



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I512783 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：099145494

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl. : **H01J49/26 (2006.01)**

(30)優先權：2009/12/23 美國 61/289,531

(71)申請人：中央研究院(中華民國) ACADEMIA SINICA (TW)

臺北市南港區研究院路 2 段 128 號

(72)發明人：陳仲瑄 CHEN, CHUNG HSUAN (TW)；林俊利 LIN, JUNG LEE (TW)；朱明禮
CHU, MING LEE (TW)

(74)代理人：盧偉銘

(56)參考文獻：

TW	200729274A	US	5572022
US	6262638B1	US	7329866B2
US	2005/0153341A1	US	2007/0272852A1
US	2008/0149821A1		

審查人員：莊榮昌

申請專利範圍項數：59 項 圖式數：11 共 61 頁

(54)名稱

可攜式質譜儀裝置及方法

APPARATUSES AND METHODS FOR PORTABLE MASS SPECTROMETRY

(57)摘要

本發明係揭露可攜式質譜儀裝置及方法。該裝置係包含至少一離子化分析物來源、至少一頻率掃描次系統、至少一偵測器及選擇性地至少一真空泵，且係可攜式。在部分具體實施例中，該裝置係包含複數個離子化分析物來源且/或係配置為可獲得大型分析物(諸如具至少 10^5 的 m/z 比之分析物，或具至少 10^5 Da 的分子量之分析物)之質譜及小分子分析物之質譜。在部分具體實施例中，該方法係包含以上述可攜式裝置獲得質譜。

Methods and apparatuses for portable mass spectrometry are disclosed. The apparatuses comprise at least one source of ionized analyte, at least one frequency scanning subsystem, at least one detector, and optionally at least one vacuum pump, and are portable. In some embodiments, the apparatuses comprise multiple sources of ionized analyte and/or are configured to obtain mass spectra of a large analyte, such as analyte with an m/z ratio of at least 10^5 , or analyte with a molecular weight of at least 10^5 Da, as well as mass spectra of small molecule analyte. In some embodiments, the methods comprise obtaining mass spectra with a portable apparatus described above.

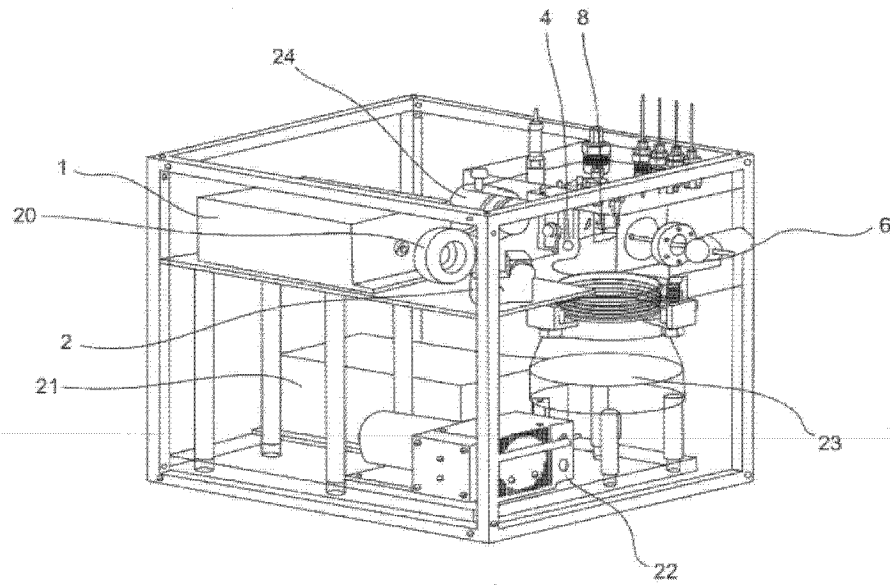


圖 2

- 1 . . . 雷射系統
- 2 . . . 反射鏡
- 4 . . . 介質輔助雷射
脫附離子化
(「MALDI」)盤
- 6 . . . 電噴灑離子化
(「ESI」)來源
- 8 . . . 離子阱質量分
析器
- 20 . . . 透鏡安裝環
- 21 . . . 電源供應器
- 22 . . . 隔膜泵
- 23 . . . 渦輪分子泵
- 24 . . . 壓力計

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係與質譜分析之領域相關，具體而言，其係與涉及可攜式儀器之質譜分析相關，包括使用含有小分子分析物或具高分子量或質荷 (m/z) 比之分析物的樣本的質譜分析。

【先前技術】

質譜分析係根據分析物與電磁場及輻射之相互作用以推斷關於分析物之資訊的技藝。質譜分析 (MS)，如其名暗示，係關於質量之測量。質譜儀曾被稱為世界上最小的秤因為部分質譜儀可‘稱量’單一原子。隨著時間過去，質譜分析之用途已擴展至越來越大的分子，包括巨分子。亦已可能建構較輕及較小型的質譜儀而使部分此種儀器係可攜式、或甚至可為手攜式、並可於田野使用；然而，此種儀器係具重大限制。

質譜儀普遍性地包含一離子化分析物來源、一質量分析器、以及一偵測器。該質量分析器及偵測器在相對於大氣壓減壓之下運轉，而上述之減壓可由真空泵提供。在可攜式儀器中，最佳化此等組件以產生重量輕且小型然而維持高性能之儀器可為重要的。因為一般而言質譜分析已變成係與越來越大的分析物相容，MS 已在實驗室設置中頻繁地應用於鑑定巨分子或生物或化學樣本中更大的分析物。在後基因體時代，對於愈加巨大的巨分子集合體及更大的生物粒子（諸如病毒及全細胞）之特徵化係有較以往任何時期更多的興趣。在本發明之前，適合於以可攜式儀器進行的 MS 之分析物尺寸上限係受限的，而在無高真空（例如， $<10^{-5}$ torr）之下的巨分子分析能力係更加受限的。因此，在實驗室設置之外（例如，在法醫學的、生態學的、環境的、人類學的、考古學的田野工作中、在移動醫療設置中諸如設置於車的臨床或篩檢企業或在開發中國家中及用於篩檢污染物或夾雜物，例如，為安全、食品安全及環境保護之目的）進行大型分析物之 MS 係困難的或不可能

的。然而，此類可攜式技術之報償係可包括以更迅速的方式使其分析能力更可取得。來自可攜式儀器之空間及成本降低亦可利用於實驗室應用，包括在諸如蛋白質體學、基因體學、代謝體學及生物標記探索之領域中的生物醫學研究及結構研究及奈米材料之特性化。

【發明內容】

本發明的一具體實施例係一種用於質譜分析之裝置，其係包含 (a) 至少一離子化分析物來源；(b) 包含至少一離子阱之質量分析器；(c) 至少一偵測器；及 (d) 選擇性地至少一真空泵；其中該裝置係可攜式。

本發明的另一具體實施例係獲得質譜之方法，其係包含 (a) 提供包含分析物之樣本及本發明之裝置 (b) 若分析物係電中性，使用該至少一離子化分析物來源將分析物離子化並將之引導進入該裝置之質量分析器；(c) 依據其 m/z 比分類分析物；以及 (d) 偵測依據其 m/z 比分類之分析物，從而獲得質譜。

本發明額外的目標及優勢，部分將在以下描述中闡明，而部分將由於該說明而明顯，或可藉由本發明之實作而習得。本發明之目標及優勢將藉由在所附的申請專利範圍中具體地指出的元素及組合而實現及達到。

應理解上述的一般性描述及以下的詳細描述皆僅係範例性的及說明性的而對所請求之發明係不具限制性。

伴隨的圖式，其係被併入並構成本說明書之一部分，例示說明數個本發明之具體實施例並與該描述一起作為說明本發明之要點的說明之用。

【實施方式】

定義

為幫助理解本發明，定義數個術語於下。本文中未定義之術語與具有本發明相關領域之一般技藝者之通常理解有相同的意義。詞語，諸如，「一」及「該」係非意欲指涉僅單數個

個體，而是包括可用於例示說明之特定實例其一般性的群類。本文之專門用語係使用於描述本發明之特定具體實施例，但其使用並不界定本發明，除了如申請專利範圍所概述者。

本文所使用之「可攜式」係意謂一完整之裝置可從一地點被移動至另一地點（不需拆解或重組），例如，藉由手攜之、滾動之、在手推車上移動之、藉由載運工具（諸如動力車輛）運送之或藉由自力推動之方法，並可在非實驗室設置下使用該裝置以獲得樣本之質譜，即，該裝置之運轉無需（可能是）電源之外的其他建築物設備。拆解或重組不包括附接或拆離外部組件，諸如連接該裝置至外部物件（諸如電源或膝上型電腦）的電源或資料纜線。「人類可攜式」係意謂可由一或二個人將該裝置從一地點攜帶（例如，在手提箱、背包、或大箱子中）至另一地點（不用拆解或重組）。

一裝置係包含二「機械式不同的（mechanistically different）」離子化分析物來源或偵測器係當該裝置係配置為以至少二種方式（例如，就來源而言，MALDI 及 LIAD，或就偵測器而言，直接電荷偵測及電荷放大偵測）提供離子化分析物至質量分析器或藉由質量分析器偵測依據其 m/z 比分類之離子化分析物。此未必意謂該等來源或偵測器係結構上不同的；例如，就 MALDI 及 LIAD 而言，其係皆可使用相同的雷射系統、光學系統、及脫附盤作為二種來源之一部分，儘管在 LIAD 中係可以二倍頻率使用雷射系統，例如，於波長 532 nm，然而在 MALDI 中可以三倍頻率使用之，例如，於波長 355 nm。在部分具體實施例中，該 MALDI/LIAD 雷射系統係可藉由手動地交換（二）倍頻及三倍頻晶體而從二倍的模式轉換至三倍的模式或反之。在部分具體實施例中，該儀器係可自動轉換模式，例如，藉由旋轉（二）倍頻或三倍頻晶體進入或離開光束路徑。在 MALDI 中，將雷射導向撞擊該盤置有樣本之面，而在 LIAD 中，導向雷射撞擊該盤之另一面，其係可能具增加的雷射通量。可藉由轉換光學系統，適當地導引雷射

光束而將雷射重新導向。若該等來源或偵測器之其一包含至少一種其他來源或偵測器未使用的組件，則機械式不同的來源或偵測器亦為「結構上不同的 (structurally different)」。

例如，若裝置包含一 LIAD 來源及一 MALDI 來源，其使用不同的樣本盤（但使用相同之雷射），則其係結構上不同的。若裝置係包含一電荷放大偵測器，其使用轉換代納電極 (conversion dynode) 及通道倍增器 (channeltron)，以及一直接電荷偵測器，其使用轉換代納電極 (conversion dynode) 作為法拉第板但並不使用通道倍增器，則該等偵器為結構上不同的。

「小分子」為非巨分子之分子。小分子及巨分子皆可包括不帶電荷或帶電荷的原子或基團（即，小分子或巨分子可為離子）。「巨分子」係包括聚合物，諸如，多醣、多核苷酸、多肽及其加合物及組合物。

裝置概述

該裝置為可攜式且係包含至少一離子化分析物來源、一質量分析器、一頻率掃描次系統及至少一偵測器。該裝置選擇性地係包含一真空泵。該至少一離子化分析物來源係可提供自樣本獲得之離子化分析物至質量分析器，其中該頻率掃描次系統係可控制依據其 m/z 比分類之離子化分析物之分類以供該至少一偵測器進行偵測。藉由與分類後的分析物之交互作用，該偵測器係可獲得數據。可自偵測器所獲得的數據產生質譜，例如，藉由包含在該裝置內的電腦或自該裝置接收數據的外部的電腦。在部分具體實施例中，該裝置係可設置為可獲得各種類型分析物之質譜，例如，小分子、奈米粒子、微粒子、巨分子、巨分子集合體、孢子、病毒、細胞及／或細胞組分，諸如，胞器。

在部分具體實施例中，該裝置係設置為可獲得分析物的質譜，其中該分析物係具大於或等於 10^5 Da 之分子量及具小於或等於 1000 Da 之分子量，或係具大於或等於 10^5 之 m/z 比及具小於或等於 1000 之 m/z 比。因此，該裝置係可普遍地對小

的或大的分析物進行分析。此種裝置提供在非實驗室設置下的多方面的分析能力，例如，針對生物的或奈米技術的樣本及有助於在、或接近樣本來源地處，以快速的方式對樣本進行特徵化。由於該裝置對於較大或較小的樣本皆可分析（諸如，小分子），其係適合應用在可能遭遇的樣本其內容為不可預測及／或在質量上可有廣泛的變化之情況。

在部分具體實施例中，該裝置係包含一選自 MALDI 來源及 LIAD 來源之第一離子化分析物來源及至少一額外的離子化分析物來源，其係與該第一離子化分析物來源機械式不同的。此等實施例之裝置亦提供在非實驗室設置下的多方面的分析能力，其中單一的裝置因此可使用不同的離子化分析物來源而獲得來自相同或不同樣本的質譜，並其係適合應用在可能遭遇的樣本其內容為不可預測及／或在化學性質上可有廣泛的變化之情況。

例如，MALDI 或 LIAD 來源係可提供相對碎裂程度低的分析物至質量分析器。另外，可選擇第二來源來提供相對碎裂程度高的分析物至質量分析器，例如，電子離子化、電子捕獲離子化或解離性離子化（dissociative ionization），諸如，IR 多光子解離或進行撞擊誘導解離之來源。低碎裂可用於，諸如，巨分子、細胞及／或分析物混合物，其中碎裂係可導致極複雜且難以解譯的圖譜。當欲從碎片之尺寸獲得結構的資訊，較高之碎裂可用於相對純的樣本。

在部分具體實施例中，供給該裝置至少二不同的離子化分析物來源可擴大可能樣本之範圍，其中係可獲得樣本之可解譯的或高品質的數據，例如，兼可包括適應於 MALDI 及 LIAD 的包含高分子量分析物之樣本，及樣本中所關注之分析物係小分子及／或光不穩定的物質，其在 MALDI 中可能受到雷射輻射而有結構上之交變或當使用 LIAD 來源時可能離子化不佳。

離子化分析物來源

該裝置係包含一離子化分析物來源，其係可提供氣相之離

子態分析物至質量分析器。在部分具體實施例中，該離子化分析物來源係可設置為可汽化最初以固相或液相提供之分析物。分析物可原先就帶電荷，例如，在諸如多原子離子的情況下。在部分具體實施例中，該離子來源係設置為可離子化最初為中性帶電態之分析物及／或可改變分析物之離子化狀態，諸如，藉由增加其帶正電荷或負電荷之程度。在其他具體實施例中，離子來源除了汽化及／或離子化，同時係可分類、純化或分餾分析物，例如，包含氣相或液相色譜儀之離子來源。

可供給該裝置多種離子化分析物來源。所產生的離子在質量分析器中（諸如，離子阱、四極桿（quadrupole）或飛行時間質量分析器）被分析。其可使用相同的質量分析器進行質荷比（ m/z ）分析。其亦可皆共用相同的偵測器系統，其係可包含一或多種偵測器。

該離子化分析物來源係可包括基質輔助雷射脫附離子化（matrix-assisted Laser Desorption/Ionization; MALDI）、電噴灑離子化（Electrospray Ionization; ESI）、雷射誘導聲波脫附（Laser-induced Acoustic Desorption; LIAD）、脫附電噴灑離子化（desorption-electrospray ionization; DESI）、直接實時分析（direct analysis in real time; DART）、低溫電漿環境離子化（low temperature plasma ambient ionization; LTP）、超音波離子化（ultrasound ionization; UI）、電子撞擊離子化（electron impact ionization; EII）、大氣壓力化學離子化（atmospheric pressure chemical ionization; APCI）、電子離子化（electron ionization; EI）、輝光放電電子離子化（glow discharge electron ionization; GDEI）、電子附著（electron attachment; EA）、紅外多光子解離（infrared multiphoton dissociation; IRMPD）、電子捕捉解離（electron capture dissociation; ECD）及撞擊誘導解離（collision induced dissociation; CID）。在部分具體實施例中，該離子化分析物來源係包含 MALDI、LIAD 或 ESI 來源至少其中之一、至少其中之二或三者全部。額外的汽化及離子化模式亦包括於

本發明中。參見，例如，E. de Hoffmann 及 V. Stroobant (*Mass Spectrometry: Principles and Applications* (3rd Ed., John Wiley & Sons Inc., 2007))。

在部分具體實施例中，該裝置係包含一 MALDI 樣本盤，其係設置為可在地電壓及／或在範圍從 1 至 30000V 或 100 至 500V 之電壓下操作。

可使用小型雷射（例如，二極體泵 Nd:YAG 雷射，諸如，Spectra Physics Explorer 349 型 OEM 二極體泵固態 UV 雷射）藉由 MALDI 及／或 LIAD 完成離子化。在部分具體實施例中，進行 LIAD 時使用較 MALDI 高的雷射通量。

藉由離子化分析物來源產生的離子係可後續引導至質量分析器，例如，受捕捉於離子阱中而藉由各種碎裂方法（諸如，撞擊誘導解離）進行質量分析及／或分子鑑定。

在部分具體實施例中，可利用脈衝方式，藉由來源與分析器間之通道的短暫開啟，例如，藉由使用夾緊閥，來引導離子化分析物（諸如，藉由 ESI 來源產生的離子化分析物）進入質量分析器。例如，從來源連通至質量分析器的毛細管（例如，100 mm 長及 0.1-0.5 mm-i.d. 入口的不鏽鋼毛細管）可與常態性關閉的夾緊閥連接，該夾緊閥可藉由來自脈衝訊號產生器之電訊號控制。以此方法，可開啟從離子化來源至質量分析器間的通道一段所需的時間。

在部分具體實施例中，可連續引導來自來源（諸如，ESI 來源）的離子化分析物進入質量分析器。此包括，例如，直接引導離子化分析物進入質量分析器，其中，噴嘴被加熱以避免凍結，例如，以約 0.5 W、0.75 W、1 W 或更高的熱能加熱。

在部分具體實施例中，該裝置係設置為可以連續的或是脈衝的模式運轉，例如，藉由保持夾緊閥連續開啟或以脈衝的方式開啟。在部分具體實施例中，該裝置運轉時，質量分析器中的壓力在脈衝的模式下（例如，0.05-0.2 mTorr，諸如，約 0.09 mTorr）係較在連續的模式下（例如，5-15 mTorr，諸如，約 8

mTorr) 為低。

在部分具體實施例中，該裝置係設置為 MALDI 及 LIAD 皆可進行。藉由導向雷射撞擊樣本盤之背面可達成 LIAD。LIAD 係可用於具電荷而不需進一步離子化之粒子之脫附，並可產生具低分析物碎裂量之圖譜。細胞及微粒子為其例。在部分具體實施例中，產生中性粒子，並進行後續的離子化程序，例如，藉由使分析物接受電子撞擊離子化或放電，諸如，輝光放電 (glow discharge) 或電暈放電 (corona discharge)。參見，Chen 等人，公開於 2009 年 7 月 30 的美國專利公開案第 2009/0189059 號。LIAD 係可藉由從薄樣本盤的背面照射雷射光束而達成，而非如 MALDI 以雷射光束照射在樣本上。藉由使用光學系統將雷射光束導向至一樣本盤之正面及另一樣本盤之背面可在同一裝置中使用相同之雷射系統完成 LIAD 及 MALDI；參見，例如，圖 1。或者，可設置該光學系統而將雷射光束導向同一樣本盤的正面或是背面其一。

在部分具體實施例中，該儀器係包含樣本處理設備，其係於藉由離子化分析物來源進行離子化或引導進入氣相之前分離樣本中的組分。該樣本處理設備可為層析儀，例如，nano-HPCL 或其他微流體液相層析儀設備。

質量分析器

該裝置係包含質量分析器。該質量分析器係可選自各種類型的離子阱質量分析器。

該質量分析器係可藉由訂製的或商業上可獲得的電子組件控制。例如，可使用諸如 ANALOG DEVICES AD5930 可程式化頻率掃描及叢訊輸出訊號產生器 (programmable frequency sweep and burst output waveform generator) 及 APEX PA94 正弦波擴大器產生用於四極桿離子阱之頻率及／或電壓掃描之訊號。

在部分具體實施例中，該裝置係包含離子阱並係設置為藉由頻率及電壓掃描中至少其一而獲得質譜。在部分具體實施例

中，可在不同的運轉次中進行頻率及電壓掃描兩者而獲得質譜。頻率掃描係可用於具高 m/z 比之分析物。電壓掃描係可用於獲得高解析度圖譜。頻率及電壓掃描之運轉係皆藉由選擇性地從離子阱噴射出離子，其中該噴射係因離子具不穩定的軌跡，其係由（依據離子之 m/z 比的）掃描中的頻率或電壓所引起。該等離子隨後係藉由如下述之偵測器偵測。

該質量分析器係依據分析物之質荷比以空間或時間分類之，且可使用電及／或磁場而完成之。

分析物可於離子阱中受分析。此類型之質量分析器係可使分析物接受一以射頻（radio frequency; RF）振盪之電場。在部分具體實施例中，對離子阱電極施加 DC 偏壓以進行不穩定性質量篩選及分離。該 DC 偏壓可為，例如，約 2000 V。離子阱可在較於大多類型的質量分析器為高的氣壓下運轉，並因此可允許儀器整體重量之降低，例如，藉由允許使用較少或較小的真空泵，或不使用真空泵，並從而降低在電池供電儀器之情況所需要的電池尺寸。在部分具體實施例中，該裝置係設置為可在內部的質量分析器壓力下運轉，該壓力可藉由一真空泵達到，或在環境大氣壓力下運轉，其係不需真空泵或其真空泵係關閉的。

各種離子阱之幾何結構係技藝中已知。參見，例如，E. de Hoffman 及 V. Stroobant，質譜分析：原理與應用 (3rd Ed., John Wiley & Sons Inc., 2007) 及 Ouyang 等人，*Annu. Rev. Anal. Chem.* 2:187-214 (2009)。在部分具體實施例中，該離子阱之類型係選自四極桿、線性、直線、圓柱形、環狀及光環離子阱（halo ion trap）。

該離子阱可為三維的四極桿離子阱，亦稱為 Paul 離子阱，其係可具蓋端電極及環狀電極。該蓋端電極可為雙曲線形。該蓋端電極可為橢圓形。可在該蓋端電極上鑽孔而允許觀察光散射且分析物可經該些孔噴射出。可掃描振盪之頻率，依據分析物之質荷比而自該阱噴射出分析物。

該離子阱可為線性離子阱 (LIT)，亦稱為二維離子阱。該線性離子阱可具四桿狀電極。該些桿狀電極經由施加 RF 電勢可引起阱中分析物之振盪。可施加額外的 DC 電壓至該些桿狀電極之端部以將分析物斥離阱之中部。該線性離子阱可具末端電極，其係置於該些桿狀電極之末端，且該些末端電極可接受 DC 電壓以將分析物斥離阱之中部。分析物係可自該線性離子阱噴射出。利用所產生的邊際電場效應 (fringe field effects) 可完成軸向地噴射，例如，藉由接近該阱的附加的電極。經由在該些桿狀電極上切出狹縫可完成放射狀的噴射。該 LIT 可與多於一偵測器連接以便於偵測軸向及放射狀噴射的分析物。

離子阱質量分析器之尺寸可依據量度 x_0 (針對線性及直線離子阱) 或 r_0 及 z_0 (針對四極桿、圓柱狀、環狀及光環離子阱 (halo ion trap)) 描述。參見，例如，Ouyang et al., *Annu. Rev. Anal. Chem.* 2:187-214 (2009)。在部分具體實施例中，該裝置係包含一離子阱，其 x_0 及 r_0 值之範圍係從 1 μm 至 30 mm、20 μm 至 25 mm、500 μm 至 20 mm、5 mm 至 15 mm、1 mm 至 30 mm、1 mm 至 25 mm、2 mm 至 20 mm、2 mm 至 15 mm 或 1 μm 至 500 μm 。在部分具體實施例中，該裝置包含一離子阱，其 z_0 值之範圍係從 1 μm 至 30 mm、20 μm 至 25 mm、500 μm 至 20 mm、5 mm 至 15 mm、1 mm 至 30 mm、1 mm 至 25 mm、2 mm 至 20 mm、2 mm 至 15 mm 或 1 μm 至 500 μm 。在部分具體實施例中，該裝置係包含一離子阱，其 r_0 及 z_0 值係挑選為具範圍從 1.05 至 1.6、1.1 至 1.5、1.15 至 1.45、1.2 至 1.42、1.05 至 1.4、1.1 至 1.4 或 1.25 至 1.35 之 r_0/z_0 比。在部分具體實施例中，可選擇該比例而最佳化理想的電場幾何結構，例如，使用約為 $\sqrt{2}$ (近似於 1.414) 之比例。此可幫助最大化訊號強度。在其他具體實施例中，可選擇該比例而使化學位移 (chemical shift) 現象降至最低，例如，使用較低之比例，其中量度 z_0 係較給定的 r_0 值大，例如，1.1 至 1.41、1.15 至 1.4、1.2 至 1.4、1.05 至 1.4、1.1 至 1.4 或 1.25 至 1.35。此可幫助最

大化所量測分析物之 m/z 比及／或質量的精確度。參見，例如，Wells et al., *Anal. Chem.* 71:3405-3415 (1999)。

在部分具體實施例中，該質量分析器係包含小尺寸離子阱之陣列，例如，256 個圓柱狀或線性離子阱之陣列，該等離子阱係具範圍從 $1\ \mu\text{m}$ 至 $20\ \mu\text{m}$ 之量度 r_0 或 x_0 。使用包含離子阱陣列之質量分析器可達成較高的離子阱容量。參見，例如，Ouyang et al., *Annu. Rev. Anal. Chem.* 2:187-214 (2009)。

頻率掃描次系統

該裝置係包含頻率掃描次系統，其係可產生、有能力產生及／或設置為可在離子阱中產生振盪電場；該電場係具在掃描中隨時間變化之頻率，其係以步進方式或掃描方式其一進行。

在部分具體實施例中，該次系統係可產生頻率掃描電場，其係連續地掃描一範圍，例如，包含從 1,000,000 Hz 至 100 Hz、從 200,000 Hz 至 500 Hz 或從 10,000 Hz 至 100 Hz 之範圍。該掃描可歷時，例如，從 5 至 500 ms 或從 25 至 100 ms 之時間，諸如，50 ms。

在部分具體實施例中，該次系統係可產生一電場，其係具隨時間步進之一系列頻率。該頻率係維持於一數值經數個循環，例如，範圍從 2 至 50 或從 3 至 10 之循環，諸如，5 循環，然後步進至下一頻率。循環之長度以秒計係該頻率之倒數；例如，於 100 Hz，一循環需 0.01 秒。例如，該頻率可從 10,000 Hz 步進至 100 Hz，其每一步係以設定之 Hz 數或以前頻率之相對比率改變頻率。該設定數可為，例如，範圍從 0.1 to 100 Hz、從 0.2 至 50 Hz、從 0.3 至 20 Hz 或從 0.5 至 5 Hz 之數，諸如，1 Hz。該比率可為，例如，範圍從百萬分之 1 至 100 或從百萬分之 10 至 20 的前頻率。

電場之振幅在掃描期間係可保持恆定，其係保持於可捕捉具所欲 m/z 比之分析物的足夠電壓，例如，200、300、350、400、450、500、550、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400 或 1500 V。在部分具體實施例中，該電壓係保持

於一容許誤差內之恆定。該容許誤差可為，例如，小於或等於 1%、0.5%、0.25% 或 0.1%。保持振幅恆定可將所噴射離子的 m/z 比之測定簡化為頻率之函數，其係可使用 Mathieu 方程式 $q_z = 8eV/(m\Omega^2(r_0^2 + 2z_0^2))$ 決定，其中 q_z 為分析物電荷， e 為電子之電荷， V 為電場之振幅（以伏特計）， m 為分析物質量， Ω 為噴射該分析物時之頻率，及 r_0 和 z_0 為 3D 離子阱之阱量度。適當的類似方程式可用於其他阱幾何結構。

該頻率掃描次系統係可包含共振電子元件，其係具可產生掃描及／或步進頻率的 RF 訊號的可調式組件，例如，具可調式電感器及電容器的 LC 電路或訊號產生器。該可調式元件係可調整為在掃描期間中掃描或步進頻率，其係藉由，例如，調整電容，其係藉由改變電容器之元件間距離或藉由改變電感器線圈之長度或截面面積。藉由調整可調式元件，步進電動機係可用於調整頻率。

在部分具體實施例中，該頻率掃描次系統係包含訊號產生器、運算放大器及質譜順序控制器（mass spectrometer sequence controller）。該訊號產生器可為掃描正弦波產生器，亦稱為頻率掃描波形產生器或任意函數產生器。該訊號產生器係可包含電壓控制振盪器，其係可產生掃描頻率。該訊號產生器係可包含直接數位合成（Direct Digital Synthesis; DDS）電路。該 DDS 電路係可包含電子控制器、記憶體、參考頻率源（諸如，晶體振盪器）、DAC 及計數器。

該訊號產生器可為訂製或商業上獲得，例如，ANALOG DEVICES AD5930 可程式化頻率掃描及叢訊輸出訊號產生器（programmable frequency sweep and burst output waveform generator）。合適的商業上可獲得的運算放大器之例為 APEX PA94 正弦波擴大器。

在部分具體實施例中，該裝置係包含電子記憶介質，其係包含一指令，其係當執行時，指示該頻率掃描次系統進行如上所詳述之掃描式或步進式頻率掃描。在部分具體實施例中，上

述電子記憶介質係包含於連接至該裝置之外部電腦中。在部分具體實施例中，上述指令係包含於一內部電腦中。

在部分具體實施例中，該裝置係伴隨用以進行該裝置之頻率掃描的人類可讀式指令。人類可讀式指令係包括可藉電腦之幫助閱讀之指令。該指令可為紙本（例如，指南或小冊子）或電子形式（例如，任何可讀格式之檔案，其係包含於 CD-ROM、磁片、記憶棒（memory stick）或其他數位儲存介質中；在伴隨該裝置的裝置或電腦的內記憶體（例如，ROM、NVRAM 或硬碟）中。

偵測器

該裝置係包含至少一偵測器，例如，直接電荷偵測器、電荷放大偵測器或光散射偵測器。

直接電荷偵測器之運作係直接偵測離開質量分析器之離子（「一次離子」（“primary ions”））並量測分析物之總電荷數。因為起始訊號係經由與分析物之相互作用不經放大而產生，限制了背景雜訊之出現，直接電荷偵測器係具較低之雜訊位準。

電荷放大偵測器係藉由允許一次離子與一組件接觸而產生電子或二次離子（secondary ions），該等接觸造成該組件放射出多電子或離子。此組件可為，例如，轉換代納電極（conversion dynode）。因為該電子或二次離子之放射使訊號放大，電荷放大偵測器係可具較佳之靈敏度。在部分具體實施例中，施加高至約 25 kV 之 DC 偏壓（例如，約 20 kV）至該轉換代納電極（conversion dynode）。在部分具體實施例中，為了最佳化靈敏度並使電子雜訊降至最低，高代納電極電壓（諸如，高於 15 kV 之電壓）與在壓力低於 0.1 mTorr（例如，0.01-0.1 mTorr）下進行之偵測結合。在其他具體實施例中，為了藉由最小化諸如電力消耗及重量之特徵（例如，藉由允許較小電池及／或較少或較小的真空泵之使用）而增進可攜帶性及／或該裝置在無外部電源下可運轉之持續時間，電壓較低之代納電極 DC 偏壓係可與在較高壓力下進行之偵測一起使用。

可設置光散射偵測器，諸如，攝影機，例如，CCD 攝影機，來偵測在質量分析器中分析物所散射的光。參見，例如，W.-P. Peng et al., *Angewandte Chemie Int. Ed.*, 45:1423-1426 (2006)。

該至少一偵測器係可選自直接電荷偵測器，諸如，法拉第板、法拉第杯或感應電荷偵測器；電荷放大偵測器，諸如，微通道板 (MCP)、微球板 (microsphere plate)、電子倍增器及通道倍增器；及光散射偵測器。商業上可取得的偵測器，諸如，BURLE 5900 通道偵測器，係適用於該儀器。

在部分具體實施例中，在電荷偵測及電荷放大偵測係皆可使用相同的組件。例如，一板用於電荷偵測時係可作為法拉第板使用，而用於電荷放大偵測時係可作為轉換代納電極使用。在此種具體實施例中，該裝置係設置為具多偵測模式，因此其可藉由進行電荷偵測然後進行電荷放大偵測或反之而連續地獲得圖譜。

在部分具體實施例中，該裝置係包含獨立的電荷及電荷放大偵測器，其係可同時地運轉，例如，藉由設置於質量分析器不同的出口埠。參見，例如，圖 3。

在部分具體實施例中，該裝置係包含二偵測器，其中之一不與一次離子接觸，例如，感應電荷偵測器。該感應電荷偵測器可為單級或多級裝置，其係可產生分析物電荷之一或多個量測值。該感應電荷偵測器係亦可經由該偵測器之單級或多級產生分析物之飛行時間之量測值。該感測器係可包括一或多導電管或板。該等管可為共線的且圓柱形的，並係具相同直徑。該等板可為平行成對排列。該感測器之進口可為較窄之管，其可限制進入的粒子數，諸如，一次一粒子，並且確保其路徑保持於接近圓柱軸。當帶電粒子進入各感測管，將於該管上誘導出與其本身的電荷幾乎相等的電荷。各感測管可與運算放大器電路連接，其係可感測與感應電荷關聯之電位。由此電位及該管之電容可計算該粒子之電荷。感應電荷偵測器係描述於，例

如，“Induction Charge Detector With Multiple Sensing Stages” (January 1, 2008), NASA's Jet Propulsion Laboratory。一次離子可以此方式通過不接觸該離子之偵測器，然後與電荷放大偵測器之一組件接觸而產生電子或二次離子，如上所述。

分析物之資訊係亦可藉由分子成像獲得。為進行樣本之分子成像，一為將該樣本裝置於測微計控制板（micrometer controlled plate）上，一則為藉由以測微計調整諸如反射鏡或透鏡而改變雷射光徑以引導雷射光束進入質量分析器照射樣本。可使用影像擷取裝置，諸如，CCD 攝影機，來獲取得自於經照射分析物之影像，其係可提供光散射及振盪資訊。參見，例如，Peng et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 45:1423-1426 (2006)。在部分具體實施例中，雷射係使用為可進行高速分子成像，例如，藉由以重複頻率 1000 Hz 及光束直徑約 20 μm 運轉。

真空泵及運轉壓力

本發明之裝置係可在質量分析器內部壓力相較大氣或周圍氣壓為減壓下運轉，且存在於該質量分析器中之氣體（選擇性地可為減壓的）可選自，例如，空氣、氮、氦、氫、六氟化硫、氖及氙。該減壓係可藉由至少一真空泵提供。在部分具體實施例中，第一泵（諸如，隔膜泵或渦卷式泵）係與第二泵（諸如，渦輪分子泵）連接。在部分具體實施例中，使用單一真空泵，諸如，渦卷式泵或隔膜泵。在部分具體實施例中，該裝置係在無稀有或惰性氣體供應下運轉。在部分具體實施例中，該裝置係不包含真空泵，或包含至少一真空泵且可在至少一低功率模式下運轉，其中係降低或排除真空泵之使用。在該至少一低功率模式中，該至少一真空泵係可以低比率運轉而提供相較該至少一泵以全功率運轉所產生之真空為一中間值之減壓。當該裝置係包含多於一真空泵，該裝置能夠在至少一低功率模式下運轉，其中至少一泵係在低於滿載下運轉。

在部分具體實施例中，該裝置在質量分析器內部氣壓範圍

從 0.01 至 100 mTorr，例如，0.1 至 50 mTorr、0.2 至 40 mTorr、0.5 至 30 mTorr、1 至 15 mTorr、1 至 30 mTorr、1 至 40 mTorr、1 至 50 mTorr、1 至 60 mTorr、1 至 75 mTorr 或 1 至 100 mTorr 之下運轉。在部分具體實施例中，該裝置係設置為在質量分析器內部氣壓大於 1、5、10、15、20、25、30、40、50、60、75 或 100 mTorr 之下運轉。

在部分具體實施例中，該裝置係在一大氣壓或周圍大氣壓之壓力下運轉。此係可用於延長電池壽命及／或降低該裝置之重量及尺寸。在大氣壓力下運轉時，由於，例如，來自氣體與偵測器相互作用之增加的雜訊，該裝置偵測分析物之靈敏度可能會降低。此靈敏度之喪失係可藉由使用光散射偵測器而減輕，其受氣壓之影響係可較其他類型之偵測器為低。光散射偵測器對較大之分析物可為有效的，較大之分析物其光散射係相較於較小之分析物之光散射普遍為大。

在部分具體實施例中，該裝置係包含電噴灑離子化來源並係以脈衝模式之電噴灑離子化運轉。樣本輸入之脈衝的長度及頻率係可藉由孔隙之開關而控制，例如，在來源與質量分析器間使用夾緊閥或球閥。合適之夾緊閥之實例為雙向常閉夾緊閥，其係藉由 24 V DC 訊號而開啟。合適之球閥之實例為 Swagelok 電動致動器 1/16" 球閥。當該孔隙關閉時，脈衝運轉模式可允許該至少一真空泵將質量分析器之內部壓力降至較孔隙開啟時之可能壓力為低。或者，該來源可直接將樣本注射進入該質量分析器之真空室以進行後續操作，例如，依據 m/z 比分類分析物，諸如，電壓掃描、頻率掃描或飛行時間量測。在部分具體實施例中，該裝置係可以連續引進樣本之模式運轉，例如，可允許而用於較快速之取樣及數據擷取。在部分具體實施例中，該裝置可在脈衝及連續樣本引進模式間切換以合於使用者偏好，例如，為了高解析度及／或低雜訊數據，或快速取樣及數據擷取。

控制及通訊

在部分具體實施例中，該儀器係包含內建之電腦，其係包括各種元件，諸如，微處理器、顯示器、介面、匯流排及記憶體。該記憶體係可包含揮發性（例如，RAM）及非揮發性記憶體（例如，ROM、硬碟、NVRAM 或可移動式儲存介質）。獲取自直接電荷偵測器及／或電荷放大偵測器之訊號係可使用軟體分析，其係可編碼或安裝於該記憶體中。該介面可包括，例如，人機介面裝置（例如，鍵盤或鍵墊、觸控板、觸控螢幕或軌跡球；人機介面裝置（諸如，滑鼠、操縱桿或外接鍵盤或觸控螢幕）之終端設備或通訊埠；及用於任何以上裝置之無線版本的傳送器、接收器及收發器。在部分具體實施例中，介面組件為多用途介面，例如，USB 埠、串列埠、SCSI 埠、平行埠、IEEE 1394 埠或類似物，其係可連接至人機介面裝置、外部記憶體、電腦、電源及其類似物。

在部分具體實施例中，該儀器係包含內以與外部電腦聯絡之無線或有線介面，該電腦係包含可控制該儀器之操作軟體、可產生及／或繪製質譜之數據分析軟體，以及至少一可允許使用者操作該儀器及／或查看或檢索藉由該儀器獲取之數據的人機介面裝置。在部分具體實施例中，部分上述功能係藉由該裝置之內部電腦執行，而其他的功能係藉由與該裝置通訊之外部電腦執行。

質量及組成

在部分具體實施例中，本發明之裝置係具低於 100、90、80、70、60、50、45、40、35、30、25、20、15、10、7、5 或 4 kg 之重量。

在部分具體實施例中，該質量分析器係包含由至少 50%、60%、70%、80%、90%、95%、99% 或 99.9% 重量百分比之非金屬物質（例如，塑膠，諸如，聚甲基丙烯酸甲酯（例如，LUCITE™）、聚丙烯、聚碳酸酯或聚氯乙烯）所組成之真空室。在部分具體實施例中，組成該真空室之物質係具低於 100、50、25、20、15、10、5、2、1、0.5、0.2、0.1、0.01 或 0.001 mTorr

之蒸氣壓。根據 Jensen, *J. Appl. Phys.* 27:1460-1462 (1956; “Jensen”) 之方法，可在 25°C 測定蒸氣壓。在部分具體實施例中，組成該真空室之物質係具從 10^{-2} 至 10^{-5} mTorr 之蒸氣壓。參見，例如，表 1 中之 Jensen。在部分具體實施例中，由於該裝置可在較高壓力下運轉之能力，使用此種非金屬真空室係可行的。在部分具體實施例中，該真空室係包含透明塑膠，諸如，聚碳酸酯或聚甲基丙烯酸甲酯且藉由目視觀察該真空室之內部係可行的。

在部分具體實施例中，該真空室主要係非金屬的，僅具金屬塗層。該金屬可為輕重量之金屬，諸如，鋁或鈦。在部分具體實施例中，該真空室主要係由金屬組成，該金屬可為輕重量之金屬，諸如，鋁或鈦。

電源

在部分具體實施例中，該儀器之功率消耗係低於 500、400、300、200 W 或 150 W，例如，約 150 W 或約 100 W。在部分具體實施例中，該儀器使用電源，諸如，DC 電源，例如，來自發電機或來自內部或外部之一或多個電池，其係可充電的，包括汽車電池、適用於可攜式電子設備之電池（例如，鋰離子電池，諸如，該些慣常使用於膝上型電腦者）；或 AC 電源，諸如，來自具變壓器之發電機或牆壁插座。該電源可為可攜式非電池電源，例如，太陽能，諸如，來自光伏電池；來自燃料電池之電力；或來自人力裝置之電力，例如，裝備有手搖曲柄或腳踏板之發電機。

質譜儀之能力及設置

在部分具體實施例中，該裝置係設置為可同時量測分析物電荷及質荷比 (m/z 比)。在部分具體實施例中，分析物電荷之量測係一離子群的淨電荷之量測，其中個別離子之電荷為已知（例如，該個別離子具相同電荷，其係選自 -1、+1、-2、+2、-3、+3 及其他），且此量測係可用來獲得離子種類之數目。在部分此類具體實施例中，該分析物為分子量小於 2000、1500、

1000、750、500、400、300 或 200 Da 之小分子。

在部分具體實施例中，該裝置係使用來量測單一種類分析物之電荷及 m/z 比。從這些數據可獲得該單一種類分析物之質量。

該裝置係可包含一離子阱，其係可對具高 m/z 比或分子量之分析物進行 MS，例如，至少為 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 或 10^{12} 之 m/z 比，或至少為 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 、 10^{15} 或 10^{16} Da 之分子量。因此，該可攜式裝置係可在相較低真空下對具高 m/z 比或分子量之分析物進行 MS，如上所詳述。指出該裝置可對具高 m/z 比或分子量之分析物進行 MS 並不意味著該裝置不可亦對分子量較小之分析物（諸如，小分子）進行 MS。通常的情況是本發明之裝置係兼可對小及大分析物進行 MS。例如，在部分具體實施例中，該裝置係可對分子量小於或等於 100、500、1,000、5,000 或 10,000 Da 之分析物或 m/z 比小於或等於 100、500、1,000、5,000 或 10,000 之分析物進行 MS。除了如上述分析較大分析物之能力亦係可具此能力。

在部分具體實施例中，該裝置係具模組構造且提供各包含不同離子化分析物來源的至少一、至少二或更多離子化模組。例如，可至少提供二模組，其係個別地包含選自 MALDI、LIAD 及 ESI 之來源。依據所需之應用，可安裝適當的模組。此外，使用者可藉由取得額外的模組而擴增該儀器之能力。另一方面，必要時，藉由使用較少模組可降低該儀器之重量及成本。若需要檢修時，此模組化性質更是方便。

在部分具體實施例中，組合 ESI 離子化分析物來源與 MALDI 或 LIAD 來源至少其中之一。包含此來源組合之裝置可用來以相容於高 m/z 比之分析物的離子阱量測非常大範圍的質量。此種裝置之建造費可顯著地低於二單獨的儀器，其一係用於 MALDI-TOF 質譜分析而另一用於 ESI-離子阱質譜分析。

在部分具體實施例中，該裝置包含至少二不同的離子偵測器，例如，一直接電荷偵測器及一放大二次電子彈射偵測器。在部分具體實施例中，各偵測器係裝置在組合模組上。如同離子化模組，依據重量、成本及能力之考量，可安裝一所選的偵測器模組或複數個偵測器模組。

在部分具體實施例中，該裝置係具範圍為至少 1,000、至少 5,000、或具範圍係從 1,000 至 10,000 之動態範圍。動態範圍係指在同一質譜中可偵測到最大及最小訊號之比。在部分具體實施例中，該動態範圍係可經由串聯式質譜法擴大，例如，達 10^6 或 10^7 。在部分具體實施例中，該裝置之總質量範圍（即，能夠量測到的質量最小值及最大值，未必在同一質譜中）從約 10 Da 或約 100 Da 至約 10^{15} Da 或約 10^{16} Da。在部分具體實施例中，藉由該裝置獲得之質譜的解析度，以 $m/\Delta m$ 表示，即，所測得質量 m 對位於最大值之半的峰寬 Δm 之比，係從約 500 至 2,000，例如，對小分子而言，約 1,000；對質量約 100 kDa 之分析物而言，從約 50 至約 100；及／或對質量約 10^{16} Da 之分析物而言，約 4。

移動式、機動式、自主式及／或遠端控制之具體實施例

在部分具體實施例中，該裝置係移動式。藉由供給至少一電動機及輪、滑動面、支柱、盤旋槳、直昇機螺旋槳、推進器、翼及其他，包括前述者之組合，可賦與移動性。該裝置係可另包含接收器，其係可允許遠端控制該裝置之移動。該裝置係可另包含感測器，例如，攝影機、傳聲器、全球定位系統（GPS）、溫度計、高度計、氣壓計、光感測器及其他，及允許無線傳輸關於其位置及／或周圍之資訊的傳輸器。此外，該裝置係可另包含人工智慧系統，其係允許該裝置自主導航，例如，越過崎嶇地形、朝向指定的地理位置及／或符合指定溫度、壓力、高度、反射率或類似者之參數的地點。該裝置係可另包含取樣系統，其係可自其周圍獲得樣本並將之提供至該至少一離子化分析物來源。在部分具體實施例中，該取樣系統係在將樣本提供

至離子化分析物來源前先處理樣本，例如，藉由粉末化、純化、溶解或蒸發之。

移動式、遠端控制及／或自主式的具體實施例係可用於具危險性之情形，其中係在鄰近或靠近樣本時，將危及人類操作者之安全，例如，當樣本係為毒性的、放射性的、感染性的或係為潛在性如此、靠近此種物質或位於極端環境。移動式、遠端控制及／或自主式具體實施例係亦可用於樣本位於人類操作者難到達之地點的情況，例如，在洞穴中、深水下、外太空中或在另一星球或其他天文體上。移動式、遠端控制及／或自主式的具體實施例係亦可用於在不需或最少人為干預下重覆地勘查或掃測一區域，例如，以單一裝置或相較於若上述裝置係非移動式下數目少之裝置來試驗隨時間在複數個地點的各種化合物或粒子之存在。

方法及應用

在部分具體實施例中，本發明提供使用可攜式裝置獲得至少一質譜之方法。該方法係可包含提供樣本及如上述之裝置；若分析物係電中性，使用該裝置之至少一離子化分析物來源離子化分析物；依據分析物之 m/z 比分類之；及偵測依據其 m/z 比分類之分析物，從而獲得質譜。

在部分具體實施例中，該方法係包含以具包含離子阱之質量分析器的裝置進行分析物之頻率掃描。該頻率掃描係可包含掃描一頻率範圍，其係包括，諸如，100、150、200、500、1,000、2,000、5,000 及 10,000 Hz 之頻率。在部分具體實施例中，進行不同掃描速度及／或不同掃描範圍之至少二掃描，例如，為了獲得適當解析度的較大質量範圍之資訊。例如，可在對應於質量範圍 100 至 10,000 Da 之頻率以較高的解析度進行掃描及在解析度較低但範圍較大（10,000 至 1,000,000,000 Da）之頻率進行。在部分具體實施例中，該方法係包含以具包含離子阱之質量分析器的裝置進行分析物之電壓掃描。在部分具體實施例中，該方法係包含對第一範圍進行頻率掃描而獲得第一質

譜，然後選擇第一質譜的一區間並進行第二掃描，其係可為電壓掃描，而獲得第二質譜，其係對所選擇之區間可具較高之解析度。

在部分該方法之具體實施例中，該樣本包含分子量至少為 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 、 10^{15} 或 10^{16} Da，或 m/z 比至少為 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 或 10^{12} 之分子，且該質譜係包含對應於分子量至少為 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 、 10^{15} 或 10^{16} Da，或 m/z 比至少為 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 或 10^{12} 之峰值。

在部分具體實施例中，若分析物係電中性，使用該裝置之至少一離子化分析物來源離子化分析物，並將之引導進入該裝置之質量分析器，其係包含離子化該分析物或改變該分析物之離子化狀態。在部分具體實施例中，該分析物係以態液或溶解態提供，而該方法係包含將該分析物之狀態自態液或溶解態在引導該分析物進入該裝置之離子阱前改變為氣態。

在部分具體實施例中，該方法係包含在依據其 m/z 比分類分析物前進行該分析物之撞擊誘導解離。此些具體實施例係可進一步包含選擇特定 m/z 比之分析物，例如，藉由在進行撞擊誘導解離前排出具非所欲之比的分析物。此係串聯式質譜法之一種形式。

在部分具體實施例中，偵測分析物係包含產生及偵測二次離子或電子、該分析物之直接電荷偵測或兩者。

在部分具體實施例中，該裝置之質量分析器係包含離子阱，且在依據分析物之 m/z 比分類之的期間（諸如，電壓或頻率掃描），該離子阱係具，諸如，範圍從 0.01 至 100 mTorr 之內部氣壓，例如，0.1 至 50 mTorr、0.1 至 100 mTorr、0.2 至 100 mTorr、0.2 至 50 mTorr、0.2 至 40 mTorr、0.5 至 30 mTorr、1 至 15 mTorr、1 至 30 mTorr、1 至 40 mTorr、1 至 50 mTorr、1 至 60 mTorr、1 至 75 mTorr 或 1 至 100 mTorr。在部分具體

實施例中，在依據其 m/z 比分類及／或電壓或頻率掃描分析物的期間，該裝置質量分析器的內部氣壓係大於 15、20、25、30、40、50、60、75 或 100 mTorr 之下運轉。在部分具體實施例中，該裝置質量分析器的內部氣壓係大於 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、或 0.9 大氣壓之下，或周圍氣壓下運轉。

在部分具體實施例中，在相對較高之壓力下捕集分析物，諸如，周圍氣壓或範圍從 0.1 至 1 mTorr、0.1 至 100 mTorr、0.2 至 100 mTorr、0.2 至 50 mTorr、0.2 至 40 mTorr、0.5 至 30 mTorr、1 至 15 mTorr、1 至 30 mTorr、1 至 40 mTorr、1 至 50 mTorr、1 至 60 mTorr、1 至 75 mTorr、或 1 至 100 mTorr 之壓力，而頻率及／或電壓掃描係在較低的壓力下進行，例如，範圍從 0.01 至 0.1 mTorr、0.01 至 0.15 mTorr、0.02 至 0.1 atm、0.02 至 0.15 mTorr、0.05 至 0.1 mTorr 或 0.05 至 0.15 mTorr 之壓力。此係可使化學質量偏移之現象降至最低；參見，例如，Wells et al., *Anal. Chem.* 71:3405-3415 (1999)。此係亦可降低該偵測器所記錄雜訊之量，諸如，電子雜訊。

在部分具體實施例中，該方法係包含提供包含至少二離子化分析物來源的裝置，如上所述。此等方法係可進一步包含自分析物獲得質譜，該分析物係使用至少二離子化分析物來源（例如，MALDI 及 ESI、LIAD 及 ESI 以及其他）提供至該質量分析器之。

在部分具體實施例中，該方法係包含在非實驗室設置下獲得至少一質譜，諸如，在移動設置，諸如，車輛，例如，汽車、箱車、巴士、直昇機、氣墊載具 (hovercraft)、小艇、潛水艇及其他；在簡單之構造中，諸如，帳篷或其他遮蔽處；在化學或生物分析程序無法常規地進行的住宅的、商業的或工業的非實驗室建築物中，諸如，住宅、學校、餐廳、商店、辦公室、工廠、發電場或其類似者；或室外設置。在部分具體實施例中，該方法係包含以此種設置或方式特徵化或鑑定至少一諸如小分子、巨分子、巨分子複合體、病毒、細胞、孢子、微粒子或

奈米粒子。

在部分具體實施例中，該方法係包含測定疾病之至少一標記（indicium）是否存在來自動物（包括人類）、植物或其他有機體之樣本中；該疾病之標記（indicium）可包括，例如，與疾病有關聯之代謝物、細胞、細胞組分、蛋白質或其他小分子、巨分子或粒子，包括感染性因子，諸如，致病性細菌、古生菌、孢子（真核的或原核的）、病毒、病原性蛋白顆粒或毒素；其組分或代謝物；或癌的或癌前期的細胞或其組分或代謝物。

在部分具體實施例中，該方法係包含測定或特徵化樣本（諸如法醫的樣本）之來源或組成。此係可藉由測定樣本中至少一分析物之存在與否而達成，其中該樣本中分析物之存在與否可允許發現關於該樣本的至少一特質，諸如，該樣本之時期、身份或來源（例如，在生物樣本的情況中，該樣本所源自之有機體的物種、性別、族群、血型、年齡、健康或疾病狀態、基因型、表現型及其他）。

在部分具體實施例中，該方法係包含鑑定或特徵化存在氣體中的分子或粒子。該氣體可為大氣空氣。例如，可偵測揮發性有機化合物、汙染物、夾雜物、毒素、花粉、孢子及其他與品質、純度、透氣性、用於工業的、醫學的或研究的應用之適合性或氣體之安全性。在部分具體實施例中，該方法係包含將該裝置長期安裝在一地點用以監測氣體中（諸如，建築物、車輛、地下區域或其他封閉空間的空氣供應裝置，或在一地理區域中（諸如，城市、城鎮、鄉鎮及其他或其部分區域）的大氣）分子或粒子之存在。

實例

以下實例應理解為僅係說明性的，而無論如何非以任何方式限制本揭示中之其他部分。在無進一步修飾下，相信熟習此技藝者可根據本文之描述將本發明利用至其最完整之程度。

實例 1：建造可攜式質譜儀

建造可攜式質譜儀，其真空室係使用合成的聚甲基丙烯酸

甲酯材料的。該儀器係包含一 KNF 隔膜泵及一 Alcatel 渦輪分子泵以提供真空。該儀器之全部組件係容納於長 30 cm、高 28 cm 及寬 25 cm 之機殼中。該儀器之總重為約 16 kg。此質譜儀可測量範圍係從約 500 至約二百萬之 m/z 比。該裝置係包含具量度 $r_0 = 10$ mm 及 $z_0 = 7.07$ mm 之離子阱。顯示該儀器組件之設計圖解係示於圖 1 中，除了該儀器係不包含該反射鏡 3 或 LIAD 板 5。該裝置係使用牆壁插座供電。

二 DC 電源供應器 (Matsusada Precision Inc., model S3-25 and S3-25P) 提供 ± 25 kV 至轉換代納電極。另一 DC 電源供應器 (Matsusada Precision Inc., model S1-5N) 供應 -2 kV 至電荷放大偵測器。又另一 DC 電源供應器 (Matsusada Precision Inc., model S1-5P) 供應 2 kV 至電噴灑離子化來源。藉由自製的 D/A 轉換器控制全部的 DC 電源供應器。該儀器中用於 MALDI 之雷射光源係使用來自小型光電二極體泵 Nd:YAG 雷射系統之三倍頻的波長為 355 nm 的脈衝式雷射光束。每一脈衝之雷射能量為約 120 μ J。

該可攜式質譜儀基本上係包括一如圖 6B 所示的數據擷取板。該板為約 11 cm $\times$ 11 cm。該板使用質譜順序控制器晶片及掃描正弦波合成器電路 (其係自製的任意訊號產生器，可產生正弦波輸入訊號至離子阱質量分析器) 控制離子阱之 RF 場。該合成器電路連接至如下所詳述之高電壓運算放大器。該質譜順序控制器晶片及掃描正弦波合成器電路之上游控制係經由可連接至電腦的 USB 介面或一般用途數位輸入／輸出介面。該數據擷取板可進一步包含類比前端及該板組件的電力供應器。

該可攜式質譜儀可進一步包括一高電壓運算放大器。該高電壓運算放大器係藉由在專用印刷電路板 (具約 14 cm $\times$ 14 cm 之尺寸) 上連接高電壓電源頻帶 MOS-FET 運算放大器 (APEX microtechnology, model PA85A) 及可將訊號放大至高達 ± 450 V 的正及負 DC 電壓電源供應器 (Matsusada Precision Inc., models

S30-0.6N and S30-0.6P) (參見圖 6C)。

藉由用於電荷放大偵測之通道倍增器脈衝放大器及脈衝保持器電路，及藉由用於直接電荷偵測之電荷偵測脈衝放大器及脈衝保持器電路，(連同板外的偵測器組件，諸如，電荷偵測板／杯及轉換代納電極)進行粒子偵測。此些係圖 6B 中所示之類比前端的一部分。

藉由 10-通道 ADC、8-通道 DAC、一般用途數位 I/O 介面及 USB 介面進行多通道類比及數位輸入／輸出 (I/O)。該 10-通道 ADC 係自該類比前端讀取粒子偵測脈衝數據 (及選擇性地自板外的裝置讀取類比訊號)。該 8-通道 DAC 係提供板外裝置的類比控制，其係包括轉換代納電極、夾緊閥、離子化來源及其他。該 USB 介面係使用於該裝置之上游控制及／或數據輸出。

此裝置係藉由外部電源 (諸如，牆壁插座或發電機) 供電。根據在本實例中如上所述之儀器，藉由將鋰離子電池包括至該質譜儀之機殼內並將該電池連接至該裝置的供電組件，建造具機內電源之可攜式裝置。該鋰離子電池係與供應膝上型電腦電力之電池相似並係具供應 150 W 電力之能力。預期此電池供電之質譜儀的分析能力係與上述該些牆壁插座或發電機供電之儀器相似。

實例 2：以可攜式質譜儀進行 MALDI

將 5 毫微微莫耳、100 毫微微莫耳或 100 微微莫耳之升壓素放置於該可攜式質譜儀之 MALDI 樣本盤上，並使用 2,5-二羥基苯甲酸介質。使用 20 次雷射脈衝完成脫附-離子化，然後該分析物受引導至四極桿離子阱質量分析器，其係具 2 mTorr 之內部壓力。使用各為此些量的升壓素藉由頻率掃描獲得的 MALDI 質譜係示於圖 4((a) 5 fmole; (b) 100 fmole; (c) 100 pmole)。在各質譜中，主要峰值係質子化的升壓素。使用該可攜式質譜之最低可偵測升壓素量係 5 fmole (圖 4 (a))。

實例 3：以可攜式質譜儀進行 ESI

分別以胰島素、升壓素、細胞色素 c 及肌紅蛋白（各為濃度 10^{-5} M 於 45% 甲醇／45% 水／10% 乙酸中）進行脈衝模式的大氣壓的 ESI。為進行電噴灑離子化，使用 PicoTip 發射器與 KDS-100 注射泵。使用 100- μ l Hamilton 注射器將樣本引導進入此來源。注射器流率為 60 μ l/h，發射器電壓為 2.5 kV，及離子引導時間為 5 秒。藉由脈衝訊號產生器控制與雙向常閉夾緊閥連接的 127- μ m-i.d. 不鏽鋼毛細管進口；該夾緊閥係經 24 V DC 訊號開啟。使用 1/16" i.d. 矽管連接夾緊閥及毛細管。該四極管離子阱質量分析器之內部壓力在樣本引導後係降低至 0.8 mTorr。在 1 秒的掃描時間中進行從 300 至 100 kHz 之頻率掃描。升壓素及胰島素之 ESI 質譜係分別示於圖 5A (a) 及 (b)。藉由增加離子阱所選擇樣本之分子量至高於 10 kD 觀察質譜。細胞色素 c 及肌紅蛋白之 ESI 質譜係分別示於圖 5B (a) 及 (b)。於圖 5A 及 5B 中標示來自複數帶電種類之峰值。

實例 4：離子富集及撞擊誘導解離

具分子質量從約 500 Da 至約 2 MDa 之離子自樣本生產並受引導進入實例 1 之具機內電源的可攜式裝置之包含離子阱的質量分析器內。藉由電壓掃描選擇具特定 m/z 比之離子。藉由使用從 300 至 100 kHz 之頻率掃描、800 Vpp（峰間電壓；peak-to-peak voltage）及以 150 kHz、10 Vpp 的附加 AC 運轉共振噴射（resonance ejection）（參見下述）獲得的升壓素之質譜係示於圖 8。在此質譜中之主要峰值係質子化的升壓素。

使在阱中經選擇的離子進行後續的碎裂以行離子鑑定。離子阱中之離子係具共振頻率，其係依賴於 m/z 比。施加該共振頻率至離子可造成激發及該離子振盪半徑之增加，最終導致該離子之噴射。這並不導致具不同共振頻率的離子之噴射。藉由使用快速傅立葉轉換來合成含有複數個離子共振激發頻率的波形。藉由自製的任意訊號產生器產生此波形。在離子受捕捉後，提供此波形至 RF 放大器。藉由重覆此程序，由於具非所欲 m/z 比之離子被排出而選擇性地富集具所欲 m/z 比之離子。

然後藉由撞擊誘導解離分析所欲的離子，並從而獲得關於其結構之資訊。

實例 5：噴射出的離子之偵測

頻率掃描係可用於巨分子及大粒子之偵測，而電壓掃描係可用於諸如小的有機化合物之分析物的高解析度圖譜。離子化樣本分子係通過二出口埠之一自具機內電源之可攜式質譜儀的離子阱噴射出。於緊接於出口埠之外安裝電荷偵測器以直接地測量電荷。來自該電荷偵測器之數據含有內在的電子背景值，其係依賴於電子電路及質譜儀設計，係等價於約 200 電子。在另一出口埠之外安裝高電壓偏壓之轉換代納電極。藉由電荷放大裝置偵測自該轉換代納電極後續噴射出的二次離子或電子。為偵測自該阱離開的小離子 ($m/z < 10,000$)，針對二次電子放射對該轉換代納電極進行偏移。為偵測大分子離子 ($m/z > 10,000$)，將該轉換代納電極及電荷放大偵測器設置為分別內以放射及偵測二次離子。

不同量的細胞色素 c 之比較 MALDI 質譜係示於圖 9A((a) 2 fmole ; (b) 100 fmole ; (c) 100 pmole)。為了增進大分子量分子的二次離子放射效率，施加 10 kV 之高電壓至該轉換代納電極。使用該可攜式質譜儀可偵測到最低的細胞色素 c 量為 2 fmole (圖 9A (a))。

以類似的方式所獲得不同量的 BSA 之 MALDI 質譜係示於圖 9B ((a) 10 fmole ; (b) 100 fmole)。施加 20 kV 之高電壓至該轉換代納電極以增進二次子放射效率。使用該質譜儀可偵測到最低的 BSA 量為 10 fmole (圖 9B (a))。

當樣本的分子量高於 150 kD，仍可觀察質譜。不同量的 IgG 的 MALDI 質譜係示於圖 9C((a) 6 fmole ; (b) 6 pmole)。使用該質譜儀可偵測到最低的 IgG 量為 6 fmole (圖 9C (a))。

實例 6：藉由電壓掃描進行質譜分析

藉由使用具機內電源的可攜式質譜儀中的共振電子 LC 電路產生用於電壓掃描的高電壓正弦波。共振頻率係相等於

$(L/C)^{1/2}$ ，其中 L 為電感而 C 為電容。建造自製空氣型的圓柱形線圈電感器，其係經測定為具 $\mu_0 K N^2 A l^{-1}$ 之電感，其中 μ_0 為自由空間磁導率， K 為 Nagaoka 係數， N 為圈數， A 為截面積及 l 為線圈長度。針對電壓掃描，固定該離子阱場之振盪頻率且該離子阱之電容係經決定為允許電感之計算可提供該固定頻率之共振。為使其支援放大之用途，以依據電感公式之參數建造該圓柱形線圈。該自製的正弦波放大器可產生初級側電壓，其係自該電感器通過而產生次級側電壓。使用該電路之共振使初級側電壓等變率上升至高量級。該空氣電感器係具 36 mm 之直徑及 50 pF 之負載能力；該初級側電壓導線係具 0.2 mm 之直徑及具圈數 1；及該次級側電壓導線係具 1 mm 之直徑及圈數 100。電壓可於 700 kHz 等變率上升至 3 kVpp。與電源連接之脈衝產生器係使用於捕捉具所選擇 m/z 比之離子以富集該所選擇之離子。使用等率上升的捕捉電壓及固定的捕捉頻率獲得升壓素的四極桿離子阱雷射脫附質譜。

實例 7：數據處理及分析

獲得自具機內電源的可攜式質譜儀的直接電荷偵測器及／或電荷放大偵測器之訊號係提供予內建之電腦以進行分析。質譜係示於該電腦的顯示器上。數位的數據係儲存於該電腦中或可移動的 USB 碟上以進行進一步之分析。

數據係藉由電荷放大獲取。藉由自製的 A/D 轉換器將來自該偵測器之類比訊號轉換為數位訊號。該 A/D 轉換器係經使用 Visual Basic 或 C++ 編程以控制數據輸入及輸出。該軟體可分析來自該正弦波訊號產生器的數位訊號及資訊以繪製質譜，其係示於 7" LCD 顯示器（選擇性地係可同時顯示描述數據獲取及處理的參數）。該可攜式質譜儀的軟體使用者介面之快照係示於圖 11。

本說明書中之具體實施例所提供本發明具體實施例之例示說明並不應視為限制本發明之範圍。熟練之技術人員可輕易

認定許多其他的具體實施例係涵蓋於本發明中。在本揭示內容中所引用的所有出版品及專利係以其全文併入作為參考資料。若併入作為參考資料之材料有與此說明書相矛盾或不一致之情況，本說明書係可替代任可此種材料。本文所引用之任何參考資料並非認許此種參考資料係本發明之先前技術。

除非另外指明，所有表示本說明書（包括申請專利範圍）所使用的組成物、反應條件等之數量，係應理解為在所有的實例中係以「約」乙詞修飾。相應地，除非另外指明係反之，數值的參數係近似值並可依賴於尋求藉由本發明獲得的所欲性質而變化。至少，且並非意欲限制對申請專利範圍所涵蓋之範圍應用均等論，各數值參數係應視為根據有效數字及普通四捨五入的方法之數字。

除非另外指明，在一系列元素之前的「至少」乙詞係應理解為指涉系列中每一元素。熟習技藝者使用不多於慣常之實驗將認定或可確認本文中所描述之本發明特定具實施例的許多相等物。欲藉由以下的申請專利範圍涵蓋此種相等物。

所請求之具體實施例，其係列舉為包含某些組件或步驟而不包含某些其他的組件或步驟，係應理解為對於未受包括的組件或步驟係開放式除外；意即，包含該（些）未受包括的組件或步驟的裝置或方法將在所討論中之請求的具體實施例範圍之外。

所請求之具體實施例，其「係設置為」進行一所列舉之功能或「有能力」進行一所列舉之功能係理解為以一方式安排其組件而使當提供外部的必需物（例如，用以分析之樣本；根據該裝置的詳情，外部的必需外可進一步包括外部的電腦、外部的電源及其他）時，該裝置係可執行一列舉之功能。一般而言，若為了實際地進行該行能，僅需慣常的裝配（包括，諸如，樣本之引導及電腦控制初始設定，其係可依使用者的指令而選擇性地出現），而非若必須增加、交換或手動地重新設置（例如，藉由改變該些組件相互連接的方式）內部組件，則裝置被認為

係「設置為」可進行一功能或「有能力」進行一功能。

【圖式簡單說明】

前述本發明之面向及優點係可從以下關於伴隨的圖式之詳細描述而變得明顯。

圖 1：可攜式多離子化來源生物質譜儀之組件圖式。雷射系統 1 發射導向二反射鏡 2 及 3 之光束。反射鏡 2 係可允許部分雷射光通過至反射鏡 3，或可轉換至雷射光路徑外之位置而允許接近反射鏡 3。當反射鏡 2 在雷射光的路徑中，其係重新導向該光線至介質輔助雷射脫附離子化（「MALDI」）盤 4。反射鏡 3 係重新導向該光線至雷射誘導聲波脫附（「LIAD」）盤 5。盤 4 及 5，以及電噴灑離子化（「ESI」）來源 6 及接地的鋼毛細管 7 係可供應分析物至離子阱質量分析器 8。轉換代納電極 9 及通道倍增器 10 係可偵測藉由電荷放大偵測自該質量分析器 8 噴射出的分析物，而電荷偵測器 11 係可偵測藉由直接電荷偵測自該質量分析器 8 噴射出的分析物。

圖 2：可攜式多離子化來源生物質譜儀之詳細設計。除了圖 1 的組件，所示係為用於雷射系統 1 的透鏡安裝環 20；該儀器所有供電組件的電源供應器 21；及隔膜泵 22、渦輪分子泵 23 及用於該質量分析器 8 內部氣壓之疏散及壓力監控的壓力計 24。

圖 3：用以同時進行噴射出之分析物的電荷偵測及電荷放大偵測的位於不同之質量分析器出口埠的電荷偵測器及電荷放大偵測器配置。位於該質量分析器 8 之第一出口埠的轉換代納電極 9 及通道倍增器 10 藉由電荷放大偵測係可偵測自該處噴射出的分析物，而位於該質量分析器 8 之第二出口埠的電荷偵測器 11 藉由電荷偵測係可同時偵測自該處噴射出的分析物。亦顯示的是 MALDI 盤 4 及進入的雷射光徑 31。標示出涉及電荷放大偵測的一次及二次離子之路徑。

圖 4：升壓素的 MALDI 質譜。將在 2, 5-二羥基苯甲酸中的 5 毫微微莫耳、100 毫微微莫耳或 100 微微莫耳之升壓素置

於實例 1 的可攜式質譜儀之 MALDI 盤上。如描述於實例 2 般獲取質譜。

圖 5A：升壓素 (a；上) 及胰島素 (b；下) 的 ESI 質譜。如描述於實例 3，使用實例 1 之裝置藉由大氣 ESI-MS 分析濃度各為 10 μ M 於甲醇／水／乙酸中的升壓素及胰島素。在 (b) 中標示為 3+ 及 4+ 的峰值分別為對應於三質子化及四質子化之胰島素。

圖 5B：細胞色素 c (a；上) 及肌紅蛋白 (b；下) 之 ESI 質譜。如描述於實例 3，使用實例 1 之裝置藉由大氣 ESI-MS 分析濃度各為 10 μ M 於甲醇／水／乙酸中的細胞色素 c 及肌紅蛋白。

圖 6A：原型裝置。在數據擷取板及放大器板可取得之前，建造原型裝置。圖 6A 為該原型裝置之照片。此裝置經選擇的組件係於圖 1-2 中以圖式說明。當與示於圖 6B 中之數據擷取板及示於圖 6C 中之放大器板結合，此裝置為圖 4 及 5 中使用於獲取數據之形式。該數據擷取板及放大器板包括掃描正弦波產生器、順序控制器、電壓放大器及其伴隨的介面 (USB、DAC、ADC 及類比前端) 及 DC 電源供應器，如描述於下。顯示此二印刷電路板在此照片拍攝後所安裝的位置。該裝置自牆壁插座接受電力。所示比例尺係以公分為單位。

圖 6B：數據擷取板。所示為含有用於可攜式質譜儀之控制的電子組件的印刷電路板之照片。該板含有順序控制器、掃描正弦波產生器、8-通道數位至類比轉換器 (DAC)、10-通道類比至數位轉換器 (ADC)、類比前端、通用串列匯流排 (USB) 介面及 DC 電源供應器。該類比前端包括通道倍增器放大器及脈衝保持器及電荷偵測脈衝保持器。所示比例尺係以公分為單位。此板與示於圖 6C 之放大器板及圖 6A 之原型裝置一起使用來建造可攜式質譜儀。

圖 6C：放大器板。所示為含有用於來自圖 6B 電路板的 RF 訊號之高電壓放大之裝置的印刷電路板之照片。該放大器

板含有各二 DC 輸入、運算放大器 (OP 放大器)、RF 輸入及 RF 輸出；標示出此些之各其一。所示比例尺之數字讀值係以公厘為單位。

圖 7A-7F：以多重視圖顯示在增加圖 6B 之數據擷取板及圖 6C 之放大器板之前的原型儀器。與圖 6A 相同之原型以各種視角顯示。該原型具 7" LCD 顯示器，其在圖 7A 中係啟動的。在部分欄中所示之比例尺係以公分為單位。

圖 8：藉由使用頻率掃描且以共振噴射 (resonance ejection) 運轉而選擇特定 m/z 比之離子獲得的升壓素之質譜。該主要峰值為質子化之升壓素。

圖 9A：細胞色素 c 的 MALDI 質譜。以施加 10 kV 之電壓至該可攜式質譜儀的轉換代納電極獲得 2 fmole (a)、100 fmole (b) 及 100 pmole (c) 的細胞色素 c 之質譜。

圖 9B：牛血清白蛋白 (BSA) 的 MALDI 質譜。以施加 20 kV 之電壓至該可攜式質譜儀的轉換代納電極獲得 10 fmole (a) 及 100 fmole (b) 的 BSA 之質譜。

圖 9C：免疫球蛋白 G (IgG) 的 MALDI 質譜。以施加 20 kV 之電壓至該可攜式質譜儀的轉換代納電極獲得 6 fmole (a) 及 6 pmole (b) 的 IgG 之質譜。

圖 10：升壓素的四極桿離子阱雷射脫附質譜。升壓素之圖譜係藉由使用電壓掃描且以固定捕捉頻率選擇具所選擇 m/z 比之離子獲得。

圖 11：該可攜式質譜儀的軟體使用者介面之快照。

【主要元件符號說明】

- 1 雷射系統
- 2 反射鏡
- 3 反射鏡
- 4 介質輔助雷射脫附離子化 (「MALDI」) 盤
- 5 雷射誘導聲波脫附 (「LIAD」) 盤
- 6 電噴灑離子化 (「ESI」) 來源

- 7 接地的鋼毛細管
- 8 離子阱質量分析器
- 9 轉換代納電極
- 10 通道倍增器
- 11 電荷偵測器
- 20 透鏡安裝環
- 21 電源供應器
- 22 隔膜泵
- 23 渦輪分子泵
- 24 壓力計
- 31 進入的雷射光徑

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： **99145494**

※ 申請日： {P.12.2}

※IPC 分類： H01J 49/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

可攜式質譜儀裝置及方法

Apparatuses and Methods for Portable Mass Spectrometry

二、中文發明摘要：

本發明係揭露可攜式質譜儀裝置及方法。該裝置係包含至少一離子化分析物來源、至少一頻率掃描次系統、至少一偵測器及選擇性地至少一真空泵，且係可攜式。在部分具體實施例中，該裝置係包含複數個離子化分析物來源且／或係配置為可獲得大型分析物（諸如具至少 10^5 的 m/z 比之分析物，或具至少 10^5 Da 的分子量之分析物）之質譜及小分子分析物之質譜。在部分具體實施例中，該方法係包含以上述可攜式裝置獲得質譜。

三、英文發明摘要：

Methods and apparatuses for portable mass spectrometry are disclosed. The apparatuses comprise at least one source of ionized analyte, at least one frequency scanning subsystem, at least one detector, and optionally at least one vacuum pump, and are portable. In some embodiments, the apparatuses comprise multiple sources of ionized analyte and/or are configured to obtain mass spectra of a large analyte, such as analyte with an m/z ratio of at least 10^5 , or analyte with a molecular weight of at least 10^5 Da, as well as mass spectra of small molecule analyte. In some embodiments, the methods comprise obtaining mass spectra with a portable apparatus described above.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 2 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- 1 雷射系統
- 2 反射鏡
- 4 介質輔助雷射脫附離子化（「MALDI」）盤
- 6 電噴灑離子化（「ESI」）來源
- 8 離子阱質量分析器
- 20 透鏡安裝環
- 21 電源供應器
- 22 隔膜泵
- 23 渦輪分子泵
- 24 壓力計

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

七、申請專利範圍：

1. 一種用於質譜分析的裝置，其係包含：

a. 至少二機械式不同的 (mechanistically different) 離子化分析物來源；

b. 包含至少一離子阱之質量分析器，其中該至少一離子阱係設置為憑藉具最低頻率低於或等於 1M Hz 之頻率掃描而運轉；

c. 至少一頻率掃描次系統，其係在離子阱中產生掃描頻率電場，該電場具在掃描中隨時間變化之頻率，其係以步進方式或掃描方式進行，該至少一頻率掃描次系統包括訊號產生器、運算放大器及質譜順序控制器；

d. 至少二偵測器；及

e. 選擇性地至少一真空泵；

其中，在該離子化分析物來源與該包含至少一離子阱之質量分析器之間的孔隙藉由開關控制，可以脈衝模式來引導該離子化分析物來源產生的離子化分析物進入該包含至少一離子阱之質量分析器，

其中該裝置係可攜式。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係包含至少一真空泵。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係不包含真空泵。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該至少二機械式不同的 (mechanistically different) 離子化分析物來源係包含：

a. 一選自 MALDI 來源及 LIAD 來源的第一離子化分析物來源；及

b. 至少一與該第一離子化分析物來源機械式不同的 (mechanistically different) 額外的離子化分析物來源。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係人類可攜式。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該至少一離子阱係設置為憑藉具最低頻率低於或等於 10,000 Hz 之頻率掃描而運轉，或憑藉具最低頻率低於或等於 1,000 Hz 之頻率掃描而運轉，或憑藉具最低頻率低於或等於 100 Hz 之頻率掃描而運轉。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該至少一離子阱係包含選自四極桿、直線離子阱及線性離子阱之離子阱。

8. 根據申請專利範圍第 4 項之裝置，其中該至少二離子化分析物來源係選自 LIAD 來源、MALDI 來源、ESI 來源、EI 來源、GDEI 來源、APCI 來源、DESI 來源、DART 來源、LTP 來源、UI 來源、EII 來源及 EA 來源。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該至少二機械式不同的 (mechanistically different) 離子化分析物來源係結構上不同的。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該至少二機械式不同的 (mechanistically different) 離子化分析物來源係選自 LIAD 來源、MALDI 來源及 ESI 來源。

11. 根據申請專利範圍第 10 項之裝置，其中該至少二機械式不同的 (mechanistically different) 離子化分析物來源係包含 LIAD 來源及 MALDI 來源。

12. 根據申請專利範圍第 10 項之裝置，其中該至少二機械式不同的 (mechanistically different) 離子化分析物來源係包含 LIAD 來源及 ESI 來源。

13. 根據申請專利範圍第 10 項之裝置，其中該至少二機械式不同的 (mechanistically different) 離子化分析物來源係包含 MALDI 來源及 ESI 來源。

14. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具 20 或更大的 m/z 比的分析物之質譜。

15. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具大於或等於 10^5 的 m/z 比的分析物及具小於或等於 1,000 的 m/z 比的分析物之質譜。

16. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具大於或等於 10^5 的 m/z 比的分析物及具小於或等於 100 的 m/z 比的分析物之質譜。

17. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具大於或等於 10^6 的 m/z 比的分析物及具小於或等於 1,000 的 m/z 比的分析物之質譜。

18. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具大於或等於 10^9 的 m/z 比的分析物及具小於或等於 1,000 的 m/z 比的分析物之質譜。

19. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具大於或等於 10^{12} 的 m/z 比的分析物及具小於或等於 1,000 的 m/z 比的分析物之質譜。

20. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具 20 Da 或更大的分子量的分析物之質譜。

21. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具至少 10^5 Da 的分子量的分析物及具小於或等於 1,000 Da 的分子量的分析物之質譜。

22. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具至少 10^5 Da 的分子量的分析物及具小於或等於 100 Da 的分子量的分析物之質譜。

23. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具至少 10^6 Da 的分子量的分析物及具小於或等於

1,000 Da 的分子量的分析物之質譜。

24. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具至少 10^9 Da 的分子量的分析物及具小於或等於 1,000 Da 的分子量的分析物之質譜。

25. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置係設置為可獲得具至少 10^{12} Da 的分子量的分析物及具小於或等於 1,000 Da 的分子量的分析物之質譜。

26. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中至少二偵測器係包含選自直接電荷偵測器、電荷放大偵測及光散射偵測器的偵測器。

27. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中至少二偵測器係包含選自法拉第板、法拉第杯、感應電荷偵測器、微通道板、微球板 (microsphere plate)、電子倍增器、通道倍增器及 CCD 攝影機。

28. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中至少二偵測器係包含至少二機械式不同的 (mechanistically different) 偵測器。

29. 根據申請專利範圍第 28 項之裝置，其中該至少二機械式不同的 (mechanistically different) 偵測器係結構上不同的。

30. 根據申請專利範圍第 28 項之裝置，其中該裝置係設置為可測量分析物電荷及分析物 m/z 比。

31. 根據申請專利範圍第 28 項之裝置，其中該至少二不同的偵測器包含直接電荷偵測器及電荷放大偵測器。

32. 根據申請專利範圍第 31 項之裝置，其中該直接電荷偵測器係包含法拉第板或杯及該電荷放大偵測器係包含通道倍增器。

33. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該裝置具小於 40 kg 之質量或具小於 25 kg 之質量。

34. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其進一步包含設置為可提供分析物至該離子化分析物來源的層析儀。

35. 根據申請專利範圍第 34 項之裝置，其中該層析儀係設置為可進行高效液相層析。

36. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該頻率掃描次系統係包含掃描正弦波合成器。

37. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該頻率掃描次系統係包含選自可調式電容器及可調式電感器的可調式元件。

38. 根據申請專利範圍第 1 項之裝置，其中該至少二機械式不同的離子化分析物來源係包含 MALDI、LIAD 及 ESI 來源至少其二；該質量分析器係包含一離子阱，其係包含由 $>50\%$ (重量) 塑膠組成的真空室並係設置為憑藉具最低頻率低於或等於 100 Hz 之頻率掃描而運轉；該至少二偵測器係包含至少一直接電荷偵測器及一電荷放大偵測器；該裝置係設置為可獲得具大於或等於 10^{12} 的 m/z 比的分析物及具小於或等於 1,000 的 m/z 比的分析物之質譜；及該裝置係具小於 25 kg 之質量。

39. 一種獲得質譜的方法，其係包含：

a. 提供包含分析物之樣本、及如申請專利範圍第 1 項之裝置；

b. 若該分析物係電中性，使用該至少二機械式不同的離子化分析物來源將該分析物離子化並且藉由開關控制將之引導進入該裝置之質量分析器；

c. 藉由該裝置之頻率掃描次系統進行頻率掃描，以依據其 m/z 比與頻率關係分類該分析物；及

d. 偵測依據其 m/z 比分類之該分析物，從而獲得質譜。

40. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中進行頻率掃描係包含掃描包括 200 Hz 之頻率範圍。

41. 如申請專利範圍第 40 項之方法，其中該頻率範圍係擴

展至從小於或等於 100 Hz 至大於或等於 1M Hz。

42. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中進行頻率掃描係包含掃描包括 1,000 Hz 之頻率範圍，或包括 10,000 Hz 之頻率範圍，或包括 1M Hz 之頻率範圍。

43. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其係進一步包含在申請專利範圍第 40 項的步驟 (d) 的質譜之內選擇一質量範圍或一 m/z 範圍，並重複步驟 (b) 至 (d) 而獲得第二質譜，其中該第二質譜以較申請專利範圍第 40 項的步驟 (d) 的質譜之解析度為佳的解析度覆蓋上述的質量範圍或上述的 m/z 範圍。

44. 如申請專利範圍第 43 項之方法，其中包含在重複步驟 (b) 至 (d) 中的依據其 m/z 比分類分析物係包含進行電壓掃描。

45. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中依據其 m/z 比分類分析物係包含進行電壓掃描。

46. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該樣本係包含具小於或等於 10^5 Da 之分子量或小於或等於 10^5 之 m/z 比的分子，且該質譜係包含對應於小於或等於 10^5 Da 之分子量或小於或等於 10^5 之 m/z 比的峰值。

47. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該樣本係包含具小於或等於 10^3 Da 之分子量或小於或等於 10^3 之 m/z 比的分子，且該質譜係包含對應於小於或等於 10^3 Da 之分子量或小於或等於 10^3 之 m/z 比的峰值。

48. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該樣本係包含具大於或等於 10^5 Da 之分子量或大於或等於 10^5 之 m/z 比的分子，且該質譜係包含對應於至少 10^5 Da 之分子量或至少 10^5 之 m/z 比的峰值。

49. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中該樣本係包含具

大於或等於 10^6 Da 之分子量或大於或等於 10^6 之 m/z 比的分子，且該質譜係包含對應於至少 10^6 Da 之分子量或至少 10^6 之 m/z 比的峰值。

50. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該離子阱在步驟 (c) 及 (d) 期間係具周圍大氣壓大之內部氣壓。

51. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該離子阱在步驟 (c) 及 (d) 期間係具範圍從 0.01 mTorr 至 760 mTorr 之內部氣壓。

52. 如申請專利範圍第 51 項之方法，其中上述氣壓之範圍係從 0.1 mTorr 至 1 Torr，或從 0.1 mTorr 至 100 mTorr，或從 1 mTorr 至 60 mTorr，或從 1 mTorr 至 15 mTorr。

53. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中步驟 (b) 係包含離子化該分析物或改變該分析物之離子化狀態。

54. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其係進一步包含在步驟 (c) 之前對分析物進行撞擊誘導脫附。

55. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該分析物係以液態或溶解狀態提供，且步驟 (b) 係進一步包含在引導該分析物進入該裝置之質量分析器前將該分析物之狀態從液態的或溶解的改變為氣態的。

56. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中偵測該分析物係包含產生及偵測二次離子或電子。

57. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中偵測該分析物係包含分析物電荷之直接偵測。

58. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該分析物係包含巨分子、巨分子集合體、奈米粒子或具大於 10^5 Da 質量之微粒子，且該質譜包含對應於巨分子、巨分子集合體、奈米粒子或具大於 10^5 Da 質量之微粒子之質量的峰值。

59. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該分析物係包含細胞、孢子、胞器或病毒，且該質譜包含對應於細胞、孢子、胞器或病毒之質量的峰值。

第 099145494 號專利申請案 (100 年 6 月)
修正後無劃線之圖式替換本

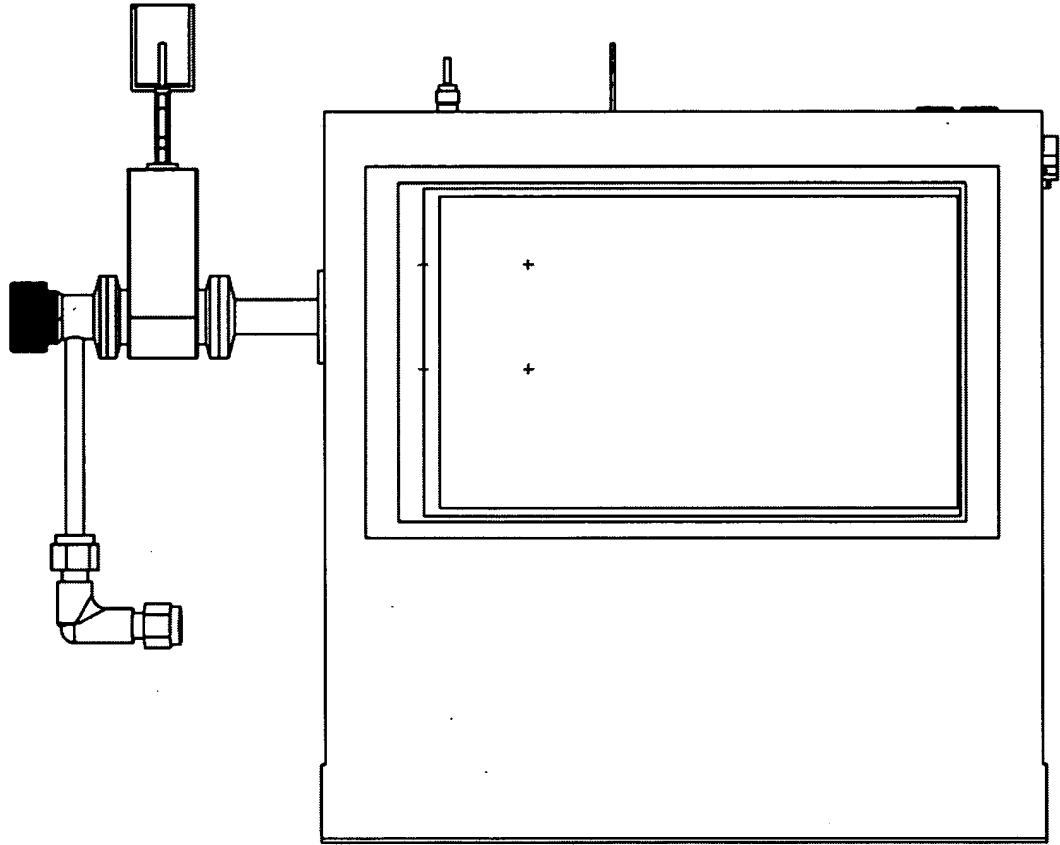


圖 7A

第 099145494 號專利申請案 (100 年 6 月)
修正後無劃線之圖式替換本

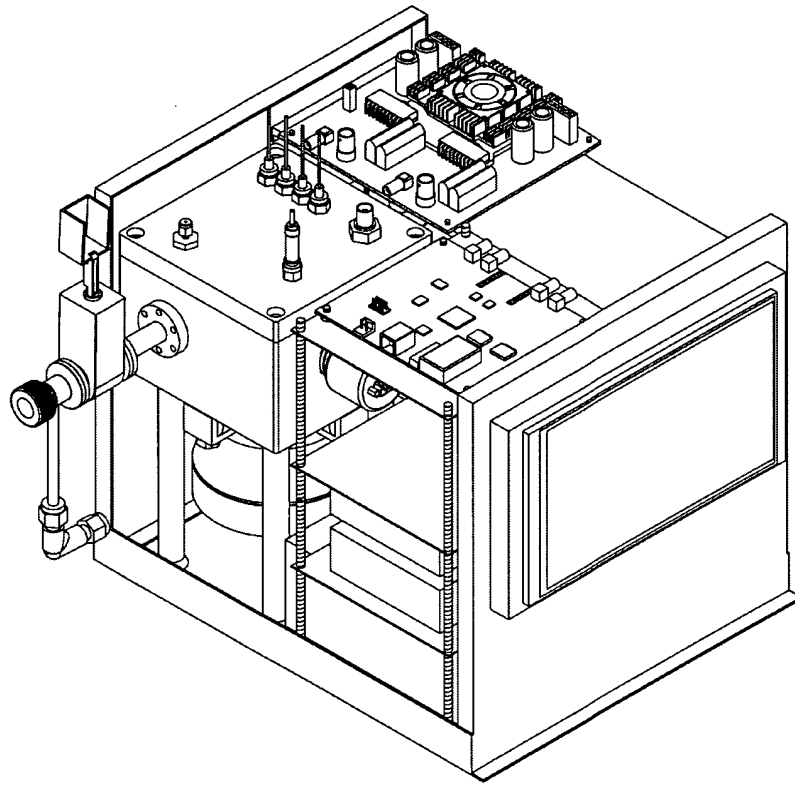


圖 7B

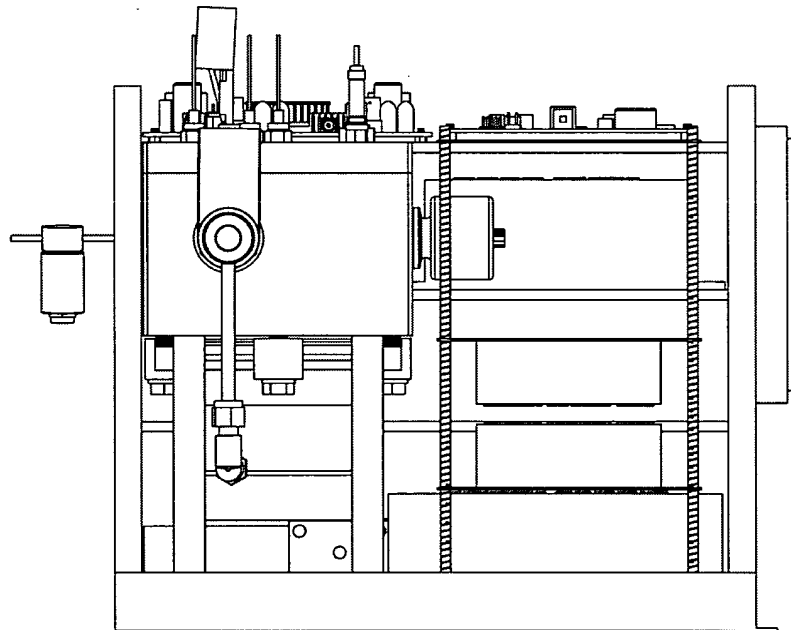


圖 7C

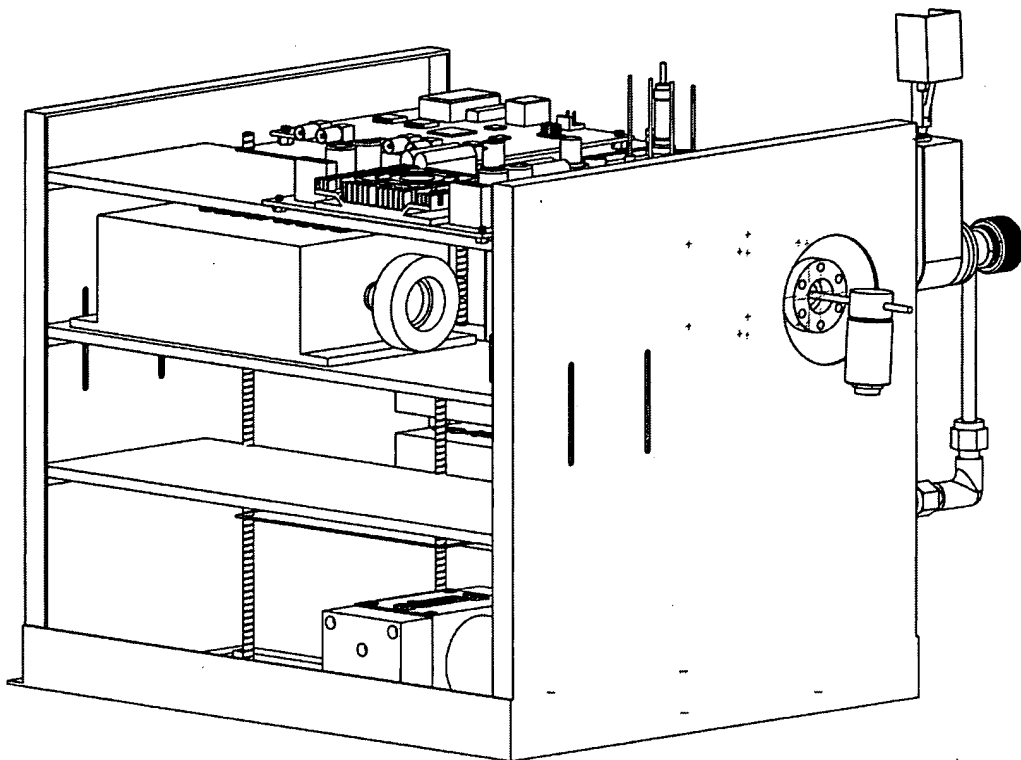


圖 7D

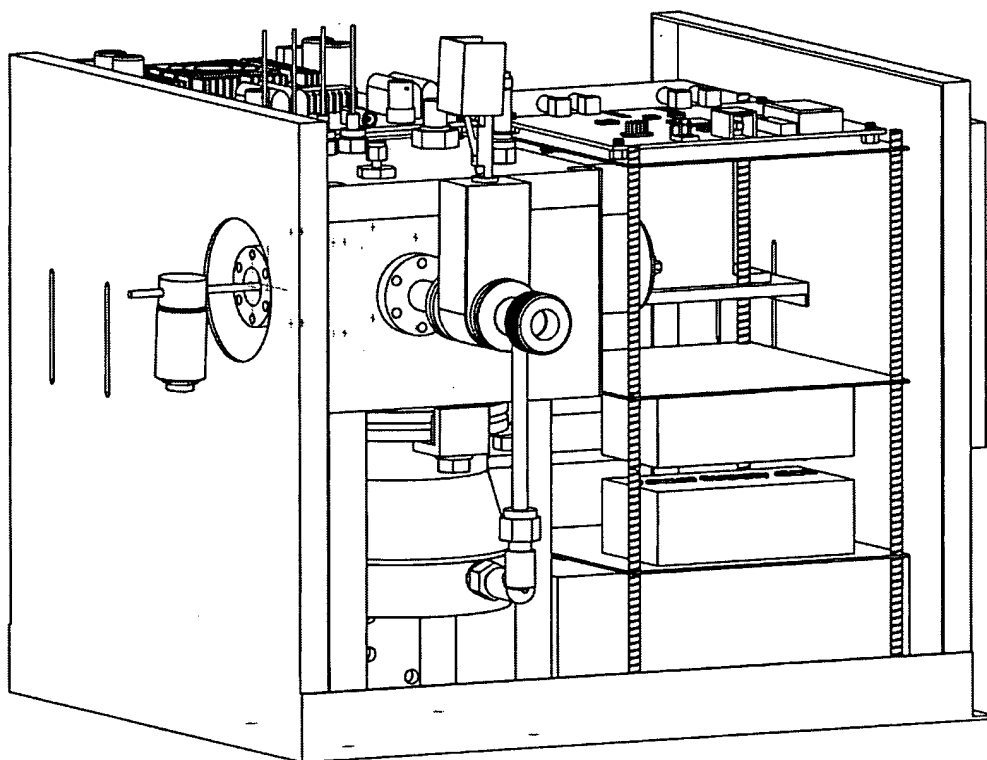


圖 7E

第 099145494 號專利申請案 (100 年 6 月)
修正後無劃線之圖式替換本

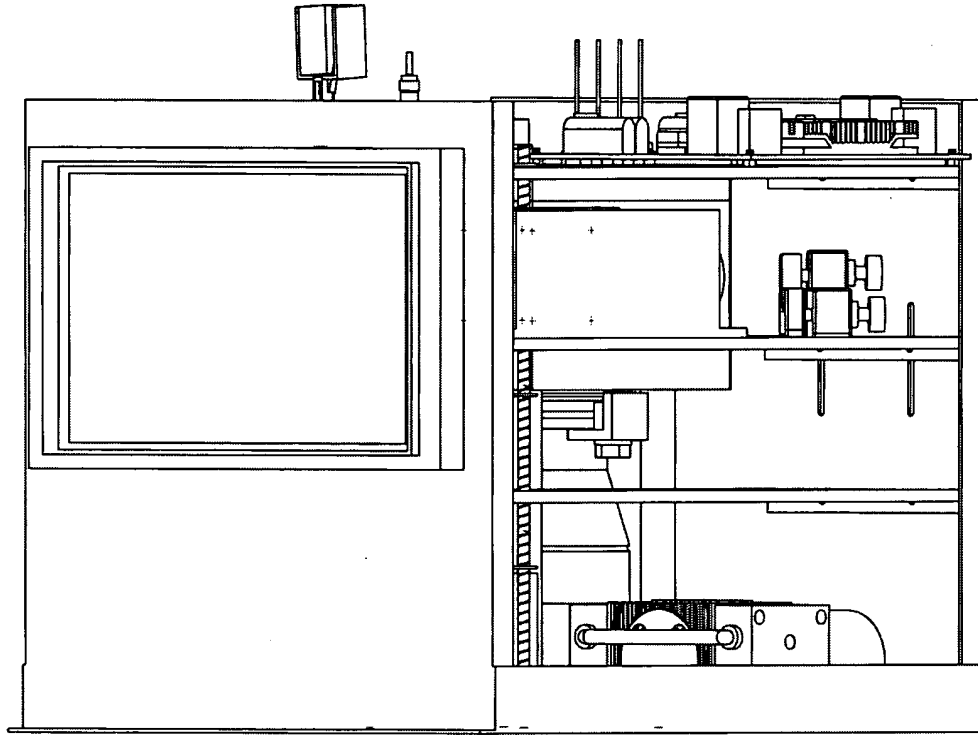


圖 7F

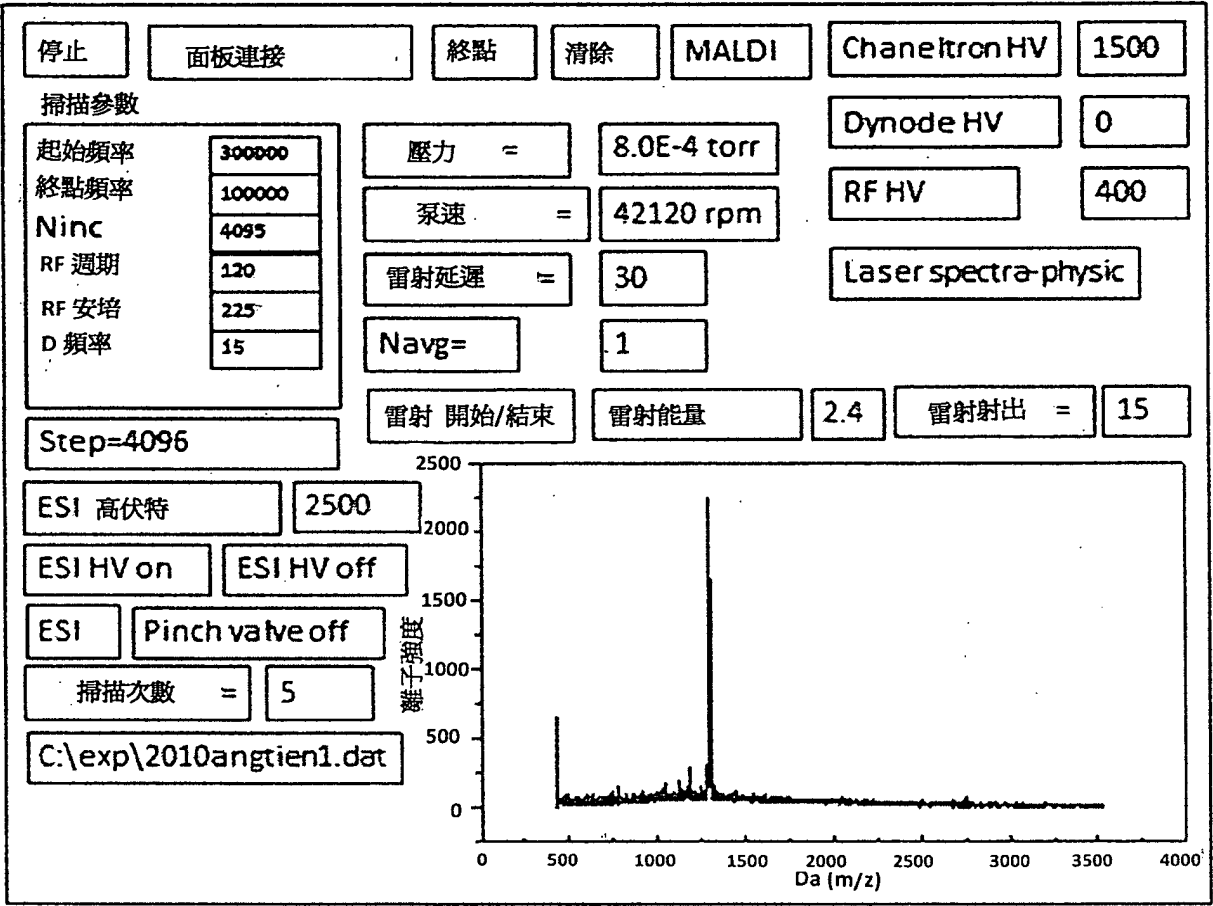


圖 11