



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 14 394 T2** 2006.07.06

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 273 029 B1**

(51) Int Cl.⁸: **H01J 49/16** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 14 394.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA01/00312**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 913 444.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/069219**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.03.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **20.09.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **26.10.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.07.2006**

(30) Unionspriorität:

189085 P **14.03.2000** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:

**National Research Council Canada, Ottawa,
Ontario, CA**

(72) Erfinder:

**GUEVREMONT, Roger, Gloucester, CA; PURVES,
Randy, Gloucester, CA; BARNETT, David, Orleans,
CA**

(74) Vertreter:

Lichti + Partner GbR, 76227 Karlsruhe

(54) Bezeichnung: **FAIMS Vorrichtung und Verfahren mit Ionisierungsquelle auf Laserbasis**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Trennung von Ionen; insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf eine Vorrichtung und auf ein Verfahren zur Trennung von Ionen auf der Basis der Grundsätze der Ionenfokussierung durch FAIMS-Ionenmobilitätsspektrometrie (High-field Asymmetric Waveform Ion Mobility Spectrometry).

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die hohe Empfindlichkeit sowie die Eignung zur Miniaturisierung von im Außenbereich einsetzbaren, tragbaren Anwendungen haben dazu beigetragen, dass die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) eine bedeutende Technologie zum Nachweis von vielen Verbindungen einschließlich Betäubungsmitteln, Explosivstoffen und chemischen Kampfstoffen darstellt, wie es beispielsweise in dem Buch "Ion Mobility Spectrometry" (CRC, Boca Raton, 1994) von G. Eiceman und Z. Karpas beschrieben ist. Bei der IMS wird die Ionenbeweglichkeit in der Gasphase unter Einsatz eines Driftrohres mit einem konstanten elektrischen Feld bestimmt. Die Ionen werden in das Driftrohr eingeleitet und anschließend in Abhängigkeit von Unterschieden in ihrer Driftgeschwindigkeit getrennt. Die Driftgeschwindigkeit der Ionen ist bei geringer elektrischer Feldstärke, z.B. bei 200 V/cm, proportional zu der elektrischen Feldstärke, während die Beweglichkeit bzw. Mobilität K , welche experimentell ermittelt wird, unabhängig von der angewandten elektrischen Feldstärke ist. Ferner wandern die Ionen bei der IMS durch ein Gas, welches unter einem hinreichend hohen Druck steht, so dass die Ionen schnell eine konstante Geschwindigkeit erreichen, wenn sie durch die Kraft eines sowohl zeitlich als auch örtlich konstanten elektrischen Feldes getrieben sind. Dies stellt einen wesentlichen Unterschied gegenüber solchen Techniken dar, welche sich zumeist auf die Massenspektrometrie beziehen, bei welchen der Gasdruck hinreichend gering ist, so dass die Ionen, wenn sie unter dem Einfluss eines konstanten elektrischen Feldes stehen, weiter beschleunigt werden.

[0003] In ihrem Buch "Transport Properties of Ions in Gases" (Wiley, New York, 1988) lehren E. A. Mason und E. W. McDaniel, dass die Driftgeschwindigkeit von Ionen bei einer hohen elektrischen Feldstärke, z.B. bei Feldern stärker als etwa 5.000 V/cm, nicht mehr direkt proportional zu dem angewandten Feld ist, während K von der angewandten elektrischen Feldstärke abhängig wird. Bei hohen elektrischen Feldstärken lässt sich K genauer durch K_h ausdrücken, einem nicht konstanten Beweglichkeits- bzw. Mobilitätswert für hohe Feldstärken. Die Abhän-

gigkeit von K_h von dem angewandten elektrischen Feld bildete die Grundlage für die Entwicklung der FAIMS-Ionenmobilitätsspektrometrie (High-field Asymmetric Waveform Ion Mobility Spectrometry), wie sie z.B. in der WO 00/08454 A1 erläutert ist, wobei dieser Begriff in der vorliegenden Beschreibung von den Erfindern verwendet und auch als TFC-Ionenmobilitätsspektrometrie (Transverse Field Compensation Ion Mobility Spectrometry) oder FI-Spektrometrie (Field Ion Spectrometry) bezeichnet wird. Bei der FAIMS werden die Ionen auf der Basis einer Differenz zwischen der Beweglichkeit eines Ions bei hoher elektrischer Feldstärke, K_h , und der Beweglichkeit des Ions bei geringer elektrischer Feldstärke, K , getrennt. Mit anderen Worten werden die Ionen aufgrund des stoffabhängigen Verhaltens von K_h als Funktion der angewandten elektrischen Feldstärke getrennt. FAIMS bietet ein neuartiges Instrument für Untersuchungen von Ionen in der Gasphase unter Atmosphärendruck, da die Änderung der Ionenbeweglichkeit und nicht die Ionenbeweglichkeit als solche ermittelt wird.

[0004] Die Grundsätze der Funktion der FAIMS unter Verwendung von flachen Plattenelektroden wurden von I. A. Buryakov, E. V. Krylov, E. G. Nazarov und U. Kh. Rasulev in einem Aufsatz erläutert, welcher in International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes, Band 128 (1993), Seiten 143 bis 148, veröffentlicht worden ist und dessen Inhalt vollumfänglich zum Gegenstand der vorliegenden Beschreibung gemacht wird. Die Beweglichkeit eines vorgegebenen Ions unter dem Einfluss eines elektrischen Feldes lässt sich wie folgt ausdrücken:

$$K_h = K(1 + f(E)),$$

wobei K_h die Beweglichkeit eines Ions bei hoher elektrischer Feldstärke und K der Koeffizient der Ionenbeweglichkeit bei geringer elektrischer Feldstärke ist und $f(E)$ die funktionale Abhängigkeit der Ionenbeweglichkeit von der elektrischen Feldstärke beschreibt. Ionen werden auf der Basis einer Änderung der Ionenbeweglichkeit als Funktion der Stärke eines angewandten elektrischen Feldes in eine von drei breiten Kategorien eingeordnet, im speziellen: Die Beweglichkeit von Ionen des Typs A nimmt mit Erhöhung des elektrischen Feldes zu; die Beweglichkeit von Ionen des Typs C nimmt ab; und die Beweglichkeit von Ionen des Typs B nimmt bei höherer Feldstärke zunächst zu, bevor sie abnimmt. Die Trennung von Ionen mittels FAIMS basiert auf diesen Änderungen der Beweglichkeit bei hohen elektrischen Feldstärken. Betrachtet man ein Ion, z.B. ein Ion des Typs A, so wird dieses mittels eines Gasstromes zwischen zwei mit Abstand voneinander angeordnete, parallele Plattenelektroden einer FAIMS Vorrichtung geleitet. Der Zwischenraum zwischen den Platten bildet einen Analysierbereich, in welchem die Trennung der Ionen stattfindet. Die Netto-Bewegung der Ionen zwischen

den Platten entspricht der Summe einer horizontalen Bewegungskomponente in Richtung der x-Achse aufgrund des fließenden Gasstromes und einer vertikalen Bewegungskomponente in Richtung der y-Achse aufgrund des elektrischen Feldes zwischen den parallelen Plattenelektroden. Der Begriff "Netto-Bewegung" bezieht sich auf die gesamte Verschiebung, welche ein Ion, z.B. ein solches Ion des Typs A, erfährt, auch wenn diese Translationsbewegung eine sie überlagernde, schnellere Schwingungs- bzw. Oszillationsbewegung aufweist. Häufig wird eine erste Platte geerdet, während an die zweite Platte eine asymmetrische Wellenform $V(t)$ angelegt wird. Die asymmetrische Wellenform $V(t)$ setzt sich aus einem sich wiederholenden Muster mit einer Hochspannungskomponente V_1 , welche über einen kurzen Zeitraum t_2 andauert, und einer niedrigeren Spannungskomponente V_2 mit umgekehrter Polarität, welche über einen längeren Zeitraum t_1 andauert, zusammen. Die Wellenform wird derart aufgebaut, dass das integrierte Produkt aus Spannung/Zeit und folglich das Produkt aus Feld/Zeit, welches während eines jeden ganzen Zyklus' auf die Platte aufgebracht wird, gleich null ist, so dass beispielsweise

$$V_1 t_2 + V_2 t_1 = 0$$

ist, z.B. +2000 V über 10 μ s, gefolgt von -1000 V über 20 μ s. Die Spitzen- oder Peakspannung während des kürzeren Hochspannungsabschnittes der Wellenform wird in diesem Zusammenhang mit "Streuspannung" ("dispersion voltage", DV) bezeichnet.

[0005] Während des Hochspannungsabschnittes der Wellenform bewirkt das elektrische Feld eine Bewegung des Ions mit einer quer in Richtung der y-Achse verlaufenden Geschwindigkeitskomponente

$$V_1 = K_h E_{\text{hoch}},$$

wobei E_{hoch} das angewandte elektrische Feld und K_h die Ionenbeweglichkeit bei hoher Feldstärke unter Umgebungsbedingungen von elektrischem Feld, Druck und Temperatur ist. Die zurückgelegte Weglänge beträgt

$$d_1 = v_1 t_2 = K_h E_{\text{hoch}} t_2,$$

wobei t_2 der Zeitraum der angelegten Hochspannung ist. Während des länger andauernden Niederspannungsabschnittes mit umgekehrter Polarität der asymmetrischen Wellenform beträgt die Geschwindigkeitskomponente der Ionen in Richtung der y-Achse

$$v_2 = K E_{\text{gering}},$$

wobei K die Ionenbeweglichkeit bei geringer Feldstärke unter Umgebungsbedingungen von Druck und Temperatur ist. Die zurückgelegte Weglänge beträgt

$$d_2 = v_2 t_1 = K E_{\text{gering}} t_1$$

[0006] Da die asymmetrische Wellenform sicherstellt, dass $(V_1 t_2) + (V_2 t_1) = 0$ beträgt, sind die Produkte aus Feld/Zeit, $E_{\text{hoch}} t_2$ und $E_{\text{gering}} t_1$, betragsmäßig identisch. Folglich sind, wenn K_h und K identisch sind, auch d_1 und d_2 identisch, wobei das Ion während des negativen Zyklus' der Wellenform in seine ursprüngliche Position entlang der y-Achse zurückkehrt, wie es auch zu erwarten wäre, wenn beide Abschnitte der Wellenform eine geringe Spannung aufwiesen. Beträgt die Beweglichkeit $K_h > K$ bei E_{hoch} , so erfährt das Ion eine Netto-Verschiebung aus seiner ursprünglichen Position relativ zu der y-Achse. So durchwandern beispielsweise positive Ionen des Typs A eine größere Weglänge während des positiven Abschnittes der Wellenform, z.B. $d_1 > d_2$, wobei die Ionen des Typs A von der zweiten Platte fort verlagert werden. Auf entsprechende Weise wandern positive Ionen des Typs C in Richtung der zweiten Platte.

[0007] Wandert ein positives Ion des Typs A von der zweiten Platte fort, so kann an die zweite Platte eine konstante, negative Gleichspannung angelegt werden, um diesen Driftweg in Querrichtung umzukehren bzw. zu "kompensieren". Diese Gleichspannung, welche vorliegend als "Kompensationsspannung" ("compensation voltage", CV) bezeichnet wird, bewahrt das Ion vor einer Wanderung in Richtung entweder der zweiten oder der ersten Platte. Reagieren Ionen, welche aus zwei Verbindungen stammen, unterschiedlich auf das angewandte elektrische Feld hoher Stärke, so kann das Verhältnis von K_h zu K für jede Verbindung verschieden sein. Folglich ist der zur Verhinderung eines Driftweges des Ions in Richtung einer jeden Platte erforderliche Betrag von CV ebenfalls für jede Verbindung verschieden. Wird also eine Mischung mit verschiedenen Ionenspezies mittels FAIMS analysiert, so wird bei einer vorgegebenen Kombination von CV und DV nur eine Ionenspezies selektiv übertragen. Die verbleibenden Ionenspezies, z.B. solche Ionen, welche andere als die selektiv mittels FAIMS übertragenen Ionen sind, driften in Richtung einer der parallelen Plattenelektroden der FAIMS Vorrichtung und werden neutralisiert. Die Geschwindigkeit, mit welcher sich die verbleibenden Ionenspezies in Richtung der Elektroden der FAIMS Vorrichtung bewegen, hängt selbstverständlich von dem Ausmaß ab, um welches sich ihre Beweglichkeitseigenschaften in hohen Feldern von denjenigen der Ionen unterscheiden, welche unter den vorgegebenen Bedingungen von CV und DV selektiv übertragen werden.

[0008] Ein Gerät, welches gemäß den vorgenannten Grundsätzen der FAIMS arbeitet, besteht in einem Ionenfilter, welcher zur selektiven Übertragung nur solcher Ionen mit einem geeigneten Verhältnis von K_h zu K geeignet ist. Bei einer Art von Experiment

unter Verwendung von FAIMS Vorrichtungen wird die angewandte CV über die Zeit gerastert bzw. getriggert, z.B. wird die CV langsam rampenförmig aufgebaut oder wird die CV optional schrittweise von einer Spannung auf die nächste Spannung umgeschaltet, wobei die sich ergebende Intensität der übertragenen Ionen gemessen wird. Auf diese Weise wird ein CV Spektrum erhalten, welches den gesamten Zonenstrom als Funktion von CV enthält. Eine erhebliche Einschränkung früherer FAIMS Vorrichtungen, welche elektrometrische Detektoren verwandten, besteht darin, dass die Identität der in dem CV Spektrum auftretenden Peaks alles andere als eindeutig eine Ionenspezies lediglich auf der Basis der CV bei deren Übertragung bestätigt. Diese Einschränkung beruht auf der nicht vorhersagbaren, stoffspezifischen Abhängigkeit von K_n von der elektrischen Feldstärke. Mit anderen Worten kann ein in dem CV Spektrum vorhandener Peak leicht irrtümlicherweise einer Verbindung zugeordnet werden, da keine Möglichkeit besteht, z.B. ausgehend von der Struktur des Ions im Voraus abzuschätzen oder gar vorherzusagen, an welcher Stelle dieses Ion in einem CV Spektrum auftritt. Mit anderen Worten sind zusätzliche Informationen erforderlich, um die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Zuordnung eines jeden Peaks in dem CV Spektrum zu erhöhen. So verbessert beispielsweise eine anschließende massenspektrometrische Analyse der selektiv übertragenen Ionen die Genauigkeit der Zuordnung der in dem CV Spektrum vorhandenen Peaks erheblich.

[0009] In dem am 30. Mai 1995 veröffentlichten US-Patent 5 420 424, dessen Inhalt vollumfänglich zum Gegenstand der vorliegenden Beschreibung gemacht wird, beschreiben B. L. Carnahan und A. S. Tarasove eine verbesserte FAIMS Elektrodengeometrie, bei welcher die flachen Platten, welche zur Trennung der Ionen verwendet werden, durch konzentrische Zylinder ersetzt sind. Die Ausgestaltung in Form von konzentrischen Zylindern besitzt mehrere Vorteile einschließlich einer höheren Empfindlichkeit im Vergleich mit der Ausgestaltung in Form flacher Platten, wie es in dem in Reviews of Scientific Instruments, Band 69 (1998), Seiten 4094 bis 4105, veröffentlichten Aufsatz von R. W. Purves, R. Guevremont, S. Day, C. W. Pipich und M. S. Matyjaszczyk erörtert ist. Die höhere Empfindlichkeit der zylindrischen FAIMS Elektroden beruht auf einem zweidimensionalen Fokussiereffekt der Ionen bei Atmosphärendruck, welcher in dem Analysierbereich zwischen den konzentrischen Zylinderelektroden auftritt. Wird an die Zylinder keine elektrische Spannung angelegt, so sollten die Ionen in Radialrichtung etwa einheitlich um den FAIMS Analysator verteilt sein. Während des Anlegens einer DV und CV ist die radiale Verteilung der Ionen über den Ringraum des FAIMS Analysierbereiches jedoch nicht mehr einheitlich. Mit dem Anlegen einer für das jeweils im Interesse stehende Ion geeigneten DV und CV werden die-

se Ionen vorteilhafterweise in einen Bandbereich zwischen den Elektroden fokussiert, wobei die Verluste an Ionen in Folge von Kollisionen mit den FAIMS Elektroden vermindert wird. Die Leistungsfähigkeit der Übertragung der im Interesse stehenden Ionen durch den Analysierbereich der FAIMS Vorrichtung wird auf diese Weise aufgrund dieses zweidimensionalen Fokussiereffektes der Ionen verbessert.

[0010] Die Fokussierung von Ionen unter Verwendung asymmetrischer Wellenformen ist weiter oben bereits beschrieben. Der Vollständigkeit halber sei das Verhalten solcher Ionen, welche in dem Analysierbereich einer zylindrischen FAIMS Elektrodengeometrie nicht fokussiert werden, nachstehend kurz erläutert. Wie bereits erwähnt, driften solche Ionen, welche Ionenbeweglichkeitseigenschaften in starken Feldern besitzen, die zur Fokussierung bei einem vorgegebenen Parametersatz von DV, CV und geometrischen Bedingungen nicht geeignet sind, in Richtung der einen oder der anderen Wandung der FAIMS Vorrichtung. Die Geschwindigkeit, mit welcher sich diese Ionen in Richtung der Wandung bewegen, hängt von dem Ausmaß ab, um welches sich ihr K_n/K -Verhältnis von demjenigen des Ions unterscheidet, welches unter den vorherrschenden Bedingungen übertragen wird. Im Extremfall gehen Ionen mit gänzlich ungeeigneten Eigenschaften, z.B. ein Ion des Typs A gegenüber einem Ion des Typs C, an den Wandungen der FAIMS Vorrichtung sehr schnell verloren.

[0011] Der Verlust an Ionen in FAIMS Vorrichtungen sei nochmals in anderer Hinsicht betrachtet. Wird ein Ion des Typs A fokussiert, z.B. bei einer DV von +2500 V und einer CV von -11 V bei einer vorgegebenen Geometrie, so scheint vernünftigerweise erwarten zu sein, dass das Ion auch dann fokussiert wird, wenn die Polarität von DV und CV umgekehrt wird, z.B. auf eine DV von -2500 V und eine CV von +11 V. Dies kann indes nicht beobachtet werden und bewirkt eine solche Umkehr der Polarität vielmehr einen spiegelbildlichen Effekt des Fokussierverhaltens von Ionen mittels FAIMS. Das Ergebnis einer solchen Umkehr der Polarität besteht darin, dass die Ionen nicht fokussiert, sondern sehr schnell aus der Vorrichtung ausgestoßen werden. Das Spiegelbild eines Fokussiertals ist eine als Berg bzw. Hügel ausgebildete Potenzialfläche. Die Ionen werden in das Zentrum des Bodens eines Tals des Fokussierpotenzials (zwei- oder dreidimensional) verschoben, wobei sie jedoch von der Spitze einer hügelförmigen Fläche fort verschoben werden und auf die Wandung einer Elektrode auftreffen. Hierin besteht der Grund für die Existenz von mit 1 und 2 bezeichneten, unabhängigen Modi bei der zylindrischen Geometrie der FAIMS. Ein solches FAIMS Gerät wird in einem von vier möglichen Modi betrieben: P1, P2, N1 und N2. Dabei geben "P" und "N" die Polarität der Ionen, d.h. positiv (P) und negativ (N), an. Die Wellenform bei positiver

DV – wobei DV die Spitzen- bzw. Peakspannung des Hochspannungsabschnittes der asymmetrischen Wellenform angibt – ergibt Spektren des Typs P1 und N2, während die Wellenform bei umgekehrt polarisierter, negativer DV zu P2 und N1 führt. Die bisherige Erläuterung bezieht sich auf positive Ionen, doch gelten dieselben Grundsätze prinzipiell ebenso auch für negative Ionen.

[0012] Eine weitere Verbesserung der zylindrischen Ausgestaltung von FAIMS Vorrichtungen wurde darin erkannt, dass die innere Elektrode mit einem Endabschnitt mit gekrümmter Fläche ausgebildet wird. Der Endabschnitt mit gekrümmter Fläche setzt die zylindrische Form der inneren Elektrode kontinuierlich fort und ist coaxial fluchtend mit einer Ionenauslassöffnung des FAIMS Analysierbereiches angeordnet. Das Anlegen einer asymmetrischen Wellenform an die innere Elektrode führt zu dem oben beschriebenen, normalen Fokussierverhalten von Ionen, wobei sich die Fokussierwirkung von Ionen jedoch auch um den im Wesentlichen sphärisch gekrümmten Endabschnitt der inneren Elektrode erstreckt. Dies bedeutet, dass die selektiv übertragenen Ionen nicht aus dem Bereich um den Endabschnitt der inneren Elektrode austreten können. Dies gilt nur dann, wenn die an die innere Elektrode angelegten Spannungen eine geeignete Kombination aus DV und CV aufweisen, wie es weiter oben unter Bezugnahme auf die zweidimensionale Fokussierung erläutert ist. Sind die DV und CV zur Fokussierung eines Ions in dem FAIMS Analysierbereich geeignet und beeinträchtigt die physikalische Geometrie der inneren Fläche der äußeren Elektrode dieses Gleichgewicht nicht, so werden die Ionen in einem dreidimensionalen Raumbereich nahe dem Endabschnitt gesammelt. Einige gegenläufige Kräfte wirken in diesem Bereich nahe dem Endabschnitt der inneren Elektrode auf die Ionen. Die Kraft des Trägergasstromes neigt zur Beeinflussung der Ionenwolke dahingehend, dass diese in Richtung der Ionenauslassöffnung wandert, was die eingefangenen Ionen vorzugsweise auch davor bewahrt, in eine entgegengesetzte Richtung zurück auf die Ionisierungsquelle zu wandern. Aufgrund der Fokussierwirkung der angewandten elektrischen Felder werden ferner die Ionen, welche zu nahe an die innere Elektrode heran geraten, wieder zurück von der inneren Elektrode fort gedrängt, während die Ionen nahe der äußeren Elektrode wieder zurück in Richtung der inneren Elektrode wandern. Befinden sich sämtliche auf die Ionen wirkende Kräfte im Gleichgewicht, so werden die Ionen wirksam in jede Raumrichtung eingefangen, was entweder durch die Kräfte des Gasstromes oder durch die Fokussierwirkung der elektrischen Felder des FAIMS Mechanismus' geschieht. Dies stellt ein Beispiel einer dreidimensionalen Ionenfalle unter Atmosphärendruck dar, wie sie in einer parallel anhängigen PCT-Anmeldung im Namen von R. Guevremont und R. Purves beschrieben ist, deren Inhalt vollumfänglich zum Ge-

genstand der vorliegenden Beschreibung gemacht wird.

[0013] Das Fokussieren und Einfangen von Ionen erfordert elektrische Felder, welche im Raum alles andere als konstant sind und in der Regel bei einer geometrischen Ausgestaltung der FAIMS auftreten, bei welcher die Elektroden gekrümmt und/oder nicht parallel zueinander angeordnet sind. So wird z.B. unter Verwendung von Elektroden, welche von Zylindern oder Teilen derselben gebildet sind, welche von Kugeln oder Teilen derselben gebildet sind, welche von elliptischen Kugeln oder Teilen derselben gebildet sind oder werden konisch oder teilweise konisch ausgestaltet sind, ein im Raum nicht konstantes elektrisches Feld erzeugt. Optional können verschiedene Kombinationen solcher Elektrodenformen eingesetzt werden.

[0014] Wie oben erwähnt, besteht eine frühere Einschränkung der zylindrischen FAIMS Technologie darin, dass die Identität der in den CV Spektren auftretenden Peaks aufgrund nicht vorhersagbarer Änderungen von K_n bei hohen elektrischen Feldstärken nicht eindeutig zugeordnet werden können. Folglich besteht eine Möglichkeit zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit von Geräten auf der Basis des FAIMS Konzeptes darin, einen Weg zu ermöglichen, um den Aufbau der CV Spektren genauer untersuchen zu können, was durch das Einleiten von Ionen aus der FAIMS Vorrichtung in einen Massenspektrometer zur Analyse der Masse pro Ladung (m/z) geschehen kann. Die Fokussiereigenschaften von Ionen von zylindrischen FAIMS Vorrichtungen führt vorteilhafterweise zu einer Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Ionen transportes von dem Analysierbereich des FAIMS Vorrichtung in eine äußere Probenöffnung, z.B. in einen Einlass eines Massenspektrometers. Diese verbesserte Leistungsfähigkeit des Ionen transportes in den Einlass eines Massenspektrometers kann optional dadurch maximiert werden, indem eine dreidimensionale Version einer Ionenfalle der FAIMS Vorrichtung verwendet wird, welche in der Nähe der für die Ionenfalle erforderlichen Bedingungen betrieben wird. Unter solchen, in der Nähe der für die Ionenfalle erforderlichen Bedingungen werden die Ionen, welche sich in dem dreidimensionalen Raumbereich in der Nähe des sphärischen Endabschnittes der inneren Elektrode angereichert haben, dazu gebracht, aus diesem Bereich auszutreten, wobei sie von dem Gasstrom in Richtung der Ionenauslassöffnung mitgeschleppt werden. Die aus diesem Bereich austretenden Ionen tun dies in Form eines engen, nahezu parallel gerichteten Strahls, welcher von dem Gasstrom durch die Ionenauslassöffnung in eine kleine Öffnung, welche in das Vakuumsystem eines Massenspektrometers führt, mitgeschleppt wird.

[0015] Die Auflösung einer FAIMS Vorrichtung wird

ferner in Bezug auf das Ausmaß definiert, mit welchem Ionen mit ähnlichen Beweglichkeitseigenschaften als Funktion der elektrischen Feldstärke unter einem vorgegebenen Parametersatz an Betriebsbedingungen getrennt werden. Folglich überträgt eine hoch auflösende FAIMS Vorrichtung selektiv einen verhältnismäßig engen Bereich verschiedener Ionenspezies mit ähnlichen Beweglichkeitseigenschaften, während eine gering auflösende FAIMS Vorrichtung selektiv einen verhältnismäßig breiten Bereich verschiedener Ionenspezies mit ähnlichen Beweglichkeitseigenschaften überträgt. Die Auflösung der FAIMS in einer FAIMS Vorrichtung mit zylindrischer Geometrie wird in Bezug auf die Auflösung in einer FAIMS Vorrichtung mit paralleler Plattengeometrie gefährdet, weil die zylindrische Geometrie einer FAIMS Vorrichtung die Fähigkeit einer Ionenfokussierung besitzt. Die Fokussierungswirkung bedeutet, dass Ionen mit einem breiteren Bereich von Beweglichkeitseigenschaften gemeinsam in dem Analysierbereich mit zylindrischer Geometrie der FAIMS Vorrichtung fokussiert werden. Eine FAIMS Vorrichtung zylindrischer Geometrie mit schmalen Elektroden weist die stärkste Fokussierungswirkung, aber die niedrigste Auflösung für die Ionentrennung auf. Werden die Krümmungsradien erhöht, so wird die Fokussierungswirkung schwächer und wird die Fähigkeit der FAIMS Vorrichtung zur gleichzeitigen Fokussierung von Ionen mit ähnlichen Beweglichkeitseigenschaften in starken Feldern auf ähnliche Weise vermindert. Dies bedeutet, dass die Auflösung der FAIMS Vorrichtung erhöht wird, wenn die Radien der Elektroden vergrößert werden, wobei die parallele Plattengeometrie einer FAIMS Vorrichtung die maximal erreichbare Auflösung besitzt.

[0016] Es sei darauf hingewiesen, dass die Ionen tatsächlich einer kontinuierlichen "Diffusion" unterworfen sind, wohingegen im Rahmen der obigen Ausführungen von einem "Einfangen" bzw. "Einsammeln" der Ionen gesprochen wird. Die Diffusion wirkt dem Fokussieren und Einfangen stets entgegen. Die Ionen erfordern stets die Kraft eines elektrischen oder Gasstromes, um den Diffusionsvorgang umzukehren. Aus diesem Grund ist es ungeachtet der Tatsache, dass die Ionen in einem imaginären, zylindrischen Raumbereich mit einer Dicke von praktisch gleich null oder in einer dreidimensionalen Ionenfalle fokussiert werden, in der Realität wohl bekannt, dass die Ionen aufgrund Diffusion tatsächlich in der Nähe dieses idealisierten Raumbereiches zerstreut werden. Dies ist von Bedeutung und muss als globale Eigenschaft begriffen werden, welche sämtliche, vorliegend beschriebene Ionenbewegungen überlagert. Dies bedeutet, dass z.B. eine dreidimensionale Ionenfalle tatsächlich eine echte räumliche Ausdehnung besitzt, wobei Ionen aus mehreren physikalischen und chemischen Gründen kontinuierlich aus der dreidimensionalen Ionenfalle entkommen. Selbstverständlich nehmen die Ionen einen kleineren

physikalischen Raumbereich ein, wenn die Potentialschwelle zum Einfangen tiefer ist.

[0017] Eine Einschränkung von FAIMS Vorrichtungen gemäß dem Stand der Technik besteht darin, dass die Ionen üblicherweise in die FAIMS Vorrichtung eingeleitet werden, nachdem sie mittels einer von verschiedenen Ionisierungsarten unter Atmosphärendruck erzeugt worden sind, einschließlich Ionisierung durch Koronaentladung, Ionisierung durch radioaktiven Ni und Elektrospray-Ionisierung. In jedem Fall ist die Probe flüssig oder gasförmig und in jedem Fall werden die Analyt-Ionen in einem Gas suspendiert. Die genannten Ionisierungsquellen sind selbstverständlich an den Einsatz in Verbindung mit der FAIMS anpassbar, wobei an der FAIMS Vorrichtung selbst nur relativ geringfügige oder gar keine Änderungen vorgenommen werden müssen. Ferner muss jede dieser Ionisierungsquellen außerhalb des FAIMS Analysierbereiches betrieben werden und müssen die derart erzeugten Ionen mittels eines Trägergases in den Analysierbereich eingetragen werden. Dies beinhaltet einen Transportvorgang, welcher die Ionenübertragung herabsetzen kann und daher die Betriebsleistungsfähigkeit vermindert.

[0018] Es wäre wünschenswert, ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Einführen von Analyt-Ionen aus Verbindungen in den FAIMS Analysator bereitzustellen, welche den oben genannten Ionisierungstechniken nicht zugänglich sind. Vorzugsweise sollten verschiedene Ionenspezies, insbesondere große Biomoleküle, wie Proteine in Originalgröße, routinemäßig unter Verwendung einer FAIMS Vorrichtung analysierbar sein, welche in Verbindung mit einer geeigneten Ionisierungsquelle betrieben wird. Dies würde das Einsatzfeld der FAIMS erweitern, um auch andere Disziplinen zu umfassen, für welche die gegenwärtigen Ionisierungstechniken alles andere als geeignet sind.

Ziel der Erfindung

[0019] Um diesen und weiteren Einschränkungen des Standes der Technik zu begegnen, besteht ein Ziel der vorliegenden Erfindung darin, einen High-Field Ionenmobilitätsspektrometer zur Trennung von Ionen vorzuschlagen, bei welchem die Ionen von einer Ionenquelle innerhalb des Analysierbereiches unter Bedingungen von im Wesentlichen Normaltemperatur und Normaldruck erzeugt werden.

[0020] Um diesen und weiteren Einschränkungen des Standes der Technik zu begegnen, besteht ein Ziel der vorliegenden Erfindung insbesondere darin, einen High-Field Ionenmobilitätsspektrometer zur Trennung von Ionen vorzuschlagen, bei welchem die Ionen unter Verwendung einer Ionisierungstechnik auf Laserbasis erzeugt werden, welche im Wesentlichen unter Bedingungen von Normaltemperatur und

Normaldruck arbeitet.

Zusammenfassung der Erfindung

[0021] Erfindungsgemäß wird ein Verfahren vorgeschlagen, wie es im Anspruch 1 angegeben ist.

[0022] Ferner wird erfindungsgemäß eine Vorrichtung vorgeschlagen, wie sie im Anspruch 11 angegeben ist.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0023] In den Zeichnungen zeigen:

[0024] [Fig. 1](#) drei mögliche Beispiele für Änderungen der Ionenbeweglichkeit als eine Funktion der Stärke eines elektrischen Feldes;

[0025] [Fig. 2a](#) die Bewegungsbahn eines Ions zwischen zwei parallelen Plattenelektroden unter dem Einfluss eines elektrischen Potentials $V(t)$;

[0026] [Fig. 2b](#) eine asymmetrische, durch $V(t)$ beschriebene Wellenform; und

[0027] [Fig. 3](#) eine FAIMS Vorrichtung mit einer Ionisierungsquelle auf Laserbasis gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

Detailliert Beschreibung der Erfindung

[0028] In [Fig. 1](#) sind drei mögliche Beispiele für die Änderung der Ionenbeweglichkeitseigenschaften mit ansteigender elektrischer Feldstärke wiedergegeben, wie sie weiter oben erläutert ist. Die Trennung von Ionen bei der FAIMS beruht auf einem Unterschied dieser Beweglichkeitseigenschaften zwischen einem ersten Ion gegenüber einem zweiten Ion. So wird beispielsweise ein erstes Ion des Typs A mit einer geringen Feldbeweglichkeit $K_{1,gering}$ in einer FAIMS Vorrichtung nicht von einem zweiten Ion des Typs A mit einer zweiten, unterschiedlich geringen Feldbeweglichkeit $K_{2,gering}$ getrennt, wenn das Verhältnis von $K_{1,hoch}/K_{1,gering}$ Unter dem Einfluss hoher elektrischer Feldstärke dem Verhältnis von $K_{2,hoch}/K_{2,gering}$ entspricht. Interessanterweise wird eine solche Trennung jedoch unter Verwendung der herkömmlichen Ionenmobilitätsspektrometrie erreicht, welche auf einem Unterschied der Ionenbeweglichkeit bei einer angelegten geringen elektrischen Feldstärke beruht.

[0029] [Fig. 2a](#) zeigt eine schematische Darstellung zur Veranschaulichung des Mechanismus' der Trennung von Ionen gemäß den FAIMS Grundsätzen. Ein Ion 1, z.B. ein positiv geladenes Ion des Typs A, wird von einem Gasstrom 2 mitgenommen, welcher zwischen zwei mit Abstand angeordneten, parallelen Plattenelektroden 3, 4 fließt. Eine der Platten 4 ist geerdet, während an die andere Platte 3 eine durch $V(t)$

ausgedrückte, asymmetrische Wellenform angelegt wird. Wie aus [Fig. 2b](#) ersichtlich, wird die im Rahmen der Wellenform angelegte Spitzen- bzw. Peakspannung als Streuspannung ("dispersion voltage", DV) bezeichnet. Wie weiterhin der [Fig. 2b](#) zu entnehmen ist, wird die Wellenform derart aufgebaut, dass die elektrischen Felder während den beiden Zeiträumen t_{hoch} und t_{gering} nicht gleich sind. Sind K_h und K bei starken und geringen elektrischen Feldern identisch, so kehrt das Ion 1 in seine ursprüngliche Position am Ende eines Zyklus' der Wellenform zurück. Unter Bedingungen von hinreichend starken elektrischen Feldern ist K_h jedoch größer als K und sind die während t_{hoch} und t_{gering} durchlaufenen Weglängen nicht mehr identisch. Innerhalb eines durch einen Zwischenraum 50 zwischen der ersten und zweiten, mit Abstand voneinander angeordneten Elektrodenplatte 3 bzw. 4 gebildeten Analysierbereiches erfährt das Ion 1 eine Netto-Verschiebung aus seiner ursprünglichen Position relativ zu den Platten 3, 4, wie es durch die Strichlinie in [Fig. 2a](#) angedeutet ist.

[0030] Wandert ein Ion des Typs A von der oberen Platte 3 fort, so wird eine konstante, negative Gleichstrom-Kompensationsspannung CV an die Platte 3 angelegt, um diesen Driftversatz umzukehren bzw. zu "kompensieren". Folglich wandert das Ion 1 nicht in Richtung einer beliebigen Platte. Reagieren zwei verschiedene Ionenspezies unterschiedlich auf das angewandte starke elektrische Feld, sind z.B. die Verhältnisse von K_h zu K nicht identisch, so sind die Kompensationsspannungen, welche zur Verhinderung ihres Driftes in Richtung einer beliebigen Platte erforderlich sind, gleichermaßen unterschiedlich. Um ein Gemisch von Ionen zu analysieren, so wird die Kompensationsspannung beispielsweise gerastert bzw. getriggert, um jede der Komponenten der Reihe nach zu übertragen. Dies erzeugt ein Kompensationsspannungsspektrum bzw. eine CV Spektrum.

[0031] Es ist wohlbekannt, dass durch den Einsatz eines Hochleistungs-Laserstrahls unter bestimmten Bedingungen Ionen aus Proben erzeugt werden können (vgl. z.B. US 3 668 383 A oder US 5 905 258 A). Auf diesem Konzept beruht eine bedeutende, mit Matrix unterstützte Laser-Desorption/-Ionisation (matrix-assisted laser desorption ionization, MALDI) bezeichnete Analysetechnik. Bei einem MALDI Experiment wird eine feste oder flüssige Probe mit einem als "Matrix" bezeichneten Material gemischt und wird die Proben-/Matrixkombination auf einer Trägerelektrode aus Metall getrocknet. Ein Laserstrahl wird auf diese Fläche gerichtet, wodurch aus der Analytverbindung Ionen erzeugt werden. Die als "Matrix" eingesetzte Verbindung ist entscheidend, tatsächlich sogar für den Erfolg dieses Verfahrens essentiell. Die Ionen können in Abwesenheit einer geeigneten Matrix nicht wirksam erzeugt werden. Ferner ist es häufig erforderlich, einen Proben-/Matrixfleck an verschiedenen Stellen zu bestrahlen, um einen "Hot

Spot" zu finden, welcher zur Erzeugung von Ionen führt.

[0032] Dem Fachmann ist offensichtlich, dass bereits existierende FAIMS Vorrichtungen alles andere als kompatibel sind, um sie direkt mit einer MALDI Quelle zu koppeln. So wird die MALDI z.B. üblicherweise in einer Vakuumkammer durchgeführt. Dies deshalb, weil die MALDI in einer unspezifischen Ionisierungstechnik besteht, so dass oberhalb eines Probenflecks ein Schwaden mit sowohl positiv als auch negativ geladenen Ionenspezies erzeugt wird. Selbstverständlich besteht eine natürliche Triebkraft dahingehend, dass entgegengesetzt geladene Ionen rekombinieren, weshalb einige der im Interesse stehenden Ionen sehr schnell verloren gehen, sofern der dichte Ionenschwaden nicht schnell abgeleitet wird, z.B. in eine unter Unterdruck stehende Vakuumkammer. Überdies ist es typischerweise alles andere als geeignet, die Proben-/Matrixmischung in eine FAIMS Vorrichtung gemäß dem Stand der Technik einzuführen. Darüber hinaus ist es bei FAIMS Vorrichtungen gemäß dem Stand der Technik nicht möglich, eine Probe innerhalb des Analysierbereiches zu bestrahlen.

[0033] In [Fig. 3](#) ist ein vereinfachtes Blockschema einer FAIMS Vorrichtung mit einer Ionisierungsquelle auf Laserbasis (maldiFAIMS) gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wiedergegeben. Die Ionisierungsquelle auf Laserbasis ist eine Matrix unterstützte Laser-Desorptions-/Ionisationsquelle (MALDI Quelle). Die FAIMS Vorrichtung umfasst eine innere FAIMS Elektrode **6**, an welche mittels einer Energieversorgung **7** über einen elektrischen Kontakt **8** eine asymmetrische Hochspannungs-Wellenform und eine Niederspannungs-Gleichstrom-Kompensationsspannung angelegt wird. Die innere Elektrode **6** ist in eine elektrisch isolierenden Einheit (nicht gezeigt) montiert. Das Gas **9** dient als Trägergas in den Analysierbereich **10**. Das Gas tritt über eine Öffnung **11** in der äußeren Elektrode **12** aus dem Analysierbereich **10** aus und gelangt über eine Öffnung **13** in einer Blende **14** in einen Massenspektrometer (nicht dargestellt). Die Ionen, welche die Öffnung **13** in der Blende **14** passieren, wandern über eine Skimmer-Cone-Blende (nicht gezeigt) in den unterschiedlich bepumpten Bereich des Massenspektrometers (nicht gezeigt). Alternativ kann anstelle des Massenspektrometers ein anderes Detektionsmittel, wie ein elektrometrischer Ionendetektor, vorgesehen sein.

[0034] Wie weiterhin aus [Fig. 3](#) ersichtlich, werden die Ionen durch den Einfall eines Laserstrahls **15** erzeugt, welcher ein Fenster **16** in der äußeren FAIMS Elektrode **12** durchläuft und auf den Probenfleck **17** auftrifft, welcher auf die Fläche der inneren FAIMS Elektrode **6** aufgebracht worden ist. Der Laserstrahl **15** wird von einer Laserlichtquelle **18** erzeugt.

[0035] Während des Betriebs werden die Proben auf die innere FAIMS Elektrode **6** aufgebracht, während die Elektrode aus ihrer Betriebsstellung entfernt worden ist, was beispielsweise unter Verwendung eines motorisierten Translations-Stellantriebs **19** geschehen kann. Der motorisierte Translations-Stellantrieb **19** ist über einen isolierten Stab **20** mit der inneren Elektrode **6** verbunden. Der motorisierte Translations-Stellantrieb **19** ist zu einer translatorischen Längsverlagerung der inneren Elektrode **6** und ferner zur Rotation der inneren Elektrode **6** ausgebildet. Die Proben und die geeignete Matrix werden als eine Reihe von um den Umfang der inneren FAIMS Elektrode **6** angeordneten Flecken **17** aufgebracht. Die Probenflecken **17** werden optional in einer von dem in [Fig. 3](#) wiedergegebenen System getrennten Vorrichtung getrocknet, wobei sie bei dem in [Fig. 3](#) dargestellten System jedoch über eine Probenaufgabeöffnung **21** auf die innere Elektrode **6** aufgebracht werden. Eine mechanische Probenaufgabeeinrichtung **22** überführt die Probe an die Oberfläche der inneren Elektrode **6**, so dass die Flecken **17** im Wesentlichen an die Probenaufgabeöffnung **21** angrenzend abgeordnet werden. Der Lösungsmitteldampf, welcher aufgrund der Trocknung der Flecken **17** entsteht, wird über die Öffnung **21** teilweise aus der FAIMS Vorrichtung ausgetragen.

[0036] Wie weiterhin der [Fig. 3](#) zu entnehmen ist, wird die innere Elektrode **6** der maldiFAIMS Vorrichtung nach der Vorbereitung der Proben mittels des motorisierten Translations-Stellantriebs **19** wieder eingeführt. Der Anteil der Gasstromes, welcher nicht durch die Probenaufgabeöffnung **21** austritt, dient zum Spülen des FAIMS Analysierbereiches **10** und zum Mitschleppen der Ionen über die Länge des Analysierbereiches **10**. Der Laser **18** wird für jeden Probenfleck **18** mit der geeigneten Anzahl an Pulsen aktiviert, um die Ionisierung der Probenmoleküle zu induzieren. Die innere Elektrode **6** wird mittels der Verbindung **10** rotiert, so dass jede Probe **17** nacheinander in den Laserstrahl eingebracht wird. Die innere Elektrode **6** wird sehr langsam rotiert, während der Strahl auf jede Probe **17** auftrifft, um die Menge an neuem Probenmaterial, welches dem Laserstrahl **15** zugänglich ist, zu maximieren.

[0037] Die Stellung sowie die Position der inneren Elektrode **6** im Innern der äußeren FAIMS Elektrode **12**, insbesondere die Stellung des sphärisch gewölbten Endabschnittes **23** der inneren Elektrode **6**, ist sehr entscheidend. Diese Position muss mittels des motorisierten Translations-Stellantriebs **19** genau gesteuert werden. Sämtliche Aspekte der Zeitsteuerung bzw. des Timings der Bewegungen der inneren Elektrode **6**, der Überführung von Probentropfen an die Flecken **17** und der Ionisierung der Proben mittels des Laserstrahls **15** werden von einem Computersystem **24** gesteuert, welches die elektronischen Signale an den motorisierten Translations-Stellantrieb

19, die Probenaufabeeinheit **25** und die Energieversorgung **18** des Lasers übermittelt.

[0038] Selbstverständlich entspricht der Druck, welcher in dem FAIMS Analysierbereich aufrecht erhalten wird, häufig etwa einem Standard-Atmosphärendruck. So ist beispielsweise die Ionenfokussierung innerhalb des FAIMS Analysierbereiches eine Folge von in der Gasphase auftretenden Kollisionen zwischen den Analytione und den neutralen Molekülen des Träger- oder Umgebungsgases. In Abwesenheit eines solchen Umgebungsgases werden die Ionen unter dem Einfluss des angewandten elektrischen Feldes weiter beschleunigt und wird eine Trennung nicht erreicht. Natürlich werden FAIMS Vorrichtungen optional bei einem verminderten Druck betrieben; indes wird in solchen Fällen die angewandte elektrische Feldstärke verringert, da die Gesamtdichte des Umgebungsgases vermindert wird. Darüber hinaus sind selbst die minimal wirksamen Betriebsdrucke der FAIMS Vorrichtung um einige Größenordnungen höher als die Drucke, wie sie für eine wirksame Ionenerzeugung mittels einer MALDI Quelle erforderlich sind. Wie dem Fachmann ohne weiteres ersichtlich, stößt der oberhalb der Proben-/Matrixmischung erzeugte Ionenschwaden auf Moleküle des dichten Umgebungsgases, was zu wiederholten Kollisionen zwischen denselben führt und die schnelle Zerstreuung bzw. Dispersion der Ionen insgesamt beeinträchtigt. Die Ionen, welche zum Besetzen eines kleinen, dreidimensionalen Raumbereiches gezwungen werden, neigen zu Kollisionen mit anderen Ionen und zum Rekombinieren.

[0039] Indes besteht ein unerwarteter Vorteil der FAIMS darin, dass die angewandten starken elektrischen Felder die Bewegungsbahnen der erzeugten Ionen derart beeinflussen, dass die Ionen unter der Fokussierungswirkung der FAIMS eingefangen und aus dem Ionisierungsbereich entfernt werden, während sie erzeugt werden. Ein Rastern bzw. Triggern des Laserpulses, um mit dem Beginn eines Hochspannungsabschnittes der asymmetrischen Wellenform zusammenzufallen, neigt dazu, die im Interesse stehenden Ionen dazu zu veranlassen, sich von der inneren Elektrode fort zu bewegen. Auf diese Weise wird der durch die MALDI Quelle erzeugte Ionenschwaden durch die Wirkung der angewandten starken elektrischen Felder auch unter den Bedingungen eines verhältnismäßig hohen Betriebsdruckes sehr schnell wirksam verteilt. Ferner wandern solche Ionen, welche keine geeigneten Beweglichkeitseigenschaften in starken Feldern besitzen, um selektiv durch den Analysierbereich übertragen zu werden, vorteilhafterweise in Richtung einer der FAIMS Elektroden und gehen so verloren. Da die MALDI einen großen Ionenschwaden mit nahezu jedem Masse-/Ladungsverhältnis (m/z Verhältnis) erzeugt, ist es von erheblichem Vorteil, dass die FAIMS die Analytione schnell von den nicht im Interesse stehenden

Ionen trennt. Weil die unmittelbar nach der Ionisierung auftretenden Ionenverluste minimiert werden, wird die Empfindlichkeit der maldiFAIMS erhöht und werden die Nachweisgrenzen der Analytione in entsprechender Weise verbessert.

[0040] Die maldiFAIMS wird optional derart betrieben, indem die innere Elektrode **6** zum Zwecke des Aufbringens der Probe gänzlich entfernt wird. Ferner wird ein Satz austauschbarer innerer Elektroden **6** während der Durchführung der Analyse einer Probenreihe optional gegeneinander ausgetauscht. Während die innere Elektrode **6** bei der vorliegenden Ausführungsform bewegt wird, um dem Laserstrahl **15** neue Probenflecken **17** zugänglich zu machen, ist es optional auch möglich, den Laserstrahl **15** nacheinander auf eine Reihe von verschiedenen, an der inneren Elektrode **6** angeordnete Probenflecken **17** zu richten. Optional können die Flecken auch an der äußeren Elektrode **12** angeordnet werden. Überdies können die Probenflecken optional auf einem durchsichtigen Fenster ähnlich dem in [Fig. 3](#) dargestellten durchsichtigen Fenster **16** angeordnet werden, welches auf der äußeren Elektrode der FAIMS Vorrichtung derart montiert wird, dass der Probenfleck nach innen in Richtung des Analysierbereiches **10** der FAIMS Vorrichtung weist. Der Laserstrahl **15** passiert auf diese Weise das durchsichtige Fenstermaterial und trifft auf die Probe auf. Die von dieser Oberfläche erzeugten Ionen werden dann durch die weiter oben erläuterte Fokussierungswirkung der FAIMS eingefangen und innerhalb des Analysierbereiches **10** mittels FAIMS voneinander getrennt.

[0041] In weiterhin alternativer Ausgestaltung wird eine FAIMS Vorrichtung mit einer anderen als einer zylindrischen Geometrie mit einer Ionisierungsquelle auf Laserbasis gekoppelt. So werden beispielsweise FAIMS Vorrichtungen mit drei oder mehreren Elektroden, wobei die Elektroden von flachen, parallelen Platten oder gekrümmten Platten gebildet sind, von der Erfindern der vorliegenden Erfindung in einer zugehörigen PCT-Anmeldung mit dem Titel "FAIMS Improvements" beschrieben. Modifikationen ähnlich denjenigen, wie sie unter Bezugnahme auf [Fig. 3](#) für die zylindrische FAIMS Elektrodengeometrie beschrieben sind, z.B. zur Ermöglichung einer Probenaufgabe und Probenbestrahlung, können für FAIMS Vorrichtungen mit alternativer Geometrie ebenfalls auf einfache Weise ins Auge gefasst werden.

[0042] Selbstverständlich sind zahlreiche andere Ausführungsformen denkbar, ohne den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung zu verlassen, wie er durch die Ansprüche bestimmt ist.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Trennung von mittels einer Ionisierungstechnik auf Laserbasis erzeugten Ionen,

welches die folgenden Schritte umfasst:

- a) Vorsehen von zwei Elektroden einschließlich einer ersten Elektrode und einer zweiten Elektrode, welche zwischen sich einen Analysierbereich bilden;
- b) Aufbringen eines Probenflecks einschließlich einer Analytspesies auf eine Oberfläche innerhalb eines Bestrahlungsbereiches einer der beiden Elektroden, wobei die Oberfläche nach innen in Richtung des Analysierbereiches gerichtet wird;
- c) Erzeugen von Ionen aus der Probe einschließlich der Analytspesies innerhalb des Analysierbereiches unter Verwendung einer Ionisierungstechnik auf Laserbasis;
- d) Anlegen einer asymmetrischen Wellenform an wenigstens eine der beiden Elektroden, um zwischen diesen ein elektrisches Feld zu erzeugen, wobei das Feld zum Bewirken einer Differenz in der Netto-Verschiebung zwischen den erzeugten Ionen während des Zeitraumes eines Zyklus' der angelegten asymmetrischen Wellenform dient;
- e) Anlegen einer Gleichstrom-Kompensationsspannung an wenigstens eine der beiden Elektroden, um zwischen diesen ein elektrisches Feld zu erzeugen, wobei das Feld zum Bewirken einer ersten Trennung der erzeugten Ionen durch die Bildung einer Teilmenge derselben dient; und
- f) Transportieren dieser Teilmenge an erzeugten Ionen durch das elektrische Feld in einer Richtung etwa quer zu dem elektrischen Feld, wobei die Ionen aus der Probe einschließlich der Analytspesies unter anderen als unter Hochvakuumbedingungen erzeugt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Schritt des Transportierens den folgenden Schritt umfasst: Vorsehen eines Trägergasstroms zum Transportieren der Teilmenge an erzeugten Ionen durch das elektrische Feld in eine Richtung quer zu dem elektrischen Feld.

3. Verfahren nach Anspruch 2, welches vor dem Schritt b) den folgenden zusätzlichen Schritt umfasst: a1) Mischen der Probe einschließlich der Analytspesies mit einem geeigneten Matrixmaterial vor dem Aufbringen des Flecks.

4. Verfahren nach Anspruch 2, welches vor dem Schritt b) den folgenden zusätzlichen Schritt umfasst: a1) Aufbringen eines geeigneten Matrixmaterials auf die Oberfläche.

5. Verfahren nach Anspruch 2, wobei der Schritt c) die folgenden Schritte umfasst:

- c1) Bestrahlen eines ersten Bereiches der Oberfläche, auf welche der Fleck aufgebracht ist, mit einem Laserlichtpuls; und
- c2) Bewegen der Oberfläche, auf welche der Fleck aufgebracht ist, relativ zu dem einfallenden Laserlicht, um einen zweiten, anderen Bereich der Oberfläche zu bestrahlen als derjenige, welcher im Schritt

c1) bestrahlt worden ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 5, welches den Schritt einer zeitlichen Abstimmung der Bestrahlung mit einem Laserlichtpuls umfasst, um mit einem Hochspannungsabschnitt der asymmetrischen Wellenform übereinzustimmen, um zu bewirken, dass die erzeugten Ionen in dem Zeitraum während eines Hochspannungsabschnittes wenigstens eines Zyklus' der angelegten asymmetrischen Wellenform von einer der beiden Elektroden fort bewegt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 5, wobei der Schritt b) die folgenden zusätzlichen Schritte umfasst:

- i) Bewegen der ersten Elektrode relativ zu der zweiten Elektrode zum Positionieren des Bestrahlungsbereiches zur Aufnahme des Flecks; und
- ii) Bewegen der ersten Elektrode relativ zu der zweiten Elektrode zum Positionieren des Bestrahlungsbereiches mit dem hierauf aufgebrauchten Fleck zur Bestrahlung desselben mit Laserlicht.

8. Verfahren nach Anspruch 1, welches den Schritt des Ermittlens der Teilmenge an erzeugten Ionen mittels Massenspektrometrie umfasst.

9. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Fleck auf die Oberfläche einer der ersten und zweiten Elektroden aufgebracht wird.

10. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Fleck auf die Oberfläche eines durchsichtigen Fensters aufgebracht wird, welches auf einer der ersten und zweiten Elektroden angeordnet wird.

11. Vorrichtung zur Trennung von mittels einer Ionisierungstechnik auf Laserbasis erzeugten Ionen, umfassend: einen FAIMS Analysator mit: zwei Elektroden, welche einen Analysierbereich bilden und derart angeordnet sind, dass wenigstens ein Gas zwischen denselben passieren kann und dass zwischen denselben ein elektrisches Feld erzeugbar ist, welches sich aus dem Anlegen einer asymmetrischen Wellenform sowie einer Gleichstrom-Kompensationsspannung an wenigstens eine der beiden Elektroden ergibt; dadurch gekennzeichnet, dass der FAIMS Analysator umfasst: wenigstens eine lichtdurchlässige Öffnung zum Durchlass von Laserlicht, welches von einer Laserlichtquelle zur Bestrahlung einer Probe innerhalb des Analysierbereiches empfangen worden ist; und eine Oberfläche innerhalb des Analysierbereiches zur Aufnahme der Probe, wobei die Oberfläche mit der wenigstens einen lichtdurchlässigen Öffnung derart optisch kommuniziert, dass während des Betriebs durch die wenigstens eine lichtdurchlässige Öffnung empfangenes Laserlicht auf die Probe auftrifft, um von letzterer Ionen zu erzeugen.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, welche eine Laserlichtquelle zur Bereitstellung von Laserlicht für die Ionisierung der Probe aufweist.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 und 12, wobei die beiden Elektroden jeweils eine einer inneren und einer äußeren zylindrischen Elektrode aufweisen, welche im Wesentlichen einander überlappend, coaxial ausgerichtet sind.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, welche einen Stellantrieb zur relativen Verlagerung der inneren und der äußeren Elektrode aufweist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14, wobei der Stellantrieb zur relativen Verlagerung der inneren Elektrode mit einer Translationsbewegung von einer ersten Position in eine zweite Position zur Aufnahme der Probe von einer Probenaufgabereinrichtung und von der zweiten Position in die erste Position ausgebildet ist.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, wobei der Stellantrieb zur relativen Verlagerung der inneren Elektrode mit einer Rotationsbewegung zum Aufbringen der Probe um den Umfang der inneren Elektrode ausgebildet ist, wenn sich die Elektrode in der zweiten Position befindet.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, wobei der Stellantrieb zur relativen Verlagerung der inneren Elektrode mit einer Rotationsbewegung zur Bestrahlung der Probe ausgebildet ist, wenn die Probe um den Umfang der inneren Elektrode aufgebracht worden ist.

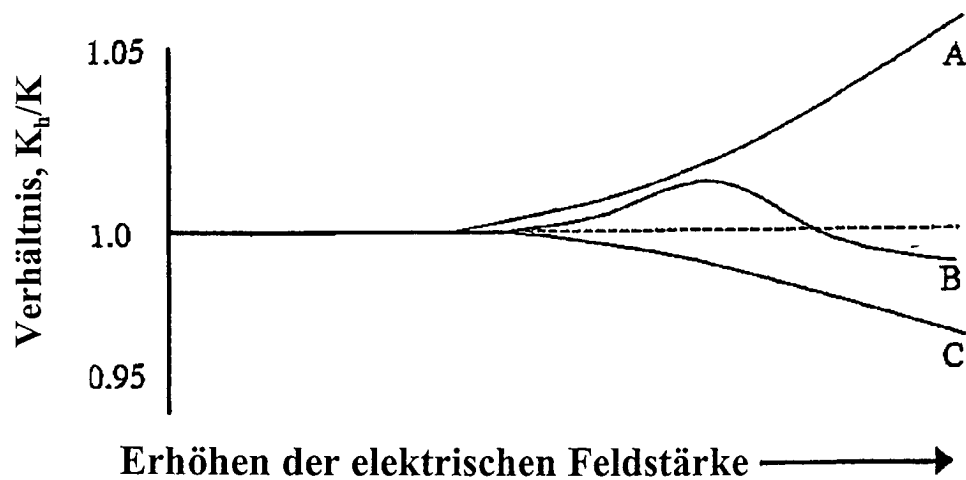
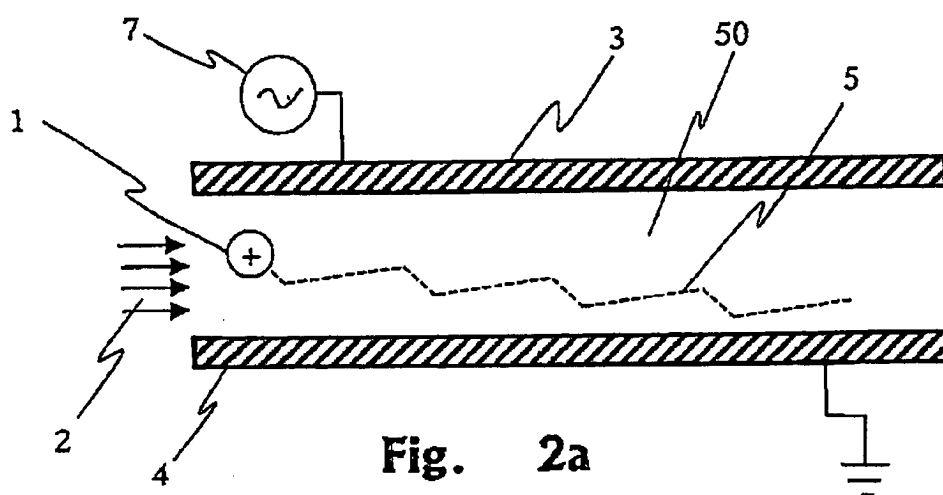
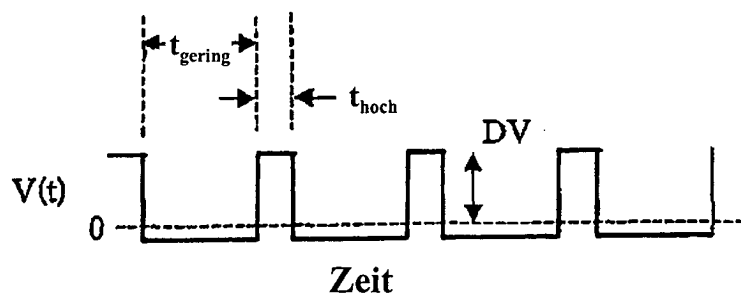
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 und 12, welche wenigstens einen Gaseinlass und einen Gasauslass aufweist, um einen Strom des wenigstens einen Gases ein-, durch den FAIMS Analysator hindurch und aus dem Gasauslass auszuleiten.

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, welche eine dritte Elektrode aufweist, wobei die dritte Elektrode zwischen der ersten und zweiten Elektrode in einer hiervon beabstandeten Stapelanordnung angeordnet ist, um zwischen denselben ein elektrisches Feld zu erzeugen, welches sich aus dem Anlegen einer asymmetrischen Wellenform sowie einer Gleichstrom-Kompensationsspannung an wenigstens eine der Elektroden ergibt, sowie um einen Ionenstrom zwischen denselben zu ermöglichen, wobei während des Betriebs zwischen den Elektroden austretende Ionen von der dritten Elektrode nicht angezogen werden, um mit dieser zu kollidieren.

20. Vorrichtung nach Anspruch 11, wobei die Oberfläche zur Aufnahme eines Substrates ausgebildet ist, welches auf einer Oberfläche desselben eine Probe aufweist.

21. Vorrichtung nach Anspruch 11, wobei die Oberfläche von einem austauschbaren Abschnitt einer der beiden Elektroden getragen ist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

**Fig. 1****Fig. 2a****Fig. 2b**

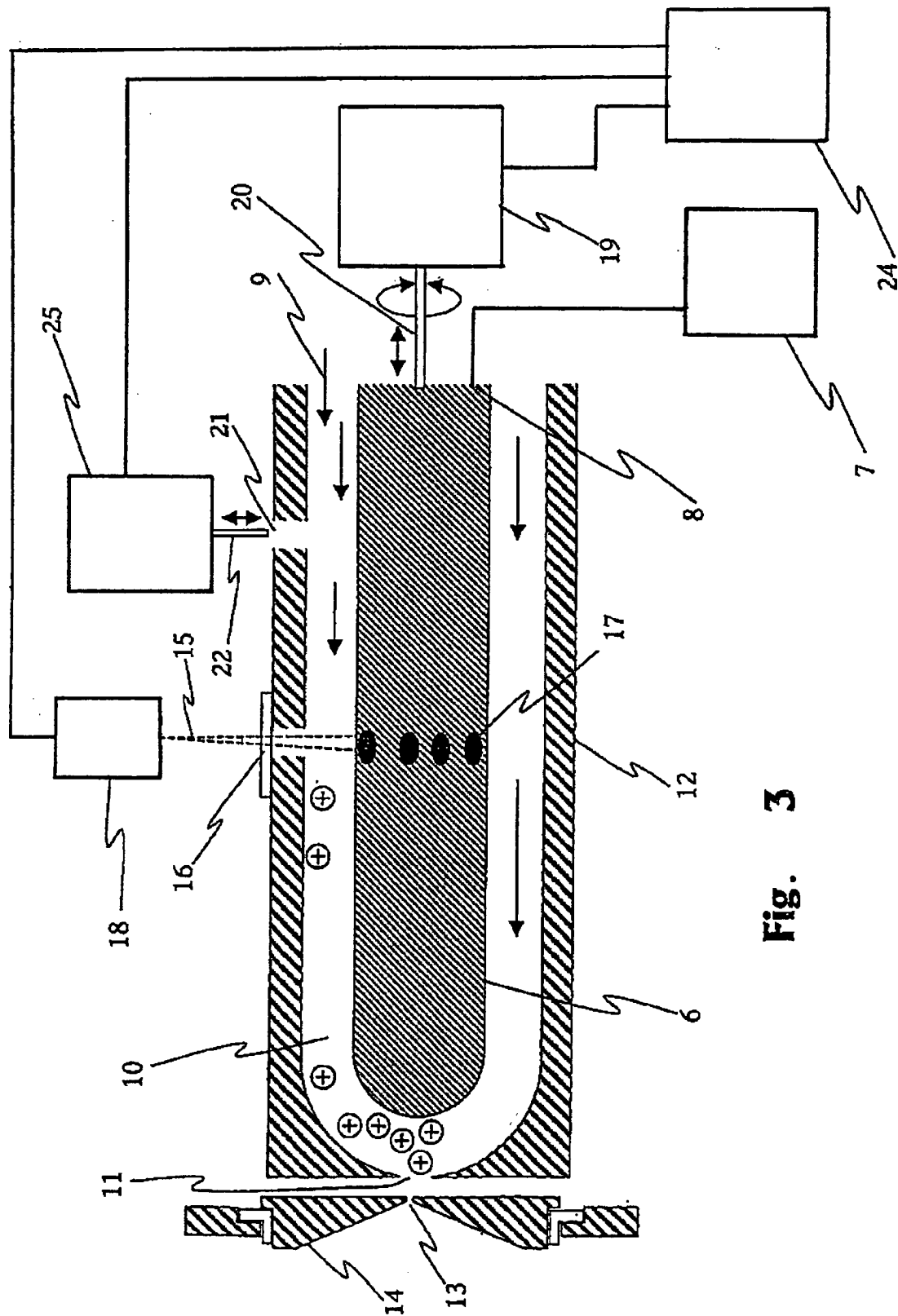


Fig. 3