

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-511487

(P2021-511487A)

(43) 公表日 令和3年5月6日 (2021.5.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 27/62 (2021.01)	GO 1 N 27/62 Z NME	2 GO 4 1
HO 1 J 49/00 (2006.01)	HO 1 J 49/00 3 6 O	
HO 1 J 49/10 (2006.01)	HO 1 J 49/00 7 7 O	
HO 1 J 49/06 (2006.01)	HO 1 J 49/10 5 0 O	
	HO 1 J 49/06 7 0 O	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 58 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-537682 (P2020-537682)	(71) 出願人	518410032
(86) (22) 出願日	平成31年1月7日 (2019.1.7)		パーキンエルマー・ヘルス・サイエンシー
(85) 翻訳文提出日	令和2年9月7日 (2020.9.7)		ズ・カナダ・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/IB2019/050110		PERKINELMER HEALTH
(87) 国際公開番号	W02019/135205		SCIENCES CANADA, INC.
(87) 国際公開日	令和1年7月11日 (2019.7.11)		カナダ、エル・4・エル 8・エイチ・1
(31) 優先権主張番号	62/614, 888		オンタリオ州、ウッドブリッジ、ロウン
(32) 優先日	平成30年1月8日 (2018.1.8)		ツリー・デイル・ロード、501
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	110001195
			特許業務法人深見特許事務所
		(72) 発明者	バザルガン, サマド
			アメリカ合衆国、02451 マサチュー
			セッツ州、ウォルサム、ウィンター・スト
			リート、940
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 質量分析を用いた2種類以上の分析種を定量するための方法及びシステム

(57) 【要約】

本明細書で説明される特定の実施形態は、ナノ粒子またはナノ構造などの単一系中に存在する2種類以上の分析種を検出する方法及びシステムを対象とする。一部の例では、本方法及び本システムは、データギャップを推定し、得られた検出値に強度曲線を当てはめることができるため、単一系中に存在する2種類以上の分析種の量を定量することができる。

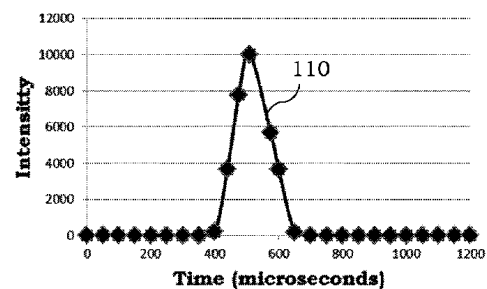


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

質量分析計を使用して、過渡サンプル中の 2 種類以上の分析種を表す過渡イベントを定量する方法であって、

衝突反応セル内のイオン雲の中の種々の分析種イオンのイオン速度を、前記衝突反応セルをガスで加圧することにより、別個に減少させることによって、イオン雲を広げることであって、前記イオン雲が、前記過渡サンプルの第 1 の分析種からのイオンと、前記過渡サンプルの第 2 の分析種からのイオンとを含む、前記イオン雲を広げること、

前記衝突反応セルの下流側で前記衝突反応セルに流体的に結合されている質量分析器を使用して、前記第 1 の分析種からの前記イオンと、前記第 2 の分析種からの前記イオンとを交互に選択するために、前記衝突反応セルから前記質量分析器へ、別個に減少させたイオン速度の種々の前記イオンを含む前記広げられたイオン雲を供給すること、

前記交互に選択された第 1 の分析種からの前記イオンと、前記第 2 の分析種からの前記イオンとを、前記質量分析器から、前記質量分析器に流体的に結合された下流側の検出器に供給して、前記第 1 の分析種からの前記供給イオンを、検出期間の間に、第 1 の検出値として検出するとともに、前記第 2 の分析種からの前記供給イオンを、前記検出期間の間に、第 2 の検出値として検出すること、

前記検出された第 1 の検出値を使用して、前記サンプル中の前記第 1 の分析種を表す第 1 の強度曲線を生成すること、

前記検出された第 2 の検出値を使用して、前記サンプル中の前記第 2 の分析種を表す第 2 の強度曲線を生成すること、

前記生成された第 1 の強度曲線を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 1 の分析種の量を求めること、及び前記第 2 の生成された強度曲線を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 2 の分析種の量を求めることを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記生成された第 1 の強度曲線の形状を求めるために、第 1 の分析種プレスキャン曲線を使用すること、及び前記第 2 の生成強度曲線の形状を求めるために、第 2 の分析種プレスキャン曲線を使用することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 1 の分析種の量を求めるために、前記第 1 の生成強度曲線のピークの高さを使用することをさらに含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 2 の分析種の量を求めるために、前記第 2 の生成強度曲線のピークの高さを使用することをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 の分析種の量を求めるために、前記生成された第 1 の強度曲線の下面積を使用することをさらに含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 2 の分析種の量を求めるために、前記生成された第 2 の強度曲線の下面積を使用することをさらに含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記衝突反応セル内の前記イオン雲をさらに広げるために、前記衝突反応セル内の軸方向電界強度を変更することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記衝突反応セル内の前記軸方向電界強度を変更するために、前記衝突反応セル内の軸方向電極に供給される電圧を下げることをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記イオン雲をさらに広げるために、前記質量分析計のサンプリング深さを変更することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記過渡サンプルを、

単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一のマイクロ粒子、単一のマイクロ構造、単一の細胞、または細胞の単一の細胞小器官を含むように構成することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 1】

質量分析計を使用して、過渡サンプル中の 2 種類以上の無機分析種を定量する方法であって、前記過渡サンプルが、それぞれ単一系中に存在する第 1 の無機分析種及び第 2 の無機分析種を含む、前記方法は、

前記単一系をイオン化源に導入して、前記第 1 の無機分析種及び前記第 2 の無機分析種をイオン化し、イオン化された第 1 の無機分析種とイオン化された第 2 の無機分析種とを含むイオン雲を形成すること、

前記イオン化された第 1 の無機分析種と、前記イオン化された第 2 の無機分析種とを含む前記イオン雲を、前記イオン化源に流体的に結合され、前記イオン化源の下流にある衝突反応セルに供給すること、

前記衝突反応セル内で、前記供給されたイオン雲を広げること、

前記衝突反応セルの下流側で前記衝突反応セルに流体的に結合されている質量分析器を使用して、前記イオン化された第 1 の無機分析種からのイオンと、前記イオン化された第 2 の無機分析種からのイオンとを交互に選択するために、前記衝突反応セルから前記質量分析器へ、前記広げられたイオン雲を供給すること、

前記イオン化された第 1 の無機分析種からの前記交互に選択されたイオンと、前記イオン化された第 2 の無機分析種からの前記イオンとを、前記質量分析器から、前記質量分析器に流体的に結合された下流側の検出器に供給して、前記イオン化された第 1 の無機分析種からの前記供給イオンを、検出期間の間に、第 1 の検出値として検出するとともに、前記供給されイオン化された第 2 の無機分析種からの前記イオンを、前記検出期間の間に、第 2 の検出値として検出すること、

前記検出された第 1 の検出値を使用して、前記単一系中の前記第 1 の無機分析種を表す第 1 の強度曲線を生成すること、

前記検出された第 2 の検出値を使用して、前記単一系中の前記第 2 の無機分析種を表す第 2 の強度曲線を生成すること、

前記生成された第 1 の強度曲線を使用して、前記単一系中の前記第 1 の分析種の量を求めること、及び前記生成された第 2 の強度曲線を使用して、前記単一系中の前記第 2 の分析種の量を求めることを含む、前記方法。

【請求項 1 2】

前記衝突反応セル内の圧力を変更すること、もしくは前記衝突反応セル内の軸方向電界強度を変更すること、またはその両方を行って、前記供給されたイオン雲の中のイオンのイオン速度を別個に減少させることによって、前記衝突反応セル内で、前記供給されたイオン雲を広げることがさらに含む、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記生成された第 1 の強度曲線の形状を求めるために、第 1 の分析種プレスキャン曲線を使用すること、及び前記第 2 の生成強度曲線の形状を求めるために、第 2 の分析種プレスキャン曲線を使用することをさらに含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記第 1 の分析種の量を求めるために、前記第 1 の生成強度曲線のピークの高さを使用することをさらに含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記第 2 の分析種の量を求めるために、前記第 2 の生成強度曲線のピークの高さを使用することをさらに含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記第 1 の分析種の量を求めるために、前記生成された第 1 の強度曲線の下面積を使用することをさらに含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 17】

前記第2の分析種の量を求めるために、前記生成された第2の強度曲線の下の面積を使用することをさらに含む、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

前記イオン雲を前記衝突反応セルに供給する前に、前記イオン雲を広げるために、前記質量分析計のサンプリング深さを変更することをさらに含む、請求項11に記載の方法。

【請求項 19】

前記衝突反応セルの上流に配置されたイオン偏向器に前記イオン雲を供給することをさらに含む、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記単一系を、
単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一のマイクロ粒子、単一のマイクロ構造、単一の細胞、または細胞の単一の細胞小器官を含むように構成することをさらに含む、請求項11に記載の方法。

【請求項 21】

質量分析計を使用して、単一系中の2種類以上の無機分析種を定量する方法であって、前記単一系が、前記単一系中の第1の無機分析種と、前記単一系中の第2の無機分析種とを含む、前記方法は、

前記単一系をイオン化源に導入して、前記第1の無機分析種及び前記第2の無機分析種をイオン化し、前記イオン化された第1の無機分析種からのイオンと、前記イオン化された第2の無機分析種からのイオンとを含むイオン雲を形成すること、

前記イオン化された第1の無機分析種からの前記イオンと、前記イオン化された第2の無機分析種からの前記イオンとを含む前記イオン雲を、前記イオン化源に流体的に結合され、前記イオン化源の下流にある衝突反応セルに供給すること、

前記衝突反応セル内で、前記供給されたイオン雲を広げること、

前記衝突反応セルの下流側で前記衝突反応セルに流体的に結合されている質量分析器を使用して、前記イオン化された第1の無機分析種からの前記イオンと、前記イオン化された第2の無機分析種からの前記イオンとを交互に選択するために、前記衝突反応セルから前記質量分析器へ、前記広げられたイオン雲を供給すること、

前記イオン化された第1の無機分析種からの前記交互に選択されたイオンと、前記イオン化された第2の無機分析種からの前記イオンとを、前記質量分析器から、前記質量分析器に流体的に結合された下流側の検出器に供給して、前記イオン化された第1の無機分析種からの前記供給イオンを、検出期間の間に、第1の検出値として検出するとともに、前記イオン化された第2の無機分析種からの前記供給イオンを、前記検出期間の間に、第2の検出値として検出すること、

前記検出された第1の検出値を使用して、前記単一系中の前記第1の無機分析種を表す第1の強度曲線を生成すること、

前記検出された第2の検出値を使用して、前記単一系中の前記第2の無機分析種を表す第2の強度曲線を生成すること、

前記生成された第1の強度曲線を使用して、前記単一系中の前記第1の分析種の量を求めること、及び前記生成された第2の強度曲線を使用して、前記単一系中の前記第2の分析種の量を求めることを含む、前記方法。

【請求項 22】

前記イオン化源を誘導結合プラズマとして構成することをさらに含む、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

前記衝突反応セル内の圧力を変更すること、もしくは前記衝突反応セル内の軸方向電界強度を変更すること、またはその両方を行って、前記供給されたイオン雲の中のイオンのイオン速度を別個に減少させることによって、前記衝突反応セル内で、前記供給されたイオン雲を広げることをさらに含む、請求項22に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 24】

前記イオン雲を前記衝突反応セルに供給する前に、前記イオン雲を広げるために、サンプリング深さを変更することをさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記イオン化源と前記衝突反応セルとの間に配置されたイオン偏向器に前記イオン雲を供給することをさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記生成された第 1 の強度曲線の形状を求めるために、第 1 の分析種プレスキャン曲線を使用すること、及び前記第 2 の生成強度曲線の形状を求めるために、第 2 の分析種プレスキャン曲線を使用することをさらに含む、請求項 24 に記載の方法。

10

【請求項 27】

前記第 1 の分析種の量を求めるために、前記第 1 の生成強度曲線のピークの高さを使用すること、及び前記第 2 の分析種の量を求めるために、前記第 2 の生成強度曲線のピークの高さを使用することをさらに含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記単一系を、

単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一のマイクロ粒子、単一のマイクロ構造、単一の細胞、または細胞の単一の細胞小器官を含むように構成することをさらに含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記第 1 の分析種の量を求めるために、前記生成された第 1 の強度曲線の下面積を使用すること、及び前記第 2 の分析種の量を求めるために、前記生成された第 2 の強度曲線の下面積を使用することをさらに含む、請求項 26 に記載の方法。

20

【請求項 30】

前記単一系を、

単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一のマイクロ粒子、単一のマイクロ構造、単一の細胞、または細胞の単一の細胞小器官を含むように構成することをさらに含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

質量分析計を使用して、過渡サンプル中の 2 種類以上の無機分析種を定量する方法であって、前記過渡サンプルが、単一系中に存在する第 1 の無機分析種及び第 2 の無機分析種のそれぞれを含む、前記方法は、

30

前記単一系をイオン化源に導入して、前記第 1 の無機分析種及び前記第 2 の無機分析種をイオン化し、イオン化された第 1 の無機分析種とイオン化された第 2 の無機分析種とを含むイオン雲を形成すること、

前記イオン化源の下流側で質量分析器を使用して、前記イオン化された第 1 の無機分析種からのイオンと、前記イオン化された第 2 の無機分析種からのイオンとを交互に選択するために、前記質量分析器へ前記イオン雲を供給すること、

前記イオン化された第 1 の無機分析種からの前記交互に選択されたイオンと、前記イオン化された第 2 の無機分析種からの前記イオンとを、前記質量分析器から、前記質量分析器に流体的に結合された下流側の検出器に供給して、前記イオン化された第 1 の無機分析種からの前記供給イオンを、検出期間の間に、第 1 の検出値として検出するとともに、前記供給されイオン化された第 2 の無機分析種からの前記イオンを、前記検出期間の間に、第 2 の検出値として検出すること、

40

前記検出された第 1 の検出値を使用して、前記単一系中の前記第 1 の無機分析種を表す第 1 の強度曲線を生成すること、

前記検出された第 2 の検出値を使用して、前記単一系中の前記第 2 の無機分析種を表す第 2 の強度曲線を生成すること、

前記生成された第 1 の強度曲線を使用して、前記単一系中の前記第 1 の分析種の量を求めること、及び前記生成された第 2 の強度曲線を使用して、前記単一系中の前記第 2 の分

50

析種の量を求めることを含む、前記方法。

【請求項 3 2】

前記イオン雲を、レーザアブレーションによって形成された固体サンプルのブルームとして提供するために、前記単一系をアブレーションするためのレーザを備えるように前記イオン化源を構成することをさらに含み、前記固体サンプルのブルームが、前記第 1 の無機分析種及び前記第 2 の無機分析種を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記イオン雲を、電熱気化によって形成された蒸気プラグとして提供するために、電熱気化器を備えるように前記イオン化源を構成することをさらに含み、前記蒸気プラグが、前記第 1 の無機分析種及び前記第 2 の無機分析種を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

10

【請求項 3 4】

前記生成された第 1 の強度曲線の形状を求めるために、第 1 の分析種プレスキャン曲線を使用すること、及び前記第 2 の生成強度曲線の形状を求めるために、第 2 の分析種プレスキャン曲線を使用することをさらに含み、請求項 3 2 または 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記第 1 の分析種の量を求めるために、前記第 1 の生成強度曲線のピークの高さを使用すること、及び前記第 2 の分析種の量を求めるために、前記第 2 の生成強度曲線のピークの高さを使用することをさらに含み、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記第 1 の分析種の量を求めるために、前記生成された第 1 の強度曲線の下面積を使用すること、及び前記第 2 の分析種の量を求めるために、前記生成された第 2 の強度曲線の下面積を使用することをさらに含み、請求項 3 4 に記載の方法。

20

【請求項 3 7】

前記イオン雲を下流の前記質量分析器に供給する前に、前記イオン雲を広げるために、前記質量分析計のサンプリング深さを変更することをさらに含み、請求項 3 2 または 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記イオン化源の下流に配置されたイオン偏向器に前記イオン雲を供給することをさらに含み、請求項 3 2 または 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記イオン偏向器と前記質量分析器との間に配置された衝突反応セルに前記イオン雲を供給することをさらに含み、請求項 3 8 に記載の方法。

30

【請求項 4 0】

四重極ロッドセットと 2 つ以上の軸方向電極とで前記衝突反応セルを構成することをさらに含み、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

質量分析計を使用して、第 1 の分析種及び第 2 の無機分析種のそれぞれの定量を可能にするために、過渡サンプル中に存在する前記第 1 の分析種及び前記第 2 の分析種を含む 2 種類以上の分析種の交互検出時に、データギャップを補正する方法であって、前記方法は、広がった検出間隔の間に、前記イオン化された第 1 の分析種からのイオンと、前記イオン化された第 2 の分析種からのイオンとを、交互に検出することを含み、前記広がった検出間隔の間に、前記イオン化された第 1 の分析種、及び前記イオン化された第 2 の分析種のそれぞれに対して検出された非ゼロ検出値の個数は、前記イオン化された第 1 の分析種、及び前記イオン化された第 2 の分析種のそれぞれに対して、広がっていない検出間隔の範囲内で検出可能な非ゼロ検出値の個数と比較した場合に大きい、前記方法。

40

【請求項 4 2】

イオン化された第 1 の分析種からのイオンと、イオン化された第 2 の分析種からのイオンとを含むイオン雲を広げることによって、前記検出間隔を広げることをさらに含み、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

50

衝突反応セル内の圧力を変更すること、もしくは前記衝突反応セル内の軸方向電界強度を変更すること、またはその両方によって、前記衝突反応セル内で前記イオン雲を広げることをさらに含む、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記質量分析計のサンプリング深さを変更することによって、前記イオン雲を広げることをさらに含む、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記広がった検出間隔の間に、交互に検出された、イオン化された第 1 の分析種からのイオンと、イオン化された第 2 の分析種からのイオンとの検出値を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 1 の分析種及び前記第 2 の分析種のそれぞれの量を定量することをさらに含む、請求項 4 1 ～ 4 4 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 4 6】

イオン化された第 1 の分析種からの前記検出イオンからの前記検出値を使用して、第 1 の強度曲線を生成することをさらに含む、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

イオン化された第 2 の分析種からの前記検出イオンからの前記検出値を使用して、第 2 の強度曲線を生成することをさらに含む、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記生成された第 1 の強度曲線の形状を求めるために、第 1 の分析種プレスキャン曲線を使用すること、及び第 2 の生成強度曲線の形状を求めるために、第 2 の分析種プレスキャン曲線を使用することをさらに含む、請求項 4 7 に記載の方法。

20

【請求項 4 9】

前記第 1 の分析種及び前記第 2 の分析種を含む単一系を選択することをさらに含み、前記単一系は、

単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一のマイクロ粒子、単一のマイクロ構造、単一の細胞、または細胞の単一の細胞小器官を含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記第 1 の分析種及び前記第 2 の分析種を含む単一系を選択することをさらに含み、

前記単一系は、レーザアブレーションによって形成された固体サンプルのブルームを提供し、または前記単一系は、電熱気化によって形成された蒸気プラグを提供する、請求項 4 8 に記載の方法。

30

【請求項 5 1】

過渡サンプル中の第 1 の分析種の量及び第 2 の分析種の量を定量するように構成された質量分析計システムであって、

前記第 1 の分析種からのイオン、及び前記第 2 の分析種からのイオンを含むイオン雲を生成するように構成されたイオン化源と、

前記イオン化源に流体的に結合されたインタフェースであって、前記インタフェースが、前記生成されたイオン雲をサンプリングするように構成されている、前記インタフェースと、

前記インタフェースに流体的に結合された衝突反応セルであって、前記衝突反応セルが、前記サンプリングされて生成されたイオン雲を受け取るように構成されるとともに、前記衝突反応セル内で、前記サンプリングされて生成されたイオン雲を広げるために、前記衝突反応セルを加圧するためのガスを受け取るように構成された、前記衝突反応セルと、

40

前記衝突反応セルに流体的に結合され、前記衝突反応セルから、前記広がったイオン雲を受け取るように構成されている質量分析器であって、前記質量分析器が、前記第 1 の分析種からのイオンと、前記第 2 の分析種からの前記イオンとを交互に選択するように構成されている、前記質量分析器と、

前記質量分析器から、前記交互に選択されたイオンと、前記第 1 の分析種から、検出されて受け取られたイオンとを、検出期間中に、第 1 の検出値として受け取るとともに、前記第 2 の分析種から受け取られた供給イオンを、前記検出期間中に、第 2 の検出値として

50

検出するように構成された検出器と、

前記第 1 の検出値を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 1 の分析種の量を求め、前記第 2 の検出値を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 2 の分析種の量を求めるように構成されたプロセッサとを備える、前記システム。

【請求項 5 2】

前記プロセッサは、前記検出された第 1 の検出値を使用して、前記サンプル中の前記第 1 の分析種を表す第 1 の強度曲線を生成するように構成されており、前記プロセッサは、さらに、前記検出された第 2 の検出値を使用して、前記サンプル中の前記第 2 の分析種を表す第 2 の強度曲線を生成するように構成されている、請求項 5 1 に記載のシステム。

【請求項 5 3】

前記プロセッサは、第 1 の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、前記第 1 の強度曲線を生成するように構成されており、第 2 の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、前記第 2 の強度曲線を生成するように構成されている、請求項 5 2 に記載のシステム。

【請求項 5 4】

前記プロセッサは、前記第 1 の強度曲線のピークの高さを使用して、前記過渡サンプル中の前記第 1 の分析種の量を求めるように構成されており、前記第 2 の強度曲線のピークの高さを使用して、前記過渡サンプル中の前記第 2 の分析種の量を求めるように構成されている、請求項 5 3 に記載のシステム。

【請求項 5 5】

前記プロセッサは、前記第 1 の強度曲線のピークの面積を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 1 の分析種の量を求めるように構成されており、前記第 2 の強度曲線のピークの面積を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 2 の分析種の量を求めるように構成されている、請求項 5 3 に記載のシステム。

【請求項 5 6】

前記衝突反応セルは、前記衝突反応セル内に軸方向電界を供給して、前記衝突反応セル内の前記イオン雲をさらに広げるように構成された 2 つ以上の軸方向電極を備える、請求項 5 1 に記載のシステム。

【請求項 5 7】

前記システムは、前記イオン化源によって前記生成されたイオン雲を広げるために、サンプリング深さを変更するように構成されている、請求項 5 1 に記載のシステム。

【請求項 5 8】

前記イオン化源が、誘導結合プラズマとして構成されている、請求項 5 1 に記載のシステム。

【請求項 5 9】

前記インタフェースと前記衝突反応セルとの間に配置されたイオン偏向器をさらに備える、請求項 5 8 に記載のシステム。

【請求項 6 0】

前記衝突反応セルと前記質量分析計との間に、イオン光学系をさらに備える、請求項 5 9 に記載のシステム。

【請求項 6 1】

過渡サンプル中の第 1 の分析種の量及び第 2 の分析種の量を定量するように構成された質量分析計システムであって、

前記第 1 の分析種からのイオン、及び前記第 2 の分析種からのイオンを含むイオン雲を生成するように構成されたイオン化源と、

前記イオン化源に流体的に結合されたインタフェースであって、前記インタフェースが、前記生成されたイオン雲をサンプリングするように構成されている、前記インタフェースと、

前記インタフェースに流体的に結合され、前記サンプリングされて生成されたイオン雲を受け取るように構成された衝突反応セルであって、前記衝突反応セルは、軸方向電界を

10

20

30

40

50

供給して、前記衝突反応セル内の前記サンプリングされて生成されたイオン雲を広げるように構成された2つ以上の軸方向電極を備える、前記衝突反応セルと、

前記衝突反応セルに流体的に結合され、前記衝突反応セルから、前記広がったイオン雲を受け取るように構成されている質量分析器であって、前記質量分析器が、前記第1の分析種からのイオンと、前記第2の分析種からの前記イオンとを交互に選択するように構成されている、前記質量分析器と、

前記質量分析器から、前記交互に選択されたイオンと、前記第1の分析種から、検出されて受け取られたイオンとを、検出期間中に、第1の検出値として受け取るとともに、前記第2の分析種から受け取られた供給イオンを、前記検出期間中に、第2の検出値として検出するように構成された検出器と、

10

前記第1の検出値を使用して、前記過渡サンプル中の前記第1の分析種の量を求め、前記第2の検出値を使用して、前記過渡サンプル中の前記第2の分析種の量を求めるように構成されたプロセッサとを備える、前記システム。

【請求項62】

前記プロセッサは、前記検出された第1の検出値を使用して、前記サンプル中の前記第1の分析種を表す第1の強度曲線を生成するように構成されており、前記プロセッサは、さらに、前記検出された第2の検出値を使用して、前記サンプル中の前記第2の分析種を表す第2の強度曲線を生成するように構成されている、請求項61に記載のシステム。

【請求項63】

前記プロセッサは、第1の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、前記第1の強度曲線を生成するように構成されており、第2の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、前記第2の強度曲線を生成するように構成されている、請求項62に記載のシステム。

20

【請求項64】

前記プロセッサは、前記第1の強度曲線のピークの高さを使用して、前記過渡サンプル中の前記第1の分析種の量を求めるように構成されており、前記第2の強度曲線のピークの高さを使用して、前記過渡サンプル中の前記第2の分析種の量を求めるように構成されている、請求項63に記載のシステム。

【請求項65】

前記プロセッサは、前記第1の強度曲線のピークの面積を使用して、前記過渡サンプル中の前記第1の分析種の量を求めるように構成されており、前記第2の強度曲線のピークの面積を使用して、前記過渡サンプル中の前記第2の分析種の量を求めるように構成されている、請求項63に記載のシステム。

30

【請求項66】

前記衝突反応セルは、四重極ロッドセットを備え、前記衝突反応セルを加圧して、前記衝突反応セル内の前記イオン雲をさらに広げるためにガスを受け取るように構成されている、請求項64または65に記載のシステム。

【請求項67】

前記システムは、前記イオン化源によって前記生成されたイオン雲を広げるために、サンプリング深さを変更するように構成されている、請求項61または66に記載のシステム。

40

【請求項68】

前記イオン化源が、誘導結合プラズマとして構成されている、請求項61に記載のシステム。

【請求項69】

前記インタフェースと前記衝突反応セルとの間に配置されたイオン偏向器をさらに備える、請求項68に記載のシステム。

【請求項70】

前記衝突反応セルと前記質量分析計との間に、イオン光学系をさらに備える、請求項69に記載のシステム。

50

【請求項 7 1】

過渡サンプル中の第 1 の分析種の量及び第 2 の分析種の量を定量するように構成された質量分析計システムであって、

前記第 1 の分析種からのイオン、及び前記第 2 の分析種からのイオンを含むイオン雲を生成するように構成されたイオン化源と、

前記イオン化源に流体的に結合されたインタフェースであって、前記インタフェースが、前記生成されたイオン雲をサンプリングし、前記インタフェースと前記イオン化源のイオン化領域との間のサンプリング深さを調整することによって、前記サンプリングされたイオン雲を広げるように構成されている、前記インタフェースと、

前記インタフェースに流体的に結合され、前記インタフェースから、前記広がったイオン雲を受け取るように構成されている質量分析器であって、前記質量分析器が、前記第 1 の分析種からのイオンと、前記第 2 の分析種からの前記イオンとを交互に選択するように構成されている、前記質量分析器と、

前記質量分析器から、前記交互に選択されたイオンと、前記第 1 の分析種から、検出されて受け取られたイオンとを、検出期間中に、第 1 の検出値として受け取るとともに、前記第 2 の分析種から受け取られた供給イオンを、前記検出期間中に、第 2 の検出値として検出するように構成された検出器と、

前記第 1 の検出値を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 1 の分析種の量を求め、前記第 2 の検出値を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 2 の分析種の量を求めるように構成されたプロセッサとを備える、前記システム。

【請求項 7 2】

前記プロセッサは、前記検出された第 1 の検出値を使用して、前記サンプル中の前記第 1 の分析種を表す第 1 の強度曲線を生成するように構成されており、前記プロセッサは、さらに、前記検出された第 2 の検出値を使用して、前記サンプル中の前記第 2 の分析種を表す第 2 の強度曲線を生成するように構成されている、請求項 7 1 に記載のシステム。

【請求項 7 3】

前記プロセッサは、第 1 の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、前記第 1 の強度曲線を生成するように構成されており、第 2 の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、前記第 2 の強度曲線を生成するように構成されている、請求項 7 2 に記載のシステム。

【請求項 7 4】

前記プロセッサは、前記第 1 の強度曲線のピークの高さを使用して、前記過渡サンプル中の前記第 1 の分析種の量を求めるように構成されており、前記第 2 の強度曲線のピークの高さを使用して、前記過渡サンプル中の前記第 2 の分析種の量を求めるように構成されている、請求項 7 3 に記載のシステム。

【請求項 7 5】

前記プロセッサは、前記第 1 の強度曲線のピークの面積を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 1 の分析種の量を求めるように構成されており、前記第 2 の強度曲線のピークの面積を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 2 の分析種の量を求めるように構成されている、請求項 7 3 に記載のシステム。

【請求項 7 6】

前記インタフェースと前記質量分析器との間に配置された衝突反応セルをさらに備え、前記衝突反応セルは、四重極ロッドセットを備え、前記衝突反応セルを加圧して、前記サンプリングされたイオン雲をさらに広げるためにガスを受け取るように構成されている、請求項 7 4 または 7 5 に記載のシステム。

【請求項 7 7】

前記衝突反応セルは、軸方向電界を供給して、前記サンプリングされたイオン雲をさらに広げるように構成された 2 つ以上の軸方向電極を備える、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 7 8】

前記イオン化源が、誘導結合プラズマとして構成されている、請求項 7 1 に記載のシステム。

【請求項 7 9】

前記インタフェースと前記質量分析器との間に配置されたイオン偏向器をさらに備える、請求項 7 8 に記載のシステム。

【請求項 8 0】

前記イオン偏向器と前記質量分析計との間に、イオン光学系をさらに備える、請求項 7 9 に記載のシステム。

【請求項 8 1】

第 1 の無機分析種及び第 2 の無機分析種の交互検出中に、データギャップを補正して、過渡サンプル中の第 1 の分析種及び第 2 の分析種のそれぞれの定量を可能にするように構成された質量分析計であって、前記質量分析計は、拡大された検出間隔中に検出された検出値を交互に受け取るように構成されたプロセッサを備え、前記交互に検出された検出値は、イオン化された第 1 の分析種から検出されたイオンからの第 1 の検出値と、イオン化された第 2 の分析種から検出されたイオンからの第 2 の検出値とを含み、前記質量分析計は、前記拡大された検出間隔の間に、前記イオン化された第 1 の無機分析種、及び前記イオン化された第 2 の無機分析種のそれぞれに対して検出された非ゼロ検出値の個数であって、拡大されていない検出間隔の範囲内で、前記イオン化された第 1 の分析種、及び前記イオン化された第 2 の分析種のそれぞれに対して検出可能な非ゼロ検出値の個数と比較すると大きい前記個数を提供するように構成されており、前記プロセッサは、前記受け取られた第 1 の検出値、及び前記受け取られた第 2 の検出値を使用して、前記過渡サンプル中に存在する前記第 1 の分析種及び前記第 2 の分析種のそれぞれの量を判定するように構成されている、前記質量分析計。

【請求項 8 2】

前記プロセッサは、前記検出された第 1 の検出値を使用して、前記サンプル中の前記第 1 の分析種を表す第 1 の強度曲線を生成するように構成されており、前記プロセッサは、さらに、前記検出された第 2 の検出値を使用して、前記サンプル中の前記第 2 の分析種を表す第 2 の強度曲線を生成するように構成されている、請求項 8 1 に記載のシステム。

【請求項 8 3】

前記プロセッサは、第 1 の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、前記第 1 の強度曲線を生成するように構成されており、第 2 の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、前記第 2 の強度曲線を生成するように構成されている、請求項 8 2 に記載のシステム。

【請求項 8 4】

前記プロセッサは、前記第 1 の強度曲線のピークの高さを使用して、前記過渡サンプル中の前記第 1 の分析種の量を求めるように構成されており、前記第 2 の強度曲線のピークの高さを使用して、前記過渡サンプル中の前記第 2 の分析種の量を求めるように構成されている、請求項 8 3 に記載のシステム。

【請求項 8 5】

前記プロセッサは、前記第 1 の強度曲線のピークの面積を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 1 の分析種の量を求めるように構成されており、前記第 2 の強度曲線のピークの面積を使用して、前記過渡サンプル中の前記第 2 の分析種の量を求めるように構成されている、請求項 8 3 に記載のシステム。

【請求項 8 6】

前記質量分析計は、インタフェースと質量分析器との間に配置された衝突反応セルを備え、前記衝突反応セルは、四重極ロッドセットを備え、前記衝突反応セルを加圧して、前記衝突反応セル内のイオン雲をさらに広げるためにガスを受け取るように構成されている、請求項 8 1 に記載のシステム。

【請求項 8 7】

前記衝突反応セルは、軸方向電界を供給して、前記衝突反応セル内の前記イオン雲をさ

らに広げるように構成された2つ以上の軸方向電極を備える、請求項86に記載のシステム。

【請求項88】

前記インタフェースの上流に配置されたイオン化源をさらに備え、前記イオン化源が、誘導結合プラズマとして構成されている、請求項87に記載のシステム。

【請求項89】

前記インタフェースが、サンプリング深さを変更するために調整可能である、請求項88に記載のシステム。

【請求項90】

前記インタフェースと前記質量分析器との間に配置されたイオン偏向器と、前記イオン偏向器と前記質量分析計との間のイオン光学系とをさらに備える、請求項89に記載のシステム。

10

【請求項91】

単一分析種モード及び複分析種モードで動作するように構成された質量分析計であって、前記単一分析種モードは、検出期間にわたって第1の分析種を検出するように構成され、前記複分析種モードは、検出期間にわたって前記第1の分析種及び第2の分析種を検出するように構成されており、前記質量分析計は、衝突反応セルを加圧するためのガスを受け取り、前記衝突反応セルに導入されたイオン雲を広げて、前記衝突反応セルに導入された前記イオン雲が広がっていないときに検出された非ゼロ検出値の個数よりも多くの非ゼロ検出値を提供するように構成された前記衝突反応セルを備える、前記質量分析計。

20

【請求項92】

単一分析種モード及び複分析種モードで動作するように構成された質量分析計であって、前記単一分析種モードは、検出期間にわたって第1の分析種を検出するように構成され、前記複分析種モードは、検出期間にわたって前記第1の分析種及び第2の分析種を検出するように構成されており、前記質量分析計は、軸方向電界を供給するように構成された軸方向電極を備える衝突反応セルを備え、前記軸方向電界は、前記衝突反応セルに導入されたイオン雲を広げるように変更され、前記衝突反応セルに導入された前記イオン雲が、前記軸方向電界を使用して広がっていないときに検出された非ゼロ検出値の個数よりも多くの非ゼロ検出値を提供するように構成されている、前記質量分析計。

【請求項93】

30

単一分析種モード及び複分析種モードで動作するように構成された質量分析計であって、前記単一分析種モードは、検出期間にわたって第1の分析種を検出するように構成され、前記複分析種モードは、検出期間にわたって前記第1の分析種及び第2の分析種を検出するように構成されており、前記質量分析計は、インタフェースとイオン化源との間のサンプリング深さを変更することにより、イオン雲を広げるように構成された前記インタフェースを備え、前記広げられたイオン雲は、前記質量分析計に導入された前記イオン雲が、広がっていないときに検出される非ゼロ検出値の個数よりも多くの非ゼロ検出値を提供する、前記質量分析計。

【請求項94】

40

質量分析計を使用して単一コロイド中の2種類以上の分析種を定量する方法であって、前記質量分析計を使用して検出値を交互に測定することであって、前記測定された検出値は、前記単一コロイド中の第1の分析種からのイオンと、前記単一コロイド中の第2の分析種からのイオンとを表しており、前記第1の分析種からのイオンを表す前記検出値は、第1の検出値として測定され、前記第2の分析種からのイオンを表す前記検出値は、第2の検出値として測定される、前記検出値を交互に測定すること、

前記第1の検出値を使用して第1の強度曲線を生成すること、及び前記第2の検出値を使用して第2の強度曲線を生成すること、ならびに

前記生成された第1の強度曲線を使用して、前記コロイド中に存在する前記第1の分析種の量を求めること、及び前記生成された第2の強度曲線を使用して、前記コロイド中に存在する前記第2の分析種の量を求めることを含む、前記方法。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、質量分析を用いた、２種類以上の分析種を定量するための方法及びシステムを対象とする。特定の構成では、２種類以上の分析種のそれぞれの定量を可能にするために、過渡サンプル中の２種類以上の分析種を検出する際に、質量分析データのギャップを埋める方法及びシステムが明記される。

【背景技術】

【0002】

多くの質量分析法では、サンプル中の種をイオン化するために、サンプルがイオン化源に導入される。検出対象の分析種イオンは、対象の分析種イオンを検出器に提供する前に、サンプル中の他のイオンから選択し、またはフィルタリングすることができる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

一態様では、質量分析計を使用して、過渡サンプル中の２種類以上の分析種を表す過渡イベントを定量する方法が提供される。

【0004】

ある構成では、本方法は、衝突反応セル内のイオン雲の中の種々の分析種イオンのイオン速度を、別個に減少させることによって、イオン雲を広げることを含む。イオン雲は、過渡サンプルの第１の分析種からのイオンと、過渡サンプルの第２の分析種からのイオンとを含み得る。例えば、種々の分析種イオンのイオン速度を、衝突反応セルをガスで加圧することにより、別個に減少させることができる。

【0005】

他の構成では、本方法は、衝突反応セルの下流側で衝突反応セルに流体的に結合されている質量分析器を使用して、第１の分析種からのイオンと、第２の分析種からのイオンとを交互に選択するために、衝突反応セルから質量分析器へ、別個に減少させたイオン速度の種々のイオンを含む広げられたイオン雲を供給することを含み得る。

【0006】

いくつかの構成では、本方法は、第１の分析種からの交互に選択されたイオンと、第２の分析種からの該イオンとを、質量分析器から、質量分析器に流体的に結合された下流側の検出器に供給して、第１の分析種からの供給イオンを、検出期間の間に、第１の検出値として検出するとともに、第２の分析種からの供給イオンを、検出期間の間に、第２の検出値として検出することを含み得る。

【0007】

追加の構成では、本方法は、検出された第１の検出値を使用して、サンプル中の第１の分析種を表す第１の強度曲線を生成すること、及び検出された第２の検出値を使用して、サンプル中の第２の分析種を表す第２の強度曲線を生成することを含んでもよい。

【0008】

ある場合には、本方法は、生成された第１の強度曲線を使用して、過渡サンプル中の第１の分析種の量を求めること、及び第２の生成された強度曲線を使用して、過渡サンプル中の第２の分析種の量を求めることを含んでもよい。

【0009】

一部の例では、本方法は、生成された第１の強度曲線の形状を求めるために、第１の分析種プレスキャン曲線を使用すること、及び第２の生成強度曲線の形状を求めるために、第２の分析種プレスキャン曲線を使用することを含む。他の例では、本方法は、第１の分析種の量を求めるために、第１の生成強度曲線のピークの高さを使用することを含む。ある場合には、本方法は、第２の分析種の量を求めるために、第２の生成強度曲線のピークの高さを使用することを含む。他の例では、本方法は、第１の分析種の量を求めるために、生成された第１の強度曲線の下面積を使用することを含む。一部の例では、本方法は

、第2の分析種の量を求めるために、生成された第2の強度曲線の下の面積を使用することを含む。

【0010】

他の構成では、本方法は、衝突反応セル内のイオン雲をさらに広げるために、衝突反応セル内の軸方向電界強度を変更することを含む。例えば、本方法は、衝突反応セル内の軸方向電界強度を変更するために、衝突反応セル内の軸方向電極、例えば、2つ以上の軸方向電極に供給される電圧を下げることを含み得る。

【0011】

いくつかの構成では、本方法は、イオン雲をさらに広げるために、質量分析計のサンプリング深さを変更することを含んでもよい。

10

【0012】

特定の例では、本方法は、過渡サンプルを、単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一のマイクロ粒子、単一のマイクロ構造、単一の細胞、または細胞の単一の細胞小器官を含むように構成することを含む。

【0013】

別の態様では、質量分析計を使用して、過渡サンプル中の2種類以上の無機分析種を定量する方法であって、過渡サンプルが、それぞれ単一系中に存在する第1の無機分析種及び第2の無機分析種を含む方法が説明される。

【0014】

特定の実施形態では、本方法は、単一系をイオン化源に導入して、第1の無機分析種及び第2の無機分析種をイオン化し、イオン化された第1の無機分析種とイオン化された第2の無機分析種とを含むイオン雲を形成することを含む。

20

【0015】

一部の例では、本方法は、イオン化された第1の無機分析種と、イオン化された第2の無機分析種とを含むイオン雲を、イオン化源に流体的に結合され、イオン化源の下流にある衝突反応セルに供給することを含む。

【0016】

特定の例では、本方法は、衝突反応セル内で、供給されたイオン雲を広げることを含み得る。

【0017】

ある特定の場合には、本方法は、衝突反応セルの下流側で衝突反応セルに流体的に結合されている質量分析器を使用して、イオン化された第1の無機分析種からのイオンと、イオン化された第2の無機分析種からのイオンとを交互に選択するために、衝突反応セルから質量分析器へ、広げられたイオン雲を供給することを含む。

30

【0018】

他の例では、本方法は、イオン化された第1の無機分析種からの交互に選択されたイオンと、イオン化された第2の無機分析種からの該イオンとを、質量分析器から、質量分析器に流体的に結合された下流側の検出器に供給して、イオン化された第1の無機分析種からの供給イオンを、検出期間の間に、第1の検出値として検出するとともに、供給されイオン化された第2の無機分析種からのイオンを、検出期間の間に、第2の検出値として検出することを含む。

40

【0019】

一部の例では、本方法は、検出された第1の検出値を使用して、単一系中の第1の無機分析種を表す第1の強度曲線を生成すること、及び検出された第2の検出値を使用して、単一系中の第2の無機分析種を表す第2の強度曲線を生成することを含む。

【0020】

特定の例では、本方法は、生成された第1の強度曲線を使用して、単一系中の第1の分析種の量を求めること、及び生成された第2の強度曲線を使用して、単一系中の第2の分析種の量を求めることを含む。

【0021】

50

一部の例では、本方法は、衝突反応セル内の圧力を変更すること、もしくは衝突反応セル内の軸方向電界強度を変更すること、またはその両方を行って、供給されたイオン雲中のイオンのイオン速度を別個に減少させることによって、衝突反応セル内で、供給されたイオン雲を広げることを含む。

【0022】

他の例では、本方法は、生成された第1の強度曲線の形状を求めるために、第1の分析種プレスキャン曲線を使用すること、及び第2の生成強度曲線の形状を求めるために、第2の分析種プレスキャン曲線を使用することを含む。一部の例では、本方法は、第1の分析種の量を求めるために、第1の生成強度曲線のピークの高さを使用すること、及び第2の分析種の量を求めるために、第2の生成強度曲線のピークの高さを使用することを含む。他の例では、本方法は、第1の分析種の量を求めるために、生成された第1の強度曲線の下の面積を使用することを含む。特定の実施形態では、本方法は、第2の分析種の量を求めるために、生成された第2の強度曲線の下を面積を使用することを含む。

10

【0023】

いくつかの実施形態では、本方法は、イオン雲を衝突反応セルに供給する前に、イオン雲を広げるために、質量分析計のサンプリング深さを変更することを含む。

【0024】

特定の実施形態では、本方法は、衝突反応セルの上流に配置されたイオン偏向器にイオン雲を供給することをさらに含む。

【0025】

20

他の実施形態では、本方法は、単一系を、単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一のマイクロ粒子、単一のマイクロ構造、単一の細胞、または細胞の単一の細胞小器官を含むように構成することを含む。

【0026】

追加の態様では、質量分析計を使用して、単一系中の2種類以上の無機分析種を定量する方法が提供される。例えば、単一系が、単一系中の第1の無機分析種と、単一系中の第2の無機分析種とを含む。

【0027】

特定の例では、本方法は、単一系をイオン化源に導入して、第1の無機分析種及び第2の無機分析種をイオン化し、イオン化された第1の無機分析種からのイオンと、イオン化された第2の無機分析種からのイオンとを含むイオン雲を形成することを含む。

30

【0028】

一部の例では、本方法は、イオン化された第1の無機分析種からのイオンと、イオン化された第2の無機分析種からのイオンとを含むイオン雲を、イオン化源に流体的に結合され、イオン化源の下流にある衝突反応セルに供給することを含む。

【0029】

他の例では、本方法は、衝突反応セル内で、供給されたイオン雲を広げることを含む。

ある場合には、本方法は、衝突反応セルの下流側で衝突反応セルに流体的に結合されている質量分析器を使用して、イオン化された第1の無機分析種からのイオンと、イオン化された第2の無機分析種からのイオンとを交互に選択するために、衝突反応セルから質量分析器へ、広げられたイオン雲を供給することを含む。

40

【0030】

ある場合には、本方法は、イオン化された第1の無機分析種からの交互に選択されたイオンと、イオン化された第2の無機分析種からの該イオンとを、質量分析器から、質量分析器に流体的に結合された下流側の検出器に供給して、イオン化された第1の無機分析種からの供給イオンを、検出期間の間に、第1の検出値として検出するとともに、イオン化された第2の無機分析種からの供給イオンを、検出期間の間に、第2の検出値として検出することを含む。

【0031】

他の例では、本方法は、検出された第1の検出値を使用して、単一系中の第1の無機分

50

析種を表す第 1 の強度曲線を生成すること、及び検出された第 2 の検出値を使用して、単一系中の第 2 の無機分析種を表す第 2 の強度曲線を生成することを含む。

【0032】

いくつかの実施形態では、本方法は、生成された第 1 の強度曲線を使用して、単一系中の第 1 の分析種の量を求めること、及び生成された第 2 の強度曲線を使用して、単一系中の第 2 の分析種の量を求めることを含む。

【0033】

ある特定の場合には、本方法は、イオン化源を誘導結合プラズマとして構成することを含む。

【0034】

他の例では、本方法は、衝突反応セル内の圧力を変更すること、もしくは衝突反応セル内の軸方向電界強度を変更すること、またはその両方を行って、供給されたイオン雲の中のイオンのイオン速度を別個に減少させることによって、衝突反応セル内で、供給されたイオン雲を広げることを含む。

【0035】

特定の例では、本方法は、イオン雲を衝突反応セルに供給する前に、イオン雲を広げるために、サンプリング深さを変更することを含む。

【0036】

他の例では、本方法は、イオン化源と衝突反応セルとの間に配置されたイオン偏向器にイオン雲を供給することを含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、本方法は、生成された第 1 の強度曲線の形状を求めるために、第 1 の分析種プレスキャン曲線を使用すること、及び第 2 の生成強度曲線の形状を求めるために、第 2 の分析種プレスキャン曲線を使用することを含む。

【0038】

特定の例では、本方法は、第 1 の分析種の量を求めるために、第 1 の生成強度曲線のピークの高さを使用すること、及び第 2 の分析種の量を求めるために、第 2 の生成強度曲線のピークの高さを使用することを含む。一部の例では、本方法は、単一系を、単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一のマイクロ粒子、単一のマイクロ構造、単一の細胞、または細胞の単一の細胞小器官を含むように構成することを含む。

【0039】

他の例では、本方法は、第 1 の分析種の量を求めるために、生成された第 1 の強度曲線の下の面積を使用すること、及び第 2 の分析種の量を求めるために、生成された第 2 の強度曲線の下を面積を使用することを含む。一部の例では、本方法は、単一系を、単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一のマイクロ粒子、単一のマイクロ構造、単一の細胞、または細胞の単一の細胞小器官を含むように構成することを含む。

【0040】

別の態様では、質量分析計を使用して、過渡サンプル中の 2 種類以上の無機分析種を定量する方法が提供される。例えば、過渡サンプルが、単一系中に存在する第 1 の無機分析種及び第 2 の無機分析種のそれぞれを含む。

【0041】

特定の実施形態では、本方法は、単一系をイオン化源に導入して、第 1 の無機分析種及び第 2 の無機分析種をイオン化し、イオン化された第 1 の無機分析種とイオン化された第 2 の無機分析種とを含むイオン雲を形成することを含む。

【0042】

他の実施形態では、本方法は、イオン化源の下流側で質量分析器を使用して、イオン化された第 1 の無機分析種からのイオンと、イオン化された第 2 の無機分析種からのイオンとを交互に選択するために、質量分析器へイオン雲を供給することを含む。

【0043】

いくつかの実施形態では、本方法は、イオン化された第 1 の無機分析種からの交互に選

10

20

30

40

50

択されたイオンと、イオン化された第2の無機分析種からの該イオンとを、質量分析器から、質量分析器に流体的に結合された下流側の検出器に供給して、イオン化された第1の無機分析種からの供給イオンを、検出期間の間に、第1の検出値として検出するとともに、供給されイオン化された第2の無機分析種からのイオンを、検出期間の間に、第2の検出値として検出することを含む。

【0044】

特定の例では、本方法は、検出された第1の検出値を使用して、単一系中の第1の無機分析種を表す第1の強度曲線を生成すること、及び検出された第2の検出値を使用して、単一系中の第2の無機分析種を表す第2の強度曲線を生成することを含む。

【0045】

いくつかの実施形態では、本方法は、生成された第1の強度曲線を使用して、単一系中の第1の分析種の量を求めること、及び生成された第2の強度曲線を使用して、単一系中の第2の分析種の量を求めることを含む。

【0046】

特定の例では、本方法は、イオン雲を、レーザアブレーションによって形成された固体サンプルのプルームとして提供するために、単一系をアブレーションするためのレーザを備えるようにイオン化源を構成することを含み、固体サンプルのプルームが、第1の無機分析種及び第2の無機分析種を含む。

【0047】

他の例では、本方法は、イオン雲を、電熱気化によって形成された蒸気プラグとして提供するために、電熱気化器を備えるようにイオン化源を構成することを含み、蒸気プラグが、第1の無機分析種及び第2の無機分析種を含む。

【0048】

一部の例では、本方法は、生成された第1の強度曲線の形状を求めるために、第1の分析種プレスキャン曲線を使用すること、及び第2の生成強度曲線の形状を求めるために、第2の分析種プレスキャン曲線を使用することを含む。他の例では、本方法は、第1の分析種の量を求めるために、第1の生成強度曲線のピークの高さを使用すること、及び第2の分析種の量を求めるために、第2の生成強度曲線のピークの高さを使用することを含む。

【0049】

他の例では、本方法は、第1の分析種の量を求めるために、生成された第1の強度曲線の下面積を使用すること、及び第2の分析種の量を求めるために、生成された第2の強度曲線の下面積を使用することを含む。

【0050】

いくつかの実施形態では、本方法は、イオン雲を下流の質量分析器に供給する前に、イオン雲を広げるために、質量分析計のサンプリング深さを変更することを含む。

【0051】

特定の例では、本方法は、イオン化源の下流に配置されたイオン偏向器にイオン雲を供給することを含む。

【0052】

一部の例では、本方法は、イオン偏向器と質量分析器との間に配置された衝突反応セルにイオン雲を供給することをさらに含む。

【0053】

他の例では、本方法は、四重極ロッドセットと2つ以上の軸方向電極とで衝突反応セルを構成することをさらに含む。

【0054】

追加の態様では、質量分析計を使用して、第1の分析種及び第2の無機分析種のそれぞれの定量を可能にするために、過渡サンプル中に存在する第1の分析種及び第2の分析種を含む2種類以上の分析種の交互検出時に、データギャップを補正する方法が開示される。

10

20

30

40

50

【0055】

特定の実施形態では、本方法は、広がった検出間隔の間に、イオン化された第1の分析種からのイオンと、イオン化された第2の分析種からのイオンとを、交互に検出することを含み、広がった検出間隔の間に、イオン化された第1の分析種、及びイオン化された第2の分析種のそれぞれに対して検出された非ゼロ検出値の個数は、イオン化された第1の分析種、及びイオン化された第2の分析種のそれぞれに対して、広がっていない検出間隔の範囲内で検出可能な非ゼロ検出値の個数と比較した場合に大きい。

【0056】

一部の例では、本方法は、イオン化された第1の分析種からのイオンと、イオン化された第2の分析種からのイオンとを含むイオン雲を広げることによって、検出間隔を広げることを含む。

10

【0057】

他の例では、本方法は、衝突反応セル内の圧力を変更すること、もしくは衝突反応セル内の軸方向電界強度を変更すること、またはその両方によって、衝突反応セル内でイオン雲を広げることを含む。

【0058】

特定の実施形態では、本方法は、質量分析計のサンプリング深さを変更することによって、イオン雲を広げることを含む。

【0059】

特定の例では、本方法は、広がった検出間隔の間に、交互に検出された、イオン化された第1の分析種からのイオンと、イオン化された第2の分析種からのイオンとの検出値を使用して、過渡サンプル中の第1の分析種及び第2の分析種のそれぞれの量を定量することを含む。

20

【0060】

特定の実施形態では、本方法は、イオン化された第1の分析種からの検出イオンからの検出値を使用して、第1の強度曲線を生成することを含む。

【0061】

他の実施形態では、本方法は、イオン化された第2の分析種からの検出イオンからの検出値を使用して、第2の強度曲線を生成することを含む。

【0062】

いくつかの実施形態では、本方法は、生成された第1の強度曲線の形状を求めるために、第1の分析種プレスキャン曲線を使用すること、及び第2の生成強度曲線の形状を求めるために、第2の分析種プレスキャン曲線を使用することを含む。

30

【0063】

他の実施形態では、本方法は、第1の分析種及び第2の分析種を含む単一系を選択することを含み、単一系は、単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一のマイクロ粒子、単一のマイクロ構造、単一の細胞、または細胞の単一の細胞小器官を含む。

【0064】

一部の例では、本方法は、第1の分析種及び第2の分析種を含む単一系を選択することを含み、単一系は、レーザアブレーションによって形成された固体サンプルのブルームを提供し、または単一系は、電熱気化によって形成された蒸気プラグを提供する。

40

【0065】

別の態様では、過渡サンプル中の第1の分析種の量及び第2の分析種の量を定量するように構成された質量分析計システムが提供される。

【0066】

特定の例では、本システムは、第1の分析種からのイオン、及び第2の分析種からのイオンを含むイオン雲を生成するように構成されたイオン化源を備える。他の例では、本システムは、イオン化源に流体的に結合されたインタフェースを備え、インタフェースが、生成されたイオン雲をサンプリングするように構成されている。一部の例では、本システムは、インタフェースに流体的に結合された衝突反応セルであって、衝突反応セルが、サ

50

ンプリングされて生成されたイオン雲を受け取るように構成されるとともに、衝突反応セル内で、サンプリングされて生成されたイオン雲を広げるために、衝突反応セルを加圧するためのガスを受け取るように構成された、衝突反応セルを備える。ある場合には、本システムは、衝突反応セルに流体的に結合され、衝突反応セルから、広がったイオン雲を受け取るように構成されている質量分析器であって、質量分析器が、第1の分析種からのイオンと、第2の分析種からのイオンとを交互に選択するように構成されている、質量分析器を備える。特定の例では、本システムは、質量分析器から、交互に選択されたイオンと、第1の分析種から、検出されて受け取られたイオンとを、検出期間中に、第1の検出値として受け取るとともに、第2の分析種から受け取られた供給イオンを、検出期間中に、第2の検出値として検出するように構成された検出器を備える。ある場合には、本システムは、第1の検出値を使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求め、第2の検出値を使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されたプロセッサを備える。

10

【0067】

一部の例では、プロセッサは、検出された第1の検出値を使用して、サンプル中の第1の分析種を表す第1の強度曲線を生成するように構成されており、プロセッサは、さらに、検出された第2の検出値を使用して、サンプル中の第2の分析種を表す第2の強度曲線を生成するように構成されている。

【0068】

他の例では、プロセッサは、第1の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、第1の強度曲線を生成するように構成されており、第2の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、第2の強度曲線を生成するように構成されている。

20

【0069】

特定の例では、プロセッサは、第1の強度曲線のピークの高さを使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求めるように構成されており、第2の強度曲線のピークの高さを使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されている。

【0070】

一部の例では、プロセッサは、第1の強度曲線のピークの面積を使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求めるように構成されており、第2の強度曲線のピークの面積を使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されている。

30

【0071】

特定の実施形態では、衝突反応セルは、衝突反応セル内に軸方向電界を供給して、衝突反応セル内のイオン雲をさらに広げるように構成された2つ以上の軸方向電極を備える。

【0072】

他の例では、本システムは、イオン化源によって生成されたイオン雲を広げるために、サンプリング深さを変更するように構成されている。

【0073】

一部の例では、イオン化源が、誘導結合プラズマとして構成されている。

他の例では、本システムは、インタフェースと衝突反応セルとの間に配置されたイオン偏向器を備える。

40

【0074】

一部の例では、本システムは、衝突反応セルと質量分析計との間に、イオン光学系を備える。

【0075】

追加の態様では、過渡サンプル中の第1の分析種の量及び第2の分析種の量を定量するように構成された質量分析計システムが記載される。

【0076】

一部の例では、本システムは、第1の分析種からのイオン、及び第2の分析種からのイオンを含むイオン雲を生成するように構成されたイオン化源を備える。ある場合には、本システムは、イオン化源に流体的に結合されたインタフェースを備え、インタフェースが

50

、生成されたイオン雲をサンプリングするように構成されている。他の例では、本システムは、インタフェースに流体的に結合され、サンプリングされて生成されたイオン雲を受け取るように構成された衝突反応セルであって、衝突反応セルは、軸方向電界を供給して、衝突反応セル内のサンプリングされて生成されたイオン雲を広げるように構成された2つ以上の軸方向電極を備える、衝突反応セルを備える。一部の例では、本システムは、衝突反応セルに流体的に結合され、衝突反応セルから、広がったイオン雲を受け取るように構成されている質量分析器であって、質量分析器が、第1の分析種からのイオンと、第2の分析種からのイオンとを交互に選択するように構成されている、質量分析器を備える。特定の例では、本システムは、質量分析器から、交互に選択されたイオンと、第1の分析種から、検出されて受け取られたイオンとを、検出期間中に、第1の検出値として受け取るとともに、第2の分析種から受け取られた供給イオンを、検出期間中に、第2の検出値として検出するように構成された検出器を備える。一部の例では、本システムは、第1の検出値を使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求め、第2の検出値を使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されたプロセッサを備える。

【0077】

特定の例では、プロセッサは、検出された第1の検出値を使用して、サンプル中の第1の分析種を表す第1の強度曲線を生成するように構成されており、プロセッサは、さらに、検出された第2の検出値を使用して、サンプル中の第2の分析種を表す第2の強度曲線を生成するように構成されている。

【0078】

他の例では、プロセッサは、第1の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、第1の強度曲線を生成するように構成されており、第2の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、第2の強度曲線を生成するように構成されている。

【0079】

一部の例では、プロセッサは、第1の強度曲線のピークの高さを使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求めるように構成されており、第2の強度曲線のピークの高さを使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されている。

【0080】

他の例では、プロセッサは、第1の強度曲線のピークの面積を使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求めるように構成されており、第2の強度曲線のピークの面積を使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されている。

【0081】

いくつかの実施形態では、衝突反応セルは、四重極ロッドセットを備え、衝突反応セルを加圧して、衝突反応セル内のイオン雲をさらに広げるためにガスを受け取るように構成されている。

【0082】

特定の実施形態では、本システムは、イオン化源によって生成されたイオン雲を広げるために、サンプリング深さを変更するように構成されている。

【0083】

他の実施形態では、イオン化源が、誘導結合プラズマとして構成されている。

いくつかの実施形態では、本システムは、インタフェースと衝突反応セルとの間に配置されたイオン偏向器を備える。

【0084】

他の実施形態では、本システムは、衝突反応セルと質量分析計との間に、イオン光学系を備える。

【0085】

別の態様では、過渡サンプル中の第1の分析種の量及び第2の分析種の量を定量するように構成された質量分析計システムが提供される。一部の例では、本システムは、第1の分析種からのイオン、及び第2の分析種からのイオンを含むイオン雲を生成するように構成されたイオン化源を備える。他の例では、本システムは、イオン化源に流体的に結合さ

10

20

30

40

50

れたインタフェースであって、インタフェースが、生成されたイオン雲をサンプリングし、インタフェースとイオン化源のイオン化領域との間のサンプリング深さを調整することによって、サンプリングされたイオン雲を広げるように構成されている、インタフェースを備える。一部の例では、本システムは、インタフェースに流体的に結合され、インタフェースから、広がったイオン雲を受け取るように構成されている質量分析器であって、質量分析器が、第1の分析種からのイオンと、第2の分析種からのイオンとを交互に選択するように構成されている、質量分析器を備える。いくつかの実施形態では、本システムは、質量分析器から、交互に選択されたイオンと、第1の分析種から、検出されて受け取られたイオンとを、検出期間中に、第1の検出値として受け取るとともに、第2の分析種から受け取られた供給イオンを、検出期間中に、第2の検出値として検出するように構成された検出器を備える。特定の例では、本システムは、第1の検出値を使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求め、第2の検出値を使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されたプロセッサを備える。

10

【0086】

特定の例では、プロセッサは、検出された第1の検出値を使用して、サンプル中の第1の分析種を表す第1の強度曲線を生成するように構成されており、プロセッサは、さらに、検出された第2の検出値を使用して、サンプル中の第2の分析種を表す第2の強度曲線を生成するように構成されている。

【0087】

他の例では、プロセッサは、第1の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、第1の強度曲線を生成するように構成されており、第2の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、第2の強度曲線を生成するように構成されている。

20

【0088】

一部の例では、プロセッサは、第1の強度曲線のピークの高さを使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求めるように構成されており、第2の強度曲線のピークの高さを使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されている。

【0089】

特定の例では、プロセッサは、第1の強度曲線のピークの面積を使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求めるように構成されており、第2の強度曲線のピークの面積を使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されている。

30

【0090】

一部の例では、本システムは、インタフェースと質量分析器との間に配置された衝突反応セルを備え、衝突反応セルは、四重極ロッドセットを備え、衝突反応セルを加圧して、サンプリングされたイオン雲をさらに広げるためにガスを受け取るように構成されている。

【0091】

他の例では、衝突反応セルは、軸方向電界を供給して、サンプリングされたイオン雲をさらに広げるように構成された2つ以上の軸方向電極を備える。

【0092】

いくつかの実施形態では、イオン化源が、誘導結合プラズマとして構成されている。

40

特定の例では、本システムは、インタフェースと質量分析器との間に配置されたイオン偏向器を備える。

【0093】

他の例では、本システムは、イオン偏向器と質量分析計との間に、イオン光学系を備える。

【0094】

別の態様では、第1の無機分析種及び第2の無機分析種の交互検出中に、データギャップを補正して、過渡サンプル中の第1の分析種及び第2の分析種のそれぞれの定量を可能にするように構成された質量分析計が記載される。ある構成では、質量分析計は、拡大された検出間隔中に検出された検出値を交互に受け取るように構成されたプロセッサを備え

50

る。交互に検出された検出値は、イオン化された第1の分析種から検出されたイオンからの第1の検出値と、イオン化された第2の分析種から検出されたイオンからの第2の検出値とを含む。質量分析計は、拡大された検出間隔の間に、イオン化された第1の無機分析種、及びイオン化された第2の無機分析種のそれぞれに対して検出された非ゼロ検出値の個数であって、拡大されていない検出間隔の範囲内で、イオン化された第1の分析種、及びイオン化された第2の分析種のそれぞれに対して検出可能な非ゼロ検出値の個数と比較すると大きい個数を提供するように構成されている。プロセッサは、受け取られた第1の検出値、及び受け取られた第2の検出値を使用して、過渡サンプル中に存在する第1の分析種及び第2の分析種のそれぞれの量を判定するように構成されている。

【0095】

10

特定の例では、プロセッサは、検出された第1の検出値を使用して、サンプル中の第1の分析種を表す第1の強度曲線を生成するように構成されており、プロセッサは、さらに、検出された第2の検出値を使用して、サンプル中の第2の分析種を表す第2の強度曲線を生成するように構成されている。

【0096】

他の例では、プロセッサは、第1の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、第1の強度曲線を生成するように構成されており、第2の分析種のプレスキャン曲線からの曲線形状を使用して、第2の強度曲線を生成するように構成されている。

【0097】

一部の例では、プロセッサは、第1の強度曲線のピークの高さを使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求めるように構成されており、第2の強度曲線のピークの高さを使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されている。

20

【0098】

その他の例では、プロセッサは、第1の強度曲線のピークの面積を使用して、過渡サンプル中の第1の分析種の量を求めるように構成されており、第2の強度曲線のピークの面積を使用して、過渡サンプル中の第2の分析種の量を求めるように構成されている。

【0099】

いくつかの実施形態では、質量分析計は、インタフェースと質量分析器との間に配置された衝突反応セルを備え、衝突反応セルは、四重極ロッドセットを備え、衝突反応セルを加圧して、衝突反応セル内のイオン雲をさらに広げるためにガスを受け取るように構成されている。

30

【0100】

他の実施形態では、衝突反応セルは、軸方向電界を供給して、衝突反応セル内のイオン雲をさらに広げるように構成された2つ以上の軸方向電極を備える。

【0101】

その他の例では、本システムは、インタフェースの上流に配置されたイオン化源を備え、イオン化源が、誘導結合プラズマとして構成されている。

【0102】

他の例では、インタフェースが、サンプリング深さを変更するために調整可能である。

一部の例では、本システムは、インタフェースと質量分析器との間に配置されたイオン偏向器と、イオン偏向器と質量分析計との間のイオン光学系とをさらに備える。

40

【0103】

追加の態様では、単一分析種モード及び複分析種モードで動作するように構成された質量分析計が提供される。単一分析種モードは、検出期間にわたって第1の分析種を検出するように構成され得、複分析種モードは、検出期間にわたって第1の分析種及び第2の分析種を検出するように構成され得る。質量分析計は、衝突反応セルを加圧するためのガスを受け取り、衝突反応セルに導入されたイオン雲を広げて、衝突反応セルに導入されたイオン雲が広がっていないときに検出された非ゼロ検出値の個数よりも多くの非ゼロ検出値を提供するように構成された衝突反応セルを備える。

【0104】

50

別の態様では、単一分析種モード及び複分析種モードで動作するように構成された質量分析計が提供される。単一分析種モードは、検出期間にわたって第1の分析種を検出するように構成され得、複分析種モードは、検出期間にわたって第1の分析種及び第2の分析種を検出するように構成され得る。質量分析計は、軸方向電界を供給するように構成された軸方向電極を備える衝突反応セルを備える。軸方向電界は、衝突反応セルに導入されたイオン雲を広げるように変更され、衝突反応セルに導入されたイオン雲が、軸方向電界を使用して広がっていないときに検出された非ゼロ検出値の個数よりも多くの非ゼロ検出値を提供するように構成され得る。

【0105】

追加の態様では、単一分析種モード及び複分析種モードで動作するように構成された質量分析計が開示される。単一分析種モードは、検出期間にわたって第1の分析種を検出するように構成され得、複分析種モードは、検出期間にわたって第1の分析種及び第2の分析種を検出するように構成され得る。質量分析計は、インタフェースとイオン化源との間のサンプリング深さを変更することにより、イオン雲を広げるように構成されたインタフェースを備え、広げられたイオン雲は、質量分析計に導入されたイオン雲が、広がっていないときに検出される非ゼロ検出値の個数よりも多くの非ゼロ検出値を提供する。

【0106】

別の態様では、質量分析計を使用して単一コロイド中の2種類以上の分析種を定量する方法が記載される。本方法は、質量分析計を使用して検出値を交互に測定することを含み、測定された検出値は、単一コロイド中の第1の分析種からのイオンと、単一コロイド中の第2の分析種からのイオンとを表しており、第1の分析種からのイオンを表す検出値は、第1の検出値として測定され、第2の分析種からのイオンを表す検出値は、第2の検出値として測定される、検出値を交互に測定する。本方法は、第1の検出値を使用して第1の強度曲線を生成すること、及び第2の検出値を使用して第2の強度曲線を生成することを含む。本方法は、生成された第1の強度曲線を使用して、コロイド中に存在する第1の分析種の量を求めること、及び生成された第2の強度曲線を使用して、コロイド中に存在する第2の分析種の量を求めることを含む。

【0107】

その他の態様、実施例、実施形態、及び構成を、以下にさらに詳細に記載してある。

以下、添付の図を参照して、いくつかの態様、実施形態、及び構成を説明する。

【図面の簡単な説明】

【0108】

【図1】特定の構成による質量分析計の単一分析種モードでのデータ値を示すグラフである。

【図2】特定の構成による質量分析計の複分析種モードでのグラフである。

【図3】特定の構成による質量分析計の単一分析種モードでのデータ値を示すグラフである。

【図4】特定の構成による、イベント持続時間が増加している質量分析計の単一分析種モード及び複分析種モードでのグラフである。

【図5】特定の例による衝突反応セルの図である。

【図6】特定の例による質量分析システムの特定の構成要素を示すブロック図である。

【図7A】特定の構成による質量分析システムの一部を通る2つの分析種イオンの移動を示す図である。

【図7B】特定の構成による質量分析システムの一部を通る2つの分析種イオンの移動を示す図である。

【図7C】特定の構成による質量分析システムの一部を通る2つの分析種イオンの移動を示す図である。

【図8】A及びBは、一部の例による衝突反応セルの四重極ロッドセットの図である。

【図9】特定の例によるイオン化源といくつかのインタフェースとを示す図である。

【図10】特定の構成によるサンプリング深さの変更効果を示すグラフである。

【図 1 1 A】特定の実施形態による、広がっていないイオン雲からの単一分析種の測定値を示すグラフである。

【図 1 1 B】特定の実施形態による、図 1 1 A 以降の単一分析種であるが、イオン雲が広がった後の単一分析種の測定値を示すグラフである。

【図 1 2 A】特定の構成による MS 機器を複分析種モードで動作させたときの第 1 の分析種の検出データ値を示すグラフである。

【図 1 2 B】特定の例による、図 1 2 A の検出データ値に当てはめられた強度曲線を示すグラフである。

【図 1 3】特定の例による、過渡サンプル中の 2 種類以上の分析種を定量するために実行することができる特定のステップの概要を示す。

【図 1 4】特定の実施形態による第 1 の分析種及び第 2 の分析種の検出値及び強度曲線を示すグラフである。

【図 1 5】A、B、及び C は、特定の例による質量分析計中に含まれ得る特定の構成要素を示すブロック図である。

【図 1 6】特定の例による単一分析種モードで得られたデータ値及びプレスキャン曲線を示すグラフである。

【図 1 7】特定の実施形態による単一分析種の検出値ギャップを示すグラフである。

【図 1 8】特定の例による単一分析種に対して得られた検出値を用いて生成された強度曲線を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0109】

特定の構成では、本明細書に記載される方法及びシステムは、過渡イベントの持続時間を、例えば、典型的な 400 マイクロ秒のイベントから 1 ミリ秒を超えるイベントまで増加させるように設計することができ、その結果、インタリーブデータ取得においては、分析種イオンあたりのデータ点の取得数を増やすことができる。例えば、単一系を質量分析計に導入することができ、この単一系中に含まれる 1 種類、2 種類、3 種類、または 3 種類以上の分析種の量を定量することができる。本明細書で使用する時、「単一系」という語句は、一般に、単一のナノ粒子、単一のナノ構造、単一の細胞、細胞の単一の細胞小器官、あるいは分子の他の構成物質に共有結合されるか、もしくはイオン結合される、またはその他の場合は、例えば、流体静力学的な、ファンデルワールス力などの局所的な力を介して分子の他の構成物質と相互に作用する、1 種類、2 種類、3 種類、もしくは 3 種類以上の分析種を含む単一のコロイド分子を指す。本明細書で述べるように、対象の分析種は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、アクチニド、ランタニド、メタロイド、またはその他のイオン化時に正イオンを形成し得る元素などの無機元素分析種である傾向がある。ある場合には、本明細書に記載の方法及びシステムは、単一系中に含まれる Li、Be、B、Na、Mg、Al、Si、P、S、Cl、Ar、K、Ca、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、Ge、As、Se、Br、Kr、Rb、Sr、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、In、Sn、Sb、Te、I、Xe、Cs、Ba、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg、Tl、Pb、Bi、Ce、Pr、Nd、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、Th、Pa、及び U を含むがこれに限定されない 1 種類以上の分析種を定量する用途に特に好ましい場合がある。他の例では、本明細書に記載の単一系によって提供される過渡サンプルは、Li、Be、B、Na、Mg、Al、Si、P、S、Cl、Ar、K、Ca、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、Ge、As、Se、Br、Kr、Rb、Sr、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、In、Sn、Sb、Te、I、Xe、Cs、Ba、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg、Tl、Pb、Bi、Ce、Pr、Nd、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、Th、Pa、及び U の 2 つ以上を含む場合がある。その他の例では、本明細書に記載の単一系によって提供される過渡サンプルは、Li、Be、B、Na、Mg、Al、Si、P、

10

20

30

40

50

S、Cl、Ar、K、Ca、Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Ga、Ge、As、Se、Br、Kr、Rb、Sr、Y、Zr、Nb、Mo、Tc、Ru、Rh、Pd、Ag、Cd、In、Sn、Sb、Te、I、Xe、Cs、Ba、La、Hf、Ta、W、Re、Os、Ir、Pt、Au、Hg、Tl、Pb、Bi、Ce、Pr、Nd、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、Th、Pa、及びUの2つ以上を含む場合がある。代表的な構成では、単一系は、例えば、ナノ粒子、ナノ構造などの採取された全ての単一系が、一般に同じ組成を有するように、一般に均質である。いくつかの実施形態は、単一のナノ粒子、単一のナノ系、単一の細胞などに関連して以下に記載されているが、本方法及び本システムは、レーザアブレーションによって形成される固体サンプルのブルーム中の分析種、または電熱気化によって形成された蒸気プラグ中の分析種などの他の過渡イベントを対象にして複数の分析種を分析するのに使用することもできる。

10

【0110】

特定の例では、単一系中に含まれる分析種のそれぞれの量を正確に求めるために、単一分析種モードにおけるイベントの形状を対象の各分析種イオンに対して用いて、欠測データのギャップを埋めるのに使用できるピーク形状を作成し、または生成することができる。「単一分析種モード」という語句は、質量分析計を使用して、ある検出期間にわたって単一分析種を測定することを意味する。例えば、質量分析器の電圧は、検出のために単一の無機分析種のみが検出器に供給されるように選択することができる。「複分析種モード」では、質量分析計を2つの電圧の間で切り替えて、検出器によって検出可能な電圧V1において第1の分析種を選択し、その後、検出器によって検出可能な第2の電圧V2に切り替えて、第2の分析種を選択することができる。単一分析種モードで得られたピーク形状は、質量分析計を適度な正確度の複分析種モードで動作させたときに検出されない欠落した検出値またはデータ点を再作成するのに使用され得る。各イベントが再作成された時点で、そのナノ粒子、ナノ系などにおけるその分析種の量に関連したイベントの強度、及び/またはピーク面積を求めることができる。

20

【0111】

特定の実施形態では、単一分析種モードでの曲線の形状を求めるために、曲線の当てはめは、例えば、2乗誤差の合計を最小化することによる技法、または平均ピーク形状に対する最適な倍率及び位置を取得する類似した技法など、数多くの異なる技法を用いて行うことができる。当てはめられた平均ピークのデータ点は全イベントをシミュレートし、ピーク面積はイベント領域の強度の概算量であり、ピークの高さはイベントの高さの概算量である。当てはめられた曲線は、ガウス型か、または広がったイオン雲が使用される、テーリング及び非対称となる、修正されたガウス型の性質を有し得る。

30

【0112】

いくつかの実施形態では、過渡イベントは、例えば、ナノ粒子、ナノ構造、マイクロ粒子マイクロ構造、単一細胞、例えば細胞器官などの単一の細胞下構造、またはその他の単一系など、単一系の中の1種類以上の分析種の種を表し得る。単一粒子(SP)ICP-MSを用いて、非常に低いレベルの金属含有ナノ粒子を高精度かつ高正確度で検出することができる。このようなナノ粒子の検出は、様々な分野、特に環境衛生の分野で重要である。例えば、多種多様な工業的応用及び商業的応用における工学的ナノ材料の使用に大きな関心が寄せられているが、そのようなナノ粒子は人体に害を及ぼす可能性がある。ナノスケールでは、粒子は、化学的な反応性が高まり、生体に作用しやすくなるため、それらの粒子が臓器及び細胞へ容易に浸透できるようになる。

40

【0113】

単一粒子モード分析(SP-ICP-MS)では、溶解金属の希薄溶液は比較的一定の信号を生成するが、溶液中に懸濁させた固体ナノ粒子からの信号は、溶解金属からのバックグラウンド信号を超える強度の単一点パルスまたは多点ピークとして検出され得る。SP-ICP-MSは、溶解した分析種によって生成される信号と、固体ナノ粒子分析種によって生成される信号との区別を可能にする。SP-ICP-MSが低ナノ粒子濃度の状

50

態で機能するためには、データ取得の速度と ICP-MS 四重極及び検出器の応答時間とが、ナノ粒子に対応するパルス／ピークを捕捉するのに十分な速さである必要がある。一連のパルス／ピークは、時間領域で個々のナノ粒子のパルス／ピークを分解するのに十分な短い滞留時間（例えば、数ミリ秒以下）で動作する機器によって識別され、定量され得る。例えば、Shelton, Conn. の PerkinElmer Health Sciences, Inc. によって製造された NexION（登録商標）300 ICP-MS は、10 マイクロ秒の滞留時間でイオン信号を積分することができる高速データ取得システムを使用して、間に整定時間を一切伴わずに、単一粒子モードで動作させることができる。ピークの高さまたはピーク下の面積を検量線と比較して、サンプル内の粒子の濃度と、サンプル内の粒子の質量分布及び粒度分布とを求めることができる。SP-ICP-MS は、例えば、フィールドフローフラクショネーション（FFF）及び液体クロマトグラフィ（LC）などのサイズ分離技法と組み合わせられると、サンプル中のナノ粒子の粒径、粒度分布、表面電荷、及び表面機能性を扱うことができる。

10

【0114】

SP-ICP-MS は、一般に、ナノ粒子中の単一の元素種を測定するために実行される。単一のナノ粒子中に 2 種類以上の元素種が存在している場合は、その単一ナノ粒子のイオン化によって生成される過渡イベントで両方の元素種を検出することは困難である。MS システム内の様々な構成要素の遅延時間／整定時間とイオン飛行時間とのために、2 種類の分析種の検出を切り替えるのに、大抵は合計で 200 マイクロ秒かかり得るが、2 つの分析種を切り替える際のこのような短期間の過渡イベントの間に取得できるデータの量は、定量目的には十分ではない。単一分析種モード（例えば、ナノ粒子中または単一系中の 1 つの分析種のみを検出する）を複分析種モード（例えば、ナノ粒子中または単一系中の 2 つの分析種を検出する）と比較する簡単な図を、図 1 及び図 2 にグラフを使って示す。図 1 を参照すると、単一分析種モードで得られたデータ点が時間と共に示されている。例えば、本例では 7 つの非ゼロデータ点である十分な量の非ゼロデータ値を収集して、ナノ粒子中の単一分析種を表す曲線 110 を生成することができる。生成された曲線 110 下のピークの高さまたは面積を用いて、例えば、曲線 110 下の求められた面積を検量線と比較することにより、ナノ粒子中または単一系中に含まれる単一分析種の量を求めることができる。MS 機器が複分析種モードにある場合、イオン雲中に含まれる様々な分析種は、質量分析器を使用して個別に選択される必要がある。質量分析器が、第 1 の分析種ではなく第 2 の分析種を選択するために、電圧 V1 から電圧 V2 へ切り替わるときに、時間遅延が生じる。質量分析器が V1 と V2 とを繰り返し切り替えるとき、ナノ粒子中または単一系中の第 1 の分析種及び第 2 の分析種のそれぞれを表す信号を検出することが可能である。図 2 は、MS が複分析種モードにあるときに、第 1 の分析種に対して検出されることになる代表的なデータを示す。この代表的なデータは、説明のために、図 1 の曲線 110 上に重ね合わされている。質量分析計が複分析種モードにあるときの単一分析種の検出値 202、204、206、208、210、212、及び 214 を図 2 に示す。単一ナノ粒子中または単一系中に含まれる 2 つの分析種の選別／走査と検出との切り替えのために、MS が複分析種モードにあるときには、単一の非ゼロ値（206）のみが検出される。MS は、特定の時間帯に第 2 の分析種を走査して検出するように調整されているので、ある数量の第 1 の分析種イオンは全く検出されない。曲線が値 202～214 を用いて当てはめられ、または生成された場合、その曲線の下面積（またはピークの高さ）は、曲線 110 の下面積とは大きく異なってくる。複分析種モードで取得できる非ゼロ検出値の数量が減少すると、ナノ粒子中または単一系中に含まれる第 1 の分析種の数量として、実際にナノ粒子中または単一系中に含まれるものとは違った正しくない数量を求めてしまうことになる。

20

30

40

【0115】

ある構成では、単一系中の 2 種類以上の分析種が交互に検出される際に、欠測データから生じる不正確さを埋め合わせするために、非ゼロデータ値の追加の検出を可能にするように、過渡イベントの持続時間を増加させることができる。過渡イベントの持続時間を増

50

加させるために用いられる的確な方法は（以下で詳しく説明するように）様々であり得るが、用いた方法論は、一般に、全体的にイベントの持続時間を増加させるために、結果的にイオン雲の幅を広げることになる。イオン雲の広幅化は、例えば、半値全幅で100～400マイクロ秒から、半値全幅で1～2ミリ秒以上までの、全体的に均等な持続時間の増加をもたらす、それによって、単一系（単一ナノ粒子または単一ナノ構造など）中に含まれる2種類以上の分析種のそれぞれに対して、より高い正確度及び精度で追加的に非ゼロ検出値を検出することを可能にすることができる。イオン雲を広げるためには、雲の中の種々のイオンのイオン速度を別個に変化させてもよい。このプロセスは、雲の中のイオンの空間的分離の増加、例えば、イオンの拡散をもたらす、それによって過渡イベントの全体の時間を増加させるように作用する。過渡イベント時間の増加により、過渡サンプルから生成されたイオン雲中に含まれる1種類、2種類、または2種類以上の分析種に対して、追加の非ゼロ検出値を検出するための時間が長くなる。

10

【0116】

特定の例では、イベント持続時間の全体的な増加をもたらすイオン雲の広がり示すために、別の図を図3及び図4に示す。図3を参照すると、単一分析種モード（結果として曲線310になる）及び複分析種モード（データ値320～326）の両方において、イオン雲が広がっていないグラフが示されている。単一分析種モードでは、8つの非ゼロ検出値を含む複数の検出値が取得され、曲線310を作成するのに使用される。図3に示すように、イオン雲が広がっていない場合、複分析種モードでは単一の非ゼロ検出値（検出値322）のみが取得される。

20

【0117】

次に図4を参照すると、単一分析種モードの場合、広がったイオン雲を使用して、より多くの非ゼロ検出値が取得される。これらの追加の値を使用して、分析種の表現を向上させるとともに、より正確な曲線410を生成することができる。加えて、曲線410は、漸減し、または歪んだガウス曲線に類似しており、これはイオン雲が広がっていることを示す。複分析種モード（図4の長方形のデータ点）では、イオン雲が広がっている場合、イオン雲が広がっていないときに取得される単一の非ゼロ検出値（値322）と比較して、取得される非ゼロ検出値（分析種の検出値420～426のうち検出値422～425）が多くなる。イオン雲を広げることによって得られる非ゼロ検出値の個数が増えると、より正確な分析種曲線の表現を提供することができる。加えて、イオン雲を広げることで、同じ過渡イベントで対象となる2種類、3種類、または3種類以上の分析種の検出が可能になり、例えば、単一ナノ粒子または単一ナノ構造などの同じ単一系中の対象となる2種類、3種類、または3種類以上の種々の分析種を高正確度で検出することができる。この広がりは、例えば、単一ナノ粒子、単一ナノ構造、単一マイクロ粒子、または単一マイクロ構造などの単一系の中に、2種類、3種類、または3種類以上の異なる無機元素が含まれる場合に特に好ましい場合がある。イオン雲を広げることによって、迅速かつ効果的に、単一系に含まれる種々の分析種の正確な量を求めることが可能になる。

30

【0118】

特定の実施形態では、過渡イベントの持続時間を増加させるために、いくつかの方法が使用され得る。これらの方法は、衝突反応セルを加圧すること、衝突反応セル内の軸方向電界強度を変更すること、及びサンプリング深さ、例えば、サンプリングインタフェースと、プラズマなどのイオン化源のイオン化領域の前端との間の距離を調整することを含むが、これに限定されない。以下で詳しく説明するように、これらの方法は、過渡イベントの持続時間を増加させるために、単独で、または互いに組み合わせて使用してもよい。

40

【0119】

特定の実施形態では、衝突反応セル内のイオン雲を広げるために、衝突反応セルが加圧され得る。衝突反応セルの一例を図5に示す。衝突反応セル510は、注入口端512、排出口端514、ロッドセット520、及びガス注入口530を備える。ガス注入口530は、一般に、セル500を加圧するために使用することができるガス源に流体的に結合される。必要に応じて、ガス注入口530は、セル500のために存在する唯一のガス注

50

入口であってもよい。ガス注入口 530 は、セルにガスを供給してセルを加圧し、イオン雲を広げるために使用され得る。代表的な構成では、セル 510 は、複数の他の構成要素を含む MS システム内の 1 つの構成要素であってもよい。例えば、図 6 を参照すると、MS システム 600 は、イオン化源 610、1 つ以上のインタフェース 620、偏向器 630、衝突反応セル 640、質量分析器 650、及び検出器 660 を含む場合がある。図示していないが、例えば、噴霧器、注入器などのサンプル導入デバイスがあってもよく、これはイオン化源 610 にサンプルを導入するのに使用されてもよい。的確なイオン化源 610 は様々であってもよく、多数のタイプが以下に述べられるが、イオン化源 610 は、一般に、単一系内で分析種をイオン化する。例えば、イオン化源 610 は、プラズマトーチ内の単一ナノ粒子中または単一ナノ系中に存在する元素種を気化させて、分析種イオンを生成することができる。イオン化源 610 を出ると、分析種イオンは、(以下で詳しく説明する) インタフェース 620、例えば、サンプル採取極板及び/またはスキマーを備え得るものを使用して抽出され得る。インタフェース 620 によって提供されるイオン抽出は、システム 600 の 1 つ以上の下流構成要素に供給され得る、細い、高度に集束されたイオンビームをもたらしすることができる。インタフェース 620 は、一般的には、1 つ以上のポンプによって約 3 トルの気圧まで排気された真空チャンバ中に存在している。インタフェースの詳細については、以下に記載する。必要に応じて、インタフェース 620 は、イオン抽出をさらに強化するために、複数の異なるステージまたはチャンバを備えてもよい。

10

【0120】

20

ある構成では、分析種イオンがインタフェース 620 を出るとき、それらは偏向器 630 に供給され得る。偏向器 630 は、一般に、偏向器 630 に入る分析種イオンを選択し、それらを下流の構成要素に供給するよう作動する。例えば、イオン偏向器 630 は、四重極イオン偏向器として構成されてもよく、その縦軸がイオンビームの入射口及び出射口の軌道にほぼ直交する方向に延在する四重極ロッドセットを備え得る。偏向器 630 内の四重極ロッドは、イオン偏向器四重極内に偏向場を提供するために、電源から好適な電圧が供給され得る。四重極ロッドの構成と印加電圧とのために、結果として生じる偏向場は、入射イオンビーム中の荷電粒子を約 90 度の角度(または他の選ばれた角度)にわたって偏向させるのに効果的である。したがって、イオンビームの出射口の軌道は、入射口の軌道(及び四重極の縦軸)に対しておおよそ直交し得る。しかしながら、必要に応じて、例えば米国特許公開第 20170011900 号及び米国特許公開第 20140117248 号に記載されているように、偏向器または誘導装置を様々に構成してよい。イオン偏向器 630 は、イオンビーム中の様々なイオン集団(分析種及び妨害イオンの両方)を出射口まで選択的に偏向させることができ、一方、他の電荷的に中性な非スペクトル干渉は区別して扱われる。例えば、偏向器 630 は、中性電荷のために多極内に形成された偏向場との感知できる相互作用がほとんどまたはまったくない、光の光子、中性粒子(中性子または他の中性原子もしくは中性分子など)、及び他のガス分子をイオンビームから選択的に除去することができる。偏向器 630 は、イオンビームから非スペクトル干渉物を排除する 1 つの可能な手段として質量分析計システム 600 内に含めることができるが、他の手段を使用することもできる。

30

40

【0121】

ある構成では、イオンビームは、出射口の軌道に沿って偏向器 630 を出ると、加圧衝突反応セル 640 の入射口端(例えば、図 5 のセル 510 の端 512)に伝送され得る。以下にさらに詳細に説明するように、入射口部材または入射口レンズは、セル 640 内に、またはセル 640 に隣接してあってもよい。入射部材または入射レンズは、イオンビームを加圧衝突反応セル 640 内に受け入れるためのイオン注入口を提供することができる。偏向器 630 が質量分析計システム 600 から除かれる場合、イオンビームは、入射口部材または入射口レンズを介して、インタフェース 620 からセル 640 のいずれかを直接伝送させてもよい。加圧セル 640 の出射口端(例えば、図 5 のセル 510 の端 514)には、出射口レンズなどの好適な出射口部材があってもよい。出射口レンズは、加圧セ

50

ル 6 4 0 を通過するイオンが、質量分析器 6 5 0 及び検出器 6 6 0 などの質量分析計システム 6 0 0 の下流分析構成要素に排出され得る開口を提供してもよい。

【0 1 2 2】

ある構成では、ガスまたはガス混合物を加圧衝突反応セル 6 4 0 に導入して、セルを加圧し、セル 6 4 0 内のイオン雲を別個に広げ、それによって過渡イベントの持続時間を増加させることができる。この広幅化の説明図を、図 7 A～図 7 C に概略的に示す。図示するために、図 7 A～図 7 C の加圧セルは、四重極ロッドセットで構成されているが、他のロッドセット構成を代わりに用いてもよい。図 7 A を参照すると、第 1 の分析種イオン及び（第 1 の分析種イオンとは異なる）第 2 の分析種イオンを含む複数のイオンを含むイオン雲 7 1 0 が、サンプリングインタフェース 7 2 0 及びスキマーコーン 7 3 0 の上流にあるものとして示されている。図示していないが、イオン雲 7 1 0 は、一般に、サンプリングインタフェース 7 2 0 の上流に配置されたイオン化源から出る。偏向器 7 4 0 は、スキマーコーン 7 3 0 と加圧衝突反応セル 7 5 0 との間に配置されて示されている。イオン光学系 7 6 0 は、加圧セル 7 5 0 の下流に配置されて示されている。図 7 B を参照すると、イオン 7 1 0 がインタフェース 7 2 0、7 3 0 に入るとき、イオン 7 1 0 は偏向器 7 4 0 に供給され、この偏向器 7 4 0 は、イオンを偏向器 7 4 0 の入射口への軌道 7 6 5 に沿って直角角度に偏向させ、イオンを加圧セル 7 5 0 に供給するように構成されている。偏向器 7 4 0 によるイオンの偏向は、干渉種が概して偏向器 7 4 0 内の軌道 7 7 5 に沿って存続するので、干渉種を除去するように作用し得る。図 7 C を参照すると、イオン雲が加圧セル 7 5 0 に入ると、イオンはセル 7 5 0 のロッドに沿って広がり、整列する。種々のイオンは、加圧セルに導入されたガス分子と別々に相互作用し、それによってセル 7 5 0 内のイオン雲の全体的な広幅化がもたらされる。この特定の図に縛られることを望まずに、この広幅化は、加圧セルによるイオン速度の変化の結果として起こり得る。例えば、種々の第 1 の分析種イオンは、セル 7 5 0 内のガス分子と相互作用することによって、別々のイオン速度を受け入れて、イオン雲を広くすることができる。同様に、種々の第 2 の分析種イオンは、セル 7 5 0 内のガス分子と相互作用することによって、別々のイオン速度を受け入れて、イオン雲を広くすることができる。結果として生じる広がったイオン雲は、非加圧状態の衝突反応セルを使用して提供されるイオン雲と比較すると、より空間的に分離され、または広げられた第 1 の分析種イオン及び第 2 の分析種イオンを含む。イオン雲が広がった結果、分析種イオンがイオン光学系 7 6 0 を介して下流の質量フィルタ及び検出器（図示せず）に供給されるときに、イベントの全体的な持続時間が増加し、それによって第 1 の分析種イオン及び第 2 の分析種イオンを表す追加の非ゼロデータ値の検出が可能になる。本明細書で述べるように、これらの検出された非ゼロデータ値を使用して、検出された第 1 の分析種イオンと、検出された第 2 の分析種イオンとのそれぞれに対して強度曲線を生成することができる。生成した強度曲線を、第 1 の分析種及び第 2 の分析種のそれぞれの検量線と比較して、単一系中の第 1 の分析種及び第 2 の分析種のそれぞれの量を正確に求めることができる。

【0 1 2 3】

ある構成では、加圧衝突反応セルは、多極加圧セル、例えば、2 本、4 本、6 本、8 本、または 10 本のロッドを含むものとして構成され得る。例えば、衝突反応セルは、その内部空間の内部に四重極ロッドセットを囲む四重極加圧セルとして構成され得る。通常通り、四重極ロッドセットは、入射イオンビームの経路と同一線上にある共通の縦軸の周りに均等に配置された 4 本の円柱ロッドを備えてもよい。四重極ロッドセットは、四重極ロッドセット内に四重極場を生成するのに適している R F 電圧を電圧源から受け取るために、電圧源に電氣的に結合され得る。例えば、四重極ロッドセット内に形成された電場は、加圧衝突反応セルの入射口端から出射口端に向かってその長さに沿って伝送されるイオンに、径方向の閉じ込めをもたらすことができる。図 8 A 及び図 8 B にさらに明解に示すように、四重極ロッドセット 8 4 0 a、8 4 0 b のうち対角線上に対向するロッドは、それぞれ電圧源 8 4 2 から位相のずれた R F 電圧を受け取るように連結され得る。また、ある場合には、四重極ロッドセット 8 4 0 a、8 4 0 b に D C バイアス電圧が供給されてもよ

い。また、電圧源 842 は、衝突反応セルにセルオフセット（DC バイアス）電圧を供給することもできる。四重極ロッドセットに提供される的確な電圧は様々であってよいとはいえ、例示的な電圧は、限定されるものではないが、約 +500 ボルト～約 +50 ボルト（ピークツーピーク電圧）を含み、単一系中に存在する 2 種類の分析種が定量される代表的なシナリオでは、約 +250 ボルト～約 +50 ボルトの範囲内の電圧が使用される。本開示の利点を考慮すれば、使用される的確な電圧は、様々であってもよく、定量すべき分析種イオン及び／または使用される電圧周波数に少なくとも部分的に依存し得ることを、当業者は認識されるであろう。

【0124】

特定の例では、イオン雲を広げるのに使用される的確な圧力は、分析種イオンと、イオン雲中に存在する他のイオンとに応じて変わり得る。一部の例では、セルを約 1 ミリトルから約 100 ミリトルまで加圧する場合がある。例えば、セルは、好適なガスまたはガス混合物をセルに導入することによって、約 5 ミリトルから約 50 ミリトルまで、例えば、10 ミリトル、20 ミリトル、30 ミリトル、または 40 ミリトルまで加圧することができる。セルに導入される的確なガスを変えてもよく、好適なガスは、一般に、加圧セル内のイオンと別個に相互作用してイオン雲を広げることのできるガスである。イオン雲を広げるには、重い分子を含むガスの方が好ましい場合がある。例えば、好適なガスには、He、Ne、Ar、Kr、Xe、N₂、CO₂、CH₄、C₂H₆、C₃H₈、CH₃F、CH₃Cl、N₂O、NO₂、NO、O₂、NH₃、及び SF₆ が含まれるが、これらに限定されない。

【0125】

一部の例では、四重極ロッドセット 840a、840b は、その縦軸に沿って、入射レンズ及び出射レンズ（図示せず）と同一直線上に並べることができ、それによって、イオンビーム中のイオンに、加圧衝突反応セルを通る完全な横断経路を提供する。一部の例では、また、入射レンズは、イオンビームを完全に、または少なくとも実質的に、入射口楕円内に誘導するとともに、例えば 2 mm～3 mm の範囲内であるがこれに限定されない、選択された最大空間幅を有するイオンビームを提供するように、適切な大きさ（例えば、4.2 mm）に調整することもできる。入射レンズは、イオンビームの大部分または全てであるが、少なくともかなりの部分が四重極ロッドセットの受容楕円に向けられるように、大きさを調整することができる。

【0126】

ある構成では、加圧セル 750 は、四重極構成以外の構成に構成され得る。例えば、細長いロッドセット内に放射状 RF 場を形成することによって、イオンの径方向の閉じ込めをセル 750 内に提供してもよい。この性質の閉じ込め場は、一般に、別の次数であってもよいが、通常は四重極場、または六重極場もしくは八重極場などの幾らか高次の場のいずれかであってもよい。例えば、四重極ロッドセットに小さな DC 電圧を印加すると、印加された四重極 RF と組み合わせて、調整可能な狭い範囲から外れている m/z 比のイオンを不安定にし、それによって、イオン向けのある種の質量フィルタを作成することができる。必要に応じて、好適なイオン光学系をセル 750 の上流及び／または下流に存在させてもよい。例えば、四重極ロッドセットの上流に配置されたイオン光学素子は、イオンビーム中の様々なイオン集団のそれぞれ個別のエネルギー分布を、例えば対応する範囲に関して制御するとともに、イオン化源から四重極ロッドセットへ伝送中のエネルギー分離を最小限に抑えるように構成することもできる。本制御の一態様は、入射レンズを接地電位、またはそれよりわずかに低い電位に維持することを必要とし、それによって、普通ならイオン集団でエネルギー分離を招く可能性のある入射レンズでのイオン場相互作用を最小化する。例えば、入射レンズは、-60 ボルト～+20 ボルトの範囲に収まる入射口電位を電源から供給され得る。同様に、出射レンズがある場合、この出射レンズは、-30 ボルト～+30 ボルトの範囲に収まる出射口電位を電源から供給され得る。一部の例では、単一の電圧源が出射口レンズ及び入射口レンズの両方に電力を供給する場合があるが、他の構成では、出射口レンズ及び入射口レンズのそれぞれを、それらのレンズ自体のそれ

ぞれの電圧源に電氣的に結合させてもよい。一例では、入射レンズは、約 4 mm～約 5 mm の入射レンズオリフィスを備えてもよい。出射口レンズオリフィスは、入射口レンズオリフィスよりも小さくてよく、または大きくてもよく、ある場合には、約 2.5 mm～約 3.5 mm のオリフィスを備える。他の大きさのオリフィスもやはり、加圧セルからイオンビームを受け取って排出するために有効であり得る。

【0127】

ある構成では、衝突反応セル内のイオン雲を、圧力以外の方法を使用して広げることができるが、必要に応じて、加圧を、このような他の方法と組み合わせて使用してもよい。再び図 8 A 及び図 8 B を参照すると、それぞれ正面断面図及び背面断面図に、衝突反応セルの代替実施形態に含めることができる軸方向電極 862 a～862 d がある。軸方向電極 862 a～862 d は、圧力とは無関係に、または圧力に加えて、イオン雲を広げるためにセル内に含めることができる。例えば、イオン雲を広げるために加圧セルが使用される場合、軸方向電極 862～862 d を使用して、セルのロッドセット 840 a、840 b 内のイオン雲の広がりをもさらに調整し、または強化してもよい。補助電極を有する従来の反応衝突セルを用いた場合と比較すると、軸方向電極 862 a～862 d に印加される電圧は、イオン雲の広幅化を可能にするために、さらに低くされ得る。例えば、軸方向電極 862 a～862 d に提供される好適な電圧は、米国特許第 8,426,804 号に記載されている衝突 (KED)－反応 (DRC) モードを実施するように構成された加圧セルで使用される軸方向電極に印加される電圧よりも 10% 少ない、20% 少ない、30% 少ない、40% 少ない、またはさらに 50% 少なくなり得る。いくつかの例では、イオン雲を広げるために使用される電圧は、約 +500 ボルトから約 -500 ボルトであってもよい。ある場合には、イオン雲を広げるために使用される電圧は、約 +50 ボルトから約 -50 ボルトであってもよい。軸方向電極に供給される特定の電圧において、イオン雲が、所望の個数の非ゼロ値を提供するには十分に広げられていない場合は、単一系内の対象の各分析種に対して、所望の個数の非ゼロ値が得られるまで、電圧は一般に低減される（または、それどころか負の電圧に切り替えられる）。補助電極 862 a～862 d は、（他の形状も可能であるが）上部部分と、四重極ロッドセットの縦軸に向けて半径方向内向きに延在するステム部分とを備えて、概して T 字形の断面を有し得る。ステムブレード部の半径方向の深さは、軸方向電極 862 a～862 d の長さに沿ってテーパ形状の輪郭を与えるように、縦軸に沿って変えることができるが、一定半径の軸方向電極を使用することもできる。図 8 A は、セルの出射口端から入射口端に向かって上流側を見た軸方向電極 862 を示し、図 8 B は、セルの入射口端から出射口端に向かって下流側を見た逆の透視図である。ステム部分の半径方向内方への延在は、補助電極 862 a～862 d に沿った下流側への移動を減少させる。個々の電極はそれぞれ、DC 電圧を受け取るために、電圧源 842 に電氣的に連結され得る。一部の例では、軸方向電極 862 a～862 d の幾何学的形状を利用して、セグメント化された電極、分岐したロッド、傾斜したロッド、ならびにテーパ化されたロッド及び縮小された長さのロッドの他の幾何学的形状を含むが、これらに限定されない、均等効果を得ることができる。

【0128】

ある構成では、補助電極 862 a～862 d に供給される DC 電圧が、選ばれた電界強度の軸方向電界を形成するように、電圧源 842 にプロセッサ（図示せず）が電氣的に結合されてもよい。印加される軸方向電界強度の大きさは、達成すべきイオン雲の所望の広がりに基づいて、プロセッサによって決定され得る。いくつかの実施形態では、プロセッサは、単一系中に含まれる 2 種類以上の分析種に対して、所望の個数の非ゼロデータ値が得られるまで、軸方向電界強度を順次変更してもよい。例えば、複分析種モードでは、軸方向電極 862 a～862 d に第 1 の DC 電圧が提供され得る。第 1 の分析種及び第 2 の分析種の信号またはデータ値が検出され得る。第 1 の分析種及び第 2 の分析種に対して検出された非ゼロデータ値の個数が、所望の数よりも小さい場合、第 1 の DC 電圧よりも小さい第 2 の DC 電圧を使用して、セル内のイオン雲の広幅化を高めることができる。次に、第 2 の DC 電圧が使用されているときに、第 1 の分析種及び第 2 の分析種の信号または

データ値が検出され得る。第2のDC電圧が使用されているときに、第1の分析種及び第2の分析種の非ゼロデータ値の個数が、所望の数よりも小さい場合、第2のDC電圧よりも小さい第3のDC電圧を使用して、イオン雲をさらに広げてよい。このプロセスは、単一系中の第1の分析種及び第2の分析種のそれぞれに対して、所望の個数の非ゼロデータ値が得られるまで繰り返され得る。本明細書で述べるように、これらの非ゼロデータ値は、第1の分析種の強度曲線、及び第2の分析種の強度曲線を生成するのに使用され得る。その後、生成した強度曲線のそれぞれを使用して、単一系中の第1の分析種及び第2の分析種のそれぞれの量を求めることができる。

【0129】

ある構成では、イオン雲を広げるために、軸方向電界強度の変更は、衝突反応セルの加圧と組み合わせて実行され得る。例えば、セル圧力及び軸方向電界強度を制御することによって、イオン雲をさらに広げることができる。一部の例では、衝突反応セル内で一定の圧力が使用されてもよく、軸方向電界強度を、イオン雲の所望の広がりが達成されるまで変更してもよい。他の例では、一定の軸方向電界強度が使用されてもよく、衝突反応セル内の圧力を、イオン雲の所望の広がりが達成されるまで変更してもよい。さらなる構成では、衝突反応セル内の圧力と、軸方向電界強度との両方を、イオン雲の所望の広がりが達成されるまで変更してもよい。セルの加圧と軸方向電界強度の変更との両方が用いられる場合、衝突反応セルの圧力は、例えば、約1ミリトル～約100ミリトルの範囲で変更され得る。例えば、セルは、好適なガスまたはガス混合物をセルに導入することによって、約5ミリトルから約50ミリトルまで、例えば、10ミリトル、20ミリトル、30ミリトル、または40ミリトルまで加圧することができる。軸方向電界強度と圧力との組み合わせにより、圧力自体がイオン雲を広げるのに使用される場合に比べて低い圧力を使用できる場合がある。軸方向電界の変更と組み合わせて圧力が用いられる場合、軸方向電極に印加される電圧は、約+500ボルトから約-500ボルトであってもよい。ある場合には、イオン雲を広げるのに使用される電圧は、セル加圧と共に使用されるときに、約+50ボルトから約-50ボルトであってもよい。軸方向電界強度と圧力との組み合わせにより、軸方向電界強度自体がイオン雲を広げるのに使用される場合に使用される電圧よりも高い、例えばより小さい負の電圧、またはより大きい正の電圧を使用できる場合がある。

【0130】

特定の例では、イオン雲の広幅化は、MSシステムのサンプリング深さを変更することによって生じさせることもできる。サンプリング深さとは、一般に、イオン化源（プラズマなど）のイオン化領域の前端と、サンプリングインタフェースの前端との間の距離のことである。図9は、本例では負荷コイルである誘導デバイス920を用いてトーチ910内に維持される誘導結合プラズマ930として構成されたイオン化源を含む特定の構成要素の図を示す。代表的な構成では、プラズマ930を維持し、トーチ920を冷却するために、外側ガス流912、中間ガス流914、及び内側ガス流916が用いられる。好適なガスとしては、アルゴン及びその他のガス、例えば空気が含まれる。使用するガスの的確な流量は、低流量プラズマトーチについて言えば、約20リットル／分から5リットル／分未満であり得る。プラズマ930は、脱溶媒和領域932、気化／微粒子化領域934、及びイオン化／拡散領域936を含むいくつかの異なる領域を含むものとみなされ得る。イオンは、プラズマ930のイオン化／拡散領域936を出ると、サンプリングインタフェース940に引き込まれ、次いで、インタフェース940、950とプラズマ930との間の圧力差のために、下流のスキマーインタフェース940に供給される。また、イオン光学系（図示せず）を使用して、イオンを集束させてもよい。図9に示す構成要素は、一般に、図7Aに示す偏向器740などの偏向器の上流にある。サンプリング深さ（SD）は、イオン化領域936の前端（または気化／微粒子化領域934の端）とサンプリングインタフェース940の前面との間の距離とみなし得る。ある構成では、イオン雲を広げるために使用される的確なサンプリング深さは様々であってもよい。例えば、イオン雲がサンプリングインタフェース940に入る前に、プラズマ930内でさらに広がる／拡散することを可能にするように、サンプリング深さを増加させることが可能であり得

10

20

30

40

50

る。図10を参照すると、2つの実例となる曲線1010及び1020が示されている。ピークの高さは曲線1010の方が強いが、サンプリング深さが11mm（曲線1010）から14mm（曲線1020）に増加したために、曲線1020の方が幅広である。サンプリング深さを増加させることにより、過渡イベントの持続時間を増加させて、分析種の非ゼロデータ値を追加的に検出することが可能になり得る。

【0131】

特定の例では、サンプリング深さの増加は、トーチ910、サンプリングインタフェース940、またはその両方を移動させることによって行うことができる。ある場合には、構成要素910、940のいずれかまたは両方をモータに結合して、サンプリング深さを

10

【0132】

一部の例では、イオン雲を広げるために、加圧セル内の圧力の変更を、サンプリング深さの変更と組み合わせて用いることができる。例えば、衝突反応セル内の圧力とサンプリング深さとの両方を変更して、過渡イベントの持続時間を長くすることができる。衝突反応セルの加圧とサンプリング深さの変更との両方を使用してイオン雲を広げる一部の例では、衝突反応セルの圧力を、例えば、約1ミリトルから約100ミリトルの範囲で変更してもよい。例えば、衝突反応セルは、好適なガスまたはガス混合物を衝突反応セルに導入することによって、約5ミリトルから約50ミリトルまで、例えば、10ミリトル、20

20

【0133】

他の例では、イオン雲を広げるために、加圧セル内の軸方向電界の変更を、サンプリング深さの変更と組み合わせて用いることができる。例えば、衝突反応セル内の軸方向電界強度とサンプリング深さとの両方を変更して、過渡イベントの持続時間を長くすることができる。軸方向電界の変更と組み合わせてサンプリング深さの変更が用いられる場合、軸方向電極に印加される電圧は、約+500ボルトから約-500ボルトであってもよい。ある場合には、イオン雲を広げるのに使用される電圧は、サンプリング深さの変更と共に使用されるときに、約+50ボルトから約-50ボルトであってもよい。軸方向電界強度とサンプリング深さの変更との組み合わせにより、軸方向電界強度自体がイオン雲を広げるのに使用される場合に使用される電圧よりも高い、例えばより小さい負の電圧、またはより大きい正の電圧を使用できる場合がある。衝突反応セル内の軸方向電界強度の変更とサンプリング深さの変更との両方を使用してイオン雲を広げる場合は、サンプリング深さを、約7mmから約15mmの範囲で変更してもよい。サンプリング深さの変更と軸方向電界強度の変更との組み合わせにより、サンプリング深さ自体がイオン雲を広げるのに使用される場合に使用されるサンプリング深さに比べて小さいサンプリング深さを使用できる場合がある。

30

40

【0134】

一部の例では、イオン雲を広げるために、加圧セル内の軸方向電界強度の変更と、加圧セル内の圧力の変更とを、サンプリング深さの変更に伴って用いることができる。3つ全てのパラメータを変更できることで、単一系中の2種類以上の分析種を分析する際に取得され得る非ゼロデータ値の個数を、必要に応じて調整することができる。

【0135】

衝突反応セルの加圧、軸方向電界強度の変更、及びサンプリング深さの変更を使用して

50

イオン雲を広げる特定の例では、衝突反応セルの圧力を、例えば、約 1 ミリトルから約 100 ミリトルの範囲で変更してもよい。例えば、衝突反応セルは、好適なガスまたはガス混合物を衝突反応セルに導入することによって、約 5 ミリトルから約 50 ミリトルまで、例えば、10 ミリトル、20 ミリトル、30 ミリトル、または 40 ミリトルまで加圧することができる。サンプリング深さの変更、軸方向電界強度の変更、及び圧力の組み合わせにより、圧力自体がイオン雲を広げるのに使用される場合に使用される圧力に比べて低い圧力を使用できる場合がある。また、サンプリング深さの変更、軸方向電界強度の変更、及び圧力の組み合わせにより、圧力がサンプリング深さの変更または軸方向電界強度の変更のいずれかのみと組み合わせで使用される場合に使用される圧力と比べると、より低い圧力を使用できる場合もある。圧力、軸方向電界強度の変更、及びサンプリング深さの変更を組み合わせで使用する場合、軸方向電極に印加される電圧は、約 +500 ボルトから約 -500 ボルトであってもよい。ある場合には、イオン雲を広げるのに使用される電圧は、サンプリング深さ及び圧力の変更と共に使用されるときに、約 +50 ボルトから約 -50 ボルトであってもよい。軸方向電界強度、衝突反応セル圧力、及びサンプリング深さの変更の組み合わせにより、軸方向電界強度自体がイオン雲を広げるのに使用される場合に使用される電圧よりも高い、例えばより小さい負の電圧、またはより大きい正の電圧を使用できる場合がある。また、軸方向電界強度、衝突反応セル圧力、及びサンプリング深さの変更の組み合わせにより、軸方向電界強度が衝突反応セル圧力またはサンプリング深さ変更のいずれかと組み合わせで使用される場合に使用される電圧よりも高い、例えばより小さい負の電圧、またはより大きい正の電圧を使用できる場合もある。衝突反応セル内の軸方向電界強度の変更、衝突反応セル内の圧力、及びサンプリング深さの変更を使用してイオン雲を広げる場合は、サンプリング深さを、約 7 mm から約 15 mm の範囲で変更してもよい。サンプリング深さの変更、衝突反応セル圧力、及び軸方向電界強度の変更の組み合わせにより、サンプリング深さ自体がイオン雲を広げるのに使用される場合に使用されるサンプリング深さに比べて小さいサンプリング深さを使用できる場合がある。また、サンプリング深さの変更、衝突反応セル圧力、及び軸方向電界強度の変更の組み合わせにより、サンプリング深さが、衝突反応セル圧力または軸方向電界強度変更のいずれかと組み合わせで使用される場合に使用されるサンプリング深さに比べて小さいサンプリング深さを使用できる場合もある。

【0136】

特定の実施形態では、本明細書に記載された方法及びシステムは、例えば、同じナノ粒子内、同じナノ構造内、同じマイクロ粒子内、同じマイクロ構造内などの、同じ系内の 2 種類以上の異なる分析種が検出されたときに、欠測データのギャップを埋めるのに使用できる。単一系を含む液体サンプルは、一般に、単一のナノ粒子、ナノ構造などがイオン化源に導入されるように希釈される。単一系のイオン化は、単一系内の 2 種類以上の分析種を含むイオン雲を表す過渡イベントをもたらす。2 種類以上の分析種を含むイオン雲がイオン化源を出るとき、イオン雲を広げて、単一系中の第 1 の分析種及び第 2 の分析種のそれぞれに対して、十分な量の非ゼロデータ値を検出できるようにするために、セル圧力、軸方向電界強度、及び／またはサンプリング深さのいずれか 1 つ以上を変更することができる。例えば、広がったイオン雲の中の分析種がセルを出ると、第 1 の分析種が検出のために選択され、その後続いて、第 2 の分析種が検出のために選択され得る。第 1 の分析種イオン、次いで第 2 の分析種イオンを順次検出するこのプロセスは、第 1 の分析種イオン及び第 2 の分析種イオンを表す非ゼロデータ値を収集するために、過渡イベント全体にわたって繰り返されてもよい。次に、第 1 の分析種及び第 2 の分析種のそれぞれのデータ値に曲線を当てはめることを含む多数の方法を使用して、第 1 の分析種及び第 2 の分析種のそれぞれに対して強度曲線が生成され得る。単一系中に存在する第 1 の分析種及び第 2 の分析種のそれぞれの量を定量するために、生成した強度曲線のピーク高さ、ピーク面積、またはその両方が使用され得る。

【0137】

特定の例では、本明細書に記載された方法及びシステムを使用して第 1 の分析種及び第

2 の分析種を検出する前に、単一の分析種のみ信号またはデータ値が検出されるプレスキャンが実行され得る。図 1 1 A を参照すると、第 1 の分析種の曲線形状を求めるために、システムを単一分析種モードのみで動作させるプレスキャンが示されている。衝突反応セル圧力、軸方向電界電極電圧、及び／またはサンプリング深さのうちの 1 つ以上が変更される場合は、その変更が行われ得、それらの条件下で曲線の形状を求めるために、別のプレスキャン（図 1 1 B）が実行され得る。図 1 1 B に示すように、イオン雲が広がった後に、より多くの非ゼロデータ値が取得される。図 1 1 B から得られたプレスキャン曲線形状は、MS システムが複分析種モードで動作しているときに、第 1 の分析種の曲線形状を得るために使用され得る。図 1 2 A を参照すると、MS システムが複分析種モードで動作しているときの第 1 の分析種のデータ値が示されている。図に示すように、第 1 の分析種と第 2 の分析種との検出が切り替わるために、データに大きなギャップが生じている。第 2 の分析種のデータ値は示していない。プレスキャンモードで得られた曲線（図 1 1 B）を使用して、複分析種モードで得られたデータ値を当てはめることができる。図 1 2 B を参照すると、第 1 の分析種に対して単一分析種モードで得られたプレスキャン曲線は、複分析種モードで第 1 の分析種に対して得られたデータの強度曲線を生成するのに使用されている。単一分析種モードで求められたピーク形状は、MS システムが複分析種モードで動作しているときに、第 1 の分析種の欠測データ値の強度を推定するのに使用され、第 1 の分析種の強度曲線 1 2 1 0 を提供する。本方法論は、例えば、図 1 2 B の強度曲線 1 2 1 0 のピーク高さ、ピーク面積、またはその両方を用いて、単一系中の第 1 の分析種の量を正確に判定することを可能にする。同様の方法論を第 2 の分析種に対しても実施して、例えば単一系内にある過渡サンプル中の第 1 の分析種及び第 2 の分析種の両方の量を定量することができる。説明していないが、同様の方法論を用いて、単一系中に存在する 3 つ以上の分析種の量を定量することもできる。

【0138】

いくつかの実施形態では、図 1 1 A ～図 1 2 B を参照して使用される本方法論は、イオン雲の広幅化が必要とされない状況で使用することもできる。例えば、特定のサンプルは、長い過渡イベントを有する場合がありますが、したがって、十分な量の非ゼロデータ値を取得するためにイオン雲を広げる必要はない。レーザアブレーションによって形成された固体サンプルのブルーム、または電熱気化によって形成された蒸気プラグが MS システムに導入される場合、レーザアブレーションによって形成された固体サンプルのブルーム中、または電熱気化によって形成された蒸気プラグ中に存在する 2 種類以上の分析種を測定するために、イオン雲を広げる必要がない場合がある。これらのサンプルタイプが使用される場合、及び／またはサンプリング深さが一定の場合には、MS システムは、必要に応じて、加圧衝突反応セルなしで動作させることができる。他の構成では、衝突反応セルがあってもよいが、使用される電圧は、イオン雲を広げるようには設計されていない場合がある。あるいは、レーザアブレーションによって形成された固体サンプルのブルーム、または電熱気化によって形成された蒸気プラグが広い場合には、衝突反応セル電圧を使用して、必要に応じてイオン雲を狭め、または集束させてもよい。レーザアブレーションによって形成された固体サンプル中、または電熱気化によって形成された蒸気プラグ中の 2 種類以上の分析種を測定する場合は、MS システムが 2 種類以上の分析種の検出の間で切り替えられるので、データギャップが依然として存在することになる。レーザアブレーションによって形成された固体サンプル、または電熱気化によって形成された蒸気プラグから生成されたイオン雲は、2 つ以上の非ゼロデータ値を取得するために、そのままでも十分に広い場合がある。第 1 の分析種のプレスキャン曲線を生成するために、レーザアブレーションによって形成された固体サンプル、または電熱気化によって形成された蒸気プラグを用いた単一分析種モードでのプレスキャンが使用され得る。プレスキャン曲線は、MS システムが複分析種モードで動作しているときに、例えば、このプレスキャン曲線を使用して、第 1 の分析種に対して測定されなかった欠測データ値の強度を推定することによって、第 1 の分析種の強度曲線を生成するために使用され得る。第 2 の分析種のためのプレスキャン曲線は、MS システムが複分析種モードで動作しているときに、例えば、このプレス

キャン曲線を使用して、第2の分析種に対して測定されなかった欠測データ値の強度を推定することによって、第2の分析種の強度曲線を生成するために使用され得る。本方法論により、単一系中に存在する第1の分析種及び第2の分析種のそれぞれの量を定量するのに使用され得る2つの強度曲線（分析種ごとに1つ）を作成することが可能になる。説明していないが、レーザアブレーションによって形成された固体サンプルのブルーム中、または電熱気化によって形成された蒸気プラグ中に存在する3種類以上の分析種の量も、同様の方法論を使用して定量することができる。

【0139】

特定の実施形態では、本明細書に記載された方法及びシステムは、強度曲線をデータ値に当てはめること、プレスキャン曲線をデータ値に当てはめること、及び／または単一系中に存在する各分析種の量を求めることのためにプロセッサを使用してもよい。このようなプロセスは、ユーザの介入を必要とせずに、プロセッサによって自動的に実行され得る。例えば、プロセッサは、分析種強度曲線のピーク高さまたはピーク面積（またはその両方）を使用して、各分析種が単一系中にどれだけ存在するかを判定することができる。プロセッサは、例えば、ピーク高さまたはピーク面積（またはその両方）をシステム内（またはプロセッサ上）に格納された検量線と比較して、単一系中に存在する分析種のそれぞれの量を判定してもよい。ある構成では、プロセッサは、例えば、衝突反応セル電圧、軸方向電極電圧、サンプリング深さ、ポンプ、質量分析器、検出器などを制御するシステムを動作させるための例えばマイクロプロセッサ及び／または好適なソフトウェアを含む、1つ以上のコンピュータシステム及び／または共通のハードウェア回路に存在してもよい。一部の例では、衝突反応セルの圧力及び電圧、軸方向電界電極電圧、及び／またはサンプリング深さの動作または制御を可能にするために、MSシステム自体が、独自のプロセッサ、オペレーティングシステム、及びその他の機能をそれぞれ備えてもよい。プロセッサは、システムに一体化されていてもよく、またはシステムの構成要素に電気的に結合された1つ以上の付属品ボード、プリント回路ボード、もしくはコンピュータ上に存在していてもよい。プロセッサは、一般に、システムの他の構成要素からデータを受け取り、必要または所望に応じて様々なシステムパラメータを調節できるように、1つ以上のメモリユニットに電気的に結合される。プロセッサは、Unix（登録商標）、Intel PENTIUM（登録商標）タイププロセッサ、Motorola PowerPC、Sun UltraSPARC、Hewlett-Packard PA-RISCプロセッサ、またはその他の任意のタイプのプロセッサをベースとした汎用コンピュータの一部であってもよい。本技術の様々な実施形態に従って、1つ以上の任意のタイプのコンピュータシステムが使用され得る。さらに、本システムは、単一のコンピュータに接続されていてもよく、または通信ネットワークによって接続された複数のコンピュータの間で分散されていてもよい。ネットワーク通信を含む他の機能を実行することができ、本技術はいずれかの特定の機能または機能のセットを有することに限定されないことを理解されたい。様々な態様が、汎用コンピュータシステムで実行される専用ソフトウェアとして実装され得る。コンピュータシステムは、データを格納するためのディスクドライブ、メモリ、またはその他のデバイスなどの1つ以上の記憶装置に接続されたプロセッサを含み得る。メモリは、一般に、MSシステムの動作中に、プログラム、検量線、分析種強度曲線、及びデータ値を保存するために使用される。コンピュータシステムの構成要素は、1つ以上の（例えば、同じマシン内に組み込まれた構成要素間の）バス及び／または（例えば、別個の分散したマシン上に存在する構成要素間の）ネットワークを含み得る相互接続デバイスによって結合され得る。相互接続デバイスは、システムの構成要素間で交換すべき通信（例えば、信号、データ、命令）を提供する。本コンピュータシステムは、一般に、衝突反応セル圧力、軸方向電界強度及び／またはサンプリング深さを切り替えるための本システムの迅速な制御を可能にするために、例えば数ミリ秒、数マイクロ秒、またはそれ以下の処理時間内にコマンドを受信し及び／または発行することができる。例えば、コンピュータ制御を実施して、衝突反応セル内の圧力、衝突反応セル及び／または軸方向電界電極に供給される電圧などを制御することができる。プロセッサは、典型的には、例えば、直流

10

20

30

40

50

源、交流源、バッテリー、燃料電池、もしくは他の電源、または電源の組み合わせであり得る電源に電氣的に結合される。電源は、システムの他の構成要素によって共有され得る。本システムはまた、1つ以上の入力デバイス、例えば、キーボード、マウス、トラックボール、マイクロフォン、タッチスクリーン、手動スイッチ（例えば、オーバーライドスイッチ）、及び1つ以上の出力デバイス、例えば、印刷デバイス、ディスプレイ画面、スピーカを含んでもよい。さらに、システムは、コンピュータシステムを通信ネットワークに接続する1つ以上の通信インタフェースを（相互接続デバイスに加えて、またはその代替として）含んでもよい。システムはまた、システムに存在する様々な電気デバイスから受け取る信号を変換するために、好適な回路を含んでもよい。そのような回路は、プリント回路ボード上に存在してもよく、あるいは好適なインタフェース、例えばシリアルATAインタフェース、ISAインタフェース、PCIインタフェースなどを介して、または1つ以上の無線インタフェース、例えば、Bluetooth（登録商標）、Wi-Fi、近距離無線通信、もしくはその他の無線プロトコル及び／または無線インタフェースを介してプリント回路ボードに電氣的に結合される別個のボードまたはデバイス上に存在してもよい。

10

【0140】

特定の実施形態では、本明細書で説明されるシステムで使用されるストレージシステムは、一般に、プロセッサが実行すべきプログラムによって使用され得るソフトウェアのコードが格納され得るコンピュータ読み出し及びコンピュータ書き込みが可能な不揮発性記録媒体、またはプログラムが処理すべき媒体上もしくは媒体中に記憶された情報を含む。媒体は、例えば、ハードディスク、ソリッドステートドライブ、またはフラッシュメモリであってもよい。通常は、動作の際に、プロセッサは、データが不揮発性記録媒体から、媒体よりも高速なプロセッサによる情報へのアクセスを可能にする別のメモリに読み出されるようにする。このメモリは、一般に、ダイナミックランダムアクセスメモリ（DRAM）またはスタティックメモリ（SRAM）などの揮発性のランダムアクセスメモリである。このメモリは、ストレージシステム内またはメモリシステム内に設置され得る。プロセッサは、一般に、集積回路メモリ内のデータを処理し、次いで処理が完了した後に、データを媒体にコピーする。媒体と集積回路メモリ要素との間のデータ移動を管理するための様々な機構が知られており、本技術はそれに限定されない。また、本技術は、特定のメモリシステムまたはストレージシステムにも限定されない。特定の実施形態では、システムは、特別にプログラムされた専用ハードウェア、例えば、特定用途向け集積回路（ASIC）またはフィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）などを含む場合もある。本技術の態様は、ソフトウェア、ハードウェア、もしくはファームウェア、またはそれらの任意の組み合わせで実施されてもよい。さらに、そのような方法、作用、システム、システム要素、及びその構成要素は、上記のシステムの一部として、または独立した構成要素として実施されてもよい。特定のシステムは、一例として、本技術の様々な態様を実施し得る1つのタイプのシステムとして説明されているが、態様は、説明されたシステム上での実施に限定されないことを理解されたい。様々な態様が、異なるアーキテクチャまたは構成要素を有する1つ以上のシステム上で実施され得る。システムは、高水準コンピュータプログラミング言語を使用してプログラム可能な汎用コンピュータシステムを含んでもよい。システムはまた、特別にプログラムされた特殊用途のハードウェアを用いて実施されてもよい。本システムにおいて、プロセッサは、一般に、Intel Corporationから入手可能な広く知られたPentiumクラスプロセッサなどの市販のプロセッサである。他にも多くのプロセッサが市販されている。このようなプロセッサは通常、例えば、Microsoft Corporationから入手可能なWindows（登録商標）95、Windows 98、Windows NT、Windows 2000（Windows ME）、Windows XP、Windows Vista、Windows 7、Windows 8、もしくはWindows 10オペレーティングシステム、Appleから入手可能なMAC OS X、例えば、Snow Leopard、Lion、Mountain Lion、もしくはその他のバージョン

20

30

40

50

ン、Sun Microsystemsから入手可能なSolarisオペレーティングシステム、または様々なソースから入手可能なUNIX（登録商標）もしくはLinux（登録商標）オペレーティングシステムであり得るオペレーティングシステムを実行する。他の多くのオペレーティングシステムを使用してもよく、特定の実施形態では、コマンドまたは命令の単純なセットがオペレーティングシステムとして機能する場合がある。

【0141】

特定の例では、プロセッサ及びオペレーティングシステムは、高水準プログラミング言語でアプリケーションプログラムを記述し得るプラットフォームを共に定義し得る。本技術は、特定のシステムプラットフォーム、プロセッサ、オペレーティングシステム、またはネットワークに限定されないことを理解されたい。また、本開示の利点を考慮すれば、本技術は特定のプログラミング言語またはコンピュータシステムに限定されないことは、当業者には明らかであろう。さらに、他の適切なプログラミング言語及び他の適切なシステムを使用することも理解されたい。特定の例では、ハードウェアまたはソフトウェアを、認知アーキテクチャ、ニューラルネットワーク、または他の好適な実装を構築するように構成してもよい。必要に応じて、コンピュータシステムの1つ以上の部分を、通信ネットワークに結合された1つ以上のコンピュータシステム全体にわたって分散させてもよい。これらのコンピュータシステムはまた、汎用コンピュータシステムであってもよい。例えば、様々な態様は、1つ以上のクライアントコンピュータにサービス（例えば、サーバ）を提供するように、または分散型システムの一部として全体的なタスクを実行するように構成された1つ以上のコンピュータシステム間に分散させてもよい。例えば、様々な態様は、様々な実施形態に従って様々な機能を実行する1つ以上のサーバシステムの間に分散された構成要素を含むクライアントサーバシステムまたは多層システム上で実行されてもよい。これらの構成要素は、通信プロトコル（例えば、TCP/IP）を使用して通信ネットワーク（例えば、インターネット）を介して通信する、実行可能コード、中間コード（例えば、IL）、または解釈済みコード（例えば、Java（登録商標））であってもよい。また、本技術は、特定のシステムまたはシステムのグループでの実行に限定されないことも理解されたい。また、本技術は、特定のいかなる分散アーキテクチャ、ネットワーク、または通信プロトコルにも限定されないことを理解されたい。

【0142】

場合によっては、様々な実施形態が、例えばSQL、SmallTalk、Basic、Java（登録商標）、JavaScript、PHP、C++、Ada、Python、iOS/Swift、Ruby on Rails、またはC#（シーシャープ）などのオブジェクト指向プログラミング言語を使用してプログラムされてもよい。他のオブジェクト指向プログラミング言語を使用することもできる。あるいは、関数型プログラミング言語、スクリプトプログラミング言語、及び／または論理型プログラミング言語を使用してもよい。様々な構成を、プログラムされていない環境で実施することができる（例えば、ブラウザプログラムのウィンドウで表示したときに、グラフィカルユーザインタフェース（GUI）の一部をレンダリングし、またはその他の機能を実行する、HTML、XML、またはその他の形式で作成されたドキュメント）。特定の構成は、プログラムされた要素もしくはプログラムされていない要素、またはそれらの任意の組み合わせとして実装され得る。場合によっては、システムは、有線または無線のインタフェースを介して通信し、必要に応じてリモートでのシステムの操作を可能にする、モバイルデバイス、タブレット、ラップトップコンピュータ、またはその他のポータブルデバイスに存在するようリモートインタフェースを備えてもよい。

【0143】

特定の例では、プロセッサは、原子、分子、イオンなどに関する情報のデータベースを含むか、またはそのデータベースにアクセスすることができ、このデータベースは、このような種々の化合物の m/z 比、イオン化エネルギー、及び他の一般的な情報を含むことができる。このデータベースは、特定の衝突反応セル圧力、軸方向電界強度、及び／またはサンプリング深さのもとでの、対象の分析種イオンの一般的な曲線形状に関連するさら

10

20

30

40

50

なるデータを含んでもよい。例えば、様々な分析種のプレスキャン曲線を集めたものをデータベースに保存し、ユーザが各分析種のプレスキャンの必要なく、MSの複分析種モードでの分析種強度曲線を推定するのに使用できる。このような方法は、サンプルの量が限られている場合に特に好ましい場合がある。メモリに格納された命令は、システムのソフトウェアモジュールまたは制御ルーチンを実行することができ、それによって、制御可能なシステムのモデルが実質的に提供され得る。プロセッサは、データベースからアクセスされた情報を、プロセッサ内で実行される1つ以上のソフトウェアモジュールと共に使用して、質量分析計の様々な構成要素の制御パラメータまたは管理値を決定することができる。プロセッサは、制御命令を受信するための入力インタフェースと、質量分析計システムの様々なシステム構成要素にリンクされた出力インタフェースとを使用して、システム

10

の能動的な制御を実行することができる。例えば、プロセッサは、衝突反応セル内のガス圧力の制御、衝突反応セルに導入されるガスの性質の（衝突反応セルに流体的に結合されたガス源の変更による）制御、軸方向電界電極に供給される電圧の制御、及び／またはサンプリング深さの制御を行ってもよい。また、プロセッサは、衝突反応セルの上流または下流のイオン光学系に供給される任意の電圧を制御することもできる。

【0144】

特定の実施形態では、本明細書に記載されたセル及びシステムと共に使用される的確なイオン化源は、様々であってよい。代表的な構成では、イオン化源は、イオン化源に導入されたエアロゾル化されたサンプルから分析種イオンを生成するよう作動する。特定の質量分析アプリケーション、例えば金属の分析種、及びその他の無機分析種を含むアプリケーションでは、ICP-MSで達成され得る比較的高いイオン感度のために、質量分析計で誘導結合プラズマ（ICP）イオン源を使用して、分析を望ましく行うことができる。例えば、10億分の1未満のイオン濃度がICPイオン源で達成可能である。上記のように、従来の誘導結合プラズマイオン源では、一般に石英管である3本の同心管で構成されたトーチの端は、高周波電流が供給される誘導コイルによって形成された開口の内部に配置され得る。その場合、アルゴンガスの流れをトーチの最も外側の2つの管の間に導入してもよく、そこでアルゴン原子が誘導コイルの高周波磁場と相互作用して、アルゴン原子から電子が遊離され得る。この作用により、非常に高温のプラズマ、例えば、10,000ケルビンが生成され得る。このプラズマは、大部分がアルゴン原子で構成され、少量のアルゴンイオン及び自由電子を有する。その後、単一系が、例えば霧状の液体ミストとして、アルゴンプラズマに導入され得る。噴霧されたサンプルの液滴は蒸発し、液体に溶解している固体は原子に分解され、プラズマ内の非常に高い温度のために、最も緩く結合した電子がはぎ取られて、一価イオンが形成される。単一細胞、または単一ナノ粒子、または単一ナノ構造がプラズマに導入される場合、有機物質は完全に構成イオンまたは構成原子に分解され、単一細胞中、または単一ナノ粒子中、または単一ナノ構造中に存在する任意の元素種は、本明細書に記載された方法及びシステムを使用して検出され得る元素分析種イオンを形成する傾向がある。本明細書に記載されたセル及びシステムと共に、従来のICP源を使用することができるが、低流量プラズマ、容量結合プラズマなども、本明細書に記載されたセル及びシステムと共に使用することができる。それらを製造するのに使用される様々なプラズマ及びデバイスが、例えば、米国特許第7,106,438号、7,511,246号、7,737,397号、8,633,416号、8,786,394号、8,829,386号、9,259,798号、9,504,137号、及び9,433,073号に記載されている。

20

30

40

【0145】

特定の実施形態において、単一系中に存在する2種類以上の分析種を定量するために用いられるステップの概要を図13に示す。単一分析種モードでは、ステップ1310でサンプルが導入され、ステップ1312で第1の分析種に対してMS機器のスク্যানが行われる。本明細書で述べるように、一般にサンプルは単一系を含むが、レーザアブレーションによって形成された固体サンプルのプルーム、または電熱気化によって形成された蒸気プラグを提供するサンプルを用いることもできる。次に、ステップ1314で、第1の分

50

析種の検出値を使用して、第1の分析種のプレスキャン曲線を生成することができる。ステップ1311でサンプルが導入され、ステップ1313で第2の分析種に対してMS機器のスキャンが行われる。次に、ステップ1315で、第2の分析種の検出値を使用して、第2の分析種のプレスキャン曲線を生成することができる。必要に応じて、第3の分析種、第4の分析種などに対して、同様の方法でプレスキャン曲線を生成してもよい。次に、ステップ1320でサンプルが導入され、複分析種モードでは、ステップ1322で、最初に第1の分析種に対してMS機器のスキャンが行われる。ステップ1324で第1の分析種の値が検出される。次に、MS機器は、例えば、質量分析器内のロードセットに供給される電圧を切り替えることによって、ステップ1332で第2の分析種をスキャンするように構成されている。ステップ1334で、第2の分析種の値が検出される。次に、MS機器は、ステップ1342で切り替え戻されて、第1の分析種をスキャンする。別の第1の分析種の値が、ステップ1344で検出される。次に、MS機器は、ステップ1352で切り替え戻されて、第2の分析種をスキャンする。別の第2の分析種の値が、ステップ1354で検出される。このプロセスは、第1の分析種の「m」値と、第2の分析種の「n」値とが取得されるまで繰り返される。第1の分析種及び第2の分析種のそれぞれのデータ値のグラフ表示を、図13の下部のグラフに示す。ステップ1314で取得した第1の分析種のプレスキャン曲線の形状を使用して、第1の分析種の強度曲線1380を生成することができ、ステップ1315で取得した第2の分析種のプレスキャン曲線の形状を使用して、第1の分析種の強度曲線1390を生成することができる。例えば、第1の分析種に対して得られたデータ値を使用して、第1の分析種の強度曲線を生成するために、第1の分析種のプレスキャン曲線を表す方程式を使用してもよい。同様に、第1の分析種に対して得られたデータ値を使用して、第2の分析種の強度曲線を生成するために、第2の分析種のプレスキャン曲線を表す方程式を使用してもよい。第1の分析種及び第2の分析種に対して生成された強度曲線は、比較のために両方が図14に示されている。強度曲線1380、1390のそれぞれのピーク高さ、ピーク面積、またはその両方を使用して、例えば、ピーク高さ、ピーク面積、またはその両方を検量線と比較して、単一系中に存在する第1の分析種及び第2の分析種の量を求めることによって、サンプル中に存在する第1の分析種及び第2の分析種の量を求めることができる。本明細書で述べるように、第1の分析種及び第2の分析種のそれぞれに対して不十分な量の非ゼロデータ値が取得された場合は、サンプリング深さ、軸方向電界強度、及び衝突反応セル圧力のうちの1つ以上を、イオン雲を広げるために変更してもよい。その場合、図13に示す方法論は、サンプル中に存在する第1の分析種及び第2の分析種の量を定量するために、新しい条件下で繰り返され得る。

【0146】

本明細書で述べるように、質量分析計システムの的確な構成は、分析すべき特定のサンプルに応じて異なり得る。ある場合には、図15Aを参照すると、質量分析計は、質量分析器1510に流体的に結合されたイオン化源1505を備える。例えば、レーザアブレーションによって形成された固体サンプルのブルーム、または電熱気化によって形成された蒸気プラグを提供するサンプルについては、衝突反応セルが必要とされないもので、生成されたイオン雲は十分に広いものであり得、したがって、そのような衝突反応セルはMSシステム1500内に存在しない。しかしながら、必要に応じて、干渉を除去するために、及び／または要望どおりにサンプルを反応ガスまたは衝突ガスにさらすために、1つ以上の衝突反応セル（図15BのMSシステム1520にある衝突反応セル1525など）が存在してもよい。一部の例では、MSシステム1530は、図15Cに示すように、質量分析器1510に流体的に結合された検出器1535を備えてもよい。本明細書で述べるように、必要に応じて、衝突反応セル1525の上流または下流（またはその両方）に、イオン光学系があってもよい。さらに、図15A～図15Cに示すシステムには、1つ以上のイオン偏向器、インタフェース、スキマーなどがあってもよい。さらに、噴霧器、エアロゾル器、注入器などのサンプル導入デバイスが存在してもよい。必要に応じて、質量分析計は、例えばガスクロマトグラフまたは高速液体クロマトグラフを含む1つ以上の

クロマトグラフデバイスにつながれてもよい。

【0147】

ある構成では、本明細書に記載された質量分析計のイオン化源は、様々であってもよく、事例となるイオン化源は、誘導結合プラズマ、容量結合プラズマ、電子衝撃源、マトリックス支援レーザー脱離イオン化源、エレクトロスプレーイオン化源、熱イオン化、アーク、スパーク、炎、及びその他のイオン化源を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本明細書に記載された質量分析計で使用される質量分析器は、様々であってもよく、事例となる質量分析器は、シングル四重極、デュアル四重極、トリプル四重極、磁場セクタ、二重集束、四重極イオントラップ、サイクロトロン、及びその他の質量分析器を含むが、これらに限定されない。一部の例では、本明細書に記載された質量分析計で使用される的確な検出器は、様々であってもよく、事例となる検出器は、ファラデーカップ、電子増倍管、シンチレーションプレート、マルチチャンネルプレート、マイクロチャンネルプレート、マイクロアレイ、及び質量分析計で一般的に使用されるその他の検出器を含むが、これらに限定されない。

【0148】

特定の実施形態では、本明細書に記載された方法及びシステムを使用して分析することができる単一系の性質は様々であってもよい。単一系がナノ材料を含む場合、このナノ材料は、1種類、2種類、3種類、または3種類以上の分析種と配位結合する、化学結合する、またはその他の方法で相互作用する分子構造を含んでもよい。絶対に必要ではないが、ナノ材料は、約1～約100ナノメートルの大きさである（または約1～約100ナノメートルの1つの寸法を有する）傾向があり、周囲の界面層、表面剤、キャッピング剤などを構成してもよい。ナノ構造はナノ粒子に似ているが、ナノスケールレベルではない1つ以上の寸法を有する場合がある。例えば、ナノテクスチャ加工された表面は、ナノスケールレベルの1つの寸法を有し得る。ナノチューブは、ナノスケールレベルの2つの寸法を有し得る。ナノ粒子は、一般に、ナノスケールレベルの3つの寸法を有する。本明細書に記載された方法を使用して分析することができる、事例となるナノ材料としては、ナノフィルム、ナノケージ、ナノスフェア、ナノロッド、ナノボックス、ナノクラスター、ナノカップ、ナノファブリック、ナノフォーム、ナノメッシュ、ナノフラワー、ナノフレーク、ナノコンポジット、ナノホール、ナノピラー、ナノピン、ナノピンフィルム、ナノプレートレット、ナノリボン、ナノシート、ナノホイール、ナノチップ、ナノワイヤー、量子ドット、自己組織化ナノ材料、及びナノ材料を含む薄膜が含まれるが、これらに限定されない。

【0149】

一部の例では、マイクロ粒子及びマイクロ構造などのマイクロ材料を、本明細書に記載されている方法を使用して分析することができる。マイクロ材料は、一般に、100nm～100ミクロンの大きさの1つ以上の寸法を有する。特定の生体細胞は、マイクロ材料と考えられる適切な大きさを含み得る。マイクロ粒子は、一般にマイクロスケールレベルの3つの寸法を有しており、セラミック粒子、ガラス粒子、ポリマー粒子、ダスト粒子、及び砂糖、小麦粉などの食物粒子を含み得る。マイクロ材料は、本明細書に記載された方法及びシステムを使用して検出できる1種類、2種類、3種類、または3種類以上の分析種を含むことが多い。例えば、セラミック、ガラス、またはポリマーのマイクロスフェア（ポリエチレン、ポリプロピレン、及びポリスチレンのマイクロスフェアなど）は、多くの場合、2種類以上の分析種を様々な量で含む。中空マイクロスフェアは、治療剤または生物学的薬剤などの医薬品をカプセル封入するための送達剤として使用することができる。または特定のプラスチック材料の密度を低下させるために使用することができる。反射性マイクロスフェアを塗料に添加して、光の反射率を高めることができる。透明なマイクロスフェアは、化粧品業界で、しわやシミを隠すためのフィラー剤またはテクスチャリング剤として使用されることが多い。

【0150】

本明細書に記載された方法を使用して2種類以上の分析種の定量のために単一の生体細

胞または生体系が使用される例では、生体細胞は、細菌細胞、真菌細胞、植物細胞、原生
 生物細胞、動物細胞、またはウイルスであってもよい。細胞が細菌細胞である場合、細菌
 細胞は、Acidobacteria、Actinobacteria、Aquific
 ae、Armatimonadetes、Bacteroidetes、Caldise
 rica、Chlamydiae、Chlorobi、Chloroflexi、Chr
 ysiogenetes、Cyanobacteria、Deferribactere
 s、Deinococcus-Thermus、Dictyoglomi、Elusim
 icrobia、Fibrobacteres、Firmicutes、Fusobac
 teria、Gemmatimonadetes、Lentisphaerae、Nit
 rospirae、Planctomycetes、Proteobacteria、S 10
 pirochaetes、Synergistetes、Tenericutes、Th
 ermodesulfobacteria、Thermotogae、またはVerru
 comicrobia門のうちの1つ以上に由来する細胞であってもよい。分析可能な細
 菌細胞の実例となる綱、目及び／または科には、Acidobacteria、Blas
 tocatellia、Holophagae、Rubrobacteria、Ther
 moleophilia、Coriobacteria、Acidimicrobi
 a、Nitriliruptoria、Actinobacteria、Aquific
 ales、Aquificaceae、Hydrogenothermaceae、De
 sulfurobacteriales、Desulfurobacteriaceae 20
 、Thermosulfidibacter、Fimbriimonadia、Arma
 timonadia、Chthonomonadetes、Rhodothermia、
 Rhodothermales、Balneolia、Balneolales、Cyt
 ophagia、Cytophagales、Sphingobacteria、Sph
 ingobacteriales、Chitinophagia、Chitinopha
 gales、Bacteroidia、Bacteroidales、Flavobac
 teria、Flavobacteriales、Caldiseriacaceae、
 Chlamydiales、Chlamydiaceae、Candidatus、Cl
 avichlamydiaceae、Parachlamydiales、Cribla
 mydiaceae、Parachlamydiaceae、Simkaniaceae
 、Waddliaceae、Candidatus Piscichlamydia、C 30
 andidatus Actinochlamydiaceae、Candidatus
 Parilichlamydiaceae、Candidatus Rhabdoch
 lamydiaceae、Ignavibacteria、Ignavibacteri
 ales、Ignavibacteriaceae、Ignavibacterium、
 Melioribacter、Chlorobea、Chlorobiales、Chl
 orobiaceae、Ancalochloris、Chlorobaculum、C
 hlorobium、Chloroherpeton、Clathrochloris、
 Pelodictyon、Prosthecochloris、Thermoflexi
 a、Dehalococcoidia、Anaerolineae、Ardentica
 tenia、Caldilineae、Ktedonobacteria、Thermo 40
 microbia、Chloroflexia、Chrysiogenetes、Chr
 ysiogenales、Chrysiogenaceae、Chroococcale
 s、Chroococcidiopsidales、Gloeobacteriales、
 Nostocales、Oscillatoriales、Pleurocapsale
 s、Spirulinales、Synechococcales、Incertae
 sedis、Deferribacterale、Deferribacteracea
 e、Deinococcales、Deinococcaceae、Trueperac
 eae、Thermales、Thermaceae、Dictyoglomales、
 Dictyoglomaceae、Elusimicrobia、Endomicrob
 ia、Blastocatellia、Chitininspirillia、Chiti 50

nivibronia、Fibrobacteria、Bacilli、Bacillales、Lactobacillales、Clostridia、Clostridiales、Halanaerobiales、Natranaerobiales、Thermoanaerobacterales、Erysipelotrichia、Erysipelotrichales、Negativicutes、Selenomonadales、Thermolithobacteria、Fusobacteriia、Fusobacteriales、Leptotrichiaceae、Seballa、Sneathia、Streptobacillus、Leptotrichia、Fusobacteriaceae、Cetobacterium、Fusobacterium、Ilyobacter、Propionigenium、Psychrilyobacter、Longimicrobia、Gemmatisimonadetes、Oligosphaeria、Lentisphaeria、Nitrospiria、Nitrospirales、Nitrospiraceae、Phycisphaerae、Planctomycetacia、Alphaproteobacteria、Betaproteobacteria、Hydrogenophilalia、Gammaproteobacteria、Acidithiobacillia、Deltaproteobacteria、Epsilonproteobacteria and Oligoflexia、Spirochaetia、Brachyspirales、Brachyspiraceae、Brevinematales、Brevinemataceae、Leptospirales Leptospiraceae、Spirochaetales、Borreliaceae、Spirochaetaceae、Sarpulinaceae、Synergistia、Synergistales、Synergistaceae、Mollicutes、Thermodesulfobacteria、Thermodesulfobacteriales Thermodesulfobacteriaceae、Thermotogae、Kosmotogales、Kosmotogaceae、Mesoaciditogales、Mesoaciditogaceae、Petrotogales、Petrotogaceae、Thermotogales、Thermotogaceae、Fervidobacteriaceae、Candidatus Epixenosoma、Lentimonas、Methyloacida、Methylacidimicrobium、Methylacidiphilales、Spartobacteria、Opitutae、またはVerrucomicrobiae由来のものが含まれるが、これらに限定されない。これらの綱、目、及び科の範囲内の様々な属及び種を、本明細書に記載されている方法及びシステムを使用して、分析のために選択することができる。

【0151】

細胞が真菌細胞である場合、真菌細胞は、Blastocladiomycota、Chytridiomycota、Glomeromycota、Microsporidia、Neocallimastigomycota、Dikarya (inc. Deuteromycota)、Ascomycota、Pezizomycotina、Saccharomycotina、Taphrinomycotina、Basidiomycota Agaricomycotina、Pucciniomycotina、Ustilaginomycotina、Entomophthoromycotina、Kickxellomycotina、Mucoromycotina、またはZoopagomycotinaの門及び亜門のうちの1つ以上に由来するものであってもよい。分析可能な真菌細胞の実例となる綱、目及び／または科には、Blastocladiomycetes、Blastocladales Blastocladiaceae、Catenariaceae、Coelomomycetaceae、Physodermataceae、Sorochytriaceae、Chytridiomycetes、Chytridiales、Cladochytriales、Rhizophydiales、Polychytriales、Spizellomycetale

s, Rhizophlyctidales, Lobulomycetales, Gromochytriales, Mesochytriales, Synchytriales, Polyphagales, Monoblepharidomycetes, Monoblepharidales, Harpochytriales, Hyaloraphidiomycetes, Hyaloraphidiales, Glomeromycetes, Archaeosporales, Diversisporales, Glomerales, Paraglomerales, Nematophytales, Metchnikovella, Metchnikovellida Amphiacanthidae, Metchnikovellidae, Microsporea, Cougourdeliidae, Facilisporidae, Heterovesiculidae, Myosporidae, Nadelsporidae, Neonosemoidiidae, Ordosporidae, Pseudonosematidae, Telomyxidae, Toxoglugeidae, Tubulinosematidae, Haplophasea, Chytridiopsida, Chytridiopsidae, Buxtehudiidae, Enterocytozoonidae, Burkeidae, Hesseidae, Glugeida, Glugeidae, Gurleyidae, Encephalitozoonidae, Abelsporidae, Tuzetiidae, Microfilidae, Unikaryonidae, Dihaplophasea, Meiodihaplophasida, Thelohanioidea, Thelohanidae, Duboscqiidae, Janacekiidae, Perezidae, Striatosporidae, Cylindrosporidae, Burenelloidea, Burenellidae, Amblyosporoidea, Amblyosporidae, Dissociodihaplophasida, Nosematoidea, Nosematidae, Ichthyosporidiidae, Caudosporidae, Pseudopleistophoridae, Mrazekiidae Culicosporoidea, Culicosporidae, Culicosporellidae, Golbergiidae, Spragueidae Ovavesiculoides, Ovavesiculidae, Tetramicridae, Rudimicrospora, Minisporae, Minisporida, Metchnikovella, Metchnikovellida, Polaroplasta, Pleistophoridae, Pleistophorida, Disporae, Unikaryotia, Diplokaryotia, Neocallimastigomycetes, Neocallimastigales, Neocallimastigaceae Pezizomycotina, Arthoniomycetes, Coniocybomycetes, Dothideomycetes, Eurotiomycetes, Geoglossomycetes, Laboulbeniomycetes, Lecanoromycetes, Leotiomycetes, Lichinomycetes, Orbiliomycetes, Pezizomycetes, Sordariomycetes, Xylonomycetes Lahmiales, Itchiclahmadion, Tribliidiales, Saccharomycotina, Saccharomycetes, Taphrinomycotina Archaeorhizomyces, Neoelectromycetes, Pneumocystidomycetes, Schizosaccharomycetes, Taphrinomycetes, Arthoniomycetes, Coniocybomycetes, Dothideomycetes, Eurotiomycetes, Geoglossomycetes, Laboulbeniomycetes, Lecanoromycetes, Leotiomycetes, Lichinomycetes, Orbiliomycetes, Pezizomycetes, Sordariomycetes, Xylonomycetes, Lahmiales, Medeolariales, Tribliidiales, Sac

charomycetales、Ascoideaceae、Cephaloascaceae、Debaryomycetaceae、Dipodascaceae、Endomycetaceae、Lipomycetaceae、Metschnikowiaceae、Phaffomycetaceae、Pichiaceae、Saccharomycetaceae、Saccharomycodaceae、Saccharomycopsidaceae、Trichomonascaceae、Archaeorhizomycetes、Neolectomycetes、Pneumocystidomycetes、Schizosaccharomycetes、Taphrinomycetes、Agaricomycotina、Pucciniomycotina、Ustilaginomycotina、Wallemiomycetes、Tremellomycetes、Dacrymycetes、Agaricomycetes、Agaricostilbomycetes、Atractiellomycetes、Classiculomycetes、Cryptomycocolacomycetes、Cystobasidiomycetes、Microbotryomycetes、Mixiomycetes、Pucciniomycetes、Tritirachiomycetes、Exobasidiomycetes、Ceraceosorales、Doassansiales、Entylomatales、Exobasidiales、Georgefischeriales、Microstromatales、Tilletiales、Ustilaginomycetes、Urocystales、Ustilaginales、Malasseziomycetes、Malassezi
oales、Moniliellomycetes、Moniliellales、Basidiobolomycetes、Neozygitomycetes、Entomophthoromycetes、Asellariales、Dimargaritales、Harpellales、Kickxellales、Mortierellomycetes、Mortierellales、Mucoromycetes、Mucorales、またはEndogonales由来のものが含まれるが、これらに限定されない。これらの綱、目、及び科の範囲内の様々な属及び種を、本明細書に記載されている方法及びシステムを使用して、分析のために選択することができる。

【0152】

細胞が植物細胞である場合、植物細胞は、Nematophytes、Chlorophyta、Palmophyllales、Prasinophyceae、Nephroselmidophyceae、Pseudoscourfieldiales、Pyramimonadophyceae、Mamiellophyceae、Scourfieldiales、Pedinophyceae、Chlorodendrophyceae、Trebouxiophyceae、Ulvophyceae、Chlorophyceae、Streptophyta、Chlorokybophyta、Mesostigmatophyta、Klebsormidiophyta、Charophyta、Chaetosphaeridiales、Coleochaetophyta、Zygnematophyta、またはEmbryophytaの門及び亜門のうちの1つ以上に由来するものであってもよい。分析可能な植物細胞の実例となる綱、目、科、及び属には、Nematothallus、Cosmochlaina、Nematophytaceae、Nematoplexus、Nematasketum、Prototaxites、Ulvophyceae、Trebouxiophyceae、Chlorophyceae、Chlorodendrophyceae、Mamiellophyceae、Nephroselmidophyceae、Palmophyllales、Pedinophyceae、Prasinophyceae、Pseudoscourfieldiales、Pyramimonadophyceae、Scourfieldiales、Palmocladhrus、Palmophyllum、Verdigellas、Prasinococcales、Prasinophyceae incertae sedis、Pseudoscourfieldiales、Pyra

mimonadales、Nephoselmis、Pycnococcaceae、Scourfieldiaceae、Pedinomonas、Resultor、Marsupiomonas、Chlorochtridion tuberculatum、Chlorellales、Prasiolales、Trebouxiales、Bryopsidales、Cladophorales、Dasycladales、Oltmannsiellopsidales、Scotinosphaerales、Trentepohliales、Ulotrichales、Ulvaes、Chaetopeltidales、Chaetophorales、Chlamydomonadales、Chlorococcales、Chlorocystidales、Microsporales、Oedogoniales、Phaeophilales、Sp 10
haeropleales、Tetrasporales、Chlorokybus、Mesostigmatophyceae、Entransia、Hormidiella、Interfilum、Klebsormidium、Mesostigmatophyceae、Klebsormidiophyceae、Zygnematophyceae、Zygnematales Desmidiaceae、Charophyceae、Charales、Chlorokybophyceae、Coleochaetales、Polychaetophora、Chaetosphaeridium、Coleochaetophyceae、Zygnematales、Desmidiaceae、Bryophytes、Marchantiophyta、Bryophyta、Anthocerotophyta、Horneophytopsida、Tracheoph 20
ytes、Rhyniophyta、Zosterophyllophyta、Lycopodiophyta、Trimerophytophyta、Pteridophyta、Spermatophytes、Pteridospermatophyta、Pinophyta、Cycadophyta、Ginkgophyta、Gnetophyta、またはMagnoliophyta由来のものが含まれるが、これらに限定されない。これらの綱、目、科、及び属の範囲内の様々な種を、本明細書に記載されている方法及びシステムを使用して、分析のために選択することができる。

【0153】

一部の例では、植物細胞小器官中の1つ以上の分析種は、本明細書に記載された方法及びシステムを使用して定量することができる。例えば、植物細胞小器官は、植物細胞核、核膜、核膜、小胞体、リボソーム、ミトコンドリア、液胞、葉緑体、細胞膜、または細胞壁を含み得るが、これらに限定されない。植物細胞小器官は、細胞の他の材料から分離することができるので、単離された植物細胞小器官の分析種を定量することができる。

【0154】

細胞が動物細胞である場合、動物細胞は、胚性幹細胞、成体幹細胞、組織特異的幹細胞、間葉系幹細胞、人工多能性幹細胞、上皮組織細胞、結合組織細胞、筋組織細胞、または神経組織細胞であってもよい。動物細胞は、外胚葉、内胚葉または中胚葉に由来し得る。外胚葉由来細胞には、皮膚細胞、下垂体前葉細胞、末梢神経系細胞、神経内分泌細胞、歯、眼細胞、中枢神経系細胞、上皮細胞、及び松果腺細胞が含まれるが、これらに限定されない。内胚葉由来細胞には、呼吸細胞、胃細胞、腸細胞、肝細胞、胆嚢細胞、膵臓外分泌細胞、ランゲルハンス島細胞、甲状腺細胞、及び尿路上皮細胞が含まれるが、これらに限定されない。中胚葉由来細胞には、骨軟骨前駆細胞、筋線維芽細胞、血管芽細胞、ストローマ細胞、Macula densa細胞、間質細胞、テロサイト、有足細胞、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞、顆粒膜細胞、ペグ細胞、生殖細胞、造血幹細胞、リンパ系細胞、骨髓細胞、内皮前駆細胞、内皮コロニー形成細胞、内皮幹細胞、血管芽細胞／中胚葉性血管芽細胞、周皮細胞、及び壁細胞が含まれるが、これらに限定されない。

【0155】

ある場合には、動物細胞の細胞小器官が動物細胞の他の成分から単離され、次いで、単離された動物細胞小器官中の2種類以上の分析種が、本明細書に記載された方法及びシステムを使用して定量される。例えば、単離された細胞小器官は、動物細胞核、核膜、核膜 40

10

20

30

40

50

、小胞体、筋小胞体、リボソーム、ミトコンドリア、液胞、リソソーム、または細胞膜を含み得るが、これらに限定されない。

【0156】

ウイルスが分析される場合、ウイルスは、例えば、二本鎖DNAウイルス、一本鎖DNAウイルス、二本鎖RNAウイルス、一本鎖プラス鎖RNAウイルス、一本鎖マイナス鎖RNAウイルス、一本鎖RNA逆転写ウイルス（レトロウイルス）、または二本鎖DNA逆転写ウイルスであってもよい。様々な特定のウイルスには、Papovaviridae、Adenoviridae、Herpesviridae、Herpesvirales、Ascoviridae、Ampullaviridae、Asfarviridae、Baculoviridae、Fuselloviridae、Globuloviridae、Guttaviridae、Hytrosaviridae、Iridoviridae、Lipothrixviridae、Nimaviridae、Poxviridae、Tectiviridae、Corticoviridae、Sulfolobus、Caudovirales、Corticoviridae、Tectiviridae、Ligamenvirales、Ampullaviridae、Bicaudaviridae、Clavaviridae、Fuselloviridae、Globuloviridae、Guttaviridae、Turriviridae、Ascovirus、Baculovirus、Hytrosaviridae、Iridoviridae、Polydnaviruses、Mimiviridae、Marseillevirus、Megavirus、Mavirus、**ヴィロファージ**、**Sputnik** **ヴィロファージ**、Nimaviridae、Phycodnaviridae、**プレオリポウイルス**、Plasmaviridae、Pandoraviridae、Dinodnavirus、Rhizidiovirus、Salterprovirus、Sphaerolipoviridae、Anelloviridae、Bidnaviridae、Circoviridae、Geminiviridae、Genomoviridae、Inoviridae、Microviridae、Nanoviridae、Parvoviridae、Spiraviridae、Amalgaviridae、Birnaviridae、Chrysoviridae、Cystoviridae、Endornaviridae、Hypoviridae、Megabirnaviridae、Partitiviridae、Picobirnaviridae、Quadriviridae、Reoviridae、Totiviridae、Nidovirales、Picornavirales、Tymovirales、Mononegavirales、Bornaviridae、Filoviridae、Mymonaviridae、Nyamiviridae、Paramyxoviridae、Pneumoviridae、Rhabdoviridae、Sunviridae、Anphevirus、Arlivirus、Chengtivirus、Crustavirus、Wastrovirus、Bunyavirales、Feraviridae、Fimoviridae、Hantaviridae、Jonviridae、Nairoviridae、Peribunyaviridae、Phasmaviridae、Phenuiviridae、Tospoviridae、Arenaviridae、Ophioviridae、Orthomyxoviridae、Deltavirus、**Taastrop** **ウイルス**、Alpharetrovirus、**トリ白血病ウイルス**；**ラウス肉腫ウイルス**、Betaretrovirus、**マウス乳癌ウイルス**、**Gamma** **retrovirus**、**マウス白血病ウイルス**、**ネコ白血病ウイルス**、**ウシ白血病ウイルス**、**ヒトTリンパ球向性ウイルス**、Epsilonretrovirus、**ウォールアイ皮膚肉腫ウイルス**、Lentivirus、**ヒト免疫不全ウイルス1型**、**サル及びネコ免疫不全ウイルス**、Spumavirus、**サル泡沫状ウイルス**、Orthoretrovirinae、Spumaretrovirinae、Metaviridae、Pseudoviridae、Retroviridae、Hepadnaviridae、またはCaulimoviridaeが含まれるが、これらに限定されない。こ

これらの網、目、科、及び属の範囲内の様々な種を、本明細書に記載されている方法及びシステムを使用して、分析のために選択することができる。

【0157】

また、本明細書に記載された方法及びシステムは、コロイド中に存在する1種類、2種類、3種類、または3種類以上の分析種を測定するために使用することもできる。コロイドは、液体媒体中に分散された固体粒子の混合物を含み得る。固体粒子は、一般に、液体媒体に不溶であるが、液体媒体中に分散し、または懸濁したままである。コロイドの個々の固体粒子を、2種類以上の分析種の分析／検出に用いることができ、または固体粒子の混合物を、2種類以上の分析種の分析／検出に用いることができる。コロイドは、シェービングクリーム、ホイップクリーム、発泡スチロール、軽石、寒天、ゼラチン、ゼリー、ハンドクリーム、牛乳、マヨネーズ、顔料インク、血液、タバコ、雲状物、エアロゲル、ヒドロゲル、特定のケイ酸塩及びガラス、ならびに類似の材料を含む様々な素材において、食品科学、化粧品、及びパーソナルケア産業で普及している。

10

【0158】

本明細書に記載された態様、実施形態、及び構成のいくつかをさらに示すために、特定の具体的な実施例を説明する。

【0159】

実施例1

図16を参照すると、過渡イベントの検出値が、単一分析種に対して完全に捕捉されたグラフが示されている。検出値にギャップがないため、過渡サンプル中に存在する単一の分析種の量を定量するための曲線を生成することができる。曲線のピークの高さ、もしくはピークの面積、またはその両方を使用して、サンプル中に存在する単一分析種の量を求めることができる。図16に示すように、このような過渡イベントの持続時間は、400マイクロ秒から数ミリ秒までの範囲の時間であり得る。このような速い過渡イベントは、単一分析種モードでは容易に処理して定量することができるが、過渡サンプル中の2種類以上の分析種の分析については、順次的な質量分析器が、あるアナライトから別のアナライトに切り替わりがあるために、定量化が困難になる場合がある。

20

【0160】

実施例2

図17を参照すると、衝突反応セルにガスが導入されてセルを加圧するシミュレーションが示されている。衝突反応セルを加圧することにより、ガスとのイオン衝突を誘発して、イベントを低速にし、イベントの持続時間を長くする。軸方向電界強度を、ガスの密度／流量と併せて変更して、過渡イベントを複数回（少なくとも2回以上）サンプリングすることができる点まで、イベントの持続時間を長くすることができる。図17に示すように、350マイクロ秒のシミュレートされたデータギャップ（これは、第2の分析種に切り替えてスキャン／検出を行い、切り替え戻すのにかかる時間であり得る）が想定される場合であっても、第1の分析種に対して1つ以上の非ゼロ検出値が得られる。このシミュレーションでは、衝突反応セルに導入された0.5 mL／分のガス（NH₃）、及び軸方向電極に供給された+50 Vを使用した。

30

【0161】

実施例3

別のシミュレーションを行って、欠測検出値のギャップを伴う捕捉した検出値に、強度曲線を当てはめた。図18に示すように、複分析種モードで捕捉した検出値（データ点が欠落している捕捉イベントとしてラベル付けされる）に、強度曲線を当てはめることができる。強度曲線の形状は、少なくとも部分的には、単一分析種モードで得られた曲線の形状に基づいてもよいし、または適切な曲線を捕捉したデータ点に当てはめることに基づいてもよい。

【0162】

本明細書に開示された例の要素を紹介する際に、冠詞「a」、「an」、「the」、及び「said」は、1つ以上の要素が存在することを意味することが意図されている。

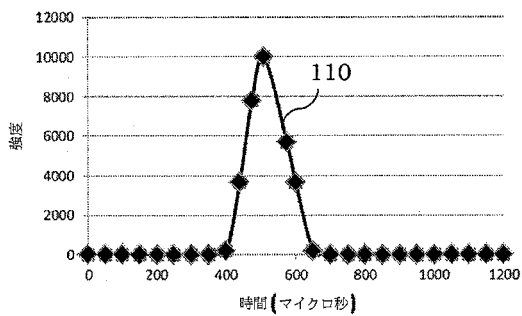
40

「備える」、「含む」、及び「有する」という用語は、非制限的であることを意図しており、記載された要素以外の追加の要素が存在し得ることを意味する。本開示の利点を考慮すれば、本例の様々な構成要素を、他の例の様々な構成要素と交換または置換し得ることが、当業者によって認識されるであろう。

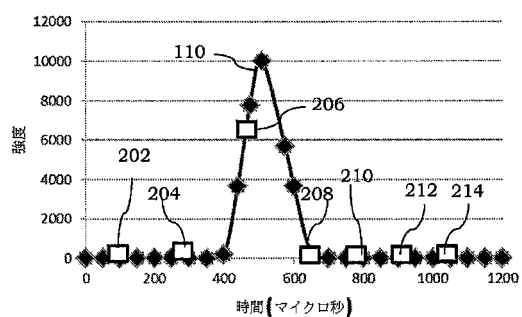
【0163】

以上、特定の態様、構成、実施例、及び実施形態について説明してきたが、本開示の利点を考慮すると、開示された説明的な態様、構成、実施例、及び実施形態の追加、置換、修正、及び変更が可能であることを、当業者であれば認識されるであろう。

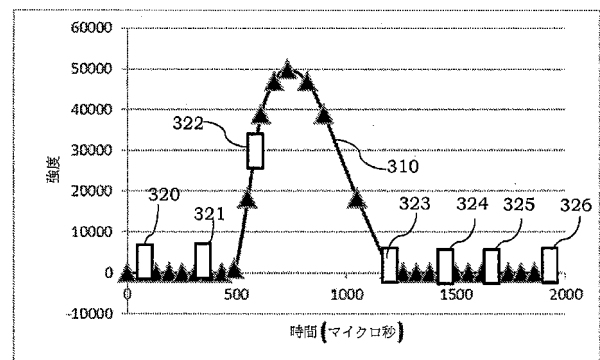
【図 1】



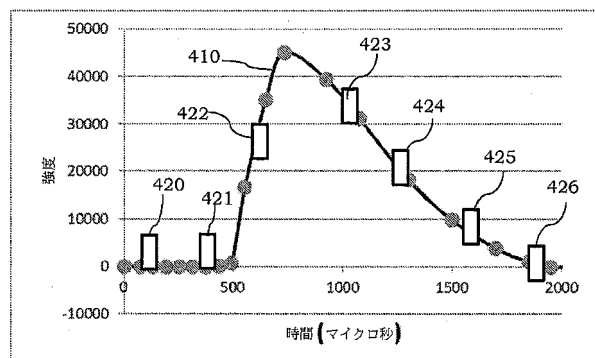
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図 5】

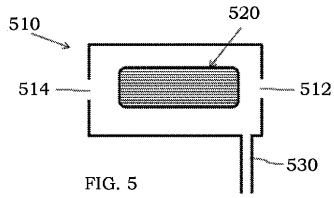
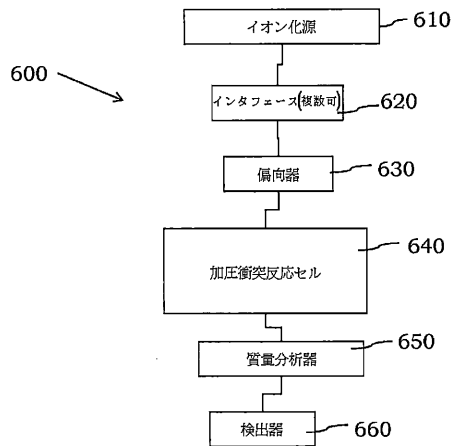


FIG. 5

【図 6】



【図 7 A】

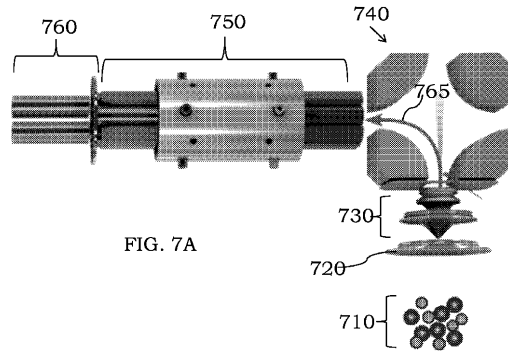


FIG. 7A

【図 7 B】

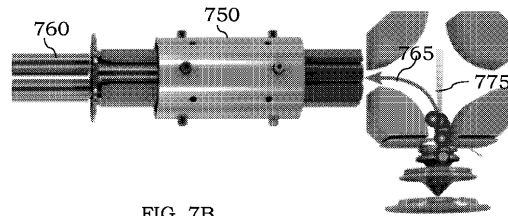


FIG. 7B

【図 7 C】

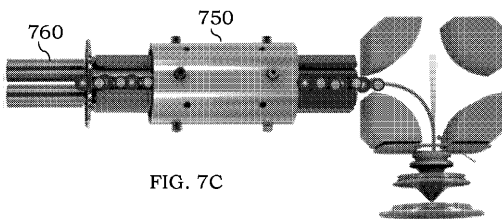
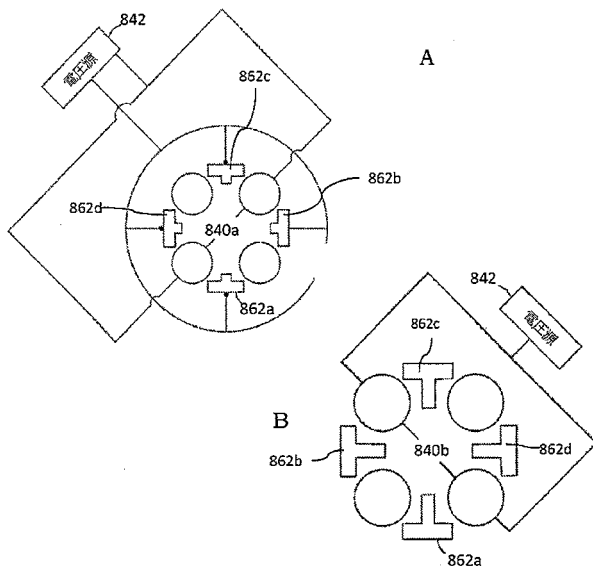
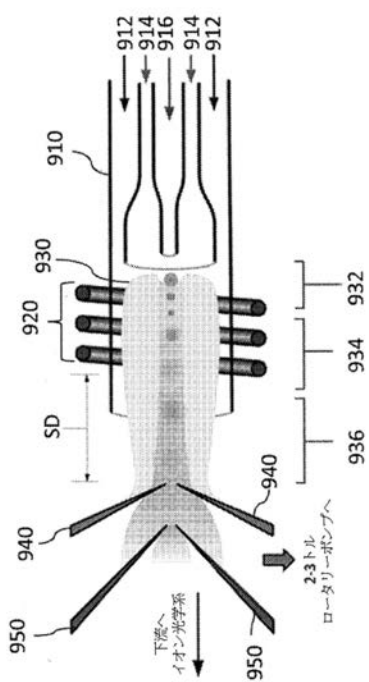


FIG. 7C

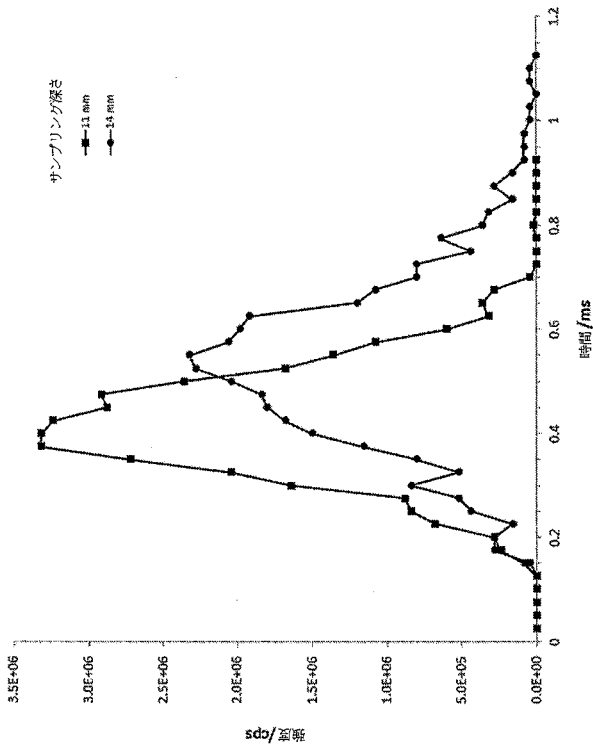
【図 8】



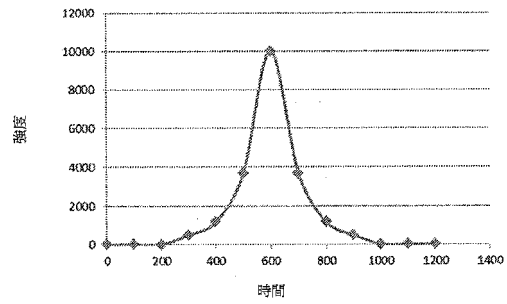
【図 9】



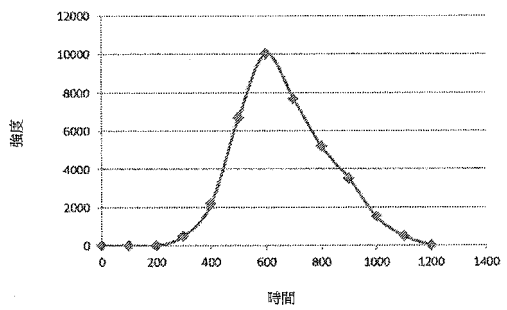
【図 10】



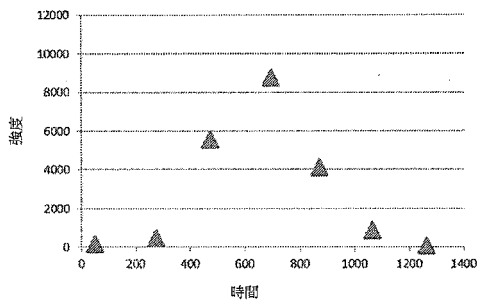
【図 11 A】



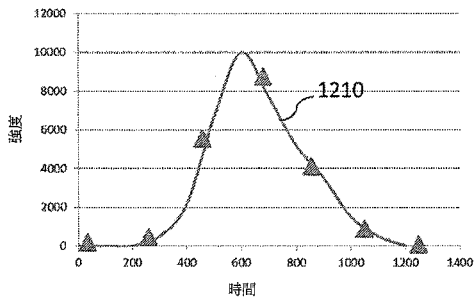
【図 11 B】



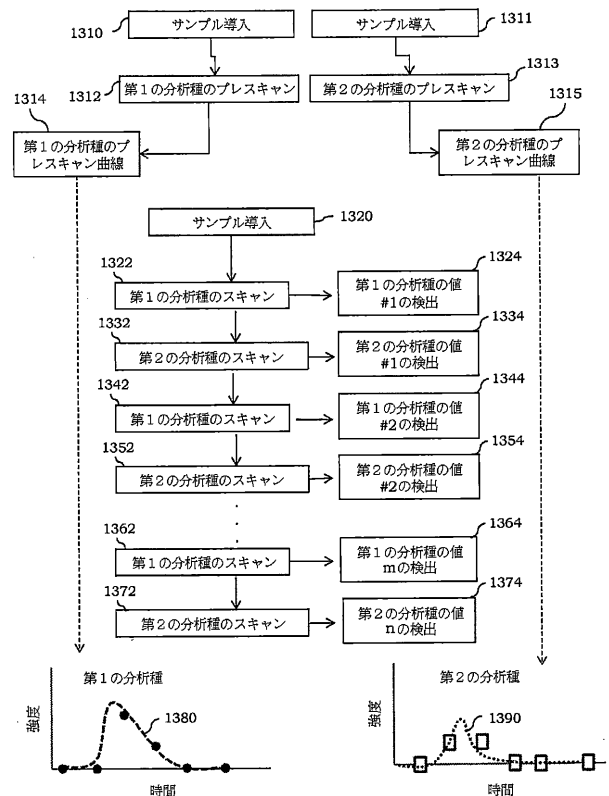
【図 12 A】



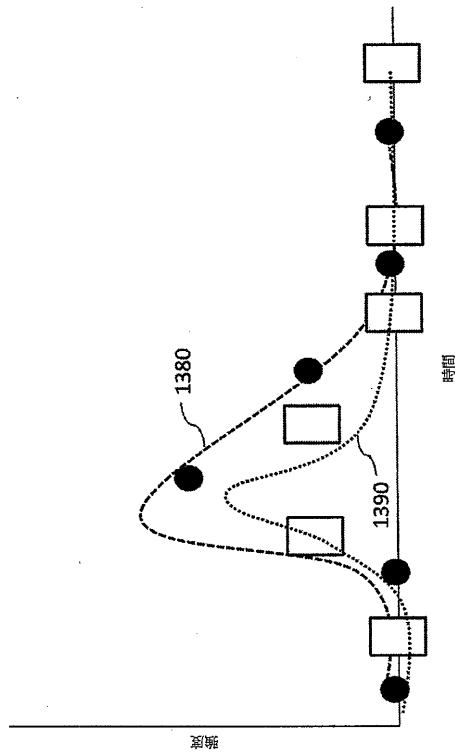
【図 12 B】



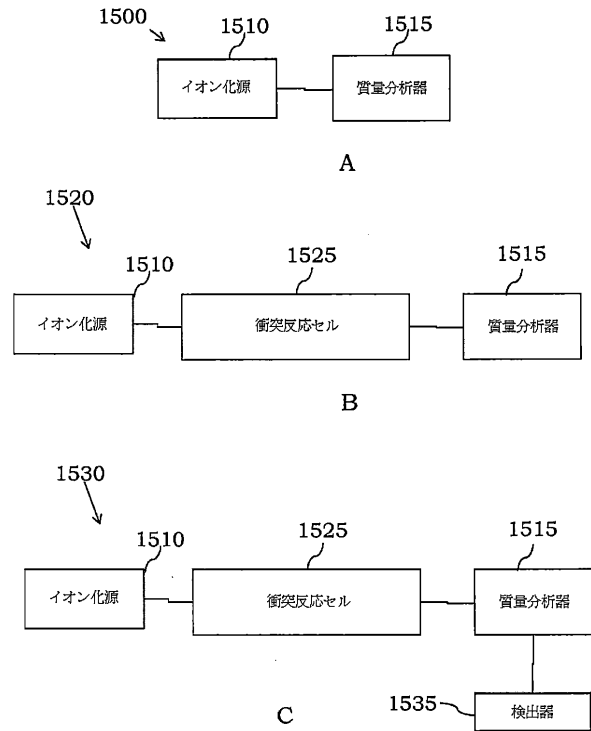
【図 13】



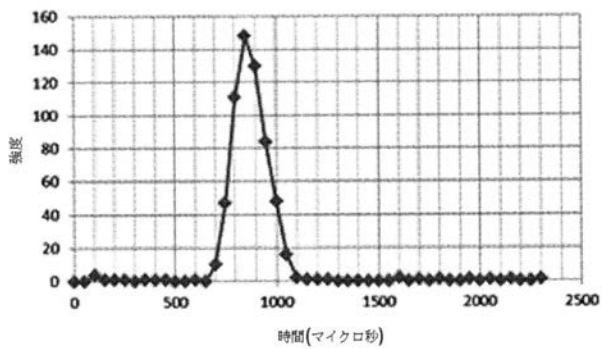
【図 14】



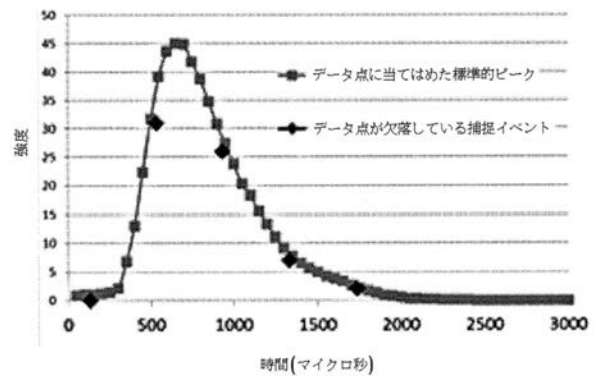
【図 15】



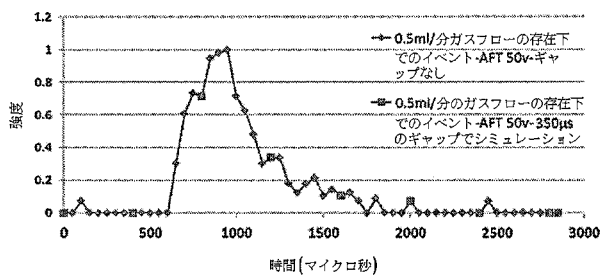
【図 16】



【図 18】



【図 17】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2019/050110
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>G01N 27/00</i> (2006.01), <i>H01J 49/12</i> (2006.01), <i>H01J 49/26</i> (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: <i>G01N</i> (2006.01), <i>H01J</i> (2006.01) (using keywords)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Canadian Patent Database, Google, Questel Orbit, United States Patent Database (USPTO). Keywords: analyte, collision cell, curve, ion, mass analyzer, mass spectrometer, reaction cell, sample, transient		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 8426804B2 (Bediei et al.) 23 April 2013 (23-04-2013) - See entire document	1-10
A	CA 2439519A1 (Tanner et al.) 12 September 2002 (12-09-2002) - See entire document	1-10
A	CA 2561007A1 (Bandura et al.) 6 October 2005 (06-10-2005) - See entire document	1-10
A, E	US 10181394B2 (Bazargan et al.) 15 January 2019 (15-01-2019) - See entire document	1-10
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* "A" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 15 April 2019 (15-04-2019)		Date of mailing of the international search report 15 April 2019 (15-04-2019)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Tung Nguyen (819) 639-8246

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/IB2019/050110
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☐ Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. ☐ Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. ☐ Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
See extra sheet (page 6)	
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:	
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:	
1-10	
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2019/050110

There are 8 inventions claimed in the international application covered by the claims indicated below:

Group A: Claims 1-10 are directed to a method of quantifying a transient event representative of two or more analytes in a transient sample using a mass spectrometer.

Group B: Claims 11-40 are directed to a method of quantifying two or more inorganic analytes in a transient sample using a mass spectrometer.

Group C: Claims 41-50 are directed to a method of correcting for data gaps during alternate detection of two or more analytes.

Group D: Claims 51-80 are directed to a mass spectrometer system configured to quantify an amount of a first analyte and an amount of a second analyte in a transient sample.

Group E: Claims 81-90 are directed to a mass spectrometer configured to correct for data gaps during alternate detection of a first inorganic analyte and a second inorganic analyte.

Group F: Claims 91 and 92 are directed to a mass spectrometer configured to operate in a single analyte mode and in a dual analyte mode.

Group G: Claim 93 is directed to a mass spectrometer configured to operate in a single analyte mode and in a dual analyte mode.

Group H: Claim 94 is directed to a method of quantifying two or more analytes in a single colloid using a mass spectrometer.

It is considered that the international application does not comply with the requirements of unity of invention (Rules 13.1, 13.2 and 013.3) since the inventions listed as **Groups A-H** do not relate to a single inventive concept under PCT Rule 13.1 and they lack the same or corresponding technical features under PCT Rule 13.2.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International application No.
PCT/IB2019/050110

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US8426804B2	23 April 2013 (23-04-2013)	US2012091331A1	19 April 2012 (19-04-2012)
		AU2011220352A1	18 October 2012 (18-10-2012)
		AU2011220352B2	22 October 2015 (22-10-2015)
		AU2011220544A1	18 October 2012 (18-10-2012)
		AU2011220544B2	12 November 2015 (12-11-2015)
		CA2790810A1	01 September 2011 (01-09-2011)
		CA2790810C	30 January 2018 (30-01-2018)
		CA2790834A1	01 September 2011 (01-09-2011)
		CA2790834C	28 November 2017 (28-11-2017)
		CN203133042U	14 August 2013 (14-08-2013)
		CN203325832U	04 December 2013 (04-12-2013)
		CN207587694U	06 July 2018 (06-07-2018)
		EP2539703A1	02 January 2013 (02-01-2013)
		EP2539703A4	02 April 2014 (02-04-2014)
		EP2539915A1	02 January 2013 (02-01-2013)
		EP2539915A4	10 August 2016 (10-08-2016)
		EP3216044A1	13 September 2017 (13-09-2017)
		EP3216044A4	11 July 2018 (11-07-2018)
		JP2013521597A	10 June 2013 (10-06-2013)
		JP5792203B2	07 October 2015 (07-10-2015)
		JP2017535040A	24 November 2017 (24-11-2017)
		SG183178A1	27 September 2012 (27-09-2012)
		SG183179A1	27 September 2012 (27-09-2012)
		SG10201501031YA	29 April 2015 (29-04-2015)
		US2013284917A1	31 October 2013 (31-10-2013)
		US8884217B2	11 November 2014 (11-11-2014)
		US2015136966A1	21 May 2015 (21-05-2015)
		US9190253B2	17 November 2015 (17-11-2015)
		US2016172176A1	16 June 2016 (16-06-2016)
		US9589780B2	07 March 2017 (07-03-2017)
		US2011211992A1	01 September 2011 (01-09-2011)
		US9824876B2	21 November 2017 (21-11-2017)
		US2017301528A1	19 October 2017 (19-10-2017)
		US9916971B2	13 March 2018 (13-03-2018)
		WO2011106642A1	01 September 2011 (01-09-2011)
		WO2011106768A1	01 September 2011 (01-09-2011)
		WO2016073306A1	12 May 2016 (12-05-2016)
CA2439519A1	12 September 2002 (12-09-2002)	CA2439519C	21 September 2010 (21-09-2010)
		AT529882T	15 November 2011 (15-11-2011)
		AU2002238327B2	11 May 2006 (11-05-2006)
		EP1364388A2	26 November 2003 (26-11-2003)
		EP1364388B1	19 October 2011 (19-10-2011)
		JP2004523866A	05 August 2004 (05-08-2004)
		JP4234436B2	04 March 2009 (04-03-2009)
		US2002121597A1	05 September 2002 (05-09-2002)
		US6713757B2	30 March 2004 (30-03-2004)
		WO20071439A2	12 September 2002 (12-09-2002)
CA2561007A1	06 October 2005 (06-10-2005)	WO20071439A3	13 March 2003 (13-03-2003)
		CA2561007C	14 May 2013 (14-05-2013)
		AT418073T	15 January 2009 (15-01-2009)
		AU2002215784B2	13 September 2007 (13-09-2007)
		CA2431864A1	11 July 2002 (11-07-2002)
		CA2431864C	06 September 2011 (06-09-2011)
		DE60137078D1	29 January 2009 (29-01-2009)
		EP1348127A1	01 October 2003 (01-10-2003)
		EP1348127B1	17 December 2008 (17-12-2008)
		EP1733415A1	20 December 2006 (20-12-2006)
		EP1733415A4	29 July 2009 (29-07-2009)
		EP1733415B1	11 October 2017 (11-10-2017)
		EP3324423A1	23 May 2018 (23-05-2018)
		JP2004516490A	03 June 2004 (03-06-2004)
		JP4002832B2	07 November 2007 (07-11-2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2019/050110

		JP2007530924A	01 November 2007 (01-11-2007)
		JP4982635B2	25 July 2012 (25-07-2012)
		US2002086441A1	04 July 2002 (04-07-2002)
		US7135296B2	14 November 2006 (14-11-2006)
		US2005218319A1	06 October 2005 (06-10-2005)
		US7479630B2	20 January 2009 (20-01-2009)
		US2004072250A1	15 April 2004 (15-04-2004)
		US7700295B2	20 April 2010 (20-04-2010)
		US2008176334A1	24 July 2008 (24-07-2008)
		US7767407B2	03 August 2010 (03-08-2010)
		US2012126114A1	24 May 2012 (24-05-2012)
		US8525107B2	03 September 2013 (03-09-2013)
		US2012056086A1	08 March 2012 (08-03-2012)
		US9952134B2	24 April 2018 (24-04-2018)
		US2018195948A1	12 July 2018 (12-07-2018)
		US10180386B2	15 January 2019 (15-01-2019)
		US2009134326A1	28 May 2009 (28-05-2009)
		US2014070092A1	13 March 2014 (13-03-2014)
		WO02054075A1	11 July 2002 (11-07-2002)
		WO2005003767A2	13 January 2005 (13-01-2005)
		WO2005003767A3	30 June 2005 (30-06-2005)
		WO2005093784A1	06 October 2005 (06-10-2005)
US10181394B2	15 January 2019 (15-01-2019)	US2015235827A1	20 August 2015 (20-08-2015)
		AU2015218336A1	08 September 2016 (08-09-2016)
		CA2938675A1	20 August 2015 (20-08-2015)
		CN106463329A	22 February 2017 (22-02-2017)
		EP3105775A1	21 December 2016 (21-12-2016)
		JP2017512305A	18 May 2017 (18-05-2017)
		WO2015123555A1	20 August 2015 (20-08-2015)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
	H 0 1 J 49/06 1 0 0	
	G 0 1 N 27/62 D	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. SOLARIS
2. SMALLTALK
3. JAVASCRIPT
4. SWIFT

(72)発明者 バディエイ, ハミド

アメリカ合衆国、02451 マサチューセッツ州、ウォルサム、ウィンター・ストリート、940

Fターム(参考) 2G041 CA01 DA14 EA03 FA10 GA03 GA06 GA13 GA24 GA25 KA01
LA08