



(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 033 993.7**
(22) Anmeldetag: **14.07.2004**
(43) Offenlegungstag: **24.02.2005**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **25.11.2010**

(51) Int Cl.⁸: **H01J 49/10** (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:
03166287 16.07.2003 GB

(73) Patentinhaber:
Micromass UK Ltd., Manchester, GB

(74) Vertreter:
**Kudlek & Grunert Patentanwälte Partnerschaft,
80331 München**

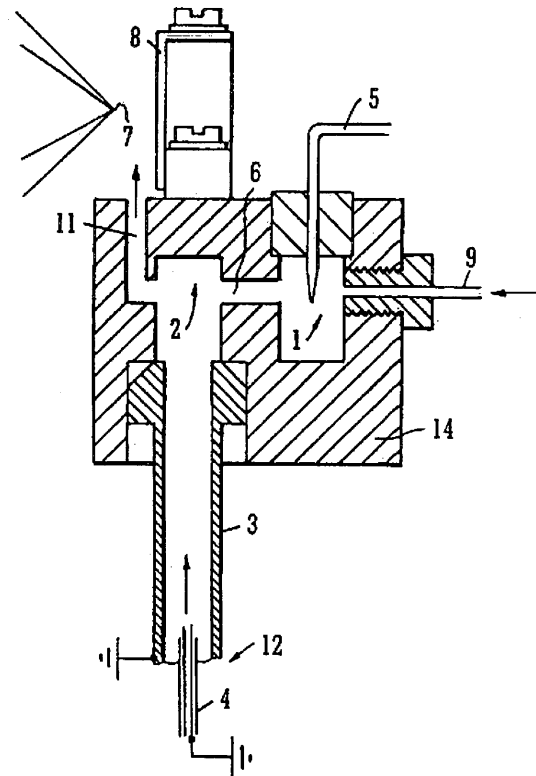
(72) Erfinder:
**Bajic, Stevan, Cheshire, GB; Bateman, Robert
Harold, Cheshire, GB**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	39 13 763	C2
DE	196 08 963	A1
DE	39 38 314	A1
WO	02/0 78 047	A2
CA	9 28 199	A

(54) Bezeichnung: **Ionenquelle für ein Massenspektrometer**

(57) Hauptanspruch: Ionenquelle für ein Massenspektrometer mit:
einer Sprühhvorrichtung zum Sprühen einer Probe und zum Bewirken, dass die Probe Tröpfchen bildet;
einem erwärmten Rohr, auf das wenigstens einige der Tröpfchen, die durch die Sprühhvorrichtung gebildet wurden, auftreffen,
einer Entladungsregion mit einer Entladungsvorrichtung, die in der Entladungsregion angeordnet ist; und
einer Reaktionsregion;
wobei die Ionenquelle derart ausgebildet ist, dass in der Entladungsregion erzeugte Reagenzien von der Entladungsregion in die Reaktionsregion übertreten, und wobei das erwärmte Rohr Analytmoleküle und/oder Analytionen in die Reaktionsregion abgibt, wobei die Ionenquelle derart ausgebildet ist, dass Ionen in der Reaktionsregion von einem elektrischen Feld, das durch die Entladungsvorrichtung in der Entladungsregion erzeugt wird, abgeschirmt sind, und wobei die Reaktionsregion eine feldfreie Region aufweist.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Ionenquelle, ein Massenspektrometer, und ein Verfahren zur Herstellung von Ionen. Die bevorzugte Ausführungsform betrifft eine Atmosphärendruck-Chemische-Ionisations-Ionenquelle bzw. Ionenquelle zur Durchführung einer chemischen Ionisation unter Atmosphärendruck ("APCI").

[0002] Aus der DE 196 08 963 A1 ist eine Ionisation nicht verdampflicher Substanzen direkt aus der Festphase durch Verwendung eines Lasers und außerhalb des Vakuums eines Massenspektrometers bekannt. Diese Druckschrift zielt darauf ab, den Laserdesorptionsvorgang vom Ionisationsvorgang zu entkoppeln und verwendet eine Ionisation bei Atmosphärendruck, um hierdurch die Ionisationsausbeute zu erhöhen. Es wird hierbei eine verwendet, die ausschließlich auf Basis ihrer Eignung zur Desorption des Analyten, und nicht im Hinblick auf ihre Ionisierungsvermittelnden Eigenschaften ausgewählt wird, und den bzw. die auf diese Weise desorbierten Analyten anschließend durch chemische Ionisation bei Atmosphärendruck zu ionisieren. Da sich die Probenplatte außerhalb des Massenspektrometers befindet, muss die Probenplatte mit dem Massenspektrometer über eine Gasführung verbunden sein, und die Reaktantionen müssen in die Gasführung eingebracht werden, um die desorbierten Analyten zu ionisieren. Diese Druckschrift zielt nicht darauf ab, den Prozess des Erzeugens von Reaktantionen und einer Vernebelung bzw. Desorption räumlich zu entkoppeln.

[0003] Die DE 39 13 763 C2 beschreibt eine Atmosphärendruck-Chemische-Ionisationsquelle. Eine Thermospray-Vorrichtung ist hier mit einer Entladungsvorrichtung gekoppelt, wobei sich die Entladungsvorrichtung in unmittelbarer Nähe der Thermospray-Vorrichtung befindet. Bei dieser Anordnung passieren Analyten in geladener Form unmittelbar die Coronanadel, bevor sie in einen Vakuumabschnitt des Massenspektrometers eintreten. Wird im Rahmen einer derartigen Vorrichtung Spannung angelegt, werden hochpolare Analyten durch das elektrische Feld dispergiert, wodurch sie in Konsequenz mit geringerer Effizienz ionisiert und analysiert werden.

[0004] Weiterer verwandter Stand der Technik ist aus der CA 928199 A sowie der WO 2002/078047 A2 bekannt.

[0005] Die chemische Ionisation umfasst die Übertragung von geladenen Spezies bzw. Spezies von Reagenzionen zu Analytmolekülen zur Herstellung von Analytionen, die dann anschließend massenanalysiert werden können. Die geladene Spezies, die am häufigsten im positiven Ionenmodus gebildet wird, ist das Addukt zwischen dem Analytmolekül und posi-

ven Wasserstoffionen (H^+).

[0006] Die unter Atmosphärendruck durchgeführte chemische Ionisation wird als chemische Ionisation unter Atmosphärendruck ("APCI") bezeichnet. Eine Analytmaterial enthaltende Probe wird typischerweise auf eine Ionenquelle zur Durchführung einer chemischen Ionisation unter Atmosphärendruck als Lösung gegeben. Die das Analyt enthaltende Lösung wird dann in ein erwärmtes Rohr gesprüht, durch welches ein nebulisierendes bzw. nebelbildendes Gas ebenfalls gerichtet wird. Das nebelbildende Gas bewirkt, dass die gesprühte Lösung in feine Tröpfchen vernebelt wird, welche dann auf die Innenwand des erwärmten Rohres auftreffen und in die Gasphase umgewandelt werden. Mit der Umwandlung der Lösung in die Gasphase werden die Analytmoleküle desolvatisiert. Heißes Gas mit Lösungsmittel in der mobilen Phase, Mikrotröpfchen und desolvatisierte Analytmoleküle, tritt bzw. treten dann aus dem erwärmten Rohr aus und expandiert bzw. expandieren in Richtung einer Coronanadel. Die Analytmoleküle werden dann durch chemische Ionisation mit Reagenzionen ionisiert, welche durch eine Coronaentladung in der Anwesenheit eines Reagenzgases hergestellt werden. Insbesondere werden Analytmoleküle durch Ionen-Molekül-Reaktionen zwischen Reagenzionen und Analytmolekülen in der Gasphase ionisiert.

[0007] Bei dieser herkömmlichen Anordnung passieren Analyte, die in der Form von neutralen gasförmigen Molekülen, Ionen oder geladenen Mikrotröpfchen aus dem erwärmten Rohr austreten, unmittelbar die Coronanadel, bevor sie in den Vakuumabschnitt eines Massenspektrometers über eine Ionenabtaffnung eintreten. Lediglich ein relativ kleiner Anteil der unter Atmosphärendruck gebildeten Analytionen wird tatsächlich durch eine kleine Öffnung in das Vakuumsystem des Massenspektrometers für eine nachfolgende Massenanalyse gezogen.

[0008] Reagenzionen, die zur Bildung von Analytionen geladene Spezies auf die Analytmoleküle übertragen, werden als Ergebnis einer Coronaentladung im Lösungsmitteldampf hergestellt. Die Coronaentladung wird durch Anwendung bzw. Aufbringung einer Hochspannung (bspw. 5 kV) auf die Spitze einer scharfen bzw. spitzen Coronanadel bzw. eines Coronastiftes erzeugt. Analytmoleküle werden dann durch Ionen-Molekül-Reaktionen mit Reagenzionen in der Gasphase in der Region zwischen der Coronaspitze und der Ionenabtaffnung ionisiert. Analytionen werden daher in der Region der Coronaentladung generiert, da dies auch der Ort ist, an dem die Reagenzionen gebildet werden.

[0009] Der Großteil des Gases tritt aus der Ionenquelle über eine Auslassöffnung aus, während ein kleiner Anteil des Gases und Analytionen durch die Ionenabtaffnung in das Vakuumsystem des Mas-

senspektrometers für eine nachfolgende Massena-
lyse gezogen wird bzw. werden.

[0010] Analytproben, die bei einer Analyse durch eine chemische Ionisation unter Atmosphärendruck niedrig- bis moderatpolar sind, zeigen typischerweise eine Zunahme der Ionensignalintensität, wenn die Spannung oder der Strom, der auf die Coronanadel aufgebracht wird, erhöht wird. Im Gegensatz hierzu zeigen hochpolare oder ionische Analyte typischerweise eine Abnahme der Ionensignalintensität, wenn die Spannung oder der Strom, die bzw. der die Coronanadel aufgebracht wird, erhöht wird. Zur Gewährleistung einer ausreichend hohen Ionensignalintensität für hochpolare oder ionische Analyte werden diese Analyte herkömmlicherweise unter Verwendung einer anderen Ionenquelle als einer Ionenquelle zur Durchführung einer chemischen Ionisation unter Atmosphärendruck erzeugt, wie bspw. eine Elektrospray-Ionisations-Ionenquelle ("ESI").

[0011] Es wird angenommen, dass bei Ionisationsquellen zur Durchführung einer chemischen Ionisation unter Atmosphärendruck hochpolare oder ionische Analyte aus dem Auslass des erwärmten Rohres in Form von Ionen oder geladenen Mikrotröpfchen austreten, bevor die Analyte eine Gelegenheit gehabt haben, mit den Reagenzionen zu Wechselwirken. Da die Coronanadel auf einem relativ hohen positiven Potential (für positive Ionenanalyse) gehalten wird, wird ein elektrisches Feld in der Region der Coronanadel erzeugt. Das durch die Coronanadel erzeugte elektrische Feld neigt dazu, die bereits positiv geladenen Analytionen oder Mikrotröpfchen, die aus dem erwärmten Rohr austreten, zu retardieren bzw. zu verzögern und zu dispergieren bzw. zu zerstreuen, wodurch die Analytionen oder geladene Analyt-Mikrotröpfchen in der Region der Ionenabastöffnung defokussiert werden. Entsprechend werden, wenn die Spannung oder der Strom, die bzw. der auf die Coronanadel aufgebracht wird, weiter erhöht wird, die positiven Analytionen oder Mikrotröpfchen einfach in einem noch größeren Ausmaß retardiert und dispergiert, wodurch noch weniger Analytionen durch die Ionenabastöffnung in den Hauptkörper des Massenspektrometers für eine nachfolgende Massena-lyse und Detektion hindurchgehen werden. Entsprechend ist die Ionensignalintensität für hochpolare oder ionische Analyte mit einer Zunahme des Coronastroms signifikant vermindert.

[0012] Es folgt, dass die Ionensignalintensität für hochpolare oder ionische Analyte optimiert ist bzw. wird, wenn ein relativ kleiner Strom oder eine relativ kleine Spannung auf die Coronanadel aufgebracht wird. Im Gegensatz hierzu wird die Ionensignalintensität für niedrig- bis moderatpolare Analyte optimiert, wenn ein relativ hoher Strom oder eine relativ hohe Spannung auf die Coronanadel aufgebracht wird. Dies liegt darin begründet, dass wenn ein höherer

Strom oder eine höhere Spannung auf die Coronanadel aufgebracht wird, eine höhere Anzahl an Reagenzionen in der Region der Coronanadel erzeugt wird. Die erhöhte Anzahl an Reagenzionen wechselwirkt mit den Analytmolekülen und erzeugt eine höhere Anzahl an Analytionen. Da niedrig- bis moderatpolare Analyte im Allgemeinen nicht geladen werden, bevor sie aus dem erwärmten Rohr austreten und sich der Coronanadel nähern, werden die niedrig- bis moderatpolaren Analytmoleküle durch das elektrische Feld, das durch die Coronanadel erzeugt wird, nicht retardiert oder dispergiert. Somit wird mit einer Zunahme des Stromes oder der Spannung, der bzw. die auf die Coronanadel aufgebracht wird, eine höhere Anzahl an Analytionen erzeugt (auf Grund der erhöhten Anzahl an erzeugten Reagenzionen), und diese Analytionen passieren durch die Ionenabastöffnung für eine nachfolgende Massena-lyse, wodurch eine größere bzw. höhere Ionensignalintensität festgestellt bzw. detektiert wird.

[0013] Es wird verstanden werden, dass daher zur Analyse von Proben, die eine Mischung sowohl von niedrig- bis moderatpolaren Analyten als auch hochpolaren oder ionischen Analyten aufweisen unter Verwendung einer herkömmlichen Ionenquelle für eine chemische Ionisation unter Atmosphärendruck, es nötig ist, eine Vielzahl von aufeinanderfolgenden experimentellen Läufen auszuführen, in denen unterschiedliche Spannungen oder Ströme auf die Coronanadel der Ionenquelle aufgebracht werden, (bspw. wird ein relativ niedriger Coronastrom in einem ersten experimentellen Lauf gesetzt, so dass die Ionisation für hochpolare Analyte optimiert ist, und ein relativ hoher Coronastrom wird in einem zweiten experimentellen Lauf eingestellt bzw. gesetzt, so dass die Ionisation für niedrig- bis moderatpolare Analyte optimiert wird). Die Durchführung von einer Vielzahl von experimentellen Läufen unter Anwendung von unterschiedlichen Spannungen oder Strömen auf die Coronanadel ergibt eine Vielzahl von Datensätzen, welche zusammen eine relativ hohe Ionensignalintensität für jedes Analyt in der Probe bereitstellen, dies unabhängig von den Polaritäten oder der ionischen Natur der Analyte in der Probe. Die Notwendigkeit der Wiederholung des Datenakquisitionsprozesses unter Anwendung von unterschiedlichen Spannungen oder Strömen auf die Coronanadel erhöht jedoch sowohl die Probenanalysezeit als auch das Probenverbrauchsvolumen. Dies kann ein spezielles Problem darstellen, insbesondere wenn nur geringe Mengen einer Probe zur Analyse zur Verfügung stehen, und auch wenn die auf die Ionenquelle gegebene Probe sich in einer kurzen Zeitdauer dynamisch verändert, bspw. in Chromatographie-Anwendungen.

[0014] Es wird daher gewünscht, eine verbesserte Ionenquelle bereitzustellen.

[0015] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Er-

findung wird eine Ionenquelle für ein Massenspektrometer mit den Merkmalen des Patentanspruchs 1 bereitgestellt:

Die Ionenquelle weist erfindungsgemäß eine Sprayvorrichtung bzw. Sprühhvorrichtung zum Sprühen einer Probe und zum Bewirken, dass die Probe Tröpfchen bildet, auf. Ein nebelbildendes Gas wird vorzugsweise bereitgestellt, um die Tröpfchen, die durch die Sprühhvorrichtung gebildet sind, weiter zu nebulisieren. Ein erwärmtes Rohr ist erfindungsgemäß vorgesehen, auf welches, bei der Verwendung, wenigstens einige der durch die Sprühhvorrichtung gebildeten Tröpfchen auftreffen. Das erwärmte Rohr gibt bei der Verwendung Analytmoleküle und/oder Analytione in die Reaktionsregion ab oder stellt diese für die Reaktionsregion zur Verfügung. Die Reaktionsregion weist erfindungsgemäß eine im Wesentlichen feldfreie Region auf.

[0016] Die Entladungsregion weist vorzugsweise eine Entladungskammer auf, und die Entladungsvorrichtung weist vorzugsweise eine Coronaentladungsvorrichtung wie etwa eine Coronanadel oder einen Coronastift auf. In einem Betriebsmodus kann ein Strom von $< 0,1 \mu\text{A}$, $0,1\text{--}0,2 \mu\text{A}$, $0,2\text{--}0,3 \mu\text{A}$, $0,3\text{--}0,4 \mu\text{A}$, $0,4\text{--}0,5 \mu\text{A}$, $0,5\text{--}0,6 \mu\text{A}$, $0,6\text{--}0,7 \mu\text{A}$, $0,7\text{--}0,8 \mu\text{A}$, $0,8\text{--}0,9 \mu\text{A}$, $0,9\text{--}1,0 \mu\text{A}$ oder $> 1 \mu\text{A}$ auf die Entladungsvorrichtung aufgebracht werden.

[0017] In einem Betriebsmodus kann eine Spannung von $< 1 \text{ kV}$, $1\text{--}2 \text{ kV}$, $2\text{--}3 \text{ kV}$, $3\text{--}4 \text{ kV}$, $4\text{--}5 \text{ kV}$, $5\text{--}6 \text{ kV}$, $6\text{--}7 \text{ kV}$, $7\text{--}8 \text{ kV}$, $8\text{--}9 \text{ kV}$, $9\text{--}10 \text{ kV}$ or $> 10 \text{ kV}$ auf die Entladungsvorrichtung aufgebracht werden.

[0018] Vorzugsweise weist die Reaktionsregion eine Reaktionskammer auf. Ein Durchgang oder eine Öffnung verbindet vorzugsweise bzw. kommuniziert die Entladungsregion mit der Reaktionsregion, wobei bei der Verwendung in der Entladungsregion erzeugte Ionen von der Entladungsregion zu der Reaktionsregion über den Durchgang oder die Öffnung passieren. Ein Gehäuse umschließt vorzugsweise die Entladungsregion, die Reaktionsregion und den Durchgang oder die Öffnung.

[0019] Gemäß der bevorzugten Ausführungsform ist die Coronaentladung von der Coronaentladungsvorrichtung beschränkt auf die Entladungsregion oder die Coronaentladungskammer. Entsprechend tritt keine Entladung innerhalb der Reaktionsregion oder der Reaktionskammer auf. Als Ergebnis werden Analytmoleküle oder Analytione in der Reaktionsregion oder der Reaktionskammer nicht einer Coronaentladung ausgesetzt.

[0020] Ein Gaseinlass ist vorzugsweise stromaufwärts der Entladungsvorrichtung angeordnet, wobei der Gaseinlass bei der Verwendung ein Reagenzgas, das auf die Entladungsregion gegeben wird, aufnimmt. Ein Gasauslass ist vorzugsweise stromab-

wärts der Reaktionsregion vorgesehen, wobei der Gasauslass bei der Verwendung Gas und/oder Analytione und/oder Reagenzione abgibt.

[0021] Die Ionenquelle weist vorzugsweise eine Ionenquelle zur Ionisation unter Atmosphärendruck auf, höchst vorzugsweise eine Quelle zur Durchführung einer chemischen Ionisation unter Atmosphärendruck.

[0022] Die Entladungsregion und/oder die Reaktionsregion werden vorzugsweise bei der Verwendung auf einem Druck gehalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus: (i) $< 100 \text{ mbar}$; (ii) $100\text{--}500 \text{ mbar}$; (iii) $500\text{--}600 \text{ mbar}$; (iv) $600\text{--}700 \text{ mbar}$; (v) $700\text{--}800 \text{ mbar}$; (vi) $800\text{--}900 \text{ mbar}$; (vii) $900\text{--}1000 \text{ mbar}$; (viii) $1000\text{--}1100 \text{ mbar}$; (ix) $1100\text{--}1200 \text{ mbar}$; (x) $1200\text{--}1300 \text{ mbar}$; (xi) $1300\text{--}1400 \text{ mbar}$; (xii) $1400\text{--}1500 \text{ mbar}$; (xiii) $1500\text{--}2000 \text{ mbar}$; and (xiv) $> 2000 \text{ mbar}$.

[0023] Die Ionenquelle kann vorzugsweise einen pneumatischen Nebulisierer oder einen pneumatisch unterstützten Elektrospray Nebulisierer aufweisen.

[0024] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Massenspektrometer vorgesehen, das eine Ionenquelle wie oben beschrieben aufweist.

[0025] Das Massenspektrometer weist vorzugsweise eine Ionenabstastöffnung auf. Wenigstens eine Elektrode kann gegenüberliegend oder benachbart der Ionenabstastöffnung zur Ablenkung, Anziehung, Führung bzw. Ausrichtung oder Zurückweisung wenigstens einiger der Ionen in Richtung der Ionenabstastöffnung angeordnet sein.

[0026] Die Ionenquelle kann bei der Verwendung mit einem Gaschromatographen oder einem Flüssigchromatographen verbunden sein.

[0027] Das Massenspektrometer weist vorzugsweise einen Massenanalysator wie etwa einen Flugzeit-Massenanalysator, einen Quadrupol-Massenanalysator, einen Penning-Massenanalysator, einen Fouriertransformations-Ionenzyklotron-Resonanz-Massenanalysator ("FTICR"), eine 2D oder lineare Quadrupol-Ionenfalle, eine Paul oder 3D-Quadrupol-Ionenfalle oder einen Magnetsektor-Massenanalysator auf.

[0028] Die Analytione, die bei der Verwendung die Coronaentladungskammer bypassen, vermeiden wenigstens teilweise die Wirkung eines elektrischen Feldes, das durch die Coronaentladungsvorrichtung in der Coronaentladungskammer erzeugt wird.

[0029] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung

von Ionen mit den Merkmalen des Patentanspruchs 21 bereitgestellt.

[0030] Die bevorzugte Ausführungsform betrifft eine Ionenquelle zur Durchführung einer chemischen Ionisation unter Atmosphärendruck, wobei Reagenzionen in einer Nebenkammer oder Entladungskammer, die von der Region oder Reaktionskammer, durch welche die zu analysierende Probe fließt, separiert ist, gebildet werden. Die Reagenzionen werden durch den Gasstrom bzw. Gasfluss aus der Nebenkammer oder Entladungskammer in die Reaktionskammer getragen, woraufhin die Reagenzionen dann mit den desolvatisierten Analytmolekülen Wechselwirken können und die Analytmoleküle durch chemische Ionisation ionisieren können. Hochpolare Analyte, welche zum Zeitpunkt, zu dem sie in die Reaktionskammer eintreten, bereits ionisiert sind, werden jedoch wenigstens teilweise von den Wirkungen des elektrischen Feldes, das in der Nebenkammer oder der Entladungskammer erzeugt wird, abgeschirmt. Entsprechend kann der Coronastrom sehr hoch eingestellt werden, ohne die Signalintensität zu beeinflussen, wenn hochpolare Analyte durch die Ionenquelle ionisiert werden.

[0031] Verschiedene Ausführungsformen der Erfindung werden nun, rein beispielhaft und unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben.

[0032] [Fig. 1](#) zeigt, wie die Ionensignalintensität für eine hochpolare Probe (Reserpin) und eine niedrig- bis moderatpolare Probe (Corticosteron) als Funktion des Stroms, der auf die Coronanadel einer herkömmlichen APCI-Ionenquelle aufgebracht wird, variiert;

[0033] [Fig. 2](#) zeigt zwei überlagerte Ionensignalintensitäten, die aus zwei separaten LC/MS MRM-Analysen einer Probe, die vier unterschiedliche Analyte aufweist, erhalten werden, wobei während einer ersten Akquisition der Coronastrom auf 0,2 μA , d. h. relativ niedrig) gehalten wurde, und wobei während einer zweiten Akquisition der Coronastrom auf 5 μA (d. h. relativ hoch) gehalten wurde;

[0034] [Fig. 3](#) zeigt eine Doppel- bzw. Zweifach-Kammer-APCI-Ionenquelle gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, wobei ein pneumatischer Nebulisierer verwendet wird;

[0035] [Fig. 4](#) zeigt, wie die Ionensignalintensität für eine hochpolare Probe (Reserpin) und eine niedrig- bis moderatpolare Probe (Corticosteron) als Funktion der Spannung, die auf die Coronanadel einer Ionenquelle gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung aufgebracht wird, variiert;

[0036] [Fig. 5](#) zeigt zwei überlagerte Ionensignalin-

tenitäten, die aus zwei separaten LC/MS MRM-Analysen einer Probe mit vier unterschiedlichen Analyten erhalten wurden, wobei während einer ersten Akquisition der Coronastrom auf 0,2 μA (d. h. relativ niedrig) gehalten wurde, wobei während einer zweiten Akquisition der Coronastrom auf 5 μA (d. h. relativ hoch) gehalten wurde; und

[0037] [Fig. 6](#) zeigt eine Doppelkammer-APCI-Ionenquelle gemäß einer zweiten Ausführungsform der Erfindung, wobei ein Elektrospray-Nebulisierer verwendet wird.

[0038] Unter Bezugnahme auf [Fig. 1](#) ist gezeigt, wie die Ionensignalintensität als Funktion des Stromes, der auf die Coronanadel einer herkömmlichen Ionenquelle zur Durchführung einer chemischen Ionisation unter Atmosphärendruck („APCI“) aufgebracht wird, für zwei unterschiedliche Arten von Analyten variiert. Wie aus [Fig. 1](#) ersichtlich, steigt die Ionensignalintensität für eine niedrigpolare bis moderatpolare Probe (bspw. Corticosteron) relativ schnell an und bildet ab einem bestimmten Punkt ein Plateau während der auf die Coronanadel aufgebrachte Strom weiter erhöht wird. Es wird angenommen, dass die anfängliche Zunahme der Ionensignalintensität auf Grund der Herstellung von mehr Reagenzionen durch die Ionenquelle erfolgt, wenn der auf die Coronanadel aufgebrachte Strom erhöht wird. Die erhöhte Anzahl an Reagenzionen wechselwirkt mit den Analytmolekülen, die aus dem Nebulisiererrohr emittiert bzw. abgegeben werden, wodurch mehr Analytionen hergestellt werden. Entsprechend wird dann eine erhöhte Anzahl von Analytionen anschließend massenanalysiert, wodurch eine Zunahme der Ionensignalintensität beobachtet wird.

[0039] Es ist ebenfalls aus [Fig. 1](#) ersichtlich, dass die Erhöhung des Stroms, der auf die Coronanadel der Ionenquelle aufgebracht wird, für hochpolare Proben (bspw. Reserpin) den gegenteiligen Effekt hat. Mit einer Zunahme des auf die Coronanadel aufgebrachten Stromes nimmt die Ionensignalintensität für Reserpin relativ schnell ab und verbleibt dann auf einem im Wesentlichen konstanten niedrigen Niveau bzw. Pegel. Im Gegensatz zu niedrigpolaren bis moderatpolaren Proben wird angenommen, dass relativ hochpolare Proben wie etwa Reserpin das Nebulisiererrohr in einem bereits geladenen Zustand verlassen, dies wahrscheinlich auf Grund von thermischen Ionisationseffekten. Die bereits geladenen Analytionen werden dann in wirksamer Weise durch das elektrische Feld, das aus der Spannung, die auf die Coronanadel aufgebracht wird, resultiert, retardiert. Die hochpolaren Analytionen werden daher durch das elektrische Feld, das durch die Coronanadel erzeugt wird, abgelenkt und dispergiert. Die Erhöhung des Potentials der Coronanadel (was als Konsequenz den aus der Coronanadel gezogenen Strom erhöhen kann), erhöht lediglich die Stärke des elektrischen

Feldes in der Region der Coronanadel und daher in der Region benachbart zu dem Ausgang des Nebulisiererrohres. Daher erhöht eine Erhöhung des Stromes, der auf die Coronanadel aufgebracht wird, lediglich das Niveau bzw. das Ausmaß der Retardation, Ablenkung und Dispergierung der geladenen Analytionen, die aus dem Nebulisiererrohr austreten. Als Ergebnis werden mit einer Zunahme bzw. Erhöhung des Coronastroms weniger Analytionen schließlich durch die Ionenabtafföffnung hindurchtreten und in den Hauptkörper des Massenspektrometers für eine anschließende Massenanalyse eintreten.

[0040] In Anbetracht der unterschiedlichen Reaktionen von niedrigpolaren bis moderatpolaren Analyten und hochpolaren Analyten auf den auf die Coronanadel aufgebrachten Strom, wie in [Fig. 1](#) gezeigt, bestand der herkömmliche Ansatz bei der Ionisation einer Mischung mit sowohl niedrigpolaren bis moderatpolaren Analyten und auch hochpolaren oder ionischen Analyten darin, entweder den auf die Coronanadel aufgebrachten Strom auf ein Kompromissniveau (bspw. 0,25 μA für das in [Fig. 1](#) dargestellte Beispiel) einzustellen, was in einer suboptimalen Ionisation für beide Arten von Analyten resultierte, oder alternativ darin, zwei unterschiedliche bzw. separate Akquisitionen durchzuführen, wobei eine erste Akquisition bei einer ersten Coronastromeinstellung durchgeführt wird, gefolgt von einer zweiten Akquisition, die bei einer zweiten, unterschiedlichen Coronastromeinstellung durchgeführt wird. Die herkömmlichen Ansätze führen daher entweder zu Ionensignalen, die nicht maximiert sind (wenn eine einzige Akquisition bei einem Kompromiss-Coronastrom durchgeführt wird), oder alternativ dazu, dass die Gesamtanalysezeit und der Probenverbrauch effektiv verdoppelt wird (wenn zwei separate Akquisitionen bei zwei unterschiedlichen Coronastromen durchgeführt werden).

[0041] [Fig. 2](#) zeigt die Ergebnisse eines 4-Kanal-Mehrfachreaktionsüberwachungsexperiments („MRM“), das unter Verwendung einer herkömmlichen APCI-Ionenquelle zusammen mit einem dreifach-Quadrupol-Massenspektrometer durchgeführt wurde. Insbesondere zeigt [Fig. 2](#) eine Überlagerung der Ionensignale, die von zwei unterschiedlichen Akquisitionen resultierten, in denen eine Mischung mit Verapamil, Corticosteron, Hydroxyprogesteron und Reserpin unter Verwendung einer Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie („LCMS“) analysiert wurde.

[0042] Wie von Fachleuten verstanden wird, wird in einem MRM-Experiment ein erster Massenfilter (bspw. ein Quadrupol-Stabsatz-Massenfilter) eingestellt, um Ausgangsionen bzw. Elternionen mit einem bestimmten (spezifischen) Masse-Ladungs-Verhältnis durchzulassen bzw. zu transmittieren. Die ausgewählten Ausgangsionen mit einem bestimmten Mas-

se-Ladungs-Verhältnis werden dann in eine Kollisions- oder Fragmentationszelle eingeführt, in der die Ausgangsionen zu Tochter- oder Fragmentationen fragmentiert werden. Ein zweiter Massenfilter (bspw. ein Quadrupol-Stabsatz-Massenfilter), der stromabwärts der Kollisions- oder Fragmentationszelle angeordnet ist, wird dann eingerichtet, die Tochter- oder Fragmentationen mit einem bestimmten (spezifischen) Masse-Ladungs-Verhältnis zu transmittieren.

[0043] Bei diesem und dem im Folgenden beschriebenen MRM-Experiment, wurden Verapamil-Ausgangsionen mit einem Masse-Ladungsverhältnis von 455,1 durch den ersten Massenfilter transmittiert und in einer Kollisions- oder Fragmentationszelle fragmentiert. Charakteristische Tochter- oder Fragmentationen mit einem Masse-Ladungsverhältnis von 165,1 wurden eingerichtet, um durch den zweiten Massenfilter transmittiert zu werden. Corticosteron-Ausgangsionen mit einem Masse-Ladungs-Verhältnis von 347,1 wurden durch den ersten Massenfilter transmittiert und in der Kollisions- oder Fragmentationszelle fragmentiert. Charakteristische Tochter- oder Fragmentationen mit einem Masse-Ladungsverhältnis von 329,1 wurden eingerichtet, um durch den zweiten Massenfilter transmittiert zu werden. Bydroxyprogesteron-Ausgangsionen mit einem Masse-Ladungs-Verhältnis von 331,1 wurden durch den ersten Massenfilter transmittiert und in der Kollisions- oder Fragmentationszelle fragmentiert. Charakteristische Tochter- oder Fragmentationen mit einem Masse-Ladungs-Verhältnis von 109,1 wurden eingerichtet bzw. angeordnet, um durch den zweiten Massenfilter transmittiert zu werden. Abschließend wurden Reserpin-Ausgangsionen mit einem Masse-Ladungs-Verhältnis 609,1 durch den ersten Massenfilter transmittiert und in der Kollisions- oder Fragmentationszelle fragmentiert. Charakteristische Tochter- oder Fragmentationen mit einem Masse-Ladungs-Verhältnis von 195,1 wurden eingerichtet bzw. angeordnet, um durch den zweiten Massenfilter transmittiert zu werden.

[0044] Ein erster experimenteller Lauf oder eine erste Akquisition wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten (einschließlich Säulengleichgewicht) durchgeführt, wobei während dieser Zeit die vier Analyte innerhalb einer Zeit von sieben Minuten elutierten und wobei ein Strom von 0,2 μA auf die Coronanadel aufgebracht wurde. Ein zweiter experimenteller Lauf oder eine zweite Akquisition wurde dann anschließend über einen weiteren Zeitraum von 20 Minuten (einschließlich Säulengleichgewicht) durchgeführt, wobei wiederum die vier Analyte innerhalb einer Zeit von sieben Minuten elutierten, wobei jedoch ein Strom von 5 μA auf die Coronanadel aufgebracht wurde. Die Analyte in der Reihenfolge ihrer Elutierung waren Verapamil, Corticosteron, Hydroxyprogesteron gefolgt schließlich von Reserpin. Verapamil und Reserpin sind hochpolare Analyte/Moleküle, wo-

hingegen Corticosteron und Hydroxyprogesteron moderatpolare Analyte/Moleküle sind.

[0045] Wie aus [Fig. 2](#) ersichtlich, ist die Differenz aus den resultierenden Ionensignalintensitäten, die für die zwei unterschiedlichen experimentellen Läufe oder Akquisitionen erhalten bzw. festgestellt wurden, relativ groß, insbesondere für das relativ hochpolare Analyt Verapamil. Wie ebenfalls aus [Fig. 2](#) ersichtlich nahm mit einer Erhöhung des Stroms, der in dem zweiten experimentellen Lauf oder der zweiten Akquisition auf die Coronanadel aufgebracht wurde, von 0,2 μA auf 5 μA , die Ionensignalintensität für die relativ hochpolaren Analyte Verapamil und Reserpin signifikant ab, während die Ionensignalintensität für die niedrigpolaren bis moderatpolaren Analyte Corticosteron und Hydroxyprogesteron zunahm.

[0046] Bei dieser herkömmlichen Technik unter Verwendung von zwei separaten experimentellen Läufen, bei denen unterschiedliche Ströme auf die Coronanadel aufgebracht werden, ist für jeden der zwei unterschiedlichen Typen (d. h. Polaritäten) von Analyten in einer Probe während dem einen oder dem anderen experimentellen Lauf eine ausreichend hohe Ionensignalintensität erzielbar. Da jedoch die Analyse effektiv wiederholt wird, während unterschiedliche Ströme auf die Coronanadel aufgebracht bzw. gegeben werden, ist die für die Analyse einer Probe benötigte Zeit unter Verwendung einer herkömmlichen Technik relativ lang. Bspw. kann die Gesamtanalysezeit für jedes Chromatogramm 20 Minuten einschließlich des Säulengleichgewichts betragen. Ferner erhöht die Wiederholung des experimentellen Laufs unter Aufbringung verschiedener Ströme auf die Coronanadel das Probenverbrauchsvolumen.

[0047] [Fig. 3](#) zeigt eine Ionenquelle zur Ionisation unter Atmosphärendruck gemäß einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Die Ionenquelle weist eine Coronaentladungskammer **1** auf, welche die Spitze einer Coronanadel **5** aufnimmt. Eine Reaktionskammer **2** ist stromabwärts der Coronaentladungskammer **1** vorgesehen, und ist über einen Durchgang oder eine Öffnung **6** in Kommunikation mit der Coronaentladungskammer **1**. Die Reaktionskammer **2** ist vorzugsweise benachbart zu der Coronakammer **1** innerhalb eines Gehäuses **14** angeordnet. Die Reaktionskammer **2** ist auch vorzugsweise in Kommunikation mit einer Quelle einer zu analysierenden Probe. Die Ionenquelle weist vorzugsweise einen Nebulisierfühler (bzw. -sonde) **12** auf. Der Nebulisierfühler **12** weist vorzugsweise einen pneumatischen Nebulisierer bzw. Nebelerzeuger **4** und ein erwärmtes Rohr **3** zum Erwärmen einer von dem Nebulisierer **4** gesprühten bzw. versprühten flüssigen Probe auf, um die Probe in einen Gaszustand für eine nachfolgende Ionisation und Massanalyse umzuwandeln. Die Reaktionskammer **2** ist vorzugsweise in der Region des Ausgangs des er-

wärmten Rohres **3** des Nebulisierfühlers **12** angeordnet.

[0048] Während des Betriebes der bevorzugten Ionenquelle wird eine Probe vorzugsweise auf die Ionenquelle gegeben, bspw. durch ein Chromatographiesystem. Die Probe wird vorzugsweise in in einem flüssigen Zustand auf den pneumatischen Nebulisierer **4** des Nebulisierfühlers **12** gegeben, und dann von dem Nebulisierer **4** versprüht und durch einen Gasstrom relativ hoher Geschwindigkeit, vorzugsweise Stickstoffgas, nebulisiert. Die Probenröpfchen, die sich bei dieser Nebulisierung ergeben, umfassen Mobilphasenlösungsmittel und Analyte. Diese treten vorzugsweise in das erwärmte Rohr ein und passieren dieses bzw. gehen durch dieses hindurch. Die nebulisierten Tröpfchen der Probenlösung werden vorzugsweise in dem erwärmten Rohr erwärmt, so dass die Probe aus dem flüssigen Zustand in die Gasphase umgewandelt wird. Nachdem die Probe in die Gasphase umgewandelt wurde, geht sie vorzugsweise in die Reaktionskammer über.

[0049] Reagenzionen werden in der Ionenquelle in einer Entladungsregion **1** erzeugt, welche vorzugsweise die Coronakammer **1** umfasst, die die Coronanadel oder den Coronastift **5** aufnimmt. Zur Erzeugung der Reagenzionen werden ein Reagenzglas wie etwa bspw. Stickstoff und ein Lösungsmittel wie etwa bspw. Methanol eingerichtet bzw. angeordnet, um in die Coronakammer **1** über einen Gaseinsatz **9** zu strömen. Die auf die Coronanadel **5** aufgebrachte Spannung (bspw. ~ 3 kV) erzeugt vorzugsweise eine Coronaentladung in der Coronakammer **1**, die zu Ionisierung von Molekülen in dem Reagenzgas dient. Als Ergebnis wird eine Population von stabilen Reagenzionen innerhalb der Umgebung bzw. der Nachbarschaft der Spitze der Coronanadel **5** gebildet. Die Polarität der auf die Coronanadel **5** aufgebrachten Spannung ist vorzugsweise für eine positive Ionanalyse positiv und vorzugsweise für eine negative Ionanalyse negativ. Die in der Coronakammer **1** erzeugten Reagenzionen werden dann vorzugsweise von der Coronakammer **1** in die Reaktionskammer **2** über die Öffnung bzw. den Durchgang **6**, der bzw. die die zwei Kammer **1**, **2** miteinander verbindet, vorzugsweise durch den Fluss eines Reagenzgas durch die Coronakammer **1** transmittiert.

[0050] Die aus der Coronakammer **1** in die Reaktionskammer **2** sich bewegenden bzw. passierenden Reagenzionen vermischen sich und Wechselwirken vorzugsweise mit der gasförmigen Probe, die aus dem erwärmten Rohr **3** austritt. Die Reagenzionen werden vorzugsweise Gasphasen-Ionen-Molekül-Wechselwirkungen mit irgendwelchen Analytmolekülen in der gasförmigen Probe innerhalb der Reaktionskammer **2** unterzogen. Diese Ionen-Molekül-Wechselwirkungen führen bei wenigstens einigen der Reagenzionen dazu, dass diese eine geladene

Spezies auf ein Analytmolekül übertragen, so dass die Analytmoleküle vorzugsweise ionisiert werden, und die Reagenzionen vorzugsweise neutralisiert werden.

[0051] In der bevorzugten Ausführungsform passieren irgendwelche bzw. beliebige niedrigpolare bis moderatpolare Analyte, die in der zu analysierenden Probe vorliegen, durch das erwärmte Rohr hindurch und in die Reaktionskammer **2**, dies im Wesentlichen als neutrale Analytmoleküle.

[0052] Im Gegensatz hierzu treten relativ hochpolare oder ionische Analyte, die in der Probe anwesend sein können, vorzugsweise aus dem erwärmten Rohr **3** aus und treten bereits als Ionen in die Reaktionskammer **2** ein, d. h. die hochpolaren oder ionischen Analyte sind bereits ionisiert (höchstwahrscheinlich durch eine thermische Ionisation), bevor sie Reagenzionen in der Reaktionskammer **2** begeben.

[0053] Irgendwelche neutralen Analytmoleküle, die aus dem erwärmten Rohr **3** austreten und in die Reaktionskammer **2** eintreten, werden vorzugsweise Interaktionen bzw. Wechselwirkungen mit den Reagenzionen unterzogen bzw. ausgesetzt, und werden so ionisiert, so dass wenigstens einige, vorzugsweise sämtliche der Analyte in der Probe ionisiert werden. Die resultierenden Analytionen, andere Partikel und Gas in der Reaktionskammer **2** tritt dann bzw. treten dann vorzugsweise über einen Auslassdurchgang oder Port **11** aus der Reaktionskammer **2** aus, vorzugsweise unter dem Einfluss sowohl eines Gasstroms, der aus dem erwärmten Rohr **3** austritt, als auch des Gasstroms, der durch die Coronakammer **1** strömt, der auch in die Reaktionskammer **2** passiert bzw. einströmt.

[0054] Bei einer bevorzugten Ausführungsform fließen das Gas und Ionen, die über den Durchgang oder die Öffnung **11** aus der Reaktionskammer **2** austreten, in eine Region benachbart zu einem Ionenabstastkonus mit einer Ionenabstastöffnung **7**. Die Ionenabstastöffnung **7** ist vorzugsweise achsenfern bzgl. der Achse des Durchgangs oder der Öffnung **11** angeordnet, so dass das Gas oder Ionen, die aus dem Durchgang oder der Öffnung **11** austreten, vorzugsweise nicht direkt durch die Ionenabstastöffnung **7** strömen. Wenigstens eine Elektrode ist vorzugsweise in der Region der Ionenabstastöffnung **7** angeordnet, um ein elektrisches Feld bereitzustellen, das wenigstens einige der Analytionen durch die Ionenabstastöffnung **7** und in den Hauptkörper des Massenspektrometers ablenkt (oder weniger vorzugsweise anzieht). Eine Schieber Elektrode **8** kann bspw. im Wesentlichen entgegengesetzt zu der Ionenabstastöffnung **7** angeordnet sein, so dass das Gas und die Ionen, die aus dem Durchgang oder der Öffnung **11** austreten, zwischen der Schieber Elektrode **8** und der Ionenabstastöffnung **7** strömen. In einer bevorzugten

Ausführungsform bewirkt die Schieber Elektrode **8**, dass wenigstens einige der aus dem Durchgang oder der Öffnung **11** austretenden Ionen in und durch die Ionenabstastöffnung **7** abgelenkt werden. Vorzugsweise lenkt die Schieber Elektrode **8** wenigstens einige der Ionen, die aus dem Durchgang oder der Öffnung **11** auftreten, im Wesentlichen in rechten Winkeln bzgl. der Achse des Durchgangs oder der Öffnung **11** ab. Die Anordnung der Ionenabstastöffnung **7** und die Bereitstellung einer Schieber Elektrode **8** ermöglicht daher, dass wenigstens einige Ionen in und durch die Ionenabstastöffnung **7** für eine nachfolgende Massenanalyse geleitet werden, wobei neutrale Moleküle und Gase nicht darin unterstützt werden, durch die Ionenabstastöffnung **7** hindurchzugehen bzw. diese zu passieren. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Spannung, die auch die Schieber Elektrode **8** aufgebracht wird, im Bereich von 0 bis 300 Volt.

[0055] In einer weniger bevorzugten Ausführungsform kann die Schieber Elektrode **8** weggelassen werden, und die Ionenabstastöffnung **7** und der Durchgang oder die Öffnung **11** kann so angeordnet sein, dass die Achse des Durchgangs oder der Öffnung **11** im Wesentlichen coaxial bzgl. der Achse der Ionenabstastöffnung **7** ist. In dieser Ausführungsform kann wenigstens eine zusätzliche Elektrode (nicht dargestellt) bereitgestellt sein, um wenigstens einige der Ionen in und durch die Ionenabstastöffnung **7** zu fokussieren oder zu richten.

[0056] Durch die Ionenabstastöffnung **7** passierendes Gas kann vorzugsweise in das Volumen einer ersten Vakuumkammer, die vorzugsweise eine Auslassöffnung zur Ausgabe des Gases aufweist, expandieren. Die Ionen passieren dann vorzugsweise von der ersten Vakuumkammer in einen Massenanalysator zur Massenanalyse. Der vollständige Vorgang der Erzeugung von Analytionen, wie er oben beschrieben wurde, findet vorzugsweise bei oder nahe bei Atmosphärendruck statt.

[0057] [Fig. 4](#) zeigt, wie die Ionensignalintensität mit dem auf die Coronanadel **5** einer bevorzugten Doppelkammer-Ionenquelle für das moderatpolare Analyt Corticosteron und für das relativ hochpolare oder ionische Analyt Reserpin variiert. Es kann gesehen werden, dass die für Corticosteron unter Verwendung der bevorzugten Ionenquelle beobachtete Signalintensität relativ schnell bzw. mit einer relativ hohen Rate ansteigt, und dann bei einer relativ konstanten Ionensignalintensität abflacht bzw. saturiert, während der auf die Coronanadel aufgebraachte Strom erhöht wird. Diese Variation der Ionensignalintensität mit dem auf die Coronanadel **5** aufgebraachten Strom für Corticosteron weist einige Ähnlichkeiten zu der Reaktion auf, die bei Verwendung einer herkömmlichen Ionenquelle, wie sie in [Fig. 1](#) gezeigt ist, erhalten wird. Bezüglich Reserpin kann festgestellt werden, dass mit einer Zunahme des auf die Coronanadel der

bevorzugten Ionenquelle aufgebrachten Stroms die Ionensignalintensität für Reserpin im Wesentlichen konstant bleibt (innerhalb experimenteller Fehlergrenzen), und sie auf keinen Fall einen signifikanten Abfall zeigt, wenn der Coronastrom erhöht wird. Diese verbesserte Reaktion ist im direkten Gegensatz zu der Reaktion, die unter Verwendung einer herkömmlichen Ionenquelle, wie sie in [Fig. 1](#) gezeigt wurde, erhalten wurde. Die Ionensignalintensität für Reserpin zeigt keinen Anstieg mit einem Anstieg des auf die Coronanadel aufgebrachten Stromes, dies auf Grund der Tatsache, dass Reserpin anscheinend zum Zeitpunkt, zu dem es in die Reaktionskammer **2** eintritt, hochionisiert ist. Eine Zunahme des auf die Coronanadel aufgebrachten Stroms zur Erhöhung der Anzahl der erzeugten Reagenzionen erzeugt daher nicht eine signifikant höhere Anzahl von Analytionen im Falle eines hochpolaren Analyts.

[0058] Die für Reserpin unter Verwendung der bevorzugten Ionenquelle erhaltene Ionensignalintensität zeigt, dass die nachteiligen Effekte, die mit herkömmlichen APCI-Ionenquellen beim Ionisieren von hochpolaren oder ionischen Analyten beobachtet wurden, die von dem elektrischen Feld verursacht wurden, das durch die Coronanadel erzeugt wird, im Wesentlichen vermieden werden können, wenn eine Ionenquelle gemäß der bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet wird. Entsprechend leidet die bevorzugte Ionenquelle nicht an dem Problem, dass Analytionen auf Grund der Effekte des Coronaentladungsprozesses defokussiert oder dispergiert werden.

[0059] Gemäß der bevorzugten Ausführungsform passiert die die Analyte umfassende Gasprobe die Reaktionskammer **2**, ohne wesentlich durch das elektrische Feld, das durch das relativ hohe Potential, das bevorzugt auf die Coronanadel **5**, die in der benachbarten bzw. nahen Coronakammer **1** angeordnet ist, gegeben wird, beeinflusst zu werden. Die relativ hochpolaren Analyte, die typischerweise in die Reaktionskammer **2** als Ionen eintreten, sind daher vorzugsweise in der Ionenquelle nicht signifikant retardiert oder dispergiert auf Grund des durch die Coronanadel **5** erzeugten elektrischen Feldes. Da Ionen von relativ hochpolaren Analyten in der bevorzugten Ionenquelle nicht dispergiert werden, können Sie in die Ionenabstastöffnung **7** übertragen werden, die bevorzugt stromabwärts der Reaktionskammer **2** angeordnet ist, um einer anschließenden Massenanalyse mit einer erhöhten Effizienz unterzogen zu werden. Die Ionensignalintensität für relativ hochpolare Analyte wird daher verglichen mit der Ionensignalintensität, die unter Verwendung einer herkömmlichen Ionenquelle erhalten wird, erhöht. Dies ist insbesondere vorteilhaft, da hieraus folgt, dass relativ hohe Ionensignalintensitäten erhalten werden können sowohl für hochpolare oder ionische Analyte als auch für niedrigpolare bis moderatpolare Analyte, während

ein konstanter Strom auf die Coronanadel **5** (bspw. 5 μA) aufgebracht wird. Daher kann ein einziger experimenteller Lauf gefahren werden, bei dem ausreichend hohe Ionensignalintensitäten für sämtliche Analyte in der Probe unabhängig von ihrer Polarität erhalten werden können. Entsprechend ist die Zeit, die zur Analyse der Probe benötigt wird, und das Volumen der Probe, das zur Durchführung der Analyse benötigt wird, signifikant reduziert verglichen mit herkömmlichen APCI-Ionenquellen.

[0060] [Fig. 5](#) zeigt eine Überlagerung der Ionensignalintensitäten als Funktion der Zeit für zwei separate Flüssigchromatographie-Massenspektreal-MRM-Analysen ("LC/MS") einer Probe mit vier unterschiedlichen Analyten unter Verwendung einer Ionenquelle gemäß der bevorzugten Ausführungsform. Die vier unterschiedlichen Analyte und das 4-Kanal-MRM-Experiment entsprechen bzw. entspricht im Wesentlichen dem oben in Bezug auf [Fig. 2](#) beschriebenen. Aus einem Vergleich der [Fig. 2](#) und [Fig. 5](#) ist ersichtlich, dass wie mit den Ionensignalintensitäten, die bei Erzeugung von Ionen unter Verwendung einer herkömmlichen Ionenquelle erhalten werden, bei Verwendung der bevorzugten Ionenquelle signifikant unterschiedliche Ionensignalintensitäten für niedrigpolare bis moderatpolare Analyte (bspw. Corticosteron und Hydroxyprogesteron) erhalten werden, wenn relativ niedrige und relativ hohe Ströme auf die Coronanadel aufgebracht werden (bspw. 0,2 μA bzw. 5 μA). Die Zunahme der Ionensignalintensität für niedrigpolare bis moderatpolare Analyte in Reaktion auf die Zunahme des Stromes, der auf die Coronanadel aufgebracht wird, entspricht einer Zunahme in der Anzahl der Reagenzionen, die in der Coronakammer **1** erzeugt werden. Entsprechend gibt es eine erhöhte Anzahl von Analyt-Molekül-Reagenzionen-Wechselwirkungen in der Reaktionskammer **2**, was zu einer höheren Anzahl erzeugter Analytionen führt, wobei diese anschließend massenanalytisch analysiert werden.

[0061] Im Gegensatz zu den Ionensignalintensitäten, die unter Verwendung einer herkömmlichen Ionenquelle erhalten werden, variierten die Ionensignalintensitäten, die für die relativ hochpolaren Analyte Verapamil und Reserpin unter Verwendung der bevorzugten Ionenquelle festgestellt wurden, relativ wenig, wenn der auf die Coronanadel **5** aufgebrachte Strom von 0,2 μA auf 5 μA erhöht wurde. Tatsächlich war kaum eine merkliche Reduzierung der Intensität für Reserpin festzustellen, wenn der Coronastrom von 0,2 μA auf 5 μA erhöht wurde. Vorteilhafterweise sind, wenn der auf die Coronanadel aufgebrachte Strom relativ hoch gehalten wird (d. h. 5 μA), die für Verapamil und Reserpin festgestellten Ionensignalintensitäten signifikant höher, wenn die bevorzugte Ionenquelle verwendet wird, dies verglichen mit einer herkömmlichen Ionenquelle.

[0062] Es sei daher darauf hingewiesen, dass wenn

die Ionenquelle gemäß der bevorzugten Ausführungsform verwendet wird, und ein relativ hoher bzw. großer Coronastrom (bspw. 5 μA) auf die Coronanadel aufgebracht wird, eine relativ hohe Signalintensität sowohl für relativ hochpolare als auch für niedrigpolare bis moderatpolare Analyte erhalten werden kann. Dies entbindet von der Notwendigkeit, die Coronanadel der Ionenquelle mit zwei separaten Akquisitionen bei unterschiedlichen Strömen zu betreiben. Entsprechend können Proben mit sowohl niedrigpolaren bis moderatpolaren Analyten als auch hochpolaren Analyten in einem einzigen experimentellen Lauf analysiert werden, wobei ein moderater bis hoher Strom (bspw. 3 bis 10 μA) auf die Coronanadel **5** aufgebracht wird. Diese einzige Akquisition ist vorteilhaft, da sowohl die Gesamtanalysezeit und der Probenverbrauch bzw. das Probenverbrauchsvolumen verglichen mit herkömmlichen Techniken signifikant reduziert sind.

[0063] Die bevorzugte Atmosphärendruck-Ionisations-Ionenquelle ist ferner gegenüber herkömmlichen Ionenquellen vorteilhaft, da der Probengasfluss derart angeordnet bzw. ausgebildet ist, dass Analyte, involatile Teilchen und andere Kontaminanten in dem Probengas nicht an der Coronanadel **5** vorbeiströmen. In dem Probengasfluss bzw. -strom vorhandenes Material wird daher nicht auf der Spitze der Coronanadel **5** abgelagert, so dass der Betrieb der Coronanadel **5** bei der Verwendung nicht verschlechtert wird. Die bevorzugte Ionenquelle weist daher auch eine signifikant verbesserte langfristige Stabilität verglichen mit herkömmlichen Anordnungen auf. Die bevorzugte Ionenquelle vermindert auch den Übertrag von Tuning-Komponenten und ermöglicht die Bildung von Reagenzionen, die unabhängig von ihrer mobilen Phase bzw. Mobilphase sind, dies unter der Voraussetzung, dass die Reaktionsthermodynamik zugelassen wird.

[0064] [Fig. 6](#) zeigt eine Ionenquelle gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform. Diese Ausführungsform ist im Wesentlichen ähnlich der Ausführungsform, die unter Bezugnahme auf [Fig. 3](#) dargestellt und beschrieben wurde, bis auf die Tatsache, dass der Nebulisierfühler **13** einen pneumatisch unterstützten Elektrospray-Nebulisierer **10** und ein erwärmtes Rohr **3** aufweist. Gemäß dieser Ausführungsform ist das erwärmte Rohr **3** vorzugsweise gederet, und der Elektro-Spray-Nebulisierer **10** wird vorzugsweise auf einem relativ hohen Potential (bspw. 3 kV) bezüglich des erwärmten Rohres gehalten. Vorteilhafterweise ionisiert der pneumatisch unterstützte Elektrospray-Nebulisierfühler relativ hochpolare Analyte, die in der Probe vorhanden sind, mit einer verglichen mit dem pneumatischen Nebulisierer **12**, wie er in [Fig. 3](#) gezeigt ist, erhöhten Effizienz. Vorzugsweise werden wahrscheinlich im Wesentlichen sämtliche hochpolare Analyte durch den pneumatisch unterstützten Elektrospray-Nebulisierer **13**

ionisiert, bevor sie in und durch die Reaktionskammer **2** passieren.

[0065] Niedrigpolare bis moderatpolare Analyte, die ggf. nicht in wirksamer Weise durch den pneumatisch unterstützten Elektrospray-Nebulisierer **13** ionisiert werden, werden vorzugsweise von der flüssigen Phase in die Glasphase durch den Elektrospray-Nebulisierer **10** in Kombination mit dem erwärmten Rohr **3** umgewandelt. Die niedrigpolaren bis moderatpolaren Analyte treten dann aus dem erwärmten Rohr **3** aus, und werden in der Reaktionskammer **2** durch Molekül-Ionen-Reaktionen mit Reagenzionen, die in der Coronakammer **1** erzeugt sind, ionisiert, und in die Reaktionskammer **2** weitergeleitet. Diese Ausführungsform bildet die Basis einer Elektrospray-Ionisations-/Atmosphärendruck-Chemische-Ionisations-Ionenquelle ("ESI/APCI"), die einen breiten Bereich von Zusammensetzungsclassen ionisieren kann, und insbesondere zur Verwendung über einen breiten Bereich von Flüssigchromatograph-Flussraten ("LC") mit einer hohen Effizienz geeignet ist.

Patentansprüche

1. Ionenquelle für ein Massenspektrometer mit: einer Sprühvorrichtung zum Sprühen einer Probe und zum Bewirken, dass die Probe Tröpfchen bildet; einem erwärmten Rohr, auf das wenigstens einige der Tröpfchen, die durch die Sprühvorrichtung gebildet wurden, auftreffen, einer Entladungsregion mit einer Entladungsvorrichtung, die in der Entladungsregion angeordnet ist; und einer Reaktionsregion; wobei die Ionenquelle derart ausgebildet ist, dass in der Entladungsregion erzeugte Reagenzionen von der Entladungsregion in die Reaktionsregion übertreten, und wobei das erwärmte Rohr Analytmoleküle und/oder Analytionen in die Reaktionsregion abgibt, wobei die Ionenquelle derart ausgebildet ist, dass Ionen in der Reaktionsregion von einem elektrischen Feld, das durch die Entladungsvorrichtung in der Entladungsregion erzeugt wird, abgeschirmt sind, und wobei die Reaktionsregion eine feldfreie Region aufweist.

2. Ionenquelle nach Anspruch 1, bei der die Entladungsregion eine Entladungskammer aufweist.

3. Ionenquelle nach Anspruch 1 oder 2, bei der die Entladungsvorrichtung eine Coronaentladungsvorrichtung aufweist.

4. Ionenquelle nach Anspruch 3, bei der die Coronaentladungsvorrichtung eine Coronanadel oder Coronaspitze aufweist.

5. Ionenquelle nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei der die Reaktionsregion eine Reaktionskammer aufweist.

6. Ionenquelle nach einem der vorstehenden Ansprüche, ferner mit einem Durchgang oder einer Öffnung, der bzw. die die Entladungsregion mit der Reaktionsregion verbindet, wobei in der Entladungsregion erzeugte Reagenzionen aus der Entladungsregion in die Reaktionsregion über den Durchgang oder die Öffnung übertreten.

7. Ionenquelle nach Anspruch 6, ferner mit einem Gehäuse, das die Entladungsregion, die Reaktionsregion und den Durchgang oder die Öffnung einschließt.

8. Ionenquelle nach einem der vorstehenden Ansprüche, ferner mit einem Gaseinlass, der stromaufwärts der Entladungsregion angeordnet ist, wobei der Gaseinlass ein Reagenzgas aufnimmt, welches auf die Entladungsregion gegeben wird.

9. Ionenquelle nach einem der vorstehenden Ansprüche, ferner mit einem Gasauslass, der stromabwärts der Reaktionsregion angeordnet ist, wobei der Gasauslass Gas und/oder Analytationen abgibt.

10. Ionenquelle nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei der die Ionenquelle eine Atmosphärendruck-Ionisations-Ionenquelle ist.

11. Ionenquelle nach Anspruch 10, bei der die Ionenquelle eine Atmosphärendruck-Chemische-Ionisationsionenquelle ist.

12. Ionenquelle nach einem der vorstehenden Ansprüche, ferner mit Mitteln zur Bereitstellung eines nebulisierenden Gases zum weiteren Vernebeln der Tröpfchen, die durch die Sprühhvorrichtung gebildet wurden.

13. Ionenquelle nach einem der vorstehenden Ansprüche, ferner mit einem pneumatischen Nebulisierer.

14. Ionenquelle nach einem der Ansprüche 1 bis 12, ferner mit einem pneumatisch unterstützten Elektrospray-Nebulisierer.

15. Massenspektrometer mit einer Ionenquelle nach einem der vorstehenden Ansprüche.

16. Massenspektrometer nach Anspruch 15, bei dem das Massenspektrometer ferner eine Ionenabtaöffnung aufweist.

17. Massenspektrometer nach Anspruch 16, ferner mit wenigstens einer Elektrode, die entgegengesetzt oder benachbart zu der Ionenabtaöffnung angeordnet ist, so dass wenigstens einige Ionen in Richtung der Ionenabtaöffnung abgelenkt, angezogen, gerichtet oder zurückgewiesen werden.

18. Massenspektrometer nach einem der Ansprüche 15, 16 oder 17, bei der die Ionenquelle mit einem Gaschromatographen verbunden ist.

19. Massenspektrometer nach einem der Ansprüche 15, 16 oder 17, bei der die Ionenquelle mit einem Flüssigchromatographen verbunden ist.

20. Massenspektrometer nach einem der Ansprüche 15 bis 19, ferner mit einem Massenanalysator, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus: (i) Flugzeit-Massenanalysator; (ii) Quadrupol-Massenanalysator; (iii) Penning-Massenanalysator; (iv) Fouriertransformations-Ionenzyklotronresonanz-Massenanalysator ("FTICR"); (v) 2D- oder Linear-Quadrupol-Ionenfalle; (vi) Paul- oder 3D-Quadrupol-Ionenfalle; und (vii) Magnetsektor-Massenanalysator.

21. Verfahren zur Herstellung von Ionen mit folgenden Schritten:
 Sprühen einer Probe mittels einer Sprühhvorrichtung und Bewirken, dass die Probe Tröpfchen bildet;
 Bereitstellung eines erwärmten Rohres, auf das wenigstens einige der Tröpfchen, die durch die Sprühhvorrichtung gebildet wurden, auftreffen;
 Bereitstellung einer Entladungsregion mit einer Entladungsvorrichtung, die in der Entladungsregion angeordnet ist, und einer Reaktionsregion mit einer feldfreien Region;
 Erzeugung von Reagenzionen in der Entladungsregion und Überführen der Reagenzionen von der Entladungsregion in die Reaktionsregion; und
 Überführen von Analytmolekülen und/oder Analytationen von dem erwärmten Rohr in die Reaktionsregion, wobei Ionen in der Reaktionsregion von einem elektrischen Feld, das durch die Entladungsvorrichtung in der Entladungsregion erzeugt ist, abgeschirmt werden.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

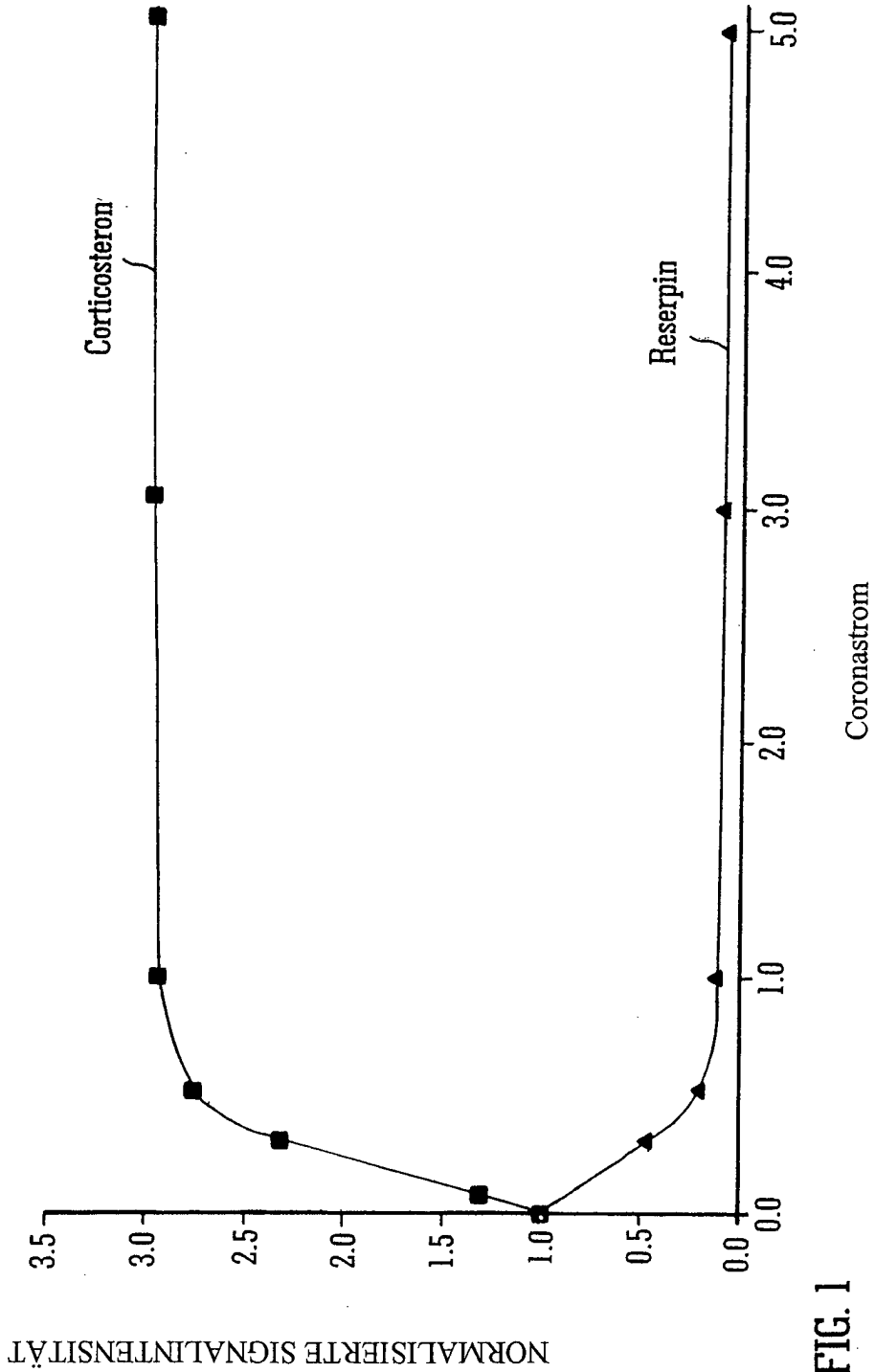


FIG. 1
STAND DER TECHNIK

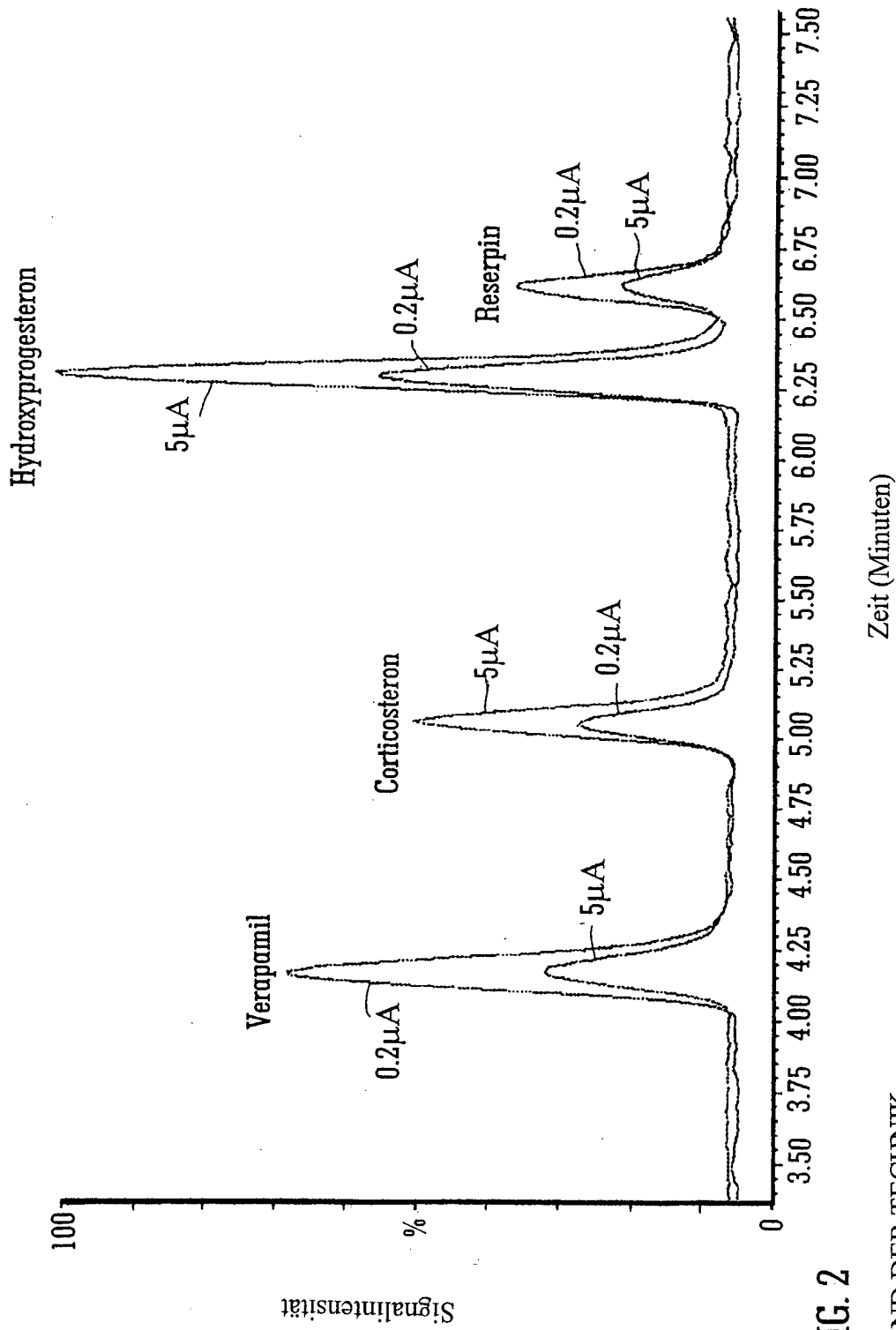


FIG. 2

STAND DER TECHNIK

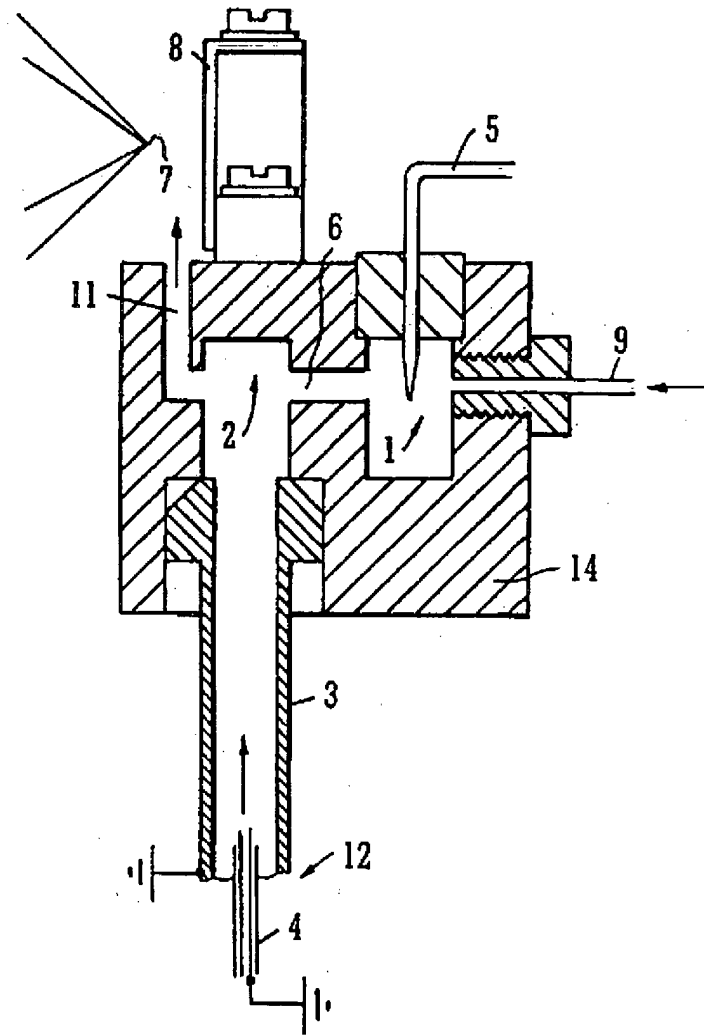


FIG. 3

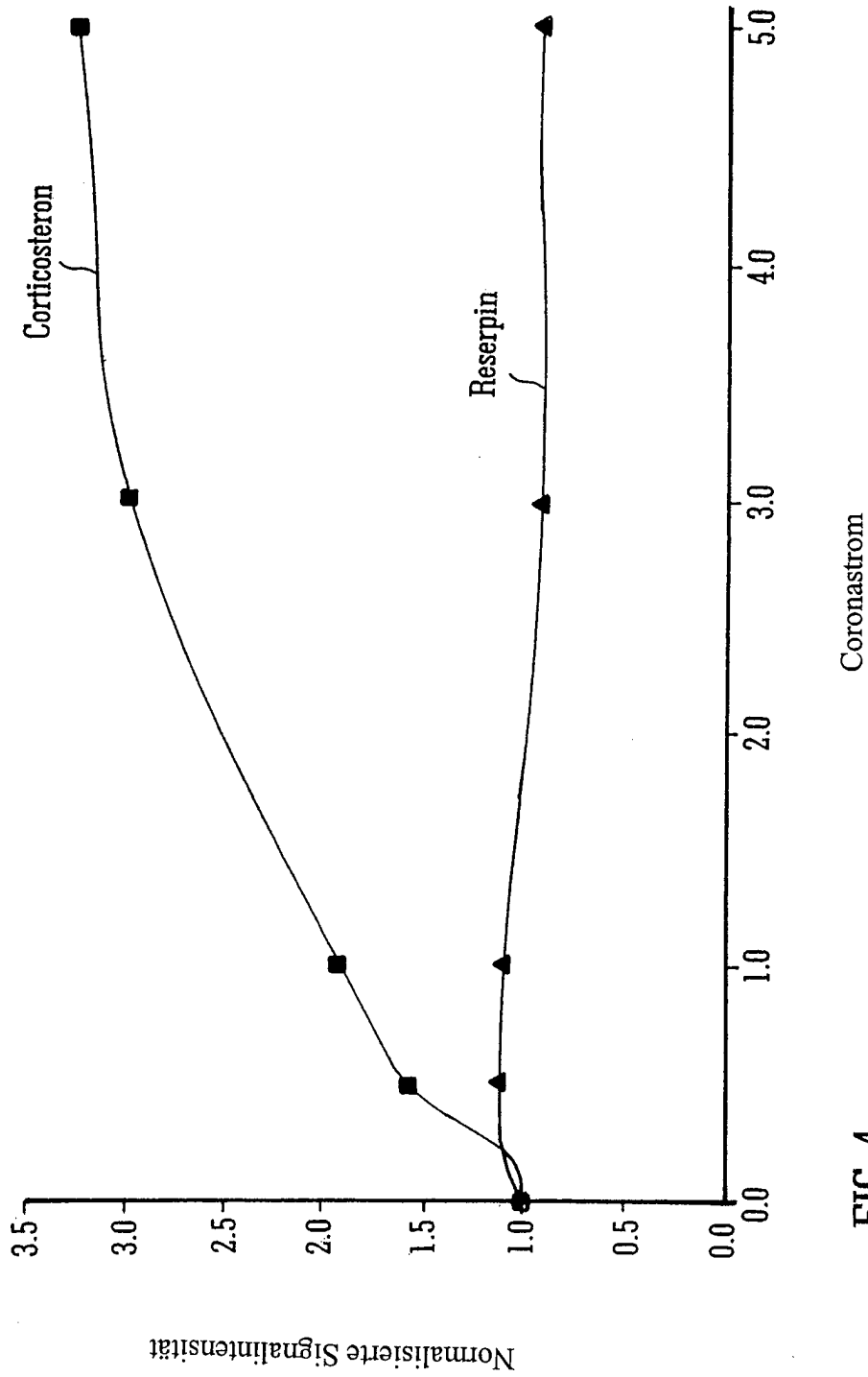


FIG. 4

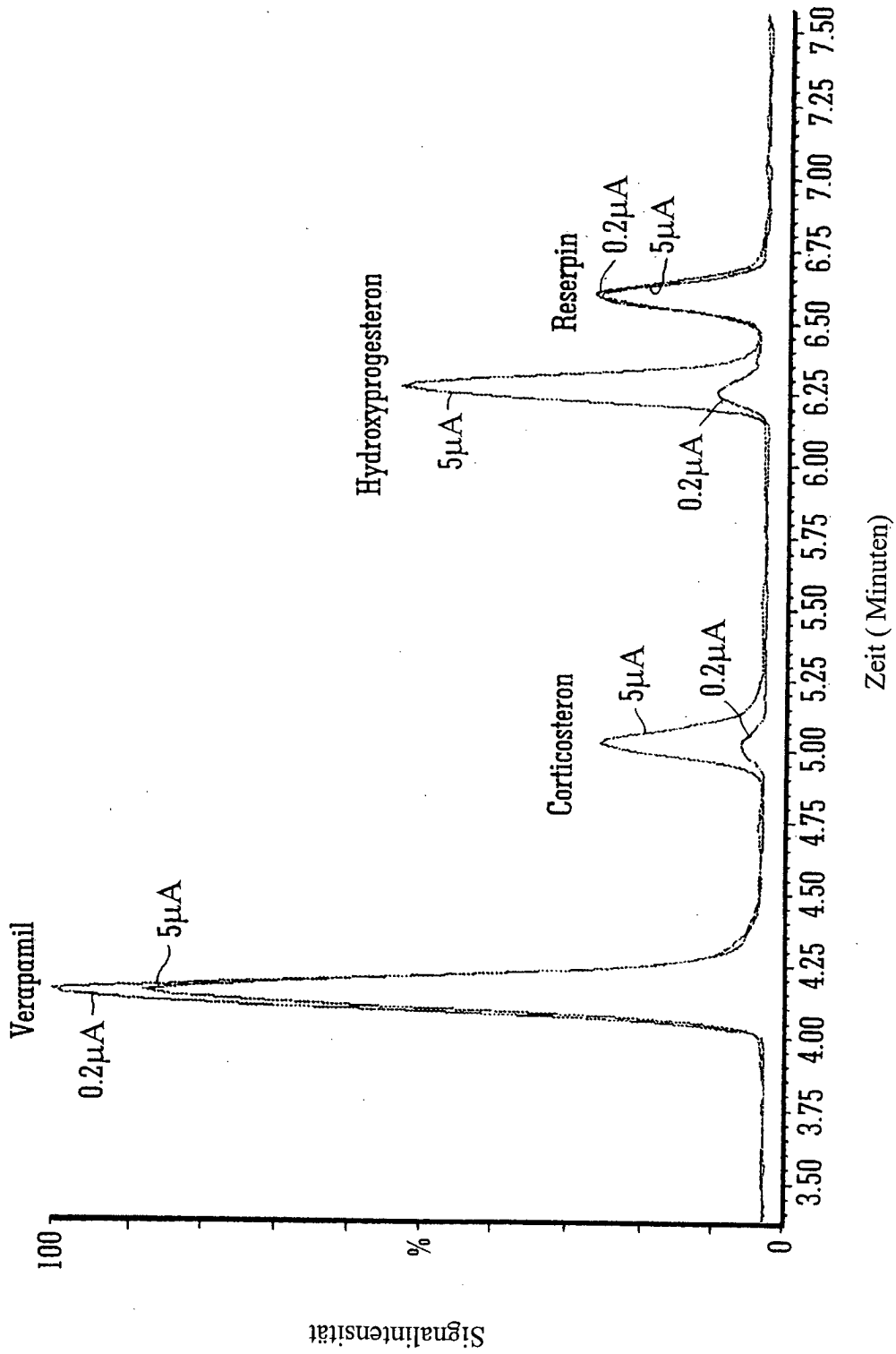


FIG. 5

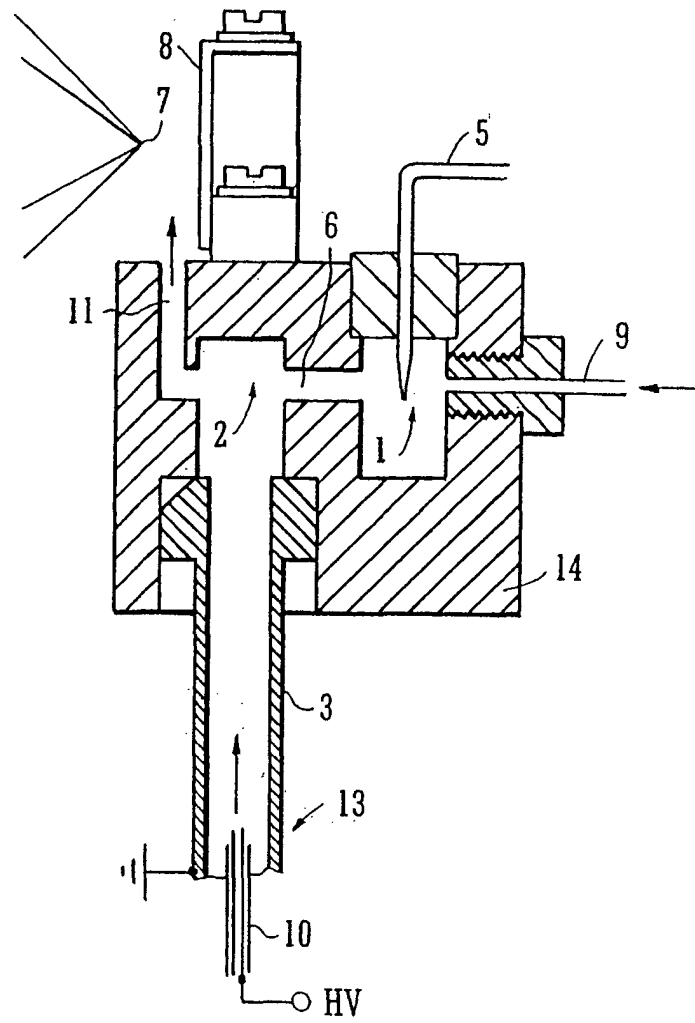


FIG. 6