

10

【請求項 1 5】

前記質量分離部アレイは整合するトポロジーのイオンバッファ及びイオン捕集チャンネルと幾何学的に整合されている、請求項 1 2 から請求項 1 4 の何れか一項に記載のタンデム質量分析計。

【請求項 1 6】

同一の直線状に延長されている四重極イオントラップのアレイであって、各トラップが、
Z 方向に延長されていて、少なくとも Z 軸に沿った向きにある中心線領域に四重極場を形成する少なくとも 4 つの主電極であって、前記 Z 軸は真直ぐか又は前記主電極間距離に比べはるかに大きい半径で湾曲しているかの何れかである、少なくとも 4 つの主電極と、
前記主電極の少なくとも 1 つの電極のイオン射出スリットであって、前記 Z 方向に整列しているスリットと、

20

前記四重極イオントラップの Z エッジに配置されていて、前記 Z エッジに静電イオンブラッキングを形成する Z エッジ電極であって、主電極又は環状電極の一区分である Z エッジ電極と、

少なくとも前記主電極の中心線領域に四重極 RF 場を形成するように逆位相の RF 信号を提供する RF 生成器と、

30

少なくとも前記主電極の中心線領域により弱い二重極 DC 場を有する四重極 DC 場を形成するように少なくとも 2 つのロッドへ DC 信号を提供する可変 DC 供給と、

軸方向 Z トラッピングを提供するように前記 Z エッジ電極へ接続されている DC、RF、又は AC 供給と、

1 m T o r から 1 0 0 m T o r の範囲のガス圧を提供するためのガス供給又はポンピング手段と、を備えているアレイにおいて、前記可変 DC 供給は、前記四重極場を傾斜化し、而して前記スリットを介してのイオン m/z と逆の関係の順次イオン射出を生じさせるための手段を有しており、各トラップは、更に、前記四重極イオントラップのスリットを過ぎてのイオンの捕集、移動、及び空間的閉じ込めのための DC 勾配を有する広口径 RF チャネルを備えており、前記 RF チャネルの寸法は、トラップのサイズとトポロジー及びガス圧によって画定され、

40

前記トラップは、前記広口径 RF チャネルでのより効率的なイオン捕集及びイオン移動のために少なくとも部分的に円筒状又は部分的に球状のイオン放射面を形成するように整列されている、四重極イオントラップのアレイ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001]本開示は、質量分光分析、多重反射質量分析計、イオントラップ、及び包括的全質量 MS - MS 分析のためのタンデム質量分析計の分野に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

頻回パルシングを有するMR - TOF

[0002]ここに参考文献として援用する米国特許第5017780号は、折り返されたイオン経路を有する多重反射飛行時間型質量分析計(MR - TOF)を開示している。イオン閉じ込めは周期レンズのセットで改善される。MR - TOFは100,000の範囲の分解度に達する。直交加速器(OA)と組み合わせられた場合、MR - TOFは低いデューティサイクルを有し、大抵は1%を下る。トラップ変換器と組み合わせられた場合、ショット毎のパケット当たりイオン数が $1E + 3$ イオンより上ではイオンパケットの空間電荷がMR - TOFの分解度に影響を及ぼす。MR - TOFでの1ms飛行時間を勘案すると、これは毎秒ピーク当たり $1E + 6$ 未満の略極大信号に相当する。

10

【 0 0 0 3 】

[0003]デューティサイクルと空間電荷スループットの両方を改善するために、ここに参考文献として援用する国際公開第2011107836号は、もはやイオンパケットをドリフト方向に閉じ込めることはせず何れの質量種もイオン反射数のスパンに対応する複数の信号によって提示されるようにした開放式トラップ静電分析部を開示している。当該方法は、OAデューティサイクルの問題とMR - TOF分析部内の空間電荷制限の問題を解決する。但し、毎秒 $1E + 8$ イオンより上のイオン流束ではスペクトルの復号がうまくいかない。

【 0 0 0 4 】

[0004]ここに参考文献として援用する国際公開第2011135477号は、同じ問題を全体としてより制御された方式で解決し且つ任意の前段分離の $10\mu s$ 時間分解度にまで下げた極めて高速なプロファイル記録取りを可能にする符号化頻回パルシング(EFP: encoded frequent pulsing)の方法を開示している。スペクトル復号段階は、スペクトル密集が0.1%未満であるので、タンデムMSでのフラグメントスペクトルの記録取りに十分適う。しかしながら、EFP MR - TOFが単一の質量分析計として適用されたとき、実際にスペクトルの復号は稠密な化学的バックグラウンドのせいでダイナミックレンジを $1E + 4$ 未満に制限する。

20

【 0 0 0 5 】

[0005]最新のイオン源は、 $1E + 10$ イオン/秒($1.6nA$)までを質量分析計の中へ送達する能力がある。 $1E + 5$ のダイナミックレンジの信号を勘案すれば、任意の復号段階前のスペクトル密集は30 - 50%に迫る。先行技術のEFP法は巨大イオン流束をフルダイナミックレンジで捕捉するには向かない。

30

【 0 0 0 6 】

[0006]本開示は、(a)前段の損失無しで粗い時間的質量分離の使用、質量分離されたイオン流れのガス減衰化、射出パルス間隔をMR - TOFでの最も重いイオンの飛行時間よりはるかに短くしての直交加速器の頻回パルシング、 $1E + 10$ イオン/秒に上るイオン流束を取り扱うように拡張されたダイナミックレンジと寿命を有する検出器の使用、によるEFP - MR - TOFの改善を提案している。損失無しの第1カスケードの分離部は、広口径イオン移動チャネルを従えたトラップアレイであってもよいし、10 - 20eV未満の低衝突エネルギーで動作するソフト減衰化セル、主として表面誘起解離(SID)セル、を従えた広く開放された粗いTOF分離部を有するトラップアレイパルス式変換器であってもよい。

40

【 0 0 0 7 】

包括的MS - MS (C - MS - MS)

[0007]高信頼特異的検体同定のために、タンデム質量分析計は次の様に動作し、即ち、親イオンが第1の質量分析計の中で選別され、衝突誘起解離(CID)セルの様な断片化セルの中で断片化されると、次いでフラグメントイオンスペクトルが第2の質量分析計の中で記録される。四重極TOF(Q - TOF)の様な従来式タンデム機器は、狭い質量範囲をフィルタに通す一方で他全てを拒絶する。複合的な混合物を分析する場合、複数のm/z範囲の順次分離が捕捉を緩慢にさせ感度に影響を及ぼす。MS - MS分析の速さ及び

50

感度を上げるために、所謂、「包括的」、「並列」、又は「全質量」のタンデム型、即ち、米国特許第6504148号及び国際公開第01/15201号にはトラップTOF、国際公開第2004008481号にはTOF-TOF、及び米国特許第7507953号にはLT-TOFが記載されており、それら全てをここに参考文献として援用する。

【0008】

[0008]しかしながら、先行技術の包括的MS-MSはどれもフィルタ処理式タンデムに比べタンデムMS改善という責務を解決できず、並列MS-MSの目的を頓挫させる。複数の制限が、 $1E+10$ イオン/秒に上る全イオン流れがイオン源から入ってくる状態で動作することを許容しない。而して、第1のMSでの並列分析の利得は、MS1進入時点のイオン損失で打ち消され、全体としての感度及び速さ(主として微量成分の信号強度によって制限される)は従来のフィルタ処理式Q-TOFの感度及び速さを超越しない。

10

【0009】

[0009]この陳述を支持するための簡単な推定を提供する。Q-TOFでは、MS1のデューティサイクルは1%であって親質量選別の標準分解度 $R1=100$ を提供する。TOFのデューティサイクルは、 $R2\sim 50$ 、000の分解度で約10-20%程度である。MS-MS分析での最近の傾向は、その様なレベルの $R2$ がMS-MSデータ信頼度での実質的優位を与えることを実証しており、即ちより低い $R2$ はTOF期間の下限を300 μs と設定するMS-MS向けには考慮されないはずである。而して、比較のための全体としての真価は、 $1E+10$ イオン/秒の到来イオン流れで $DC=0.1\%$ 及び $R=50$ 、00である。米国特許第7507953号に説明されている例示としてのMS-MSでは、単一親イオン留分のフラグメントスペクトルを記録するのに要する時間は少なくとも1ms(親質量留分当たり3TOFスペクトル)である。 $R1=100$ の親質量分離を提供するには、走査時間は100msを下らない。単一直線状イオントラップの空間電荷容量 $N=3E+5$ イオン/サイクルを勘案すると、全体としての電荷スループットは $3E+6$ イオン/秒である。 $1E+10$ イオン/秒の到来流れを勘案すると、米国特許第7507953号のLT-TOFの全体デューティサイクルは0.03%に等しく、それは以上に推定されたQ-TOFタンデムに比べて低い。米国特許第7507953号のタンデムは、新規性のある構成要素である直線状トラップを過ぎてのイオンを捕集するためのRFチャネルを提供してはいるものの、並列MS-MSの目的及び責務が解決されていないことから、先行の既知の解決法、即ち、空間電荷容量を拡げるためのLT、トラップを過ぎてのイオン流れを移動させるためのRFチャネル、全質量の並列記録取りのためのTOF、及び並列動作のためのトラップとTOFとのタンデム、の組合せ以上のものにはなっていない。

20

30

【0010】

[0010]本開示は、Q-TOFの様なフィルタ処理式タンデムの1つをはるかに超える効率性を有する包括的MS-MS分析の責務への解決法を提案している。以上に提案されている同じタンデム(損失無し質量分離部及びEFP MR-TOF)は更に質量分光学的カスケードの中間に断片化セルを備えている。トラップアレイの場合には、広口径減衰移動チャンネルの次にイオン漏斗の様なRF収束チャンネルが続いており、イオンは、例えば急速イオン移動のための抵抗性多重極で作られているCIDセルの中へ導入される。粗TOF分離部の場合には、SIDセルは遅延パルス式抽出と共に採用されている。

40

【0011】

[0011]提案されているMS-EFP-MRTOF及びMS-CID/SID-EFP-MRTOFタンデムは、タンデム構成要素の何れかが、分離時には $1E+10$ イオン/秒より上、検出時には $1E+9$ イオン/秒より上のイオン流束の取り扱いにしくじったなら、(目的を頓挫させるといふ)同じ問題に苦しむことになってしまう。先行技術のトラップ質量分析計も、粗TOF分離部も、TOF検出器及びデータシステムも、どれもが $1E+9$ 乃至 $1E+10$ イオン/秒のイオン流束を取り扱えないことは明らかである。新規性のある機器は、本発明の複数の新規性のある構成要素の導入を以てしか実用化されない。

【0012】

50

並列質量分離部

[0012] 分析的四重極質量分析部 (Q - MS) は、1つの m/z 種を通過させ他の種全てを除外する質量フィルタとして動作する。デューティサイクルを改善するために、イオントラップ質量分析計 (ITMS) はサイクルで動作しており、即ち、全 m/z のイオンがトラップの中へ射入され、次いで質量的に順次放出される。質量依存イオン射出は、RF 振幅の傾斜化によって、また特定の種の射出をそれらの永続運動の共鳴励起によって促す補助的な AC 信号の支援を受けて、実現されている。ITMS の不都合は、遅い走査速度 (走査当たり 100 - 1000 ms) と、小さい空間電荷容量 3D トラップでは $3E + 3$ 未満、直線状イオントラップでは $3E + 5$ 未満 と、にある。走査当たり 0.1 - 1 秒を勘案すると、最大スループットは $3E + 6$ イオン / 秒未満に制限される。

10

【0013】

[0013] Q - トラップ質量分析計は、反発トラップエッジを介した質量選択的射出で以て動作する。エッジバリアを越えてイオンを射出するために、直線状四重極内で特定の m/z イオンの半径方向永続運動が選択的に励起される。遅い走査 (走査当たり 0.3 - 1 秒) のせいで、Q - トラップのスループットは $3E + 6$ イオン / 秒未満である。MSAE トラップは、 $1E - 5$ Torr 真空で動作しており、それが下流のイオン捕集及びイオン減衰化を複雑にする。

【0014】

[0014] 本開示は、10 mTorr から 100 mTorr の高められたガス圧のヘリウムで動作し、大凡 1 ms 時間内に広い面積 (例えば $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$) からの放射イオンを捕集するようにした無線周波数トラップのアレイ (TA) を備える新規性のある質量分析部を提案している。1つの実施形態では、個々のトラップは、四重極 DC 場による半径方向イオン射出を有する四重極無線周波数 (RF) トラップを備えた新規な型式の質量分析部である。或る実施形態では、アレイはイオンが円筒内方へ射出されるように円筒中心線上に配列されているのが望ましい。代わりに、イオン放射面は平面状か又は部分的に円筒状又は球状の何れかであってもよい。

20

【0015】

[0015] 別の実施形態では、TA は共鳴半径方向イオン射出を有する直線状イオントラップのアレイを備えている。アレイは、一方のやり方として、円筒中心線上に配列されていて、射出されるイオンは広口径円筒状ガス減衰化セル内で半径方向にトラップされ軸方向に駆り立てられるのが望ましい。代替のやり方では、アレイは平面内に配列されていて、射出されるイオンは広口径イオン漏斗又はイオントンネルによって捕集される。トラップアレイは、10 - 30 mTorr のガス圧のヘリウムを充填されているのが望ましい。

30

【0016】

[0016] 実施形態の或る群では、CID セルの様な断片化セルが、前記トラップアレイと包括的全質量 MS - MS 分析のための EFP - MR - TOF の間に提案されている。

[0017] 長さ 10 cm のチャンネル大凡 100 個を有するトラップアレイは、サイクル当たり $1E + 8$ イオンを取り扱う能力がある。EFP 法は、10 μs 時間分解度での入来イオン流れの高速時間プロファイリングを可能にさせ、翻せば TA サイクル時間を 10 ms まで引き下げることが可能になり、こうしてトラップアレイスループットを $1E + 10$ イオン / 秒まで持ってゆく。

40

【0017】

抵抗性イオンガイド

[0018] 高速イオン移動は、重畳された軸方向 DC 勾配を有する RF イオンガイド内に有効に整備される。先行技術の抵抗性イオンガイドは、薄い抵抗性膜の不安定性又はバルクフェライト内の RF 抑制の様な実用上の制限に苦しんでいる。本発明は、SiC 材料又は B4C 材料のバルク炭素充填抵抗器を採用している改善された抵抗性イオンガイド、二次 RF コイルの中央タップを介した DC 供給を有する標準的 RF 回路を使用しながらの DC 絶縁導電性トラックとの改善された RF 結合、を提案している。

【0018】

50

TOF 検出器

[0019]二重マイクロチャンネルプレート(MCP)及び二次電子増倍管(SEM)の様な現在の飛行時間検出器の大半は、1クーロンの出力電荷を数える寿命を有している。1E+6の検出器利得を勘案すると、検出器は1E+10イオン流束では1000秒も働かない可能性がある。ダリ検出器が長らく知られており、そこではイオンは金属製変換器に当たり、二次電子が静電場によってシンチレータ上へ捕集され、次に光電子増倍管(PMT)が続いている。封止されたPMTの寿命は300Cほどに高くなるかもしれない。しかしながら、検出器は、相当な時間的広がり(数十ナノ秒)を持ち込み、負の二次イオン形成のせいで偽りの信号を持ち込む。

【0019】

10

[0020]代替りのハイブリッドTOF検出器は、マイクロチャンネルプレート(MCP)とシンチレータとPMTを順次に接続して備えている。しかしながらMCPとシンチレータはどちらも1Cに満たずに機能しなくなる。シンチレータは、サブミクロンの金属被覆の破壊に因り劣化する。単段MCPの低い利得(1E+3)を勘案すると、寿命は1E+10イオン/秒流束で1E+6秒(1月)まで延びる。

【0020】

[0021]先行技術の制限を打開するために、本開示は、改善されたシンチレータを有する等時性ダリ検出器を提案している。二次電子は、磁場によって操舵されシンチレータ上へ導かれる。シンチレータは確実に電荷が除去されるように金属メッシュによって覆われている。2つの光電子増倍管が二次光子を異なった立体角で捕集し、而して検出器のダイナミックレンジを改善する。少なくとも1つの高利得PMTは、電子雪崩電流を制限するための従来式回路構成を有している。新規性のある検出器の寿命は1E+10イオン/秒の流束で1E+7秒(1年)を上回ると推定され、而して上述のタンデムを実用化させる。

20

【0021】

データシステム

[0022]従来式TOFMSは、信号がTOFスタートパルスと同期された複数の波形に亘って積算される積算式ADCを採用している。データ流束は、PCへの信号転送バスの速さに整合させるべくスペクトル当たり波形数に比例して減らされる。その様なデータシステムは、弱いイオン信号は微量な種を検出するのに波形積算を要することから、自ずとTOFMSの要件に整合する。

30

【0022】

[0023]EFP-MRTOFでは、タンデムサイクルの間に急速に変化する波形の時間推移情報を保留すること及び(100msに上る)長い波形を記録することが必要になる。長い波形は、クロマトグラフィー分離時間に比較してもなお短い積算時間中に合算されることになる。1秒ピークのガスクロマトグラフィー(GC)を使用している場合、積算時間は目立って短く例えば0.1-0.3秒となるはずである。而して、制限された波形数(3-30)しか積算できなくなってしまう。バス経由のデータフローを減らすためには、信号がゼロフィルタ処理されるのが望ましい。代わりに、ゼロフィルタ処理された信号が、非ゼロデータストリングが実験室時間スタンプと併せて記録される所謂データロギングモードのPCへ転送されてもよい。信号は、オンザフライ分析され、マルチコアPCか又はビデオカードの様なマルチコアプロセッサの何れかで圧縮されるのが望ましい。

40

【0023】

結論

[0024]提案されている解決法のセットは、1E+10イオン/秒イオン流束についてMR-TOFの高R2=100,000分解度及び高(~10%)デューティサイクルのMS単独及びC-MS-MSを提供し、而して、様々な質量分光学的デバイスを先行技術に比べ実質的に改善するものと期待される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0024】

50

- 【特許文献1】米国特許第5017780号
- 【特許文献2】国際公開第2011107836号
- 【特許文献3】国際公開第2011135477号
- 【特許文献4】米国特許第6504148号
- 【特許文献5】国際公開第01/15201号
- 【特許文献6】国際公開第2004008481号
- 【特許文献7】米国特許第7507953号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

[0025]提案されている方法及び装置は、先行技術の質量分析計及び包括的タンデムMSの電荷スルーブット制限を打開し、尚且つ、 $1E + 10$ イオン/秒に上るイオン流束を有効に利用でき、クロマトグラフィー時間尺度0.1 - 1秒に匹敵する時間分解度を有する質量スペクトル分析の高分解度($R > 100, 000$)を叶えるように設計されている。新規性のある方法及び装置が、同じ目標を達成するための複数の改善された構成要素と共に提案されている。

【課題を解決するための手段】

【0026】

[0026]1つの実施形態では、高電荷スルーブット質量スペクトル分析の方法において、(a)イオン源で広い m/z 範囲のイオンを生成する段階と、(b)第1の質量分離部内でイオン流れをイオン m/z に従って時間的に粗く10から100の間の分解度で分離する段階と、(c)第1の分離部での時間的分離に因るより狭い m/z ウインドーのイオン射入時の個々のスタートによって発生する信号間のスペクトルの重なり合いを最小限にする又は回避するように、飛行時間型質量分析部での、当該飛行時間型分離部のイオン飛行時間に比べはるかに短い期間でトリガされる高分解度 $R2 > 50, 000$ 質量スペクトル分析の段階と、を備えている方法が提供されている。

【0027】

[0027]好適には、方法は、更に、当該質量分離の段と当該質量分析の段の間にイオン断片化の段階を備え、当該飛行時間型質量分析部のトリガリングパルスは飛行時間期間内の任意対のトリガリングパルス間の固有時間間隔について時間符号化されるようになっていてもよい。好適には、前記粗質量分離の段階は、多重チャンネルイオントラップ内での時間分離又は多重チャンネルトラップパルス変換器に先行される広口径空間集束飛行時間型分離部内での時間分離を備えていてもよい。好適には、方法は、最も豊富なイオン種を当該TOF分析部の空間電荷を飽和させること無く分析するために又は検出器の飽和を回避するために、当該第1の分離部を一部の時間に亘って迂回する段階と、当該イオン源からのイオン流れの一部を当該高分解度質量分析部へ入射させる段階と、更に備えていてもよい。

【0028】

[0028]別の実施形態では、高電荷スルーブット質量スペクトル分析のより詳細な方法において、次の段階、即ち、(a)クロマトグラフィー分離された検体流れについて、イオン源で、広いイオン m/z 範囲の複数のイオンを生成し、 $1E + 10$ イオン/秒に上るイオン流れを中ガス圧の無線周波数イオンガイドの中へ通す段階と、(b)当該イオン流れを無線周波数閉じ込めイオンバッファの複数のチャンネルの間で割る段階と、(c)当該流れを当該イオンバッファに蓄積させ、蓄積されたイオン集団の少なくとも一部を周期的に多重チャンネルトラップの中へ射出する段階と、(d)当該多重チャンネルトラップの中のイオンを多重RF及びDCトラッピングチャンネルで10mTorrから100mTorrの間のガス圧のヘリウムガスとの衝突で減衰させる段階であって、当該トラッピングチャンネルの数 $N > 10$ 及び個々のチャンネルの長さ L は積 $L * N > 1m$ となるように選定されている、イオンを減衰させる段階と、(e)順次式に、イオンを当該多重チャンネルトラップからイオン m/z に従って直接か又は逆の何れかの順で漸進的に射出して、異なる m/z のイオ

10

20

30

40

50

ンが10から100の間の分解度R1で時間的に分離されてゆくようにする段階と、(f)当該多重チャンネルトラップからの射出され時間分離されたイオン流れを広く開放されたRFイオンチャンネルの中へ受け入れ、0.1-1msより小さい時間的広がり的高速移動を目指したDC勾配でイオンを駆り立てる段階と、(g)先に実現された0.1-1msより小さい時間的広がり時間分離を維持しながらに当該イオン流れをRF場によって空間的に閉じ込める段階と、(h)10eVから100eVの間のイオンエネルギーと、3mmより小さいビーム直径と、直交加速器進入時の3度より小さい角度発散と、を有する細いイオンビームを形成する段階と、(i)均一なパルス期間又はパルス間の固有時間間隔を形成するように符号化されているパルス期間を有する10kHzから100kHzの間の周波数の当該直交加速器でイオンパケットを形成する段階であって、段階(e)での粗分離に因り、当該パケットは当該イオン源で生成された初期m/z範囲に比べ少なくとも10倍狭い質量範囲のイオンを含んでいる、イオンパケットを形成する段階と、(j)当該の瞬時的に狭いm/z範囲を有するイオンパケットのイオン飛行時間を、1000Thイオンについて少なくとも300usのイオン飛行時間及び50,000より上の質量分解度を有する多重反射飛行時間型質量分析部の多重反射静電場で分析する段階と、(k)飛行時間分離を過ぎての信号を、検出器進入0.0001クーロン超を受容するのに十分な寿命を有する検出器によって記録する段階と、を備えている方法が提供されている。

【0029】

[0029]好適には、方法は、更に、当該質量順次射出の段階と当該高分解度飛行時間型質量分析の段階の間にイオン断片化の段階を備えていてもよい。好適には、ダイナミックレンジを拡げることを目的として及び主要検体種を分析するために、方法は、更に、当該高分解度TOFMSに関わって、広いm/z範囲の原イオン流れの少なくとも一部を入射させ分析する段階を備えていてもよい。好適には、当該トラップアレイでの粗質量分離の段階は、一覽、即ち、(i)直線状延長RF四重極アレイからの四重極DC場によるイオン半径方向射出、(ii)直線状延長RF四重極アレイからの共鳴イオン半径方向射出、(iii)RF四重極アレイからの質量選択的軸方向イオン射出、(iv)何れも複数の環状電極間にDC電圧、RF振幅、及びRF位相を分配することによって形成されている半径方向RF閉じ込め、軸方向RFバリア、及びイオン推進のための軸方向DC勾配、を有するRFチャンネルのアレイ内での質量選択的軸方向移動、(v)直交RFチャンネルを通るイオンによって送給される複数の四重極トラップからのDC場によるイオン射出、のうちの1つの段階を備えている。好適には、当該質量分離部アレイは、平面状の面か又は少なくとも部分的に円筒状又は球状の面の何れかに配列されていてもよく、当該分離部は、整合するトポロジーのイオンバッファ及びイオン捕集チャンネルと幾何学的に整合されていてもよい。好適には、当該粗質量分離の段階は、粗質量分離の段階を過ぎてのイオン捕集及びイオン移動を加速するために10mTorrから100mTorrのガス圧のヘリウム中に配列されていてもよい。好適には、方法は、更に、当該順次イオン射出の段階と当該多重反射分析部の中へのイオン直交加速の段階の間に追加の質量分離の段階を備えており、当該追加の質量分離の段階は、一覽、即ち、(i)イオントラップ又はトラップアレイからの質量依存順次イオン射出、(ii)質量分析計部での質量フィルタ処理であって、当該第1の質量依存射出と質量同期されている質量フィルタ処理、のうちの1つの段階を備えている。

【0030】

[0030]更に別の実施形態では、タンデム質量分析計装置において、(a) $T_1 = 1ms$ から100msの時間内に10から100の間の分解度R1でイオンをそれらのm/zに従って順次に射出するための包括的多重チャンネルトラップアレイと、(b)当該射出されたイオンの大半を捕集する、減衰させる、及び空間的に閉じ込めるための十分に広い入口口径を有する10mTorrから100mTorrのガス圧のRFイオンチャンネルであって、第1の包括的質量分離部の時間分解度を存続させるように十分に短い時間的広がり $T < T_1 / R_1$ を目指した軸方向DC勾配を有するRFイオンチャンネルと、(c)多重反射飛行時間型(MR-TOF)質量分析部と、(d)当該多重チャンネルトラップと当該MR-

10

20

30

40

50

T O F 分析部の間に設置されている頻回符号化パルス式加速を有する直交加速器と、(e) 当該直交加速器のためのスタートパルス生成するためのクロック生成器であって、当該パルス間の期間は、当該 M R - T O F 分析部での最も重い m/z イオンの飛行時間に比べ少なくとも 1 0 倍短く、当該パルス間の時間間隔は等しいか又は飛行時間期間内の任意対のパルス間の固有間隔について符号化されているかの何れかである、クロック生成器と、(f) 進入イオン流れの 0 . 0 0 0 1 クーロンを超える寿命を有する飛行時間検出器と、を備えている装置が提供されている。

【 0 0 3 1 】

[0031] 好適には、当該装置は、更に、当該多重チャネルトラップアレイと当該直交加速器の間に断片化セルを備えていてもよい。好適には、当該多重チャネルトラップアレイは、(i) 半径方向イオン射出のための四重極 D C 場を有する直線状延長 R F 四重極、(i i) 共鳴イオン半径方向射出のための直線状延長 R F 四重極、(i i i) 質量選択的軸方向イオン射出のための D C 軸方向プラグを有する R F 四重極、(i v) 環状電極であって、半径方向 R F 閉じ込めと、軸方向 R F バリアと、イオン推進のための軸方向 D C 勾配と、を有する R F チャンネルを形成するように、D C 電圧、R F 振幅、及び R F 位相が電極間に分配されている環状電極、及び(v) D C 場による R F バリアを通過するイオン射出のために直交 R F チャンネルを通るイオンによって送給される四重極直線状トラップ、の群のうちの複数のトラップを備えている。好適には、当該質量分離部アレイは、平面状の面又は少なくとも部分的に円筒状又は球状の面の何れかに配列され、当該分離部は、整合するトポロジーのイオンバッファ及びイオン捕集チャンネルと幾何学的に整合されていてもよい。

【 0 0 3 2 】

[0032] 別の実施形態では、同一の直線状に延長されている四重極イオントラップのアレイであって、各トラップが、(a) 1 つの Z 方向に延長されていて、少なくとも Z 軸に沿った向きにある中心線領域に四重極場を形成する少なくとも 4 つの主電極と、(b) 当該 Z 軸が真っ直ぐか又は当該電極間距離に比べはるかに大きい半径で湾曲しているかの何れかであることと、(c) 当該主電極の少なくとも 1 つの電極のイオン射出スリットであって、当該 Z 方向に整列しているスリットと、(d) 当該四重極トラップの Z エッジに配置されていて、当該 Z エッジに静電イオンプラグングを形成する Z エッジ電極であって、主電極又は環状電極の一分区である Z エッジ電極と、(e) 少なくとも主電極の中心線領域に四重極 R F 場を形成するように逆位相の R F 信号を提供する R F 生成器と、(f) 少なくとも主電極の中心線領域により弱い二重極 D C 場を有する四重極 D C 場を形成するように少なくとも 2 つのロッドへ D C 信号を提供する可変 D C 供給と、(g) 軸方向 Z トラッピングを提供するように当該 Z エッジ電極へ接続されている D C、R F、又は A C 供給と、(h) 1 m T o r から 1 0 0 m T o r の範囲のガス圧を提供するためのガス供給又はポンピング手段と、を備えているアレイにおいて、(i) 当該可変 D C 供給は、当該四重極電位を傾斜化し、而して当該スリットを介してのイオン m/z と逆の関係の順次イオン射出を生じさせるための手段を有しており、(j) 当該トラップアレイは、更に、四重極トラップの当該スリットを過ぎてのイオンの捕集、移動、及び空間的閉じ込めのための D C 勾配を有する広口径 R F チャンネルを備えており、当該 R F チャンネルの寸法は、トラップのサイズとトポロジー及びガス圧によって画定されている、トラップのアレイが提供されている。

【 0 0 3 3 】

[0033] 好適には、当該個々のトラップは、当該広口径 R F チャンネルでのより効率的なイオン捕集及びイオン移動のために平面状か又は少なくとも部分的に円筒状又は部分的に球状の何れかであるイオン放射面を形成するように整列されていてもよい。

【 0 0 3 4 】

[0034] 別の実施形態では、イオンガイドにおいて、(a) 1 つの Z 方向に延長されている電極であって、当該 Z 軸は真っ直ぐか又は当該電極間距離に比べはるかに大きい半径で湾曲している、電極と、(b) 当該電極が、1 0 h m * c m から 1 0 0 0 0 h m * c m の

10

20

30

40

50

間の固有抵抗を有するバルク抵抗を形成するように炭素充填セラミック抵抗器か又は炭化ケイ素か又は炭化ホウ素の何れかで作られていることと、(c)各電極上の導電性エッジと、(d)各ロッドの一方の面の絶縁被覆であって、当該電極によって囲まれているガイド内側の領域から離れる向きにある絶縁被覆と、(e)当該絶縁被覆の上へ付着されている電極当たり少なくとも1つの導電性トラックであって、1つの導電性電極エッジへ接続されている導電性トラックと、(f)少なくとも2セットの二次コイルを、当該二次コイルセットの中央タップへ接続されているDC供給と共に有しているRF生成器であって、而して少なくとも4つの区別できる信号 $DC_1 + \sin(\omega t)$ 、 $DC_2 + \sin(\omega t)$ 、 $DC_1 - \sin(\omega t)$ 、及び $DC_2 - \sin(\omega t)$ を提供し、当該信号は隣接する電極間の交番RF位相及び電極に沿った軸方向DC勾配を作成するように電極端へ接続されている、RF生成器と、を備えているイオンガイドが提案されている。

10

【0035】

[0035]好適には、当該DC電圧は、当該RF信号の期間に匹敵するか又はそれより長い時定数でパルス発振されるか又は高速調節されていてもよい。好適には、前記電極は、円形ロッド又はプレートの何れかである。

【0036】

[0036]別の実施形態では、長寿命飛行時間検出器において、(a)検出されるイオンパケットのタイムフロントに平行に露出して二次電子を生成する導電性変換器面と、(b)側方窓を有する少なくとも1つの電極と、(c)当該変換器が周囲の電極に比べ100Vから10,000Vの間の電圧差で負に浮動されていることと、(d)電子軌道を曲げるための10ガウスから1000ガウスの間の磁場強度を有する少なくとも2つの磁石と、(e)当該変換器面に比べ1kV乃至20kVだけ正に浮動されていて、当該電極窓を過ぎて当該変換器に対して45度乃至180度に配置されているシンチレータと、(f)シンチレータを過ぎての封止された光電子増倍管と、を備えている長寿命飛行時間検出器が提供されている。

20

【0037】

[0037]好適には、当該シンチレータは帯電防止材料で作られているか、又は当該シンチレータは電荷をシンチレータ面から除去するためにメッシュによって覆われている。

[0038]本発明の上記態様全ては、目標とする性能を危うくすること無く一般的で詳細な方法及び装置を提供するのに必要であると思える。

30

【0038】

[0039]これより、本発明の様々な実施形態を、例示のみを目的に与えられている配列と併せて、単に一例として、添付図面を参照しながら説明してゆく。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】[0040]最も一般的な形態の好適な実施形態の概略線図であり、本発明の2つの一般的な方法 二重カスケードMS及び包括的MS-MSの方法 を説明するのにも使用される概略線図である。

【図2】[0041]トラップアレイ分離部及び符号化頻回パルス(EFP)で動作する多重反射TOF(MR-TOF)質量分析計を有する好適な実施形態のためのスキームであり、トラップアレイの平面状配列及び円筒状配列を有する2つの具体的な実施形態を示している。

40

【図3】[0042]DC四重極場による順次イオン射出を有する新規性のある四重極トラップのスキームである。

【図4A】[0043]図3のトラップの動作方法を説明するための四重極トラップの安定性の線図である。

【図4B】[0044]高められたガス圧の四重極場によるイオン射出での、図3に示されているトラップのイオン光学シミュレーションの結果を提示している。

【図4C】[0045]高められたガス圧の共鳴イオン射出での、図3に示されているトラップのイオン光学シミュレーションの結果を提示している。

50

【図5】[0046]RF場及びDC場の軸方向分布も伴った、軸方向RFバリアを有するトラップ分離部のためのスキームである。

【図6】[0047]RFチャンネルを介した側方イオン供給を有する新規性のある直線状RFトラップのスキームである。

【図7】[0048]同期質量分離部を随意に従えた、同期二重トラップアレイのためのスキームである。

【図8】[0049]円筒状トラップアレイの或る例示としての機械的設計である。

【図9】[0050]図8の円筒状トラップアレイを囲む構成要素のための或る例示としての設計である。

【図10】[0051]改善された抵抗性イオンガイドのための電気回路図である。

【図11】[0052]延長された寿命を有する新規性のあるTOF検出器の概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0040】

[0053]様々な図面中の同様の符号は同様の要素を表す。

一般化された方法及び実施形態

[0054]図1をブロック線図のレベルで参照して、本発明の質量分析計11は、イオン源12と、高スループットの粗く包括的な質量分離部13と、時間分離部流れの調整部14と、頻回符号化パルス(EFP)を有するパルス式加速器16と、多重反射飛行時間型(MR-TOF)質量分析計部17と、延長寿命を有するイオン検出器18と、を備えている。CIDセル又はSIDセルの様な断片化セル15が当該調整部14と当該パルス式加速器16の間に挿入されるのは随意である。質量分析計11は、更に、差動ポンピングのための真空室とポンプと壁、段間結合のためのRFガイド、DC、RFパワー供給、パルス生成器、などの様な、複数の示されていない標準的な構成要素を備えている。質量分析計は、同様に示されていないがそれぞれの実施形態に特定の構成要素も備えている。

【0041】

[0055]本発明の高スループット質量分析計は、主として、液体クロマトグラフィー(LC)、キャピラリー電気泳動(CE)、単段又は二段ガスクロマトグラフィー(GC及びGC×GC)、の様な前段のクロマトグラフィー分離との組合せ向けに設計されているものと理解している。更に、電気スプレー(ESI)、大気圧化学イオン化(APCI)、大気圧及び中圧光化学イオン化(APPI)、マトリックス支援レーザー脱離(MALDI)、電子衝撃(EI)、化学イオン化(CI)、又は国際公開第2012024570に記載されている条件付けられたグロー放電イオン源の様な、種々のイオン源が使用できるものと理解している。

【0042】

[0056]ここで「二重カスケードMS」と呼ばれている1つの好適な方法では、イオン源12は、広いm/z範囲内の複数種の分析対象化合物を備えるイオン流れを生成しており、ということは主要種に比べ1E-3乃至1E-5のレベルの何千もの種を形成する濃厚な化学的バックグラウンドも生じる。m/zの多様性は、源ボックス12の下に示されているm1、m2、m3によって描かれている。典型的な1-2nA(即ち、1E+10イオン/秒)イオン流は、10-1000mTorrの空気又はヘリウム(GC分離の場合)の中ガス圧の無線周波数(RF)イオンガイドの中へ送達される。連続イオン流れは粗い包括的な分離部13の中へ入射され、イオン流れ全体がイオンm/zと整列した時間分離シーケンスへ変換される。「包括的」とは、m/z種の殆どが拒絶されるのではなくにボックス14下の記号アイコン上に示されている様に1msから100msの時間スパン内で時間的に分離されることを意味する。様々なトラップアレイ分離部の様な具体的な包括的分離部(C-MS)は以下に記載されているが、具体的なTOF分離部は別個の同時係属出願の中に記載されることになっている。好適には、空間電荷制限を軽減するために、C-MS分離部は、ボックス12、ボックス13、及びボックス14につながる複数の矢印によって示されている複数のチャンネルを備えている。時間分離された流れは、ボックス14の三角で記号化されている調整部14に入り、調整部14がイオン流れを低速化し

10

20

30

40

50

その位相空間を小さくさせる。調整部は、時間分離への極僅か乃至は無視できるほどの影響しか与えないように設計されている。収束RFチャネルが後に控える広口径RFチャネルの様な様々な調整部が以下に説明されている。パルス式加速器16は、ボックス16の下のアイコンに示されている様に約100kHzの高い周波数で、随意的には符号化されたパルス間隔で以て、動作する。加速器16は頻りにイオンパケットをMR-TOF分析部17の中へ射入する。瞬時的イオン流れはMR-TOFの狭い飛行時間間隔に対応する比較的狭い m/z 範囲によって提示されるので、頻回イオン射入は、信号パネル19に示されている様にMR-TOF検出器18上のスペクトルの重なり合い無しに整備することができる。加速器の高速動作はどちらであってもよく、つまりは周期的であってもよいし、又は好適には、例えば加速器からのピックアップ信号に関わる系統的な信号の重なり合いを回避するために、EFP符号化されていてもよい。分離部13の直接的射出シーケンス(重いイオンは後に来る)が好適であり、というのは極大限の分離速さでも重なり合いが回避されるからである。分離部の速さを圧迫するのでなければ、逆射出シーケンス(重い m/z が最初に来る)も実現可能である。

【0043】

[0057]第1のMSカスケードの粗い時間分離に因り、第2のカスケードであるMR-TOFは、高い周波数(～100kHz)及び高いデューティサイクル(20-30%)で、MR-TOF分析部の空間電荷容量に負荷を掛けすぎること無く、検出器を飽和させること無く、動作させることができる。而して、説明されている二段MS、即ち粗分離部13と高分解度MR-TOF17とのタンデムは、質量分析を、高い全体デューティサイクル(数十パーセント)で、MR-TOFの高い分解度(50,000-100,000)で、MR-TOFの拡がった空間電荷スループットで、しかも検出器18のダイナミックレンジの要件にストレスを掛けること無しに、提供する。

【0044】

[0058]1つの数値例では、第1の質量分析計部13はイオン流れを分解度 $R1 = 100$ で10ms時間内に分離し、即ち、単一の m/z 留分は100usの間に加速器16へ到達することになり、MR-TOFでの最も重い m/z の飛行時間は1msであり、加速器は10usパルス期間で動作している。そうすると、単一の m/z 留分は10パルス加速に相当することになり、各パルスは5us信号ストリングに相当する信号を生成することになる。隣接するパルス同士(大凡10usで広がる)からの信号は検出器18上で重なり合わないのは明らかである。1E+10イオン/秒のイオン流れは毎秒1E+5パルスの間で分配され、加速器(以下に説明)の現実的な効率を勘案するとパルス当たり1E+4に上るイオンをMR-TOFの中へ提供する。高速パルスは、分析部の空間電荷制限を低め、検出器ダイナミックレンジの飽和を回避する。第1のカスケードの走査速度は、1msまで加速させることができ(例えばTOF分離部使用時)、又は100msまで低速化でき(例えば二段トラップ分離部実装向け)、しかもなお記載の原理に影響を及ぼすことはないが、但し第1の分離部が1E+10イオン/秒の所望の電荷流れを取り扱うのに十分な走査期間当たり空間電荷容量を有している場合は別であり、それについては以下の具体的な分離部実施形態の説明の中で分析されることになっている。

【0045】

[0059]二段MS11のダイナミックレンジは、二重MSモードと単一MSモードの間で交番させれば更に改善することができる。主要イオン成分の信号を記録するために、一部の時間は原イオン流れの少なくとも一部をEFPか又は標準的な加速器レジームのどちらかで動作するMR-TOF分析部の中へ直接射入させ、デューティサイクルは低くなるがそれでも主要成分についての十分に強い信号が提供されるようにしてもよい。

【0046】

[0060]別の好適な方法では、粗C-MS分離部13は、イオン m/z と整列して時間分離されたイオン流れを生成する。流れは、直接に又は調整部14を介して断片化セル15の中へ導かれる。セル15は、比較的狭い瞬時 m/z ウインドー内の親イオンのイオン断片化を誘導する。フラグメントイオンの流れは、好適には、流れ位相空間が小さくなるよ

10

20

30

40

50

うに調整され、次いでMR - T O F 1 7の中へ1 0 0 k H zの高速平均速度で動作する加速器1 6によってパルス射入される。加速器1 6のパルス間隔は任意対のパルスの間の固有時間間隔を形成するように符号化されているのが望ましい。一例として、現在のj番目のパルスの時間は、 $T(j) = j * T_1 + j(j - 1) * T_2$ と定義され、ここに、 T_1 は1 0 u s、 T_2 は5 n sとしてもよい。符号化頻回パルシング(E F P)の方法は、ここに参考文献として援用する国際公開第2 0 1 1 1 3 5 4 7 7号に記載されている。フラグメントイオンが広いm / z範囲内で形成されるので、MR - T O F検出器上の信号は実際にスペクトルの重なり合いを有する。検出器信号の例示的な区分がパネル2 0に示されており、そこには信号の2つの連なりが異なるm / zのイオンフラグメントについて示され、F 1及びF 2と注記されている。しかしながら、瞬時的スペクトル密集は標準的なE F P - MR - T O Fに比べ実質的に低減されているので効率の良いスペクトル復号が期待される。

10

【 0 0 4 7 】

[0061]親質量分解度は、所謂時間デコンボリューション手続きによって更に増加させることができることに注目されたい。現に、極めて高速なO Aパルシング及び分離部1 3のサイクル時間に整合する持続時間を有する長いスペクトルの記録取りは、1 0 u s時間分解度を有する個々の質量成分の時間プロファイルを再構築することを実際に可能にする。次いで、フラグメントピーク及び親ピークを時間的に相関させれば、隣接するフラグメント質量スペクトルを、分離部1 3を過ぎての親イオン射出プロファイルの時間幅より低い時間分解度で分離できるようになる。デコンボリューションの原理はG C - M Sのために6 0年代末期にクラウス・ビーマン(Klaus Bieman)によって開発された。

20

【 0 0 4 8 】

[0062]或る数値例では、第1の分離部は、分解度 $R_1 = 1 0 0$ 及び1 0 - 1 0 0 m s持続時間の時間分離されたm / zシーケンスを形成し、1 m s飛行時間を有するMR - T O Fは1 0 0 k H z平均繰り返し率のE F Pパルシングで動作し、長いスペクトルは、全体M S - M Sサイクルに相当して捕捉され、クロマトグラフィーのタイミングが許せば数サイクルについて合算されてもよい。親イオンの1つのm / z留分当たりフラグメントスペクトルは、0 . 1 - 1 m sの間続き、加速器の1 0 - 1 0 0パルスに相当し、スペクトル復号には十分なはずである。方法は、複数の微量検体成分の分析には十分適している。しかしながら、主要検体成分については、瞬時流束は1 0 0倍にも濃縮されることがある。しかも複数のフラグメントピークの間信号分割を勘案すれば、ショット当たり瞬時最大イオン数は検出器上で $1 E + 4$ 乃至 $1 E + 5$ イオンほどに高くなり、MR - T O F分析部の空間電荷容量及び検出器ダイナミックレンジの両方を超えてしまう。ダイナミックレンジを増加させるため、C - M S - M Sタンデム1 1を、一部の時間の間は信号強度が抑制されるか又は時間的に広がるという交番モードで動作させてもよい。代わりに、強いイオンパッケージが空間的に広がり、低い透過速度で移送されてゆくような空間電荷の自動抑制がMR - T O F分析部内に整備されてもよい。タンデム1 1の電荷スループット及び速さの真価は以下の説明に支えられている。

30

【 0 0 4 9 】

方法の主な効果

40

[0063]1 . 二重カスケードM S法では、前段の粗い質量分離は、MR - T O Fを高い繰り返し率でパルス発振することをスペクトル重なり合い形成無しに可能にさせ、而して、 $1 E + 1 0$ イオン/秒に上る大きいイオン流れを、高いデューティサイクル(2 0 - 3 0 %)で、 $R_2 = 1 0 0$ 、0 0 0の高い全体分解度で、しかも機器の空間電荷限界及び検出器限界にストレスを掛けること無く取り扱えるようになる。明解さを期し、この動作法を「二重M S」と呼ぶことにする。

【 0 0 5 0 】

[0064]2 . 包括的M S - M S(C - M S - M S)法では、タンデム質量スペクトルが、 $1 E + 1 0$ イオン/秒に上るイオン流れでの全ての親イオンについて、大凡1 0 %のデューティサイクルで、親イオン分解度 $R_1 = 1 0 0$ 及びフラグメントスペクトル分解度 R_2

50

= 100, 000で、しかもMR-TOF分析部の空間電荷限界にストレスを掛けること無く、検出器ダイナミックレンジにストレスを掛けること無く捕捉される。

【0051】

[0065] 3. C-MS-MSのモードでは、親質量選別の分解度は、GC-MSでのデコンボリューションに似たフラグメントスペクトルの時間デコンボリューションによって更に改善することができる。二次元デコンボリューションならクロマトグラフィー分離プロファイルも勘案することになる。

【0052】

[0066] 4. 二重MSとC-MS-MSの両方法は、断片化セルの入口でイオンエネルギーを調節さえすれば、また或いは加速器動作の低デューティサイクルレジームと高デューティサイクルレジームの間で切り替えさえすれば、同じ装置11内に実装させることができる。

10

【0053】

[0067] 5. タンデム動作及びEFP法は、複数の微量検体成分をクロマトグラフィー時間尺度で検出するという目標を持って採用されている。一部の時間について同じ装置を主要成分の信号捕捉のための従来式動作方法で使用すれば、ダイナミックレンジは更に向上する。

【0054】

トラップアレイに係る実施形態

[0068] 図2をブロック線図のレベルで参照して、本発明の質量分析計21は、イオン源22と、蓄積式多重チャンネルイオンバッファ23と、並列イオントラップのアレイ24と、広口径減衰RFイオンチャンネル25と、RFイオンガイド26と、頻回符号化パルス(EFP)を有する直交加速器27と、多重反射質量分析計部28と、延長された寿命を有するイオン検出器29と、を備えている。随意的にイオンガイド25がCIDセルの様な断片化セルとしての機能を果たしていてもよい。質量分析計21は、更に、差動ポンピングのための真空室とポンプと壁、段間結合のためのRFガイド、DC、RFパワー供給、パルス生成器、など、の様な複数の示されていない標準的な構成要素を備えている。

20

【0055】

[0069] バッファ及びトラップアレイのトポロジーを異ならせた、即ち平面状23、24の配列と円筒状23C、24Cの配列に対応している、2つの実施形態21及び21Cが示されている。トラップアレイ24の平面状放射面を湾曲させて円筒状面又は球状面の一部分を形成させることもできる。円筒状配列21Cでは、トラップ24Cはイオンを内方へ射出し、円筒の内側部分は、イオン移動を軸方向DC場によって加速させるために抵抗性RFロッドを並べた広口径イオンチャンネルとして働く。それ以外は実施形態21と実施形態21Cはどちらも同様に動作する。

30

【0056】

[0070] 動作時、大抵は適したクロマトグラフィー分離部によって先行されるイオン源22でイオンが形成される。連続的にゆっくりと変化する(時定数はGCについては1秒、LCについては3-10秒である)イオン流れは、複数種の分析対象成分を備えており、ということは主要種に比べ $1E-3$ 乃至 $1E-5$ のレベルの何千もの種を形成する濃厚な化学的バックグラウンドも備えていることになる。典型的な $1-2nA$ (即ち、 $1E+10$ イオン/秒)イオン流は、 $10-100mTorr$ の中ガス圧の空気又はヘリウム(GCの場合)の無線周波数イオンガイドの中へ送達される。

40

【0057】

[0071] 連続的なイオン流れは、 $10mTorr$ から $100Torr$ の中ガス圧で動作する無線周波数イオン閉じ込めを有するイオンバッファ23の複数のチャンネル間に分配される。質量射出段階のより高いイオンエネルギーに耐えるようにヘリウムガスが使用されるのが望ましい。バッファ23は、イオンを連続的に蓄積し、周期的(10-100ms毎)にイオン分の大半をトラップアレイ24の中へ移動させる。イオンバッファ23は、RF単独多重極、イオンチャンネル、又はイオン漏斗、などの様な、様々なRFデバイスを備える

50

ことができる。1 E + 10 イオン / 秒イオン流束を支援するには、バッファは毎 100 ms、1 E + 9 イオンまでを保持しなければならない。一例として、長さ 100 mm の単一 RF 四重極は、一度に 1 E + 7 乃至 1 E + 8 イオンまでを保持することができる。而して、イオンバッファは個々の四重極イオンガイドを 10 個乃至は数十個有していなくてはならない。四重極ロッドは 2 つの同軸中心線面上に整列しているのが望ましい。四重極ロッドは、軸方向 DC 場による制御されたイオン射出を可能にさせるように抵抗性であるのが望ましい。同軸イオンチャンネル、イオントンネル、又はイオン漏斗を採用するのがより実用的であろう。その様なデバイスは、制御されたイオン射出のための軸方向 DC 場を提供するための手段を備えているのが望ましい。改善された抵抗性多重極が以下に説明されている。

10

【 0058 】

[0072] トラップアレイ 24 は周期的にイオンをイオンバッファ 23 から入射させる。イオンは、複数のチャンネルの間にチャンネルに沿って自身の電荷により 1 - 10 ms 時間内に分配されるものと予想される。トラップアレイ 24 が充填された後、トラップ電位は、質量依存イオン射出を整備するように傾斜化され、而してイオンがそれらの m / z 比に従って順次的に射出されるイオン流れが形成される。1 つの実施形態では、トラップチャンネルは円筒中心線上に整列している。イオンは、RF イオン閉じ込め並びに 0.1 - 1 ms の時間尺度での急速イオン排出のための軸方向 DC 場を有する広口径チャンネル 25 の中へと円筒内方に射出される。RF チャンネル 25 は収束部分を有している。トラップアレイ 24 及び RF チャンネル 25 の複数の実施形態が以下に説明されている。セット全体の動作原理を論じるに当たり、トラップアレイは 10 - 100 ms サイクル内で質量分解度 100 のイオン流れ時間分離を提供している、即ち分離された各留分は 0.1 - 1 ms 時間の持続期間を有しているものと仮定しよう。

20

【 0059 】

[0073] RF チャンネル 25 の収束部分から、イオンは、普通は差動ポンプされている室にセットアップされていて 1 - 20 m Torr のガス圧で動作しているイオンガイド 26 の中へ入る。イオンガイド 26 は、抵抗性の四重極又は多重極を備えているのが望ましい。例示としてのイオンガイドが以下に説明されている。ガイドは連続的にイオンを大凡 0.1 - 2 ms の時間遅延及び実質的に 0.1 ms 未満の時間的広がりで移動させる。一例として、5 V DC を用い 10 m Torr のヘリウムで動作している 10 cm の多重極ガイドは、イオンを大凡 1 ms で移動させるはずであり、それでもなお断片化を引き起こさない。狭い m / z 範囲のイオンについての時間的広がりには 10 - 20 μ s になるものと予想される。ガイドの後には標準的 (MR - TOF の場合) イオン光学器 (図示せず) が続いており、当該光学器がガス圧を下げさせ 30 eV から 100 eV のイオンエネルギー (MR - TOF 設計に依存) の実質的に平行なイオンビームを形成させる。平行なイオンビームは直交加速器 27 に入る。

30

【 0060 】

[0074] 加速器 27 は、好適には、ここに参考文献として援用する米国特許第 20070176090 号に記載されている、より長い OA の使用を可能にさせる MR - TOF 28 のイオン経路の平面に実質的に直交の向きにある直交加速器 (OA) である。MR - TOF 分析部は、好適には、国際公開第 2005001878 号に記載されている、周期レンズのセットを有する平面状多重反射飛行時間型質量分析計である。典型的な OA 長さ 6 - 9 mm (MR - TOF ミラー設計に依存) 及び典型的なイオンエネルギー 50 eV で、m / z = 1000 のイオンは、3 mm / μ s の速度を有し、OA を 2 - 3 マイクロ秒で通る。現在の技術では、高電圧パルス生成器を 100 kHz (パルス期間 10 μ s) もの高速でパルス発振させ、OA のデューティサイクルを 20 - 30 % へ持ってゆくことができる。トラップアレイ 24 でのイオン分離を除外したなら、飛行時間スペクトルは激しく重なり合うことになろう。トラップ分離を勘案することで、入来するイオンビームは、狭い質量留分、即ち 1000 amu から 1010 amu を有する。MR - TOF 28 での典型的な飛行時間は 1 ms であり、よって各個々の OA パルスは 1 ms から 1.005 ms の間

40

50

の信号を生成することになるはずである。而して、O Aはイオンスペクトルの重なり合いを形成させること無しに10 μ s 期間でパルス発振される。従って、第1のMSカスケードでの前段質量分離は、スペクトルの重なり合いを形成させること無しに高い繰り返し率でMR - TOFをパルス発振することを可能にさせ、尚且つO Aの20 - 30%のデューティサイクル及びO A前の2 - 3倍のビーム平行化損失を勘案して、大凡10%の全体デューティサイクルが提供される。そうすると機器は、1E + 10イオン/秒の incoming 流束及びMR - TOF検出器29上の1E + 9イオン/秒イオン流束のスペクトルを10%の全体デューティサイクル及びR2 = 100, 000の分解度で記録し、クロマトグラフィー時間での微量検体成分の検出手助けする。

【0061】

[0075]機器22の高い(10%)デューティサイクルは、実際に、ダイナミックレンジの上限にストレスを掛ける。二重カスケードMSモードでは、最も強いイオンパケット(高濃度単一検体を仮定)は、分離部22での10倍の時間濃縮、100kHzのO A周波数、及び10%のO A動作効率を勘案すると、ショット当たり1E + 6イオンにも達し得る。その様なパケットは間違いなくMR - TOF空間電荷容量及びMR - TOF検出器のダイナミックレンジに過大な負荷を掛けることになるはずである。本発明は、或る解決法、即ち、機器22が2つのモード 弱い検体成分を記録するための二重カスケードMSモード及び例えばトラップ24の装入時でのイオン流れがイオンバッファ23からRFチャネル25の中へ直接射入される標準動作モード を支援する、という解決法を提案している。標準動作モードでは、極大イオンパケットは大凡1E + 4イオン、即ちMR - TOF空間電荷容量の極限、を有しているはずである。完全に安全な動作のためには、検出器は例えば最も後のPMT段の回路を制限することによる過負荷保護を有していなくてはならない。分析部の周期レンズの強度によって制御されるMR - TOF分析部28の空間電荷反発による追加の保護層が整備されているのが望ましい。

【0062】

[0076]再び図2を参照して、当該同じタンデム21は、例えばイオンを十分に高い(20 - 50 eV)イオンエネルギーで抵抗性イオンガイド26の中へ誘導することによってイオン断片化を始動させる場合の包括的MS - MSとして動作させることができ、この様にすれば有効にCIDセルへ転換させることができる。動作時、狭いm/z範囲の時間分離された親イオン流れ(例えば正味500 amuにつき5 amu及び正味1000 amuにつき10 amu)は、大凡0.1 - 1msの時間内にCIDセル26に入る。質量ウィンドーは、同位体群の幅より僅かに広い。群は断片化セルに入り、例えば衝突解離によってフラグメントイオンを形成する。フラグメントは連続的にO A 26に入る。O Aは、国際公開第2011135477号に記載のEFPモードで動作されている。かいつまめば、パルス間隔は、非均一時間シーケンスで符号化されており、例えば、 $T_1 = 10 \mu s$ 及び $T_2 = 10 ns$ を典型として $T_i = i * T_1 + i(i + 1) / 2 * T_2$ の様に符号化されている。フラグメントスペクトルは重なり合うが、任意の特定の対のピーク同士の重なり合いは系統的に繰り返されない。普通の型式のTOFスペクトルが、スペクトル復号段階で、パルス間隔を勘案しピークの連なり同士の間の重なり合いを分析しながら回復される。フラグメントスペクトルについてスペクトル密集性が制限されているために、EFPスペクトル復号は有効なものになる。結果として、フラグメントスペクトルは、全ての親種について、親分解能R1 ~ 100、フラグメント分解能R2 ~ 100, 000、大凡10%の全体デューティサイクルで、しかも1E + 10イオン/秒に上るイオン流束を取り扱いながら、記録される。

【0063】

[0077]C - MS²法のダイナミックレンジを推定してみよう。1E + 10イオン/秒の総イオン流束、主要検体成分での10%以下の信号分(主要成分を見るならC - MS - MSの必要性はない)、分離部23での100倍の時間圧縮、O A 27の10%の全体デューティサイクル(O A前の空間イオン損失も勘案)、及びO Aの100kHzのパルス繰り返し数を勘案すると、極大イオンパケットは1E + 4イオンまでを含んでいよう。その

10

20

30

40

50

様な強いイオンパケットは、MR - TOFではより低い分解度で記録されることになる。しかしながら、MR - TOFの質量精度は、パケット当たり $1 \text{ E} + 4$ イオンまでは持ち堪えることが知られている。MR - TOF分析部内での自己空間電荷反発による強信号の自動抑制のために周囲レンズ電圧を下げることによって追加の保護が設定されてもよい。強信号を捕まえるには、第1の分離部23の分解度（ひいては信号の時間的濃縮）が周期的に下げられてもよい。そうすると $1 \text{ E} + 9$ イオン/秒の到来イオン流束に相当する化合物についての極大信号を記録することができる。最小信号を推定するに当たり、総フラグメントイオン信号が検出器で親当たり $1 \text{ E} + 3$ より上の場合、匹敵するQ - TOF機器は情報性のあるMS - MSスペクトルを得るものと勘案する。そうすると1秒当たりのダイナミックレンジは、秒当たり主要捕捉信号 $1 \text{ E} + 8$ と微量記録スペクトル $1 \text{ E} + 3$ イオンの比である $\text{DR} = 1 \text{ E} + 5$ と推定される。総体的なダイナミックレンジ、即ち最も小さい同定種当たりの総信号の比は、 $\text{Int} - \text{DR} = \text{秒当たり } 1 \text{ E} + 6$ であり、一度に一親イオンの選別によって追加のオン損失が引き起こされるQ - TOFの様なフィルタ処理式タンデムに比べ約2桁高い。

【0064】

[0078]以上の説明は、 $1 \text{ E} + 10$ イオン/秒の流束を取り扱うトラップアレイの能力を仮定している。既存のイオントラップは、 $1 \text{ E} + 6$ 乃至 $1 \text{ E} + 7$ イオン/秒より上のイオン流束を取り扱えない。大凡100分解度を存続させながらもイオン流束を増加させるために、本発明は、幾つかの新規性のあるトラップ解決法を提案しており、それらを説明した上でトラップアレイを考察する。

【0065】

四重極DC射出を有するRFトラップ

[0079]図3を参照して、四重極DC射出を有する新規性のあるトラップ31が分解度 $R_1 \sim 100$ での粗い質量分離向けに提案されている。トラップは、Z方向に引き伸ばされた平行な電極32、33、34、35を有する直線状四重極、並びにZ方向の静電イオントラッピングのためのエンドプラグ37、38を備えている。電極32は、トラップ軸Zと整列しているスリット36を有している。エンドプラグ37、38は、アイコン39の軸方向DC分布によって示されている様に数ボルトDCによってバイアスの掛けられている電極32 - 35の区分であるのが望ましい。代わりにやり方ではエンドプラグはDCバイアスの掛けられた環状電極である。トラップは 10 mTorr から 100 mTorr の間の圧力のヘリウムを充填されている。

【0066】

[0080]RF信号及びDC信号の両方がアイコン40に示されている様に印加されて、四重極RF場及びDC場を形成させており、即ち1つの位相(+RF)及び+DCが電極33と電極35から成る1つの対へ印加され、反対の位相(-RF)及び-DCが電極32と電極34から成るもう1つの対へ印加されている。二重極電圧バイアスVBが1つの対になった電極間即ち電極32と電極34の間に印加されるのは随意である。電極対の間にRF及びDC差を作り出すために信号の各型式が別々に印加されることもあり得るものと理解している。一例として、RF信号がDC=0で電極33及び電極35に印加され、その一方で-DC信号を対である32及び34へ印加することもできる。

【0067】

[0081]1つの実施形態では電極は放物線状である。別の実施形態では、電極は丸いロッドであって、その半径Rは内接するトラップ半径 R_0 に対して $R/R_0 = 1.16$ の関係にある。代わりに実施形態では、比 R/R_0 は1.0から1.3の間で変わっている。その様な比はRF場とDC場の両方での弱い八重極成分を提供する。更に別の実施形態では、トラップは1つの方向に伸ばされており、即ち弱い二重極及び六重極場成分を導入するためにX方向のロッドとY方向のロッドの間の距離が異なっている。

【0068】

[0082]トラップ31装置の電極配列は、例えばここに参考文献として援用する米国特許第5420425号に記載されている共鳴射出(LTMS)を有する従来式直線状トラッ

10

20

30

40

50

質量分析計を思い起こさせる。それら装置の相違は、主としてイオン射出のための四重極DC場の使用にあり、パラメータの差長さ(100 - 200 mm対LTMSでの10 mm)、例外的に高いヘリウム圧力10 mTorr乃至100 mTorr対LTMSでの1 mTorrにおける分解度に対するより低い要件($R = 100$ 対LTMSでの1000 - 10,000)が理由である。本方法は、採用されているイオン射出メカニズムにより、走査方向により、及び動作レジームにより異なる。LTMSはRF振幅を走査し持続運動の励起のためにAC電圧を印加しているが、新規性のあるトラップ21は質量依存半径方向RF閉じ込めとは相反する四重極DC場による質量依存射出を提供している。或る意味では、動作レジームは四重極質量分析計の動作と似ており、透過質量ウインドーの上側の質量境界はDC四重極場とRF有効電位の間バランスによって画定される。但し、四重極は極度の真空中で動作し、それらは通過してゆくイオン流れを分離し、動作は持続運動不安定性を発現させることに基づいている。対照的に、新規性のあるトラップ21は、トラップされたイオンに関して動作し、RF微動を抑制するように十分に小さいが持続運動を部分的に減衰させるには十分に大きい而して共鳴効果を抑制するには十分に大きい高められたガス圧で動作する。高められた圧力は、主として、トラップの中への入射時のイオン減衰化を加速させ、ひいては射出されたイオンの捕集、減衰、及び移動を加速させるように選定されている。

【0069】

[0083]図4Aを参照して、四重極及び様々なトラップの動作レジームが、軸 U_{DC} 及び軸 V_{RF} で示されている従来の安定性線図41に示されており、ここに U_{DC} は電極対間DC電位であり、 V_{RF} はRF信号のピークツーピーク振幅である。イオン安定性領域42、43、及び44は、3通りのイオン m/z 、即ち、極小 m/z 集団 M_{min} 、例示としての中間 m/z である M 、極大 m/z の集団 M_{max} 、について示されている。作用線45は四重極フィルタの動作に対応している。線は、安定性線図42 - 44の先端を突っ切っており、而して単一の m/z 種の透過及び他の m/z 種の排除を提供している。線46は、特定の固定 $q = 4Vze / R_0^2 M$ でのAC励起によるイオンの持続運動の共鳴励起を勘案した上でのLTMSの動作に対応している。励起 q 値は、RF周波数とAC周波数の比によって定義される。RF信号の線形立ち上げの結果としてトラップは小さいイオンを先に、より重いイオンを次に射出し、これは「直接走査」と呼ばれている。

【0070】

[0084]四重極場の有効電位井戸は、 $D = Vq / 4 = 0.9V_{RF}M_0 / 4M$ であることが知られており、ここに M_0 は $q \sim 0.9$ での最も低い安定質量である。方程式は、有効なバリアが質量依存であり質量に反比例して降下することを示している。而して、小さい U_{DC} では、より重いイオンは四重極DC場によって射出され、一方、小さいイオンは停留することになる。DC電位を立ち上げてゆくと、イオンは、より重いイオンが先に離れてゆく所謂逆走査式に順次射出されることになる。トラップ動作の原理は、DCバリア及びRFバリアから構成される総バリア D を $D = 0.9V_{RF}M_0 / 4M - U_{DC}$ と考えると理解することができ、何れかの所与の U_{DC} で、 $M < M^* = 4U_{DC} / (0.9V_{RF}M_0)$ を有するイオンについては正であり、 $M > M^*$ については負となる。四重極では、RF場成分及びDC場成分はどちらも、半径に比例して上昇し、而して安定している(より低い質量の)トラップイオンと不安定な(より高い質量の)トラップイオンの間の境界は当該同じ M^* に留まる。質量留分当たり0.1 msに対応する例示としての走査速度では、安定イオンは全体バリア $D > 10kTe \sim 0.25V$ では射出されないはずであり、というのはイオン射出の速度が大体 $(1/F) * \exp(-De / 2kT)$ であるからであり、ここに F はRF場周波数、 kT は熱エネルギー、 e は電子の電荷である。方程式はRF場のイオン運動エネルギーが静電場に比べ2倍であると勘案している。而して、トラップ分解度はボルトで表すことができる。25VのDCバリアについては、推定分解度は $R1 = 100$ である。同時に、DCバリアを通り越すイオンの運動エネルギーはDCバリアの高さに匹敵する。イオン断片化を回避するために、トラップはヘリウムガスで動作しており、質量エネルギーの中心は M_{He} / 低 M の因数である。モデルは空間電荷効果の単

10

20

30

40

50

純推定を可能にさせる。トラップ分解度は、熱エネルギーの空間電荷電位に対する比 $2kT/U_{sc}$ に比例して低下すると予想される。大空間電荷での有効トラップ分解度は $R \sim U_{dc} / (U_{sc} + 2kT/e)$ として推定することができる。

【0071】

[0085]説明の最後の部分は、イオン光学シミュレーションの結果を提示しており、DC電圧を $1V/ms$ 乃至 $5V/ms$ の速度で傾斜させたとき、 $m/z = 100$ を有するイオンと $m/z = 98$ を有するイオンについての時間プロファイルは $20V$ のDC電圧で十分に分離される。HWF M分解度は 100 程度であり、非常に単純な分離モデルであることを裏付ける。

【0072】

[0086]図4Aを参照して、新規性のあるトラップ41は、走査線47、又は走査線48、又は走査線49に沿って動作する。最も単純な(但し光学的ではない)走査49では、RF信号は固定され(定 V_{RF})、一方、DC信号は立ち上げられる。RF振幅は、最も低い質量がRF場の断熱イオン運動について $0.3 - 0.5$ を下回る q を有するように選定される。イオン射出時のあまりに高いエネルギー及びイオン断片化を回避するためには、走査線49によって示されている様に定 U_{dc} でRF振幅を下げるのが望ましい。最も高い質量分解度については、RF信号及びDC信号共に線48に沿って走査されるべきである。その様な走査は、タンデムをC-MS-MSモードで使用する場合に選定され、イオン断片化は何れにせよ所望される。

【0073】

[0087]図4Bを参照して、イオン光学シミュレーションの結果を説明すると、6mmの内接直径を有する四重極トラップは、次のパラメータ、即ち、 $U_{dc}[V] = 0.025 * t[us]$ 、 $V_{RF}(0-P)[V] = 1200 - 1 * t[us]$ 、二重極電圧 $+0.2V$ 及び $-0.2V$ 、に沿って動作される。ヘリウムの動作ガス圧は $0mTorr$ から $25mTorr$ までで変えられている。

【0074】

[0088]上列は、 $m/z = 1000$ 及び 950 を有するイオンについての時間プロファイル(左)、及び $m/z = 100$ 及び 95 を有するイオンについての時間プロファイル(右)を示している。典型的なプロファイル幅は $0.2 - 0.3ms$ であり、 $20ms$ 走査で得ることができる。 20 という質量分解度は総飛行時間の $1/40$ を有する質量範囲の選択に対応している。イオン射出の効率は 1 に近い。イオンは、 5 度から 20 度までで変わる質量依存角度スパン内で射出される(中列のグラフ)。運動エネルギーは、 $1000amu$ イオンについては $60eV$ まで、 $100amu$ イオンについては $30eV$ までとなる。その様なエネルギーは、ヘリウム内のソフトイオン移動にとってなお安全である。

【0075】

[0089]当該同じトラップはLTMSと同様の共鳴イオン射出のレジームで動作させることもできるが、但し、トラップアレイを使用していること、はるかに高い空間電荷負荷で動作すること、はるかに大きいガス圧(LTMSでの $0.5 - 1mTorr$ ヘリウムに比べ $10 - 100mTorr$) で動作すること、より小さい質量分解度ではあるがより高速に稼働すること、が標準的なLTMSとは異なる。

【0076】

[0090]図4Cを参照して、イオン光学シミュレーションの結果を説明すると、直線状トラップは、僅かに伸ばされた幾何学形状を採用しており、1つの電極対間距離は $6.9mm$ 、他の電極対間距離は $5.1mm$ であり、大凡 10% 八重極場に相当する。印加信号は図面中に注記されており、即ち、(a) $1MHz$ 及び $450V_{0-p}$ RF信号が垂直方向に離間されているロッドへ適用され、RF振幅は $10V/ms$ の速度で走査されてゆき、(b) 二重極DC信号 $+1VDC$ 及び $-1VDC$ が水平方向に離間されている電極間に印加され、(c) $70kHz$ 周波数と $1V$ 振幅を有する二重極AC信号が水平方向に離間されているロッド間へ印加されている。上側のグラフは、 $1000amu$ を有するイオンと $1010amu$ を有するイオンの共鳴射出での2つの時間プロファイルを示している。逆

10

20

30

40

50

質量走査は大凡300質量分解度に対応するが、総RF立ち下げ時間は大凡30 - 40 msである。下側のグラフから分かる様に、イオンは20度以内の角度で射出され、それらの運動エネルギーは0 eVから30 eVの間で広がり、なおヘリウムガスでのソフトイオン捕集を可能にさせる。

【0077】

軸方向RFバリアを有するトラップ

[0091]図5を参照して、軸方向RFバリアを有するトラップ51は、開口又はスリット53の整列された複数のセットを有するプレート52のセットと、 $k \cdot RF$ と注記されている位相及び振幅を有する二次RFコイルからの複数の中間出力を有するRF供給54と、幾つかの調節可能な出力 $U_1 \dots U_n$ を有するDC供給55と、抵抗性分割器56と、を備えている。アイコン57での例示としてのプレート上RF分布によって示されている有効な軸方向RFトラップを形成しながら急勾配の半径方向RFバリアを形成するために、隣接するプレート52の間に交番振幅又は交番位相を形成するように、二次コイルの中間点と終点から取られた兩位相のRF信号がプレート52へ印加される。トラップは入口バリア及び出口バリアによって囲まれており、入口RFバリア58は出口バリア59より低くなっている。抵抗性分割器からのDC電位は、軸方向駆り立てDC勾配と二次に近い軸方向DC場の組合せをRFトラップ57の領域中に作り出すように、メガオーム範囲の抵抗器を介してプレート52へ接続されている。而して、軸方向のRFバリア及びDCバリアは四重極に形成されるものに似ており、少なくとも原点近くではそうである。トラップは、10 - 100 mTorrのガス圧範囲のガスを充填されている。

【0078】

[0092]動作時、RF位相が交番され軸方向駆り立てDC電圧がプレート52へ印加されている状態のRFチャンネルに沿ってイオン流れがやって来る。トラップを充填するためにDC電圧54aは下げられる。次いで電位54aが電位54cより上に上昇されてトラップ領域57内に軽い二重極場を作り出す。次に、電位54bが立ち上げられて軸方向への順次的質量射出を誘導する。点54aと点54bと点54c間の抵抗分割器の部分は二次に近い電位分布を形成するように選択されている。こうして質量依存イオン射出は図4の四重極トラップについて説明されているのと類似のメカニズムによって起こる。

【0079】

[0093]次の同様のトラップが、下流のRFチャンネルの十分なガス減衰化区分後に配列されている。複数のトラップがRFチャンネルに沿って順次に配列されていてもよい。複数の順次的なトラップは空間電荷効果を低減させるものと期待される。実際に、より狭い m/z 範囲のフィルタ処理後、次のトラップはより小さい空間電荷負荷で動作することになるはずであり、而してトラップ分解度が改善されることになる。広範な時間分布を有する複数の収着事象が狭い相対時間広がり dT/T を有する時間プロファイルを確かに形成しているガスクロマトグラフィーでのピーク形状先鋭化と同様に、トラップ分解度の「先鋭化」のために複数のトラップを配列させることもできる。

【0080】

側方イオン供給を有するハイブリッドトラップ

[0094]図6を参照して、中ガス圧10 - 100 mTorrでの近四重極RF及びDC場の平衡対立という同じ原理を使用した更に別の新規性のあるトラップ即ちハイブリッドトラップ61が提案されている。トラップ61は、RFチャンネル62と、四重極ロッド63 - 65と、射出スリット66を有するロッド65と、を備えている。RFチャンネル62はロッドセット63 - 65に直交の向きにあり、当該RFチャンネルはアレイ端への交番RF信号(0及び+RF)及び静電電位 U_1 及び静電電位 U_2 を供給される抵抗性ロッドで形成されている。チャンネルの軸での有効RFは $RF/2$ である。RF信号はロッド63及びロッド64へも印加される。調節可能なDCバイアス U_3 が、イオン射出、ラッピング、及びスリット66を介しての質量依存射出の制御のためにロッド62へ提供される。

【0081】

[0095]動作時、イオン流れはRFチャンネル62をやって来る。チャンネルは、交番

RFに因りイオン流れを放射状に保留する。チャンネルが軸方向DC勾配 $U_1 - U_2$ による制御された軸方向運動のために抵抗性ロッドで形成されるのは随意である。チャンネル62は、ロッド63 64及び4番目の「開放ロッド」の役を務めるチャンネルによって形成されているトラッピング領域67と連通している。チャンネル62の軸上の正味RFは $RF/2$ である。ロッド65上のRF信号はゼロであり、RFはロッド63及びロッド64へ印加されているので、RFトラップが原点付近に出現しており、当該トラップは一方の側である入口(チャンネル62へ接続されている)側で歪みが激しいが、とはいえトラップ原点付近にはなお近四重極場を存続させている。 U_3 を十分に高く調節することによってトラッピングDC場を整備することによりイオンはトラップ61の中へ射入される。ガス衝突でのイオン減衰(10 mtorヘリウムで凡1 - 10 msかかる)の後、DCバリアは、入口側で高く即ち $U_2 > U_3$ となり出口側で小さくなるように調節される。次いでロッド63及びロッド64の $U_2 + U_3$ で構成されている四重極DC電位は、イオンを出口に向けて押し出す二重極DC勾配を作り出すように立ち上げられる。RFバリアは、より小さいイオンにとってはより広いので、より重いイオンが最初にトラップを離れることになり、而して逆順にイオン m/z と整列して時間分離された流れを形成させる。RF/DCトラップ31及び51に比べ、トラップ61はトラップの充填がより速いという利点を有するが、四重極場の歪みがより大きいためにトラップ61の分解度は若干低くなるものと予想しておいたほうがよい。

10

【0082】

トラップの空間電荷容量及びスループット

20

[0096]長さ L 及び半径 r を有するイオンの円筒を密集電荷濃度 n で閉じ込めるトラップを仮定してみよう。空間電荷場 E_{sc} は、円筒内で、 $E_{sc} = nr/2 \epsilon_0$ で増大し、而してイオン円筒面上に $U_{sc} = q/4 \epsilon_0 L$ に等しい空間電荷電位を形成する。トラップ分解度に及ぼす空間電荷の影響を最小限にするには、空間電荷電位 U_{sc} は $2kT/e$ より下でなくてはならない。そうするとイオンリボン長さ L は $L > N/(8 \epsilon_0 kT)$ でなくてはならず、ここに N は保存素電荷の数である。トラップの中央値走査時間を10 msと仮定して、 $1E + 10$ イオン/秒のスループットを存続させるには、トラップは、 $N = 1E + 8$ に上る電荷を保持しなくてはならず、イオンリボン長さは $L > 3m$ でなくてはならない。提案されている1つの解決法は並列動作トラップアレイを配列することである。提案されている別の解決法は、多段(少なくとも二段)トラップを配列することであり、第1のトラップを総電荷に関し低い分解度で動作させ、相対的に狭い質量範囲を第2段のトラップへ回すようにすれば、第2段のトラップは僅かな空間電荷で動作して順次的質量射出の分解度をより高めるはずである。

30

【0083】

二段トラップ

[0097]図7を参照して、二段トラップアレイ71は、順次的に連通しているイオンバッファ72と、第1のトラップアレイ73と、イオンエネルギー減衰化のためのガスRFガイド74と、第2のトラップアレイ75と、空間的閉じ込めRFチャンネル76と、なおいっそう狭い質量範囲の同期通過のための随意的な質量フィルタ77と、を備えている。

【0084】

40

[0098]動作時、瞬時的に選別される質量範囲が線図78に示されている。イオンバッファは、広い m/z 範囲のイオンを連続式又はパルス式の何れかのモードで射入する。トラップ73とトラップ75はどちらも、イオン流れが直接か又は逆の何れかの m/z シーケンスに整列して時間的に分離されるような同期化された質量依存イオン射出を目指して配列されている。第1のトラップ73は、主としてイオン分のより高い空間電荷によって生じる、質量選択的射出のより低い分解度で動作する。トラップサイクルは、10 msから100 msの間で調節される。イオン源(図示せず)からの $1E + 10$ イオン/秒にも上るイオン流れを勘案すると、第1のトラップアレイ73は大凡 $1E + 8$ 乃至 $1E + 9$ のイオンを充填される。全体トラップ電気容量を減らすために、トラップは長さ100 mmのチャンネルを大凡10個有している。より悪い場合の空間電荷電位は1 mの全体イオンリボ

50

ン当たり $1 \text{ E} + 9$ イオンに対応する $1 \text{ E} + 10$ イオン/秒での 100 ms サイクルについて 1.5 V と推定される。 $15 - 50 \text{ V}$ の DC バリアについては、第 1 のトラップの分解度は 10 から 30 の間と予想される。結果として、トラップ 73 は $30 - 100 \text{ amu}$ の m/z ウィンドウのイオンを射出してゆくはずである。射出されたイオンはガス衝突で減衰され、次いで追加のより細かな分離のための第 2 のトラップアレイ 75 の中へ射入されることになる。第 2 のトラップの空間電荷は $10 - 30$ 倍低いと予想される。空間電荷電位は、 0.05 V 乃至 0.15 V になるはずであり、即ち大凡 100 というより高い分解度での質量射出を可能にさせる。二重トラップ配列はトラップの全体電気容量を抑えるのに助けとなり、というのも同じ効果が、単段トラップの場合には 100 個のチャンネルを要し容量をより大きくしてしまうのに比較して個々のトラップチャンネル 20 個で達成されるからである。イオンが閉じ込め RF チャンネル 76 に閉じ込められその中で減衰されたら、分析四重極の様な随意的質量フィルタ 75 が第 2 のトラップアレイに加えて又はその代わりに使用されてもよい。質量フィルタ 77 の移動質量範囲は、上流のトラップ又は二重トラップによって透過される質量範囲に同期される。

【0085】

[0099] 二重トラップ配列にあってさえ、 $1 \text{ E} + 10$ イオン/秒に上る高い電荷スループットは複数のチャンネルを形成するトラップアレイでしか実現させることはできない。

トラップアレイ

[0100] 電荷スループットを改善するために、トラップアレイの複数の実施形態が提案されている。実施形態は、次の主な事項、即ち、製造の簡便性、個々のトラップチャンネルの間の達成可能な精度及び再現性、トラップ全体電気容量の歯止め、イオン射入及び射出の簡便性及び速さ、イオン移動デバイスへのトラップ結合の効率性、差動ポンピングシステムの制限、を考慮して設計されている。

【0086】

[0101] トラップアレイは、図 3 - 図 7 に説明されている新規性のあるトラップで構成されていてもよいし、同様に、Sykara により米国特許第 5420425 号に記載されている共鳴イオン射出を有する LTMS の様な順次イオン射出を有する従来式イオントラップ、米国特許第 6504148 号の Hager により記載されている共鳴半径方向イオン励起による軸方向イオン射出を有するトラップ、で構成されていてもよい。従来式トラップは、より高い $\sim 10 \text{ mTorr}$ ガス圧で但しそれらの分解能を或る程度落として動作するように修正されることになる。

【0087】

[0102] トラップアレイを過ぎてのイオンの効率の良い高速なイオン捕集のために、数通りの幾何学構成が提案されている。

[0103] 出口ポートを平面上か又は緩く曲がった円筒状又は球状の面に配置させた軸方向射出イオントラップの平面状アレイであり、平面状アレイには、広口径 RF イオンチャンネルが続き、次に RF イオン漏斗が続いており、トラップアレイを過ぎてのイオン移動を加速するように DC 勾配が RF チャンネル及び RF 漏斗へ印加される。

【0088】

[0104] 出口スリットを平面上か又は緩く曲がった円筒状又は球状の面に配列させた半径方向射出トラップの平面状アレイ。平面状アレイには、広口径 RF イオンチャンネルが続き、次に RF イオン漏斗が続いており、トラップアレイを過ぎてのイオン移動を加速するように DC 勾配が RF チャンネル及び RF 漏斗へ印加される。

【0089】

[0105] 円筒内方を臨む射出スリットを有する円筒面上に配置されている平面状アレイ。イオンは広口径円筒状チャンネル内で捕集され、減衰され、及び移動される。

新規性のある構成要素の機械的設計

[0106] 図 8 を参照して、例示としてのトラップアレイ 81 (図 2 に 24C として示されてもいる) は、円筒中心線上に整列している複数の同一の直線状四重極トラップによって形成されている。電極の形状は、単一工作物から、放電機械加工によって、埋め込み型曲

10

20

30

40

50

線電極 8 2 C を有する外側円筒 8 2、複数の内側電極 8 3、及び複数の埋め込み型曲線電極 8 4 C を有する内側円筒 8 4 を形成することによって実現されている。組立体は、セラミックの管形状又はロッド形状のスペーサ 8 5 を介して一体に保持されている。埋め込み型電極 8 2 C 及び 8 4 C は、放物線、円、又は三角形の形状であってもよい。内側円筒 8 4 は、幾つかの機械加工溝 8 6 を全長 EDM 製法によるスリット 8 7 と整合させて作られている、構造的リッジ 8 6 R と交互配置の複数のスリット 8 6 を有している。特徴的なサイズは、内接半径 3 mm、24 個のトラップ即ち 15 度毎に 1 トラップを形成する場合の中心直径 120 mm、及び長さ 100 mm、である。内側領域は、10 - 100 mTorr の範囲にあるヘリウムのガス圧に依存して数ボルトから数十ボルトまでの全体電位降下の伴う軸方向 DC 場を有する多重極を形成するように抵抗性ロッド 8 8 が並べられている。

10

【0090】

[0107] 図 9 を参照して、例示としての組立体 9 1 が、更に、円筒状トラップ 8 1 を取り囲むモジュール向けに提示されている。完全組立体の図は組立体の詳細を示すアイコンを贈呈されている。イオン源 (図示せず) は、多重極 9 2 m か又は入口ポート 9 2 p を通っている加熱されたキャピラリー 9 2 c の何れかを介して組立体 9 1 と連通している。イオン入口ポート 9 2 p は、イオンを封止されたイオンチャンネル 9 3 の中へ射入するようにトラップ軸に直交に設置されていてもよい。ガスは、イオンチャンネル 9 3 とリペラ電極 9 4 の間のギャップ 9 4 g を通してポンプされていてもよい。チャンネル 9 3 は交番 RF 信号及び多段イオン漏斗 9 5 の中へのイオン移動のための DC 電圧分割器を供給されており、当該多段イオン漏斗 9 5 は薄いプレートで個々の開口をプレート間で可変にして作られており、而して、円錐状に広がる部分 9 5 e、次の随意的な円筒状部分 9 5 c、そして更にトラップ 8 1 のチャンネルと整列する複数の円状チャンネル 9 5 r へと発散しているイオンチャンネルが形成されている。多段イオン漏斗 9 5 は更に軸方向中心 RF チャンネル 9 5 a を有しているのが望ましい。イオン漏斗 9 5 の内側軸方向部分 9 5 a を支持するために接続リッジが使用されていてもよい。複数の開口を有する最後のリング 9 6 は、イオン通門のための調節可能な DC 電圧が供給されていてもよい。イオン漏斗の円状チャンネル 9 5 r は、整列していて、上述されているトラップ 8 1 の個々のチャンネルと連通している。イオン捕集チャンネル 9 7 は、RF 信号及び軸方向 DC 信号の両方を供給されている抵抗性ロッド 8 8 と、静電リペラプレート 9 7 p と、で形成されている。抵抗性ロッド 8 8 は無機接着剤によってセラミック製支持部 8 8 c へ接着されていてもよい。イオンは、抵抗性ロッド 8 8 を過ぎて閉じ込めイオン漏斗 9 8 によって捕集され、抵抗性多重極 9 9 の中へ通される。随意的に、イオン漏斗 9 8 は、DC 勾配と組み合わされた半径方向 RF 閉じ込めのための収束抵抗性ロッドのセットで置き換えられてもよい。提示されている設計は通常の機械加工を使用してトラップアレイを構築する 1 つの実施可能な手法を示している。・・・ものと理解している。

20

30

【0091】

[0108] 図 10 を参照して、例示としての抵抗性多重極イオンガイド 10 1 (図 2 に 2 6 又は図 8 に 8 8 として示されてもいる) は、抵抗性ロッド 10 6 と、二次コイル 10 3 及び 10 4 の中央タップ 10 2 を介して接続されている DC を有する RF 供給と、を備えている。随意的に、DC 信号は、示されている様に、平滑化 RC 回路を有するスイッチ 10 5 によってパルス発振されていてもよい。ロッド 10 6 は、導電性エッジ端子 10 7 を備えている。ロッド 10 6 の外側の (イオンに曝されない) 面 (aide) は、RF 結合の改善のために上に導電性トラック 10 9 を有する絶縁被覆 10 8 を備えているのが望ましい。ロッドは、隣接するロッド間の交番 RF 位相供給に因る多重極を形成するように設置されている。等しくエネルギー供給されるロッドの群が 2 つあるので、図 10 の電気回路図は 2 つの極のみを示している。

40

【0092】

[0109] ロッド 10 6 は、US resistors Inc. 社又は HVP Resistors Inc. 社から市販されている炭素充填バルクセラミック抵抗器又はクレイ抵抗器で作られているのが望ましい。代替のやり方では、ロッドは、焼結方法に依存し

50

て1 - 1000 Ohm * cmの抵抗範囲を提供することが知られている炭化ケイ素又は炭化ホウ素で作られている。直径3 mmから6 mmで長さ100 mの個々のロッドの電気抵抗は、1000 Ohmから10000 Ohmの間で、(a) 大凡10 VのDC降下でのパワー放散と(b) 大凡5 - 10 k Ohmである反応抵抗 $R_c \sim 1 / C$ に相当する10 - 20 pF範囲のロッド当たり浮遊容量に因るRF信号サギングの間の最適折衷に適うように選定される。より高いロッドインピーダンスを使用するために、RF結合は、電極106の外側(イオンに曝されない)面のDC絶縁厚肉金属化トラック109を1つの(任意の)エッジ端子107へ結合しロッド106から絶縁層108によって絶縁させることによって改善することもできる。その様な導電性トラック及び絶縁体は、例えば、一例としてAr emco Co.社から市販されている絶縁性及び導電性の無機接着剤又は糊を用いて作ることができる。抵抗性ロッドは、長く知られているRF回路を使用してRF信号及びDC信号を供給されており、DC電圧は複数の二次RFコイル103及び104の中央タップ102を介して供給される。トラップ81のイオンライナーとして抵抗性ロッド88を使用する場合、イオンガイドの全体容量(0.5 - 1 nF)はRFドライバ構築での懸案事項となる。共鳴RF回路は、ICP分光法の場合と同じくパワーのあるRF増幅器或いは真空管さえ採用することができる。

【0093】

[0110]先行技術の抵抗性ガイドである、イギリス特許第2412493号、米国特許第7064322号、米国特許第7164125号、米国特許第8193489号は、ロッドに沿ったRF信号を抑制し貧弱な抵抗直線性及び再現性を有するバルクフェライトか又は中ガス圧での大きいRF信号時の偶発的放電によって破壊されかねない薄い抵抗性膜の何れかを採用している。本発明は、再現性のある丈夫で均一な抵抗性イオンガイドであって、その上広い温度範囲でも安定しているイオンガイドを提案している。

【0094】

[0111]ガイド101の機械的設計は、接地又はEDM機械加工ロッドの精密整列のために、また熱膨張衝突を回避するために、金属のエッジクランプを使用してもよい。代わりに、ロッド88は図8に示されている様に無機糊によってセラミック製ホルダ88cへ接着されていてもよく、その場合、1つのホルダは固定され、もう1つのホルダは軸方向に整列しているが、熱膨張衝突を回避するように直線的に浮動されている。好適には、ロッドは、直径3 mmまでの誤差の少ないロッド作製を可能にさせる精密整列のためにセンターレス研削されているのが望ましい。

【0095】

[0112]図8から図10の組立体の説明されている設計は、個々のチャンネルのアレイと連通する平面状、曲線状、円錐状、又は円筒状のイオンチャンネルを有するハイブリッド型イオンチャンネル及びガイドを形成している記載の要素の複数の他の特定の構成及び組合せを形成することを可能にさせるものと理解している。それら特定の構成は、個々のデバイスの所望パラメータ、例えば、空間電荷容量、イオン移動速度、組立体の精度、絶縁の安定性、電極の電気容量、など、に基づいて最適化されるものと考えている。

【0096】

長寿命TOF検出器

[0113]既存のTOF検出器は、出力電荷1クーロンと測定される寿命によって特徴付けられている。1E + 6の典型的な利得を勘案すると、これは進入1E - 6Cに相当する。而して、検出器寿命は、1E + 9イオン/秒のイオン流束ではたった1000秒(15分)である。前の単段MCPにシンチレータが続き次いでPMTが続いて成るハイブリッド検出器は市販されている。自身の実験では当該検出器は約10倍長く働き、ということはおお十分ではない。ハイブリッド検出器はシンチレータの上の1ミクロンの金属被覆の破壊が理由で劣化する。本発明は、検出器寿命の改善を、

(a) シンチレータを、静電電荷を表面から除去するための導電性メッシュによって覆うこと、

(b) 金属製変換器を高イオンエネルギー(大凡10 k eV)で二次電子の磁氣的操舵

10

20

30

40

50

と組み合わせて使用すること、及び(c)信号をイオンチャンネルの中へ捕集するための異なる立体角を有する二重PMTを使用するとともに下流の拡大段での能動的信号カットオフのための回路をPMT内に設定すること、によって実現させて提供している。

【0097】

[0114]図11を参照して、2種類の改善されたTOF検出器111及び112は複数の共通の構成要素を共用している。両検出器111と112は、シンチレータ118と、シンチレータを被覆しているメッシュ117と、反射性被覆を有する光子透過性パッド119と、好適には大気側に配置されている少なくとも1つの光電子増倍管120と、を備えている。異なる立体角で光子を捕集するように2つの光電子増倍管120が採用されているのが望ましい。実施形態111及び112は、電子変換へのイオンの種類によって異なり、即ち、検出器111は、30 Gaussから300 Gaussの間の磁場及び表面に沿って向きのある磁力線を有する磁石114Mを備えた金属製変換器表面114を採用している。検出器112は単段マイクロチャンネルプレート115を採用している。

10

【0098】

[0115]動作時、4-8 keVエネルギーのイオンのパケット113が検出器111に近づいてゆく。イオンビームは、例えば示されている単純な3電極システム内の、 U_D 電位とそれより負の U_C 電位の間の数キロボルトの差によって加速される。大凡10 keVエネルギーのイオンが金属製変換面114に当たり、二次電子を主に運動的放射によって生成する。高エネルギーのイオン射突が何らかの表面汚染を引き起こすことは殆どない。特別設計の変換面とは違って平板金属面(ステンレス、銅、ベリリウム銅、など)は劣化することがない。二次電子は、より負の U_C 電位によって加速され、磁石114Mの30 Gaussから300 Gaussの間(好適には50-100 Gauss)の磁場によって操舵されてゆく。二次電子は、軌道116に沿って窓の中へ導かれ、シンチレータに当たる。

20

【0099】

[0116]シンチレータ118は、St. Gobain (scintillators@Saint-Gobain.com)によるBC418シンチレータ、BC420シンチレータ、又はBC422Qシンチレータ、又はZnO/Ga (<http://scintillator.lbl.gov/ED.Bourret-Courchesne, S.E.Derenzo, and M.J.Weaver>、超高速シンチレータとしてのZnO:Gaの開発、の様な、1-2 nsの応答時間を有する高速シンチレータであるのが望ましい。物理学研究における原子力機器及び方法、セクションa 加速器、分光計、検出器、及び関連機材、601:358-363、2009年(Nuclear Instrument & Method in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment, 601: 358-363, 2009)。静電帯電を回避するために、シンチレータ118は導電性メッシュ117によって覆われている。シンチレータの前面は、パス中の如何なる低速電子も回避されるように及び電子対光子利得が改善されるように、大凡+3 kVから+5 kVの正電荷に保持されているのが望ましい。典型的なシンチレータ利得は、1 kV電子エネルギー当たり10光子であり、即ち、10 kV電子が大凡100の光子を生成するものと予想されている。光子は等方的に放射されるので、それら光子の30-50%のみが下流の増倍管に到達することになり、ということは典型的な380-400 nm光子波長で大凡30%の量子効率を有することになると予想される。結果として、単一の二次電子がPMT光電陰極に大凡10の電子を生成するものと予想される。PMT利得は個々のイオンの検出について大凡 $1E+5$ へ引き下げることができる。ハマツによるR9880の様な封止されたPMTは、MR-TOF分析部の技術的真空中で動作するTOF検出器に比べ、出口で約300 C程度のはるかに長い寿命を有しながらも1-2 nsの高速応答時間を提供することが可能である。総利得 $1E+6$ の出力電荷300 Cはイオン電荷0.0003 Cに相当する。検出器の寿命は、更に、(a) PMTの小さい容量に因り実施可能となることとして1-10 kOhm範囲のより大きい抵抗器で動作しながらより小さいPMT利得、例えば $1E+4$ 、を使用すること、及び(b) 二次電子116当たり10 PMT電子までは標準的なTOF検出器に比べはるかに(2-3倍)狭い信号高さ分布を提供するので、なおいっそう小さい利得で動作するこ

30

40

50

と、によって改善することができる。検出器進入総電荷として測定される検出器 1 1 1 の寿命は、0 . 0 0 0 3 クーロンから 0 . 0 0 1 クーロンの間と推定される。

【 0 1 0 0 】

[0117] 検出器のダイナミックレンジ、また同様に検出器の寿命を延ばすためには、2 つの P M T チャンネルを採用して、光子捕集の立体角によって制御された P M T 1 と P M T 2 の間の 1 0 - 1 0 0 倍の感度差で信号を検出させるようにするのが望ましい。低感度（例えば P M T 2 ）チャンネルは、極めて強い信号（3 - 5 n s の持続時間のイオンパケット当たり $1 E + 2$ 乃至 $1 E + 4$ イオン）を検出するのに使用することができる。短いイオンパケットのなおいっそう高い強度は、M R - T O F 分析部での強いイオンパケットの自身の空間電荷の空間的広がりによって防止されることになる。高感度チャンネル（例えば P M T 1 ）の飽和を回避するために、P M T - 1 はダイノード段当たり電荷パルスの自動的歯止めのための能動的保護回路を備えているのが望ましい。代替りのやり方では、長い伝搬時間及び狭い時間的広がりを有する P M T が使用され（ハママツによる R 6 3 5 0 - 1 0 同様）、上流のダイノードで電荷を感知する能動抑制回路を使用できるようにしている。ダイナミックレンジの改善は 1 0 倍と推定され、寿命の改善は、能動的抑制回路の効率に依存して 1 0 倍から 1 0 0 倍である。

10

【 0 1 0 1 】

[0118] 再び図 1 1 を参照して、実施形態 1 1 2 は実施形態 1 1 1 に比べ若干劣っておりより複雑であるが、二次電子経路中の追加の時間的広がりを回避し、シンチレータの低速蛍光の抑制効果を可能にさせる。動作時、イオンパケット 1 1 3 は、1 0 0 - 1 0 0 0 利得で動作するマイクロチャンネルプレート 1 1 5 に当たる。二次電子 1 1 6 は、静電帯電を除去するためのメッシュ 1 1 7 によって覆われたシンチレータ 1 1 8 上へ導かれる。前 M C P 面を M R - T O F の加速電位（- 4 k V 乃至 - 8 k V ）に保ったまま、0 k V から + 5 k V の電位 U_{sc} をメッシュ 1 1 7 へ印加することによって、電子は 5 - 1 0 k e V エネルギーへ加速されるのが望ましい。結果として、単一のイオンが P M T 光電陰極上に 1 0 0 0 乃至 1 0 , 0 0 0 の電子を現出させるはずである。高速蛍光の強い信号とは対照的に、低速蛍光は P M T 光電陰極上に単電子を現出させてゆくはずであり、その様な低速信号は抑制され得る。それ以外は検出器 1 1 2 は以上に説明されている検出器 1 1 1 と同様に動作する。検出器 1 1 2 の寿命を推定するために、M C P 利得 = 1 0 0 と仮定しよう。そうすると M C P 出力総電荷は $1 E - 6 C$ より下であり、入力総電荷は 0 . 0 0 1 クーロンを下回る。

20

30

【 0 1 0 2 】

[0119] 新規性のある両検出器は、入力電荷 0 . 0 0 1 クーロンに達する長寿を提供する。M R - T O F 検出器への $1 E + 9$ イオン / 秒（ $1 . 6 E - 1 0 A$ ）に上る極大イオン流束を勘案すると、新規性のある検出器の寿命は、 $6 E + 6$ 秒、即ち 2 0 0 0 時間、即ち稼働時間 1 年を上回る。検出器は、更に、大気側での軽費用 P M T の高速置き換えを可能にさせる。而して、新規性のある検出器は、T O F M S の高いイオン流速向けの類を見ない新規なタンデムを動作させることを可能にする。

【 0 1 0 3 】

[0120] 本明細書は多くの詳細を含んでいるが、これらは本開示の範囲又は特許請求されるものの範囲への限定ではなく、むしろ本開示の特定の実施形に固有の特徴の記述であるものと解釈されたい。本明細書中に別々の実施形に照らして記載されている一部の特定の特徴は、更に、組み合わせで単一の実施形に実装することもできる。逆に、単一の実施形に照らして記載されている様々な特徴は、同様に、複数の実施形に別々に又は何らかの適した部分的組合せで実装することもできる。また、特徴は特定の組合せで作用するものとして以上に記載されているかもしれないし、更にはそういうものとして冒頭に特許請求されているかもしれないが、特許請求されている組合せからの 1 つ又はそれ以上の特徴は、場合によっては、当該組合せから削除されることもあり得るし、また特許請求されている組合せは、部分的組合せ又は部分的組合せの変型へ向けられてもよい。

40

【 0 1 0 4 】

50

[0121]同様に、動作は図面では特定の順序に描かれているが、このことは、その様な動作が示されている特定の順序で又は連続した順序で遂行されること、又は所望の結果を実現するのに例示されている動作全てが遂行されること、を要求しているものと理解されてはならない。一部の特定の状況では、マルチタスク処理及び並列処理が有利であるかもしれない。また、上述の実施形態の様々なシステム構成要素の分離は、その様な分離が全ての実施形態で要求されているものと理解されてはならず、また、記載のプログラム構成要素及びシステムは、概して、一体に単一のソフトウェア製品に統合することもできるし、又は複数のソフトウェア製品へパッケージ化することもできるものと理解されたい。

【0105】

[0122]以上、数多くの実施形を説明してきた。とはいえ、本開示の精神及び範囲から逸脱することなく様々な修正がなされる余地のあることが理解されるであろう。従って、他の実施形は、付随の特許請求の範囲による範囲内にある。例えば、特許請求の範囲に列挙されている行為は、異なった順序で遂行され、なおも所望の結果を実現させることができる。

【符号の説明】

【0106】

- | | | |
|-----------------|----------------------------------|----|
| 1 1 | 質量分析計 | |
| 1 2 | イオン源 | |
| 1 3 | 高スルーブットの粗く包括的な質量分離部 | |
| 1 4 | 調整部 | 20 |
| 1 5 | 断片化セル | |
| 1 6 | 頻回符号化パルス (E F P) を有するパルス式加速器 | |
| 1 7 | 多重反射飛行時間型 (M R - T O F) 質量分析計部 | |
| 1 8 | イオン検出器 | |
| 1 9、2 0 | 信号を表すパネル | |
| 2 1 | 質量分析計 (平面型) | |
| 2 1 C | 質量分析計 (円筒型) | |
| 2 2 | イオン源 | |
| 2 3 | 蓄積式多重チャンネルイオンバッファ (平面型) | |
| 2 3 C | イオンバッファ (円筒型) | 30 |
| 2 4 | トラップアレイ (平面型) | |
| 2 4 C | トラップアレイ (円筒型) | |
| 2 5 | 広口径減衰 R F イオンチャンネル | |
| 2 6 | R F イオンガイド | |
| 2 7 | 頻回符号化パルス (E F P) を有する直交加速器 | |
| 2 8 | 多重反射質量分析計部 | |
| 2 9 | イオン検出器 | |
| 3 1 | 四重極 D C 射出を有するトラップ | |
| 3 2、3 3、3 4、3 5 | 電極 | |
| 3 6 | スリット | 40 |
| 3 7、3 8 | エンドプラグ | |
| 3 9 | 軸方向 D C 分布を表すアイコン | |
| 4 0 | 四重極の位相を表すアイコン | |
| 4 1 | 安定性線図 | |
| 4 2、4 3、4 4 | イオン安定性領域 | |
| 4 5 | 四重極フィルタの動作に対応する作用線 | |
| 4 6 | L T M S の動作に対応する線 | |
| 4 7、4 8、4 9 | トラップの動作に対応する走査線 | |
| 5 1 | 軸方向 R F バリアを有するトラップ | |
| 5 2 | プレート | 50 |

5 3	開口又はスリット	
5 4	R F 供給	
5 5	D C 供給	
5 6	抵抗性分割器	
5 7	プレート上 R F 分布を表すアイコン	
5 8	入口 R F バリア	
5 9	出口バリア	
6 1	ハイブリッドトラップ	
6 2	R F チャネル	
6 3、6 4、6 5	四重極ロッド	10
6 6	射出スリット	
6 7	トラッピング領域	
7 1	二段トラップアレイ	
7 2	イオンバッファ	
7 3	第 1 のトラップアレイ	
7 4	ガス R F ガイド	
7 5	第 2 のトラップアレイ	
7 6	空間的閉じ込め R F チャネル	
7 7	質量フィルタ	
7 8	質量範囲の線図	20
8 1	トラップアレイ (円筒状トラップ)	
8 2	外側円筒	
8 2 C	埋め込み型曲線電極	
8 3	内側電極	
8 4	内側円筒	
8 4 C	埋め込み型曲線電極	
8 5	スペーサ	
8 6	スリット	
8 6 R	構造的リッジ	
8 7	スリット	30
8 8	抵抗性ロッド	
8 8 c	セラミック製支持部	
9 1	組立体	
9 2 c	キャピラリー	
9 2 m	多重極	
9 2 p	入口ポート	
9 3	イオンチャネル	
9 4	リペラ電極	
9 4 g	イオンチャネルとリペラ電極の間のギャップ	
9 5	多段イオン漏斗	40
9 5 a	イオン漏斗の軸方向中心 R F チャネル	
9 5 c	円筒状部分	
9 5 e	円錐状部分	
9 5 r	円状チャネル	
9 6	最後のリング	
9 7	イオン捕集チャネル	
9 7 p	静電リペラプレート	
9 8	閉じ込めイオン漏斗	
9 9	抵抗性多重極	
1 0 1	抵抗性多重極イオンガイド	50

- 102 中央タップ
- 103、104 二次コイル
- 105 スイッチ
- 106 抵抗性ロッド
- 107 導電性エッジ端子
- 108 絶縁被覆
- 109 導電性トラック
- 111、112 TOF検出器
- 113 イオンポケット
- 114 金属製変換器面
- 114 M 磁石
- 115 単段マイクロチャンネルプレート
- 116 二次電子の軌道
- 117 メッシュ
- 118 シンチレータ
- 119 光子透過性パッド
- 120 光電子増倍管

【図1】

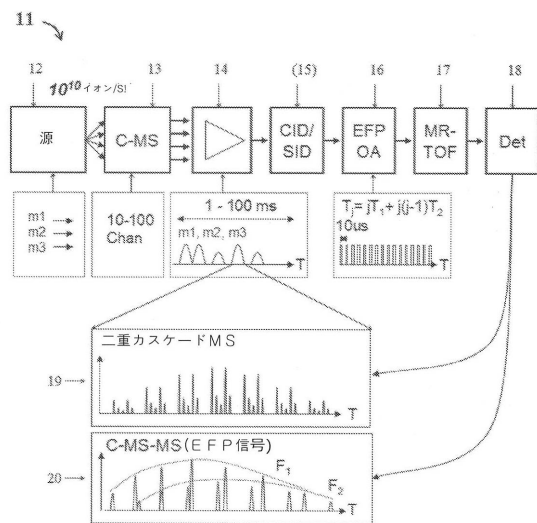


FIG. 1

【図2】

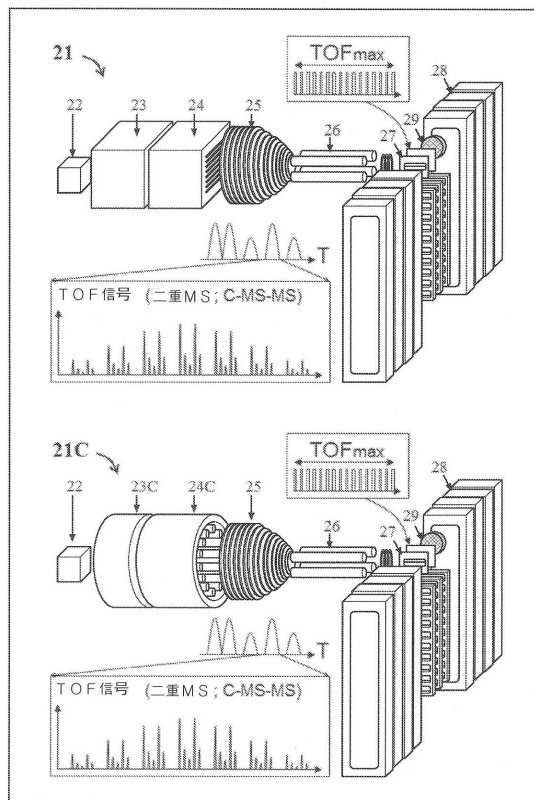


FIG. 2

【 図 3 】

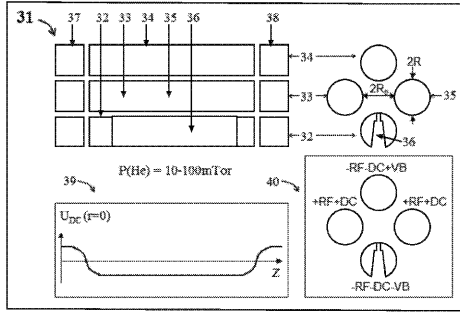


FIG. 3

【 図 4 A 】

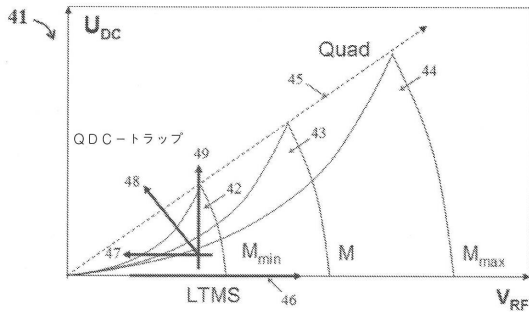


FIG. 4A

【 図 4 B 】

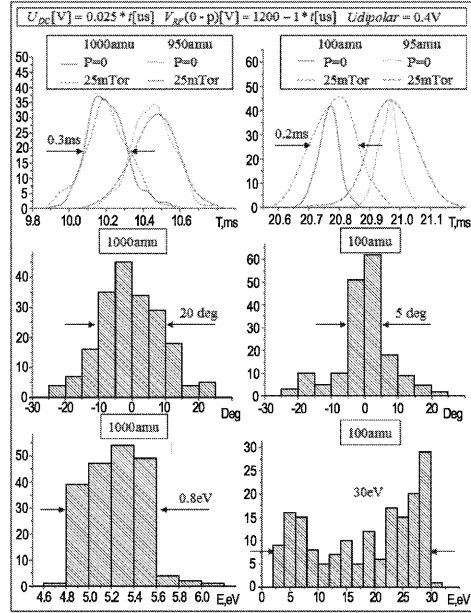


FIG. 4B

【 図 4 C 】

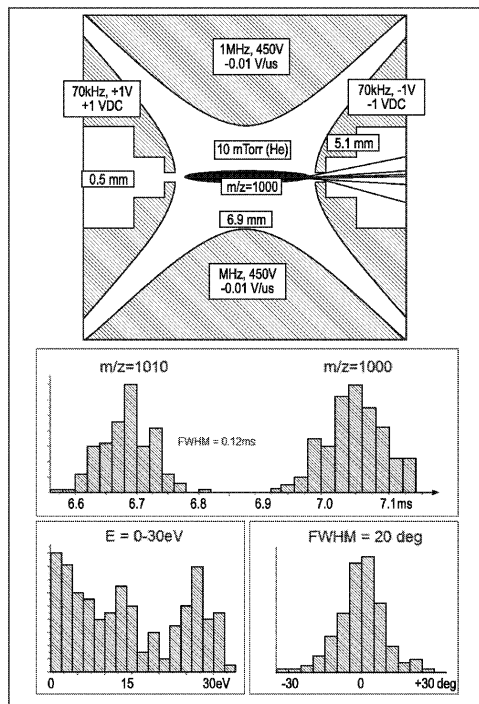


FIG. 4C

【 図 5 】

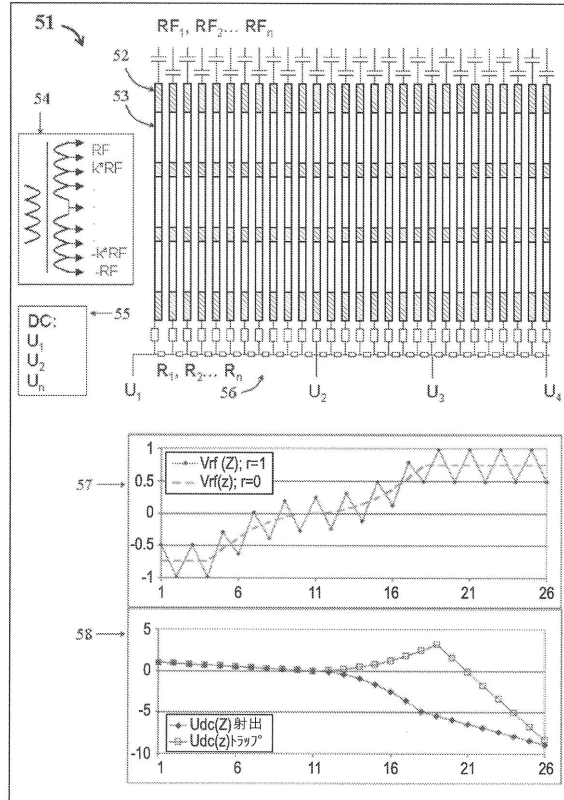


FIG. 5

【 図 6 】

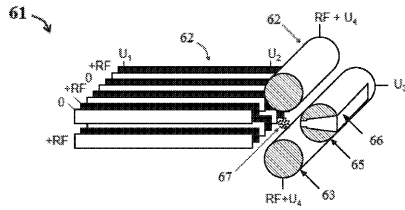


FIG. 6

【 図 7 】

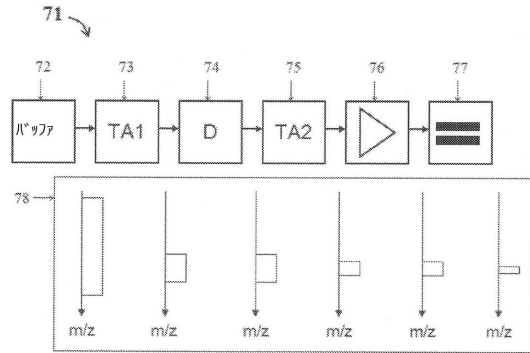


FIG. 7

【 図 8 】

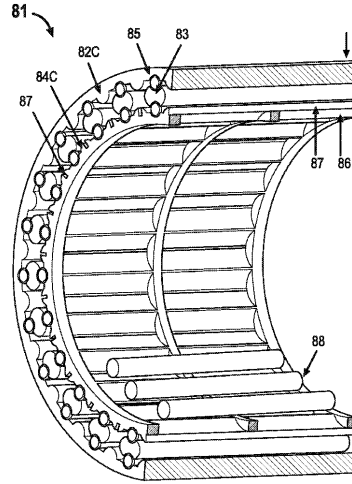


FIG. 8

【 図 9 】

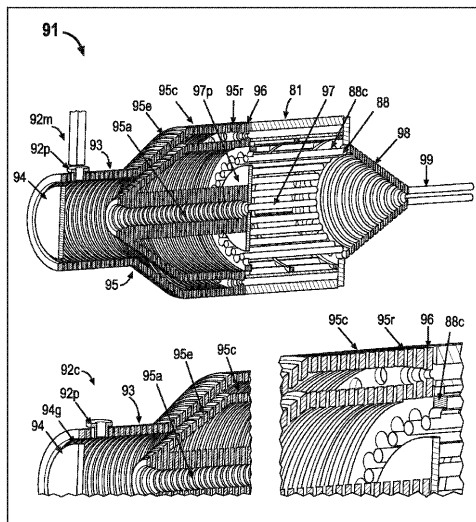


FIG. 9

【 図 10 】

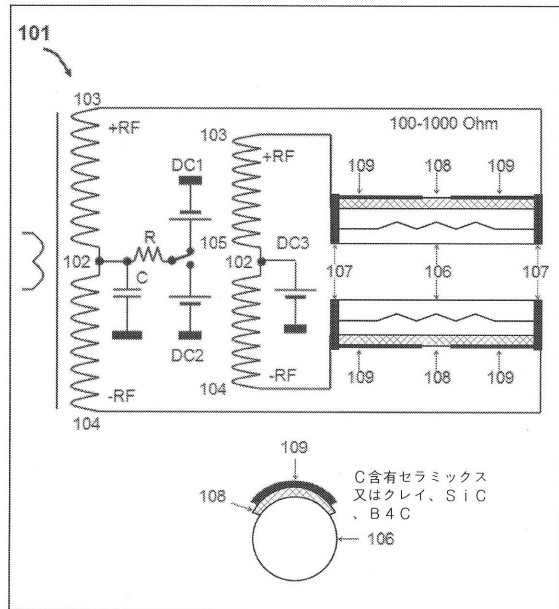


FIG. 10

【 図 1 1 】

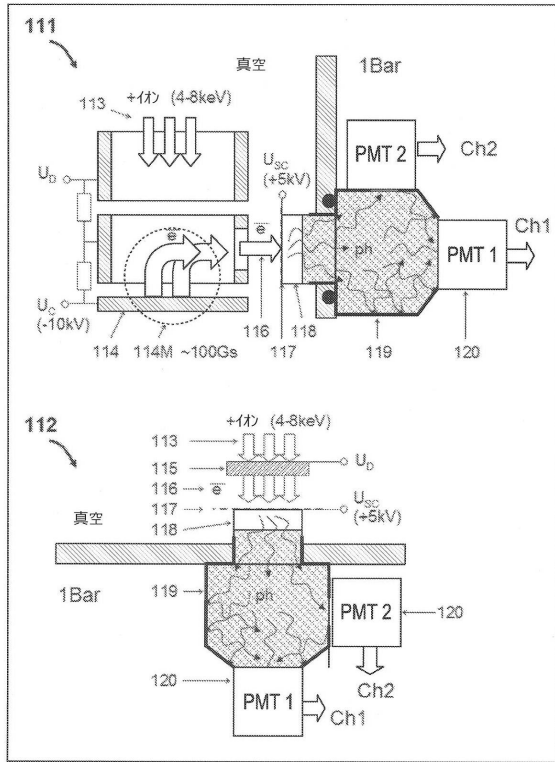


FIG. 11

フロントページの続き

(74)代理人 100147511

弁理士 北来 亘

(72)発明者 フェレンチコフ, アナトリー・エヌ

ロシア国 190015 サンクト・ペテルブルク, イタリアンスカヤ・ストリート 12, アパートメント 38

(72)発明者 アルテアフ, ヴィアチェスラフ

アメリカ合衆国ミシガン州49085, セント・ジョセフ, ラヴィーン・アベニュー 3135

審査官 鳥居 祐樹

(56)参考文献 国際公開第2011/107836(WO, A1)

国際公開第2011/135477(WO, A1)

中国特許出願公開第101369510(CN, A)

特開2005-251594(JP, A)

特表2013-528892(JP, A)

特表2013-525986(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

H01J 40/00 - 49/48