

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年1月7日(07.01.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/002045 A1

- (51) 国際特許分類:
H01J 49/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/067791
- (22) 国際出願日: 2014年7月3日(03.07.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社島津製作所 (SHIMADZU CORPORATION) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 山口 真一 (YAMAGUCHI, Shinichi); 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 鹿島 義雄 (KASHIMA, Yoshio); 〒5300052 大阪府大阪市北区南扇町7-2 ユニ東梅田409号 新生国際特許事務所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

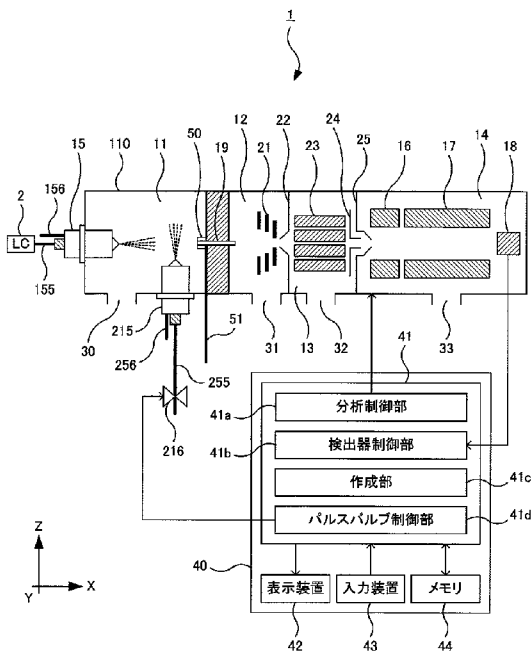
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: MASS SPECTROMETER

(54) 発明の名称: 質量分析装置



(57) Abstract: An ionization chamber (11) in this mass spectrometer (1) comprises a probe (15) having a measurement sample flow path (155) for vaporizing a measurement sample; and a standard sample flow path (255) for vaporizing a standard sample used in the calibration of the mass-to-charge ratio for the mass spectrum inside the ionization chamber. This standard sample is intermittently introduced into the ionization chamber, via a pulse valve (216). As a result, mixing of the measurement sample and the standard sample can be prevented and the timing of the introduction of the standard sample can be appropriately controlled. In addition, an accurate mass spectrum for each of a plurality of types of measurement sample can be obtained even if the measurement samples are introduced into the ionization chamber over a short period of time.

(57) 要約: 本発明の質量分析装置(1)のイオン化室(11)は、測定試料を噴霧するための測定試料流路(155)を有するプローブ(15)と、前記イオン化室内部にマスペクトルの質量電荷比の校正に用いられる標準試料を噴霧するための標準試料流路(255)を備える。前記標準試料はパルスバルブ(216)を介して、前記イオン化室に間欠的に導入される。これにより、測定試料と標準試料との混在を防止しつつ、標準試料の導入タイミングを適切に制御することができる。また、短時間に複数種類の測定試料が次々にイオン化室に導入されるような場合でも、各測定試料の正確なマスペクトルの取得が可能となる。

- 41a Analysis control unit
- 41b Detector control unit
- 41c Creation unit
- 41d Pulse valve control unit
- 42 Display device
- 43 Input device
- 44 Memory

WO 2016/002045 A1

明 細 書

発明の名称：質量分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、ガスクロマトグラフ質量分析装置や液体クロマトグラフ質量分析装置等の質量分析計を検出器としてクロマトグラフィにより定性分析・定量分析を行うクロマトグラフ質量分析装置に関し、さらに詳しくは、クロマトグラフ質量分析装置における質量分析部の校正方法に関する。

背景技術

[0002] 液体クロマトグラフ質量分析装置（LC/MS）は、液体試料を成分毎に分離して溶出する液体クロマトグラフ部（LC部）と、LC部から溶出してきた試料成分をイオン化するイオン化室（インタフェース部）と、イオン化室から導入されたイオンを検出する質量分析部（MS部）とから構成される。このようなイオン化室では、試料成分をイオン化するために様々なイオン化手法が用いられているが、大気圧化学イオン化法（APCI）やエレクトロスプレーイオン化法（ESI）等の大気圧イオン化法が広く用いられている。

[0003] 具体的には、APCIでは、LC部のカラムの末端に接続されたノズルの先端をイオン化室の内部に向けて配設するとともに、ノズルの先端の前方に針電極を配置している。そして、ノズルにおいて加熱により霧化した試料の液滴に、針電極からのコロナ放電により生成したキャリアガスイオン（バッファイオン）を化学反応させてイオン化している。また、ESIでは、LC部のカラムの末端に接続されたノズルの先端をイオン化室の内部に向けて配設するとともに、ノズルの先端部に数kV程度の高電圧を印加して強い不平等電界を発生させる。これにより、試料成分は電界により電荷分離し、クーロン引力により引きちぎられて霧化する。その結果、周囲の空気に触れて試料の液滴中の溶媒は蒸発し、気体イオンが発生する。

[0004] このようなAPCIやESIでは、大気圧に近い状態で試料成分をイオン

化するため、高い圧力状態（つまり大気圧に近い状態）にあるイオン化室と、ごく低い圧力状態（つまり高真空度の状態）にあるMS部との間での圧力差を確保するため、イオン化室とMS部との間に中間室等を設け、段階的にその真空度を高めるようにする構成が採用されている。

[0005] 図4は、ESI法を用いた液体クロマトグラフ質量分析装置の一例を示す概略構成図である。なお、地面に水平な前方をX方向とし、地面に水平でX方向と垂直な方向をY方向とし、X方向とY方向とに垂直な方向をZ方向とする。

液体クロマトグラフ質量分析装置201は、LC部2と、プローブ（イオン源）15と、チャンバ（筐体）210を備えるイオン化室11と、イオン化室11に隣接する第1中間室12と、第1中間室12に隣接する第2中間室13と、第2中間室13に隣接する質量分析室（MS部）14と、液体クロマトグラフ質量分析装置201全体の制御を行うコンピュータ240とを備える。

[0006] LC部2で成分分離された各測定試料（試料成分）は、測定試料流路155を介して供給され、また、ネブライズガス（窒素ガス）が、ネブライズガス流路156を介して供給される。その結果、液体試料とネブライズガスとは、プローブ15に導かれて噴霧されることになる。

ここで、図5（a）は、プローブの側面図であり、図5（b）は、図5（a）に示すAの拡大断面図である。プローブ15は、二重管構造になっており、測定試料流路155を介して供給された測定試料は円管151の内側から噴出される。一方、ネブライズガス流路156から供給された窒素ガスは円管151と円管形状のノズル152との間から噴射される。これにより、噴出された測定試料は、円管151の周囲に噴射されるネブライズガスとの衝突作用により霧状態となって噴霧される。

また、図示は省略するが、ノズル152の先端には電圧源から数kVの高電圧が印加されるように配線が接続されており、このような構成によりイオン化が行われるようになっている。

[0007] イオン化室11は、13cm×13cm×12cmの直方体形状のチャンバ210を備え、チャンバ210は、上面と隔壁（後面）と前面と右側面と左側面と下面とを有する。このように上面と隔壁と前面と右側面と左側面と下面とで囲まれることで、イオン化室11の内部空間が形成されている。

前面には、前後方向（X方向）に連通する円形状の開口部が形成されており、開口部にプローブ15が取り付けられるようになっている。

[0008] 隔壁は、イオン化室11の内部と第1中間室12の内部とを仕切るように配置され、隔壁には、円管形状（直径外径1.6mm内径0.5mm）の脱溶媒管（イオン導入口）19が形成され、その脱溶媒管19の周囲を覆うように乾燥ガス流路50が形成されている。これにより、イオン化室11の内部と第1中間室12の内部とは、脱溶媒管19を介して連通する。そして、脱溶媒管19は、プローブ15により噴霧されたイオンや微細な試料の液滴が内部を通過するときに、加熱作用や衝突作用により脱溶媒化およびイオン化が促進される機能を有する。

[0009] そして、プローブ15の噴出口は、脱溶媒管19の入口に所定距離（例えば2cm）を設けて対向するように前方（X方向）に向けられている。

なお、下面には、ドレイン30が形成されており、不要な試料はドレイン30から外部へ排出されるようになっている。

[0010] 第1中間室12の内部には、第1イオンレンズ21が設けられ、第1中間室12の下面には、油回転ポンプ（RP）で真空排気するための排気口31が設けられている。また、第1中間室12と第2中間室13との間の隔壁には、細孔（オリフィス）を有するスキマー22が形成され、この細孔を介して第1中間室12の内部と第2中間室13の内部とが連通する。

第2中間室13の内部には、オクタポール23と、フォーカスレンズ24とが設けられ、第2中間室13の下面には、ターボ分子ポンプ（TMP）で真空排気するための排気口32が設けられている。また、第2中間室13と質量分析室14との間の隔壁には、細孔を有する入口レンズ25が設けられ、この細孔を介して第2中間室13の内部と質量分析室14の内部とが連通

する。

[0011] 質量分析室 14 の内部には、第 1 四重極 16 と、第 2 四重極 17 と、検出器 18 とが設けられ、質量分析室 14 の下面には、ターボ分子ポンプ (TMP) で真空排気するための排気口 33 が設けられている。

なお、イオンレンズ 21 と、オクタポール 23 と、フォーカスレンズ 24 と、入口レンズ 25 とは、それぞれの真空状態下で、それぞれのイオン速度下のもとで通過するイオンを効率的に次段に送り出すための収束作用を有する。

[0012] このような液体クロマトグラフ質量分析装置において、イオン化室 11 で生成されたイオンは、脱溶媒管 19、第 1 中間室 12 内の第 1 イオンレンズ 21、スキマー 22、第 2 中間室 13 内のオクタポール 23 およびフォーカスレンズ 24、入口レンズ 25 を順に経て質量分析室 14 に送られ、四重極 16、17 により質量電荷比 (m/z) の大きさに応じて分離され、検出器 18 に到達することになる。

[0013] コンピュータ 240 は、質量電荷比 (m/z) 毎にイオンの生成数に対応した強度信号を取得してマススペクトルを作成する。その結果、マススペクトルにおいて分子イオンのピークの現れる質量電荷比 (m/z) から測定試料の分子量を算出する。また、分子イオンが開裂することにより生じる各フラグメントイオンのピークの現れる質量電荷比 (m/z) から開裂様式を推定し、測定試料の分子構造を解析する。

[0014] ところで、上述した液体クロマトグラフ質量分析装置 201 では、得られるマススペクトルの測定値が経時変化するため、測定試料の測定により得られる各ピークの質量電荷比 (m/z) は、所定の期間で既知である標準試料 (校正試料) の測定により得られたピークを用いて決定される (例えば、特許文献 1 参照)。具体的には、標準試料を測定することにより得られた各ピークの質量電荷比 (m/z) の測定値とそのピークの質量電荷比 (m/z) の理論値との差分 (校正值) をそれぞれ計算して、その複数の校正值を内挿又は外挿することにより任意の質量電荷比 (m/z) における校正值を求め

ている。そして、測定試料の測定により得られたピークの質量電荷比 (m/z) の測定値にその校正値を加算することにより、各ピークの正確な質量電荷比 (m/z) を算出している。

[0015] しかしながら、測定試料と標準試料とを混合して質量分析を行う場合（内部標準法）には、それぞれの試料のエレクトロスプレー・イオン源（プローブ15）でのイオン化効率が異なる上に、混合すると一方の試料のみしかイオン化しなくなることも多かった。

よって、測定試料と標準試料とを「ほぼ同時」かつ「別々」に質量分析を行う方法が開示されている。例えば、測定試料流路155中に時間的に分離して標準試料を導入する方法（例えば、特許文献2参照）や、複数のイオン用デバイスを用意して導入方向を機械的に切り替える方法（例えば、特許文献3参照）や、標準試料を測定試料流路155と異なる別の流路から真空中に導入する方法等がある。

先行技術文献

特許文献

- [0016] 特許文献1：特開平10-132786号公報
特許文献2：特表2013-521470号公報
特許文献3：特開2000-57989号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0017] しかしながら、上述したような方法では、測定試料流路155中に直接標準試料を導入すると、混在、若しくは、イオン化の不安定化が発生した。また、測定試料と標準試料とを別の流路に導入すると、LC部で分離された複数種類の測定試料が次々と連続してイオン化室11に導入されるため、標準試料の導入のタイミングを制御することが非常に困難であった。

課題を解決するための手段

[0018] 上記課題を解決するために、本件発明者は、標準試料を導入する導入方法

について検討を行った。そこで、イオン化室の内部に標準試料を噴霧するための標準試料流路を形成し、その標準試料流路中にパルスバルブを配置し、パルスバルブを用いて間欠的に標準試料を導入することにした。

[0019] すなわち、本発明の質量分析装置は、試料をイオン化するイオン化室と、当該イオン化室からイオンが導入される質量分析部とを備え、前記イオン化室は、筐体を備え、当該筐体によって内部空間が形成され、前記筐体には、前記イオン化室の内部に測定試料を噴霧するための測定試料流路を有するプローブが取り付けられるとともに、前記イオン化室の内部と質量分析部の内部とを連通するイオン導入口が形成されており、標準試料を測定することにより得られたマススペクトルの測定値を用いて、前記測定試料を測定することにより得られたマススペクトルの測定値を校正する質量分析装置であって、前記イオン化室の内部に標準試料を噴霧するための標準試料流路と、当該標準試料流路中に配置され、間欠的に標準試料を導入するパルスバルブとを備えるようにしている。

[0020] ここで、「間欠的に」とは、一定の時間を置いて起こったり止んだりすることをいう。よって、本発明の質量分析装置では、例えば、第1時間帯（例えば0分～1分）では標準試料が標準試料流路中に導入され、次の第2時間帯（例えば1分～10分）では標準試料が標準試料流路中に導入されず、また次の第3時間帯（例えば10分～11分）では標準試料が標準試料流路中に導入される。図6は、時間と、イオン化室の内部への標準試料の吐出量との関係を示すグラフの一例である。これにより、イオン導入口には、第1時間帯に標準試料が導入され、次の第2時間帯に測定試料が導入され、また次の第3時間帯には標準試料が導入されることになる。

[0021] 以上のように、本発明の質量分析装置によれば、測定試料と標準試料との混在を防止しつつ、標準試料の導入タイミングを適切に制御することができる。また、短時間に複数種類の測定試料が次々にイオン化室に導入されるような場合でも、各測定試料の正確なマススペクトルの取得が可能となる。

[0022] また、上記発明において、前記測定試料流路の噴霧口と前記イオン導入口

との間に前記標準試料を噴霧するように、前記標準試料流路が配置されているようにしてもよい。

本発明の質量分析装置によれば、イオン化室の内部に噴霧された標準試料が、イオン導入口に向かう測定試料を吹き飛ばすことで、標準試料のみがイオン導入口に導入される。また、標準試料を標準試料流路中に導入する際に、パルスバルブを制御して導入量を変化させることにより、イオン導入口に導入される標準試料の濃度も調整可能となる。よって、標準試料の濃度を調整する手間を省くことができる。

[0023] そして、上記発明において、前記標準試料流路は、乾燥ガスを噴霧するための乾燥ガス流路と同一流路となっているか、或いは、ネブライズガスを噴霧するためのネブライズガス流路と同一流路となっているようにしてもよい。

本発明の質量分析装置によれば、標準試料流路を新たに形成する必要がなくなる。また、標準試料を標準試料流路中に導入する際に、パルスバルブを制御して導入量を変化させることにより、イオン導入口に導入される標準試料の濃度も調整可能となる。よって、標準試料の濃度を調整する手間を省くことができる。

[0024] さらに、上記発明において、前記標準試料流路は、前記測定試料流路と同一流路となっており、前記測定試料が液体であるときには、液体の標準試料がパルスバルブによって導入され、一方、前記測定試料が気体であるときには、気体の標準試料がパルスバルブによって導入されるようにしてもよい。

本発明の質量分析装置によれば、流路中において測定試料と標準試料とが交互にならぶようにすることができる。このとき、複数のLC部やGC部が連結されるようにしてもよい。

さらに、上記発明において、前記標準試料流路中に、間欠的に移動相を導入するパルスバルブが配置されており、前記測定試料が液体であるときには、液体の移動相がパルスバルブによって導入され、一方、前記測定試料が気体であるときには、気体の移動相がパルスバルブによって導入されるように

してもよい。

本発明の質量分析装置によれば、流路中で測定試料と標準試料とが混在しないよう、流路中において測定試料と標準試料との間に移動相を注入することができる。このような移動相を注入した際の流路の一例を図7に示す。

図面の簡単な説明

[0025] [図1]本発明に係るESI法を用いた液体クロマトグラフ質量分析装置の第1実施形態を示す概略構成図。

[図2]本発明の第2実施形態を示す概略構成図。

[図3]本発明の第3実施形態を示す概略構成図。

[図4]ESI法を用いた液体クロマトグラフ質量分析装置の一例を示す概略構成図。

[図5]プローブの側面図。

[図6]イオン化室内部への標準試料の吐出量と時間との関係を示すグラフ。

[図7]移動相を注入した際の流路の一例を示す図。

発明を実施するための形態

[0026] 以下、本発明の実施形態について図面を用いて説明する。なお、本発明は、以下に説明するような実施形態に限定されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲で種々の態様が含まれることはいうまでもない。

[0027] <実施形態1>

図1は、実施形態1に係るESI法を用いた液体クロマトグラフ質量分析装置の一例を示す概略構成図である。なお、上述した従来の液体クロマトグラフ質量分析装置201と同様のものについては、同じ符号を付している。

液体クロマトグラフ質量分析装置1は、LC部2と、プローブ（測定試料用イオン源）15と、プローブ（標準試料用イオン源）215と、パルスバルブ216と、チャンバ（筐体）110を備えるイオン化室11と、イオン化室11に隣接する第1中間室12と、第1中間室12に隣接する第2中間室13と、第2中間室13に隣接する質量分析室（MS部）14と、液体クロマトグラフ質量分析装置1全体の制御を行うコンピュータ40とを備える

。

[0028] イオン化室11は、13cm×13cm×12cmの直方体形状のチャンバ110を備え、チャンバ110は、上面と隔壁（後面）と前面と右側面と左側面と下面とを有する。このように上面と隔壁と前面と右側面と左側面と下面とで囲まれることで、イオン化室11の内部空間が形成されている。

前面には、前後方向（X方向）に連通する円形状の開口部が形成されており、この開口部にプローブ15が取り付けられるようになっている。

[0029] 下面には、上下方向（Z方向）に連通する円形状の開口部が形成されており、この開口部にプローブ215が取り付けられるようになっている。

プローブ215は、図5に示したプローブ15と同様の形状であって二重管構造になっており、標準試料流路255を介して供給される標準試料は円管の内側から噴出される。一方、ネブライズガス流路256から供給される窒素ガスは円管と円管形状のノズルとの間から噴射される。これにより、噴出された標準試料は、円管の周囲に噴射されるネブライズガスとの衝突作用により霧状態となって噴霧される。

また、電圧源に接続された配線から数kVの高電圧がノズルの先端に印加されることでイオン化が行われるようになっている。

[0030] なお、標準試料は、フラグメントイオンのピークが規則的に現れるものが便利であり、例えば低い質量電荷比（ m/z ）領域においてはPFTBA（Perfluorotributylamine）等の低分子量の標準試料が使用される。一方、質量電荷比（ m/z ）が700程度以上の高い質量電荷比（ m/z ）領域では、トリアジン（Tris-(perfluoroheptyl)-s-triazine）やPKF（Perfluorokerosene）等の高分子量の標準試料が使用される。

[0031] 隔壁は、イオン化室11の内部と第1中間室12の内部とを仕切るように配置され、隔壁には、円管形状（直径外径1.6mm内径0.5mm）の脱溶媒管（イオン導入口）19が形成され、その脱溶媒管19の周囲を覆うように乾燥ガス流路50が形成されている。これにより、イオン化室11の内部と第1中間室12の内部とは、脱溶媒管19を介して連通する。そして、

脱溶媒管 19 は、プローブ 15 やプローブ 215 により噴霧されたイオンや微細な試料の液滴が内部を通過するときに、加熱作用や衝突作用により脱溶媒化およびイオン化が促進される機能を有する。また、脱溶媒管 19 が測定試料や標準試料によって濡れると乾燥ガスで乾燥されるようになっている。

[0032] そして、プローブ 15 の噴出口は、脱溶媒管 19 の入口に所定距離（例えば 2 cm）を設けて対向するように前方（X 方向）に向けられている。また、プローブ 215 の噴出口は、プローブ 15 の噴出口と脱溶媒管 19 の入口との間に標準試料を所定流速（例えば 0.1 ml/min）で噴霧するように上方（Z 方向）に向けられている。これにより、標準試料が噴霧されると、標準試料が脱溶媒管 19 に向かう測定試料を吹き飛ばすことで、標準試料のみが脱溶媒管 19 に導入される。

なお、下面には、ドレイン 30 が形成されており、不要な試料はドレイン 30 から外部へ排出されるようになっている。

[0033] パルスバルブ 216 は、例えば武蔵エンジニアリング株式会社製のものが挙げられ、標準試料流路 255 中に配置されている。そして、パルスバルブ 216 は、コンピュータ 40 からの制御信号によって、標準試料流路 255 中に標準試料を導入する「開状態」か、標準試料を導入しない「閉状態」かのいずれの状態となるようになっている。

[0034] コンピュータ 40 は、CPU 41 と表示装置 42 と入力装置 43 とメモリ 44 とを備える。また、CPU 41 が処理する機能をブロック化して説明すると、測定者の入力操作によって四重極 16、17 等を制御する分析制御部 41a と、検出器 18 から強度信号を取得する検出器制御部 41b と、マススペクトルを作成してメモリ 44 に記憶させる作成部 41c と、測定者の入力操作によってパルスバルブ 216 を制御するパルスバルブ制御部 41d とを有する。

[0035] パルスバルブ制御部 41d は、入力装置 43 からの入力信号に基づいて、パルスバルブ 216 を制御する。例えば、測定開始時間 t_1 から測定終了時間 t_2 までの時間を 31 分とし、9 分毎に 1 分間、「開状態」とする入力信号が

入力されると、 $t_1 \sim (t_1 + 1 \text{分})$ と、 $(t_1 + 10 \text{分}) \sim (t_1 + 11 \text{分})$ と、 $(t_1 + 20 \text{分}) \sim (t_1 + 21 \text{分})$ と、 $(t_1 + 30 \text{分}) \sim (t_1 + 31 \text{分})$ との計4回の所定量の標準試料の導入を行うパルス信号（制御信号）をパルスバルブ216に出力する（図6参照）。なお、パルス信号の条件内容は、測定者の入力操作によって変更することが可能となっており、自由に操作タイミング（導入タイミング）や導入時間（導入量）が設定されることになる。

[0036] 作成部41cは、検出器制御部41bで取得された強度信号に基づいて、マススペクトルを作成してメモリ44に記憶させる制御を行う。このとき、パルスバルブ制御部41dに入力された入力信号に基づいて、パルスバルブ216の操作タイミングと同期して、測定試料のマススペクトルと、標準試料のマススペクトルとを別個にメモリ44に記憶させる。そして、測定試料の測定により得られる各ピークの測定値（質量電荷比（ m/z ）と強度値）を、標準試料の測定により得られたピークを用いて決定することになるが、この標準試料のマススペクトルとして、測定試料のマススペクトルが得られた時間の一番近いものを選択する。例えば、 $(t_1 + 1 \text{分}) \sim (t_1 + 5 \text{分})$ に得られた測定試料のマススペクトルには、 $t_1 \sim (t_1 + 1 \text{分})$ に得られた標準試料のマススペクトルが用いられ、 $(t_1 + 5 \text{分}) \sim (t_1 + 10 \text{分})$ と $(t_1 + 11 \text{分}) \sim (t_1 + 15 \text{分})$ とに得られた測定試料のマススペクトルには、 $(t_1 + 10 \text{分}) \sim (t_1 + 11 \text{分})$ に得られた標準試料のマススペクトルが用いられ、 $(t_1 + 15 \text{分}) \sim (t_1 + 20 \text{分})$ と $(t_1 + 21 \text{分}) \sim (t_1 + 25 \text{分})$ とに得られた測定試料のマススペクトルには、 $(t_1 + 20 \text{分}) \sim (t_1 + 21 \text{分})$ に得られた標準試料のマススペクトルが用いられ、 $(t_1 + 25 \text{分}) \sim (t_1 + 30 \text{分})$ に得られた測定試料のマススペクトルには、 $(t_1 + 30 \text{分}) \sim (t_1 + 31 \text{分})$ に得られた標準試料のマススペクトルが用いられる。これにより、短時間に複数種類の測定試料が次々にイオン化室11に導入されるような場合でも、各測定試料の正確なマススペクトルを取得することが可能となる。

[0037] 以上のように、実施形態1の液体クロマトグラフ質量分析装置1によれば、測定試料と標準試料との混在を防止しつつ、標準試料の導入タイミングを適切に制御することができる。また、標準試料を標準試料流路255中に導入する際に、パルスバルブ216を制御して導入量を変化させることにより、脱溶媒管19に導入される標準試料の濃度も調整可能となる。

[0038] <実施形態2>

図2は、実施形態2に係るESI法を用いた液体クロマトグラフ質量分析装置の一例を示す概略構成図である。なお、上述した液体クロマトグラフ質量分析装置1、201と同様のものについては、同じ符号を付している。

液体クロマトグラフ質量分析装置301は、LC部2と、プローブ（測定試料用イオン源）15と、パルスバルブ216と、チャンバ（筐体）210を備えるイオン化室11と、イオン化室11に隣接する第1中間室12と、第1中間室12に隣接する第2中間室13と、第2中間室13に隣接する質量分析室（MS部）14と、液体クロマトグラフ質量分析装置301全体の制御を行うコンピュータ340とを備える。

[0039] パルスバルブ216は、乾燥ガス流路（標準試料流路）51中に配置されている。これにより、標準試料が噴霧されれば、標準試料が脱溶媒管19に向かう測定試料を吹き飛ばすことで、標準試料のみが脱溶媒管19に導入される。そして、パルスバルブ216は、コンピュータ340から制御信号が入力されることで、乾燥ガス流路51中に標準試料を導入する「開状態」か、標準試料を導入しない「閉状態」かのいずれの状態となるようになっている。

[0040] コンピュータ340は、CPU341と表示装置42と入力装置43とメモリ44とを備える。また、CPU341が処理する機能をブロック化して説明すると、測定者の入力操作によって四重極16、17等を制御する分析制御部41aと、検出器18から強度信号を取得する検出器制御部41bと、マススペクトルを作成してメモリ44に記憶させる作成部341cと、測定者の入力操作によってパルスバルブ216を制御するパルスバルブ制御部

4 1 dとを有する。

[0041] 作成部 3 4 1 c は、検出器制御部 4 1 b で取得された強度信号に基づいて、マススペクトルを作成してメモリ 4 4 に記憶させる制御を行う。そして、測定試料の測定により得られる各ピークの質量電荷比 (m/z) を、標準試料の測定により得られたピークを用いて決定することになるが、この標準試料のマススペクトルとして、測定試料のマススペクトルが得られた時間を挟み込む形で測定試料のマススペクトルが得られた時間の前後に存在する 2 個のものが用いられる。

[0042] 以上のように、実施形態 2 の液体クロマトグラフ質量分析装置 3 0 1 によれば、測定試料と標準試料との混在を防止しつつ、標準試料の導入タイミングを適切に制御することができる。また、標準試料を乾燥ガス流路 5 1 中に導入する際に、パルスバルブ 2 1 6 を制御して導入量を変化させることにより、脱溶媒管 1 9 に導入される標準試料の濃度も調整可能となる。

[0043] <実施形態 3>

図 3 は、実施形態 3 に係る E S I 法を用いた液体クロマトグラフ質量分析装置の一例を示す概略構成図である。なお、上述した液体クロマトグラフ質量分析装置 1 と同様のものについては、同じ符号を付している。

液体クロマトグラフ質量分析装置 4 0 1 は、L C 部 2 と、プローブ（測定試料用イオン源） 1 5 と、パルスバルブ 2 1 6 と、パルスバルブ 4 1 6 と、チャンバ（筐体） 2 1 0 を備えるイオン化室 1 1 と、イオン化室 1 1 に隣接する第 1 中間室 1 2 と、第 1 中間室 1 2 に隣接する第 2 中間室 1 3 と、第 2 中間室 1 3 に隣接する質量分析室（M S 部） 1 4 と、液体クロマトグラフ質量分析装置 4 0 1 全体の制御を行うコンピュータ 4 4 0 とを備える。

[0044] パルスバルブ 2 1 6 は、測定試料流路（標準試料流路） 1 5 5 中に配置されている。そして、パルスバルブ 2 1 6 は、コンピュータ 4 4 0 から制御信号が入力されることで、測定試料流路 1 5 5 中に所定量の標準試料を導入する「開状態」か、標準試料を導入しない「閉状態」かのいずれの状態となるようになっている。

また、パルスバルブ416は、測定試料流路155中に配置され、測定試料流路155中においてパルスバルブ216より前段に配置されている。そして、パルスバルブ416は、コンピュータ440から制御信号が入力されることで、測定試料流路155中に所定量の気体（移動相）を導入する「開状態」か、気体（移動相）を導入しない「閉状態」かのいずれの状態となるようになっている。

これにより、測定試料流路155中で測定試料と標準試料とが混在しないよう、測定試料流路155中において測定試料と標準試料との間に気体（移動相）を注入することができる（図7参照）。

[0045] コンピュータ440は、CPU441と表示装置42と入力装置43とメモリ44とを備える。また、CPU441が処理する機能をブロック化して説明すると、測定者の入力操作によって四重極16、17等を制御する分析制御部41aと、検出器18から強度信号を取得する検出器制御部41bと、マススペクトルを作成してメモリ44に記憶させる作成部41cと、測定者の入力操作によってパルスバルブ216とパルスバルブ416とを制御するパルスバルブ制御部441dとを有する。

[0046] 以上のように、実施形態3の液体クロマトグラフ質量分析装置401によれば、測定試料と標準試料との混在を防止しつつ、標準試料の導入タイミングを適切に制御することができる。また、測定試料流路155中で一の測定試料と他の測定試料とが混在しないよう気体（移動相）を注入することもできるので、測定試料流路155に複数のLC部が連結されてもよい。

[0047] <他の実施形態>

(1) 上述した液体クロマトグラフ質量分析装置301では、パルスバルブ216は、乾燥ガス流路51中に配置されているような構成を示したが、ネブライズガス流路156中に配置されているような構成としてもよい。

[0048] (2) 液体クロマトグラフ質量分析装置であるような構成を示したが、気体クロマトグラフ質量分析装置であるような構成としてもよい。

産業上の利用可能性

[0049] 本発明の質量分析装置は、例えば、クロマトグラフ質量分析装置における質量分析部の校正方法として利用される。

符号の説明

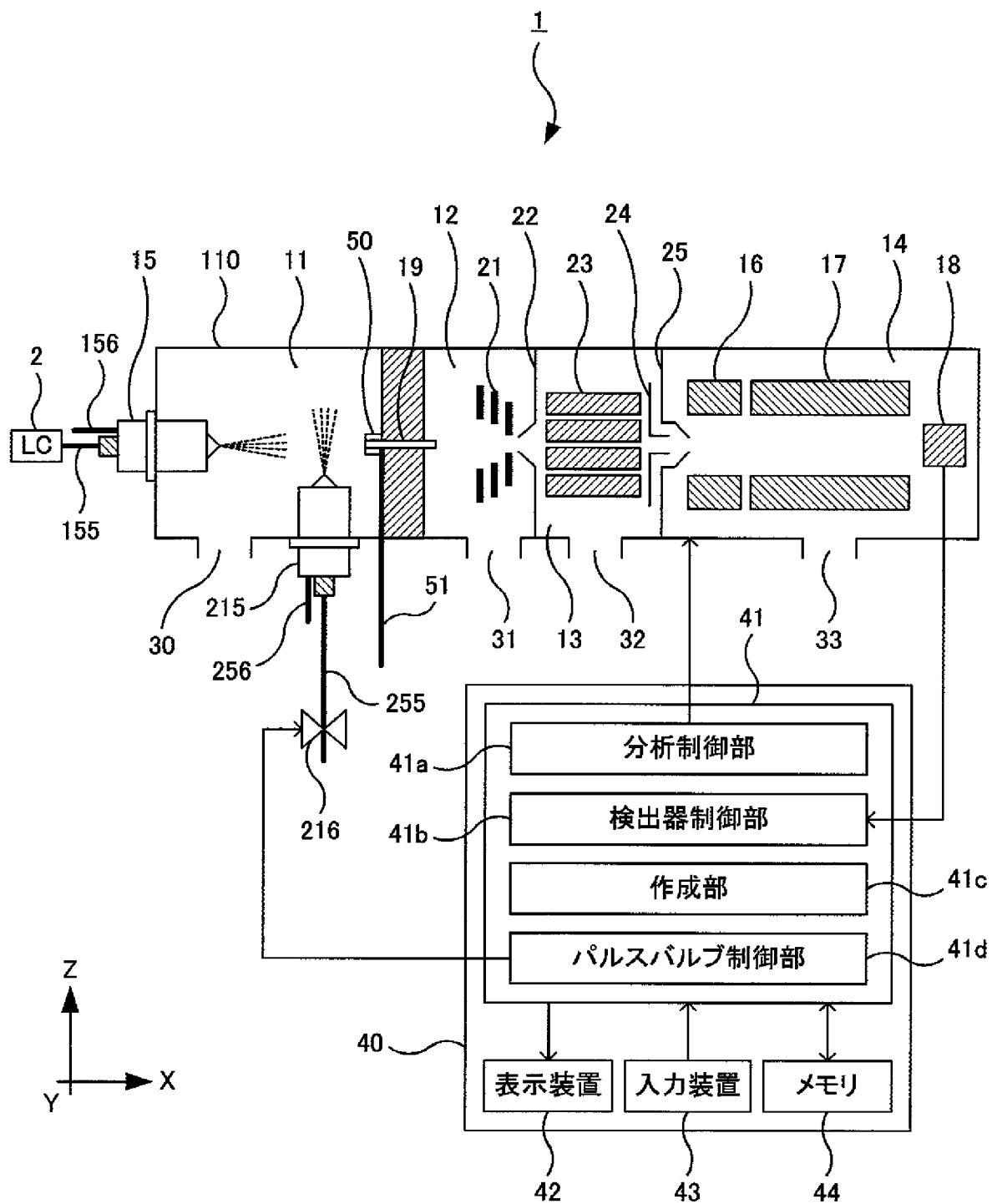
- [0050]
- 1 液体クロマトグラフ質量分析装置
 - 1 1 イオン化室
 - 1 4 質量分析室（質量分析部）
 - 1 5 プローブ
 - 1 9 脱溶媒管（イオン導入口）
 - 1 1 0 チャンバ（筐体）
 - 1 5 5 測定試料流路
 - 2 1 6 パルスバルブ
 - 2 5 5 標準試料流路

請求の範囲

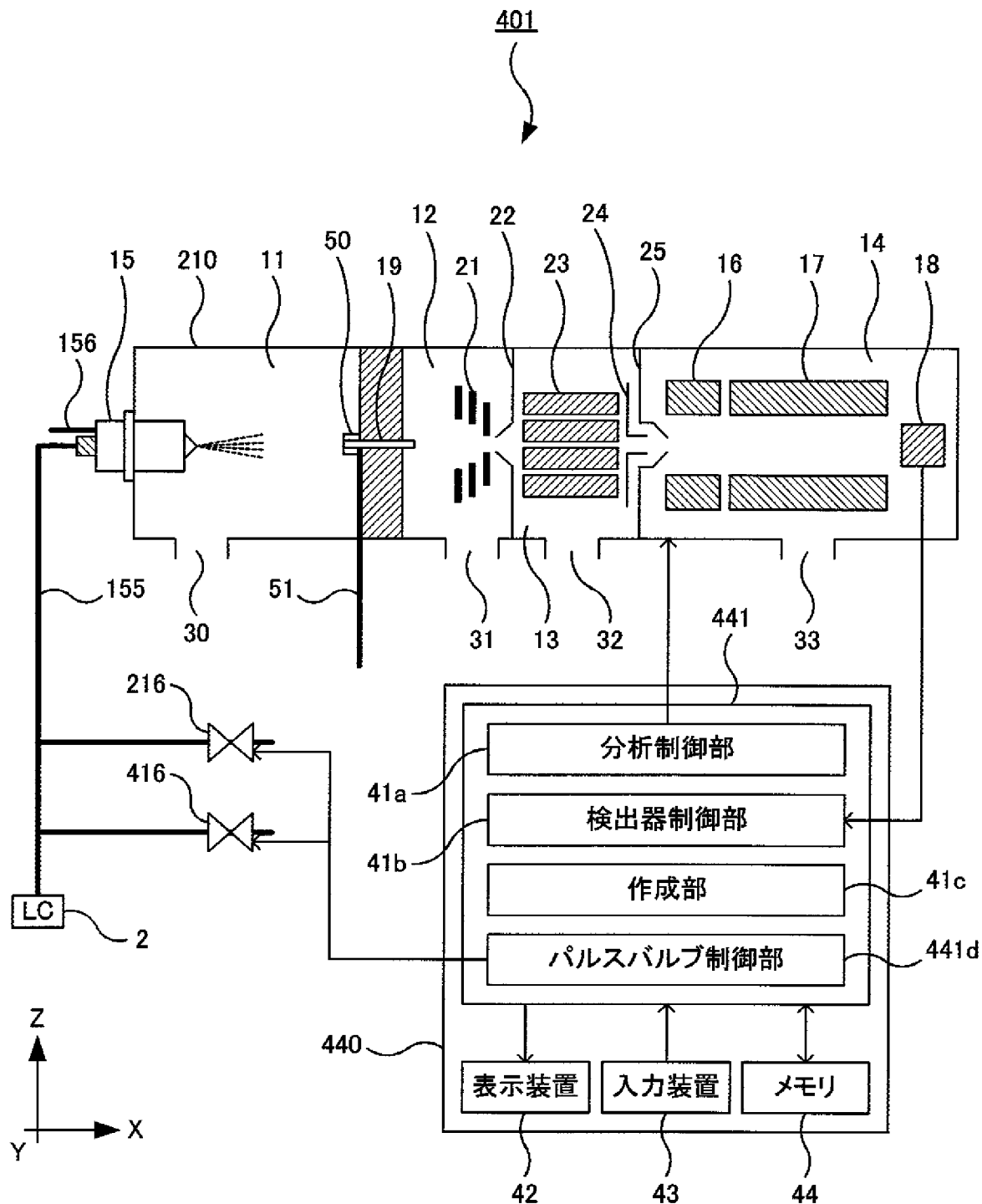
- [請求項1] 試料をイオン化するイオン化室と、当該イオン化室からイオンが導入される質量分析部とを備え、
前記イオン化室は、筐体を備え、当該筐体によって内部空間が形成され、
前記筐体には、前記イオン化室の内部に測定試料を噴霧するための測定試料流路を有するプローブが取り付けられるとともに、前記イオン化室の内部と質量分析部の内部とを連通するイオン導入口が形成されており、
標準試料を測定することにより得られたマススペクトルの測定値を用いて、前記測定試料を測定することにより得られたマススペクトルの測定値を校正する質量分析装置であって、
前記イオン化室の内部に標準試料を噴霧するための標準試料流路と、当該標準試料流路中に配置され、間欠的に標準試料を導入するパルスバルブとを備えることを特徴とする質量分析装置。
- [請求項2] 前記測定試料流路の噴霧口と前記イオン導入口との間に前記標準試料を噴霧するように、前記標準試料流路が配置されていることを特徴とする請求項1に記載の質量分析装置。
- [請求項3] 前記標準試料流路は、乾燥ガスを噴霧するための乾燥ガス流路と同一流路となっているか、或いは、ネブライズガスを噴霧するためのネブライズガス流路と同一流路となっていることを特徴とする請求項1に記載の質量分析装置。
- [請求項4] 前記標準試料流路は、前記測定試料流路と同一流路となっており、前記測定試料が液体であるときには、液体の標準試料がパルスバルブによって導入され、一方、前記測定試料が気体であるときには、気体の標準試料がパルスバルブによって導入されることを特徴とする請求項1に記載の質量分析装置。
- [請求項5] 前記標準試料流路中に、間欠的に移動相を導入するパルスバルブが配

置されており、
前記測定試料が液体であるときには、液体の移動相がパルスバルブによって導入され、一方、前記測定試料が気体であるときには、気体の移動相がパルスバルブによって導入されることを特徴とする請求項4に記載の質量分析装置。

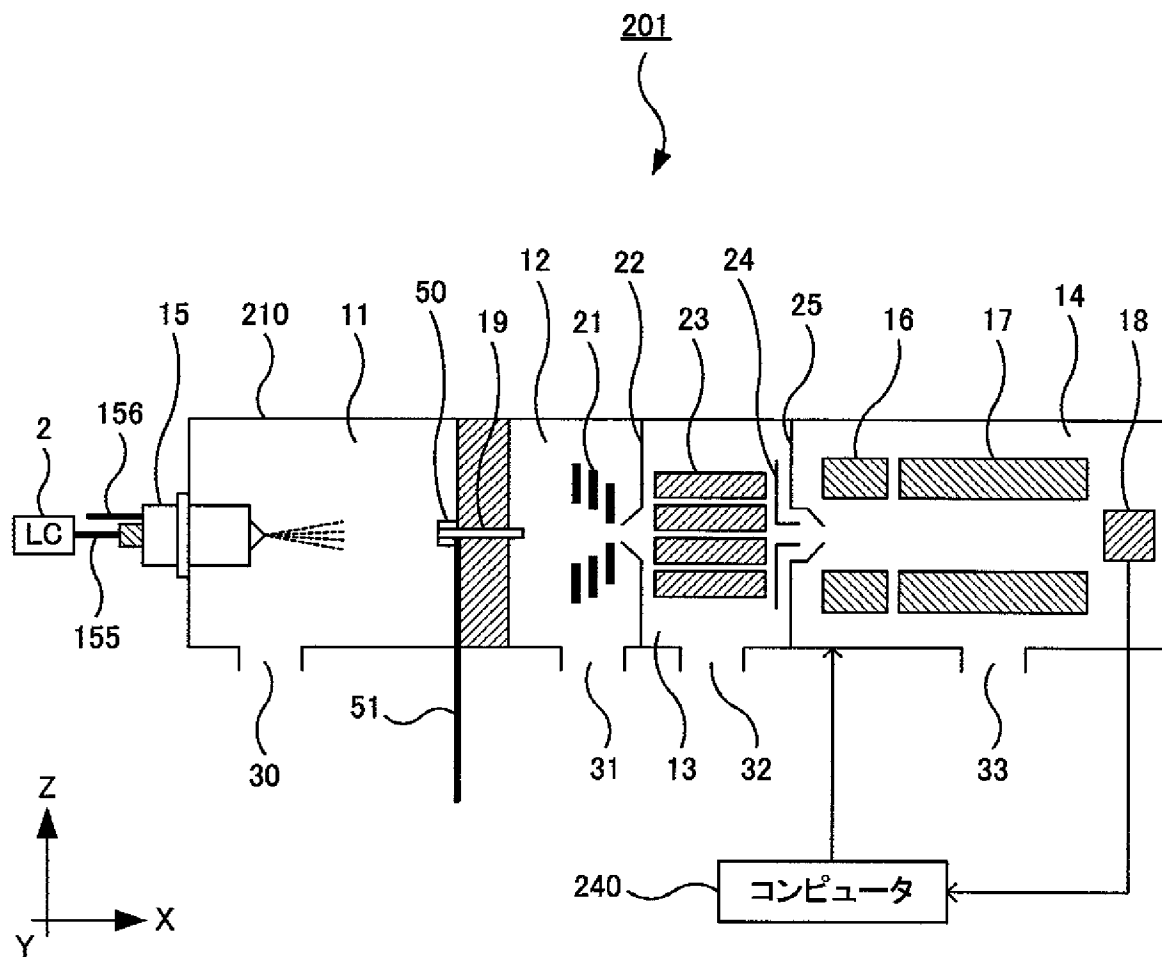
[図1]



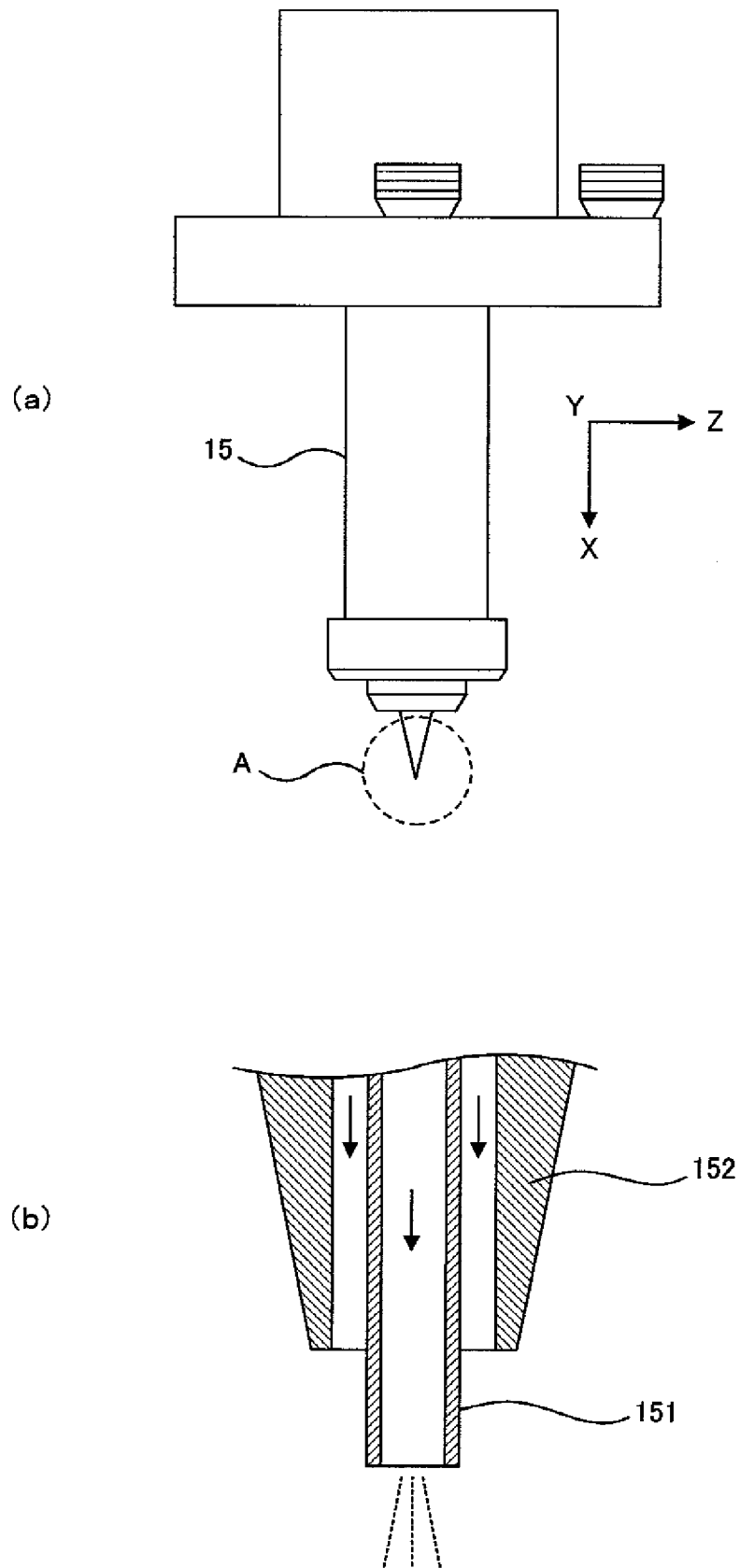
[図3]



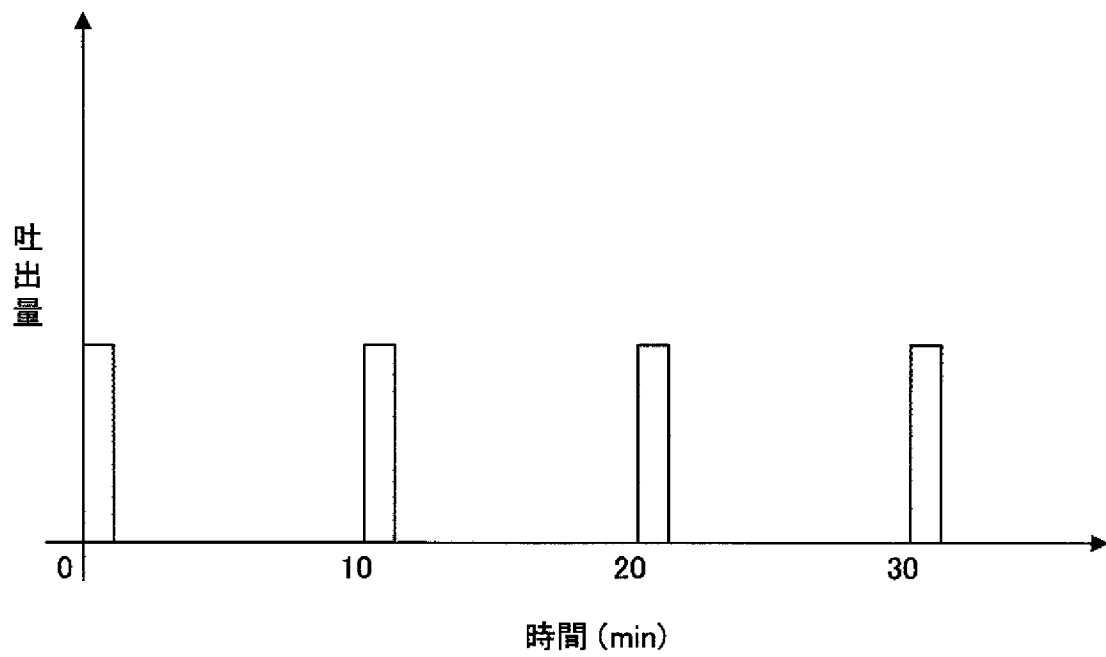
[図4]



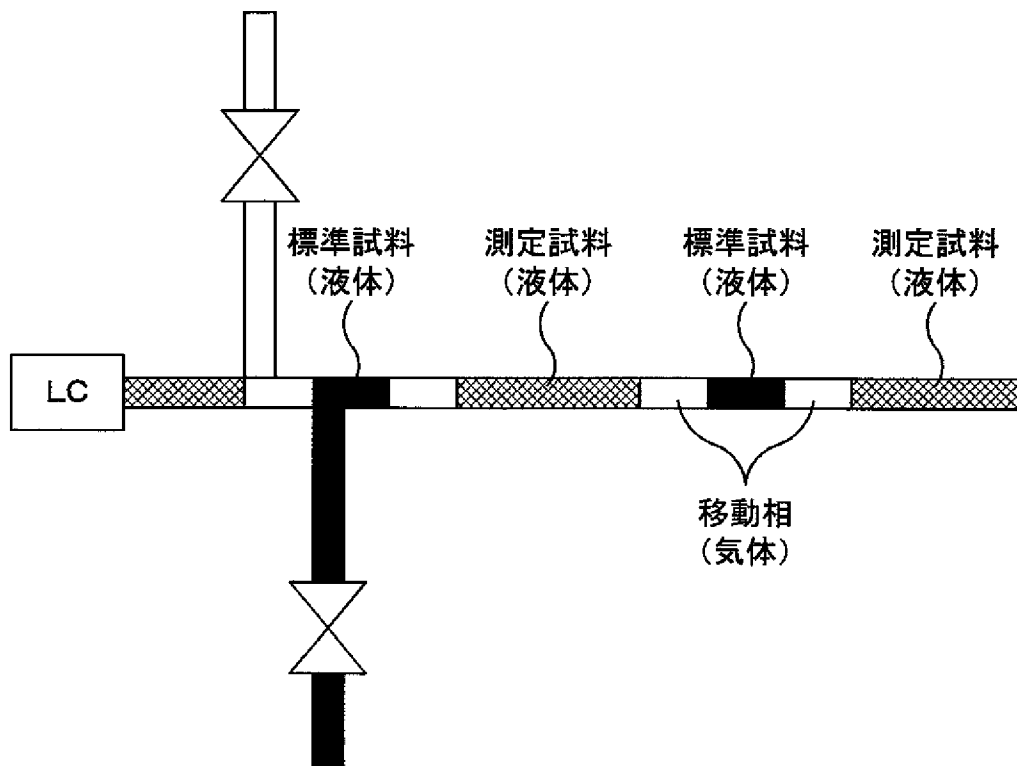
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/067791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
H01J49/10(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
H01J49/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-31201 A (Hitachi High-Technologies Corp.), 12 February 2009 (12.02.2009), entire text; all drawings (Family: none)	1-5
A	JP 2000-243344 A (Japan Science and Technology Corp.), 08 September 2000 (08.09.2000), entire text; all drawings & JP 3048146 B & US 6596991 B1 & EP 1170779 A1 & WO 2000/049640 A1	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 25 August, 2014 (25.08.14)	Date of mailing of the international search report 02 September, 2014 (02.09.14)
---	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/067791

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2013-521470 A (Zoex Corp.), 10 June 2013 (10.06.2013), entire text; all drawings & US 2013/0075598 A1 & EP 2539919 A & WO 2011/106640 A2 & CN 103262204 A	1-5
A	JP 2012-163570 A (Thermo Fisher Scientific (Bremen) GmbH), 30 August 2012 (30.08.2012), entire text; all drawings & JP 2009-531677 A & JP 5153763 B & US 2009/0159795 A1 & US 2009/0314057 A1 & EP 2002255 A & EP 2055370 A1 & EP 2055371 A1 & EP 2095868 A2 & WO 2007/112876 A2 & DE 102006015535 A & DE 102006015535 A1 & CA 2647686 A	1-5

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. H01J49/10(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. H01J49/10		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2009-31201 A（株式会社日立ハイテクノロジーズ）2009.02.12, 全文、全図（ファミリーなし）	1-5
A	JP 2000-243344 A（科学技術振興事業団）2000.09.08, 全文、全図 & JP 3048146 B & US 6596991 B1 & EP 1170779 A1 & WO 2000/049640 A1	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 25.08.2014	国際調査報告の発送日 02.09.2014	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 佐藤 仁美 電話番号 03-3581-1101 内線 3226	2G 4073

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2013-521470 A (ゾイクス コーポレーション) 2013.06.10, 全文、全図 & US 2013/0075598 A1 & EP 2539919 A & WO 2011/106640 A2 & CN 103262204 A	1-5
A	JP 2012-163570 A (サーモ・フィッシャー・サイエンティフィック・(ブレイメン)・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュレンクテル・ハフツング) 2012.08.30, 全文、全図 & JP 2009-531677 A & JP 5153763 B & US 2009/0159795 A1 & US 2009/0314057 A1 & EP 2002255 A & EP 2055370 A1 & EP 2055371 A1 & EP 2095868 A2 & WO 2007/112876 A2 & DE 102006015535 A & DE 102006015535 A1 & CA 2647686 A	1-5