(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2004-205510
(P2004-205510A)
(43)公開日　平成16年7月22日(2004.7.22)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
G01N 27/62	G01N 27/62	F	2G052
H01J 49/04	H01J 49/04		5C038
// G01N 1/00	G01N 1/00	101G	
G01N 27/64	G01N 27/64	B	

審査請求 未請求　請求項の数 7　OL　（全 14 頁）

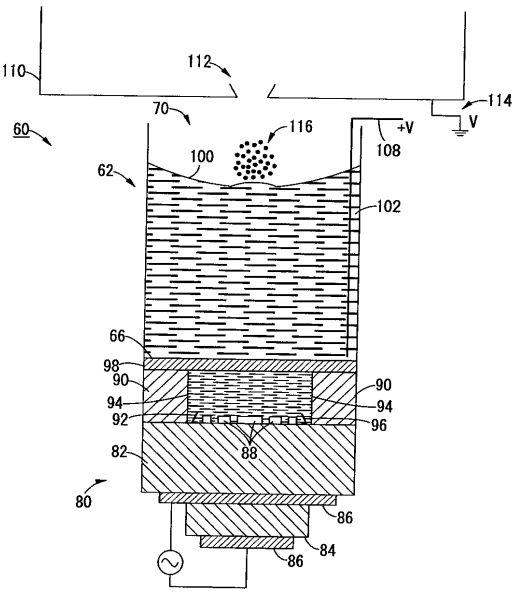
(21)出願番号　特願2003-421586(P2003-421586)
(22)出願日　平成15年12月18日(2003.12.18)
(31)優先権主張番号　10/329,165
(32)優先日　平成14年12月24日(2002.12.24)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　596170170
ゼロックス　コーポレイション
ＸＥＲＯＸ　ＣＯＲＰＯＲＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国　コネチカット州　スタンフォード、ロング・リッジ・ロード　８００
(74)代理人　100075258
弁理士　吉田　研二
(74)代理人　100096976
弁理士　石田　純
(72)発明者　スコット　エー　エルロッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　ラ　ホンダ　シーニック　ドライブ　４０１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】分析装置の注入口に流体試料を供給するシステム

(57)【要約】
【課題】より高速に試料を分析装置に供給する。
【解決手段】流体試料を分析装置の注入口に供給するシステムが提供される。音響イジェクターが含まれ、これは、イジェクターに供給される駆動信号を発生する駆動システムによって駆動される。駆動信号は、流体試料の少なくとも一部を放出するのに十分なパルス幅で生成される。流体試料を保持するために設置される液だめは、音響イジェクターとともに動作可能な配置にある。流体試料電圧源が液だめ内に設置され、流体試料電圧源は液体試料に電荷を与えるよう設計されている。分析装置電圧源は、分析装置とととともに動作可能な配置にあり、液だめと分析装置の間にバイアス電圧源を供給するよう設計される。
【選択図】図５



【特許請求の範囲】
【請求項１】
分析装置の注入口に流体試料を供給するシステムであって、
音響イジェクターと、
前記音響イジェクターのための駆動信号を発生させ、前記駆動信号が前記流体試料の一部を排出する大きさのパルス幅で生成される駆動システムと、
前記流体試料を保持し、前記音響イジェクターに対して動作可能な配置で設置される液だめと、
前記流体試料に電荷を供給するよう設計された流体試料電圧源と、
前記分析装置に対して動作可能な配置で設置され、前記液だめと前記分析装置との間にバイアス電圧を供給するよう設計された分析装置電圧源と、
を備えることを特徴とする分析装置の注入口に流体試料を供給するシステム。
【請求項２】
請求項１に記載のシステムであって、
前記駆動システムは、下限パルス幅より小さいパルス幅を発生するよう構成されていることを特徴とする分析装置の注入口に流体試料を供給するシステム。
【請求項３】
請求項２に記載のシステムであって、
さらに、前記液だめ内に保持される前記流体試料から生成される霧状小滴を含み、前記霧状小滴は前記下限パルス幅以下で前記音響イジェクターの動作によって形成されることを特徴とする分析装置の注入口に流体試料を供給するシステム。
【請求項４】
請求項３に記載のシステムであって、
前記音響イジェクターと液だめは、前記分析装置の注入口と実質的に一直線上に並ぶことを特徴とする分析装置の注入口に流体試料を供給するシステム。
【請求項５】
請求項４に記載のシステムであって、
前記霧状小滴は帯電し、実質的に直接的経路で前記分析装置の注入口に向かって加速されることを特徴とする分析装置の注入口に流体試料を供給するシステム。
【請求項６】
請求項３に記載のシステムであって、
さらに、バイアス電圧を有する帯電プレートを備え、前記帯電プレートは前記霧状小滴の経路内に設置されることを特徴とする分析装置の注入口に流体試料を供給するシステム。
【請求項７】
請求項６に記載のシステムであって、
前記分析装置の前記注入口と前記液だめは、相互に一直線上にはない関係に設置されることを特徴とする分析装置の注入口に流体試料を供給するシステム。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、液滴の放出に関し、より具体的には、質量分析装置等の分析装置に液滴を生成、供給することに関する。
【背景技術】
【０００２】
質量分析装置は、分子（および原子）の種を、その質量と電荷に従って分離することに関する分析用ツールである。より詳しくは、この装置は、試料の分子量（ＭＷ）を測定するために使われる分析用ツールである。生体分子（アナライト分子等）などの大型試料の場合、分子量は試料の総分子量の０．０１％、つまり、４０，０００ダルトン（Ｄａ）または原子質量単位（ａｍｕ）の試料で誤差４ダルトン以内の精度で測定できる。より一般

的には、良好な測定値と複数の電荷状態が提示された場合、約０．０５％、つまり２０Ｄａの精度が得られる。これは、たとえばアミノ酸置換等、小さな質量変化を検出するには十分である。しかしながら、有意な質量変化を生じさせないアミノ酸置換もしばしばあり（つまり、イソロイシンとロイシンの質量は同じ）、このような置換が質量分析装置にとって問題となる。小型の有機分子の場合、分子量は、化合物の分子式を確認するのに通常は十分な精度内で測定できる。このような測定を実現するためには言うまでもなく、十分な分解能を有する質量分析装置が必要となる。

【０００３】

質量分析装置は、特定の生成物を、それぞれの質量識別特性によって識別できるため、化学反応による生成物の分析に特に有益である。しかしながら、たんぱく質リガンド分子間相互作用等、大きな複合体は、在来の質量分析方法では検出が困難である。これは一部に、試料の導入と帯電が比較的乱暴なプロセスで行われ、大きな分子を細かくしてしまう傾向があるという事実による。幸運なことに、はるかに乱暴でなくなったエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）分析法等の新たな試料供給技術が開発され、現在では、質量分析装置でたんぱく質リガンド複合体を直接検出できるようになった。このような質量分析装置がＥＳＩ四重極質量分析装置であり、特に質量分析装置のＥＳＩ飛行時間型（ＥＳＩ－ＴＯＦ質量分析装置）がある。

【０００４】

飛行時間型と呼ばれるもの以外にも、さまざまな種類の質量分析装置がある。しかしながら、基本的なコンポーネントは同様である。図１に示すように、質量分析装置１０は、３つの基本的部分に分割できる。まず、イオン源１２は、被測定分子をイオン化し、次に質量分析器１４がその質量対電荷比に従ってイオンを区別し、最後に、検出器１６がイオンビーム電流を測定する。これらの各構成要素にはいろいろな形態があり、その組み合わせによって、特殊化された特性を有する多種多様な質量分析装置を作ることができる。

【０００５】

質量分析装置の分析器と検出器、そしてしばしばイオン源は、真空ポンプ１７による高真空下に保持し、イオンが他の分子の妨害を受けずに機器の一端から反対側に移動できるようイオンの通る経路を提供する。質量分析装置の全体的動作と、しばしば試料導入プロセスは、システムコントローラ１８によって制御される。

【０００６】

以上の説明から明らかなように、質量分析装置の重要な面は、装置１０の中への試料の導入である。試料注入口１９は、試料と質量分析装置とをつなぐものとなる。ひとつの方法は、プローブの上に試料を乗せ、これが、普通は真空ロックを通じて、質量分析装置１０のイオン化領域の中に挿入される。次に、試料が加熱され、熱分解しやすくされるか、あるいは所望の数の高エネルギー分解プロセスを経て、気化、イオン化される。

【０００７】

よく使用されるのは、真空状態を破壊することなく、少量の試料を質量分析装置の中に効率的に導入できる毛管注入である。質量分析装置のイオン源と、たとえばガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー（ＬＣ）、高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）またはキャピラリー電気泳動法（ＣＥ）等、その他の分離技術とをつなぐものとして、キャピラリーカラムが通常使用される。

【０００８】

２０年前まで、液体クロマトグラフィー（ＬＣ）と利用可能なイオン化技術とを結びつける実践的技術はなかった。これを妨げる大きな問題は、真空状態を損なわずに、試料のイオン化を続けながら、液体クロマトグラフィーのプロセスから試料の流れを取り出し、質量分析装置に入れることであった。しかしながら、前述のエレクトロスプレーイオン化等の新たなイオン化技術により、液体クロマトグラフィーと質量分析装置とを併用したプロセスが一般に使用できるようになった。ひとつの構成の液体クロマトグラフィー／質量分析装置設計２０を図２に示す。詳しく見ると、ポンプ２２が液体試料をクロマトグラフィー分離カラム２４に移動させ、ここで、液体試料が一連のコンポーネントに分離される

。液体試料は次に、キャピラリースプレーノズルまたはニードル２６に送られ、エレクトロスプレー２８によるイオン化プロセス２８が実行される。イオン化された試料は次に、質量分析器３０に供給され、検出器３２によって検出され、出力信号３４が生成される。

【０００９】

前述のように、この例におけるイオン源はエレクトロスプレーイオン化システムである。このシステムを詳細に示したものが、図３のエレクトロスプレー構成４０である。この設計において、液体試料４２は、図２の液体クロマトグラフィープロセスから供給することが可能であり、これが、シリンジ先端のような、口の開いた尖った先端部を有する金属毛管またはニードル４４を通って移動する。この先端部は、構成に応じて約１．５ｋｖから４ｋｖの範囲の電圧源４５に取り付けられる。先端部端面は、電圧勾配をつけるために、先端部の電圧より低い電圧に保たれるカウンター電極板（カウンターエレクトロードプレート: counterelectrode plate)またはシリンダー電極４６に面している。液体の電圧が印加されると、液体は帯電し、毛管先端部から液体を噴出させるのに十分な力が発生する。液体試料４２が先端部から押し出されると、テイラーコーンと呼ばれる形状が展開される。コーンの最終端において、小滴が相互に離れて、時としてプルームと呼ばれる細かいスプレー４８となる。キャピラリーＬＣプロセスでは、ポンプ圧を使って液体を噴出させることがわかる。

【００１０】

使用する電界に応じて、電荷は正負のいずれかである。小滴は溶媒分子とアナライト（試料）分子の両方を含み、径は１０μｍ未満である。小滴は電界中を移動し、ガス注入口５０によって供給される窒素ガスの流れの助けを借りて、中性の溶媒分子が小滴から蒸発する。小滴が小さくなり、小滴の電荷全体は変化しないため、電荷の濃度が高くなる。その結果、レイリーリミットとして知られている点において、クーロン反発が小滴の表面張力より大きくなり、小滴が破裂する。クーロン破裂により、多数のより小さな、帯電性の低い小滴が形成される。このような収縮に破裂が続くプロセスが繰り返され、最後に、アナライト（試料）分子が溶媒分子から離れ、電荷を持つイオンとして残る。これらのイオンは、異なるポンプ作用が行われる領域５４の中にある毛管５２を通って移動する。スキマー(skimmer)５６を設置して、さらに試料を細かくすることも可能である。

【００１１】

エレクトロスプレーイオン化の装置上の主な問題点は、イオン源（大気圧下にある）と質量分析装置（高真空下にある：たとえば、10^{-6}トールであるが、この数値は、機器によって異なると理解される）とのつながりである。この問題には、１０～１００μｍ程度のピンホールアパーチャ５８を使って対処される。この設計において、発生されたイオンはアパーチャに向けてドリフトされる（電界の助けを借りる）。その後、放出された液滴は、前述のように、分析部分で分析されてから、検出器に供給され、出力信号が生成される。

【００１２】

上述のエレクトロスプレー法の他に、ナノスプレー法等のイオン化設計も周知であることがわかる。このプロセスはエレクトロスプレーテクノロジーと同様であるが、より細い毛管を使い、試液が少なくてすむ。つまり、エレクトロスプレーイオン化の低流量版である。

【００１３】

このように、上の説明のように、エレクトロスプレーイオン化とナノスプレーイオン化の使用により、質量分析装置の使用が増えている。特に、これらの技術により、液体クロマトグラフィー型のテクノロジー等の分離機能を質量分析装置に統合することが可能となる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１４】

残念ながら、エレクトロスプレーまたはナノスプレー試料供給は依然として遅い。それ

は、小滴生成が高い電界で行われる前に、細い毛細管を通して液体を送ることに依存しているからである。スループット(throughput)が高いほど有利な、ドラッグスクリーニングその他の業務にとって、より高速な試料供給技術があることが好ましい。

【００１５】

前述の技術の別の欠点は、汚染の可能性である。特に、試料に多くの管を通過させ、多数の異質な表面に接触させる必要があるため、試料が汚染される可能性がある。

【００１６】

さらに、コンビナトリアル・ケミストリーその他の分野において、流体試料はウェルプレートのウェルの中に入れられている。しばしば、ウェル内の流体の組み合わせから発生する副産物の反応を見たい場合がある。現在、既存の液体クロマトグラフィー／質量分析装置の構成によって必要となる毛細管を通じて流体を処理する必要がある。このため、流体をウェルプレートのウェルから取り出してから、質量分析装置に供給しなければならないという欠点がある。試料をウェルプレートから質量分析装置に移す例が、２００１年２月１４日出願、２００２年８月１５日公開の、「質量分析装置のための音響的試料供給」と題する米国特許出願２００２／０１０９０８４Ａ１号に記載されている。同米国特許出願を、引用を持って本願に援用する。

【課題を解決するための手段】

【００１７】

液体試料を分析装置の注入口に供給するシステムが提供される。このシステムは音響イジェクターを備え、音響イジェクターはイジェクター（放出装置）に供給される駆動信号を発生する駆動システムによって駆動される。駆動信号は、液体試料の少なくとも一部を排出するのに十分なパルス幅で発生される。液体試料を保持するための液だめが、音響イジェクターとともに動作可能に配置されている。液体試料電圧源が液だめ内に設置され、この液体試料電圧源は液体試料に電荷を供給するよう設計される。分析装置電圧源は、分析装置とともに動作可能に配置され、液だめと分析装置の間にバイアス電圧を供給するよう設計されている。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１８】

図１から図３は、質量分析装置に試料を供給することに関し、試料が質量分析装置に導入され、この導入はエレクトロスプレー法（図２参照）またはその他の導入法によって行われる。試料は、一例として、液体クロマトグラフィープロセスを通じて供給される。

【００１９】

次に、図４Ａには、本願のコンセプトに関連して使用可能なマルチウェルプレート６０の平面図が描かれている。ウェルプレート６０のウェル（つまり、液だめ）６２はいくつあってもよいと理解する。図４Ｂは、ウェルプレート６０の部分断面図である。部分断面図に示されているように、複数の液だめ６２がウェルプレート内に間隔を空けて設置されており、液だめ６２は上部相互接続面６４を通じて、全体的ウェルプレート内で接続されている。底面６６、側壁６８および上部アパーチャ７０を有する液だめ６２は、相互に間隔を空けて配置されている。

【００２０】

本願のコンセプトに関連して使用可能なマルチウェルプレートは、どのようなマルチウェルプレートフォーマットまたはフットプリントの、どのようなウェル配置の、いくつのウェルがあってもよい。通常、ウェルは図４Ａに示すような二次元直線アレイに配置されており、９６個から３８４個のウェルを有するものが一般的である。しかしながら、ウェルが１５３６個、３４５６個、９６００個と多いものでも、また異なるサイズのウェルプレートでも使用できると理解すべきである。

【００２１】

ウェルの容量は通常、ウェルの深さと断面積により、５００ナノリットルまたはそれ以下から２００マイクロリットルと各種ある。ウェルの断面形状（上から見て）は、正方形、円形、六角形およびその組み合わせのいずれにも構成できる。ウェルの断面形状（垂直

に見て）は、底が平坦または丸型のシヤー垂直壁、底が平坦または丸型の円錐壁、底が平坦または丸型の曲面垂直壁およびその組み合わせのいずれにも構成できる。

【００２２】

ウェルプレートを製造するための材料は、一般的には、材料そのものが大量生産に適しているポリマーである。ポリマー材料は特に、当業界で周知の、また今後開発される造型法によるプレート製造を容易にすることができる。マルチウェルプレートのひとつの具体的なタイプが、マイクロタイタープレートである。

【００２３】

図４Ｂに示されたウェルプレートには、側壁まで障害のないアクセスがあるが、本願の別の実施形態では、側壁までのアクセスは不要であり、底部支持ビームまたはコンポーネントを有するウェルプレートを使用することも可能であると理解すべきである。

【００２４】

図５は、本願のコンセプトを実現できる第一の実施形態を示す。断面図で示されるのは、ウェルプレート６０のウェル６２と動作可能な関係にある小滴エミッター８０である。図示された小滴エミッターは、本願のコンセプトに従って実現できる、各種の音響フォーカスエミッター設計の一例にすぎないと理解される。より詳しくは、各種のコンポーネントの具体的位置づけを配置しなおすことができ、当業界で周知のように、それでも依然として音響エミッターとして機能することができる。図の例には、これら、他の配置のものも含まれると理解されるものとする。

【００２５】

小滴エミッター８０は、ベース基板８２を有し、その片面には２つの電極８６の間に配置されたトランスデューサ８４と、反対面には音響レンズ８８がある。ベース基板８２の、音響レンズ８８と同じ面に、側壁９４によって画定される液体セル９２を有する上部サポート９０があり、これが吸収率の低い液体(ロウ・アテニュエーション・リキッド: low attenuation liquid)９６を保持する。上部サポート９０により、音響的に薄いキャッピング／音響連結構造９８が支持され、キャッピング／音響連結構造９８が液体セル９２の上表面を形成し、吸収率の低い液体９６を封入する。キャッピング／音響連結構造９８は、液だめ／ウェル６２に永久的に物理的に取り付けなくてもよいと理解すべきである。永久的ではなく、キャッピング／音響連結構造９８は、時々ウェル６２の底部に音響的に連結するだけでもよい。このような状況で、キャッピング／音響連結構造９８は、キャッピング／音響連結構造９８とウェル底部６６の間に適合性のあるポリマーおよび／または音響連結材、たとえば、グリースまたはその他適当な物質を配置して設計することができる。

【００２６】

小滴エミッター８０は、ウェルプレート６０のウェル６２の底面６６の上に配置され、音響的に連結される。図５に示されているように、ウェル６２のトランスデューサ８４、音響レンズ８８、アパーチャ７０はすべて同一軸上に配置され、トランスデューサ８４によって生成される音波が、同一軸に配列された音響レンズ８８によって、ほぼ放出液１０２の自由面１００に集束される。

【００２７】

液面１００に集束される音響ビームを生成するために、アパーチャの開きに対するウェルまたは液だめの中にある流体の高さとの比に応じて、多種多様なタイプの音響レンズを使用することができる。特に、エルロッド他の(1989) J. Appl. Phys. 65 (9): 3441-3447で論じられ、スターンズ他の米国特許第６，４１６，１６４号（２００２年７月９日発行）（ともに、引用をもって本願に援用する）で使用されているように、Ｆ数が１のレンズを使用すると、その結果得られる液滴の大きさは、集束されたビームの大きさとほぼ等しくなる。Ｆ数がより大きなレンズ、つまり、より集束度が低いレンズを使用すると、焦点の投影を液体カラムの中で、アパーチャまたは音響エネルギーの入射面のいずれかの大きさが限定される点まで遠ざけることができる。このように、本願のコンセプトは、ウェルまたは液だめの構成に応じて、Ｆ数１の小さく集束されるビームと、Ｆ数が１より大き

い、より集束度の低いレンズのどちらによっても実現できる。

【００２８】

エルロッドの資料の中では、小滴放出の安定性が音響パルスのパルス幅によって影響を受けることも指摘されている。トーンバーストについて、それを下回ると小滴の形成が顕著に不安定となり、音響焦点から発散される霧を伴うことになる、特定の下限パルス幅t_{min}がある。この霧は、焦点におけるキャピラリー波のパラメトリックな生成から生じるとされている。キャピラリー波からのエアロゾル形成は理解されており、それが特定のしきい値を上回る音響インテンシティについて発生することは予想できる。しきい値エネルギーは、音響のパルス幅によってはわずかしか変化しないことがわかっているため、音響インテンシティはパルス幅が小さくなると、増大するはずである。キャピラリー波から発生される小滴の平均直径は、下式で得られると明記されている。

【数１】

$$D = 0.34(8BT/\Delta_b f^2)^{1/3},$$

ただし、Ｔは流体の表面張力、Δｂは流体のかさ密度、式中後者［／］は音響周波数である。

【００２９】

５ＨＭｚの時、１．４μｍとなる。５ＭＨｚの時、最低パルス幅（t_{min}）は約２０μ秒で、それ以下であると、キャピラリー霧状小滴が発生する。最低パルス幅はおよそ、f^{-1}として評価される。

【００３０】

キャピラリー波による小滴を発生する時、図６Ａに示すように、主マウンド部(プリンシパル・マウンド: principal mound)１０４ａは、小滴を放出するのに十分なエネルギーを受けない。その代わりに、主マウンド部の上表面は、より詳しくは、主マウンド部の先端において、キャピラリー波の波頭１０４ｂ，１０４ｃ，１０４ｄ，１０４ｅによって覆われる（図６Ａは、主マウンド部１０４ａの上に重ねられたキャピラリー波は１μｍ前後で、主マウンド部は約３００μｍであるため、按分比率となっていないことに注意）。これらの波頭は、小滴１０６ａ，１０６ｂ，１０６ｃ，１０６ｄに対応する霧を放出する。集束された単独放出小滴の代わりに毛管作用による小滴を生成するために、各イジェクタートランスデューサは、最大電力が高くなると、パルス幅を小さくする。たとえば、音響周波数が５ＭＨｚの場合、パルス幅は５マイクロ秒またはそれ以下のオーダーとなる。

【００３１】

毛管作用を使用する利点のひとつは、より小さな小滴を作るのに、より低い周波数を使用できる点である。毛管により生成される小滴の直径は、キャピラリー波の波長と同程度である。キャピラリー波の波長は、次式で決定できる。波長＝［２＊π＊Ｔ／（ρ＊ｆ^2）］$^{(1/3)}$。ここでは、Ｔは液体の表面張力、ρは流体の密度、ｆはトランスデューサの音響周波数出力である。この式とより詳しい説明は、アイゼンメンゲルのAcoustica, 1959の３２８ページに記載されており、同文献を引用によって本願に援用する。代表的な密度と表面張力において、１０メガヘルツ（ＭＨｚ）の周波数では１．５μｍのキャピラリー波長、１ＭＨｚの周波数では６．８μｍのキャピラリー波長が得られる。したがって、通常１００～３００ＭＨｚの範囲にある「従来の」ＡＩＰ小滴を生成するのに使用されるバルク波よりはるかに小さなＲＦ周波数で、マイクロメートル単位の直径を持つ小滴を生成することが可能である。インクその他の大型液滴の排出に使用される従来の音響イジェクターの一例が、Lithographically Defined Ejection Unitsと題するハディミオグルの米国特許第５，５６５，１１３号であり、同特許を引用によって本願に援用する。

【００３２】

キャピラリー波小滴システムにおいて、より低い周波数を使用することにより、小滴発生源のアレイを形成するのに使用されるトランスデューサと音響レンズを製造する上で、より柔軟に材料と誤差を選択することができる。たとえば、プラスチックは、周波数が低

ければそれほど損失が大きくない。損失レベルが低くなることで、比較的安価な成形球面レンズを音響レンズとして使用することが可能となる。キャピラリー波を使って霧状小滴を発生することについては、Using Capillary Wave Driven Droplets To Deliver A Pharmaceutical Productと題する、本願と共通の所有者の米国特許出願第０９／７３９，９８８で説明されており、同出願を引用によって本願に援用する。

【００３３】

この情報を使い、図５に戻り、この実施形態についてさらに説明する。個々の実装に応じて、約３．５ｋｖから５ｋｖの正電圧を有する電極１０８がウェル６２の流体１０２の中に設置されている。ひとつの実施形態においては質量分析装置である分析装置１１０は、ウェル６２のアパーチャ７０に対向して設置され、質量分析装置１１０の注入口１１２は、アパーチャ７０からの霧／小滴放出点から実質的に一直線上に並ぶ。また、分析装置１１０は、多数の質量分析装置、さまざまな加速器または本願のコンセプトによって利益を受けるその他の機器のいずれでもよいと理解すべきである。

【００３４】

カウンター電極１１４は、質量分析装置と関連する。電極１０８，１１４を使用することで、流体１０２と質量分析装置１１０の注入口１１２の間に電圧が供給される。このシステムの動作は、ウェル６２から流体１０２を直接放出させ、それによってエレクトロスプレーイオン化プロセスに使用されるエミッター先端やシリンジの交換を可能にしようとするものである。

【００３５】

エミッター８０は、ひとつの実施形態において、質量分析装置１１０の流体１０２と注入口１１２の間にバイアス電圧（１０８－１１４）が存在する間、小滴１１６の霧またはスプレー（つまり、１０６ａから１０６ｄ等の小滴から構成される）を生成するよう動作する。別の実施形態において、エミッター８０は、先に引用したハディミオグル特許（米国特許第５，５６５，１１３号）に記載されている「従来の」ＡＩＰ小滴にしたがって液滴を生成するよう動作できる。バイアス電圧が、質量分析装置１１０に向かって液滴を加速させるのに使われる電界を生じさせる。

【００３６】

キャピラリー波作用を起こし、大型の液滴を発生させないようにするエネルギーを供給するために、イジェクター８０は下限パルス幅以下で動作し、下限パルス幅は、パルス幅を動作周波数に対応して十分に短く保つことで得られる。特に、５ＭＨｚの周波数で動作するシステムでは、パルス幅が長いと３００ミクロン（μｍ）の初期液滴（プライマリードロップ: primary drop）が放出されるが、パルス幅は、下限パルス幅以下とするには約５マイクロ秒またはそれ以下となる。このパルス幅限界では、音波の中に大型の小滴を自由表面から切り離すのに十分なモーメントがない。下限パルス幅は駆動周波数とともに変化することがわかっている。特に、駆動周波数が高くなると、パルス幅は下限パルス幅以下に短くする必要がある。

【００３７】

放出時、図６Ｂに示すように、霧状小滴１１６のいずれかひとつの小滴を表す小滴１３０は、小滴の気化によって、より小さい小滴１３２となる。小滴の気化は自然に発生する場合もあれば、あるいはシステムに、当業界で知られている気化装置を含めることもできる。この小滴には、自発分裂を行うのに十分な電荷があり、それが電界に広がりながら、さらに小さな小滴１３４となる。この自発分裂は、小滴が移動する間ずっと繰り返される。流体の帯電が、キャピラリー波の頂点で高められることは、注目に値する。このような高まりは、頂点における電界の高まりによって発生する。

【００３８】

前述のシステムの設計とその大きさを考えると、自発分裂を確実にするのに十分大きな電圧を使用することには、静電気力によって、所望の量より多くの流体を発生させる、あるいは集める危険性もある。この問題に対処するために、流体表面の帯電をパルス電圧によって行う。特に、短い高電圧パルスを、ほぼ音波が流体表面にある時だけ発生させる。

電圧源１０８を制御して短いパルスを生成することにより、主要な、つまり大型の液滴を発生させるのに十分なモーメントがなくなる。したがって、この実施形態により、霧／スプレーが放出されるたびに、音響と電圧の両方が狭い時間窓に制約される。

【００３９】

前述のように、適当な音響エミッターを５ＭＨｚで動作させることにより、約３００ミクロンの初期液滴が生成される。しかしながら、パルス幅を下限パルス幅より小さくすることにより、直径１ミクロンまたはそれ以下のオーダーの霧状／スプレー状の小滴が生成できる。ある動作では１ミクロンは十分な大きさであっても、別の場合では、１ミクロンの小滴では大きすぎる場合がある。このように、電圧１０８を印加することによる液表面の帯電を利用し、より小さな霧状／スプレー状小滴を発生させるための自発分裂を起こすのを助けることができる。

【００４０】

図７において、本願のコンセプトの別の実施形態が示されており、質量分析装置１１０（またはその他の分析装置）の軸は、霧が液だめのアパーチャから排出されるため、霧排出経路に対してほぼ直角である。この配置では、霧状小滴１１６は直接注入口１１２に入ることができない。この問題に対処するために、帯電プレート１４０を霧１１６の経路内に設置する。帯電プレート１４０は、選択的に電圧を発生する（たとえば５ｋボルト）電圧源１４２を備える。放出時、霧状小滴１１６は、電圧源１０８（約５ｋｖ）と電圧源１４２（この初期期間では、流体に印加される電圧より低い）との間に発生する電圧経路により、プレート１４０に向かって加速される。所定のタイミングで電圧源１４２がオフになり、質量分析装置１１０の電圧源１１４がオンになる（５ｋｖ程度）。ひとつの実施形態において、電圧源１４２をオンにし、電圧源１１４を通常(コモン：common)にすることは、小滴が経路内のほぼ中間点１４４にあり、一般に質量分析装置１１０の注入口１１２とほぼ一直線に並ぶ時に発生する。この動作により、霧状小滴の飛行が変化し、注入口１１２に向かって加速される。この実施形態は、イジェクター８０と質量分析装置１１０の構成にイジェクター８０から注入口１１２への霧１１６の直接移動を必要としないことを教示している。

【００４１】

図８において、前述のように、本願は複数のウェル６２を有するウェルプレート６０と関連して動作することができる。このシステムでは、輸送手段１４６を使ってイジェクター１４７がＸ，Ｙ，Ｚ方向に移動され、ウェルプレートの選択されたウェルと動作的に係合する。この設計により、選択されたウェルから霧が放出されると、イジェクター１４７が別のウェルに移動し、次の放出動作を行う。イジェクター１４７は、前の図に示されているものと幾何学配置が異なる連結設計を採用していることがわかる。この構成において、レンズ１４８は水その他適当な物質等の単独カップリング液１５０をウェル６２の底部６６に集束する。

【００４２】

図８に別の例として示されているように、イジェクター１４７は静止し、ウェルプレート６０を、ウェルプレート６０がＸ，Ｙ，Ｚ方向に移動するよう設計された輸送手段１５２に関連させることもできる。この動作により、ウェルプレート６０のほうが、イジェクター１４７に対して適当な方法で移動する。この実施形態は、図６，７のどちらの設計でも利用できる。

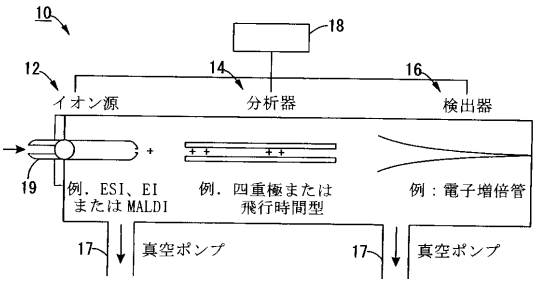
【００４３】

図９において、複数のイジェクター１４７ａ～１４７ｎがウェルプレート６０のウェル６２ａ～６２ｎとともに動作可能な配置にある別の実施形態が示されている。この設計において、複数のイジェクター１４７ａ～１４７ｎとウェル６２ａ～６２ｎは、輸送手段１５４によって一緒に移動される。移動により、ウェルとこれに対応するイジェクターは適当な位置に到達し、これによって、霧が放出されると注入口で受け取られる。さらに改良したものとして、複数の質量分析装置１１０（図示せず）を配置し、ウェルからの液滴がほぼ同時に異なる質量分析装置に向けられるようにすることができることがわかっている

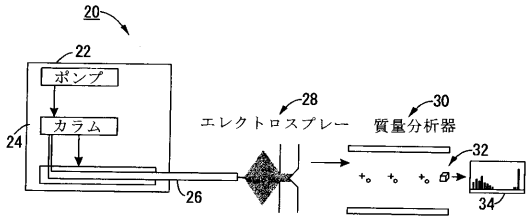
。この実施形態は、図６，７のどちらの設計でも実現可能である。
【００４４】
ウェルプレート６０の個々のウェル６２の中にある試料の汚染を防止することは重大な検討事項である。特に、試料は通常、高価な流体であるため、汚染が経済的損失につながり得る。さらに、流体の汚染により、質量分析手順から得られる結果が利用できないものとなる。汚染防止のために、さまざまな安全メカニズムを実現することができる。
【００４５】
単純な設計では、図１０に示すように、輸送システム１６２の上に、保護プレート１６０を設置できる。保護プレート１６０は開口部１６４を有する。ウェルプレート６０のうち、たとえば６２ａ等、特定のウェルから霧が放出される場合、保護プレート１６０が動き、放出プロセスが完了するまで、開口部１６４がウェル６２ａの上に重なる。この設計により、ウェルプレート６０の他のウェルはカバーされ、ウェル６２ａからの小滴によって汚染されない。ある例では、保護プレート１６０はウェルプレート６０を十分な大きさで覆い、いずれかのウェルの上に開口部１６４をおくことで、残りの使用されていないウェルをカバーするものと理解される。また、ある実施形態では、液体が注入口１１２に導入されると、流体が放出されるウェルの背後のウェルは、カバーする必要がないということがわかる。たとえば、ウェル６２ｎが動作中であれば、６２ａ等のウェルをカバーする必要がない。また、保護プレート１６０は、保護プレートの大きさをなるべく小さくするために、別個に制御されるカバー部分として設計できる。
【００４６】
別の実施形態では、各ウェルの上に制御可能なカバーを設置し、動作にあたり、カバーが開き、その後閉じる。このような構造は、たとえば、１６８等のマイクロエレクトロメカニカル構造（ＭＥＭＳ）のカバーを使って実現できる。特に、ＭＥＭＳカバー１６８は、短い時間間隔で開いて小滴を放出させ、それ以外は閉じたままである。ある実施形態において、カバーは、大型のカバーかＭＥＭＳカバーかを問わず、電子的に制御され、小滴の放出によってカバーまたは保護プレートが放出された小滴の経路から自動的に引っ込む。このような電子的制御は、カバーまたは保護プレートの制御をトランスデューサの電気インパルス駆動と同期させることによって実現できる。
【００４７】
このように、他の教示とともに、本願は、アナライト分子を分析するためのイオン化チェンバーを有する分析器を備えるシステムを教示する。このシステムはまた、アナライト分子を含む液体試料を保持する液だめと、音響放射を発生するための音響放射発生器を有するイジェクターと、液体試料表面付近の焦点に音響放射を集束させる集束手段と、イジェクターを液だめと音響連結関係に配置し、液体試料の小滴をイオン化チェンバーに放出するための手段とを備える。
【００４８】
上記のコンセプトは、説明したイジェクタータイプのいずれを使用しても実現できると理解される。さらに、放出された液体は、さまざまな生体流動体のいずれでもよい。
【００４９】
上記は本発明の好ましい実施形態を十分に説明したものであるが、各種の変更、改変、同等物を使用することができる。本発明は、前述の実施形態に適正な改変を加えたものにも同等に適用可能であることは明白である。したがって、上記の説明は、添付の請求範囲で定義される本発明の範囲を限定するものとは解釈してはならない。
【図面の簡単な説明】
【００５０】
【図１】質量分析装置の概要を示す図であり、その一部を本願によるシステムに利用できる図である。
【図２】質量分析装置と実装した液体クロマトグラフィーシステムの先行技術による構成を示す図である。
【図３】エレクトロスプレーイオン化装置の構成のより詳細な図である。

【図４Ａ】本願のコンセプトに関連して使用することのできるマルチウェルプレートの平面図である。
【図４Ｂ】図４Ａの部分断面図である。
【図５】本願のコンセプトが実現された第一の実施形態を示す図である。
【図６Ａ】毛管作用を使用した小滴の放出を示す図である。
【図６Ｂ】小滴の気化および霧状小滴からの小滴の自発分裂を示す図である。
【図７】本願で開示されるコンセプトの別の実施形態を示す図である。
【図８】音響イジェクターおよび／またはウェルプレートの動きが明記される本願のさらに別の実施形態を示す図である。
【図９】ウェルプレートの複数のウェルと動作的配置にある複数のイジェクターを使った本発明の実施形態を示す図である。
【図１０】ウェルプレートのウェル間の汚染を防ぐシステムを示す図である。
【符号の説明】
【００５１】
６０　ウェルプレート、６２　ウェル、７０　アパーチャ、８０　小滴エミッター、１０２　流体、１０８，１１４　電極、１１０　分析装置、１１２　注入口、１１６　霧状小滴、１４０　帯電プレート、１４２　電圧源、１４７　イジェクター、１５２　輸送手段、１６０　保護プレート。

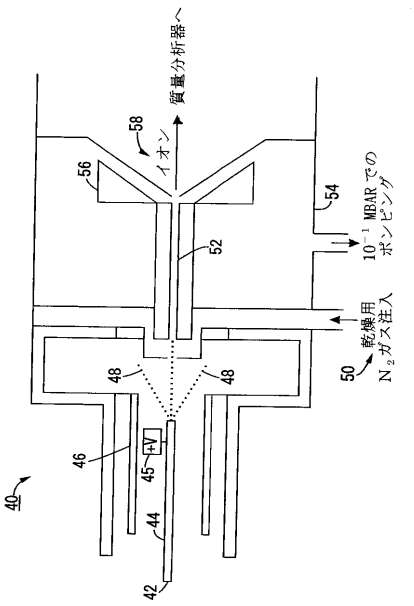
【図１】



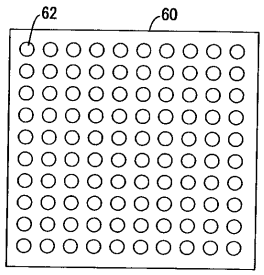
【図２】



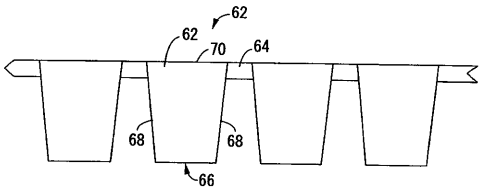
【図３】



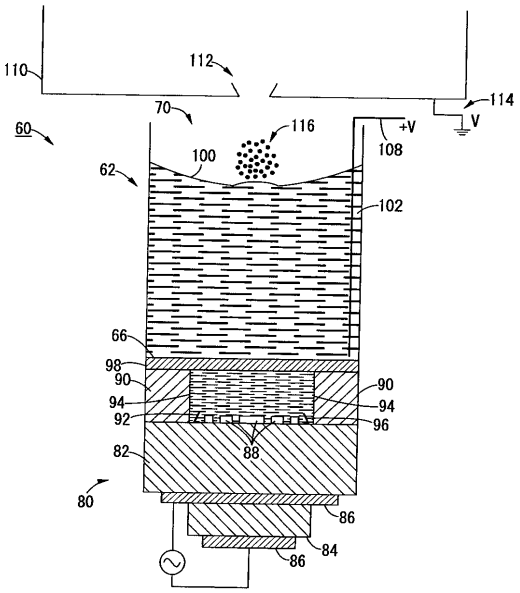
【図４Ａ】



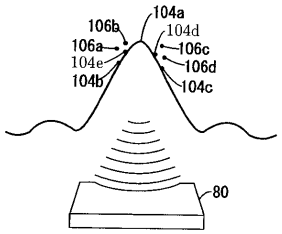
【図４Ｂ】



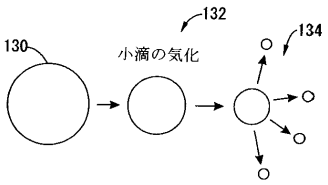
【図５】



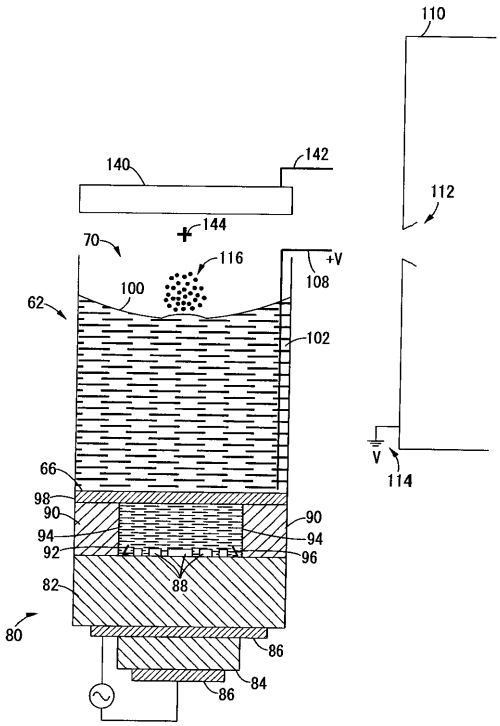
【図６Ａ】



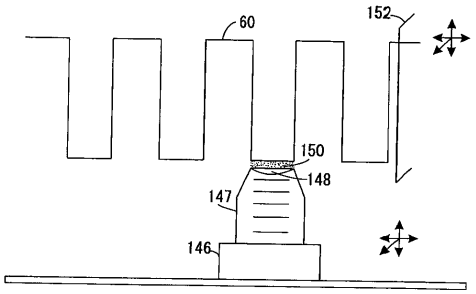
【図６Ｂ】



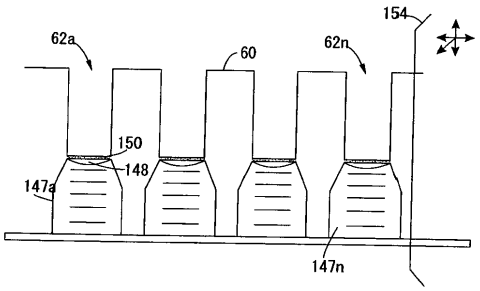
【図７】



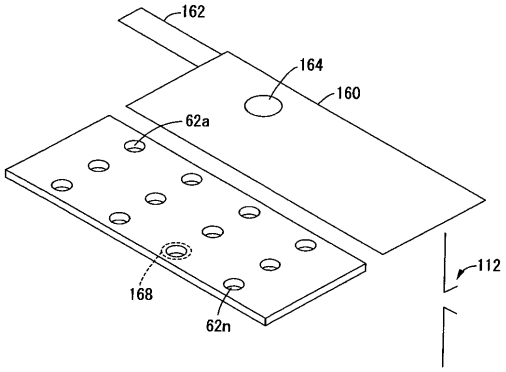
【図８】


60
152
150
148
147
146

【図９】


62a
60
62n
154
150
148
147a
147n

【図１０】


162
164
160
62a
112
168
62n

フロントページの続き

(72)発明者　スティーブン　ジェイ　バーク
アメリカ合衆国　カリフォルニア　サン　ディエゴ　カリロン　コート　１０７３０

Ｆターム(参考) 2G052 AB18 AD26 AD42 CA04 CA05 CA08 FD07 GA24
5C038 EE02 EF02