(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105247652 B
(45)授权公告日 2017.05.31

(21)申请号 201480029914.9

(22)申请日 2014.06.27

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105247652 A

(43)申请公布日 2016.01.13

(30)优先权数据
2013-160931 2013.08.02 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2014/067095 2014.06.27

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/015965 JA 2015.02.05

(73)专利权人 株式会社日立高新技术
地址 日本东京都

(72)发明人 照井康 吉江正树

(74)专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243
代理人 张敬强 严星铁

(51)Int.Cl.
H01J 49/10(2006.01)
G01N 27/62(2006.01)

审查员 赵芳

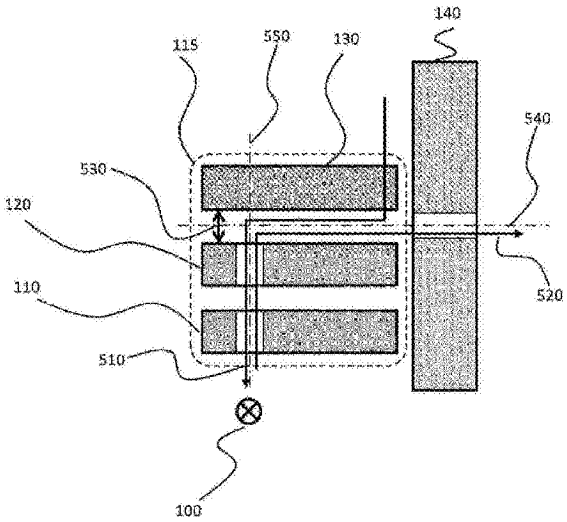
权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54)发明名称

质量分析装置

(57)摘要

本发明提供质量分析装置。在能够与液相色谱仪连接的质量分析装置中，以稳健性的提高、灵敏度提高、维护性的提高为目的。本发明的质量分析装置具备：离子源(100)；质量分析部；具有相对于向质量分析装置导入离子的轴(540)能够从正交方向导入离子的入口的作为电极的多个平板(115)；设于上述质量分析部与上述多个平板之间的细孔部件(140)；以及相对于上述多个平板使气体向与离子导入方向相反的一侧流动的机构，上述多个平板(115)配置于大气压下，上述多个电极被设定为比室温高的温度。



CN 105247652 B

1.一种质量分析装置,其特征在于,具备:

离子源;

质量分析部;

具有相对于向质量分析装置导入离子的轴能够从正交方向导入离子的入口的作为电极的多个平板;

设于上述质量分析部与上述多个平板之间的细孔部件;以及

相对于上述多个平板使气体向与离子导入方向相反的一侧流动的机构,

上述多个平板配置于大气压下,并且上述电极被设定为比室温高的温度,

上述多个平板中的两张平板配置为其间隙与设于细孔部件的细孔对置,并且细孔的直径比两张平板的间隔小。

2.根据权利要求1所述的质量分析装置,其特征在于,

两张平板的间隔为2mm以下。

3.根据权利要求1所述的质量分析装置,其特征在于,

使气体流动的机构的气体的流量为2.0L/min以下。

4.根据权利要求1所述的质量分析装置,其特征在于,

上述多个平板的电极温度为250℃以下。

5.一种质量分析装置,其特征在于,具备:

离子源;

质量分析部;

具有相对于向质量分析装置导入离子的轴能够从正交方向导入离子的入口的作为电极的多个平板;以及

设于上述质量分析部与上述多个平板之间的细孔部件,

上述多个平板中的两张平板配置为其间隙与设于细孔部件的细孔对置,并且细孔的直径比两张平板的间隔小,

上述多个平板随着从离子源侧向质量分析部侧接近,所施加的直流电压的绝对值变小或者与一个离子源侧的平板相同。

6.一种质量分析装置,其特征在于,具备:

离子源;

质量分析部;

具有相对于向质量分析装置导入离子的轴能够从正交方向导入离子的入口的作为电极的多个平板;以及

设于上述质量分析部与上述多个平板之间的细孔部件,

上述多个平板中的两张平板配置为其间隙与设于细孔部件的细孔对置,对上述两张平板中的至少一个平板施加正成分和负成分非对称的RF电压。

7.根据权利要求6所述的质量分析装置,其特征在于,

非对称的RF电压的振幅根据液相色谱仪所使用的溶剂和测定对象的试料而不同。

质量分析装置

技术领域

[0001] 本发明涉及能够与液相色谱仪连接的质量分析装置。

背景技术

[0002] 液相色谱仪(LC)是在进行有机化学的研究、开发时所必需的分析装置，极多被导入大学的研究室、化工企业的实验室等中。在自然界，单一成分的物质几乎不存在，绝大多数是复杂的成分的混合物。液相色谱仪是能够以液体为测定试料、且将复杂的成分分离为每个单一成分的装置。通过分离为单一成分，能够进行每个成分的存在量、特定成分的抽出、脱离。上述成分的检测中，要测定的试料种类也会较多，从而液相色谱仪用的检测器也多种多样。仅仅应用了代表性的光技术的检测器，就存在紫外线检测器、可视检测器、二极管阵列检测器、示差折射率检测器、电导率检测器、荧光检测器、化学发光检测器等。

[0003] 并且，由液相色谱仪分离出的成分的分子量测定中使用质量分析装置(MS)。结合有液相色谱仪和质量分析仪的装置被称作液相色谱质量分析装置(LC/MS)。质量分析装置使试料溶液离子化，并将上述离子向成为真空状态的装置内导入。利用电、磁的作用，根据质量电荷比(m/z)而分离离子，并分别进行检测。从而得到以质量电荷比为横轴、以检测强度为纵轴的质谱。由于直接检测带电的成分(离子)分子，所以与使用了光技术的检测器比较，灵敏度较高。另外，由于能够进行分子量的测定，所以具有能够决定成分的构造这一优异的特点。因此，液相色谱质量分析装置在医药品的开发、品质管理、环境测定、食品等极宽的领域中使用。最近，根据从生物标记物探索得到的认识，从血中生物标记物的测定、遗传信息生成的蛋白质的测定、细胞内的修饰后蛋白质的构造解析等受到注目。

[0004] 液相色谱质量分析装置的使用环境也从大学、企业的研究室扩展至医院的临床检查室等，从质量分析法的专家所使用的装置向其它领域的专家所利用的装置变化。因此，需求当然具备作为质量分析法的特点之一的高灵敏度、并且更加简便、耐久性高的装置、能够简单地进行维护的装置。

[0005] 质量分析装置大概分为主要进行定量分析的装置和主要进行定性分析的装置。主要进行定量分析的代表性的质量分析装置中，有在装置内具有多个四极质谱仪的三联四极质量分析装置(以下记载为Triple-QMS)。Triple-QMS因能够连续地检测测定试料中的特定离子这一特点而定量分析性能较高。另一方面，主要进行定性分析的质量分析装置中存在飞行时间质量分析仪(以下记载为TOF/MS)。使测定离子在真空中飞行，通过测量离子到达检测器的时间来测量分子量。容易得到能够观测的质量电荷比的宽度大且高分辨率的质谱，从而定性分析性能变高。

[0006] 质量分析装置使内部为真空状态，设置各种形状的电极，并在电场中控制、分离被导入装置的离子。例如，上述四极质量分析仪也被称作四极滤质器(QMF)或滤质器，由四根圆柱状电极构成。圆柱状电极以将圆的中心设为正方形的顶点而组合。分别重叠正负的直流和高频交流电压地将它们施加于固定的圆柱状电极的相邻的电极。当具有电荷的离子在其中通过时，一边振动一边通过，根据电压、频率而仅某一定的离子进行稳定的振动地在电

极内通过。另一方面，除此以外的离子在电极内通过中振动变大，与电极碰撞，从而无法通过。通过将该直流和交流电压的比保持为恒定同时使高频交流电压直线性变化，从而得到质谱。

[0007] 将在质量分析装置内安装有一个四极质量分析仪(QMF)的装置称作单四极质量分析装置(以下记载为Single-QMS)。因为作为质量分析装置而小型，所以比较廉价，从而在气体分析等中也广泛利用。另一方面，质谱的分辨率约为1质量电荷比宽度，不那么高。并且，在作为液相色谱仪的检测器而利用的情况下，以低质量电荷比观测出自溶剂的噪声，从而也有灵敏度降低这一课题。

[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1：日本特开2011-258563号公报

发明内容

[0011] 发明所要解决的课题

[0012] 在液相色谱质量分析装置中，以定量分析为目的而结合的代表性的质量分析装置中存在Single-QMS和Triple-QMS。典型的Triple-QMS中，如其名称那样在装置内安装三个QMF，用第一个QMF使仅某特定的离子(A)透过，用第二个QMF将该离子分解(A')，并用第三个QMF对分解后的离子(A')进行检测。将该测定法称作MSMS法。Single-QMS中，在装置内安装一个QMF，来检测特定的离子(A)。(通过使观测离子按照时间变化，也能够进行多个离子的检测。)Triple-QMS和Single-QMS的差异之一在于，可否进行上述MSMS法。当在上述用第一个QMF选择出的特定的离子(A)重叠有几乎相同质量的噪声离子(B)的情况下，由于QMF的分辨率低，所以将特定的离子(A)加上噪声离子(B)(A+B)来进行观测。但是，在大多情况下，由于特定的离子(A)和噪声离子(B)的构造不同，所以若分解离子则分解后的特定离子(A')和分解后的噪声离子(B')的质量电荷比不同。通过仅观测该分解后的特定离子(A')的质量电荷比，能够选择地仅分离特定离子。在该情况下，进行特定离子(A)的定量时，通过仅检测分解后的特定离子(A')能够减少噪声，从而能够大幅度改善SN。由于Single-QMS不能进行MSMS分析，所以无法减少噪声，从而与Triple-QMS相比装置灵敏度不好。

[0013] 对于在液相色谱质量分析装置中观测的代表性的噪声，有出自被导入质量分析装置的液体的溶剂的离子、未带电的中性粒子与质量分析装置内的检测器碰撞而被观测的噪声、从检测器本身产生的噪声等。本发明的目的在于，在质量分析装置中减少出自被导入的液体的溶剂的离子，从而实现高灵敏度的装置。

[0014] 并且，由于质量分析装置在装置内通过磁场、电场对离子进行操作，所以装置内成为真空状态。例如在因测定试料而装置内被污染了的情况下，需要停止真空而进行维护，从而装置的真空停止、维护、真空再起动花费较长的时间。维护也需要专业的知识，并且迫切希望装置的污染对策在大气侧(不停止真空的情况下)进行。

[0015] 用于解决课题的方案

[0016] 为了解决上述课题，本发明的质量分析装置具备：

[0017] 离子源；

[0018] 质量分析部；

[0019] 具有相对于向质量分析装置导入离子的轴能够从正交方向导入离子的入口的作为电极的多个平板；

[0020] 设于上述质量分析部与上述多个平板之间的细孔部件；以及

[0021] 相对于上述多个平板使气体向与离子导入方向相反的一侧流动的机构，

[0022] 上述多个平板配置于大气压下，并且上述多个电极被设定为比室温高的温度。

[0023] 发明的效果如下。

[0024] 通过本发明，在能够与液相色谱仪连接的质量分析装置中，噪声成分的主要成分的、离子化时未离子化的中性粒子、出自用于液相色谱仪的溶剂的低分子离子减少，从而装置的灵敏度提高。同时，由于在大气侧区别当由质量分析装置测试液体试料时所产生的污染，所以能够在大气下实施装置维护，从而维护变得简易。

附图说明

[0025] 图1是本发明的质量分析装置的结构的一个例子。

[0026] 图2是本发明的大气下离子导入电极的详细结构。

[0027] 图3是施加于本发明的大气下离子导入电极的RF电压例。

[0028] 图4是本发明的大气下离子导入电极的动作、接通/断开所产生的质谱的差异。

具体实施方式

[0029] 图2是本发明的一个实施例的大气下离子导入电极的结构的一个例子。

[0030] 实施例

[0031] 将由液相色谱仪10等输送来的测定试料在离子源100离子化。离子源100为大气压下。从离子源100产生的离子被导入大气下离子导入电极部115。大气下离子导入电极部115由多个平行平板构成，本实施例中图示了三张平行平板。通过对置电极110的狭缝后的离子在位于电极前120的狭缝通过而向与质量分析装置的离子导入口连接的电极前120和电极后130的间隙导入。此时，将施加于对置电极110、电极前120、电极后130的电压的绝对值设为对置电极110≥电极前120≥电极后130，而能够提高向质量分析装置内导入离子的效率。通过电极前120和电极后130的间隙后的离子进入质量分析仪的第一细孔140。

[0032] 第一细孔140成为大气侧190和真空侧200的间隔壁，通过例如与旋转泵等真空泵连接160，来在第一细孔140与第二细孔150之间生成真空。通过第二细孔150后的离子例如被导入单四极质量分析仪(Single QMS)170。实施该离子的质量分离的质量分析仪170也可以是四极质量分析仪、或离子阱、飞行时间型、傅立叶变换型等质量分析仪。上述质量分析仪与用于进行装置控制和数据处理的PC180连接，来取得数据。

[0033] 图2中表示大气下离子导入电极部115的详细结构。大气下离子导入电极部115由多个平行平板构成，本实施例中图示了三张平行平板。由离子源100产生的离子沿离子流动520而被导入质量分析装置的第一细孔140。另一方面，在大气下离子导入电极部115内能够流动气体，而在与离子流动520对置的方向上产生气体流动510。对于该气体流动510而言，相对于质量分析装置的第一细孔140的孔径例如是φ0.3左右，电极前120和电极后130的间隙是平行平板状，间隔530也为2mm以下且比第一细孔140的面积大，因气体的流动容易度，被导入的气体流动510基本在电极前120与电极后130之间通过，而向对置电极110方向流

动。电极前120和电极后130的间隙也可以是1mm以下。

[0034] 离子源100中基本产生离子，但在以喷雾方式喷出的气体中除离子之外也包括无法离子化的中性粒子、粒径较大的液滴等。从对置电极110出来的气体流动510防止这些中性粒子、较大的液滴等进入质量分析装置内。另一方面，与从离子源100以喷雾方式喷出的气体流速相比，在电极前120与电极后130之间流动的气体流速以2.0L/min以下程度流动而较快，从而即使中性粒子穿过对置电极110，也无法穿过电极前120与电极后130之间。离子如其名称那样是带电粒子，从而通过将以电的方式施加于对置电极110、电极前120、电极后130的电压的绝对值设为对置电极110≥电极前120≥电极后130，来将其导入质量分析仪170侧。

[0035] 另外，大气下离子导入电极部115具有相对于针对质量分析仪170的离子导入轴能够从正交方向导入离子的入口，较大的粒径的中性粒子等与电极后130碰撞，而防止向质量分析仪170侵入。

[0036] 并且，通过将构成大气下离子导入电极部115的电极的温度设定为比室温高、且为250℃程度以下，能够在大气下离子导入电极部115内进一步促进离子化。

[0037] 如上述那样，因大气下离子导入电极部115的构造、气体流动、温度设定，正在电极前120与电极后130间通过的离子几乎仅是具有电荷的离子。因此，虽在大气压下(平均自由行程较短)，但能够以电的方式进行操作。通过对电极后130施加正成分和负成分非对称的RF成分1000，且对电极前120施加离子导入所需要的直流电压，能够在电极前120与电极后130间的平行平板状的间隙操作离子。该RF信号的施加也可以仅对电极前120施加，或者对电极前120和电极后130双方施加。这是由于，通过相对于各个RF信号叠加直流成分的电压，能够进行离子操作、向质量分析仪170导入离子。并且，该施加的RF信号也可以不是正弦波状，而是矩形波1100、三角波等。此处，能够根据液相色谱仪所使用的溶剂和测定对象的试料，来将非对称RF电压的振幅设定为不同。

[0038] 质量分析装置的第一细孔的代表性的直径约为φ0.3~0.5mm程度。因此，通过使在电极前120与电极后130间的平行平板状的间隙通过中的离子稍微移动，就能够区别向质量分析装置导入离子、不向质量分析装置导入离子。

[0039] 另一方面，液相色谱仪的测定试料是液体，使用的代表性的溶剂是水、甲醇、乙腈等。欲测量这些溶剂自身这一迫切期望是原本的“溶剂”，从而基本没有。相反，若使这些溶剂离子化，且将其导入质量分析装置，则成为噪声源而成为装置灵敏度降低的原因。因此，若使出自溶剂的低分子离子朝质量分析仪170的导入减少，则噪声降低，从而装置灵敏度提高。

[0040] 液相色谱仪质量分析仪中，测定对象多种多样，但作为代表性的测定试料，有睾丸酮等类固醇类。类固醇在内部具有苯环构造，与作为溶剂的水、甲醇、乙腈之类的直线状的分子构造不同。在电极前120与电极后130间的平行平板状的间隙通过中的离子的举动由离子的移动性规定，从而因分子构造不同而移动性不同。这可以说，通过施加的电压，能够区别溶剂和测定试料。

[0041] 因此，当在电极前120与电极后130间的平行平板状的间隙通过时，通过进行出自从液相色谱仪导入的溶剂的离子不通过、而测定离子通过那样的电压设定，从而能够使出自溶剂的低分子离子朝质量分析装置的导入减少。图4的2000和2100中表示了未对大气下

离子导入电极部施加RF的情况和对大气下离子导入电极部施加了RF的情况的数据。横轴是质量电荷比，纵轴是信号强度。在断开了大气下离子导入电极部的RF的情况下，作为背景，观测到5计数左右的噪声。若接通RF，则背景成分成为1～2计数，噪声为1/2～1/5左右。由于目的成分的信号强度几乎不变化地被观测到，所以SN被改善为2～5倍左右。

[0042] 当然，在测定溶剂等的情况下，能够断开向大气下离子导入电极部进行的RF电压施加。

[0043] 由于本发明的大气下离子导入电极与质谱仪的大气侧连接，从而当然能够用于Single QMS，还能够用于Triple QMS、离子阱、飞行时间型、傅立叶变换型还有它们的复合型质量分析装置，由于噪声的减少，所以装置灵敏度提高。尤其通过向无法进行MSMS分析的Signle QMS导入，噪声的减少效果较大，并且维护也能够在大气下进行，从而即使没有专业的知识，也能够实施。

[0044] 符号的说明

[0045] 10—液相色谱仪，100—离子源，110—对置电极，115—大气下离子导入电极，120—电极前，130—电极后，140—第一细孔，150—第二细孔，160—与真空泵连接，170—质量分析仪，180—PC等装置控制以及数据处理设备，190—大气侧，200—真空侧，510—气体流动，520—离子流动，530—电极前120与电极后130间的距离，540—向质量分析装置导入离子时的轴，550—向质量分析装置导入离子时的轴，1000—电极后130的电压设定例(正弦波状)，1100—电极后130的电压设定例(矩形波状)，2000—大气下离子导入电极部、RF电压断开，2100—大气下离子导入电极部、RF—电压接通。

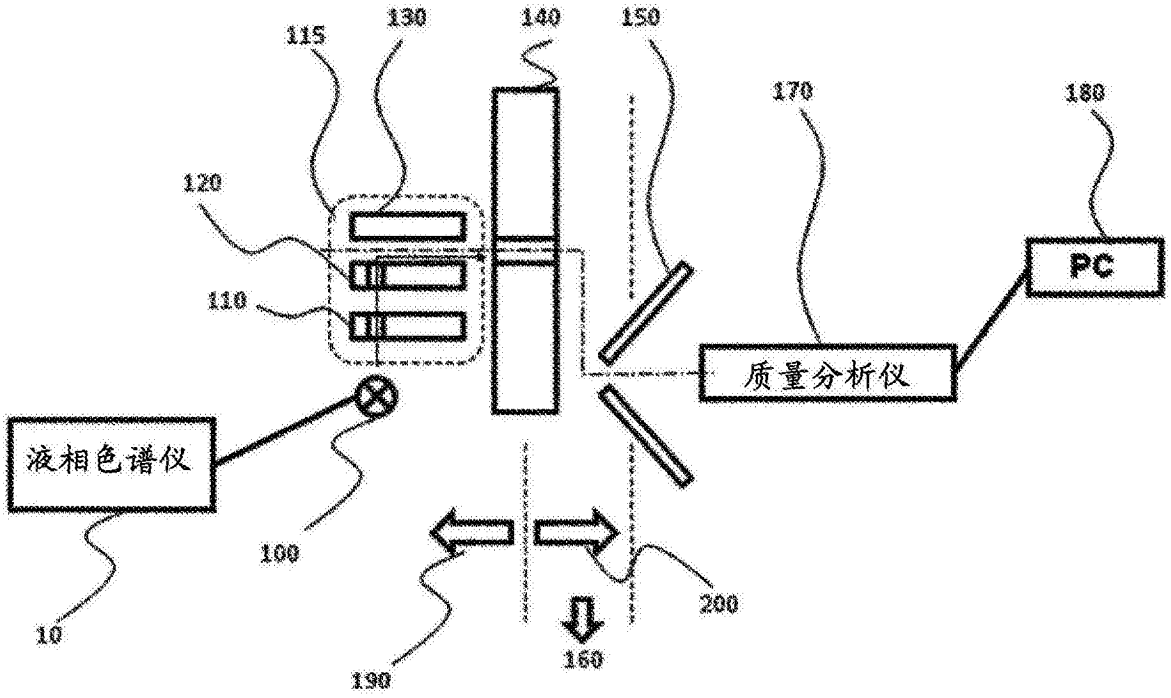

115
130
140
150
170
180
120
110
PC
质量分析仪
液相色谱仪
100
10
190
160
200

图1

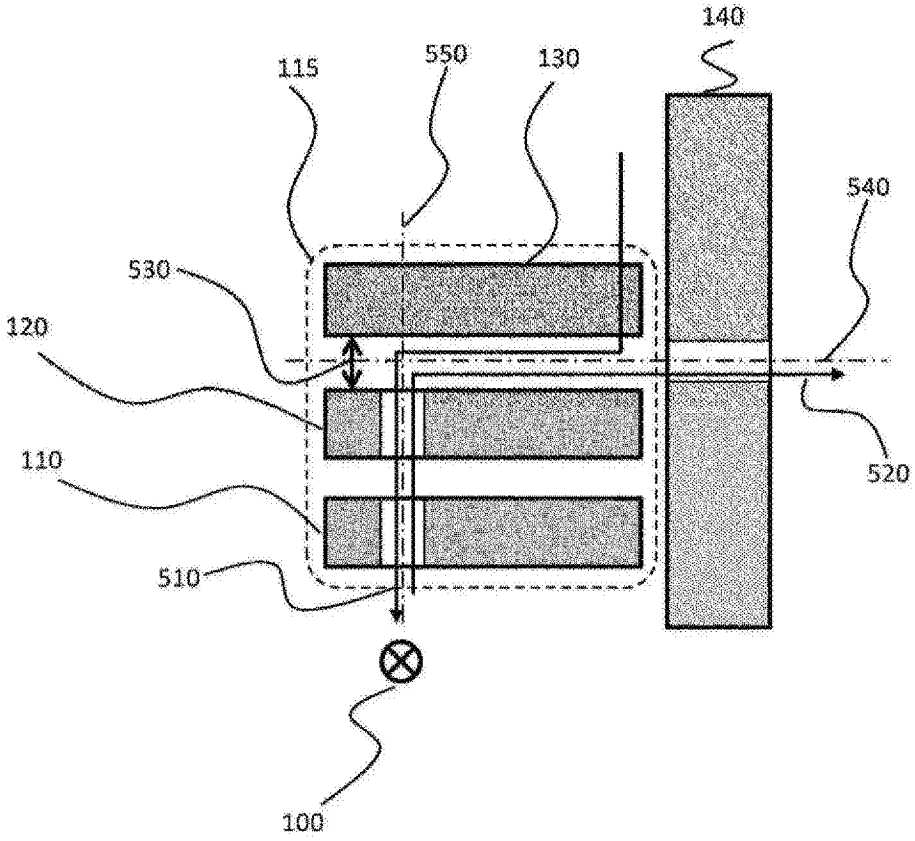
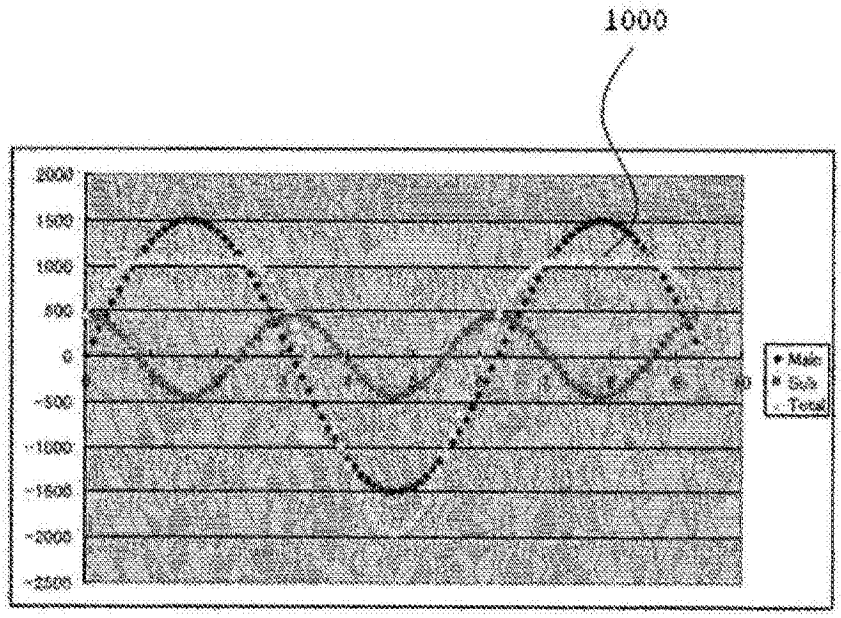

140
115
550
130
540
530
120
520
110
510
100

图2


1000
2000
1500
1000
500
0
-500
-1000
-1500
-2000
-2500
Main
Sub
Total

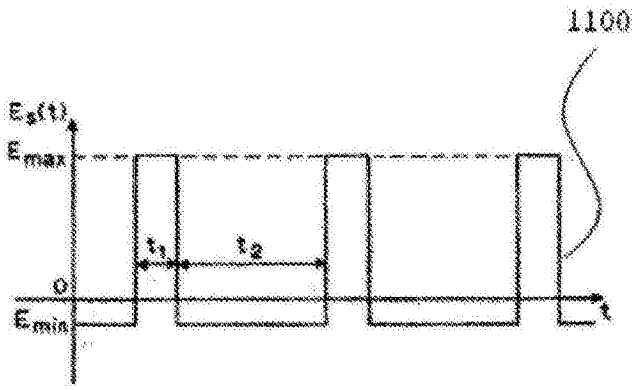
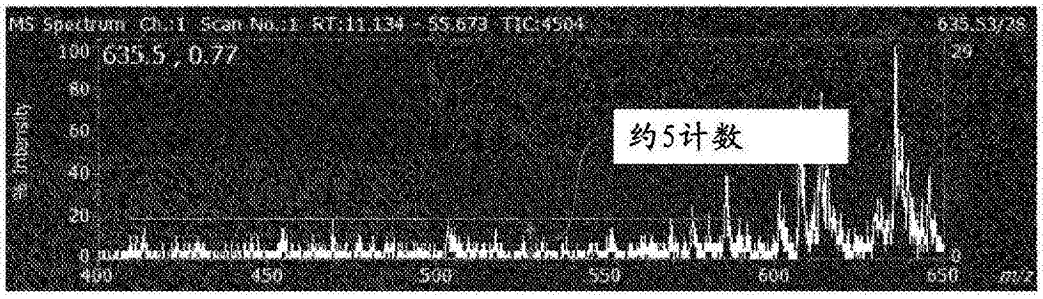
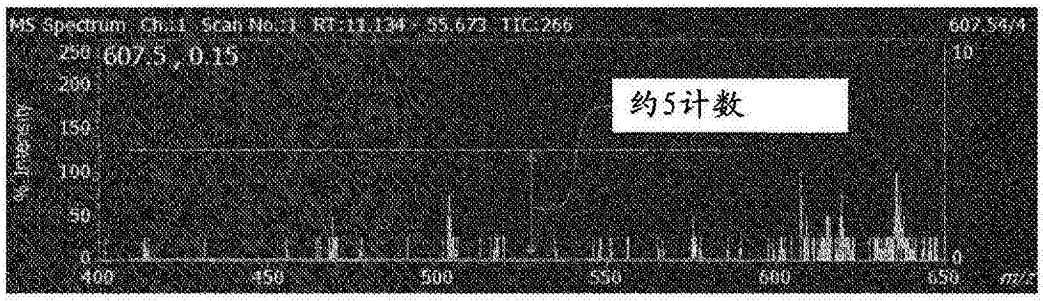

1100
$E_s(t)$
E_{max}
t_1
t_2
0
E_{min}
t

图3



2000：大气下例子导入电极部、RF电压断开



2010：大气下例子导入电极部、RF电压接通

图4