

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6346567号
(P6346567)

(45) 発行日 平成30年6月20日(2018.6.20)

(24) 登録日 平成30年6月1日(2018.6.1)

(51) Int. Cl.		F I			
GO 1 N 27/62	(2006.01)	GO 1 N 27/62		G	
HO 1 J 49/10	(2006.01)	GO 1 N 27/62	1 O 1		
HO 1 J 49/26	(2006.01)	HO 1 J 49/10			
		HO 1 J 49/26			

請求項の数 39 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2014-549558 (P2014-549558)	(73) 特許権者	515000904
(86) (22) 出願日	平成24年12月28日 (2012.12.28)		マイクロマス・ユークー・リミテッド
(65) 公表番号	特表2015-508497 (P2015-508497A)		イングランド・チェシャー・エスケー9・
(43) 公表日	平成27年3月19日 (2015.3.19)		4エーエックス・ウィルムスロー・オルト
(86) 国際出願番号	PCT/IB2012/003009		リナム・ロード・スタムフォード・アヴェ
(87) 国際公開番号	W02013/098645	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成25年7月4日 (2013.7.4)		弁理士 村山 靖彦
審査請求日	平成27年11月20日 (2015.11.20)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	61/580,723		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成23年12月28日 (2011.12.28)	(74) 代理人	100133400
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 阿部 達彦
前置審査		(72) 発明者	ゾルタン・タカツ
			ハンガリー・H-1037・ブダペスト・
			セレゲリー・ウ・8・ツェー
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 液相試料の急速蒸発イオン化を行うためのシステムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液相試料を分析するための方法であって、

液体試料をイオン化デバイスに誘導する段階と、

前記液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンおよび中性粒子に変換するのに十分な速度で前記イオン化デバイスを用いて前記液体試料を熱蒸発させる段階とを含む方法。

【請求項 2】

前記気体イオンを、イオン分析器デバイスを用いて分析して、前記液体試料の化学組成に関する情報を提供する段階をさらに含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

静電電位を前記イオン化デバイスと前記イオン分析器デバイスとの間に印加する段階をさらに含む請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記イオン分析器デバイスは、質量分光分析計またはイオン移動度分光分析計である請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記液体試料は、生体液試料であり、前記情報は、医学的診断を確立するために使用される請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

誘導する段階は、前記液体試料を前記イオン化デバイスの上流にある導管に通して流す段階を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記液体試料を流す段階は、前記液体試料を前記イオン化デバイスに連続的に流す段階を含む請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記液体試料を熱蒸発させる段階は、前記液体試料が一对の電極間の間隙を通過するときに前記一对の電極間で回路を完成させる試料流体ブリッジの形成に応答して電流を前記液体試料に印加する段階を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

電流を印加する段階は、交流電流を印加する段階を含む請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

電流を印加する段階は、直流電流を印加する段階を含む請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記電流を前記液体試料に印加する段階は、約 1 W から約 100 W までの間の電力を前記液体試料に印加する段階を含む請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

少なくとも前記 1 つまたは複数の中性粒子をポストイオン化デバイス内に、前記 1 つまたは複数の中性粒子が前記ポストイオン化デバイスによって生成された荷電粒子と相互作用して前記中性粒子のうちの少なくとも 1 つを気体イオンに変換するように導く段階をさらに含む請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

前記液体試料を熱蒸発させる段階は、前記液体試料が流れ込む先の前記イオン化デバイスのシリンダーの加熱された内面と前記液体試料とが接触したときに前記液体試料を加熱する段階を含み、前記加熱された内面は前記液体試料の沸点より高く、前記液体試料のライデンフロスト温度より低い温度に加熱される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 1 つまたは複数の中性粒子をエレクトロスプレー二次イオン化デバイスによって生成された荷電粒子に曝して前記中性粒子のうちの少なくとも 1 つを気体イオンに変換する段階をさらに含む請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記液体試料を熱蒸発させる段階は、前記液体試料が滴下される前記イオン化デバイスの加熱された表面との接触を介して前記液体試料を加熱する段階を含み、前記加熱される表面は、前記液体試料の沸点より高く、前記液体試料のライデンフロスト温度より低い温度に加熱される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 1 つまたは複数の中性粒子をエレクトロスプレー二次イオン化デバイスによって生成された荷電粒子に曝して前記中性粒子のうちの少なくとも 1 つを気体イオンに変換する段階をさらに含む請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記液体試料を熱蒸発させる段階は、1 つまたは複数のレーザーからの電磁放射線を介して、前記液体試料が液体移送システムの遠位端部で玉状になって下がり、前記 1 つまたは複数のレーザーの焦点を通るときに前記液体試料を加熱する段階を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記液体試料を熱蒸発させる段階は、前記液体試料が送達される先のマイクロタイタープレートのマイクロウェル内に挿入された一对の電極間の電流を介して前記液体試料を加熱する段階を含み、前記一对の電極は、間隙を有しており、前記液体試料が前記間隙を閉じて、前記一对の電極間で完成された回路を形成し、前記電流が前記一对の電極間を通過することを可能にさせるように、前記液体試料中に少なくとも部分的に浸される請求項 1

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【請求項 19】

液相試料を分析するためのシステムであって、

液体試料を中に通して誘導するように構成された導管と、

前記液体試料を前記導管から受け入れるように構成された熱蒸発イオン化デバイスであって、前記液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンおよび中性粒子に変換するのに十分な速度で前記液体試料を熱蒸発させるように構成された、熱蒸発イオン化デバイスと、

前記イオン化デバイスから前記1つまたは複数の気体イオンを受け入れるように構成された輸送デバイスとを備えるシステム。

10

【請求項 20】

前記液体試料は、生体液試料である請求項 19 に記載のシステム。

【請求項 21】

前記輸送デバイスから前記1つまたは複数の気体イオンを受け入れ、前記気体イオンを分析して前記液体試料の化学組成に関する情報を提供するように構成されたイオン分析器デバイスをさらに備える請求項 19 に記載のシステム。

【請求項 22】

前記イオン分析器デバイスは、質量分光分析計またはイオン移動度分光分析計である請求項 21 に記載のシステム。

【請求項 23】

前記イオン化デバイスは、前記液体試料が通過する間隙を画成する一対の電極を備え、前記電極は、前記液体試料が前記一対の電極における前記間隙を通過するとき前記一対の電極間に回路を完成させる試料流体ブリッジの形成にตอบสนองして電流を前記液体試料に印加するように構成されている請求項 19 に記載のシステム。

20

【請求項 24】

前記液体試料は、前記電極の前記間隙を連続する流れで通過する請求項 23 に記載のシステム。

【請求項 25】

前記電極は、前記液体試料が前記電極間の前記間隙を通過するとき、約 1 W から約 100 W までの間の電力を前記液体試料に印加するように構成されている請求項 23 に記載のシステム。

30

【請求項 26】

前記イオン化デバイスはシリンダーを備え、前記シリンダーは、加熱装置と前記シリンダーを貫通する開口部とを備え、前記シリンダーは、前記液体試料を受け入れて接触加熱を介して前記液体試料を熱蒸発させる円筒内面を有し、前記加熱装置は、前記円筒内面を前記液体試料の沸点より高く、前記液体試料のライデンフロスト温度より低い温度に加熱する請求項 19 に記載のシステム。

【請求項 27】

エレクトロスプレーイオン化デバイスをさらに備え、前記エレクトロスプレーイオン化デバイスは、エレクトロスプレーを前記シリンダーの前記開口部に導き、前記エレクトロスプレーイオン化デバイスによって生成される荷電粒子が前記液体試料の前記接触加熱を介して生成される中性粒子と相互作用し前記中性粒子のうちの少なくとも1つを気体イオンに変換するように構成されている請求項 26 に記載のシステム。

40

【請求項 28】

前記イオン化デバイスは、加熱装置によって加熱される略平面状の加熱表面を備え、前記加熱表面は、前記液体試料を受け入れて接触加熱を介して前記液体試料を熱蒸発させるように構成され、前記加熱装置は、前記加熱表面を前記液体試料の沸点より高く、前記液体試料のライデンフロスト温度より低い温度に加熱する請求項 19 に記載のシステム。

【請求項 29】

エレクトロスプレーイオン化デバイスをさらに備え、前記エレクトロスプレーイオン化

50

デバイスはエレクトロスプレーを前記加熱表面上に導き、前記エレクトロスプレーイオン化デバイスによって生成される荷電粒子が前記液体試料の前記接触加熱を介して生成される中性粒子と相互作用し前記中性粒子のうちの少なくとも1つを気体イオンに変換するように構成されている請求項28に記載のシステム。

【請求項30】

前記イオン化デバイスは、前記導管の開口部から間隔をあけて置かれている平面に沿って配設された1つまたは複数のレーザーを備え、前記1つまたは複数のレーザーは前記開口部の軸と略一直線になった領域に集束する電磁放射線を放射し、前記液体試料が液体移送システムの遠位端部で玉状になって下がり、前記1つまたは複数のレーザーの焦点領域を通るときに前記電磁放射線が前記液体試料を熱蒸発させるように構成されている請求項19に記載のシステム。

10

【請求項31】

液相試料を分析するためのシステムであって、

液体試料を中に受け入れるように構成された1つまたは複数のマイクロウェルを備えるマイクロタイタープレートと、

間に間隙を画成する一对の電極を備える熱蒸発イオン化デバイスであって、前記液体試料が前記間隙を閉じて、前記一对の電極間で完成された回路を形成し、電流が前記一对の電極間を通過することを可能にさせるように、前記電極の少なくとも一部は前記液体試料中に浸されるように構成され、および前記液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンおよび中性粒子に変換するのに十分な速度で前記液体試料を熱蒸発させるように構成されている、熱蒸発イオン化デバイスと、

20

前記イオン化デバイスから前記1つまたは複数の気体イオンを受け入れるように構成された導管とを備えるシステム。

【請求項32】

前記導管から前記1つまたは複数の気体イオンを受け入れ、前記気体イオンを分析して前記液体試料の化学組成に関する情報を提供するように構成されたイオン分析器デバイスをさらに備える請求項31に記載のシステム。

【請求項33】

前記イオン分析器デバイスは、質量分光分析計またはイオン移動度分光分析計である請求項32に記載のシステム。

30

【請求項34】

前記中性粒子を二次イオン源に曝す段階をさらに含み、前記二次イオン源は前記中性粒子の少なくとも1つを気体イオンに変換する、請求項1に記載の方法。

【請求項35】

前記二次イオン源は、エレクトロスプレーイオン源、コロナ放電イオン化源、グロー放電イオン化源、大気圧化学イオン化源、誘電体バリア放電、および電磁波イオン化源からなる群から選択される、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記中性粒子の少なくとも1つを気体イオンに変換するように構成された二次イオン源をさらに含む、請求項19に記載のシステム。

40

【請求項37】

前記二次イオン源は、エレクトロスプレーイオン源、コロナ放電イオン化源、グロー放電イオン化源、大気圧化学イオン化源、誘電体バリア放電、および電磁波イオン化源からなる群から選択される、請求項36に記載のシステム。

【請求項38】

前記中性粒子の少なくとも1つを気体イオンに変換するように構成された二次イオン源をさらに含む、請求項31に記載のシステム。

【請求項39】

前記二次イオン源は、エレクトロスプレーイオン源、コロナ放電イオン化源、グロー放電イオン化源、大気圧化学イオン化源、誘電体バリア放電、および電磁波イオン化源から

50

なる群から選択される、請求項 38 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化学種を定量化し、分析し、かつ/または同定するためのデバイス、システム、および方法に関する。より詳細には、本発明は、質量分光分析法またはイオン移動度分光分析法により化学種を分析するためのデバイス、システムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0002】

液体試料の成分は、従来、単一段階過程または二段階過程のいずれかによって気体イオンに変換される。単一段階システムの代表例は、脱着イオン化とスプレーイオン化の両方の方法を含む。簡単に言うと、スプレーイオン化は、静電気噴霧または空気噴霧のいずれか(あるいは、静電気と空気の両方の噴霧の組合せ)によって噴霧される試料の連続的な流れを伴う。その結果得られる帯電液滴は、溶媒蒸発を通じて気体イオンに変換される。二段階過程の代表例は、従来の蒸発(すなわち、熱力学的に制御された、ゆっくりとした蒸発)とそれに続く気相イオン化である。気相イオン化は、二段階過程の必須部分であるが、それは、従来の蒸発法は、単にゆっくりすぎて結果として気体分子イオンが発生しないからである。これらの方法のそれぞれに、固有の制限および/または不利点がある。従来の蒸発法とそれに続く気相イオン化には、すべての潜在的検体分子が蒸発し得るわけではない、すなわち、検体分子の多くの種(生体分子を特に強調して)がその後の分解なしで気相に移行できないという明白な不利点がある。脱着イオン化は、通常、液体試料の乾燥を必要とし、したがって、連続的な試料の流れのリアルタイム分析に直接使用することはできない。スプレーイオン化は、現在、液体試料を気体イオンに変換する最も実現可能な方法である。しかし、この方法であっても、いくつかの制限を免れず、例えば、固体の浮遊物質を含む流体試料を効果的に変換できないこと、広範な試料液体粘度を許容できないこと、流体試料(例えばリン酸緩衝液または塩化ナトリウム)中の高い濃度の有機または無機塩を許容できないこと、最後に、化学的複雑性の高い流体試料を効果的に取り扱えないことが挙げられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

したがって、液体試料を気体イオンに変換するための改善されたデバイス、システム、および方法が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0004】

一実施形態によれば、液相試料を分析するための方法が提供される。この方法は、液体試料をイオン化デバイスに誘導する段階と、液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンおよび中性粒子に変換するのに十分な速度でイオン化デバイスを用いて液体試料を熱蒸発させる段階とを含む。

【0005】

別の実施形態によれば、液相試料を分析するためのシステムが提供される。このシステムは、液体試料を中に通して誘導するように構成された導管を備える。システムは、液体試料を導管から受け入れるように構成された熱蒸発イオン化デバイスをさらに備え、イオン化デバイスは液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンおよび中性粒子に変換するのに十分な速度で液体試料を熱蒸発させるように構成されている。システムは、イオン化デバイスから1つまたは複数の気体イオンを受け入れるように構成された輸送デバイスをさらに備える。

【0006】

別の実施形態によれば、液相試料を分析するためのシステムが提供される。このシステムは、液体試料を中に受け入れるように構成された1つまたは複数のマイクロウェルを備

10

20

30

40

50

えるマイクロタイタープレートを備える。システムは、間に間隙を画成する一対の電極を備える熱蒸発イオン化デバイスをさらに備え、電極の少なくとも一部は液体試料中に浸されるように構成され、また液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンおよび中性粒子に変換するのに十分な速度で液体試料を熱蒸発させるように構成されている。システムは、イオン化デバイスから1つまたは複数の気体イオンを受け入れるように構成された導管をさらに備える。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】液相試料を気体イオンに変換し、気体イオンを分析するためのシステムの一実施形態の概略図である。

10

【図2A】液相試料を気体イオンに変換するためのイオン化デバイスシステムの一実施形態の概略図である。

【図2B】液相試料を気体イオンに変換するためのイオン化デバイスシステムの別の実施形態の概略図である。

【図2C】液相試料を気体イオンに変換するためのイオン化デバイスシステムのさらに別の実施形態の概略図である。

【図3】液相試料を気体イオンに変換し、気体イオンを分析するためのシステムの別の実施形態の概略図である。

【図4】液相試料を気体イオンに変換し、気体イオンを分析するためのシステムのさらに別の実施形態の概略図である。

20

【図5】液相試料を気体イオンに変換し、気体イオンを分析するための方法の一実施形態の流れ図である。

【図6】液相試料を気体イオンに変換し、気体イオンを分析するための方法の別の実施形態の流れ図である。

【図7】図4のシステムを使用して作られる液体試料に対するスペクトルのグラフである。

【図8A】図4のシステムを使用してもたらされる個別の検尿結果からのスペクトルのグラフである。

【図8B】図4のシステムを使用してもたらされる個別の検尿結果からのスペクトルのグラフである。

30

【発明を実施するための形態】

【0008】

図1は、液体急速蒸発液体イオン化質量分光分析法(liquid rapid evaporative ionization mass spectrometry)(液体REIMS)100用のシステムの一実施形態を例示している。液体REIMS100用のシステムの第1の実施形態は、試料調製デバイスと、分散媒を供給する液体ポンプ110と、注入器デバイス120と、液体移送システム130と、クロマトグラフィーカラム140と、熱蒸発イオン化デバイス150と、ポストイオン化デバイス160と、イオン分析器デバイス170と、データ分析デバイス180とを備えることができる。別の実施形態では、液体REIMSシステム100は、ポストイオン化デバイス160を除外することができる。さらに別の実施形態では、システム100は、試料調製デバイス、分散媒を供給する液体ポンプ110、注入器デバイス120、クロマトグラフィーカラム140、またはポストイオン化デバイス160を除外することができる。

40

【0009】

引き続き図1を参照すると、分散媒を供給する液体ポンプ110は、液体移送システム130を通じて注入器デバイス120およびクロマトグラフィーカラム140と流体的に連通することがわかる。言い換えると、液体移送システム130は、分散媒を供給する液体ポンプ110、注入器デバイス120、およびクロマトグラフィーカラム140を接続し、3つすべてのデバイスを流体的に連通させる。液体移送システム130(例えば、導管)は、熱蒸発イオン化デバイス150のほぼ入口のところで終端するものとしてよく、それを通してポンプで送ることができる任意の流体を熱蒸発イオン化デバイス150内に堆積することができる。ポストイオ

50

ン化デバイス160は、熱蒸発イオン化デバイス150とイオン分析器デバイス170との間に配置される。イオン分析器デバイス170およびデータ分析デバイス180は、データ通信(例えば、有線もしくは無線通信などのワイヤレス通信)を行うことができる。

【0010】

動作に際して、ユーザーは、流体試料を試料調製デバイス内に挿入することができる。液体試料は、いったん試料調整デバイス内で調製された後、注入器デバイス120を介して導入され、その後、液体移送システム130(例えば、導管)を通して分散媒を供給する液体ポンプ110を介して導入される分散媒と組み合わせられ得る。注入器デバイス120は、流体試料および分散媒をクロマトグラフィーカラム140内に液体移送システム130を介して注入する。クロマトグラフィーカラム140は、液体移送システム130を通じて時間分解方式で流体試料を放出する。次いで、液体移送システム130は、完全に調製された流体試料を、液体移送システム130が終端する場所である熱蒸発イオン化デバイス150に運び、これにより、完全に調製された流体試料を液体移送システム130から出して、熱蒸発イオン化デバイス150に入れることができる。熱蒸発イオン化デバイス150は、完全に調製された流体試料を気体状態に変換する(例えば、完全に調製された気体試料を生成する)。完全に調製された気体試料は、いくつかの荷電粒子およびいくつかの中性粒子を含むものとしてよい。一実施形態では、完全に調製された気体試料は、次いで、ポストイオン化デバイス160を通過して、イオン分析器デバイス170に到達し、そこで分析される。次いで、完全に調製された気体試料の分析中にイオン分析器デバイス170によって生成されるデータは、データ分析デバイス180によって分析される。

【0011】

いくつかの実施形態において、分散媒を供給する液体ポンプ110は、熱蒸発イオン化デバイス150の上流にある液体REIMSシステム100の一部を通して流体試料を移送するための液体の流れを確立することができる。いくつかの実施形態において、分散媒を供給する液体ポンプ110は、液体REIMSシステム100の動作中に分散媒の一定の流れを供給する。これらの実施形態では、液体試料は、注入器デバイス120のところでシステム内に導入され、分散媒を供給する液体ポンプ110によってもたらされる一定の流れの中に入り得る。いくつかの実施形態において、分散媒を供給する液体ポンプ110は、システムを通る一定の液体の流れを確立する。このような一定の流れは、一定の正の流速を含むものとしてよく(注入器デバイス120から試料を熱蒸発イオン化デバイス150に運ぶ)、定義により、これはゼロの流れ(試料の完全な移動停止)も含む。他の実施形態では、分散媒を供給する液体ポンプ110は、液体REIMSシステム100内に導入される試料の種類に合わせることで可変流速を確立することができる。拡大解釈により、分散媒を供給する液体ポンプ110は、液体REIMSシステム100全体を通して試料の間欠的な流れをもたらすこともできる(例えば、分散媒が注入器デバイス120を介して導入される液体試料と組み合わせられた後)。一定流速のポンプによって生じる間欠的な流れの時間に関する流速は、方形波のように見えることがある。時間に関する流速を表す方形波の下位半部が必ずしもゼロの流れまで下がる必要はなく、すなわち、任意のより高い一定の流速と任意のより低い一定の流速とが使用できることは理解されるであろう。拡大解釈により、可変流速ポンプの時間に関する流速は、正弦波に見える場合がある。ここでもまた、正弦波(または時間に関する流速を表す任意の他の波)の下位半部が必ずしもゼロの流れまで下がる必要はなく、すなわち、任意の可変流速と任意のより低い可変流速とが使用できることは理解されるであろう。

【0012】

他の実施形態では、分散媒を供給する液体ポンプ110は、任意の他の種類のポンプであってよく、これは、代表例として、限定はしないが、注射器ポンプ、膜ポンプ、ピストンポンプ、界面動電ポンプ、ベンチュリー原理を使用するポンプ、手動ポンプ、制御装置変調ポンプ、または重力ポンプもしくは真空ポンプなどの一定のもしくは安定した流速を発生し、持続する任意の他の機構を含む。

【0013】

試料調製デバイスは、注入器デバイス120を介して液体REIMSシステム100内に注入する

10

20

30

40

50

前に試料を調製することができる。いくつかの実施形態において、試料調製デバイスの調製効果は、試料を精製することである。ここで、試料調製デバイスは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) などの任意の精製モダリティとすることができる。他の実施形態では、試料調製デバイスの調製効果は、流体試料を、時間分解方式でシステムに注入され得る別々の成分に分離することである。ここで、試料調製デバイスは、試料を時間分解方式で別々の成分に分離することができる任意のデバイスであってよく、これは限定はしないが、固相抽出デバイス、液体クロマトグラフ、および電気泳動装置を含む。任意の試料調製デバイスが単独で、または協働で使用されてもよく、純度が望まれている場合、精製モダリティが使用され、時間分解が望まれている場合、時間分解モダリティが使用され、純度と時間分解が望まれている場合、精製モダリティが使用され、続いて、時間分解モダリティが使用され得ることが理解されよう。この段階で、任意の適切な試料調製デバイスが使用され得る。

10

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態において、分散媒を供給する液体ポンプ110は、液体移送システム130を用いて液体試料の成分に対する移動媒体を注入器デバイス120、クロマトグラフィーカラム140に通すために使用され得る分散媒を熱蒸発イオン化デバイス150に供給することができる。分散媒は、液体REIMSシステム100に挿入される前に試料中に組み込まれ得る。あるいは、他の実施形態では、試料調製デバイスは、注入器デバイス120を介して液体試料を導入する前に分散媒を試料中に自動的に組み込むことを可能にすることができる。最後に、上で述べているように、分散媒を供給する液体ポンプ110は、分散媒をポンプで注入器デバイス120に送り込むことができ、その注入器デバイス120内に、液体試料が導入される。試料調製デバイスが、分散媒を液体試料中に自動的に組み込むことができる実施形態において、試料調製デバイスは、分散媒の貯槽を備え、分散媒と液体試料との適切な比で分散媒と液体試料とを組み合わせる。分散媒は、試料調製の前に組み込まれるか(試料流体とともに試料調製過程を通る)、または試料調製が完了した後に組み込まれ得る。

20

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態において、分散媒は、単一溶媒またはさまざまな溶媒の混合物からなる。分散媒は、熱蒸発イオン化デバイス150における試料流体の、液体移送システム130への挿入から排出までの移動を円滑にすることができる。したがって、いくつかの実施形態では、分散媒は、著しい固形残渣の形成のない実質的に完全な蒸発が熱蒸発イオン化デバイス150を通過時に可能であるような特性を有する。さらに、一実施形態では、分散媒は、試料流体の蒸発の速度以上の速度で熱蒸発イオン化デバイス150内で蒸発し得る。熱蒸発イオン化デバイス150がジュール加熱を使用して試料流体を蒸発させる実施形態では(以下で説明されるように)、分散媒は、有利には、導電性を有する(水溶性溶媒系など)。

30

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態において、液体移送システム130は、分散媒を供給する液体ポンプ110、注入器デバイス120、クロマトグラフィーカラム140、および熱蒸発イオン化デバイス150を含めた、液体REIMSシステム100の機能部分の間の流体導管として機能する開放チューブ状要素である。液体移送システム130は、前述のコンポーネント間の流体的連通をもたらす。いくつかの実施形態において、液体移送システム130は、ポリエーテルエーテルケトン(PEEK)またはポリテトラフルオロエチレン(PTFE)などの任意の適切なプラスチックから製作され得る。他の実施形態では、液体移送システム130は、ステンレス鋼、溶融シリカ、または他の好適な材料から製作される。

40

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、液体移送システム130は、十分な機械的強度、化学的安定性、および液体急速蒸発質量分光分析システムで使用するうえで十分に高い柔軟性を有する任意の材料から作ることができる。例えば、液体移送システム130は、さまざまな重合体(例えば、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル)、金属(例えば、鋼鉄、銅)、ガラス、および溶融シリカから作ることができる。いくつかの実施形態において、液体移送システム130は、低い多孔率を有し、不活性であ

50

る。一実施形態では、チューブ壁は、有利には、荷電もしくは中性気体粒子も保持することも、またそのような種と相互作用することまたはそれらの化学反応を促進することもない。

【0018】

いくつかの実施形態において、液体移送システム130の(例えば、液体移送システム130の導管の)内径は、約0.1~20mm、約0.5~10mm、および約1.0~2.0mmの範囲内であり、1.5mmを含むか、またはシステム全体を通して流体を輸送するのに必要な任意の他の直径である。一実施形態では、内径は、流体および注目しているイオンの検出速度を有利に高められるように可能な限り小さくする。

【0019】

いくつかの実施形態において、液体移送システム130の長さは、約0~5000mm、約0~4000mm、約0~3000mm、約0~2000mm、約0~1000mm、約0~500mm、および約0~250mmの範囲内であり、約100mmを含むものとしてよい。他の好適な長さも使用できる。

【0020】

液体移送システム130は、周囲温度、または高温下で使用することができる。いくつかの実施形態において、動作温度は、周囲温度から400 までの範囲内に設定することができる。動作温度は高いほど、有利に、液体移送システム130の壁表面上に生じる吸着脱着平衡を脱着の方へずらし、これにより、望ましくないメモリ効果を抑制することができる。それに加えて、高温は、有利に、気相会合/解離平衡を解離の方へずらすこともでき、これは反対の電荷を持つイオン種の再結合速度を低下させる。

【0021】

いくつかの実施形態において、液体移送システム130は、多孔性または繊維性材料(グラスウール、織物など)を含み、個別の気体イオンを発生しない大きな粒子を不可逆的に取り込む。

【0022】

いくつかの実施形態において、クロマトグラフィーカラム140は、時間分解方式で液体試料の成分を分離するために使用される液体クロマトグラフィーカラムである。クロマトグラフィーカラム140は、限定はしないが、固相抽出デバイスおよび電気泳動装置を含む、流体試料を時間分解成分に分離することができる任意の他のデバイスで置き換えることができる。

【0023】

いくつかの実施形態において、クロマトグラフィーカラム140は、試料調製デバイスから分離されている、試料調製デバイスから分離した要素である。

【0024】

他の実施形態では、クロマトグラフィーカラム140は、試料調製デバイスと結合されているか、またはその中に備えられている(例えば、試料調製デバイスが、注入器デバイス120の上流にある場合)。いくつかの成分の時間分解が望ましくない、さらに他の実施形態では、クロマトグラフィーカラム140を液体REIMSシステム100から完全に省くことができる。

【0025】

いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス150内で蒸発させる前に、試料に対して非破壊分析を行う。非破壊試料分析のいくつかの代表例として、比色分析、電気化学分析、光学分光分析法、核磁気共鳴分光分析法、または液体試料を完全に消費することのない任意の他の方法が挙げられる。いくつかの実施形態において、非破壊分析は、フロースルーモードで実行される。他の実施形態では、非破壊分析は、試料の分割を通じて実行される。

【0026】

いくつかの実施形態において、注入器デバイス120は、流体試料を熱蒸発イオン化デバイス150内に導入するために広く使用されている。概して、注入器デバイス120は、液体移送システム130を介して分散媒を供給する液体ポンプ110およびクロマトグラフィーカラム

10

20

30

40

50

140と流体的に連通し、液体移送システム130を通じて、熱蒸発イオン化デバイス150内への試料流体の慎重に変調された注入を行うことができる。注入器デバイス120は、市販の液体クロマトグラフィーの実施形態/適用例において使用されているようなループ型注入器とすることができるが、他の好適な注入器も使用できる。いくつかの実施形態において、注入器デバイス120は、試料調製デバイスとクロマトグラフィーカラム140との間に配置され得る。他の実施形態では、注入器デバイス120は、クロマトグラフィーカラム140と熱蒸発イオン化デバイス150との間に配置される。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス内への試料流体(または試料流体と分散媒との混合物)の流速は、約1nl/分~10L/分、約10nl/分~1L/分、約100nl/分~100ml/分、約1 μ l/分~10ml/分、約10 μ l/分~1ml/分、約1nl/分~100nL/分、および約1ml/分~10ml/分の範囲内である。いくつかの実施形態において、流速は、試料流体の実質的にすべてを有利に取り扱い、蒸発させるように液体REIMSシステム100のパラメータ(例えば、使用される熱蒸発イオン化デバイス150の種類、熱蒸発イオン化デバイス150に印加される電力、試料流体の粘度、試料流体の表面張力など)に基づいて最適化され、これにより試料の喪失を防ぐ。

10

【0027】

いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス150は、液体試料のいくつかの分子成分を気体イオンに変換する。熱蒸発イオン化デバイス150は、液体試料の少なくとも一部を熱蒸発し、残りの部分をエアロゾル化し、それにより、結果として、分子、クラスター、および液滴を含む気体試料を得ることができる。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス150は、液体試料の実質的にすべてを蒸発させる(例えば、蒸発速度は、液体移送システム130からの流速に実質的に等しい)。他の実施形態では、熱蒸発イオン化デバイス150は、有利には、液体試料の一部のみを蒸発させる(例えば、液体試料は高い塩濃度を有する場合)。熱蒸発イオン化デバイス150の蒸発速度の範囲は、液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンに変換するのに十分である。このような熱蒸発は、接触加熱、電流による加熱、電磁放射線による加熱、または任意の他の種類の急速加熱によって引き起こされ得る。液体試料をその液体状態からその気体状態に変換すると、望ましい気体イオン種が得られる。

20

【0028】

いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス150におけるイオン生成は、熱蒸発イオン化デバイス150とイオン分析器デバイス170の入口との間に静電電位を印加することによって改善され得る。したがって、その結果得られる液滴は正味の電荷を運び、それにより、形成されるイオンの数が増大し得る。

30

【0029】

いくつかの実施形態において、ポストイオン化デバイス160(例えば、二次イオン源)は、熱蒸発イオン化デバイス150によって液体から気体に変換された後のイオン生成(および熱蒸発イオン化デバイス150による付随するイオン生成)を改善する働きをする。ポストイオン化デバイス160は、イオンの十分に高い電流を生成することができるイオン源であれば何でもよい。ポストイオン化デバイス160によって生成されるイオンは、電荷移動反応を介して熱蒸発イオン化デバイス150によって生成される中性粒子と相互作用し、それにより、イオン分析器デバイス170によって検出され、分析され得るイオン化された種を形成する。いくつかの実施形態において、ポストイオン化デバイス160は、熱蒸発イオン化デバイス150によって生成される液体試料のエアロゾル粒子中に純粋な溶媒がエレクトロスプレーされるエレクトロスプレーポストイオン化デバイスである。多重帯電液滴としてエレクトロスプレーされる純粋な溶媒は、液体試料のエアロゾル粒子と融合し、それにより、イオン分析器デバイス170によって検出され、分析され得るイオン化された種を形成する。それに加えて、エレクトロスプレーされた溶媒は、試料の成分との化学反応を受ける分子を含むことができ、これにより、イオン種を生成する。他の実施形態では、ポストイオン化デバイス160は、コロナ放電イオン化源、グロー放電イオン化源、大気圧化学イオン化源、誘電体バリア放電イオン化源、または電磁波イオン化源であってよい。

40

【0030】

50

いくつかの実施形態において、イオン分析器デバイス170は、化学的に決定された特性のうちの1つまたは複数を使用/検出することによってイオンを別々に検出する。他の実施形態では、イオン分析器デバイス170は、構造的に決定された特性のうちの1つまたは複数を使用/検出することによってイオンを別々に検出する。さらに他の実施形態では、イオン分析器デバイス170は、化学的に決定され、構造的に決定された特性の組合せのうちの1つまたは複数を使用/検出することによってイオンを別々に検出する。例えば、イオン分析器デバイス170は、分離の基準として質量対電荷比を使用する質量分光分析器であってよい。あるいは、イオン分析器デバイス170は、衝突断面および電荷を使用するイオン移動度分光分析器であってよい。いくつかの実施形態において、限定はしないが、さまざまなイオントラップ装置および飛行時間分析器のいずれかを含む、他の種類の質量分析器も使用することができる。一実施形態では、イオン分析器デバイス170は、イオントラップ装置および飛行時間分析器とすることができ、両方とも、有利に組み合わせたときに、熱蒸発イオン化デバイス150によって形成される変動するイオン電流を分析することができる。イオン分析器デバイス170は、熱蒸発イオン化デバイス150または熱蒸発イオン化デバイス150とポストイオン化デバイス160によって生成されるイオンの分析の結果からデータを生成することができる。一般に、イオン分析器デバイス170によって生成されるデータは、コンピュータによって処理可能な、電子データの形態をとり得る。

【0031】

いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス150(または熱蒸発イオン化デバイス150とポストイオン化デバイス160)およびイオン分析器デバイス170は、完全に分離され得る。これらの実施形態では、液体移送システム130は、液体形態の試料流体を熱蒸発イオン化デバイス150に送達し、熱蒸発イオン化デバイス150は、それを気体状態に変換するが、これはいくつかの数のイオン種を含む。気体試料は、次いでイオン分析器デバイス170に運ばれて、そこで、分析されるものとしてよい。気体試料は、拡散または注入ポンプ(注入器デバイス120に類似している)および気体移送システム(液体移送システム130に類似している)を含む、いくつかの方法のうちのどれかとすることができる。最終的に、このような分離されたシステムでは、気体試料イオンを熱蒸発イオン化デバイス150からイオン分析器デバイス170に送達することができる任意のデバイスまたはデバイスの組合せが使用され得る。

【0032】

他の実施形態では、熱蒸発イオン化デバイス150(または熱蒸発イオン化デバイス150とポストイオン化デバイス160)およびイオン分析器デバイス170は、完全に結合され得る。これらの実施形態では、液体移送システム130は、液体形態の試料流体を熱蒸発イオン化デバイス150に送達し、熱蒸発イオン化デバイス150は、それを気体状態に変換するが、これはいくつかの数のイオン種を含む。熱蒸発イオン化デバイス150およびイオン分析器デバイス170は、これらの実施形態において結合されているので、気体試料は、完全に分離されたシステムで必要な前述の輸送のどれも必要とすることなくイオン分析器デバイス170によって直接読み取られ/分析され得る。

【0033】

いくつかの実施形態において、データ分析デバイス180は、コンピュータおよび適切な分析ソフトウェアである。これらの実施形態では、データ分析デバイス180は、イオン分析器デバイス170によって生成された生の電子信号を分析情報に変換する。いくつかの実施形態において、データ分析デバイス180は、分析情報をユーザーに伝達可能にするために使用されるデバイスを備える。いくつかの実施形態において、情報は、画面または印刷物上に完全なスペクトルの形態で伝えられる。他の実施形態では、陽性/陰性の反応のみが望ましい場合(尿薬物検査などにおいて)、情報は、陽性については音の音色などにより2進形式で伝送され、単純な陽性/陰性結果は、モニターまたはプリントアウトなどに表示され得る。液体REIMSシステム100の用途に応じていくつかの報告方法のうちのいずれをも使用することができる。

【0034】

液体REIMSシステム100は、多くの状況で使用した場合に非常に有利となる現在利用可能なシステムに勝るいくつかの利点を有する。開示されているシステムは、スプレーイオン化状態に置かれる固形の浮遊物質の存在による詰まりの問題を解消しながら、流体試料の質量分光分析またはイオン移動度分光分析を非常に簡単に行えるようにする。それに加えて、本明細書で開示されているシステムは、広く変化する試料粘度、流体試料の有機または無機塩(リン酸緩衝液または塩化ナトリウムなど)のいずれかの高い濃度、および高い化学的複雑度によって引き起こされる問題を解消する。さらに、液体REIMSは、二次イオン化源の追加に特に適しており、高価で高度な高圧ハードウェアを必要とせず、固相REIMSシステムに適合しており、非常に速い試料調製を可能にし、最後に、非常に頑丈である。

【0035】

図2Aは、液体REIMSシステム100などの、液体REIMSシステムで使用するための熱蒸発イオン化デバイス200の2電極液体ブリッジ実施形態を示している。熱蒸発イオン化デバイス200の2電極液体ブリッジ実施形態は、液体移送システム130'と、液体状態の試料流体210と、電極ブリッジ間隙212(第1の電極214と第2の電極216との間に画成され、ここで、液体試料流体ブリッジ218は、第1の電極214と第2の電極216との間の間隙に液体状態の試料流体210を通すことによって形成され、気体状態の試料流体220は、液体試料流体ブリッジ218に電流を流すことによって生成される)と、気体状態の試料流体220とを含む。

【0036】

本明細書で開示されているいくつかの実施形態において、液体移送システム130'、ポストイオン化デバイス160'、イオン分析器デバイス170'、およびデータ分析デバイス180'は、図1のシステム100に類似しているか、または同一であってもよく、それに関連して上ですでに説明されているような方法で使用されてもよい。

【0037】

動作に際して、第1の電極214と第2の電極216とを含む電極の対は、液体移送システム130'(例えば、導管)の末端(遠位端)の下に置かれ、電位差が、第1の電極214と第2の電極216とに印加される。これが液体移送システム130'から出るときに、液体状態の試料流体210は、純粋な試料、試料および分散媒、または上で説明されているような時間分解方式で放出される前述のもののうちのいずれであってもよい。液体状態の試料流体210が液体移送システム130'から出るときに、これは電極ブリッジ間隙212内に入り、それにより、第1の電極214と第2の電極216との間に液体試料流体ブリッジ218を形成する。液体状態の十分な試料流体210が、液体試料流体ブリッジ218上に集められ、電気回路を形成するか、または閉じている場合、その結果得られる電流は、液体状態の試料流体210を部分的に、または完全に蒸発させて、それにより、気体状態の試料流体220およびその気体イオンを生成する。

【0038】

いくつかの実施形態において、第1の電極214と第2の電極216との間の電極ブリッジ間隙212は、約0.1mm~5mm、約0.2~2.5mm、約0.3~1.5mm、および約0.4~0.75mm、約0.5~0.6mmの範囲内であり、約1mmを含む。これらの実施形態では、上で述べているように、分散媒が使用される場合、分散媒が導電性を有する(水性溶媒系など)と非常に有利な場合があり、それにより、第1の電極214と第2の電極216との間に電気回路を形成しやすくなる。

【0039】

いくつかの実施形態において、高い比表面積を持つ電極が使用される。このような実施形態では、第1の電極214および第2の電極216の表面は、機械的もしくは電気化学的に粗面化されるか、または多孔質材料(例えば活性炭、金属発泡体、金属被膜シリカ、または任意の他の導電性多孔質材料)から製作される。あるいは、他の実施形態では、低い比表面積を持つ電極が使用される。これらの実施形態では、第1の電極214および第2の電極216の表面は滑らかな表面になるように研磨される。さらに他の実施形態では、先のとがった針の形の電極を使用して、電流を効果的に導く。

【0040】

いくつかの実施形態において、第1の電極214および第2の電極216は、約1~10mm、2~8m

10

20

30

40

50

m、および3~6mmの、約5mmを含む、範囲内の直径を持つ円柱面を有する。いくつかの実施形態において、第1の電極214および第2の電極216は、他の好適な直径を有することができる。いくつかの実施形態において、第1の電極214は、負電極であり、第2の電極216は、正電極である。他の実施形態では、第1の電極214は、正電極であり、第2の電極216は、負電極である。

【0041】

いくつかの実施形態において、第1の電極214と第2の電極216とに印加される電位差は、直流電位差である。他の実施形態では、第1の電極214と第2の電極216とに印加される電位差は、交流電位差である。いくつかの実施形態において、第1の電極214および第2の電極216の両端間に印加される電位差の大きさは、約10V/mm~100kV/mm、約50v/mm~20kV/mm、約250v/mm~4kV/mmの範囲内であり、液相試料の液体急速蒸発イオン化を使用して液体試料を分析するための方法については、500V/mm~2kV/mm、および約750V/mm~1kV/mmの範囲内である。いくつかの実施形態において、空気を通して放電することなく可能な最高電圧が、液体試料を有利に熱蒸発させるために使用される。

10

【0042】

いくつかの実施形態において、液体移送システム130'から出る液体状態の試料流体210の流速は、液体移送システム130'から出る液体状態の試料流体210の実質的にすべてが、電極ブリッジ間隙212内に入り、液体試料流体ブリッジ218を形成するとき蒸発するように十分に低い。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス200の2電極液体ブリッジ実施形態は、液体試料の実質的にすべてを蒸発させる(例えば、蒸発速度は、液体移送システム130'からの流速に実質的に等しい)。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス内への試料流体(または試料流体と分散媒との混合物)の流速は、約1nl/分~10L/分、約10nl/分~1L/分、約100nl/分~100ml/分、約1 μ l/分~10ml/分、約10 μ l/分~1ml/分、約1nl/分~100nL/分、および約1ml/分~10ml/分の範囲内である。いくつかの実施形態において、流速は、試料流体の実質的にすべてを有利に取り扱い、蒸発させるように熱蒸発イオン化デバイス200の2電極液体ブリッジ実施形態のパラメータ(例えば、電極のサイズ、電極間の間隙の大きさ、電極に印加される電力、試料流体の粘度、試料流体の表面張力など)に基づいて最適化され、これにより試料の喪失を防ぐ。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス200の2電極液体ブリッジ実施形態は、液体試料の一部のみを蒸発させ、それにより、動作中、電極上に流体の流れを保持する。高い塩濃度を有する試料を分析するときに流れを一定に維持することで、電極表面への塩の堆積を有利に防ぐ。熱蒸発イオン化デバイス200の2電極液体ブリッジ実施形態の蒸発速度の範囲は、液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンに変換するのに十分である。

20

30

【0043】

低い表面張力を持つ液体試料が分析されるいくつかの実施形態では、両方の電極が事前に濡らされて、液体試料流体ブリッジ218の形成を有利に助けることができる。

【0044】

熱蒸発イオン化デバイス200の2電極液体ブリッジ実施形態によって生成される気体状態の試料流体220は、気体イオン、および中性粒子を含むことができ、イオン分析器デバイス170'によって上で説明されているように読み取られ/分析され得る。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス200の2電極液体ブリッジ実施形態は、上で説明されているようにポストイオン化デバイス160と連携して有利に使用される。

40

【0045】

図2Bは、液体REIMSシステムで使用するための熱蒸発イオン化デバイス201のホットプレート実施形態を示している。熱蒸発イオン化デバイス201のホットプレート実施形態は、液体移送システム130'と、ポストイオン化デバイス160'と、イオン分析器デバイス170'と、液体状態の試料流体210と、気体状態の試料流体220と、ホットプレート222とを備える。

【0046】

50

動作に際して、ホットプレート222は、液体移送システム130'の遠位/末端部の下に直に置かれ、加熱される。液体状態の試料流体210は、液体移送システム130'を出て(例えば、それから滴下して)、重力に導かれて液体移送システム130'の遠位/末端部から下へホットプレート222上に降りる。これが液体移送システム130'から出るときに、液体状態の試料流体210は、純粋な試料、試料および分散媒、または上で説明されているような時間分解方式で放出される前述のものうちのどれかであってよい。ホットプレート222に当たった後、液体状態の試料流体210は、急速に(例えば、ほぼ瞬間的に)蒸発して、気体状態の試料流体220に変わる。さらなる動作において、ポストイオン化デバイス160'は、気体状態の試料流体220のイオン化速度を高めるために使用される。次いで、気体状態のより完全にイオン化された試料流体220(例えば、気体イオンを含む)が、イオン分析器デバイス170'によって検出され、読み取られ/分析され得る。

10

【0047】

いくつかの実施形態において、動作に際して、ホットプレート222は、液体状態の試料流体210の沸点とライデンフロスト温度との間の温度に加熱され、これにより、最も急速な蒸発が確実に可能になる。いくつかの実施形態において、動作に際して、ホットプレート222は、試料流体の沸点より実質的に高いが、それでも試料流体のライデンフロスト温度より低い温度に保たれる。いくつかの実施形態において、ホットプレート222はスパイクのある表面を備え、これがあると液滴が浮遊するのを困難にすることができて都合がよく、これによりライデンフロスト効果を回避することができる。他の実施形態では、ホットプレート222の表面は粗く、および/または濡れやすく(例えば、低い表面張力を持つ)、このこともまた、ライデンフロスト効果の防止を助ける有益な効果をもたらし得る。

20

【0048】

いくつかの実施形態において、ホットプレート222は、電力を印加すると、高温を発生させることができる、高抵抗材料から製作される。本開示の範囲を制限することを意図していない、可能なホットプレート222の材料の選ばれた例として、モリブデン、タンタル、タングステン、およびニッケル鉄などの高融点金属、ニッケルクロム35-19、ニッケルクロム68-20、ニッケルクロム60-16、ニッケルクロム80-20などのニッケル系合金、鉄アルミニウム、クロムアルミニウム、ニケイ化モリブデン(アルミニウムを添加したモリブデンを含む)などの鉄系合金、または鉄ニッケルクロム、アルミニウム鉄クロム、インコネル、ニッケルタンングステン、サーメット、炭化ケイ素、カンタル(FeCrAl)、スーパーカンタル、グラファイト、炭化ケイ素、正熱抵抗係数セラミックス、白金などの他の物質が挙げられる。いくつかの実施形態において、空気以外の大気を使用される。

30

【0049】

いくつかの実施形態において、ポストイオン化デバイス160'は、エレクトロスプレーポストイオン化デバイスである。他の実施形態では、ポストイオン化デバイス160'は、上で開示されている他のポストイオン化デバイスのうちのいずれであってもよい。

【0050】

いくつかの実施形態において、液体移送システム130'から出る液体状態の試料流体210の流速は、液体移送システム130'から出る液体状態の試料流体210の実質的にすべてが、ホットプレート222に当たると、またはホットプレート222に当たった後実質的にすぐに、蒸発するように十分に低い。噴流または液滴の形態の液体の残りが蒸発しないままであると望ましくない場合がある。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス201のホットプレート実施形態は、液体試料の実質的にすべてを蒸発させる(例えば、蒸発速度は、液体移送システム130'からの流速に実質的に等しい)。他の実施形態では、熱蒸発イオン化デバイス201のホットプレート実施形態は、液体試料のすべてほどを蒸発させるわけではない(例えば、液体試料は高い塩濃度を有する場合)。熱蒸発イオン化デバイス201のホットプレート実施形態の蒸発速度の範囲は、液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンに変換するのに十分である。いくつかの実施形態において、流速は、約10nL/分~50mL/分、約100nL/分~5mL/分、約1 μ L/分~500 μ L/分、約10 μ L/分~50 μ L/分の範囲内であり、約100 μ L/分を含む。いくつかの実施形態において、流速は

40

50

、液体試料流体が、ホットプレート222に到達する前に液体移送システム130'内で蒸発しないように十分に高い。いくつかの実施形態において、流速は、試料流体の実質的にすべてを有利に取り扱い、蒸発させるように熱蒸発イオン化デバイス201のホットプレート実施形態のパラメータ(例えば、ホットプレート222の形状、サイズ、および表面特性、ホットプレート222の温度、試料流体の粘度、試料流体の表面張力など)に基づいて最適化され、これにより試料の喪失を防ぐ。

【0051】

図2Cは、液体REIMSシステムで使用するための熱蒸発イオン化デバイス202のレーザー実施形態を示している。熱蒸発イオン化デバイス202のレーザー実施形態は、液体移送システム130'と、液体状態の試料流体210と、気体状態の試料流体220と、少なくとも1つの電
10
磁放射線生成デバイスまたはレーザー230によって生成される少なくとも1つの電磁放射線ビーム228とを備える。

【0052】

動作に際して、少なくとも1つの電磁放射線ビーム228が液体移送システム130'(例えば、導管)の遠位/末端部から(例えば、真下に)間隔をあけた位置に集束される。一実施形態では、液体状態の試料流体210は、液体移送システム130'から出て、重力に導かれて液体移送システム130'の遠位/末端部上で数珠つなぎになり下って、液体移送システム130'の遠位/末端部の真下に集束される電磁放射線ビーム228の中に入る。これが液体移送システム130'から出るときに、液体状態の試料流体210は、純粋な試料、試料および分散媒、ま
20
たは上で説明されているような時間分解方式で放出される前述のものうちのどれかであってよい。少なくとも1つの電磁放射線ビーム228のエネルギーにより、液体状態の試料流体210が蒸発し、これにより、気体状態の試料流体220(例えば、気体イオン)を形成する。熱蒸発イオン化デバイス202のレーザー実施形態によって形成される気体状態の試料流体220は、イオン分析器デバイス170'によって上で説明されているように読み取られ/分析され得る。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス202のレーザー実施形態は、ポストイオン化デバイス160'と連携して有利に使用され得る。

【0053】

いくつかの実施形態において、電磁放射線ビーム228は、電磁放射線の集束ビームである。他の実施形態では、電磁放射線ビーム228は、電磁放射線(炭酸ガスレーザーなどの)の平行ビームである。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス202のレー
30
ザー実施形態は、ただ1つの電磁放射線ビーム228を使用する。他の実施形態では、熱蒸発イオン化デバイス202のレーザー実施形態は、複数の電磁放射線ビーム228、例えば、2つの電磁放射線ビーム228、3つの電磁放射線ビーム228、4つの電磁放射線ビーム228、5つの電磁放射線ビーム228、または5つより多い電磁放射線ビーム228を使用する。

【0054】

いくつかの実施形態において、液体移送システム130'から出る液体状態の試料流体210の流速は、液体移送システム130'から出る液体状態の試料流体210の実質的にすべてが、電磁放射線ビーム228または複数の電磁放射線ビーム228の組合せ/交差部に入るときに蒸発するように十分に低い。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス202の
40
レーザー実施形態は、液体試料の実質的にすべてを蒸発させる(例えば、蒸発速度は、液体移送システム130'からの流速に実質的に等しい)。他の実施形態では、熱蒸発イオン化デバイス202のレーザー実施形態は、液体試料のすべてほどを蒸発させるわけではない。熱蒸発イオン化デバイス202のレーザー実施形態の蒸発速度の範囲は、液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンに変換するのに十分である。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス内への試料流体(または試料流体と分散媒との混合物)の流速(例えば、電磁放射線ビーム228)は、約1nl/分~10L/分、約10nl/分~1L/分、約100nl/分~100ml/分、約1 μ l/分~10ml/分、約10 μ l/分~1ml/分、約1nl/分~100nL/分、および約1ml/分~10ml/分の範囲内である。いくつかの実施形態において、流速は、試料流体の実質的にすべてを有利に取り扱い、蒸発させるように熱蒸発イオン化デバイス202のレーザー実施形態のパラメータ(例えば、使用される電磁放射線ビーム228の数、
50

電磁放射線ビームの出力、試料流体の粘度、試料流体の表面張力など)に基づいて最適化され、これにより試料の喪失を防ぐ。

【 0 0 5 5 】

図3は、液体REIMSシステム300の別の実施形態を例示している。液体REIMSシステム300は、試料流体ポンプ330と、液体移送システム130'と、蒸発シリンダー(熱蒸発イオン化デバイス)310と、蒸発シリンダー制御装置および電源320と、ポストイオン化デバイス160'と、イオン分析器デバイス170'と、データ分析デバイス180とを備える。一実施形態では、液体移送システム130'は、外径1.5875mmおよび内径1.27mmを有し、PTFE配管から作られた導管を備えることができる。しかし、他の実施形態では、液体移送システム130'は、他の好適な寸法を有し、他の材料(例えば、プラスチック材料)から作られた導管を備えること

10

【 0 0 5 6 】

例示されている実施形態では、試料流体ポンプ330は、液体移送システム130'を通じて蒸発シリンダー310と流体的に連通する。蒸発シリンダー310は、蒸発シリンダー制御装置および電源320と電氣的に連通している。ポストイオン化デバイス160'は、これが、蒸発シリンダー310の内腔内で荷電粒子をイオン化するか、または導くことができるように配置される。イオン分析器デバイス170'は、ポストイオン化デバイス160'と反対側の蒸発シリンダー310の側面に配置される。データ分析デバイス180'は、イオン分析器デバイス170'とデータ通信する。一実施形態では、蒸発シリンダー310は、長さを約12.7mmから約5.08cmまでの間、内径を約7.62mmから約2.54cmまでの間とすることができる。一実施形態では、蒸発シリンダー310は、長さを約2.54cm、内径を約12.7mmとすることができる。しかし、蒸発シリンダー310は、他の好適な長さおよび直径を有することができる。

20

【 0 0 5 7 】

動作に際して、蒸発シリンダー制御装置および電源320は、蒸発シリンダー310を適切な温度にまで高めると(例えば、蒸発シリンダー310に結合されるか、取り付けられるか、または埋め込まれている加熱装置を介して)、その後、試料流体ポンプ330は、液体状態の試料流体を加熱された蒸発シリンダー310内に注入する。一実施形態では、蒸発シリンダー310(例えば、蒸発シリンダー310の内面312)は、約150 から約800 までの範囲の温度に加熱され得る。流体試料は、試料流体ポンプ330に通され、液体移送システム130'内に送り込まれ得る。液体移送システム130'は、試料流体ポンプ330から流体試料を液体移送システム130の終端である蒸発シリンダー310に運び、流体試料が液体移送システム130から出て、蒸発シリンダー310内に入り、蒸発シリンダー310の加熱されたシリンダーの内面312と接触するようにできる。次いで、加熱された蒸発シリンダー310は、接触加熱を介して液体状態の試料流体を液体状態から蒸発させて気体状態にする。気体状態の試料流体は、いくつかの荷電粒子およびいくつかの中性粒子を含むものとしてよい。さらなる動作において、イオン化(荷電粒子の濃度)を高めるために、ポストイオン化デバイス160'は、イオン分析器デバイス170'によって、その後、読み取られ/分析され得る気体状態の試料流体をイオン化する。一実施形態では、ポストイオン化デバイス160'は、エレクトロスプレーイオン源とすることも可能である。次いで、イオン分析器デバイス170'は、処理され、分析されるべきデータをデータ分析デバイス180'に伝達することができる。

30

40

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態において、試料流体ポンプ330は、液体移送システム130'を通しての試料流体ポンプ330から蒸発シリンダー310への流体試料の移送について液体の流れを確立するために使用される液体ポンプである。いくつかの実施形態において、試料流体ポンプ330の液体ポンプは、システムを通る一定の流れを確立する。このような一定の流れは、一定の正の流速を含むものとしてよく(試料を蒸発シリンダー310に運ぶ)、定義により、これはゼロの流れ(試料の完全な移動停止)も含む。他の実施形態では、試料流体ポンプ330の液体ポンプは、液体REIMSシステム300内に導入される試料の種類に合わせることで、可変流速を確立する。拡大解釈により、液体ポンプは、液体REIMSシステム300全体を通る試料の間欠的な流れももたらし得る。上で説明されているように、一定流速のポン

50

プによって生じる間欠的な流れの時間に関する流速は、方形波のように見えることがある。時間に関する流速を表す方形波の下位半部が必ずしもゼロの流れまで下がる必要はなく、すなわち、任意のより高い一定の流速と任意のより低い一定の流速とが使用できることは理解されるであろう。拡大解釈により、可変流速ポンプの時間に関する流速は、正弦波に見える場合がある。ここでもまた、正弦波(または時間に関する流速を表す任意の他の波)の下位半部が必ずしもゼロの流れまで下がる必要はなく、すなわち、任意の可変流速と任意のより低い可変流速とが使用できることは理解されるであろう。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態において、試料流体ポンプ330は、ユーザーが手動で試料を蒸発シリンダー310内に注入する際に使用される手動ポンプである。例えば、いくつかの実施形態では、このような手動ポンプは、ネジまたは他の好適な機構によって、液体移送システム130'に直接結合され得る注射器である。ここで、動作に際して、ユーザーは、注射器を使用して液体試料容器から所望の試料(例えば、尿毒物検査を実施するための尿試料)の一定量を吸い取り、次いで、適切な機構によって(例えば、ネジまたはバネ錠によって)その注射器を液体移送システム130'に結合し、次いで、注射器のプランジャを選択的に押下して、試料を蒸発シリンダー310内に注入することができる。注射器ポンプが使用される試料流体ポンプ330のいくつかの実施形態では、注射器ポンプは、制御装置(例えば、電子制御装置またはコンピュータ制御装置)によって、例えば、サーボ機構のネジによって作動され、これにより、流速の精度および安定性を高められる可能性がある。

【 0 0 6 0 】

さらに他の実施形態では、試料流体ポンプ330は、代表例として、限定することは意図していないが、手動ポンプ、制御装置変調ポンプ、または重力ポンプもしくは真空ポンプなどの一定のもしくは安定した流速を発生し、持続する任意の他の機構を含む、任意の他の種類のポンプであってもよい。

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態において、試料流体ポンプ330は、蒸発シリンダー310内に注入する試料を調製するための試料調製デバイスを備えることができる。いくつかの実施形態において、試料調製デバイスの調製効果は、試料を精製することである。このような一実施形態では、試料調製デバイスは、高速クロマトグラフィー(HPLC)などの任意の精製モダリティとすることができる。他の実施形態では、試料調製デバイスの調製効果は、流体試料を、時間分解方式でシステムに注入され得る別々の成分に分離することである。これらの実施形態では、試料調製デバイスは、試料を時間分解方式で別々の成分に分離することができる任意のデバイスであってよく、これは限定はしないが、相抽出デバイス、液体クロマトグラフ、および電気泳動装置を含む。任意の試料調製デバイスが単独で、または協働で使用されてもよく、純度が望まれている場合、精製モダリティが使用され、時間分解が望まれている場合、時間分解モダリティが使用され、純度と時間分解が望まれている場合、精製モダリティが使用され、続いて、時間分解モダリティが使用され得ることが理解されよう。この段階で、任意の適切な試料調製デバイスが使用され得る。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態において、分散媒は、液体移送システム130'を介して液体試料流体の成分に対する移動媒体を試料流体ポンプ330(および試料調製デバイスが含まれていればこのデバイス)に通し、蒸発シリンダー310に送るために使用され得る。分散媒は、液体REIMSシステム300に挿入される前に試料中に組み込まれ得る。あるいは、試料調製デバイスは、分散媒を試料中に自動的に組み込むことを可能にすることができる。試料調製デバイスが、分散媒を試料流体中に自動的に組み込むことができる実施形態において、そのような試料調製デバイスは、分散媒の貯槽を備え、分散媒と試料流体との適切な比で分散媒と試料流体とを組み合わせる。分散媒は、試料調製の前に組み込まれるか(試料流体とともに試料調製過程を通る)、または試料調製が完了した後に組み込まれ得る。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態において、分散媒は、単一溶媒またはさまざまな溶媒の混合物から

10

20

30

40

50

なる。分散媒は、蒸発シリンダー310における試料流体の、試料流体ポンプ330内への挿入から液体移送システム130'からの排出までの移動を円滑にする。いくつかの実施形態において、分散媒は、著しい固形残渣の形成のない実質的に完全な蒸発が蒸発シリンダー310を通過時に可能であるような有利な特性を有する。さらに、いくつかの実施形態では、分散媒は、試料流体の蒸発の速度以上の速度で蒸発シリンダー310内で蒸発する。

【0064】

いくつかの実施形態において、蒸発シリンダー制御装置および電源320は、蒸発シリンダー310に電氣的に接続されており、蒸発シリンダー制御装置および電源320は、蒸発シリンダー310と双方向通信により通信する。他の実施形態では、蒸発シリンダー制御装置および電源320は、蒸発シリンダー310に電氣的に接続されており、蒸発シリンダー制御装置および電源320は、蒸発シリンダー310と一方向通信のみで通信する。蒸発シリンダー制御装置および電源320は、蒸発シリンダー310の温度を監視し(例えば、蒸発シリンダー310上の1つまたは複数の温度センサーを介して)、それを特定の、または所定の温度に保つ働きをするものとしてよい。蒸発シリンダー310を一定の温度に保つことは、いくつかの方法のいずれかを通して実行することができ、この方法は、限定はしないが、蒸発シリンダー310の材料特性および材料に印加される電力と発生する熱との間の経験的關係を使用する段階、および蒸発シリンダー制御装置および電源320にフィードバックループを構成し、サーモスタットのように動作する温度センサーを備える段階を含み、これにより、蒸発シリンダー制御装置および電源320は、蒸発シリンダー310の温度が特定のレベルに低下したときにオンになり、蒸発シリンダー310の温度が特定のレベルに増大したときにオフになるものとしてよい。

【0065】

いくつかの実施形態において、蒸発シリンダー制御装置および電源320は、交流電流を蒸発シリンダー310に(例えば、蒸発シリンダー310に取り付けられているか、または組み込まれている加熱装置に)供給することによって蒸発シリンダー310を加熱する。他の実施形態では、蒸発シリンダー制御装置および電源320は、直流電流を蒸発シリンダー310に(例えば、蒸発シリンダー310に組み込まれている加熱装置に)供給することによって蒸発シリンダー310を加熱する。

【0066】

いくつかの実施形態において、蒸発シリンダー制御装置および電源320は、データ分析デバイス180'によって直接制御される。このような実施形態では、ユーザーは、データ分析デバイス180'を通じて蒸発シリンダー制御装置および電源320をプログラムし、加熱の長さおよび所望の温度などのこのようなパラメータを入力することができる。

【0067】

いくつかの実施形態において、蒸発シリンダー310は、完全な円柱であり、これは、中に中心開口部または流路を有する全360度の固体円柱が存在することを意味する。他の実施形態では、蒸発シリンダー310は、部分的円柱であってもよい。蒸発シリンダー310が部分的円柱にすぎない実施形態では、蒸発シリンダー310の部分的円柱部は、約30 ~ 800、約40 ~ 550、約45 ~ 360 未満、約90 ~ 360 未満、約135 ~ 360 未満、約180 ~ 360 未満、約225 ~ 360 未満、約270 ~ 360 未満、および約315 ~ 360 未満を含む、範囲内で部分的であるものとしてよい。

【0068】

いくつかの実施形態において、動作に際して、蒸発シリンダー310は、試料流体の沸点とライデンフロスト温度との間の温度に保たれ、これにより、最も急速な蒸発が確実に可能になる。いくつかの実施形態において、動作に際して、蒸発シリンダー310は、試料流体の沸点より実質的に高いが、それでも試料流体のライデンフロスト温度より低い温度に保たれる。

【0069】

いくつかの実施形態において、蒸発シリンダー310は、電力を印加すると、高温を発生させることができる、高抵抗材料から製作される。本開示の範囲を制限することを意図し

10

20

30

40

50

ていない、可能な蒸発シリンダー310の材料の選ばれた例として、モリブデン、タンタル、タングステン、およびニッケル鉄などの高融点金属、ニッケルクロム35-19、ニッケルクロム68-20、ニッケルクロム60-16、ニッケルクロム80-20などのニッケル系合金、鉄アルミニウム、クロムアルミニウム、ニケイ化モリブデン(アルミニウムを添加したモリブデンを含む)などの鉄系合金、または鉄ニッケルクロム、アルミニウム鉄クロム、インコネル、ニッケルタングステン、サーメット、炭化ケイ素、カンタル(FeCrAl)、スーパーカンタル、グラファイト、炭化ケイ素、セラミックス、正熱抵抗係数セラミックス、白金などの他の物質が挙げられる。いくつかの実施形態において、空気以外の大気を使用される。

【0070】

いくつかの実施形態において、液体移送システム130'から出る液体状態の試料流体の流速は、液体移送システム130'から出る液体状態の試料流体210の実質的にすべてが、蒸発シリンダー310の円柱内面312に当たると、または蒸発シリンダー310の円柱内面312に当たった後実質的にすぐに、蒸発するように十分に低い。噴流または液滴の形態の液体の残りが蒸発しないままであると望ましくない場合がある。いくつかの実施形態において、液体REIMSシステム300の実施形態は、液体試料の実質的にすべてを蒸発させる(例えば、蒸発速度は、液体移送システム130'からの流速に実質的に等しい)。他の実施形態では、液体REIMSシステム300の実施形態は、液体試料のすべてほどを蒸発させるわけではない。液体REIMSシステム300の実施形態の蒸発速度の範囲は、液体試料の1つまたは複数の分子成分を1つまたは複数の気体イオンに変換するのに十分である。いくつかの実施形態において、流速は、約10nL/分~50mL/分、約100nL/分~5mL/分、約1 μ L/分~500 μ L/分、約10 μ L/分~50 μ L/分の範囲内であり、約100 μ L/分を含む。いくつかの実施形態において、流速は、液体試料流体が、蒸発シリンダー310の円柱内面312に到達する前に液体移送システム130'内で蒸発しないように十分に高い。いくつかの実施形態において、流速は、試料流体の実質的にすべてを有利に取り扱い、蒸発させるように液体REIMSシステム300の実施形態のパラメータ(例えば、蒸発シリンダー310の形状、サイズ、および表面特性、蒸発シリンダー310の温度、試料流体の粘度、試料流体の表面張力など)に基づいて最適化され、これにより試料の喪失を防ぐ。いくつかの実施形態において、液体REIMSシステム300の実施形態は、試料の一部のみを蒸発させ、それにより、動作中、電極上に流体の流れを保持する。高い塩濃度を有する試料を分析するとき流れを一定に維持することで、蒸発シリンダー310の表面への塩の堆積を有利に防ぐ。

【0071】

ポストイオン化デバイス160'は、蒸発シリンダー310によって液体から気体に変換された後のイオン生成(および蒸発シリンダー310による付随するイオン生成)を改善するために使用され得る。図3に示されているように、ポストイオン化デバイス160'は、純粋な溶媒を多重帯電液滴としてエレクトロスプレーして蒸発シリンダー310の内腔に直接通すエレクトロスプレーポストイオン化デバイスである。多重帯電液滴は、気体状態の試料流体のエアロゾル粒子と融合し、それにより、イオン分析器デバイス170'によって検出され、分析され得るイオン化された種を形成することができる。

【0072】

いくつかの実施形態において、ポストイオン化デバイス160'は、イオンの十分に高い電流を生成することができる好適なイオン源であれば何でもよい。ポストイオン化デバイス160'によって生成されるイオンは、電荷移動反応を介して蒸発シリンダー310によって生成される中性粒子と相互作用し、それにより、イオン分析器デバイス170'によって検出され、分析され得るイオン化された種を形成する。他の実施形態では、ポストイオン化デバイス160'は、コロナ放電、グロー放電、またはアーク放電に由来するイオン種または準安定性を有する電子的に励起された種との相互作用によるポストイオン化機能を備える。

【0073】

いくつかの実施形態において、液体REIMSシステム300は、ポストイオン化デバイス160'を備えていない。このような実施形態は、分析されるべき試料が蒸発シリンダー310内で

10

20

30

40

50

の蒸発の際に高濃度のイオン化された種を生成するときに特に実現可能である。

【0074】

いくつかの実施形態において、イオン分析器デバイス170'は、化学的に決定された特性のうちの一つまたは複数を使用/検出することによってイオンを別々に検出する。他の実施形態では、イオン分析器デバイス170'は、構造的に決定された特性のうちの一つまたは複数を使用/検出することによってイオンを別々に検出する。さらに他の実施形態では、イオン分析器デバイス170'は、化学的に決定され、構造的に決定された特性の組合せのうちの一つまたは複数を使用/検出することによってイオンを別々に検出する。例えば、イオン分析器デバイス170'は、分離の基準として質量対電荷比を使用する質量分光分析器であってよい。別の実施形態では、イオン分析器デバイス170'は、衝突断面および電荷を使用するイオン移動度分光分析器であってよい。いくつかの実施形態において、限定はしないが、さまざまなイオントラップ装置および飛行時間分析器のいずれかを含む、他の種類の質量分析器も使用することができる。イオントラップ装置および飛行時間分析器は、蒸発シリンダー310が変動するイオン電流を発生させる実施形態において有利に使用され得る。イオン分析器デバイス170'は、蒸発シリンダー310または蒸発シリンダー310とポストイオン化デバイス160'によって生成されるイオンの分析の結果からデータを生成することができる。概して、イオン分析器デバイス170'によって生成されるデータは、コンピュータによって処理可能な、電子データの形態をとる。

10

【0075】

いくつかの実施形態において、蒸発シリンダー310(または場合によっては蒸発シリンダー310とポストイオン化デバイス160')およびイオン分析器デバイス170'は、完全に分離される。これらの実施形態では、液体移送システム130'は、液体形態の試料流体を蒸発シリンダー310に送達し、蒸発シリンダー310は、それを気体状態に変換するが、これはいくつかの数のイオン種を含む。気体試料は、イオン分析器デバイス170'に運ばれて、そこで、分析されるものとしてよい。このような分離されたシステムでは、気体試料イオンを蒸発シリンダー310からイオン分析器デバイス170'に送達することができる任意のデバイスまたはデバイスの組合せが使用され得る。

20

【0076】

他の実施形態では、蒸発シリンダー310(または場合によっては蒸発シリンダー310とポストイオン化デバイス160')およびイオン分析器デバイス170'は、完全に結合される。これらの実施形態では、液体移送システム130'は、液体形態の試料流体を蒸発シリンダー310に送達し、蒸発シリンダー310は、それを気体状態に変換するが、これはいくつかの数のイオン種を含む。蒸発シリンダー310およびイオン分析器デバイス170'は、これらの実施形態において結合されているので、気体試料は、完全に分離されたシステムで必要な前述の輸送のどれも必要とすることなくイオン分析器デバイス170'によって直接読み取られ/分析され得る。

30

【0077】

いくつかの実施形態において、データ分析デバイス180'は、コンピュータおよび適切な分析ソフトウェアである。これらの実施形態では、データ分析デバイス180'は、イオン分析器デバイス170'によって生成された生の電子信号を分析情報に変換する。いくつかの実施形態において、データ分析デバイス180'は、分析情報をユーザーに伝達可能にするために使用されるデバイスを備える。いくつかの実施形態において、情報は、画面または印刷物上に完全なスペクトルの形態で伝えられる。他の実施形態では、陽性/陰性の反応のみが望ましい場合(尿薬物検査などにおいて)、情報は、陽性については音の音色などにより2進形式で伝送され、単純な陽性/陰性結果は、モニターまたはプリントアウトなどに視覚的に表示され得る。液体REIMSシステム300の用途に応じていくつかの報告方法のうちの一つれをも使用することができる。

40

【0078】

図4は、液体REIMSシステム400の別の実施形態を例示している。液体REIMSシステム400は、マイクロタイタープレート410と、液体状態の試料流体430、液体REIMSシステム400に

50

よって生成される気体状態の試料流体431を充填され得る少なくとも1つのマイクロウェル420と、第1の電極440および第2の電極450を有する熱蒸発イオン化デバイス438と、気体試料輸送導管460と、電極電源470と、電極リード線480と、電極ブリッジ間隙490と、イオン分析器デバイス170'と、データ分析デバイス180'とを備える。

【0079】

液体REIMSシステム400では、液体状態の試料流体430および第2の電極450は、固定された電極ブリッジ間隙490が第1の電極440の先端部と第2の電極450との間に形成されるように位置決めされ、固定される。電極電源470は、電極リード線480を介して第1の電極440および第2の電極450に接続される。気体試料輸送導管460は、第1の電極440および第2の電極450によって形成された電極ブリッジ間隙490の真上からイオン分析器デバイス170'まで延在する。データ分析デバイス180'は、イオン分析器デバイス170'とデータ通信することができる。マイクロタイタープレート410は、液体状態の試料流体430を含み得る少なくとも1つのマイクロウェル420を備える。

【0080】

動作に際して、液体状態の試料流体430は、マイクロタイタープレート410のマイクロウェル420のうちの少なくとも1つの中に置かれる(例えば、注入される)。次いで、第1の電極440および第2の電極450が、液体状態の試料流体430の中に少なくとも部分的に浸される。次いで、電極電源470は、電極リード線480を通して第1の電極440および第2の電極450の両端間に電位差を発生させる。いくつかの実施形態において、第1の電極214は、負電極であり、第2の電極216は、正電極である。他の実施形態では、第1の電極214は、正電極であり、第2の電極216は、負電極である。電極ブリッジ間隙490内の液体状態の試料流体430は、第1の電極440と第2の電極450との間に回路を形成する。電極ブリッジ間隙490に生じる電力は、液体状態の試料流体430の少なくとも一部を蒸発させ、それにより、気体状態の試料流体431を形成する。気体状態の試料流体431は、少なくともある程度の濃度のイオン種(例えば、気体イオンを含む)を含む。気体状態の試料流体431は、気体試料輸送導管460によって、イオン分析器デバイス170'に取りあげられ、そこで、読み取られ/分析される。イオン分析器デバイス170'は、生のデータをデータ分析デバイス180'に伝達し、そこで分析し、ユーザーに伝達することができる。いくつかの実施形態において、データは、イオン分析器デバイス170'から自動的にデータ分析デバイス180'に送信される。他の実施形態では、データは、イオン分析器デバイス170'の取外し可能メモリに書き込まれ、イオン分析器デバイス170'から取り出され、データ分析デバイス180'によって、データ分析デバイス180'のところで読み取られ、分析され、使用され得る。取外し可能メモリは、一方のデータ読取りまたは書込みデバイスから他方のデータ読取りまたは書込みデバイスに転送され得るコンピュータ可読媒体の任意の形態をとり、これは、限定はしないが、フロッピーディスク、zipディスク、コンパクトディスク(すなわち、CD)、デジタルビデオディスク(すなわち、DVD)、BlueRay(登録商標)ディスク、HD DVDディスク、ホログラフィックディスク、プレートベースハードドライブ(plate-based hard drives)、ソリッドステートハードドライブ、および任意の種類のフラッシュメモリを含む。別の実施形態では、データは、イオン分析器デバイス170'から1つまたは複数のデータ分析デバイス180'にワイヤレス方式で伝達される(例えば、無線通信を使用する)。

【0081】

いくつかの実施形態において、マイクロタイタープレート410は、標準96ウェルプレートである。試料が混合すること、さらには試料が残ることも望ましくない場合がある。いくつかの実施形態において、96ウェルプレートは、使い捨ての用途に理想的であるという点で有利に使用することができる、すなわち、1つのマイクロウェル420を使用して、プレート内のすべてのマイクロウェル420が使用されるまで1つの試料を読み取り、その後、プレートを捨てることのできる。他の実施形態では、マイクロタイタープレート410は、再利用可能なプレートである。マイクロタイタープレート410は、液体状態の試料流体430のいくらかを保持することができ、また第1の電極440および第2の電極450を受け入れることができる少なくとも1つのマイクロウェル420を有する任意の構造とすることができる。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態において、第1の電極440および第2の電極450は、鋭い先端部を有し、これにより、電流の集束を改善する。いくつかの実施形態において、第1の電極440および第2の電極450は、尖っていない、または丸みのある先端部を有する。他の実施形態では、第1の電極440および第2の電極450は、正方形の先端部を有する。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態において、第1の電極440と第2の電極450との間の電極ブリッジ間隙490は、約0.1mm~5mm、約0.2~2.5mm、約0.3~1.5mm、および約0.4~0.75mm、約0.5~0.6mmの範囲内であり、約1mmを含む。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態において、電極電源470は、第1の電極440および第2の電極450の両端間に電位差を発生させる。これらの実施形態では、上で述べているように、何らかの種類の分散媒または試料調製流体が使用される場合、分散媒または試料調製流体が導電性を有する(水性溶媒系など)と非常に有利な場合があり、それにより、第1の電極440と第2の電極450との間に電気回路を形成しやすくなる。いくつかの実施形態において、電位は300Vp-p、330Hzの交流の電位である。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態において、第1の電極440と第2の電極450とに印加される電位差は、直流電位差である。他の実施形態では、第1の電極440と第2の電極450とに印加される電位差は、交流電位差である。いくつかの実施形態において、第1の電極440および第2の電極450の両端間に印加される電位差の大きさは、約10V/mm~100kV/mm、約50v/mm~20kV/mm、約250v/mm~4kV/mmの範囲内であり、液相試料の液体急速蒸発イオン化を使用して液体試料を分析するための方法については、500V/mm~2kV/mm、および約750V/mm~1kV/mmの範囲内である。いくつかの実施形態において、空気を通して放電することなく可能な最高電圧が、液体試料を有利に熱蒸発させるために使用される。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態において、電極電源470は、第1の電極440と第2の電極450との間の抵抗を検出することができる。このような実施形態では、電極電源470は、異なるレベルの抵抗に異なる形で応答する。電極電源470は、第1の電極440および第2の電極450にわたって低レベルの電位差(静止電力)を、電極電源470が第1の電極440と450との間に実質的に高い抵抗(電極間の空気の存在に対応する)があることを検出する限り維持することができる。電極電源470は、電極電源470が第1の電極440と第2の電極450との間に実質的に低い抵抗(電極間の導電性試料の存在に対応する)があることを検出したときに、第1の電極440および第2の電極450の両端間の高い電位差(蒸発電力)までに上昇させることができる。このような実施形態では、電極電源470は、第1の電極440および第2の電極450が試料から取り出されたときにオフになり、電極電源470は、第1の電極440および第2の電極450が導電性試料内にもう一度浸されたときにオンに戻され得る。これは、フィードバックループとして働き、第1の電極440および第2の電極450が試料を完全に蒸発させた後、電極電源470をオフにする、有利な効果を有することになる。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態において、電極リード線480は、電極電源470を第1の電極440および第2の電極450に接続し、従来の銅線などの、任意の種類の導電性の軟質材料から製作される。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態において、気体試料輸送導管460は、電極ブリッジ間隙490の上から始まり、これは電極ブリッジ間隙490の上約0.5~10mm、電極ブリッジ間隙490の上約0.6~8mm、電極ブリッジ間隙490の上約0.7~6mm、電極ブリッジ間隙490の上約0.8~4mm、電極ブリッジ間隙490の上約0.9~2mm、および電極ブリッジ間隙490の上1mmを含む、範囲内である。いくつかの実施形態において、気体試料輸送導管460は軟質の中空チューブ状構造であり、内腔が気体試料輸送導管460の近位端(電極ブリッジ間隙490の上から始まる)から

10

20

30

40

50

イオン分析器デバイス170'で終端する気体試料輸送導管460の遠位端に延在している。いくつかの実施形態において、気体試料輸送導管460は、約0.5~5mm、約0.75~2.5mm、および約1~2mmの、約1.5mmを含む、範囲内の内腔直径を有する。いくつかの実施形態において、可能な限り小さな内腔直径を使用すると、検出速度を上げられ有利である。

【0089】

いくつかの実施形態において、気体試料輸送導管460は、ポリエーテルエーテルケトン(PEEK)またはポリテトラフルオロエチレン(PTFE)などの任意の適切なプラスチックから製作される。

【0090】

液体REIMSシステム400のいくつかの実施形態において、注入器デバイスが、気体試料輸送導管460の近位端から気体試料輸送導管460の遠位端およびイオン分析器デバイス170'までの気体状態の試料流体の輸送を助けるために使用される。このような注入器デバイスは、イオン分析器デバイス170'への気体状態の試料流体431の慎重に変調された注入を行うのに有利な場合がある。注入器デバイスは、いくつかの市販のデバイスで使用されているようなループ注入器であってよい。

10

【0091】

それに加えて、液体REIMS400のシステムの第3の実施形態のいくつかの実施形態において、ポストイオン化デバイスを備えて、気体状態の試料流体431をさらにイオン化すると都合がよい場合がある。これは、液体状態の試料流体430が気体状態の試料流体431への変換の際に高濃度のイオンを生成しない流体であるときに特に有利であり得る。

20

【0092】

液体REIMSシステム400のいくつかの実施形態において、システムは半自動化されているものとしてよい。例えば、ユーザーは、96ウェルプレート、またはマイクロタイタープレート410に所望の試料を装填し、次いで、データ分析デバイス180'(本質的にはコンピュータ)を使用して、液体状態の試料流体430を96ウェルプレートのどのウェルに充填するかを指示することができる。次いで、96ウェルプレートを、デカルト平面のX軸およびY軸に沿って関節動作できるように事前にプログラムされた試料台上に置くことができる。したがって、96ウェルプレートは、左右または上下に、一度にマイクロウェル420、1個分ずつ容易に移動できる。この例では、第1の電極440、第2の電極450、および電極リード線480および気体試料輸送導管460からなる電極アセンブリが、関節動作している96ウェルプレートの試料台の真上に置かれる。電極アセンブリは、XおよびYにおいて静止した状態を保ちながらZ方向に上下に移動できる。データ分析デバイス180'は、電極アセンブリに試料の位置を伝達し、上で開示されているように電極アセンブリを落とし、作動させて蒸発を行わせる。動作に際して、次いで、ユーザーは、プレートに試料を装填し、どのマイクロウェル420が試料を収容しているかをデータ分析デバイス180'に指示し、プレートを関節動作可能な試料台に置き、システムを作動させる。いったん作動すると、システムは、上で説明されているように自動的に試料台を最初に充填されたマイクロウェル420に平行移動し、電極アセンブリを試料の中に落とし、試料を分析することができる。次いで、システムは、電極アセンブリを引っ込め、試料台を次の充填されているマイクロウェル420に平行移動し、次いで、この過程をプレート内のすべての充填されているマイクロウェル420

30

40

【0093】

いくつかの実施形態において、前述の自動化は、試料台にX/Y方向の平行移動を行わせ、電極アセンブリにZ方向の平行移動を行わせるのではなく、3本のX/Y/Zすべての平行移動を電極アセンブリに組み込むことによって達成され得る。

【0094】

図5は、液相試料500の液体急速蒸発イオン化を使用して液体試料を分析するための方法を示している。

【0095】

第1の段階510で、液体試料が熱蒸発イオン化デバイス150'へ誘導される。

50

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態において、液体試料は、液体移送システム130'を通して熱蒸発イオン化デバイス150'へ誘導される。いくつかの実施形態において、液体試料は、液体移送システム130'に沿って、代表的なものとして、注射器ポンプ、膜ポンプ、ピストンポンプ、界面動電ポンプ、ベンチュリー原理を使用するポンプ、手動ポンプ、制御装置変調ポンプ、または重力ポンプもしくは真空ポンプなどの一定のもしくは安定した流速を発生し、持続する任意の他の機構を含む、いくつかの異なる種類のポンプのうちのどれかであってよいポンプを介して、運ばれる。

【 0 0 9 7 】

次に、段階520で、液体試料が、熱蒸発イオン化デバイスによって熱蒸発させられる。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイスは、図1に示されている熱蒸発イオン化デバイス150である。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイスは、図2Aに示されている熱蒸発イオン化デバイス200である。いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイスは、図2Bに示されている熱蒸発イオン化デバイス201である。他の実施形態では、熱蒸発イオン化デバイスは、図2Cに示されている熱蒸発イオン化デバイス202である。さらに他の実施形態では、熱蒸発イオン化デバイスは、図3に示されている熱蒸発イオン化デバイス310である。さらに他の実施形態では、熱蒸発イオン化デバイスは、図4に示されている熱蒸発イオン化デバイス438である。

10

【 0 0 9 8 】

次に、段階530で、気体状態の試料が試料分析器へ導かれ、そこで分析される(例えば、液体試料の化学組成に関する情報を取得するか、または与えるために)。

20

【 0 0 9 9 】

図6は、液相試料600の液体急速蒸発イオン化を使用して液体試料を分析するための方法の別の流れ図を示している。

【 0 1 0 0 】

最初に、段階610で、分析されるべき液体試料流体がユーザーによって調製される。

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態において、段階610は、濾過、HPLC、分離、沈殿、または役立つと思われる任意の他の試料調製方法を含むことができる。いくつかの実施形態において、段階610は、システム内を通りやすくするために注目する試料を分散媒と混合する段階を含むことができる。

30

【 0 1 0 2 】

いくつかの実施形態において、ユーザーによる調製はない(すなわち、段階610は除外される)。

【 0 1 0 3 】

次に、段階620で、ユーザーが、液体急速蒸発イオン化質量分光分析法(その実施形態は図1、3、および4に示されている)を実行するために液体試料流体をシステムに注入する。

【 0 1 0 4 】

いくつかの実施形態において、ユーザーによって注入された液体試料流体は、調製済み試料(例えば濾過された、沈殿したなど)である。いくつかの実施形態において、ユーザーによって注入された液体試料流体は、注目する試料と分散媒との組合せである。

40

【 0 1 0 5 】

いくつかの実施形態において、注入は、液体試料流体をシステム内に物理的に注入する、例えば、ある量の液体試料流体を充填された注射器を結合し、注射器のプランジャを押下し、それにより流体をシステム内に強制的に注入させることによって達成され得る。他の実施形態では、他の形態の送り込む段階、例えば、注ぎ込む、ピペットで取る、真空を使用するなどを用いることができる。

【 0 1 0 6 】

次に、段階630で、液体試料流体が、システムによって、その後の急速蒸発および質量分光分析のために液体急速蒸発イオン化質量分光分析法に合わせて調製される。

50

【0107】

いくつかの実施形態において、システムによって行われる液体試料流体調製は、分散媒の組込み、精製(HPLCなどによる)、個別の成分時間分解溶出(相抽出デバイス、液体クロマトグラフ、および電気泳動装置などによる)のうちの1つまたは複数を含み得る。

【0108】

いくつかの実施形態において、システムは、いかなる形でも液体流体試料を調製しない(すなわち、段階630は除外される)。

【0109】

次に、段階640で、液体試料流体が、急速蒸発デバイスに運ばれる。

【0110】

いくつかの実施形態において、液体試料流体は、液体ポンプおよび/または注入器デバイス120を介して液体移送システム130に沿って運ばれる。いくつかの実施形態において、そのようなデバイスは、均一に計測されるか、または均一に可変である流速を可能にするために使用することができ有利である。他の実施形態では、液体試料流体は、(真空の印加などの)重力または圧力差などの他の手段で液体移送システム130に沿って運ばれる。

【0111】

次に、段階650で、液体試料流体は、熱蒸発イオン化デバイス150による熱蒸発を介してある濃度のイオン化された種を含む気体試料流体に変換される。

【0112】

いくつかの実施形態において、熱蒸発イオン化デバイス150は、一對の電極(図2Aおよび図4に示されているような)、高温の表面(図2Bおよび図3に示されているような)、または電磁放射線の少なくとも1つのビーム(図2Cに示されているような)である。

【0113】

次に、段階660で、気体試料流体が、質量分光分析のため調製される。

【0114】

高濃度(またはより高い濃度)のイオン種が望まれているいくつかの実施形態では、気体試料流体は、ポストイオン化デバイス160(例えば、二次イオン源)を使用することによって調製される。いくつかの実施形態において、ポストイオン化デバイス160は、エレクトロスプレーイオン源であってよい。他の実施形態では、ポストイオン化デバイス160は、コロナ放電、グロー放電、またはアーク放電に由来するイオン種または準安定性を有する電子的に励起された種との相互作用によるポストイオン化を引き起こし得る。

【0115】

いくつかの実施形態において、ポスト蒸発気体試料流体の調製はない(すなわち、段階660は除外される)。

【0116】

次に、段階670で、調製された気体試料流体が、イオン分析器デバイス170によって読み取られ/分析される。

【0117】

いくつかの実施形態において、イオン分析器デバイス170は、化学的に決定された特性のうちの1つまたは複数を使用/検出することによってイオンを別々に検出する。他の実施形態では、イオン分析器デバイス170は、構造的に決定された特性のうちの1つまたは複数を使用/検出することによってイオンを別々に検出する。さらに他の実施形態では、イオン分析器デバイス170は、化学的に決定され、構造的に決定された特性の組合せのうちの1つまたは複数を使用/検出することによってイオンを別々に検出する。例えば、イオン分析器デバイス170は、分離の基準として質量対電荷比を使用する質量分光分析器であってよい。あるいは、イオン分析器デバイス170は、衝突断面および電荷を使用するイオン移動度分光分析器であってよい。いくつかの実施形態において、限定はしないが、さまざまなイオントラップ装置および飛行時間分析器のいずれかを含む、他の種類の質量分析器も使用することができる。

【0118】

10

20

30

40

50

次に、段階675で、イオン分析器デバイス170は、生の質量分光分析データを集める。

【0119】

いくつかの実施形態において、生の質量分光分析データは、飛行時間データの形態をとる。他の実施形態では、生の質量分光分析データは、質量対電荷比データである。さらに他の実施形態では、生の質量分光分析データは、衝突断面積および電荷データである。

【0120】

次に、段階680で、イオン分析器デバイス170は、イオン分析器デバイス170から生の質量分光分析データをデータ分析デバイス180に伝達する。

【0121】

いくつかの実施形態において、データ分析デバイス180は、イオン分析器デバイス170とデータ通信するコンピュータである。

10

【0122】

次に、段階690で、データ分析デバイス180は、イオン分析器デバイス170から受信された生の質量分光分析データを処理し、それを生の質量分光分析データから処理済みの質量分光分析データに変換する。

【0123】

次に、段階695で、データ分析デバイス180は、処理済みの質量分光分析データをユーザーに伝達する。

【0124】

いくつかの実施形態において、データ分析デバイス180は、分析情報をユーザーに伝達可能にするために使用されるデバイスを備える。いくつかの実施形態において、情報は、画面または印刷物(例えば、データ分析デバイス180に接続されているプリンタによって作成される印刷物)上に完全なスペクトルの形態で伝えられる。他の実施形態では、陽性/陰性の反応のみが望ましい場合(尿薬物検査などにおいて)、情報は、陽性については音の音色などにより2進形式で伝送され、単純な陽性/陰性結果は、モニターまたはプリントアウトなどに表示される。用途に応じていくつかの報告方法のうちのいずれをも使用することができる。

20

【0125】

説明に役立つ実施例
(実施例1)

30

液体クロマトグラフィー分離とそれに続く蒸発イオン化質量分光分析(LREIMS)とによる生体試料の成分の定量的測定

生体試料の成分の濃度は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)質量分光分析法を使用することによって決定され得る。生体試料は、概して、液体/液体抽出、固相抽出、有機溶媒によるタンパク質の沈殿、または分析化学で使用される多くの適切な試料調製法のうちのこれら以外の任意のものを通じて分析のため調製される。

【0126】

有機溶媒によるタンパク質の沈殿の場合、有機溶媒(アセトニトリル、メタノール、または少なくとも部分的に水との混和性を有する任意の他の溶媒など)を生体試料に加えると、その結果タンパク質が沈殿する。次いで、沈殿タンパク質が、遠心分離または濾過を通じて取り除かれ得る。試料組成に応じて、試料の溶媒組成またはpHを調整する必要がある場合がある。このような調整は、溶媒または緩衝液を加えることによって達成され得る。あるいは、試料が完全に脱水/蒸発され(それにより、すべての溶媒および水性種を取り除き)、次いで、適切な、また望ましい溶媒系のみを使用して再構成され得る。

40

【0127】

適切な量の試料をHPLCカラム内に注入することによって、試料に対してHPLC分析を実行することができる。典型的には、概して、1~5 μ mの粒径、10~250mmのカラム長さ、および1~4.6mmのカラム径という特性を有する逆相、オクタデシルシリカ充填が使用される。注入された試料の成分は、一定の組成の分散媒(一定の分散媒濃度、これは、定組成溶出と一般に知られている)を使用するか、または分散媒の組成を変える(分散媒濃度を変える

50

、これは、勾配溶出と一般に知られている)ことによって溶出される。この例では、分散媒は、導電性を有する。

【0128】

説明されているシステムは、有利には、従来の緩衝系(カリウムまたはリン酸ナトリウム緩衝液など)または高濃度の有機もしくは無機塩を含む任意の分散媒と親和性がある。

【0129】

HPLCの後に、HPLCが望ましい場合、流体系を通して分散媒によって運ばれる生体試料の成分がイオン化デバイス内に導入される。

【0130】

この例では、イオン化デバイスは、2つの円筒電極からなり、それぞれ5mmの直径(または約78.540mm²の表面積)を有し、その表面は互いから1mm離れる固定された距離に保持される。電極表面は、高い比表面積を得るために機械的に、または電気化学的に粗面化される。この例で使用されているシステムは、図1および図2Aにおいて本明細書で開示されているシステムの一実施形態である。

10

【0131】

(前述の段階で作成された)生体試料の成分を運ぶ分散媒が、蒸発イオン化デバイスの2つの電極間に導入される。直流または交流の電位が、これら2つの電極間に印加される。このような電流は、連続的または間欠的のいずれかで印加され得る。

【0132】

2つの電極間の電位差が連続的に印加される場合、導電性の分散媒は、電気回路を閉じるか、または形成し、その結果、電流が2つの電極間に存在する分散媒/試料の中を急速に流れる。大きな電流は、分散媒/試料の温度を沸点まで急速に上昇させ、その結果、分散媒/試料の実質的にすべてを蒸発させる。この例では、約10~100Wのオーダーの電力値を使用して、所望の蒸発性能を確認した。

20

【0133】

2つの電極間の電位差の印加が間欠的である場合、電極間の分散媒の蓄積は、2つの電極間の抵抗を測定することによって監視することができ、すなわち、この間隙が導電性の試料で満たされると、抵抗が減少する。蒸発させるための電位が電極に印加され得るが、その際に、適切な量の分散媒が電極表面の間に存在している。電流を間欠的にまたは不連続に印加すると、分散媒の蒸発は電位差の連続的印加よりも再現性が高くなる。電流の印加が間欠的である場合、イオン分析器のデューティサイクルは、電流の印加と同期され、したがって、イオンの生成と同期され得る。

30

【0134】

分散媒が蒸発されてゆくにつれ、生体流体試料の成分は、イオン形態と中性形態の両方で気相に移動される。このような完全脱溶媒和イオンの形成は、大気圧で容易に生じる。あるいは、イオン分析器デバイスによって必要な大気圧より低い圧力の中で行われ得る。

【0135】

イオン分析器の中に入るイオン種は、その異なる質量対電荷比またはその異なる移動度に基づき別々に検出される(知られているように、質量分光分析計は、質量対電荷比ベースの分離検出に使用されるが、イオン移動度分光分析計は、移動度ベースの分離検出に使用される)。生体試料の複数の成分がイオン化を受けるときに、質量分光分析法とイオン移動度分光分析法の両方を組み合わせて使用することもできる。

40

【0136】

次いで、元の生体液試料の成分に対応するイオン分析器によって検出されたイオン種の強度を使用して、元の生体液試料中のこれらの成分の濃度に関する情報を抽出する。

【0137】

(実施例2)

蒸発イオン化質量分光分析法(LREIMS)による尿中の毒素の定性的、半定量的測定

尿中の毒性化合物の定性的/半定量的測定は、緊急治療室における中毒事例の鑑別診断の重要な段階である。治療オプションおよび選択肢は、関わっている毒素の種類に大きく

50

依存するので、毒素の定性的測定がそのようなすべての場合において必要である。さらに、尿検査時間の要件が最小化されることも重要である。

【0138】

ここで、注射器に新鮮な尿1mlを充填して、注射器を注射器ポンプ内に置く。流体移送システム(外径1.588mm、内径1.27mmのポリテトラフルオロエチレン(PTFE)管と適切な接続要素とからなる)が、注射器ポンプを蒸発イオン化デバイスに接続するために使用される。

【0139】

この場合、蒸発イオン化デバイスは、外部抵抗加熱器を備える中空のセラミックシリンダー(内径12.7mm、長さ25.4mm)からなる。この場合に使用される蒸発イオン化デバイスは、150 から800 までの間の温度に加熱することができる。この実施例で使用されているシステムは、図3において本明細書で開示されているシステムの一実施形態である。流体移送システムは、セラミックシリンダー蒸発イオン化デバイスの内腔内で終端している。

【0140】

注射器ポンプは、流体移送システムに尿を通し、予熱されたセラミック表面上に送り出す。尿試料の成分は、試料の急速熱蒸発の際に気体イオンおよび気体中性物質に変換される。気体中性物質は、加熱されたセラミック配管を通してスプレーするエレクトロスプレー源(典型的には、1:1の比の1~100 μ Lのメタノール/水溶媒溶液をスプレーする)を使用してイオン化される。エレクトロスプレーされた帯電液滴は、液体尿試料の熱蒸発の際に形成される中性物質を拾い上げる。尿試料の関連する毒性成分を含む帯電液滴は、加熱されたセラミック配管中またはイオン分析器の準大気圧域内のいずれかで蒸発させられる。

【0141】

尿試料の毒性成分に対応する気体イオンは、質量分光分析法によって分析される(イオン種の異なる質量対電荷比に基づき)。ただし、イオン移動度分光分析も使用可能であることに留意されたい(これにより結果はイオン種の異なる気相移動度に基づく)。質量分光分析法によって分離されたイオン種も、有利に、タンデムの質量分光分析法を受け、そのフラグメンテーションパターンに基づき識別されることもあり得る。

【0142】

(実施例3)

尿試料の直接蒸発イオン化質量分光分析による代謝の先天異常の診断

先天性代謝異常は、先進国において集団レベルで頻繁にスクリーニングされている。しかし、現在使用されているスクリーニング方法では、確固とした診断を確立し、適切な治療を開始するうえで十分に詳細な情報をもたらさない。したがって、通常は、患者は、尿を特に強調したさまざまな体液の詳細分析を含むさらなる確証診断試験の下でそのような代謝異常を有していると識別される。尿試料の分析は、従来は、試料の化学誘導体化の後に、ガスクロマトグラフィー質量分光分析(GC-MS)法によって実施されてきた。GC-MSは、非常に感度が高いが、時間がかかり、また費用も高い。以下の実施例で使用される、本明細書で開示されている方法は、分析に必要な時間を数時間(試料調製を含む)からわずか数秒に短縮することができる。

【0143】

100 μ lの分量の尿をピペットで取り、丸底96ウェルマイクロタイタープレートに入れた。一对の針電極をPTFE配管(外径3.175mm、内径2.0mm)内に導入し、2つの電極が配管の近位端から延在するようにした。配管の遠位端は、高分解能質量分光分析計に直接接続された。

【0144】

電極先端部を尿試料中に浸し、(個別に)300V_{p-p}、330Hzの交流電位を3秒間電極に印加した。尿試料の熱蒸発の際に形成されたエアロゾルを高分解能質量分光分析計の大気界面内に直接導入した。この実施例で使用されているシステムは、図4において本明細書で開示されているシステムの一実施形態である。

【0145】

高分解能質量分光分析計は、陽イオンモードで中位鎖アシルカルニチンの陽分子イオンを検出することができた。中位鎖アシルカルニチンの陽分子イオンは、中位鎖アシル補酵素Aデヒドロゲナーゼ欠損症を患っている患者が産生するマーカーである。高分解能質量分光分析計は、陰イオンモードでさまざまなジカルボン酸およびアシルグリシンも検出することができた。

【0146】

図7は、図4で開示されているシステムの一実施形態を使用して生成されるスペクトルを示している。質量スペクトルが、パラセタモール100mgを摂取してから8時間後に分析された尿試料から得られた。ピーク1の710は、薬物のナトリウム化分子イオンに対応する。ピーク2の720は、薬物のカリウム化分子イオンに対応する。図7は、このシステムが、液体

10

【0147】

図8は、図4で開示されているシステムの一実施形態を使用して得られる別の尿分析結果からのスペクトルを示している。図8Aは、健康な個人から得た尿分析スペクトルを示しているが、図8Bは、中位鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(MCADD)を患っている個人から(陰イオンモードで)得た尿分析スペクトルを示している。このスペクトルから分かるように、図8Bのピーク1の810は、図8Aのピーク1の810より著しく高い。さらに、図8Bのピーク2の820は、図8Aには存在していない。これらの異常なピークは両方とも、MCADDの指標である。したがって、図8では、このシステムが、単純に尿分析を行ってMCADDを検出するための正確で、効果的な機構として使用され得ることを確立している。

20

【0148】

本明細書で開示されている液体REIMSシステム100、200、300、400、および熱蒸発イオン化デバイス150、200、201、202、310、438は、多くの状況で使用した場合に非常に有利となる現在利用可能なシステムに勝るいくつかの利点を有する。開示されているシステムは、スプレーイオン化状態に置かれる固形の浮遊物質の存在による詰まりの問題を解消しながら、流体試料の質量分光分析またはイオン移動度分光分析を非常に簡単に行えるようにする。それに加えて、本明細書で開示されているシステムは、広く変化する試料粘度、流体試料の有機または無機塩(リン酸緩衝液または塩化ナトリウムなど)のいずれかの高い濃度、および高い化学的複雑度によって引き起こされる問題を解消する。さらに、液体REIMSは、二次イオン化源の追加に特に適しており、高価で高度な高圧ハードウェアを必要

30

【0149】

もちろん、前記の説明は、本発明のいくつかの特徴、態様、および利点についての説明であり、これに対するさまざまな変更および修正は、本発明の精神および範囲から逸脱することなく行える。そこで、例えば、当業者であれば、本発明が、本明細書で教示または示唆されているような他の目的もしくは利点を必ずしも達成することなく本明細書で教示されているような1つの利点もしくは複数の利点の群を達成または最適化する形で具現化または実施され得ることを理解するであろう。それに加えて、本発明の多くの変更形態が図示され詳細に説明されているが、他の修正形態および使用方法も本発明の範囲内にあり、本開示に基づいて当業者には容易に理解されるであろう。異なる実施形態の間の具体的な特徴および態様のさまざまな組合せもしくは部分的組合せを実施でき、それらがな本発明の範囲内に収まり得ることが企図されている。したがって、開示されている実施形態のさまざまな特徴および態様は、(例えば、いくつかの実施形態から特徴または段階を除外するか、またはシステムまたは方法の一方の実施形態からの特徴または段階をシステムまたは方法の別の実施形態に追加することによって)説明されているデバイス、システム、および方法のさまざまな態様を形成するために互いに組み合わせるか、または互いに代替えすることができることは理解されるであろう。

40

【符号の説明】

【0150】

50

100	液体急速蒸発液体イオン化質量分析(液体REIMS)	
110	分散媒を供給する液体ポンプ	
120	注入器デバイス	
130	液体移送システム	
130'	液体移送システム	
140	クロマトグラフィーカラム	
150	熱蒸発イオン化デバイス	
150'	熱蒸発イオン化デバイス	
160	ポストイオン化デバイス	
160'	ポストイオン化デバイス	10
170	イオン分析器デバイス	
170'	イオン分析器デバイス	
180	データ分析デバイス	
180'	データ分析デバイス	
200	熱蒸発イオン化デバイス	
201	熱蒸発イオン化デバイス	
202	熱蒸発イオン化デバイス	
210	液体状態の試料流体	
212	電極ブリッジ間隙	
214	第1の電極	20
216	第2の電極	
218	液体試料流体ブリッジ	
220	気体状態の試料流体	
222	ホットプレート	
228	電磁放射線ビーム	
230	レーザー	
300	液体REIMSシステム	
310	蒸発シリンダー(熱蒸発イオン化デバイス)	
312	シリンダーの内面	
320	蒸発シリンダー制御装置および電源	30
330	試料流体ポンプ	
400	液体REIMSシステム	
410	マイクロタイタープレート	
420	マイクロウェル	
430	液体状態の試料流体	
431	気体状態の試料流体	
438	熱蒸発イオン化デバイス	
440	第1の電極	
450	第2の電極	
460	気体試料輸送導管	40
470	電極電源	
480	電極リード線	
490	電極ブリッジ間隙	
600	液相試料	
710	ピーク1	
720	ピーク2	
810	ピーク1	
820	ピーク2	

【 図 1 】

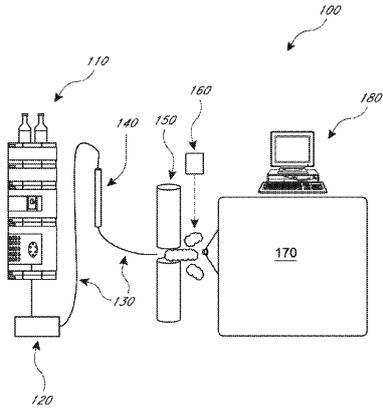


FIG. 1

【 図 2 A 】

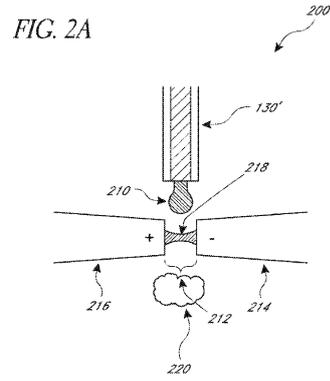
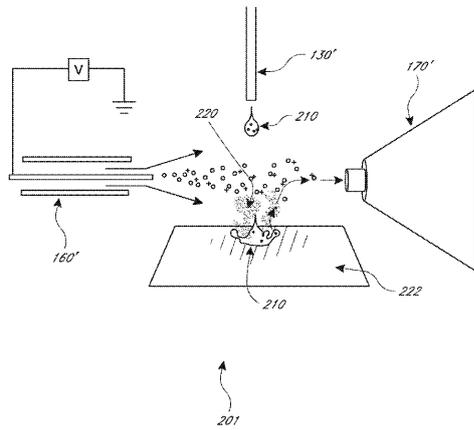


FIG. 2A

【 図 2 B 】

FIG. 2B



【 図 3 】

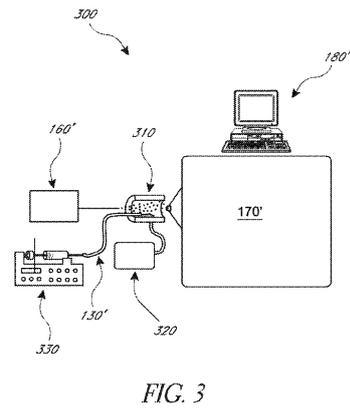
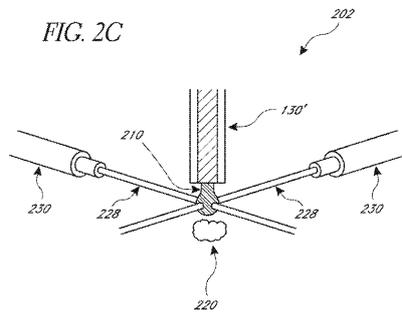


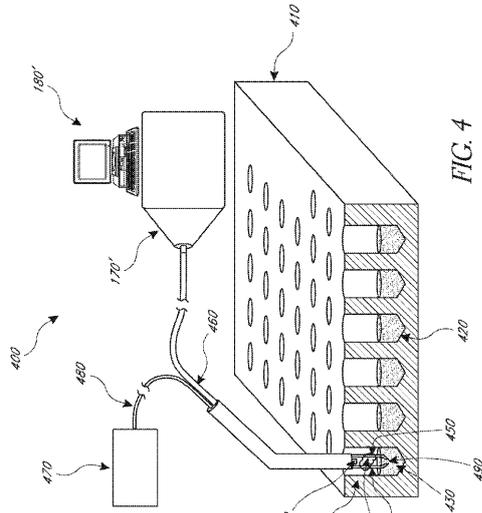
FIG. 3

【 図 2 C 】

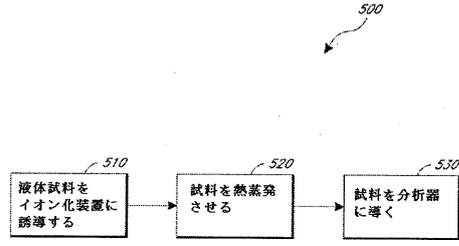
FIG. 2C



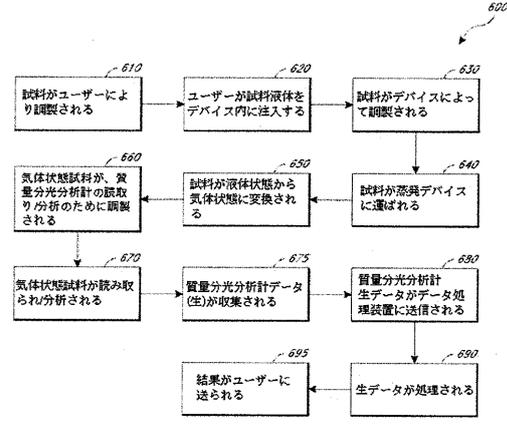
【図4】



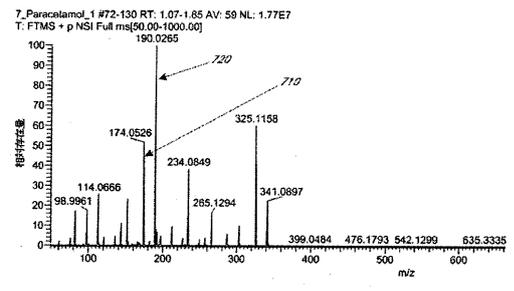
【図5】



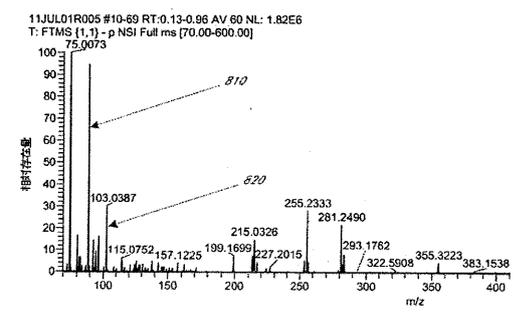
【図6】



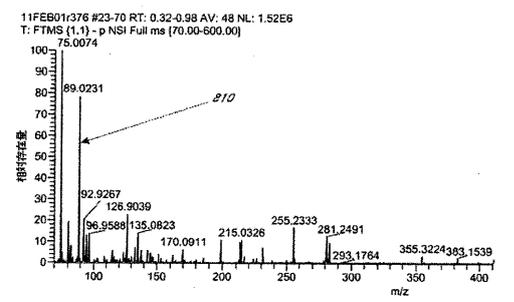
【図7】



【図8B】



【図8A】



フロントページの続き

審査官 伊藤 裕美

- (56)参考文献 特表2004-529341(JP,A)
国際公開第2005/094389(WO,A2)
特表2009-539114(JP,A)
特開2011-112521(JP,A)
米国特許出願公開第2008/0173809(US,A1)
国際公開第2004/113905(WO,A1)
米国特許出願公開第2007/0023631(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/60 - 27/70

H01J 40/00 - 49/48