

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-526952

(P2004-526952A)

(43) 公表日 平成16年9月2日(2004.9.2)

(51) Int.Cl.⁷

GO 1 N 27/62
HO 1 J 49/04
HO 1 J 49/10
HO 1 J 49/26

F 1

GO 1 N 27/62
GO 1 N 27/62
GO 1 N 27/62
HO 1 J 49/04
HO 1 J 49/10

テーマコード(参考)

X 5 C 0 3 8

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-560754 (P2002-560754)	(71) 出願人	503269243 メタラ, インコーポレイテッド M E T A R A, I N C.
(86) (22) 出願日	平成13年12月5日 (2001.12.5)	(74) 代理人	100066728 弁理士 丸山 敏之
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月28日 (2003.7.28)	(74) 代理人	100100099 弁理士 宮野 孝雄
(86) 國際出願番号	PCT/US2001/046539	(74) 代理人	100111017 弁理士 北住 公一
(87) 國際公開番号	W02002/060565	(74) 代理人	100119596 弁理士 長塚 俊也
(87) 國際公開日	平成14年8月8日 (2002.8.8)		
(31) 優先権主張番号	60/264,748		
(32) 優先日	平成13年1月29日 (2001.1.29)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

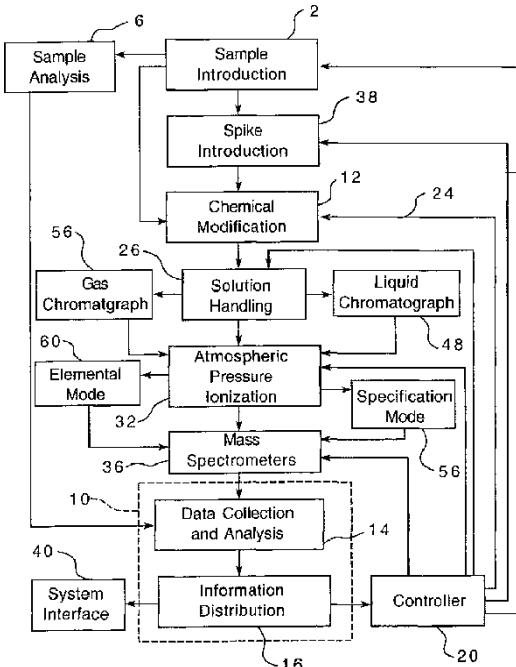
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】自動化されたインプロセスによる同位体及び質量の分析

(57) 【要約】

【解決手段】改良された形態の同位体希釈質量分析計を用いて、自動化されたインプロセス分析を行なうための方法とそれに関連する装置を開示する。元素及びスペクターメトリック測定を行なうもので、機器の定量検出限界及びその近傍で機能することができ、品質保証のために最適化することができる。システムは自動化され、元素又は種の不純物の同定と定量化のための無人運転に適用することができる。本発明の方法の望ましい実施例では、試料は少なくとも一種の元素又は種(38)の濃縮同位体スパイクと平衡にした後、大気圧イオン発生器(32)の中でイオン化され、マイクロプロセッサによって処理される。コントローラ(20)を通じて、試料とスパイクの送達と平衡を調整し、また、大気圧イオン発生器と質量分析計(36)の操作を調整する。本発明の方法はまた、定性的に用いることができる。

【選択図】図2



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

自動化された同位体希釈質量分析方法であって、
分析されるべき試料を準備し、
試料に関する元素又は種について、少なくとも一種の濃縮安定同位体のスパイクを生成し
元素又は種の濃縮安定同位体スパイクを試料に導入して、スパイクと試料を平衡にし、
大気圧イオン化法によって、平衡状態のスパイクと試料からイオンを作り出し、
同位体比を求めるために、イオンを質量分析計に導入し、
得られた同位体比の情報をマイクロプロセッサに送達することを含んでいる方法。

【請求項 2】

試料として液体試料を用いることを含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 3】

試料として水溶液を用いることを含んでいる請求項 2 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 4】

複数の濃縮安定同位体元素のスパイク生成を行なうことを含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 5】

複数の濃縮安定同位体種のスパイク生成を行なうことを含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 6】

試料中の 1 種以上の不純物レベルを検出する工程を含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 7】

機器の検出限界の近傍で不純物を検出することを含んでいる請求項 6 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 8】

超微量レベルの不純物を検出することを含んでいる請求項 6 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 9】

平衡した後で、イオン化前に、元素又は種を予め濃縮することを含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 10】

濃縮は、液体クロマトグラフィーによって行なうことを含んでいる請求項 9 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 11】

濃縮によって、少なくとも 1 種の種を分離することを含んでいる請求項 9 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 12】

方法を元素又は種の定量分析に用いることを含んでいる請求項 1 の方法。

【請求項 13】

元素を、元素又は種の定量分析に用いることを含んでいる請求項 1 の方法。

【請求項 14】

一部の工程の動作を制御するために、マイクロプロセッサで受信した情報を用いることを含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 15】

監視される試料をシステムから得て、マイクロプロセッサで受信した情報の一部を、試料を得たシステムに送達することを含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 6】

半導体製造のクリーンルームに用いられる複数のウェット槽の中の不純物の濃度を監視するために方法を用いることを含んでいる請求項 1 の方法。

【請求項 1 7】

方法を複数のウェット槽に順次用いることを含んでいる請求項 1 6 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 1 8】

方法を複数のウェット槽に同時に用いることを含んでいる請求項 1 6 の方法。

【請求項 1 9】

気体の試料を試料として用いることを含んでいる請求項 1 の方法。

10

【請求項 2 0】

エレクトロスプレーイオン化法を大気圧イオン化法として用いることを含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 2 1】

約 2 ~ 3 0 ボルトでイオン化を行なうことを含んでいる請求項 5 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 2 2】

約 2 0 0 ~ 1 0 0 0 ボルトでイオン化を行なうことを含んでいる請求項 4 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

20

【請求項 2 3】

方法をウェット槽が種又は元素の起源かどうかを判断するために用いることを含んでいる請求項 1 6 の方法。

【請求項 2 4】

平衡にする際、少なくとも 1 種の種又は元素の濃縮安定同位体スパイクを、試料内に含まれる種又は元素と平衡にすることを含んでいる請求項 1 の方法。

【請求項 2 5】

自動化された同位体希釈質量分析装置であって、

試料を受け取る装置と、

濃縮安定同位体の元素又は種と試料を平衡にするために、少なくとも 1 種の前記元素又は種のスパイクを試料に導入するスパイク導入装置と、

30

平衡になった試料及び元素又は種のスパイクを受け取り、元素又は種をイオン化する大気圧イオン発生器と、

質量分析計で得られた決定に関する情報を受け取るマイクロプロセッサと、を具えている装置。

【請求項 2 6】

試料を分析し、該試料の分析情報をマイクロプロセッサに送達する試料分析器を含んでいる請求項 2 5 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 2 7】

マイクロプロセッサによって処理された情報を受信し、装置の他の部分へフィードバックすることを含んでいる請求項 2 6 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

40

【請求項 2 8】

試料が大気圧イオナイザーに入る前に、コントローラからの信号に応答して、試料の特性を変化させる試料改質装置を含んでいる請求項 2 5 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 2 9】

コントローラは、試料を受け取る装置、スパイク導入装置、化学的改質装置、大気圧イオン発生器及び質量分析計について、動作の調整を行なう請求項 2 8 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 3 0】

化学的改質装置と大気圧イオン発生器の間に配備された溶液処理装置と、

50

大気圧イオン発生器へ送達する前に、平衡試料と、元素又は種の濃縮安定同位体スパイクとを予め濃縮するために、溶液処理ユニットに連繋された少なくと1つのクロマトグラフと、を含んでいる請求項28の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項31】

クロマトグラフは、液体クロマトグラフ及び気体クロマトグラフからなる群から選択される少なくとも1種のクロマトグラフを含んでいる請求項30の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項32】

試料を受け取る装置は、化学改質装置に連通する出口導管を有するスパイク導入装置に連通する第1出口導管と、化学改質装置に連通する第2の導管とを有しており、試料は、定量分析を行なう際、元素又は種の濃縮安定同位体スパイクと混合されるか、又は、定量分析を行なうために、元素又は種のスパイクと混合することなく、化学改質装置の中へ直接導入される請求項30の自動化された同位体希釈質量分析装置。

10

【請求項33】

大気圧イオン発生器はエレクトロスプレーイオナイザーである請求項25の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項34】

大気圧イオン発生器は、複数の濃縮安定同位体元素のイオン化を第1電圧で行ない、複数の濃縮体安定同位体種のイオン化を第1電圧よりも低い第2電圧で行なうように作られている請求項25の自動化された同位体希釈質量分析装置。

20

【請求項35】

第1電圧は約200～1000ボルトであり、第2電圧は約2～30ボルトである請求項34の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項36】

マイクロプロセッサからの情報を受信し、監視されるシステムにフィードバックするシステムインターフェースを含んでいる請求項24の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項37】

システムインターフェースは、監視される不純物の濃度が許容上限値に接近すると警告を発することができ、不純物濃度が許容上限値に達するか越えると警報を発することができる請求項36の自動化された同位体希釈質量分析装置。

30

【請求項38】

大気圧イオン発生器は大気圧化学的イオナイザーである請求項25の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1. 発明の技術分野

本発明は、改良された形態の同位体希釈質量分析法を用いるインプロセス自動分析方法及び分析装置に関する。より具体的には、元素及び化学形態別分析(スペシエーション)の閾値測定方法であり、計測による検出限界又はその付近で、品質保証のために最適化されている。その閾値測定方法は、自動化され、インプロセスの大気圧インターフェイス質量分析計(IP-API-MS)の無人運転に用いられている。IP-API-MS装置は、流体中の元素の不純物(contaminant)又は化合物及び種(species)を、同定及び定量化することができるよう作られている。

40

【発明の開示】

【0002】

2. 先行技術の説明

10億分の1(ppb)を測定するために質量分析装置を用いることは知られており、気体中や、水溶液、その他溶液中の元素又は化合物を、ppb及びppb以下のレベルで測定する場合にしばしば用いられる。質量分析計は、通常は、熟練した技術者が操作し、較正

50

(calibration)が恒常的に行われる。しかしながら、多くの場合、質量分析計の無人運転が望まれている。無人運転が要求されるのは、例えば、遠隔操作、24時間体制の監視、又は、不良環境若しくは人間の作業が極めて制限される状況などである。無人運転が望まれる例の一つとして、半導体産業のウエットプロセス槽の不純物の監視と制御がある。半導体産業はクリーンルーム環境が必要であり、そこでは、人の干渉はできるだけ少ないことが望ましい。リアルタイムの原位置(インサイチュー)センサーをクリーンルームプロセスに設置することは、半導体産業が抱える問題を低減する上で主要な課題である [International Technology Roadmap for semiconductors 1999 Edition: Defect Reduction, Sematech, Austin, (pg. 270)(1999)を参照]。

【0003】

10

無人運転を達成するための方法は、高精度であることと、装置に不可避のドリフトに関する定誤差の補償を行なうことなく、元素濃度の閾値レベルを自動的に監視することである。一旦閾値レベルを越えると、従来の較正作業を行なうことなく、元素濃度を得ることができる。これまでの較正法は、較正標準を用いて、機器の応答と標準の濃度を関連づける較正曲線を作成するものである。較正曲線は、未知の試料の濃度を決定するために用いられる。代表的な較正曲線は、図1(曲線A)に示されている。機器応答がドリフトする場合、又は標準と試料間でマトリックスの差異によって生じる応答シフトがある場合、これまでの技術では、正確な結果が得られない。質量分析計は、図1(曲線B)に示すように較正曲線の変化を起こす急激なドリフトに対して特に影響を受けやすい。この急激なドリフトが起こると、熟練技術者による再較正が頻繁に必要となる。試料マトリックスと標準マトリックスを一致させるには、試料と標準との間で、イオン化効率、イオン化抑制又は増加を同一のままに維持されなければならない。

20

【0004】

実際の状況では試料導入速度の変化は不可避であるから、試料マトリックスと標準マトリックスとの粘度の違いもまた、機器応答の不一致を生ずる。溶液の粘性又はイオン化効率を変化させるマトリックスの効果は、図1(曲線C)に示すように、較正に変化をもたらす結果となる。本発明は、改良されたIDMSを用いることにより、従来から行われている較正作業を必要とすることなく、機器の検出限界又は検出限界の近くで、品質保証を得るために最適化された測定値を得るものである。

30

【0005】

IDMSは、分析される試料に対して濃縮同位体標準を添加することに基づいている。これについては、米国特許第5414259号を参照することができ、その開示は、引用を以て本明細書に明示的に組み込まれる。試料と標準が平衡した後、試料の天然同位体比は、濃縮標準によって変化し、新しい同位体比が質量分析計で測定される。濃縮同位体比の他に、濃縮同位体標準の濃度が既知の場合、変化した天然元素同位体の測定比は、試料の元素濃度を与える。この方法は、誤差の明確な可能性は極く僅かである。これらの可能性の各々は、較正し除去することができ、測定の最終的誤差として、2つの同位体の比の決定における不確かさが残る。

この不確かさは、同位体比の測定を行う質量分析計の能力に起因する。濃度が既知の濃縮同位体比の標準が、正確に制御された方法で試料オンラインに導入される場合、測定される各元素又は種について、通常の干渉は全て除去される。変化した同位体比のみが、試料濃度を得るために必要であるので、流量とイオン化効率の物理的及び化学的な違いは、本質的に除去される。それゆえ、IDMSは、非分光学的干渉に対応するだけでなく、長期及び短期の両方の機器ドリフトを最終的に訂正する技術である。この手法により、一般的に、超微量分析の品質管理を必要とする機器及びプロセスに対し、正確な検出がもたらされる。さらにまた、従来のIDMSは、誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)及び熱イオン化質量分析(TIMS)の両方に主として用いられている。ICP-MSとTIMSの計測は、無人モードでの運転に適しているとは思われない [Fassett, J. D., Paulsen, P. J. Isotope-dilution mass spectrometry for accurate elemental analysis, Anal. Chem. (1989) 61 643A-649A; Rottmann, L., Heumann, K. G., Development of an on-line

40

50

ine Isotope Dilution Technique with HPLC/ICP-MS for the accurate determination of elemental species. Fresenius J. Anal. Chem., (1994) 350 221-227; Rottmann, L., Heumann, K. G., Determination of Heavy Metal Interactions with Dissolved Organic Materials in Natural Aquatic Systems by Coupling High-Performance Liquid Chromatography System with an Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer. Anal. Chem., (1994) 66, 3709-3715; Heumann, K. G., Rottmann, L., Vogl, J., Elemental Speciation with Liquid Chromatography-Inductively Coupled Plasma Isotope Dilution Mass Spectrometry. J. Anal. Atom. Spectro. (1994) 9 1351-1355; Horn, M., Heumann, K. G., Comparison of Heavy Metal Analysis in Hydrofluoric Acid used in Microelectronic Industry by ICP-MS and Thermal Ionization Isotope Dilution Mass Spectrometry, Fresenius J. Anal. Chem., (1994) 350 286-292を参照のこと】。

【0006】

ICP-MS 機器と共に内部標準としてオンラインIDMS を用いる方法が提案されており、濃縮同位体標準が試料の流れに連続的に導入され、ICP-MS 機器への導入前に混合される(ことにより平衡にされる) [Rottmann, L., Heumann, K. G., Development of a n on-line Isotope Dilution Technique with HPLC/ICP-MS for the accurate determination of elemental species. Fresenius J. Anal. Chem., (1994) 350 221-227; Rottmann, L., Heumann, K. G., Determination of Heavy Metal Interactions with Dissolved Organic Materials in Natural Aquatic Systems by Coupling High-Performance Liquid Chromatography System with an Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer. Anal. Chem., (1994) 66, 3709-3715; Heumann, K. G., Rottmann, L., Vogl, J., Elemental Speciation with Liquid Chromatography-Inductively Coupled Plasma Isotope Dilution Mass Spectrometry. J. Anal. Atom. Spectro. (1994) 9 1351-1355を参照のこと】。

元素のスペシエーションのためにオンラインHPLC/ICP-IDMS 方法が試験された。公開されたケースでは、天然水の中にある腐植物複合物(humic complexes)の中の重イオンを、高分解能ICP-IDMS を用いて、IDMS 較正標準として導入される鉄、銅又はモリブデンのどちらかで濃縮されたスパイクと共に測定した。元素標準は、試料中で分析される元素に基づいて選択される [Rottmann, L., Heumann, K. G., Development of an on-line Isotope Dilution Technique with HPLC/ICP-MS for the accurate determination of elemental species. Fresenius J. Anal. Chem., (1994) 350 221-227; Rottmann, L., Heumann, K. G., Determination of Heavy Metal Interactions with Dissolved Organic Materials in Natural Aquatic Systems by Coupling High-Performance Liquid Chromatography System with an Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer. Anal. Chem., (1994) 66, 3709-3715; Heumann, K. G., Rottmann, L., Vogl, J., Elemental Speciation with Liquid Chromatography-Inductively Coupled Plasma Isotope Dilution Mass Spectrometry. J. Anal. Atom. Spectro. (1994) 9 1351-1355を参照のこと】。

「分析される種の定量的なクロマトグラフ分離」は、この方法の前提条件の一つであり、「(種が不特定のスパイクについて)スパイク生成工程が行われる前に定量的分離することは必須である」と記載されている。また、「(種が不特定のスパイクについて、)分離された種とスパイクとの間の平衡は、(ICP-MS の中で)高温のアルゴンプラズマにより、....保証される」と記載されている [Rottmann, L., Heumann, K. G., Development of a n on-line Isotope Dilution Technique with HPLC/ICP-MS for the accurate determination of elemental species. Fresenius J. Anal. Chem., (1994) 350 221-227を参照のこと】。それらの方法では、HPLC の分離とICP-MS の測定は、必須の2つの要素である。

【0007】

半導体製造業者がシリコンウェハからサブミクロンデバイスを作る際、化学物質の純度に依存する。不純物を含む化学物質は、デバイスが動作しないようにする傾向がある。それ

故、湿った化学物質が、実際に純粋なものか、適當な純度であるかを知ることは重要である。純度を決定する現在の方法は、高価で、遅く、オフラインの化学分析器となる。この問題は、300mmウエハと銅の相互接続へ移行する場合のように、デバイスの収縮継続と共に大きくなる。自社及び契約による分析研究所は、化学的アッセイを行なうための時間フレームは24~72時間である。時間情報が欠如すると、その1つとして、これら高価な化学物質を処理することがいつ処理されるのか知ることができないことがある。

【0008】

シリコンウエハ洗浄槽の中の金属の濃度を監視する方法において、インラインICP-MSを使用することが提案されている。シリコンウエハ洗浄槽内の金属をインライン監視を行なうためにICP-MSを利用する点については、<<http://www.micromagazine.com/archive/99/02/shive.html>>(Feb.1999)を参照することができる。

【0009】

超微量分析のために同位体希釈質量分析を行なうことは、すでに知られている [Fassett, J. D. and Kingston, H. M., Determination of Nanogram Quantities of Vanadium in Biological Material by Isotope Dilution Thermal Ionization Mass Spectrometry With Ion Counting Detection, Anal. Chem., (1985) 57 2474-2478を参照のこと]。

この刊行物での超微量分析は、従来の方法にIDMSを用いており、バッチ処理のスパイク標準物におけるスパイクは同位体で濃縮される。これら同位体は、低濃度の試料及びブランクにスパイクが生成され、どの種の情報についても、バッチ試料法を用いて除去される。多くのIDMSプロトコルにとって、全ての種について完全な変化が行われることが、試料内に存在する多くの種が同時に存在しないようにするための要件である。さらにまた、この変換は、同位体スパイク及び試料同位体が、異なる種の形態で存在することを防止する。その結果、元素の種の決定と評価は両方とも不可能である。実際、これまでのIDMS技術では、これらは起こらないようになっている。

【0010】

米国特許第5012052号(ヘイズ特許)は、気体の同位体モニタリング方法を開示しており、C-12とC-14の比に基づい対象物の起源の決定を補助するために、有機成分のオンライン連続燃焼である気体について同位体監視を行なう方法を記載している。この方法は、気体クロマトグラフ及び水素炎イオン化検出器(FID)と、質量分析前にパラジウムセパレータ及び酸素供給燃焼反応器とを必要とする。この方法は、燃焼チャンバーと、質量分析の前にパラジウムセパレータを用いる必要がある。この方法及び機器の目的は、同位体標準と比較を行ない、特にC-12及びC-14を用いて気体の起源を同定するためにカーボンの同位体比を求めることがある。遷移金属又は他の金属の微量分析を行なうことを企図したものではなく、定量化は、同位体希釈測定に基づいていない。この方法は、金属には応用されないのであろう。

【0011】

米国特許第5572024号は、スキマーコーンの直径と圧力を操作することにより、誘導結合プラズマ(ICP)デバイスから質量分析計への導入を安静化する方法と装置を開示している。この発明は、広く知られたICP-MS及びKMPI-MS(高周波誘導プラズマ)技術において、比の測定精度を向上させたものである。質量分析計のインレットの改良により、同位体のさらに正確な測定が可能となることが記載されている。それは、プラズマデバイスを必要とするが、質量分析計の感度も低下させ。

【0012】

米国特許第5872357号は、エレクトロスプレー質量分析において、広い質量スペクトル範囲に亘って較正を可能とする有機化合物の一連のキャリブラント(calibrant)組成物と、質量分析計を較正するために、これら有機物のキャリブラント組成物を使用する方法を開示している。その発明は、新しい有機物に基づくキャリブラント組成物を提供するが、その適用を、これらキャリブラント組成物の使用に限定している。

【0013】

米国特許第6032513号は、大気圧イオン化源におけるイオン化を改善するための中

10

20

30

40

50

空電極を開示しており、試料気体の流れを、より容易にイオン化されるキャリア気体に置換するものである。この開示は、ガス分析に限定しており、質量分析の測定前に、気体の流れの置換と中空電極の使用を必要とする。この技術は、本発明の要点である同位体を用いた測定には適用できない。

【0014】

IDMSを用いたフローインジェクション分析(FIA)をICP-MSに導入することは知られている [Viezian, Mikilos; Alexandra Laszity, Zioaru Wang and Ramon M. Barnes, On-Line Isotope Dilution and Sample Dilution by Flow Injection and Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, *J. Anal. Atom. Spectro.*, (1990) 5 125-133を参照のこと]。この技術は、FIAを用いて、ICP-MSへ導入する前に、濃縮同位体スパイクと試料を混合させる。スパイクと試料は同時に導入され、ICP-MSへ導入する前に、中性キャリア液体の内部にゾーンを形成する。固定試料ループの体積で、スパイクと試料の量が制御される。2種類の溶液を物理的な混合が、合流点とネブライザー間で起こる。従来のIDMS方法では、濃縮スパイクの種が不明であるため、種の情報を得られない。さらに、不活性試薬を用いたオンライン希釈を提案している。その技術は、FIAを用いて容易にできる技術である。

【0015】

自動キャリブレート装置は、米国特許第5703360号に開示されている。これは、質量分析計を較正又は調整するために、標準の参考溶液を、質量分析計ESI又は大気圧化学イオン化装置(APCI)に自動的に導入する。この特許では、切換えバルブが、ESI又はAPCIに対して所望の標準を導入するために用いられる。標準参考溶液と試料溶液の供給源は異なるため、マトリックス効果は除去されない。

【0016】

米国特許第5703360号は、質量分析計の質量軸を調整し、機器の機能を評価し、機器を再較正するために、1種又は2種の従来の標準参考溶液を用いることを開示している。この技術は、2つの逐次(sequential)較正標準を導入するものであり、質量分析計の無人運転に問題となる短期又は長期のドリフトを除去することができない。米国特許第5703360号を参照のこと。

【0017】

大気圧イオン化(API)技術として、エレクトロスプレー(ES)イオン化と大気圧化学イオン化(APCI)がある。この技術は、ペプチド、蛋白質、核酸、炭水化物のような生物分子の特性を明らかにするために広く使用されれている [Cole, R. B. *Electrospray Ionization Mass Spectrometry: Fundamentals Instrumentation & Applications*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1997を参照のこと]。これはまた、無機金属イオン、有機金属イオン及び錯金属イオンの存在を定性的に決定するために使用されるが、その情報を定量化することは、大きな問題を残したままである。化学的ノイズ及び信号抑制(マトリックス効果)による高いバックグラウンドは、多くの分析物の定量化に対する上限界因子となる [Stewart, I.I., *Electrospray Mass Spectrometry: a Tool for Elemental Speciation*, *Spectrochim. Acta. Part-B.* (1999) 54B 1649-1695を参照のこと]。衝突誘起解離(CID)は、エネルギー的衝突を生成し、質量スペクトルを単純化し、バックグラウンドを低下させ、感度を増加させる。しかしながら、安定な運転は、溶液伝導度の狭い範囲で限定され、定量化の間、固有の非線形信号応答を起こす。

【0018】

スペシエーションされた(speciated)同位体希釈質量分析(SIDMS)は、種の定量化とそれらの変形を評価するために開発された。米国特許第5414259号を参照されたい。SIDMSでは、これらの測定を達成するために、所定の種が、特異的に同位体にラベル化され及び導入される。対象となる種は、予め知られており、具体的に評価される。

【0019】

要約すると、元素濃度の閾値レベルを自動的に且つ正確に監視し、流体内の元素不純物又は化合物及び種を定量化する装置の無人運転を達成するための装置及びそれに関連する方

10

20

30

40

50

法が開発されている。

【0020】

発明の要旨

本発明は、従来のIDMS方法を改良したもので、質量分析計の検出限界及び検出限界近傍での測定を向上させ、改善する。これらの改良は、超微量元素測定及び化学形態別分析測定(speciated measurement)の両方の品質を保証するものである。

【0021】

本発明の方法及び装置は、ICP-MSの代わりに、IP-API-MS機器と共に用いられることが好ましい。HPLC及びICP-MSのどちらも、IP-API-MS装置では必須の機器ではない。本発明の方法では、クロマトグラフの分離は、必要ではない。スパイクと試料の種間の平衡は、動的な前処理によって達成される。前処理は、前濃縮及び決定前に同じ種に変換するためのもので、試料及びスパイクの錯化(complex)、酸化、又はその他であってよい。

【0022】

本発明は、標識種(labeled species)(同時に複数種である場合が多い)が溶液の中で作られ、構造情報が評価されるまでは、組成と構造の決定は予め行われない。定量化は、元素イオンとスペシエーション情報について行われ、リアルタイム及びインプロセスの濃縮安定同位体の非錯塩との動的平衡により、最初に確立されたインプロセスについてなされる。この方法は、質量分析計の動的標識化と二重性を与える。さらにまた、同時種(simultaneous species)の評価は、分離することなく行なってもよいし、順次分離して行なってもよい。動力学とシーケンスは、公知の方法とは大きく異なっている。

【0023】

従来のIDMSとは異なり、本発明の方法は、質量分析計の検出限界及び検出限界の近くで、測定を向上させ、改善する。装置は、インプロセス測定方法に用いるために開発されたもので、質量分析計と結合された大気圧インターフェイス(IP-API-MS)を用いている。IP-API-MS装置は、平衡のために高温のアルゴンプラズマを用いることなく、又、測定前にHPLCの分離を行なうことなく、流体中の元素不純物又は化合物及び種を同定し定量化するために作られている。

【0024】

本発明は、流体(液体及び気体)を取り扱うインプロセスの質量分析計(IP-MS)のための方法及び装置を提供するもので、質量分析計は、インプロセスの自動化及び無人化運転に最適化された安定同位体比を用いる。超微量元素及び種の情報について、定性的及び定量的の両方の分析を利用可能である。

本発明の方法は、種の情報及び定量的元素を評価することができる大気圧イオン化(API)システムである質量分析計インターフェイスを使用する。流体操作システムは、非配位子形態又は交換可能性の高い配位子の形態で、分離された同位体を混合する。安定濃縮同位体は、装置の検出限界又は検出限界の近傍にて、比の測定のために最適化されており、効果的な閾値の監視と定量的評価が可能となる。

【0025】

本発明の一実施例の方法及び装置では、IP-MSは、無人方式での運転が可能であり、オペレータの較正及び分析が一般的に行われる有人運転プロトコルからは実質的に逸脱している。比の測定値を利用するので、較正曲線との直接的な比較は不要である。従来の機器を操作する場合、元素濃度の比較を必要とし、機器のドリフトにより、定量化のために再較正が頻繁に必要となるのに比べると、実質的な相違がある。比は、測定の検出限界又は検出限界の近傍での精度及び品質保証を得るために最適化される。

【0026】

本発明の他の実施例の方法及び装置では、試料のスパイク生成のために用いられる濃縮同位体比を最適化することにより、IP-MSは、測定限界又はその近傍での濃度の定量的評価を向上させる。この方法では、検出の閾値及び測定の不確かさ(uncertainty)を明確に定める検出限界又はその近傍で、最適な同位体比が得られる。検出限界及び検出限界近

10

20

30

40

50

くでの比の最適化は、選択された両の同一元素の中で、天然同位体及び複数の濃縮同位体の両方を混合することによって達成される。従来のIDMS法ではこの測定値が非常に広い範囲に亘って不確かであったが、本発明では改善されている。

【0027】

発明のさらに別の実施例の方法及び装置は、準連続的(semi-continuous)プロセスにおける元素の既知の濃縮同位体を、評価される化学溶液から得たインプロセス試料の流れと混合することにより、スペシエーション情報無しで元素を定量化する。イオン化電圧は、元素の定量化を最適化するために、種の情報を質量分析計の源で直接除去できるように、意図的に十分高く設定される。

【0028】

本発明がさらに目的とする方法及び装置では、配位子が結合されていないか又は廃位子の結合が弱い最適化濃縮同位体を混合することにより、濃縮同位体は、問題にされている試薬の流れの化学的性質で決まる主要種(dominant species)への種変換が可能となる。これらの種は、非常に低い電圧とより温和なイオン化条件を用いて直接評価されるので、代わりの方法で自動的に制御される同じ装置を用いて、試料溶液の種情報を保存される。

【0029】

本発明がさらに追加の目的とする方法及び装置では、最適なイオン化によって最大感度及び検出限界を得ることができるように、安定な最適化同位体を導入した後に、追加の溶液操作を行なう。また、最適なイオン化によって最大感度及び検出限界を得ることができるように、流体のマトリックスを変化させるために、他の溶液操作を行なうこともできる。本発明の他の目的とする方法及び装置では、最適化された安定同位体を試料と混合し、得られた溶液を、元素及び/又は種によって分離又は前濃縮を行ない、順次、評価し、最適化し、最大感度を求める。

【0030】

発明の好ましい一実施例は、自動化された同位体希釈質量分析の方法であり、分析されるべき試料を準備し、試料に関する元素又は種について複数の濃縮安定同位体スパイクを生成し、それを平衡化することを含んでいる。平衡化されたスパイクと試料は、大気圧下でイオン化される。イオンは、次に、質量分析計に導入されて、同位体比が決定され、その決定による情報は、マイクロプロセッサに送られる。マイクロプロセッサは、コントローラを介して、その方法の運転制御を行なう。情報はまた、マイクロプロセッサから、監視されているシステムへも送られる。

【0031】

半導体産業のウエハ洗浄で用いられる洗浄槽のように、洗浄槽の中の不純物のレベルを超微量レベルで監視するような特定の用途では、不純物レベルが許容上限に接近したとき、早期警告が発せられ、限界に達した場合又は限界を超えた場合に警報音が発せられる。

【0032】

対応する装置を提供するものである。

本発明の目的は、改良された形態の同位体希釈質量分析を用いて、自動化されたインプロセス分析のための方法及び装置を提供することである。

本発明の他の目的は、自動運転及び無人運転を行なえるシステムを提供することである。本発明のさらに他の目的は、流体中の元素不純物又は化合物及び種を、定性的及び定量的に同定するための方法及び装置を提供することである。

【0033】

本発明のさらなる目的は、インラインの使用に適し、熟練者でなくても操作することができる信頼性の高い高感度システムを提供することである。

本発明のさらなる目的は、作業者による較正と分析、較正曲線との直接比較が不要な無人運転を行なうためのシステムを提供することである。

本発明のさらなる目的は、定量的測定の誤差源である機器の安定パラメータをできるだけ少なくするか又は除去する同位体比の決定法を用いることである。

【0034】

10

20

30

40

50

本発明のさらなる目的は、モードによって、種又は元素の定量化分析を行なったり、種又は元素の単なる相対的分析を行なうようできるシステムを提供することである。

本発明の目的は、完全に自動化された総合的分析化学実験手段であって、迅速且つ正確な方法で、ウエット槽(wet bath)が汚染されているかどうかを判断することにより、不純物による収率の低下を最小にすることのできる手段を提供することである。

本発明のさらなる目的は、シリコンウエハ槽を有するクリーンルームで使用可能であり、前記槽で用いられる高価な試薬の高寿命化を達成できるシステムを提供することである。

【 0 0 3 5 】

本発明のさらなる目的は、自動化された方法で、1時間当たり何回も信頼性のある検定(assays)を行なえるシステムを提供することである。

本発明のさらなる目的は、同位体比を求めることにより、流体中に超微量含まれる種を、正確且つ迅速に検出できるシステムを提供することである。

本発明のこれら及び他の目的は、本明細書に添付された図面と共に、本発明の以下の説明から、さらに完全に理解されるであろう。

【 0 0 3 6 】

好ましい実施例の説明

本明細書で用いる「種(specie)」という語は、元素種、イオン種、分子種、有機金属種のような錯体種の他、本発明を用いて行なう定性分析及び定量分析に適した全ての種を意味するものとする。

本明細書で用いる「スパイク(spike)」という語は、種及び/又は元素の濃縮同位体を意味する。

本明細書で用いる「比(ratio)」という語は、種及び/又は元素の同位体の比を意味する。

【 0 0 3 7 】

本明細書で用いる「流体(fluid)」という語は、「種又は元素」又は「スパイク」のどちら一方又は双方を含む質量の流れ(mass stream)を意味し、液体又は気体に限定されない。

本明細書で用いる「閾値(threshold)」という語は、「種又は元素」のレベルに関するもので、閾値を超える「種又は元素」の定量的決定を、本発明を用いて行なうものである。

また、「機器の定性的検出限界(quantitative detection limit of an instrument)」は、機器が定量的に検出できる特定の元素又は種について、その濃度の最低レベルを意味する。

【 0 0 3 8 】

本発明では、試料に標準の同位体濃縮スパイクを加えることにより、測定前に、種が試料内の同位体と平衡に達することが可能となり、定量情報と種の情報は、同じ溶液の中で利用可能となる。本発明の目的は、閾値検出ではなく、定量情報を得ることであるから、閾値検出レベルで数学的評価を行なうための比を最適化するために、濃縮混合の調整を行なうが、これは従来の方法では行われなかつたものである。

【 0 0 3 9 】

本発明の方法及び装置は、超微量元素、不純物及び種について、インプロセスの自動分析に利用することができる。本発明は、流体を取り扱うインプロセス/質量分析計(I P - M S)分析に関する方法及び装置を提供するもので、インプロセスの自動運転及び無人運転を行なうために最適化された安定同位体比を用いる。超微量元素及び種の情報に関する定性分析及び定量分析は、本発明の方法及び装置を通して利用可能である。その方法は、大気圧イオン化(A P I)システムである質量分析計インターフェイスを使用するもので、元素の定量測定と種の評価の両方が可能となる。流体処理システムは、交換性の高い配位子形態で、分離及び最適化された同位体を導入し、被試験流体に存在する種に動的に変換される。安定な濃縮同位体は、比の測定のために最適化され、検出閾値及びその近傍で効果的なモニタリングが可能になる。

本発明の一実施例では、好ましくないマトリックス効果を取り除くために、標準の濃縮スパイクを試料へ積極的に混合する。

10

20

30

40

50

【0040】

質量分析計は、一般的には、数日から1週間のような長い時間に亘って、無人方式で運転することができない機器である。これらの機器では、較正及び動作条件の安定性が変化して起る固有の変動によって、定量化能力が実質的に変化する。また、試薬や試料が変化すると、質量の流れ及び機器の物理的条件に影響を与え、時間と共に変化する。これらの状況は全て、質量分析計及び流体処理システムの両方について、通常は、手操作による独立した較正及び再較正によって処理される。

本発明の方法及び装置では、IP-MSは、無人方式で運転されるもので、操作者による較正及び分析が行われる有人運転プロトコルとは大きく異なる。本発明では、比の測定値を用いるので、較正曲線との直接的な比較は不要である。同位体比を利用するので、これらの物理的及び時間依存性の変化は除去されるので、定量測定の誤差源となる機器の安定性パラメータは除去される。

【0041】

本発明のインプロセス同位体希釈方法を用いることにより、信号抑制及び非線形信号応答の問題が実質的に解消されるから、無機質要素(inorganic elements)の定量及び無人運転が可能となる。

【0042】

図2を参照し、本発明の好ましい方法についてより詳細に説明する。説明の便宜のために、半導体産業のウエハ製造におけるクリーンルームで使用されるタイプのウエット槽の監視について説明するが、本発明の方法がそれに限定されるものでないことは理解されるであろう。本発明の方法は、種及び元素の不純物レベルに関して、超微量レベル及び機器の定量的検出限界における定性的及び定量的分析の両分析を行なうことができる。複数の槽の各々には、水溶液又は有機溶媒溶液が入れられており、ウエハは、一の槽から次の槽へ順次取り出されて洗浄が行われる。その結果、各槽内の不純物が許容限界内にあるかどうかを決定することが重要になる。それを誤ると、不良製品が発生し、コストが非常に高くなり、多大の時間を要する。本発明は、各槽を逐次的に分析するか、又は2以上の槽の試料を同時に分析することを企図している。また、不純物が存在する場合、特定の種又は元素の同定結果に基づいて、具体的にどの槽が汚染されているかを突き止める手段を提供する。なお、不純物源の決定は、種の組成、槽の成分、その中で起る化学反応に基づいて行なうことができる。

【0043】

元素種は、溶液の化学反応、及びインプロセスの特定の化学反応のプロセスによって制御される。例えば、表1に記載されるように、半導体産業の洗浄槽及びエッチング槽の純粋溶液に存在する種は、水和物(aqueous hydrates)、フッ化物、塩化物、アンモニア及び水酸化物のようなドミナントアニオン錯体によって確認される。高い生成定数 K_f を有する他の配位子が導入されない場合、配位子錯体イオン及び分子の安定性は維持される。その結果、1体積%～10体積%のHF水溶液の高純度溶液内の金属イオンの大半は、フッ化物イオン配位子錯体によって占められる。HCl : H₂O₂ : H₂O(体積比1:1:6)の溶液中では、ドミナント配位子は、塩化物の配位子である。例えば、鉄(III)は、さらに安定化傾向のフッ化物生成定数を有しており、 K_{f1} が 2×10^5 、 K_{f2} が 2×10^9 、及び K_{f3} が 4×10^{12} である(3つの全てが結合した K_f は 4×10^{26})。クロム(III)では、 K_{f1} は 2×10^4 、 K_{f2} は 6×10^8 及び K_{f3} は 2×10^{10} である([CrF]_{complex}に結合したCr(III)は、 3×10^{22})。HCl溶液では、Cr(I)は、 K_{f2} が約 3×10^5 である。鉄(III)では、 K_{f1} 、 K_{f2} 、 K_{f3} 及び K_{f4} は、夫々、30、134、98及び1.0である。その他の溶液でも、水酸化物、アンモニア、水、過酸化水素及び硫酸塩について、異なる配位子生成定数を有するものがある。イオンがフッ化物錯体、塩化物錯体又は水酸化物として存在している場合には、反応は、溶液の配位子と反応生成物で制御され、平衡であるので、槽内の相互作用の基礎的な化学的性質を変化させる。同位体スパイクを、例えば+3の酸化状態の鉄、例えば硝酸塩のように非常に弱い配位子に加えることにより、スパイクの配位子は、溶液の中で優勢的に存在する種に動的に変換され、その後、オンライン

10

20

30

40

50

ン又はインラインプロセスは、洗浄槽の中の元素種の不純物又は化学プロセスと平衡になる。化学反応が、例えばウエハ洗浄のプロセスの中で起こる場合、シリカマトリックス及びマスキング剤との反応が起こり、溶液中に存在する Fe(II)、Fe(III)、鉄の有機金属又は安定な配位子種などの異なる種が生成する。化学形態別質量分析試験により、異なる配位子の種の存在が認められる。これは、従来の方法に情報調節を追加するものであり、その化学情報は元素種の不純物を超えており、インプロセス化学に化学的特異性の次元を加えるものである。さらにまた、不純物が、HF槽のような溶液から発生し、硫酸槽又は水槽の中で測定される場合、その発生源の配位子を保持することにより、汚染源の同定が可能となる。このデータは、この方法を用いて得られる錯体情報に追加される。

【0044】

10

他の実施例では、強力なキレート剤又は錯化剤が、試料とスパイクの両方に加えられ、定量測定は、錯体に対して行われる。種におけるこの化学的変換は、溶液の化学反応を制御し、測定精度を向上させ、分析対象の検出に有害になり得る化学反応パラメータが制御可能となる。

【0045】

20

図2に示されるように、1又は複数の槽の試料が、システムの試料導入部(2)に供給される。試料(試料は、槽単位で個々に採取されて処理されたり、又は複数の槽から同時に採取されて処理されるか若しくは混合して処理されるので、便宜上、単に試料と称するときは1又は複数の槽を意味する)の一部は、試料分析ステージ(6)に導入される。ここでは、試料が、所望のpHレベルであるかどうか、適切な量の試薬を有しているかどうか、所望の物理的及び/又は化学的特性(例えば、温度など)を有しているかどうかについて決定される。この情報は、破線で示されるマイクロプロセッサ(10)に導入され、後述の如く取り扱われる。

【0046】

本発明のシステムは、定性的及び定量的による種の同定、又は定性的及び定量的による元素の同定を、無人の自動化された方法で決定できるようにしてあり、3つの方法が、本発明のシステムの中で使用される。

【0047】

30

種の存在を、定性的に決定することが望まれる場合、試料導入部から導入された試料は、化学的改質(chemical modification)ステップ(12)に導入される。ここでは、試料分析部(6)からマイクロプロセッサ(10)に供給された情報は、データの収集及び分析部(14)に入力される。次に、データの収集及び分析部(14)は、情報(16)を分配し、該情報(16)はコントローラ(20)に供給される。コントローラ(20)は、出力信号を、リード(12)を通じて化学的改質部(12)へ供給し、該化学的改質部にて、試料処理の次の段階の前に、試料について、pH若しくは試薬成分の如き化学的性質、又は温度の如き物理的特性の全ての調節が行われる。

改質された試料は、次に、溶液処理ユニットに送られる。試料を定性的に評価することが目的の場合、試料は、大気圧イオン化ユニット(32)に送られる。イオン化ユニット(32)の望ましい形態は、エレクトロスプレーイオナイザである。このユニットは、元素と種を含む溶液の構成成分をイオン化するもので、所望により、試料は脱溶媒化される(desolvate)。このユニットのアウトプットは、質量分析計(36)に送られる。このアウトプットは、飛行時間型質量分析計又は四重極質量分析計であることが好ましい。質量分析計からの情報は、マイクロプロセッサ(10)のデータ収集及び分析ユニット(14)に送られ、該ユニット(14)からユニット(16)に送られ、情報が分配される。機器の動作制御に用いられる情報は、試料導入部(2)、スパイク導入部(38)、化学的改質部(12)、溶液処理部(26)、大気圧イオン化部(32)及び質量分析計(36)へ戻され、適切に処理される。

さらにまた、情報が不純物の所望濃度から逸脱し、早期警告が発せられるか、警報又はシャットダウンの指令が発せられる場合、情報は、システムインターフェイス(40)にも送られ、機器による監視が行われる物理的システムの動作を制御する。この情報はまた、操作者に供給される。操作者には、警告や警報の情報だけではなく、最新のデータ、長期的傾

40

50

向の他、最適化情報などの他の情報に関するデータも供給される。

本発明の方法について他の運転モードを検討し、元素の定量的な決定が所望される場合、試料導入部(2)は、試料をスパイク導入部に送り、分離された濃縮同位体が、希釈モード又は弱錯体モードで混合され、それらは、試料と混合されて、平衡となる。平衡になった試料は、化学的改質部(12)及び溶液処理部(26)を通過し、液体クロマトグラフ部(48)、そして大気圧イオン化部(32)に送られる。その後、スペシエーション処理(50)が行われ、次に質量分析計(36)へ送られる。質量分析計のアウトプットはマイクロプロセッサ(10)で処理され、必要に応じて、コントローラ(12)及び/又はシステムインターフェイス(40)に送られる。

元素モードでは、電圧の範囲は、200V～1000V、好ましくは350V～400V 10であり、種モードでは、2V～30Vである。この方法では、監視される不純物の種又は元素の各々に対して、濃縮同位体は、スパイク導入部(38)に供給される。試料が気体の試料である場合、溶液処理部(26)からガスクロマトグラフ部(56)に送られ、処理される。

【0048】

定量的元素の決定を行なう場合、大気圧イオン化部(32)のアウトプットは、元素モード(60)による処理部に送られて、次に、処理試料は質量分析計に入る。

【0049】

図3は、本発明の方法に使用可能な装置の一形態を示しており、図2に図示及び説明した好ましい方法に関するものである。1又は複数の試料リザーバ(100)は、試料の一部を試料導入装置(102)に供給する。試料は、逐次導入されて個々に処理されるか、又は、必要に応じて、同時に導入されて、混合処理される。試料の一部は、試料アライザー(106)に送られ、例えば、pH、試薬濃度及び温度のような化学的及び物理的特性を決定し、次に、アウトプットがマイクロプロセッサ(10)に送られる。マイクロプロセッサは、その中にデータの収集及び分析ユニット(114)を有しており、次に、データが処理され、情報分配ユニット(116)に送られる。情報は、前記ユニットからコントローラ(20)に送られ、必要に応じて化学的改質装置(112)にフィードバックされ、所望により、試料の化学的及び物理的特性の調節が行われる。

試料導入装置(102)は、前述の通り、化学的改質装置(112)及びスパイク導入装置(138)の両方と協動して作用する。化学的改質装置のアウトプットは、溶液処理ユニット(126)に送られ、次に、処理される流体が気体の場合はガスクロマトグラフ(156)に送られ、液体の場合は液体クロマトグラフ(148)に送られる。試料は、どちらか一方から、大気圧イオン発生器(132)に送られ、そのアウトプットは、質量分析計(136)に送られて処理される。

【0050】

通常の場合、図4及び図5の2つの例に示されるように、質量分析計は時間と共にドリフトして不安定になる。これらの例では、エレクトロスプレー質量分析計(ES-MS)と誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)が、時間と共に通常の不安定性を示している。両方とも、定量化能力が変化し、比較的短期間で能力が低下する。さらに、同位体比を測定することにより、これらの不安定性が正常化され、それに関連して定量的能力が回復する。同位体比の測定を用いることにより、処理流体の流れについて、自動化された無人運転が可能となる。物理的及び化学的組成が異なる複数の流体の連続的分析も可能となる。流体の組成が変化すると、通常は、手操作による較正と再較正の工程が必要となるが、較正によるのではなく、同位体比を直接評価するので、これらの工程は不要となる。

【0051】

図4は、API(ES)-ESにおいて、15分間に亘るAg-107の信号応答のドリフトを示している。1%HNO₃の中で1ppm濃度のAgを、ES-ESに導入した。測定は、5回繰り返し行なった。同位体107のカウントは、ES-ES応答のドリフトが25%もあり、この測定時間では代表的な値である。

【0052】

図5は、ICP-MSの時間経過によるデータの実際の測定値を示す。10ppbのNi、Cu、Zn及びAg(ニッケル、銅、亜鉛及び銀)を含む試料を、連続的にICP-MS 50

に導入した。データは、10分間隔で6回採取した。これらの4元素に対する従来の較正(較正曲線を作成する既知の標準の導入)は、実験の最初に行なった。10分間隔の測定値を集めた結果を、較正曲線と比較し、その結果を図示している。この図では、Ni、Cu、Zn及びAgについて、60分間におけるICP-MS応答のドリフトの傾向を示している。例えば、Agの応答は、30分間で、10ppbから8.3ppbまで約17%下方へドリフトし、次の30分間で、8.7ppbまで上方へドリフトする。このドリフトは溶液が同じであるから、質量分析計のドリフト傾向を示している。粘度、組成、その他について溶液が変化すると、信号出力が変化し、これらの更なる変化は、機器のドリフトに加えられる。

【0053】

図6、図7及び図8は、本発明が、これら2つの装置について、無人の自動化されたインプロセス分析を行なうために必要な定量的質量分析能力を維持できることを示しており、また、この方法の効果と、この方法を実行するのに必要な装置の効果を示している。表1に記載された半導体洗浄工程に用いられる流体を逐次測定するには、一般的には、各試料を逐次採取し、これを再較正する必要がある。

前述したように、機器ドリフトがあると、較正を頻繁に行なう必要があり、従来の較正方法で用いられていた装置は、自動化された無人運転をすることができない。本発明を用いることにより、繰り返し行われた従来の較正工程は不要となり、無人化された自動インプロセスの分析を直接行なうことが可能となる。本発明は、開示を簡素化するために、2つの装置、特にAPI(ES)-MS及びICP-MSに関して説明する。

【0054】

図6は、ID API(ES)-MSによるAgの測定結果であり、比と、デコンボリュートした(deconvoluted)結果を示している。1%の硝酸の中に1ppmのAgを含む液に、Ag-109スパイクを定量的に添加した。同じ装置条件の下で、測定を5回繰り返して行なった。同位体107及び109のカウントを取り出し、109/107の比を計算した。109/107の測定比は、1.2303±0.016であった(図の上ラインとして示しており、変動(variance)は1.3%である)。試料の濃度は、測定比に基づいてデコンボリュートし、最終結果は0.904±0.05であった(図の下のラインとして示しており、変動は5.5%である)。この場合、約25%の変動を示す図4と比較すると、15分間の試験時間における精度は著しく改善された。これは、本発明により、ES-MSの測定精度が改善されたことを示している。

【0055】

図7は、60分の測定を行なう間、本発明の概念をICP-MS装置に適用することによりデコンボリュートした結果を示している。10ppbのNi、Cu、Zn及びAg(ニッケル、銅、亜鉛及び銀)を含む試料に、既知量の濃縮同位元素Ni-62、Cu-65、Zn-68及びAg-109の各スパイクを添加した。スパイクを添加した試料を、ICP-MSに連続的に導入し、10分間隔で6回、データを再び収集した。各10分間の総合結果を抽出し、同位体比Ni 62/60、Cu 65/63、Zn 68/63、及びAg 109/107を計算した。デコンボリュートした濃度を計算し、その結果を図に示している。例えば、Agの最終結果は9.94±0.03ppbである。これは、従来の較正が時間を長くすることによって得られた測定値よりも、遙かに正確で精度が高い。4種類の成分Ni、Cu、Zn、Agの全てについて、本発明の実施例と従来の較正との更なる比較を、図8により詳細に示している。

【0056】

図8は、従来の較正(図5参照)と、この実施例(図7参照)ではICP-MS装置に実施した本発明の概念との比較を示している。図8の左側の4列は、従来の較正によって得られた結果であり、Niは9.1±0.4、Cuは9.2±0.4、Znは8.8±0.4、Agは8.7±0.4ppbである。右側の4列は、本発明の概念をIDMS測定に適用することによって得られた結果であり、Niは10.11±0.03、Cuは9.81±0.05、Znは9.97±0.05、Agは9.94±0.03ppbである。これらの結果は、60分間の試験時間では、従来の較正よりも、正確で精度が高い。

【0057】

10

20

30

40

50

様々なイオン化インターフェイスを有する複数の質量分析計において、精密さと正確さの両方を改善することは、本発明の一般的な適用例として、質量分析計システムがより長い時間に亘って機能することが可能となり、装置のドリフトと従来の較正によって生じる誤差を低減することが可能となる。

IDMS分析では、60分間に亘って、従来の較正よりも少なくとも1オーダの大きさが精密で正確であることは明らかである。

【0058】

表1は、半導体産業で用いられるシリコンウェハ洗浄液及び試薬の代表例を示している [Kern W., "Handbook of Semiconductor Wafer Cleaning Technology: Science, Technology and Applications", Noyes Publications, 1993]。

10

【0059】

【表1】

表1

溶液名称	化学組成	代表例	洗浄目的
1. 超純水 "UPW"	超純水	100%	一次希釈剤
2. SC-1, RCA-1 "Huang 1"	$\text{NH}_4\text{OH}:\text{H}_2\text{O}_2:\text{H}_2\text{O}$	1:1:5, 75°C	有機物除去 金属イオン錯化
3. SC-2, RCA-2, "Huang 2"	$\text{HCl}:\text{H}_2\text{O}_2:\text{H}_2\text{O}$	1:1:6, 80°C	アルカリイオン除去 金属水酸化物溶解 残留微量金属除去
4. 硫黄過酸化物 の混合, SPM "Piranha"	$\text{H}_2\text{SO}_4:\text{H}_2\text{O}_2$	2:1, 90°C	有機物除去
5. 希釈HF	HF:H ₂ O	1:10-100, 25°C	自然酸化物除去

20

30

40

50

【0060】

本発明の方法及び装置の目標は、これら溶液中の不純物濃度を、リアルタイムに近い分析化学測定することである。一般的に、測定すべき主な不純物として、Ca、Co、Cr、Cu、Fe、Mn、Mo、Ni、W、Na、P、B、As、Sb及びZnから成る群から選択される少なくとも1つの成分を挙げることができるが、有意濃度で存在するものであればどんな元素でもさらに測定することが望ましい。評価を必要とする濃度範囲は、中程

度の ppb から低 ppt であり、機器検出限界が徐々に減少するにつれて、この範囲は連続的に低下する。

このように、測定の特徴は以前として同じであるから、超微量測定の最適化を発展させる必要があるが、基本的な理論的考え方は同じものを用いる。例えば、チップ製造分野の半導体産業でのウェット槽のように、その技術は、使用に際して重要な品質制御評価手段である。ウエハの回路が縮小されるにつれて、これらの不純物は最終製品の実施可能性(viability)に更に大きな衝撃を与える。

【 0 0 6 1 】

質量分析計の検出限界又は検出限界近傍で本発明の方法を使用することにより、比の測定が改善される。流体中の元素と種の成分の濃度が質量分析計の検出限界をかなり越えているとき、市販の同位体の使用が可能である。これらの測定を、機器の検出閾値で行なう必要があるとき、不確定要素があるため、分析がより難しくなる。このような場合、検出限界測定の確かさを高めることが要求される。これらレベルでの比測定を最適化するために、スパイク流体の同位体比を変えることができる。

特別に準備されたこれらスパイク流体により、これらの測定がどのように向上するかを示す例を以下に説明する。検出限界又は検出限界近傍に於ける最適比は、名目上通常とされる濃度又は高濃度での測定よりもより難しい。検出閾値を明確にし、IP/MS測定の不確かさ(uncertainty)を明らかにし、最適化することができる比を求めるこにより、検出限界閾値は最適化される。検出限界及び検出限界近傍での比の最適化は、閾値レベルに最適化された適量のスパイクを用いることにより、及び / 又は、別々の量の同じ元素の天然同位体と複数の濃縮同位体を混合することによって達成される。この技術は、広範囲に亘って不確定要素を含む従来のIDMS方法にはなかったものである。

【 0 0 6 2 】

この機器の量的検出限界又は検出限界近傍に於ける元素不純物の測定は、将来、機器の検出限界が薄れていくにつれてさらに発展するだろう。例えば、半導体産業のように多くの産業の要請があるので、元素の不純物レベルは、さらに低下するであろう。機器の測定感度が低下するので、質量分析計の検出限界に於ける測定及び正確な測定の必要性については、相対的に同様な関係のままである。必要性と能力の両方が同時に薄れていくので、これらの概念は、検出限界閾値測定の最適化を持続したまま、機器の検出限界と共に発展し、有用な特性値は維持される。

【 0 0 6 3 】

本発明のシステムについて、コンピュータモデルによる検討をさらに行ない、その結果を図9及び図10に示している。

【 0 0 6 4 】

図9は、機器の定量検出限界において、0.05 ppbのNiの閾値測定結果を示している。第1の評価(最も左の評価)は、従来の較正曲線法を用いて、機器の定量検出限界(0.05 ppb)での定量測定結果を示している。この場合、機器の定量検出限界は、機器信号の標準偏差の10倍と定義され、これは信号の平方根に等しい。この従来の測定の不確かさは、そのような測定の3倍の標準偏差で表される。

新規な方法を用いて閾値を決定するのに、モンテカルロシュミレーションを用いた。この方法では、平均値0、標準偏差1の正規分布数200組が、各スパイクのシュミレーションに適用される。試料とスパイクの体積比は1:1である。デコンボリュートした濃度の不確かさは、各スパイク数200のシミュレーションの90%信頼度を表す。図9の最も左以外の部分は、シミュレーション結果を示している。これらのシュミレーション結果は、本発明の閾値同位体希釈方法を用いて、機器の定量検出限界での閾値測定が向上しており、適用性及び測定精度が向上することを示している。

【 0 0 6 5 】

0.05 ppbから0.2 ppb(第3番目から第6番目まで)の最適なスパイク濃度のウインドウがあり、試料内に0.05 ppbのNiが存在すると、従来の較正方法(左から第1番目)と比較して、精度は向上する。この傾向は、実験的及び / 又は理論的に得られる最適なスパイ

10

20

30

40

50

ク比の範囲があることを示している。この最適範囲は、本発明の定量方法に用いるのが好ましい。

【0066】

図9に於いて、測定は従来の較正と同位体希釈質量分析のどちらかを用いて測定した例を示しており、IDMSのスペクトロメトリーを用いたものが良い精度を示している。検出限界近傍で本発明を使用することにより、定量測定の精度が向上する。

【0067】

図10は、試料濃度が機器の定量検出限界をほんの少し下回ったときに、機器の定量検出限界閾値を評価するために、本発明の閾値同位体希釈方法が使用可能であることを示している。この場合、機器は図9と同じ条件で運転される。図10の第1番目(左から)は、試料濃度(0.01 ppb)が機器の定量検出限界(0.05 ppb)より低いため、試料の定量測定が通常は不可能であることを示している。

このように、通常の検出限界より下の測定での定量化が可能である。通常は、確立された値よりも小さいが、ここでは特定範囲の測定が可能になる。特定範囲の量のスパイクを添加すると、より小さい値を定量値に変換することが可能となることに留意されるべきである。このスパイク比は各元素に固有のもので、最適な比は固有であるから、分析対象物の特異的元素群を定量的に評価するために混合するスパイク溶液について実験的又は理論的に定められる。傾向として、同位体の種の濃度は0.01 ppbから0.5 ppbであることが示されている。

【0068】

図10は、試料濃度が機器の検出限界をほんの少し下回ったとき、検出限界閾値を評価するに、閾値同位体希釈方法を使用できる可能性があることを示している。図10の第1番目(左から)は、試料濃度(0.01 ppb)が機器の定量検出限界(0.05 ppb)より低いため、試料の定量測定が通常は不可能であることを示している。しかし、最適なNi-62の濃縮同位体濃度(0.1 ppb、98.83%濃縮{左から4番目})のスパイクを添加することにより、閾値測定は、試料内のNiを0.01 ppbレベルで定量化することができる。

このように、通常の検出限界より下の測定での定量化が可能である。通常は、確立された値よりも小さいが、ここでは特定範囲の測定が可能になる。スパイク比は、より小さい値を定量値に変換できる臨界値が望ましい。このスパイク比は各元素に固有のもので、最適な比は固有であるから、分析対象物の特異的元素群を定量的に評価するために混合するスパイク溶液について実験的に求められる。

【0069】

図10では、機器の定量検出限界より下である0.01 ppb Niの閾値測定結果を示している。機器信号の標準偏差は、信号の平方根に等しい。従来の測定法の不確かさは、そのような測定の3倍の標準偏差で表される。新規な方法を用いて閾値を決定するに、モンテカルロシミュレーションを用いた。この方法では、平均値0、標準偏差1の正規分布数200組が、各スパイクのシミュレーションに適用される。試料とスパイクの体積比は1:1である。デコンボリュートした濃度の不確かさは、各スパイク数200のシミュレーションの90%信頼度を表す。

【0070】

IP-MS装置の異なる動作モードを用いて、2種類の情報を利用できる。流体中の元素の定量化と、元素形態について種の固有の情報は重要である。プロセス内で起こる化学反応は、これらの両パラメータによって記載される。プロセスの化学全体を記載するに、両パラメータを用いることが望ましく、両パラメータが方法と装置に組み込まれる。

【0071】

元素について定量情報を得るために、また、同位体比を決定するために、流体内の種に関する情報を除去することができる。これは、機器の動作パラメータを衝突誘導分裂(CID)モードに変更することによって達成される。CIDは質量スペクトルを単純化するのに役立ち、これによってバックグラウンドを減少させ、感度が向上する。例えば、質量分析計源での種の情報を除去できるように十分高いイオン化電圧に意図的に設定する。分子

10

20

30

40

50

情報を除去し、相対的に絶縁された元素信号を得るために、試料採取用コーン上及び試料採取システムの種々要素の電圧を約200ボルトから1000ボルトとする。図11は、この機器構成における元素情報の最適化を示している。分子情報は、定量化に用いられる比測定を不明瞭にする。このため、この測定の定量的側面を明確にし、最適化する条件が用いられる。

【0072】

図11において、C I Dは質量分析を単純化することができ、バックグラウンドを減少させ、感度を向上させる。通常の運転条件下(コーン電圧は30V)及びC I D条件下(コーン電圧は300V)でES-MS機器を用いて元素測定したときの比較を示している。図11aのスペクトラムは、通常の条件下で測定したときの1%HNO₃にNi、Cu、Zn、Agを6ppm混合した溶液のスペクトルである。図1bのスペクトルはC I D条件下で測定された同じ溶液のスペクトルである。

【0073】

分子の種を評価することによって、溶液の中で生ずる元素及び分子の種が決定される。これらの評価は、変化前のものとの流体の流れと同位体標識流体について行われる。IP-MSでこれらの測定を行なうために、APIの操作は、種を破壊しないように行われる。即ち、機器は低コーン電圧、低コーンガス流れ及び温和な脱溶媒温度のように穏やかなイオン化条件にて行われる。錯体配位子又は分子性結合形態の中で発生する元素は、この運転モードで明らかにされる。これら錯体は、プロセス中に起こる化学反応を表しており、定量評価に用いられ、条件の傾向及びプロセスの代替法を確認するのに、極めて重要な情報要素である。

【0074】

これらの種を定量化し、化学反応を評価するために、同位体標識種が動的に作り出される。方法と装置は、試料内で発生する種を、準備された最適なスパイク試薬溶液から作り出す。これらのスパイク試薬(濃縮同位体溶液)は、錯体又は配位子を形成しない対イオン又は弱い配位子を形成する対イオンの溶液の中で、比の異なる(ratio-separated)安定同位体に最適化される。硝酸塩は非常に弱い対イオン配位子を形成する好例である。硝酸塩配位子形成定数(K_f)は、フッ化物錯体よりも、一般的にかつ一様に、数オーダ小さく、塩化物及び硫酸塩よりも数オーダ弱い。濃縮同位体スパイクの溶液を試料の試薬溶液(例えば、表1に記載のもの)と混合したとき、スパイク又は同位体イオンは、試薬溶液の溶液種に対応する。不純物の濃度(この例でのことで、他の流体の濃度は慎重に選択される)は、比較的豊富な溶液成分と比べて非常に小さく、溶液内でこれら種を形成させる。種のスパイク生成と同位体の標識は、例えばシリコンウエハ材料の処理のために動的に実現される。これら流れのスパイク溶液を混合することにより、これら溶液内で同じ種を自然発生させ、同位体比の測定結果を用いて、同じ様に濃度を決定する能力がもたらされる。

【0075】

異なる条件で運転している同じ装置から利用できる定量測定情報と定性測定情報を結合させることができることが望ましく、また、これらの例及びその他の例に記載された流体を十分に理解し評価するのに必要である。両情報は、記載されたように、単一の機器から得ることができる。

【0076】

流体試料を変えることは、複数種類の流体の定量的測定及び定性的測定の両測定を最適にするのに必要である。この流体処理は、幾つかの方法で行なうことができる。例えば、pHを調整する為に、試料を中和剤と直接混ぜ合わせることができる。表1の溶液を検討すると、NH₄OH(塩基)と、HF、HCl及びH₂SO₄の酸を中和させる必要があり、互いに中和するために混合される。これらの試料を他の溶液と混合し、酸と塩基を中和させる能力は、流体処理システムの一部でもある。酸を塩基で又は塩基を酸で直接中和させることもまた、流体処理システムの一部である。後者の場合は、他の試料ではなく試薬が中和溶液となる。

【0077】

10

20

30

40

50

流体処理システムの他の要素は、キレート(chelating)、イオン交換において、また、システム全体の流体及び試料採取部に組み込まれた正及び逆相クロマトグラフィーのカラムにおける金属イオンを収集及び蓄積したものである。これらの操作は、溶液の定量的及び定性的測定並びに溶液の評価を最適にするために行われる。

流体処理システムの他の要素として、配位子、キレート剤、界面活性剤、溶媒及び／又は質量分析計中のイオン化及び／又は信号を增幅させる他の薬剤のような改質物質(modifying agents)を添加することにより、信号を自動的に誘導体化し(derivatisation)、化学的增幅効果がもたらされる。

【0078】

流体処理システムの要素は、混合、化学的改質、計量、希釀、前濃縮の他、流体試料の流れを定量的及び定性的に操作するのに用いられる流体処理などの他の特性を含んでいる。 10

本発明の方法及び装置の動作を制御し、そこで得られるデータを処理するために、当業者が開発した適当なソフトウェアが用いられるだろう。

【0079】

説明の便宜上、半導体産業のクリーンルームに用いられるウェット槽内の不純物を監視する例について説明したが、本発明はそれに限定されるものでなく、当該分野の専門家であれば、環境、薬学、バイオ技術、食品加工、化学製造、試薬及び標準品の製造のような使用などの数多くに適用可能であり、当該分野の専門家であれば、調製と保証の両方について明らかであろう。

【0080】

それゆえ、本発明は、溶液の不純物を、オンラインかつインプロセスにて、正確且つ迅速に監視することができ、製造効率を高めることができる全自動の総合化学的分析方法及び関連する装置を提供するものであることは理解されるだろう。 20

【0081】

特定の実施例を例示して説明したが、当該分野の専門家であれば、請求の範囲に記載された発明から逸脱することなく、数多くの変形を成し得ることは明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0082】

【図1】較正曲線のドリフトを説明するために、較正と応答の関係をプロットしたグラフである。 30

【図2】本発明の方法を説明する概略図である。

【図3】本発明の装置の形態を説明する概略図である。

【図4】質量分析計のドリフトを説明する、時間に対する全カウントのプロットである。

【図5】同じく質量分析計のドリフトを説明するために、時間に対する10億分の1濃度をプロットしたグラフである。

【図6】デコンボリュートした濃度と比を、時間に対してプロットしたグラフである。

【図7】時間に対して濃度をプロットしたグラフである。

【図8】通常の較正とIDMSに対する濃度を示す棒グラフである。

【図9】スパイクを添加した幾つかの試料の濃度に対して、デコンボリュートした濃度をプロットしたグラフである。 40

【図10】スパイクを添加した濃度に対して、デコンボリュートした濃度をプロットしたグラフである。

【図11】一対の質量スペクトルを示す図である。

【図1】

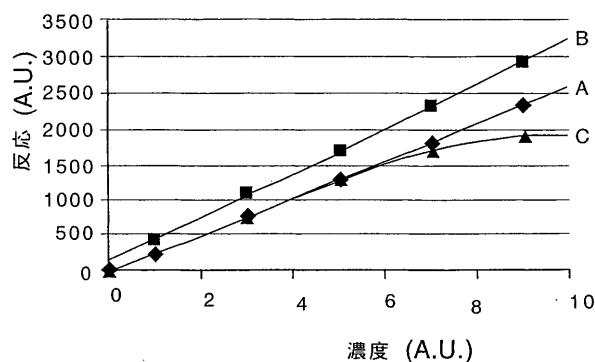
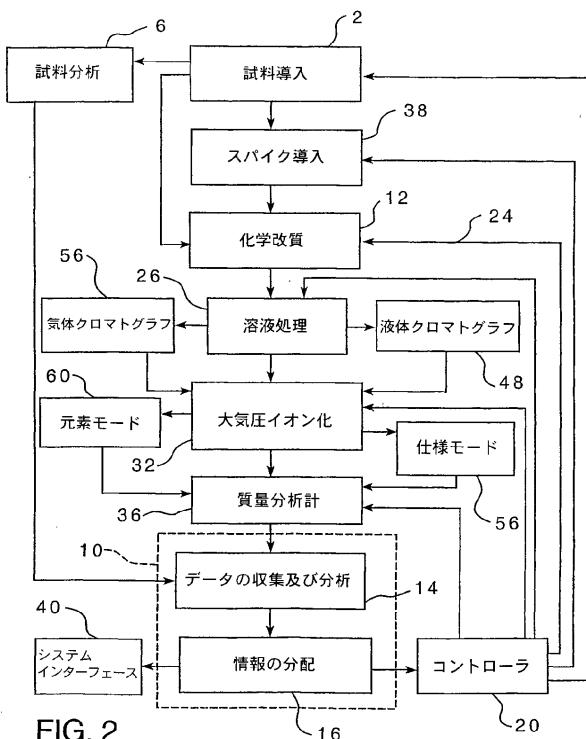


FIG. 1

【図2】



【図6】

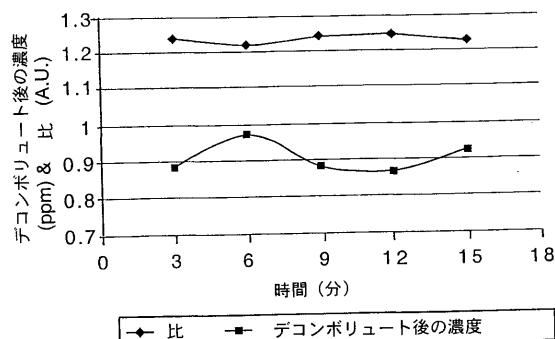


FIG. 6

【図7】

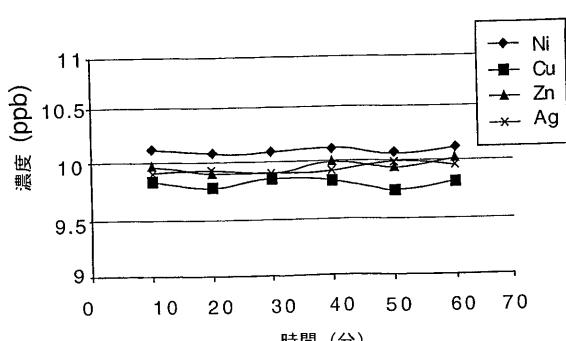


FIG. 7

【図8】

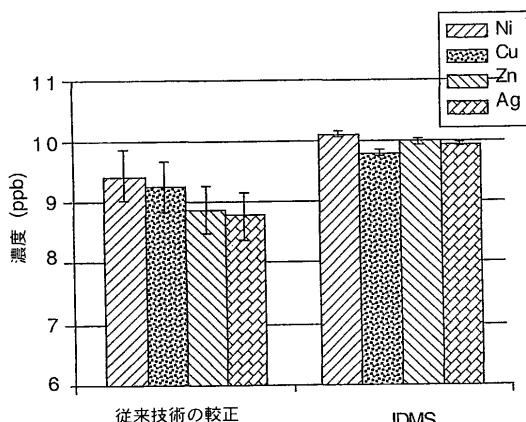


FIG. 8

【図9】

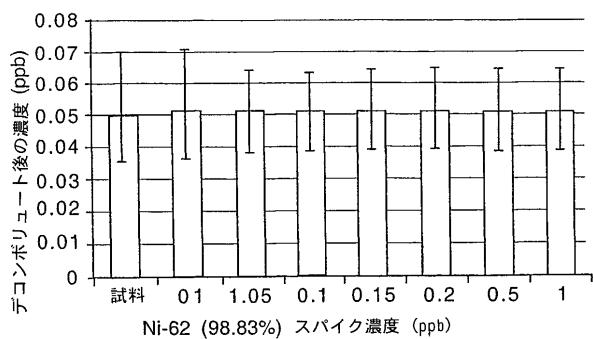


FIG. 9

【図10】

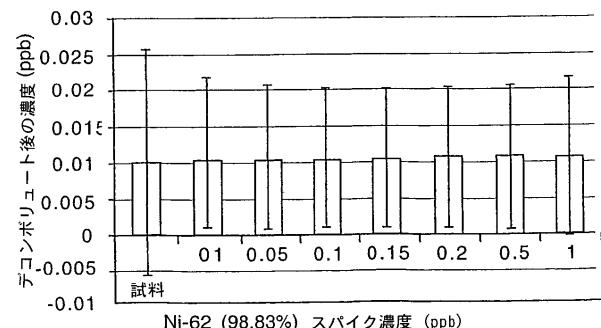


FIG. 10

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/060565 A1

(51) International Patent Classification: B01D 59/44. (74) Agent: SILVERMAN, Arnold, B.; Eckert Seaman Cherin & Mellott, I.I.C., 44th floor, 600 Grant Street, Pittsburgh, PA 15219 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/46539

(22) International Filing Date: 5 December 2001 (05.12.2001)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:
60/264,748 29 January 2001 (29.01.2001) US

(71) Applicant and

(72) Inventor: KINGSTON, Howard, M. (US/US); 680 Union Avenue, Pittsburgh, PA 15229 (US).

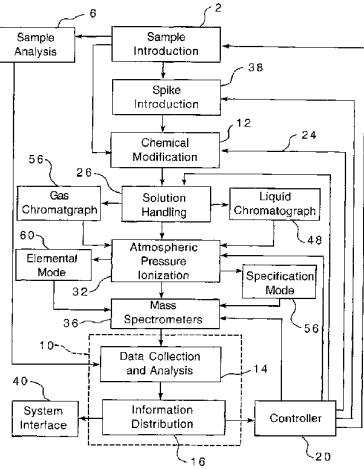
(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PI, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SI, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent

[Continued on next page]

(54) Title: AUTOMATED IN-PROCESS ISOTOPE AND MASS SPECTROMETRY

WO 02/060565 A1



(57) **Abstract:** A method and associated apparatus for in-process automated analysis employing a modified form of isotope dilution mass spectrometry is disclosed. It involves elemental and speciation threshold measurement that is optimized for quality assurance at and is capable of functioning at and near quantitative instrumental detection limits. The system is automated and may be employed in an unattended operation for identification and quantification of elemental or specie contaminants. In a preferred aspect of the method, a sample is subjected to equilibration with at least one spiked enriched stable isotope element or specie (38) after which it is subjected to ionization in an atmospheric ion generator (32) and processed by a microprocessor which through a controller (20), coordinates operation of sample and spike delivery and equilibration as well as, the operation of the atmospheric ion generator and mass spectrometer (36). The method may in the alternative be employed qualitatively.

WO 02/060565 A1



(BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, *For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*
NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

AUTOMATED-IN-PROCESS ISOTOPE AND MASS SPECTROMETRY

BACKGROUND OF THE INVENTION5 1. Field of the Invention

This invention relates to a method and apparatus for in-process, automated analysis using a modified form of Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS). More specifically, the method is an elemental and speciation threshold measurement method that is optimized for quality assurance at and near instrumental 10 detection limits. The threshold measurement method is automated and may be employed for unattended operation of an In-process, Atmospheric Pressure Interface, Mass Spectrometer (IP-API-MS). The IP-API-MS apparatus is designed for identification and quantification of elemental contaminants or compounds and species in fluids.

15 2. Description of the Prior Art

It has been known to employ mass spectrometry instrumentation in measuring parts per billion (ppb) is frequently used as the technique of choice in measuring ppb and sub-ppb levels of elements or compounds in aqueous and other solutions as well as in gases. Mass spectrometers are typically operated and 20 regularly calibrated by experienced technicians. In many cases, however, unattended operation of the mass spectrometer is desired. These cases may include remote operation, around the clock monitoring, or operation either in hostile environments, or where human interaction must be minimized. One such case is that of contamination monitoring and control in the wet process baths, such as, for 25 example, the semiconductor industry which requires a clean room environment where minimal human interaction is desired. Installation of real time, in-situ, sensors into clean room process is a major defect reduction challenge in the industry. *International Technology Roadmap for semiconductors 1999 Edition: Defect Reduction, Sematech, Austin TX, (pg. 270) (1999).*

In order to accomplish unattended operation, the method should automatically monitor elemental concentrations at their threshold level, accurately and without the need to compensate for the inevitable systematic errors associated with instrument drift. Quantitation of elemental concentrations may then be 5 obtained without the need for traditional calibration once the threshold level has been exceeded. Traditional calibration techniques use calibration standards to generate a calibration curve which relates instrument response to concentration of standards. The calibration curve is used in order to determine the concentration of unknown sample. A typical calibration curve is illustrated in Figure 1 (curve A). 10 Traditional techniques will not yield accurate results if the instrument response drifts or there is a response shift caused by a difference in the matrices between the standard and the sample. Mass spectrometers are especially susceptible to rapid drift causing a change in the calibration response as shown in Figure 1 (curve B). This rapid drift results in the need for frequent recalibrations that are normally performed 15 by experienced technicians. The effort of matching the matrices of the sample and standard must be made in order to insure ionization efficiencies, ionization suppression or enhancements remain identical between sample and standard.

Viscosity differences between the sample and standard matrices may also cause unequal instrument responses associated with changing sample 20 introduction rates which are inevitable in real world situations. Matrix effects altering solution viscosity or ionization efficiency can result in calibration changes such as shown in Figure 1 (curve C). The present invention uses modification of IDMS in order to achieve measurements that are optimized for quality assurance at and near instrumental detection limits without the need for traditional calibration.

25 IDMS is based upon the addition of an enriched isotope standard to a sample to be analyzed. See, generally, U.S. Patent 5,414,259 the disclosure of which is expressly incorporated herein by reference. After equilibration of the sample and standard, the natural isotopic ratio of the sample will have been altered by the enriched standard and the new isotopic ratio is measured by a mass 30 spectrometer. If the concentration of an enriched isotopic standard is known, as

well as the enriched isotopic ratio, then the measured ratio of altered natural elemental isotopes provides the elemental concentration of the sample. This method has only a very few well-defined possibilities for error. Each of these possibilities can be calibrated and eliminated, leaving the uncertainty in ratio determination of the two isotopes as the final error for the measurement. This uncertainty is based on the mass spectrometer's ability to make this isotopic ratio measurement. If the enriched isotope standard of known concentration is introduced, in a precisely controlled fashion, to the sample on-line, all normal interferences are eliminated for each element or species being measured. As only the altered isotope ratio is needed to obtain the concentration of the sample, the physical and chemical differences of flow rate and ionization efficiencies are essentially eliminated. Therefore, IDMS is an ultimate correction technique for both long-term and short-term instrument drift, as well as countering non-spectroscopic interference. This procedure, in general, provides accurate detection for the instrument and process necessary for quality control in ultra-trace analysis. In addition, traditional IDMS has been employed primarily with both Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometers (ICP-MS) and Thermal Ionization Mass Spectrometers (TIMS). Both ICP-MS and TIMS instrumentation are not deemed suitable for operation in an unattended mode.

Fasset, J. D., Paulsen, P. J. Isotope-dilution mass spectrometry for accurate elemental analysis, Anal. Chem. (1989) 61 643A - 649A; Rottmann, L., Heumann, K. G., Development of an on-line Isotope Dilution Technique with HPLC/ICP-MS for the accurate determination of elemental species. Fresenius J. Anal. Chem., (1994) 350 221-227; Rottmann, L., Heumann, K. G., Determination of Heavy Metal Interactions with Dissolved Organic Materials in Natural Aquatic Systems by Coupling High-Performance Liquid Chromatography System with an Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer. Anal. Chem., (1994) 66, 3709-3715; Heumann, K. G., Rottmann, L., Vogl, J., Elemental Speciation with Liquid Chromatography-Inductively Coupled Plasma Isotope Dilution Mass Spectrometry. J. Anal. Atom. Spectro. (1994) 9 1351-1355; Horn, M., Heumann, K. G., Comparison of Heavy Metal Analysis in Hydrofluoric Acid used in Microelectronic

Industry by ICP-MS and Thermal Ionization Isotope Dilution Mass Spectrometry,
Fresenius J. Anal. Chem., (1994) 350 286-292.

- A method of using on-line IDMS as an internal standard with an ICP-MS instrument has been suggested with an enriched isotopic standard being continuously introduced into the sample stream and mixed (allowed to equilibrate) prior to introduction into an ICP-MS instrument. Rottmann, L., Heumann, K. G., *Development of an on-line Isotope Dilution Technique with HPLC/ICP-MS for the accurate determination of elemental species. Fresenius J. Anal. Chem., (1994) 350 221-227; Rottmann, L., Heumann, K. G., Determination of Heavy Metal Interactions with Dissolved Organic Materials in Natural Aquatic Systems by Coupling High-Performance Liquid Chromatography System with an Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer. Anal. Chem., (1994) 66, 3709-3715; Heumann, K. G., Rottmann, L., Vogl, J., Elemental Speciation with Liquid Chromatography-Inductively Coupled Plasma Isotope Dilution Mass Spectrometry.*
- 15 *J. Anal. Atom. Spectro. (1994) 9 1351-1355.* An on-line HPLC/ICP-IDMS method for elemental speciation was tested. In the case published, heavy metals in humic complexes found in natural waters were measured using a High Resolution ICP-MS with either an iron, copper, or a molybdenum enriched spike introduced as the IDMS calibration standard. Selection of which element standard was contingent
- 20 upon the element to be analyzed in the sample. Rottmann, L., Heumann, K. G., *Development of an on-line Isotope Dilution Technique with HPLC/ICP-MS for the accurate determination of elemental species. Fresenius J. Anal. Chem., (1994) 350 221-227; Rottmann, L., Heumann, K. G., Determination of Heavy Metal Interactions with Dissolved Organic Materials in Natural Aquatic Systems by*
- 25 *Coupling High-Performance Liquid Chromatography System with an Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer. Anal. Chem., (1994) 66, 3709-3715; Heumann, K. G., Rottmann, L., Vogl, J., Elemental Speciation with Liquid Chromatography-Inductively Coupled Plasma Isotope Dilution Mass Spectrometry.*
J. Anal. Atom. Spectro. (1994) 9 1351-1355. It was stated that "quantitative
- 30 chromatographic separation of the species to be analyzed" is one of the

WO 02/060565

PCT/US01/46539

preconditions for this method and "quantitative separation is essential before the spiking step takes place (for a species-unspecific spike)." It was also stated that "(for a species-unspecific spike), equilibration between the separated species and spike must be guaranteed ... by high temperature of the argon plasma (in ICP-MS)."

- 5 *Rottmann, L., Heumann, K. G., Development of an on-line Isotope Dilution Technique with HPLC/ICP-MS for the accurate determination of elemental species. Fresenius J. Anal. Chem., (1994) 350 221-227.* HPLC separation and ICP-MS measurement are two essential parts of their method.

10 Semiconductor manufacturers rely on the purity of chemicals to create sub-micron devices from silicon wafers. Impure chemicals tend to result in devices that will not work. It is, therefore, important to know whether a wet chemical is, in fact, pure, or adequately pure. Current methods of determining purity tend to be expensive, slow, off-line chemical analyzers. This problem becomes enhanced with continued device shrinkage as in the move to 300-mm wafers and copper interconnects. Captive and contract analytical laboratories tend to produce chemical assays and time frames ranging from 24 to 72 hours. One of the consequences of this lack of timely information is the failure to know when to dispose of these expensive chemicals.

15 It has been suggested to employ in-line ICP-MS in a method of monitoring concentration of metals in silicon wafer cleaning baths. See *Using ICP-MS for in-line monitoring of metallics in silicon wafer cleaning baths* <<http://www.micromagazine.com/archive/99/02/shive.html>> (Feb. 1999)

20 Isotope dilution Mass Spectrometry for ultra-trace analysis has been previously known. *Fassett, J. D. and Kingston, H. M., Determination of Nanogram Quantities of Vanadium in Biological Material by Isotope Dilution Thermal Ionization Mass Spectrometry With Ion Counting Detection, Anal. Chem., (1985) 57 2474-2478.* In this publication ultra-trace analysis uses IDMS in the traditional way with isotopically enriched spikes in batch spiked standards. These isotopes are spiked into low concentration samples and blanks and any species information is removed using the batch sample method. Complete transformation of all species is

WO 02/060565

PCT/US01/46539

traditionally a prerequisite to most IDMS protocols to prevent multiple species existing in the sample simultaneously. In addition, this transformation prevents the spiked isotopes and the sample isotopes from existing in different species form. As a result, elemental species determinations and evaluations providing both are not 5 possible and are in fact prevented by the traditional IDMS technique.

U.S. Patent 5,012,052 discloses a patent by Hayes describes a method for isotope monitoring for gas that is an on-line continuous combustion from organic components to assist in the determination of the origin of objects based on the C-12 and C-14 ratios. This method requires a combination of gas chromatograph and 10 flame ionization detector (FID), and palladium separator and oxygen charged combustion reactor prior to mass spectrometry. The method requires the use of the combustion chamber, and a palladium separator prior to the mass spectrometer. The goal of this method and instrument is comparison with an isotopic standard to establish isotopic ratios for carbon for origin identification of gases specifically 15 using C-12 and C-14. There is no attempt to perform trace analysis of transition or other metals and quantification is not based on isotope dilution measurements. This method will not work for metals.

U.S. Patent 5,572,024 discloses method and apparatus for quieting the introduction into a mass spectrometer from inductively coupled plasma (ICP) 20 devise by manipulating skimmer cone diameters and pressure. The invention is an improvement of ratio precision measurements over well known ICP-MS and MIP-MS (microwave induced plasma) technology. It describes modifications to a mass spectrometer inlet that enables more precise measurement of isotopes. It requires a plasma device and also reduces the sensitivity of the mass spectrometer.

U.S. Patent 5,872,357 discloses a series of calibrant compositions for 25 organic compounds that enable calibration across a broad mass spectral range for electrospray mass spectrometry, as well a method of using these organic calibrant compositions to calibrate a mass spectrometer. The invention provides a class of new organically based calibrant compositions and limits its application to the usage 30 of these calibrant compositions.

U.S. Patent 6,032,513 discloses a hollow electrode for the improvement of ionization in an atmospheric-pressure ionization source and substitute a more easily ionized carrier gas for the sample gas stream. The disclosure is specific for gas analysis and requires the substitution of the gas stream and the use of a hollow electrode prior to a mass spectrometric measurement. This technology is not applicable in the isotopically based measurements that are the focus of the present invention.

IDMS using Flow Injection Analysis (FIA) introduction to an ICP-MS has been known. *Viczán, Miklós; Alexandra Laszity, Zsóaru Wang and Ramon M. Barnes, On-Line Isotope Dilution and Sample Dilution by Flow Injection and Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, J. Anal. Atom. Spectro., (1990) 5 125-133.* This technique uses FIA to mix the isotopically enriched spike and the sample prior to introduction to the ICP-MS. The spike and sample are injected simultaneously to form a zone within a neutral carrier liquid prior to introduction to the ICP-MS. The volume of a fixed sample loop controls the amounts of spike and sample. Physical mixing of the two solutions occurs between the confluence point and the nebulizer. As in traditional IDMS methods species information is unavailable, as the enriched spike is species-unspecific. In addition, the technique suggested on-line dilution using an inert reagent; a technique that is easily accomplished using FIA.

An automated calibrant apparatus was disclosed in U.S. Patent 5,703,360. It introduces a standard reference solution automatically into a mass spectrometer ESI or Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI) to calibrate or tune the mass spectrometer. In this patent a switching valve is used to introduce the standard as desired to the ESI or APCI. As the standard reference solution and the sample solution are from different sources matrix effects are not eliminated.

U.S. Patent 5,703,360 discloses that one or two traditional standard reference solutions can be used to tune the mass spectrometer with respect to the mass axis, and to assess the functionality of the instrument and to re-calibration the instrument. This technique of introducing two sequential calibration standards will

WO 02/060565

PCT/US01/46539

not eliminate the short or long-term drift that can be a problem in unattended operation of a mass spectrometers. See U.S. Patent 5,703,360.

Atmosphere pressure ionization (API) techniques includes electrospray (ES) ionization and atmosphere pressure chemical ionization (APCI).

5 This technique has been widely used to characterize bio-molecules such as peptides, proteins, nucleic acids and carbohydrates. *Cole, R. B. Electrospray Ionization Mass Spectrometry: Fundamentals Instrumentation & Applications; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1997.* It is also used to qualitatively determine the presence of inorganic, organometallic and complexed metal ions, but quantifying that
10 information has remained a significant challenge. High background due to chemical noise and signal suppression (matrix effects) appear to be the uppermost limiting factors for the quantification of most analytes. *Stewart, I.I., Electrospray Mass Spectrometry: a Tool for Elemental Speciation, Spectrochim. Acta. Part-B. (1999) 54B 1649-1695.* Collision-induced dissociation (CID) generates energetic collisions
15 and can simplify mass spectra, reduce the background and increase the sensitivity. However, stable operation is limited to a narrow range of solution conductivities and can cause inherent non-linearity signal response during the quantification.

Speciated Isotope Dilution Mass Spectrometry (SIDMS) has been developed to assess the quantification of species and also their transformations. See
20 U.S. Patent 5,414,259. In SIDMS a predetermined species is specifically isotopically labeled and introduced to accomplish these measurements. The species of interest is previously known and specifically evaluated.

In summary, a method and associated apparatus have been developed to accomplish unattended operation of an apparatus that will automatically and
25 accurately monitor elemental concentration threshold levels, identify, and quantify elemental contaminants or compounds and species in fluids.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention employs modifications of traditional IDMS methods that enhance and improve measurement at and near the detection limit of

WO 02/060565

PCT/US01/46539

mass spectrometers. These modifications provided for quality assurance of both ultra trace elemental and speciated measurements.

The method and apparatus of this invention is preferably to be used with an IP-API-MS instrument instead of an ICP-MS. Neither HPLC nor ICP-MS is 5 an essential instrumentation in the IP-API-MS apparatus. In the present method, no chromatographic separation is required. The equilibrium between spike and sample species is achieved by dynamical pretreatment, which may be complex, oxidation, or other, of both sample and spike to transform them to the same species before pre-concentration and determination.

10 In the present invention the labeled species (frequently multiple species simultaneously) are being created in solution and are not previously determined in composition and structure until evaluated for structural information. Quantification is of the elemental ion and speciation information first established in-process through dynamic equilibrium established with a non-complexing salt of an 15 enriched stable isotope in real time and in-process. The methods provide dynamic labeling and duality of mass spectrometer. Additionally, simultaneous species may be evaluated without separation in one embodiment and sequentially in another. The dynamics and sequences are very different from known methods.

Unlike traditional IDMS this method enhances and improves 20 measurement at and near the detection limit of mass spectrometers. An apparatus has been developed to use the method for In-process measurement, using an Atmospheric Pressure Interface coupled to a Mass Spectrometer (IP-API-MS). The IP-API-MS apparatus is designed for identification and quantification of elemental 25 contaminants or compounds and species in fluids without reliance upon the high temperature argon plasma for equilibrium or requiring a HPLC separation step prior to measurement.

This invention provides a method and apparatus for a fluid (liquid and gas) handling in-process, mass spectrometer (IP-MS) that uses optimized stable 30 isotopic ratios for in-process automated and unattended operation. Both qualitative and quantitative analysis of ultra-trace elements and species information is available.

WO 02/060565

PCT/US01/46539

The method uses a mass spectrometer interface that is an Atmospheric Pressure Ionization (API) system that permits species information and quantitative elemental evaluation. The fluid handling system mixes the separated isotopes in a non-ligand form or a highly exchangeable ligand form. The stable enriched isotopes may be
5 optimized for ratio measurement at and near the apparatus detection limit permitting efficient threshold monitoring and quantitative evaluation.

In one embodiment of the invention, the method and apparatus enables the IP-MS to be operated in an unattended manner that is a substantial departure from attended operation protocol where operator calibration and analysis
10 are typically performed. Direct comparison against a calibration curve is unnecessary through the use of ratio measurements. This is a departure from traditional instrument operation where concentrations of elements are made in comparison and where instrument drift requires frequent re-calibration required for quantitation. The ratio is optimized for accuracy and quality assurance at and near
15 the detection limits of the measurement.

In another embodiment of the invention, the method and apparatus enables the IP-MS to enhance the quantitative evaluation of the concentrations at or near detection limits by optimizing the enriched isotope ratio used to spike the sample. This method permits an optimum isotopic ratio at and near the limit of
20 detection that definitively establishes the threshold of detection and the uncertainty of the measurement. The optimization of the ratio for detection limit and near detection limit are achieved by mixing both natural and multiple enriched isotopes in selected quantities of the same element. This improves traditional IDMS methods wherein this measurement is uncertain over a very wide range.

25 In yet another embodiment of the invention, the method and apparatus quantifies elements without speciation information by mixing known enriched isotopes of elements in a semi-continuous process with the in-process sample stream from the chemical solutions being evaluated. The ionization voltage is purposefully set atypically high enough to eliminate species information directly at the source of
30 the mass spectrometer to optimize the elemental quantitation.

WO 02/060565

PCT/US01/46539

In a further aspect of the invention, the method and apparatus mixes non-ligand bound or weakly ligand optimized enriched isotopes allowing for species transformations of the enriched isotopes into the dominant species set by the chemistry of the reagent streams being interrogated. These species are then directly 5 evaluated using very low voltage and softer ionization conditions preserving the species information of the sample solutions using the same apparatus automatically controlled in alternate methods.

In an additional aspect of the invention, the method and apparatus uses additional solution manipulation after introduction of the stable optimized isotopes to 10 alter the chemical species to permit optimum ionization for maximum sensitivity and detection limits. Other solution manipulations may be performed to change the matrix of the fluid to permit optimum ionization for maximum sensitivity and detection limits.

In yet another aspect of the invention, the method and apparatus mixes 15 the optimized stable isotopes with the sample and the resulting solution is separated or pre-concentrated by element and/or species for sequential evaluation, optimization and maximum sensitivity.

In one preferred embodiment of the invention, the method of 20 automated isotope dilution mass spectrometry includes providing a sample to be analyzed, spiking multiple enriched stable isotopes of elements or species related to the sample and effecting equilibration therebetween. The equilibrated spikes and sample are then subjected to atmospheric pressure ionization with the ions subsequently being introduced into a mass spectrometer for isotopic ratio determination and delivery of the information from the determination to a 25 microprocessor which in turn through a controller effects control of operation of the methods. Information is also delivered from the microprocessor to the system being monitored.

In a particular use, wherein contaminant levels may be monitored at 30 the ultra-trace level in baths employed in the semiconductor industry, in the cleaning of wafers an early warning or alarm may be sounded responsive to a contamination

level approaching an upper tolerable limit in the case of warning or reaching or exceeding the same in the case of an alarm.

Corresponding apparatus is provided.

It is an object of the present invention to provide a method and 5 apparatus for in-process automated analysis employing a modified form of Isotope Dilution Mass Spectrometry.

It is yet another object of the present invention to provide such a system which is adapted for automatic and unattended operation.

It is yet another object of the present invention to provide such a 10 method and apparatus for qualitative and quantitative identification of elemental contaminants or compounds and species in fluids.

It is a further object of the present invention to provide such a system which is adapted to be employed in line and to provide a reliable sensitive system not requiring highly skilled personnel for the operation of the same.

15 It is a further object of the present invention to provide such a system for unattended operation wherein operator calibration and analysis and direct comparison against a calibration curve is not required.

It is a further object of the present invention to employ isotopic ratio 20 determinations that tend to minimize or eliminate instrument stability parameters as sources of error in quantitative measurement.

It is a further object of the present invention to provide such a system which may be operated in one mode to quantified analysis of a species or element and, in another mode, to provide solely relative analysis of the same.

It is an object of the present invention to provide a fully automated, 25 comprehensive, analytical chemistry tool that in rapid and accurate fashion will determine whether a wet bath is contaminated and thereby minimize expensive, reduced yields due to such contamination.

It is a further object of the present invention to provide such a system 30 which is usable in clean rooms having silicon wafer baths and to extend the lives of expensive reagents used in such baths.

It is a further object of the present invention to provide such a system which can provide reliable assays in an automated fashion a number of times per hour.

5 It is a further object of the present invention to provide such a system which is adapted to accurately and rapidly detect ultra-trace quantities of a specific within a fluid employing isotopic ratio determinations.

These and other objects of the invention will be more fully understood from the following description of the invention with reference to the drawings appended hereto.

10 **BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS**

Figure 1 is a plot of response versus calibration illustrating calibration curve drift.

Figure 2 is a schematic diagram illustrating a method of the present invention.

15 Figure 3 is a schematic diagram illustrating a form of apparatus of the present invention.

Figure 4 is a plot of total counts versus time illustrative of mass spectrometer drift.

20 Figure 5 is a plot of concentration in parts per billion versus time also illustrative of mass spectrometer drift.

Figure 6 are plots of de-convoluted concentration and ratio versus time.

Figure 7 is a plot of concentration versus time.

25 Figure 8 shows bar graphs of concentration versus conventional calibration and IDMS.

Figure 9 is a plot of de-convoluted concentration versus spiked concentration for several samples.

Figure 10 is a plot of de-convoluted concentration versus spiked concentration.

30 Figure 11 shows a pair of mass spectra.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The term "specie" as employed herein shall refer to elemental species, ionic species, molecular species, complex species such as organometallic species and any other species which may be adapted for qualitative and quantitative analysis using the present invention.

The term "spike" as employed herein shall refer to an enriched isotope of a specie and/or an element.

As used herein, the term "ratio" shall refer to an isotopic ratio of a specie and/or an element.

10 The term "fluid" as employed herein in respect of a mass stream containing either "specie or element" or "spike" or both in the form of, but not limited to, liquid or gas.

15 The term "threshold" as employed herein in respect of a level of a "specie or element" above which the "specie or element" can be determined quantitatively using present invention.

20 The term "quantitative detection limit of an instrument" means the lowest level of concentration of a particular element or specie which an instrument can detect quantitatively.

25 In this invention the isotopically enriched standard spikes added to the sample are allowed to come to species equilibrium with the isotopes in the sample prior to measurement and quantitative and species information then becomes available in the same solution. Adjustment of the enrichment mix to optimize the ratio for mathematical evaluation at the threshold detection level is not employed in traditional methods as quantitative information rather than threshold detection is the goal.

30 The method and apparatus are usable in in-process automated ultra-trace element, contaminant, and species analysis. This invention provides for a method and apparatus for a fluid handling in-process/mass spectrometer (IP-MS) analytical apparatus that uses optimized stable isotopic ratios for in-process automated and unattended operation. Both qualitative and quantitative analysis of ultra-trace

WO 02/060565

PCT/US01/46539

elements and species information is available through the method and in this apparatus. The method uses a mass spectrometer interface that is an Atmospheric Pressure Ionization (API) system that allows both quantitative elemental measurement and species evaluation. The fluid handling system introduces the separated and 5 optimized isotopes in a highly exchangeable ligand form that is dynamically transformed to the species occurring in the fluids being tested. The stable enriched isotopes are optimized for ratio measurement enabling efficient monitoring at and near the threshold of detection.

The present invention in one embodiment employs dynamic mixing of 10 the standard enriched spike into the sample in order to eliminate undesired matrix effects.

Mass spectrometers are instruments that are not generally operated in an unattended manner for extended time periods, such as several days to a week at a time. Inherent variations in these instruments arise from changes that occur in 15 stability in the calibration and operational conditions that substantially alter the quantitative capability. Changes in reagents and samples also affect mass flow and physical conditions of the instrument and change with time. All of these situations are normally dealt with through the manual and independent calibration and re-calibration of both the mass spectrometer and fluid handling systems. In the present 20 invention, the method and apparatus enable the IP-MS to be operated in an unattended manner that is a substantial departure from attended operation protocol where operator calibration and analysis are typically performed. Direct comparison against a calibration curve is eliminated through the use of ratio measurements. These physical and time dependent alterations are removed through the reliance on isotopic ratios that 25 remove the instrument stability parameters as sources of error in quantitative measurement.

Using the in-process Isotope Dilution methods of the present invention can significantly overcome the problems of signal suppression and non-linear signal response, therefore making quantification of inorganic elements and 30 unattended operation feasible.

WO 02/060565

PCT/US01/46539

Referring now in greater detail to Figure 2, a preferred method of the present invention will be considered. For convenience of disclosure, reference will be made to monitoring of wet baths of the type used in clean rooms for wafer production in the semiconductor industry, it will be appreciated that the method is not so limited. The present method has the capability of performing both qualitative and quantitative analysis regarding specie and elemental contamination levels at the ultra-trace level and at the quantitative detection limit of the instrument. Traditionally, a plurality of baths, each containing aqueous or organic solvent solutions, are provided with the wafers to be cleaned being sequentially taken from one bath to the next. As a result, it becomes important to determine whether contaminants in each bath are within tolerable limits. The failure to do so can result in very expensive and time-consuming loss of product. The present invention contemplates either sequential analysis of each bath or simultaneous analysis of samples from two or more baths. It also provides a means for ascertaining on the basis of identification of the particular specie or element which specific bath is subject to contamination if contamination exists. One may also determine the origin of a contaminant based on its species composition, the component of the baths and the chemical reactions occurring therein.

Elemental Species are controlled by the chemistry of the solutions and by the processes in the specific chemistry operations that are in process. For example in the semiconductor industry where the cleaning and etching baths that are described in table 1 are present species established in these pure solutions by dominant anion complex formations such as aqueous hydrates, fluoride, chloride, ammonia, and hydroxide. The stability of these ligand complex ions and molecules will be maintained if no other ligand with a higher formation constant K_f is introduced. As a result, the metal ions in the high purity solutions of 1%-10% HF aqueous solution by volume will be dominated by the fluoride ion ligand complex. In solutions of HCl:H₂O₂:H₂O (1:1:6 by volume) the dominant ligand will be the chloride ligand. For example iron(III) has progressively more stable fluoride formation constant of K_{f1} , K_{f2} , and a K_{f3} of 2×10^5 , 2×10^9 and 4×10^{12} , respectively,

WO 02/060565

PCT/US01/46539

(with a combined K_f of for all three of 4×10^{26}) and chromium(III) K_{f1} 2×10^4 , K_{f2} 6×10^8 , and K_{f3} of 2×10^{10} (the combined Cr(III) for a $[CrF]_{complex}$ is 3×10^{22}) is. In the HCl solution Cu(I) has a K_{f1} of approximately 3×10^3 and for iron(III) a K_{f1} , K_{f2} , K_{f3} and K_{f4} of 30, 134, 98 and 1.0, respectively. The other solutions also have differential ligand formation constants for hydroxide, ammonia, water, hydrogen peroxide and sulfate. If the iron is present as a fluoride complex or as a chloride complex or as a hydroxide this will change the fundamental chemistry of the interactions in the baths as the reactions are equilibrium that will be controlled by the solution ligands and the reaction products. By adding the isotopic spikes for iron, for example, in a plus three oxidation state, species in a very weak ligand, such as a nitrate, the ligand of the spike will be dynamically transformed into the species that is dominant in the solution and subsequently will equilibrate dynamically on-line or in-process with the elemental species contaminant in the cleaning bath or chemical process. If a chemical reaction occurs in a process, for example, in wafer cleaning, a reaction with the silica matrix and masking reagents may occur and it may create a different species, Fe(II) or Fe(III) or Fe-organometallic or a stable ligand species it may also be present in solution and a different ligand species will be evident in the speciated mass spectral examination. This is an additional informational adjustment over previous methods that extends the chemical information beyond elemental species contamination and adds the dimension of chemical specificity to the in-process chemistry. In addition, if a contaminant originates in a solution such as the HF bath and then is measured in the sulfate bath or water bath it will very likely retain its ligand of origin permitting the identification of the contamination source. This data is an addition to the complex information that will be obtained employing this method.

In another embodiment a strong chelating or complexing reagent will be added to both the sample and the spike and the quantitative measurement will be made as the complex. This chemical transformation of the species controls the chemistry of the solution and enhances the measurement and enables control of

WO 02/060565

PCT/US01/46539

chemistry parameters that may otherwise be detrimental to the detection of the analytes of interest.

As shown in Figure 2, a sample from one or a plurality of baths is provided to the system at sample introduction 2. A portion of the sample (the singular 5 will be used as a convenient means referring to one or a plurality of baths as the source of the same depending upon whether the samples are taken and processed individually on a bath-by-bath basis or simultaneously and co-mingled) will be introduced into the sample analysis stage 6 wherein determinations will be made regarding whether the sample is at the desired pH level, has the adequate amount of 10 reagent, and the desired physical and/or chemical properties, such as temperature. This information is introduced into the microprocessor 10 indicated by the dashed line for handling in a manner to be discussed hereinafter.

As the present system is adapted to provide unattended, automated 15 determination of specie identification, qualitatively and quantitatively, or elemental identification, qualitatively and quantitatively, three methods may be employed within the present system.

If it is desired to determine, qualitatively, the presence of a specie, the 20 sample from sample introduction is introduced into the chemical modification step 12, wherein information provided from sample analysis 6 to microprocessor 10 will have entered data collection and analysis 14, which, in turn, distributes the information 16 which is passed onto controller 20, which, in turn, provides an output signal along lead 24 to chemical modification 12 to provide whatever adjustment in the chemistry, such as pH or reagent content, or physical properties, such as temperature, to the 25 sample prior to the next stage of sample processing. The sample, as modified, is then delivered to the solution-handling unit which if the objective is qualitative, evaluation of the sample will deliver the same to atmospheric pressure ionization unit 32 which, in a preferred form, is an electrospray ionizer. This unit serves to ionize the components of the solution including the elements and species and, if desired, de-solvates the sample. The output of this unit is delivered to mass spectrometer 36, 30 which may preferably be a time of flight mass spectrometer, or quadrupole mass spectrometer. The information from the mass spectrometer is delivered to the

microprocessor 10 into the data collection and analysis unit 14, which, in turn, delivers it for information distribution to unit 16. Information which is to be employed in controlling operation of the instrument will be fed back to a sample introduction 2, spike introduction 38, chemical modification 12, solution handling 26, 5 atmospheric pressure ionization 32, and mass spectrometer 36 for appropriate action. Further, to the extent to which the information may involve a departure from a desired concentration of contaminants, if an early warning is to be provided or an alert or shutdown ordered, the information is also delivered to the system interface 40 which controls the operation of the physical system which is being monitored by the 10 instrument. This information may also be provided to operational personnel who would be provided with not only the warning and alert information, but also data regarding the then current readings, long-term trends, and other information of interest, including optimization information. Considering another mode of operation of the method, if it is desired to obtain quantitative determinations of an element, the 15 sample introduction 2 delivers a sample to the spike introduction location, wherein enriched separated isotopes are mixed in dilute or a weakly complexing mode where they are mixed with the sample and subjected to equilibration. The equilibrated sample is then passed through chemical modification 12 and solution handling 26 from which it goes to liquid chromatograph 48 and then to atmospheric pressure 20 ionization 32, after which, it is subjected to speciation processing 50 from which it passes to mass spectrometer 36 with the output of the mass spectrometer being processed in microprocessor 10 and, as appropriate, passed on to controller 12 and/or system interface 40. For the elemental mode, the voltage ranges from about 200 to 1,000 volts and preferably about 350-400 volts and for the specie mode from about 2- 25 30 volts. In this approach, an enriched isotope is provided in the spike introduction 38 for each specie or element of contaminant sought to be monitored. If the sample were a gas sample, it would pass from solution handling 26 to gas chromatograph 56 and follow the process.

Where quantitative element determination is to be made, the output of 30 atmospheric pressure ionization 32 is delivered to processing by elemental mode 60 from which the process sample enters the mass spectrometer.

Referring to Figure 3, there is shown a form of apparatus usable in the method of the present invention with specific reference to a preferred method as illustrated and described in connection with Figure 2. One or more sample reservoirs 100 provide a portion of the sample to the sample introduction apparatus 102. The 5 samples may be introduced sequentially for independent processing or, if desired, by introduced simultaneously for co-mingled processing. A portion of the sample may be delivered to sample analyzer 106 which determines certain chemical and physical characteristics, such as, for example, pH, reagent concentration and temperature which, in turn, delivers the output to microprocessor 10. The microprocessor, in turn, 10 has the data collection and analysis unit therewithin 114 process the same and deliver to information distribution unit 116 from which the information may be passed to controller 20 with appropriate feedback as needed to the chemical modification apparatus 112 in order to effect adjustment of the chemical and physical 15 characteristics of the sample where needed. The sample introduction apparatus 102 cooperates with both the chemical modification apparatus 112 and the spike introduction apparatus 138 in a manner hereinbefore described. The output of the chemical modification apparatus is delivered to the solution handling unit 126 which, in turn, depending upon whether fluid being processed is liquid or gas, will 20 respectively deliver the sample to gas chromatograph 156 or liquid chromatograph 148 from either of which the sample is delivered to atmospheric ion generator 132 with the output thereof being delivered to mass spectrometer 136 for processing.

Ordinarily, a mass spectrometer will drift and become unstable with time, as demonstrated in the two examples provided here in Figures 4 and 5. In these examples, an Electrospray Mass Spectrometer (ES-MS) and an Inductively Coupled 25 Plasma Mass Spectrometer (ICP-MS) demonstrate normal instability with time. In both cases quantitative capability varies and is degraded over relatively short periods of time. It is further demonstrated that relying on isotopic ratio measurements normalized these instabilities and restored relative quantitative capability. Using isotopic ratio measurements the automated unattended operation in a stream of 30 process fluids is enabled. The sequential analysis of multiple fluids of different physical and chemical composition is also enabled. When changes in fluid

WO 02/060565

PCT/US01/46539

composition normally require manual calibration and re-calibration steps, these steps are eliminated by relying not on calibration, but on direct isotopic ratio evaluation.

Figure 4 shows the Ag-107 signal response drift in API (ES)-MS over 15 minutes. 1ppm Ag in 1% HNO₃ was introduced to an ES-MS instrument.

5 Five replicate measurements were performed. The counts for isotope 107 give as large as 25% drift of ES-MS response, which is typical over the measurement period.

Figure 5 shows actual measurements of the ICP-MS data with time.

A sample containing 10 ppb Ni, Cu, Zn, and Ag (Nickel, Copper, Zinc and Silver) 10 was continuously introduced into ICP-MS and the data was collected in six 10-minute intervals. The conventional calibration (an introduction of known standards producing a calibration curve) for these 4 elements was performed at the beginning of the experiment. The integrated results for each 10-minute period were compared to the calibration curves and the results are illustrated. This figure shows the trend 15 of the ICP-MS response drift in 60 minutes for Ni, Cu, Zn and Ag. For example, the response of Ag down drifts approximately 17%, from 10 ppb to 8.3 ppb in 30 minutes; then up drifts to 8.7 ppb in next 30 minutes. This drift with the same solution illustrates a mass spectrometer's tendency to drift. Solution changes such as viscosity, composition and other differences alter the signal output and these 20 further changes in addition to the instrument drift.

Figures 6, 7, and 8 demonstrate the capability of the present invention to maintain quantitative mass spectral capability for unattended automated in-process analysis on these two instruments and demonstrate the effectiveness of this method and the apparatus necessary to accomplish this method. Successive 25 measurements of the fluids used in the semiconductor cleaning process described in Table 1 would normally require re-calibration for each successive sample. The undesired instrument drift as demonstrated also requires frequent calibration and prevents instruments operated in classical calibration fashion from operating in an automated and unattended manner. These repeated classical calibration steps are 30 eliminated using the present invention, and direct unattended automated in-process

WO 02/060565

PCT/US01/46539

analysis is enabled. The present invention is, for simplicity of disclosure disclosed with respect to two instruments, specifically an API(ES)-MS and an ICP-MS.

Figure 6 shows the ratio and de-convoluted result for Ag measured by ID API (ES)-MS. A 1ppm Ag in 1% HNO_3 was spiked with Ag-109 quantitatively. 5 Five replicate measurements were performed under the same instrument conditions. The counts of isotope 107 and 109 were extracted and the ratio of 109/107 was calculated. The measured ratio of 109/107 was 1.2303 ± 0.016 (1.3% variance which shows as the top line in the figure). The sample concentration was de-convoluted based on the measured ratio, and final result was $0.904 \pm 0.05\text{ppm}$ (5.5% variance, 10 which shows as bottom line in the Figure). By comparison with Figure 4 which shows an approximate 25% variance there is a significant improvement in precision over the test period of 15 min. in this case. This demonstrates the ability of the invention to improve the precision of the measurement for ES-MS.

Figure 7 shows the de-convoluted results by applying the concept of 15 the invention to an ICP-MS instrument for a 60 minute measurement. A sample containing 10 ppb Ni, Cu, Zn, and Ag (Nickel, Copper, Zinc and Silver) was spiked with a known amount of enriched isotopes of Ni-62, Cu-65, Zn-68, and Ag-109. The spiked sample was continuously introduced into the ICP-MS and the data was again collected in six 10-minute periods. The integrated result for each 10-minute period 20 was extracted and isotopic ratios of Ni 62/60, Cu 65/63, Zn 68/63 and Ag 109/107 was calculated. The de-convoluted concentrations were calculated and the results are illustrated in the figure. For example, the final result for Ag is 9.94 ± 0.03 ppb. This is much more accurate and precise measurement than was achieved when traditional calibration was relied upon over an extended period of time. A further 25 comparison of this implementation of the invention with conventional calibration for all four elements Ni, Cu, Zn, Ag is shown in more detail in Figure 8.

Figure 8 illustrates the comparison of the conventional calibration (illustrated in Figure 5) and the invention concept that is implemented on an ICP-MS instrument in this example (illustrated in Figure 7). The four left columns in 30 Figure 8 are the results obtained from the conventional calibration, which are 9.1

± 0.4 , 9.2 ± 0.4 , 8.8 ± 0.4 , 8.7 ± 0.4 ppb for Ni, Cu, Zn and Ag, respectively. The four right columns are the results obtained by applying the invention concept to the IDMS measurement. When applied, the results are 10.11 ± 0.03 , 9.81 ± 0.05 , 9.97 ± 0.05 , 9.94 ± 0.03 ppb for Ni, Cu, Zn and Ag, respectively. These results demonstrate a clear improvement in both precision and accuracy. These results are more accurate and precise than conventional calibration over the 60 minute period tested.

Consistent improvement in both precision and accuracy in multiple mass spectrometers with a variety of ionization interfaces demonstrate the general applicability of the invention to enable the mass spectrometer system to function for extended periods of time and to reduce the error caused by instrument drift and conventional calibrations.

It is clear that IDMS analysis is at least an order magnitude more accurate and precise than conventional calibration over a period of 60 minutes.

TABLE 1

Table 1 shows typical silicon wafer cleaning solutions and reagents employed in the semiconductor industry.*

Solution Name	Chemical Composition	Typical Formulations	Purpose of Cleaning
1. Ultra-Pure Water "UPW"	H ₂ O Ultra-Pure	100%	Primary Dilution Reagent
2. SC-1, RCA-1 "Huang 1"	NH ₄ OH:H ₂ O ₂ ; H ₂ O	1:1:5, 75°C	Organic Removal Metal Ion Complexing
3. SC-2, RCA-2, "Huang 2"	HCl:H ₂ O ₂ :H ₂ O	1:1:6, 80°C	Alkali Ion Removal Metal Hydroxides Dissolution, Residual Trace Metal Removal

3. SC-2, RCA-2, "Huang 2"	HCl:H ₂ O ₂ :H ₂ O	1:1:6, 80°C	Alkali Ion Removal Metal Hydroxides Dissolution, Residual Trace Metal Removal Organic Removal
4. Mixture of Sulfuric Peroxide, SPM "Piranha"	H ₂ SO ₄ :H ₂ O ₂	2:1, 90°C	
5. Diluted HF	HF:H ₂ O	1:10-100, 25°C	Native Oxide Removal

*(as modified in accordance with Kern W., "Handbook of Semiconductor Wafer Cleaning Technology: Science, Technology and Applications", Noyes Publications, 1993).

The method and apparatus goals are to provide close to real-time analytical chemical metrology of contaminant concentrations in these solutions. Generally, the contaminants of primary interest may include at least one element selected from the group consisting of Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, W, Na, P, B, As, Sb, and Zn, but it is desirable to measure any additional elements present at significant concentrations. The concentration range that must be assessed is mid-ppb to low-ppt and continually will drop as the instrument detection limits are gradually reduced. Thus the character of the measurement will remain the same and will require the optimization of ultra trace measurements progressing but using the same fundamental theoretical considerations. The technology is a critical quality control assessment tool for uses such as in wet process baths in the semiconductor industry as in chip manufacturing activities. As circuitry on wafers continues to shrink, these contaminants will have even greater impact on the viability of the final products.

15 The use of the methods of the present invention at or near the detection limits of the mass spectrometer involves modification of the ratio measurement. When elemental and species components are at concentrations in the

fluids well above the detection limits of the mass spectrometer, the use of commercially available isotopes is possible. When these measurements are required at the threshold of detection of the instrument, uncertainties can make the analysis more difficult. In these cases, enhancing the certainty of the detection limit 5 measurement is desirable. The isotopic ratio can be altered in the spiking fluids to optimize the ratio measurement at these levels. An example of how these specially prepared spikes enhance these measurements follows. An optimum ratio at and near the limit of detection is more difficult than measurements at nominally normal or high concentrations. Establishing a ratio that definitively establishes the threshold of 10 detection and enables the uncertainty of the measurement to be known and optimized for the IP/MS is a unique optimization at the detection limit threshold. The optimization of the ratio for detection limit and near detection limit is achieved by using matched quantities of spike optimized for the threshold level and /or mixing both natural and multiple enriched isotopes in separated quantities of the same 15 element. This technique is not present in traditional IDMS methods where this measurement is uncertain over a wide range.

The measurement of elemental contamination at or near the quantitative detection limit of this instrument will progress as the instrument detection limit recedes in future instruments. Because of the needs of many 20 industries, such as the semiconductor industry, for example, the level of elemental contamination will continue to decrease. As the instrumental measurement sensitivity also decreases the need to measure and make accurate measurements at the detection limit of the mass spectrometer will remain in relatively similar relationships. These concepts are durable detection limit threshold measurement 25 optimizations that will progress with detection limit of the instrument and retain their useful attributes as both the need, and capability recede simultaneously.

In order to provide additional insight into the system of the present invention, computer model studies were undertaken with the results being shown in Figures 9 and 10.

Figure 9 represents the threshold measurement for 0.05ppb Ni at the instrument quantitative detection limit. The first evaluation (left most evaluation) demonstrates the quantitative measurement at the instrument quantitative detection limit (0.05ppb) using traditional calibration curve procedures. In this case, the 5 instrument quantitative detection limit is defined as 10 times that of the standard deviation of the instrument signal, which is equal to the square root of the signal. The uncertainty of this traditional measurement is expressed as 3 times of standard deviation of such a measurement. Monte Carlo simulation is used to demonstrate the establishment of threshold using the novel method. In this approach, 200 sets of 10 normally distributed numbers having a mean value of 0 and a standard deviation of 1 are applied to the simulation for each spike. The ratio of sample volume to spike volume is 1:1. The uncertainties of de-convoluted concentrations are expressed as 90% confidence level of 200 simulations for each spike. The simulation results are 15 shown in the remaining columns in Figure 9. These simulation results demonstrate the applicability and measurement improvement using the threshold isotope dilution method of the present invention to improve the threshold measurements at the instrument quantitative detection limit.

There is a window of optimum spike concentration from 0.05 ppb to 0.2 ppb (third through sixth column) which enables a preferred quantitative 20 measurement of the 0.05 ppb Ni in the sample with improved precision as compared with the traditional calibration method (first column from the left). The trend demonstrates an optimum spiking ratio range that can be established experimentally and/or theoretically. This optimum range may preferably be used in quantification employing the method.

25 In Figure 9, the measurement may be made by either convention calibration or isotope dilution mass spectrometry with better precision being demonstrated using IDMS spectrometry. The use of the present invention near the detection limit improves the precision of the quantitative determination.

Figure 10 demonstrates the capability of using the threshold isotope 30 dilution method of the present invention to evaluate the quantitative detection limit

WO 02/060565

PCT/US01/46539

threshold of the instrument when the sample concentration is just below the instrument quantitative detection limit. In this case, the instrument was operated under the same conditions as those in Figure 9. It is shown in the first column in the Figure 10 that the quantitative measurement of the sample is not normally possible because the sample concentration (0.01ppb) is below the instrument quantitative detection limit (0.05ppb). In this way a measurement below the normal detection limit is made quantifiable. Ordinarily there would be a less than value established, but here a specific measurement is enabled. It is noted that a specific range of the amount of spike added enables the transformation of a less than value into a quantifiable value. This spike ratio is unique for each element and the optimum ratio is unique and experimentally or theoretically established for the spike solution that must be mixed to quantitatively evaluate the specific elemental group of analytes of interest. A trend is demonstrated that illustrates isotopic species concentrations for 0.01 to 0.5 ppb.

Figure 10 demonstrates the capability of using the threshold isotope dilution method to evaluate the detection limit threshold when the sample concentration is just below the instrument detection limit. It is shown in the first column in the Figure 10 that the quantitative measurement of the sample is not normally possible because the sample concentration (0.01ppb) is below the instrument quantitative detection limit (0.05ppb). However, by spiking with an optimum Ni-62 enriched isotope concentration (0.1ppb, 98.83% enriched, {fourth measurement from the left}), a threshold measurement is established which is quantifiable at the 0.01ppb level of Ni in the sample. In this way a measurement below the normal detection limit is made quantifiable. Ordinarily there would be a less than value established, but here a specific measurement is enabled. It is noted that a specific ratio is preferred and that this is a critical value that enables the transformation of a less than value into a quantifiable value. This spike ratio is unique for each element and the optimum ratio is unique and experimentally established for the spike solution that must be mixed to quantitatively evaluate the specific elemental group of analytes of interest.

In Figure 10, the demonstration of threshold measurement for 0.01ppb Ni below instrument quantitative detection limit. The standard deviation of instrument signal is equal to the square root of the signal. The uncertainty of traditional measurement is expressed as 3 times of standard deviation of such measurement.

5 Monte Carlo simulation is used to demonstrate the establishment of threshold using the novel method. 200 sets of normally distributed numbers having a mean value of 0 and a standard deviation of 1 are applied to the simulation for each spike. The ratio of sample volume to spike volume is 1:1. The uncertainties of de-convoluted concentrations are expressed as 90% confident level of 200 simulations for each

10 spike.

Two types of information are available using different modes of operation of the IP-MS instrument. Quantification of the element in the fluid and species-specific information about the form of the element are important. The chemistry that is occurring in the process is described by both of these parameters. As

15 both are desirable and must be used to describe the total chemistry of the process, both have been integrated into the method and apparatus.

To obtain quantitative information about the element and for the purpose of determining the isotopic ratio, the species information within the fluid can be eliminated. This is accomplished by changing the instrument operational

20 parameters to collision-induced disassociation (CID) mode. The CID can serve to simplify mass spectra, thereby reducing background and increasing sensitivity. For example, purposefully set the ionization voltage high enough to eliminate species information directly at the source of the mass spectrometer. Voltages of about 200 to 1000 volts on the sampling cone and on various components of the sampling

25 system are used to eliminate the molecular information and to obtain relatively isolated elemental signals. Figure 11 demonstrates the optimization of elemental information in this instrumental configuration. Molecular information may obscure the ratio measurements being used for quantification, and conditions are used that clarify and optimize the quantitative aspects of this measurement.

WO 02/060565

PCT/US01/46539

In Figure 11 CID can simplify mass spectra, reduce the background and increase the sensitivity. The comparison of the element measurement using an ES-MS instrument under normal operation condition (cone voltage is 30v) and CID condition (cone voltage is 300v) is shown. The upper spectrum is the spectrum of 6ppm mixed in a solution of Ni, Cu, Zn, Ag in 1% HNO₃ measured under the normal condition. The lower spectrum is the spectrum of the same solution measured under the CID condition.

The molecular species may be evaluated to determine elemental and molecular species occurring in solution. These evaluations are made on unaltered 10 fluid streams and on isotopically labeled fluids. To make these measurements with the IP-MS, the API is operated in a non-species destructive manner, i.e. the instrument is operated under soft ionization conditions such as low cone voltage, slower cone gas flow, and mild de-solvation temperature. Elements that occur in complex ligand or molecularly bound forms are revealed in this operational mode.

15 These complexes that indicate the chemistry occurring in the process are extremely valuable informational components used for qualitative evaluation, and to identify conditional trends and process alternatives.

To quantify these species and evaluate the chemistry, isotopically 20 labeled species are created dynamically. The method and apparatus create the species occurring in the sample from the optimally prepared spike reagent solutions. These spike reagents (enriched isotope solutions) are optimized ratio-separated stable isotopes in a solution of non-complexing or non-ligand forming or weak ligand forming counter ions. Nitrates are good examples of very weak ligand forming counter ions. Nitrate ligand formation constants (K_f) are generally and uniformly 25 several orders of magnitude smaller than fluoride complexes, and several orders weaker than chloride and sulfate ligands. When solutions of enriched isotopic spike are mixed with the sample reagent solutions (for example, listed in Table 1), the spike or isotope ion will conform to the solution species in the reagent solution. The contaminant concentration (in this example, but deliberate concentrations in other 30 fluids) is very small in comparison to these relatively abundant solution components and will cause the formation of these species that are occurring in solution. The

WO 02/060565

PCT/US01/46539

creation of spiked species and isotopic labeling is accomplished dynamically for the processing fluids of silicon wafer materials, for example. Mixing of the spike solutions with these fluids establishes the same species that are naturally occurring in these solutions and provides the ability to determine their concentrations in a similar 5 manner using isotopic ratio measurements.

The combination of both the quantitative and qualitative measurements information available from the same instrument operated in different conditions is desirable and necessary for full understanding and evaluation of fluids described in these examples and in other examples. Both are capable from a single instrument as 10 described.

The alteration of the fluid sample is also necessary for the optimization of both quantitative and qualitative measurement of some process fluids. This fluid processing may be accomplished in several ways. For example, the sample may be directly combined with a neutralizing agent for the adjustment of pH. Consider 15 solutions from table 1, NH₄OH (a base) and acids HF, HCl and H₂SO₄ may require neutralization or they may be combined to neutralize each other. Combining these samples with other solutions that have acid-base neutralization capabilities is part of fluid handling. Direct neutralization of an acid with a base, or base with an acid, is also part of the fluid handling system. In this latter case, a reagent, rather than 20 another sample, becomes the neutralizing solution.

Other components of fluid handling are the collection and accumulation of metal ions on chelating, ion-exchange, and normal and reversed phase chromatography columns integrated into the fluid and sampling handling portions of the overall system. These manipulations may be undertaken to optimize 25 the qualitative and quantitative measurement and evaluation of the solution.

Other components of the fluid handling system incorporate automated derivatisation and chemical enhancement of the signal through the addition of modifying agents such as ligands, chelators, surfactants, solvents, and/or other reagents that amplify the ionization and/or the signal in the mass spectrometer.

30 The fluid handling instrument component incorporates mixing, chemical modification, metering, dilution, pre-concentration, and other aspects of

WO 02/060565

PCT/US01/46539

fluid handling used in qualitative and quantitative manipulation of the fluid sample stream.

Appropriate software, which may be developed by those skilled in the art, will be employed in controlling operation of the method and apparatus and 5 processing data obtained therefrom.

While for convenience of illustration emphasis has been placed herein on examples directed toward monitoring of contaminants in wet baths employed in clean rooms in the semiconductor industry, it will be appreciated that the invention is not so limited and, as will be apparent to those skilled in the art, numerous other 10 applications, including in such uses as environmental, pharmaceutical, biotechnology, food processing, chemical manufacture, and production of reagents and standards, both preparation and certification will become apparent to those skilled in the art.

It will be appreciated, therefore, that the present invention provides a method and related apparatus for fully automated comprehensive analytical chemistry 15 tools which can monitor on-line in-process solutions in an accurate and rapid manner for contaminants and thereby enhance the efficiency of manufacture.

Whereas particular embodiments have been described herein for purposes of illustration it will be evident to those skilled in the art that numerous variations of the details may be made without departing from the invention as defined 20 in the appended claims.

CLAIMS

1. A method of automated isotope dilution mass spectrometry comprising
 - providing a sample to be analyzed,
 - spiking at least one enriched stable isotope of an element or specie related to said sample,
 - introducing said spiked enriched stable isotope elements or species into said sample and permitting equilibrium to occur therebetween,
 - subjecting said equilibrated spikes and sample to atmospheric pressure ionization to create ions therefrom,
 - introducing said ions into a mass spectrometer for isotopic ratio determination, and
 - delivering information from said determination to a microprocessor.
2. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including
 - employing a liquid sample as said sample.
3. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 2 including
 - employing an aqueous solution as said sample.
4. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including
 - effecting said spiking on multiple enriched stable isotopic elements.
5. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including
 - effecting said spiking on multiple enriched stable isotopic species.
6. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including

WO 02/060565

PCT/US01/46539

employing said process to detect levels of one or more contaminants in a sample.

7. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 6 including

detecting said contaminants at near instrument detection limits.

8. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 6 including

detecting said contaminants at ultra-trace levels.

9. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including

after said equilibration but before said ionization, preconcentrating said elements or species.

10. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 9 including

effecting said preconcentration through liquid chromatography.

11. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 9 including

separating at least one species of interest by said preconcentration.

12. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including

employing said method in qualitative analysis of said elements or species.

13. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including

employing said element in quantitative analysis of said elements or species.

WO 02/060565

PCT/US01/46539

14. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including
employing information received by said microprocessor to control operation of portions of said method.
15. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including
obtaining said sample from a system being monitored, and
delivering a portion of the information received by said microprocessor to said system from which the sample was obtained.
16. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including
employing said method to monitor concentration of contaminants in a plurality of wet baths employed in clean rooms in semiconductor manufacture.
17. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 16 including
employing said method sequentially on a plurality of said wet baths.
18. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 16 including
employing said method simultaneously on a plurality of said wet baths.
19. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including
employing a gaseous specimen as said sample.
20. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including
employing electrospray ionization as said atmospheric pressure ionization.

WO 02/060565

PCT/US01/46539

21. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 5 including effecting said ionization at about 2 to 30 volts.
22. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 4 including effecting said ionization at about 200 to 1,000 volts.
23. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 16 including employing said method to determine which said bath was the origin of said species or elements.
24. The method of automated isotope dilution mass spectrometry of claim 1 including in effecting said equilibrium equilibrating at least one said spiked enriched stable isotopic specie or element dynamically with a specie or element contained within sample.
25. Apparatus for automated isotope dilution mass spectrometry comprising sample receiving apparatus, spike introduction apparatus for introducing at least one spiked enriched stable isotope element or specie into said sample for permitting equilibration therebetween, an atmospheric pressure ionizer for receiving said equilibrated sample and spiked elements or species and ionizing the same, a mass spectrometer for receiving and processing said ions by isotope ratio determination, and a microprocessor for receiving information about said determination from said mass spectrometer.
26. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 25 including

WO 02/060565

PCT/US01/46539

a sample analyzer for analyzing said sample and delivering sample analysis information to said microprocessor.

27. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 26 including

a controller for receiving information processed by said microprocessor and providing feedback to other portions of said apparatus.

28. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 25 including

sample modification apparatus for altering characteristics of said sample responsive to signals from said controller prior to the sample entering said atmospheric pressure ionizer.

29. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 28 including

said controller coordinating operation of said sample receiving apparatus, said spike introduction apparatus, said chemical modification apparatus, said atmospheric ion generator and said mass spectrometer.

30. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 29 including

solution handling apparatus interposed between said chemical modification apparatus and said atmospheric ion generator, and

at least one chromatograph operatively associated with said solution handling unit for preconcentrating said equilibrated sample and spiked enriched stable isotope elements or species prior to delivery to said atmospheric ion generator.

31. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 30 including

said chromatograph including at least one chromatograph selected from the group consisting of a liquid chromatograph and a gas chromatograph.

32. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 30 including

said sample receiving apparatus having a first outlet conduit in communication with said spike introduction apparatus which in turn has an outlet conduit in communication with said chemical modification apparatus and a second conduit in communication with said chemical modification apparatus whereby a sample may be admixed with said spiked enriched stable isotope elements or species in effecting quantitative analysis and may be introduced directly into said chemical modification apparatus without admixture with said spiked elements or species for effecting qualitative analysis.

33. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 25 including

said atmospheric ion generator being an electrospray ionizer.

34. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 25 including

said atmospheric ion generator being structured to operate at a first voltage when effecting ionization of multiple enriched stable isotopic elements and a lower second voltage when ionizing multiple enriched stable isotope species.

35. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 34 including

said first voltage being about 200 to 1,000 volts and said second voltage being about 2 to 30 volts.

36. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 25 including

a system interface for receiving information from said microprocessor and providing feedback to the system being monitored.

37. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 36 including

said system interface having a warning capability if the concentration of a monitored contaminant approaches a tolerable upper limit thereof

WO 02/060565

PCT/US01/46539

and an alarm capability if the concentration of said contaminant reaches or exceeds the tolerable upper limit.

38. The automated isotope dilution mass spectrometry apparatus of claim 25 including

said atmospheric ion generator being atmospheric pressure chemical ionizer.

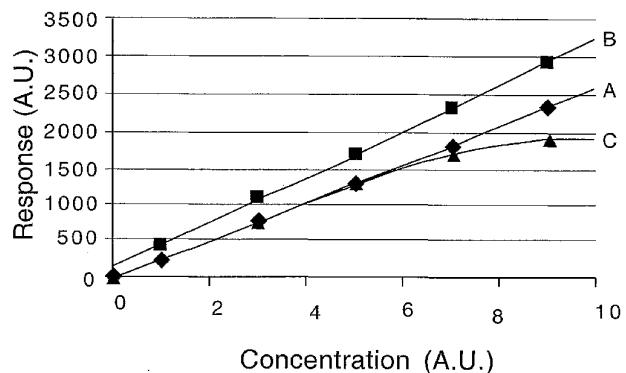


FIG. 1

WO 02/060565

PCT/US01/46539

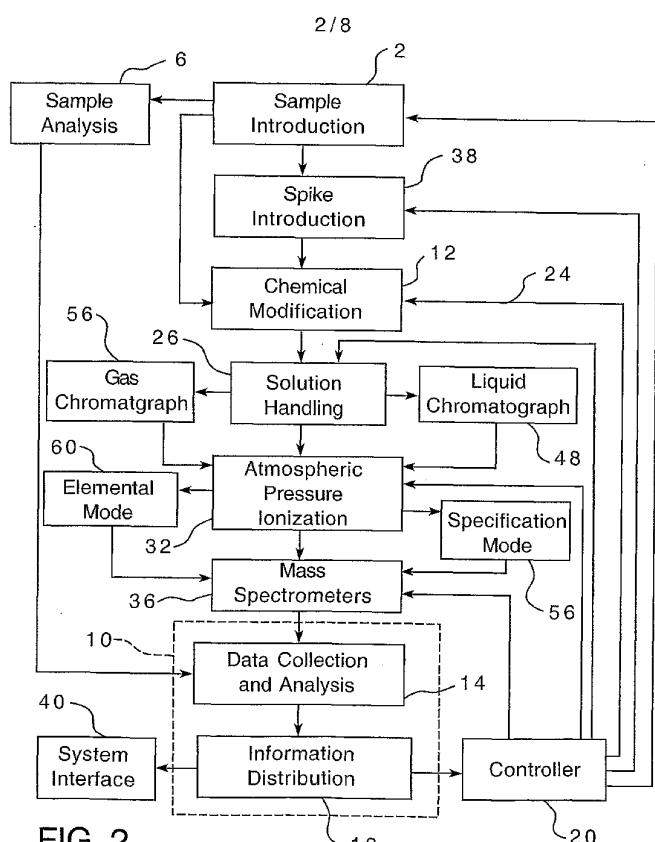


FIG. 2

WO 02/060565

PCT/US01/46539

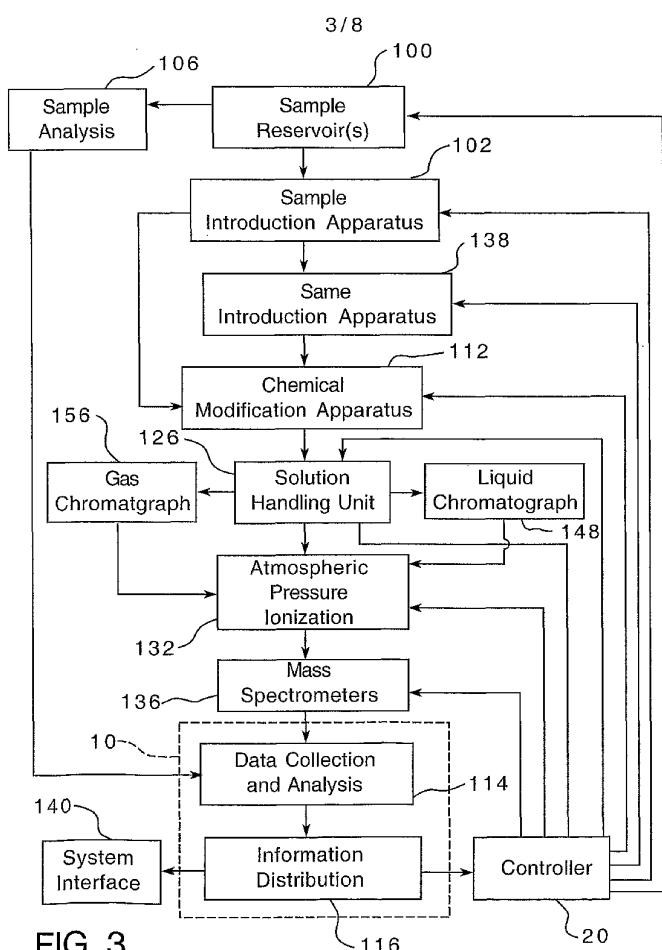


FIG. 3

WO 02/060565

PCT/US01/46539

4 / 8

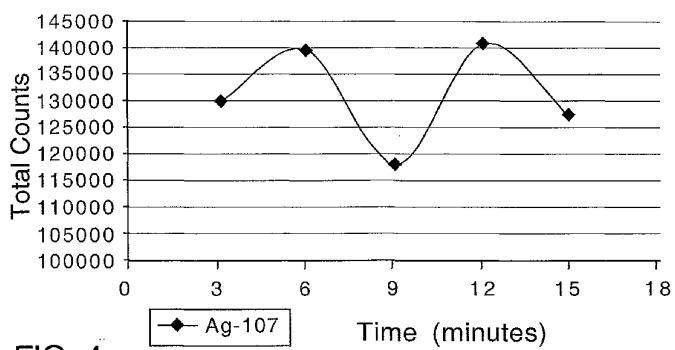


FIG. 4

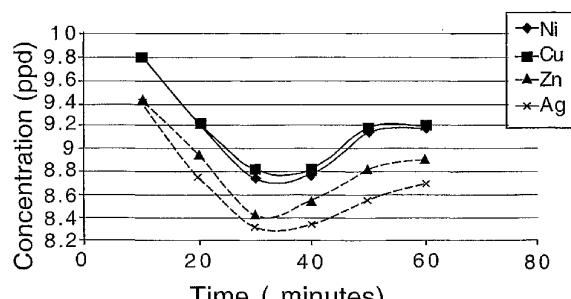


FIG. 5

WO 02/060565

PCT/US01/46539

5/8

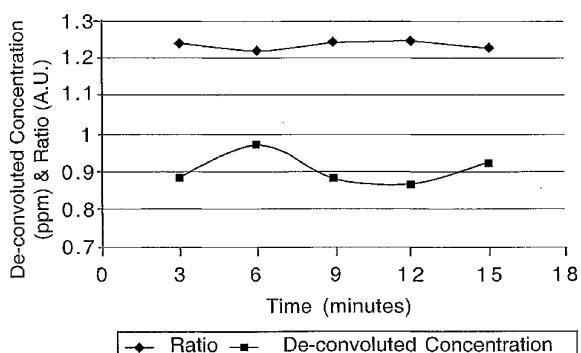


FIG. 6

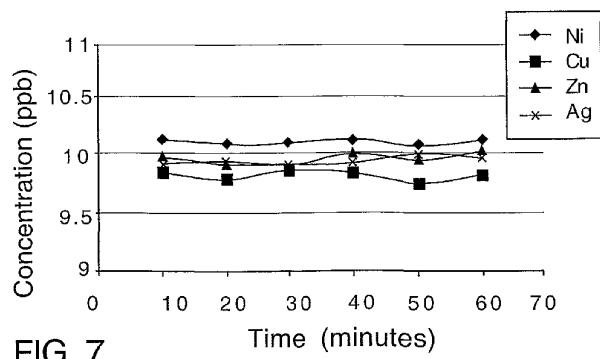


FIG. 7

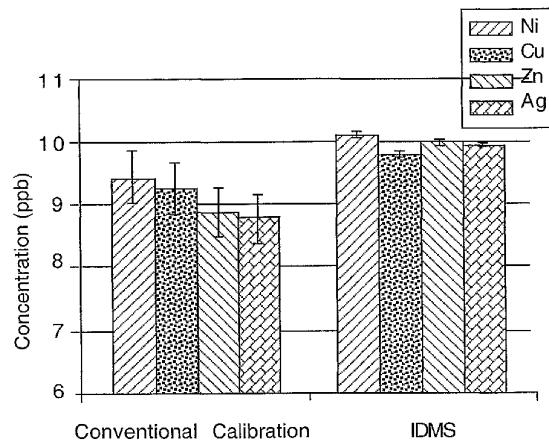


FIG. 8

WO 02/060565

PCT/US01/46539

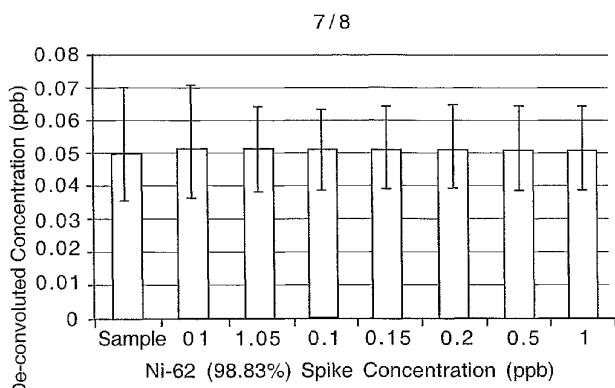


FIG. 9

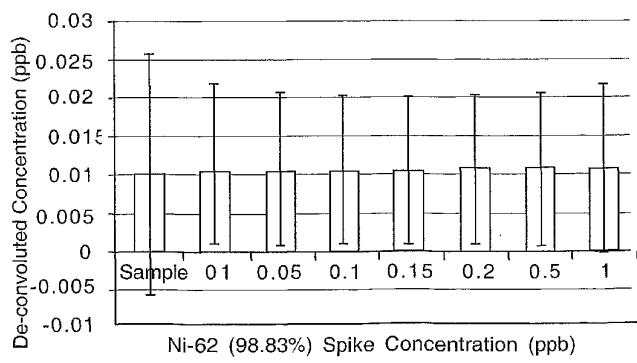
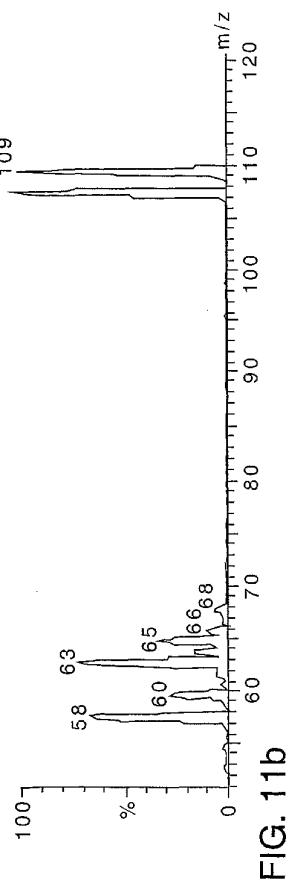
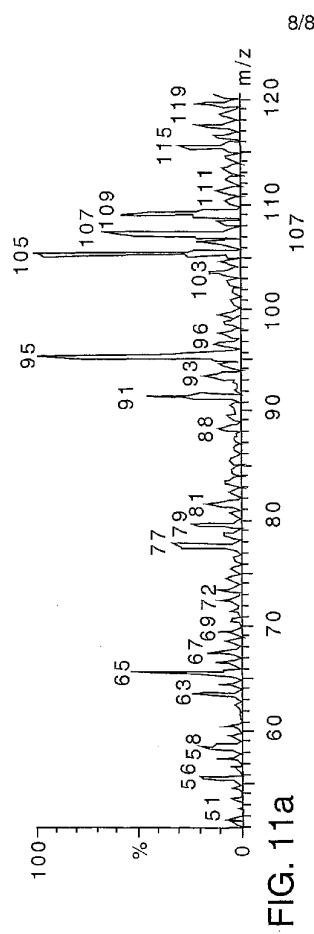


FIG. 10

WO 02/060565

PCT/US01/46539



【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau  (43) International Publication Date
8 August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/060565 A1

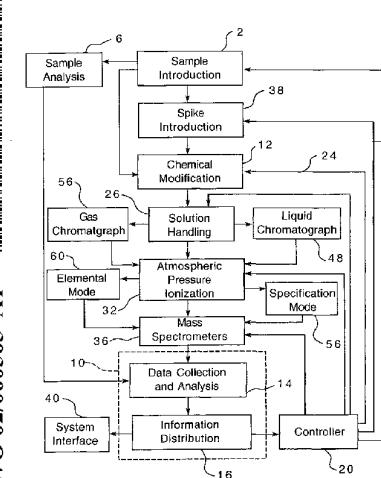
(51) International Patent Classification: B01D 59/44, H01J 49/00
 (74) Agent: SILVERMAN, Arnold, B.; Eckert Seaman Cherin & Mellott, LLC, 44th floor, 600 Grant Street, Pittsburgh, PA 15219 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/46539
 (22) International Filing Date: 5 December 2001 (05.12.2001)
 (25) Filing Language: English
 (26) Publication Language: English
 (30) Priority Data: 60/264,748 29 January 2001 (29.01.2001) US
 (71) Applicant and
 (72) Inventor: KINGSTON, Howard, M. [US/US]; 680 Union Avenue, Pittsburgh, PA 15229 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EH, ES, H, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KZ, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SI, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
 (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,

[Continued on next page]

(54) Title: AUTOMATED IN-PROCESS ISOTOPE AND MASS SPECTROMETRY



(57) Abstract: A method and associated apparatus for in-process automated analysis employing a modified form of isotope dilution mass spectrometry is disclosed. It involves elemental and speciation threshold measurement that is optimised for quality assurance and is capable of functioning at and near quantitative instrumental detection limits. The system is automated and may be employed in an unattended operation for identification and quantification of elemental or specie contaminants. In a preferred aspect of the method, a sample(2) is subjected to equilibration with at least one spiked stable isotope element or specie (38) after which it is subjected to ionization in an atmospheric ion generator (32) and processed by a mass spectrometer being processed by a microprocessor which through a controller(20), coordinates operation of sample and spike delivery and equilibration as well as the operation of the atmospheric ion generator and mass spectrometer (36). The method may in the alternative be employed qualitatively.

WO 02/060565 A1

WO 02/060565 A1

GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SH, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 40/2002 of 3 October 2002, Section
II

Published:
— with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:
3 October 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【手続補正書】

【提出日】平成15年1月13日(2003.1.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】**【特許請求の範囲】****【請求項1】**

元素又は種を他の元素又は種から分離することを行わない、自動化された同位体希釈質量分析方法であって、

分析されるべき試料を準備し、

試料に関する元素又は種について、少なくとも一種の濃縮安定同位体のスパイクを生成し元素又は種の濃縮安定同位体スパイクを試料に導入して、スパイクと試料を平衡にし、大気圧イオン化法によって、平衡状態のスパイクと試料からイオンを作り出し、同位体比を求めるために、イオンを質量分析計に導入し、

得られた同位体比の情報をマイクロプロセッサに送達することを含んでおり、

質量分析計について装置ドリフトを補償する標準較正曲線を用いることなく、同位体比を求めて実行される方法。

【請求項2】

試料として液体試料を用いることを含んでいる請求項1の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項3】

試料として水溶液を用いることを含んでいる請求項2の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項4】

複数の濃縮安定同位体元素のスパイク生成を行なうことを含んでいる請求項1の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項5】

複数の濃縮安定同位体種のスパイク生成を行なうことを含んでいる請求項1の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項6】

試料中の1種以上の不純物レベルを検出する工程を含んでいる請求項1の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項7】

機器の検出限界の近傍で不純物を検出することを含んでいる請求項6の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項8】

超微量レベルの不純物を検出することを含んでいる請求項6の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項9】

平衡した後で、イオン化前に、元素又は種を予め濃縮することを含んでいる請求項1の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項10】

濃縮は、液体クロマトグラフィーによって行なうことを含んでいる請求項9の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項11】

濃縮によって、少なくとも1種の種を分離することを含んでいる請求項9の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項12】

方法を元素又は種の定量分析に用いることを含んでいる請求項 1 の方法。

【請求項 1 3】

元素を、元素又は種の定量分析に用いることを含んでいる請求項 1 の方法。

【請求項 1 4】

一部の工程の動作を制御するために、マイクロプロセッサで受信した情報を用いることを含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 1 5】

監視される試料をシステムから得て、マイクロプロセッサで受信した情報の一部を、試料を得たシステムに送達することを含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 1 6】

半導体製造のクリーンルームに用いられる複数のウェット槽の中の不純物の濃度を監視するために方法を用いることを含んでいる請求項 1 の方法。

【請求項 1 7】

方法を複数のウェット槽に順次用いることを含んでいる請求項 1 6 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 1 8】

方法を複数のウェット槽に同時に用いることを含んでいる請求項 1 6 の方法。

【請求項 1 9】

気体の試料を試料として用いることを含んでいる請求項 1 の方法。

【請求項 2 0】

エレクトロスプレーイオン化法を大気圧イオン化法として用いることを含んでいる請求項 1 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 2 1】

約 2 ~ 30 ボルトでイオン化を行なうことを含んでいる請求項 5 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 2 2】

約 200 ~ 1000 ボルトでイオン化を行なうことを含んでいる請求項 4 の自動化された同位体希釈質量分析方法。

【請求項 2 3】

方法をウェット槽が種又は元素の起源かどうかを判断するために用いることを含んでいる請求項 1 6 の方法。

【請求項 2 4】

平衡にする際、少なくとも 1 種の種又は元素の濃縮安定同位体スパイクを、試料内に含まれる種又は元素と平衡にすることを含んでいる請求項 1 の方法。

【請求項 2 5】

元素又は種を他の元素又は種から分離することを行わない、自動化された同位体希釈質量分析装置であって、

試料を受け取る装置と、

濃縮安定同位体の元素又は種と試料を平衡にするために、少なくとも 1 種の前記元素又は種のスパイクを試料に導入するスパイク導入装置と、

平衡になった試料及び元素又は種のスパイクを受け取り、元素又は種をイオン化する大気圧イオン発生器と、

質量分析計で得られた決定に関する情報を受け取るマイクロプロセッサとを具えており、質量分析計について装置ドリフトを補償する標準較正曲線を用いることなく、同位体比を求めて実行される装置。

【請求項 2 6】

試料を分析し、該試料の分析情報をマイクロプロセッサに送達する試料分析器を含んでいる請求項 2 5 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 2 7】

マイクロプロセッサによって処理された情報を受信し、装置の他の部分へフィードバックすることを含んでいる請求項 2 6 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 2 8】

試料が大気圧イオナイザーに入る前に、コントローラからの信号に応答して、試料の特性を変化させる試料改質装置を含んでいる請求項 2 5 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 2 9】

コントローラは、試料を受け取る装置、スパイク導入装置、化学的改質装置、大気圧イオン発生器及び質量分析計について、動作の調整を行なう請求項 2 8 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 3 0】

化学的改質装置と大気圧イオン発生器の間に配備された溶液処理装置と、大気圧イオン発生器へ送達する前に、平衡試料と、元素又は種の濃縮安定同位体スパイクとを予め濃縮するために、溶液処理ユニットに連繋された少なくとも 1 つのクロマトグラフと、を含んでいる請求項 2 8 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 3 1】

クロマトグラフは、液体クロマトグラフ及び気体クロマトグラフからなる群から選択される少なくとも 1 種のクロマトグラフを含んでいる請求項 3 0 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 3 2】

試料を受け取る装置は、化学改質装置に連通する出口導管を有するスパイク導入装置に連通する第 1 出口導管と、化学改質装置に連通する第 2 の導管とを有しており、試料は、定量分析を行なう際、元素又は種の濃縮安定同位体スパイクと混合されるか、又は、定量分析を行なうために、元素又は種のスパイクと混合することなく、化学改質装置の中へ直接導入される請求項 3 0 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 3 3】

大気圧イオン発生器はエレクトロスプレーイオナイザーである請求項 2 5 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 3 4】

大気圧イオン発生器は、複数の濃縮安定同位体元素のイオン化を第 1 電圧で行ない、複数の濃縮体安定同位体種のイオン化を第 1 電圧よりも低い第 2 電圧で行なうように作られている請求項 2 5 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 3 5】

第 1 電圧は約 200 ~ 1000 ボルトであり、第 2 電圧は約 2 ~ 30 ボルトである請求項 3 4 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 3 6】

マイクロプロセッサからの情報を受信し、監視されるシステムにフィードバックするシステムインターフェースを含んでいる請求項 2 4 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 3 7】

システムインターフェースは、監視される不純物の濃度が許容上限値に接近すると警告を発することができ、不純物濃度が許容上限値に達するか越えると警報を発することができる請求項 3 6 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【請求項 3 8】

大気圧イオン発生器は大気圧化学的イオナイザーである請求項 2 5 の自動化された同位体希釈質量分析装置。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/46539															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : B01D 59/44; H01J 49/00 US CL : 250/282, 283, 288 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 250/282, 283, 288																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; width: 10%;">Category *</th> <th style="text-align: left; width: 60%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; width: 30%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,414,259 A (KINGSTON) 09 MAY 1995 (09.05.95). SEE PARAGRAPH 6, SECOND PARAGRAPH FOR AN ON-LINE CONTINUING MODE WITH AN ISOTOPIC ENRICHMENT OF STABLE ISOTOPE(S) IN AN (IDMS); THAT CAN EMPLOY MULTIPLE ISOTOPE SPECIE(S) (EQUILIBRUM) SPIKES (COL.3, SECOND PARAGRAPH); THAT CAN BE COUPLED TO A LC OR GC (COL.16, FIRST PARAGRAPH); AND CAN BE AUTOMATED (COL.15, FIRST PARAGRAPH).</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>Y,P</td> <td>US 6,258,605 B1 (CHACE) 10 JULY 2001 (10.07.2001). DISCLOSES IN COL.3, THIRD PARAGRAPH THE PRIOR ART KNOWLEDGE OF A COMBINATION OF AN ELECTROSPRAY/ MASS SPECTROMETER WITH AN ISOTOPE-DILUTION TECHNIQUE FROM A PUBLICATION DATED NOVEMBER 1993.</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 99/39198 A (KINGSTON) 05 AUGUST 1999 (05.08.99). SIMILAR DISCLOSURE TO KINGSTON (259), PLUS THE MS CAN BE COUPLED TO AN ICP (PAGE 12).</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 3,796,879 A (OBRYCKI) 12 MARCH 1974 (12.03.74). AUTOMATED SAMPLE PROCESSING OF RADIOACTIVE SPECIES.</td> <td>1-38</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 5,414,259 A (KINGSTON) 09 MAY 1995 (09.05.95). SEE PARAGRAPH 6, SECOND PARAGRAPH FOR AN ON-LINE CONTINUING MODE WITH AN ISOTOPIC ENRICHMENT OF STABLE ISOTOPE(S) IN AN (IDMS); THAT CAN EMPLOY MULTIPLE ISOTOPE SPECIE(S) (EQUILIBRUM) SPIKES (COL.3, SECOND PARAGRAPH); THAT CAN BE COUPLED TO A LC OR GC (COL.16, FIRST PARAGRAPH); AND CAN BE AUTOMATED (COL.15, FIRST PARAGRAPH).	1-38	Y,P	US 6,258,605 B1 (CHACE) 10 JULY 2001 (10.07.2001). DISCLOSES IN COL.3, THIRD PARAGRAPH THE PRIOR ART KNOWLEDGE OF A COMBINATION OF AN ELECTROSPRAY/ MASS SPECTROMETER WITH AN ISOTOPE-DILUTION TECHNIQUE FROM A PUBLICATION DATED NOVEMBER 1993.	1-38	Y	WO 99/39198 A (KINGSTON) 05 AUGUST 1999 (05.08.99). SIMILAR DISCLOSURE TO KINGSTON (259), PLUS THE MS CAN BE COUPLED TO AN ICP (PAGE 12).	1-38	A	US 3,796,879 A (OBRYCKI) 12 MARCH 1974 (12.03.74). AUTOMATED SAMPLE PROCESSING OF RADIOACTIVE SPECIES.	1-38
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
Y	US 5,414,259 A (KINGSTON) 09 MAY 1995 (09.05.95). SEE PARAGRAPH 6, SECOND PARAGRAPH FOR AN ON-LINE CONTINUING MODE WITH AN ISOTOPIC ENRICHMENT OF STABLE ISOTOPE(S) IN AN (IDMS); THAT CAN EMPLOY MULTIPLE ISOTOPE SPECIE(S) (EQUILIBRUM) SPIKES (COL.3, SECOND PARAGRAPH); THAT CAN BE COUPLED TO A LC OR GC (COL.16, FIRST PARAGRAPH); AND CAN BE AUTOMATED (COL.15, FIRST PARAGRAPH).	1-38															
Y,P	US 6,258,605 B1 (CHACE) 10 JULY 2001 (10.07.2001). DISCLOSES IN COL.3, THIRD PARAGRAPH THE PRIOR ART KNOWLEDGE OF A COMBINATION OF AN ELECTROSPRAY/ MASS SPECTROMETER WITH AN ISOTOPE-DILUTION TECHNIQUE FROM A PUBLICATION DATED NOVEMBER 1993.	1-38															
Y	WO 99/39198 A (KINGSTON) 05 AUGUST 1999 (05.08.99). SIMILAR DISCLOSURE TO KINGSTON (259), PLUS THE MS CAN BE COUPLED TO AN ICP (PAGE 12).	1-38															
A	US 3,796,879 A (OBRYCKI) 12 MARCH 1974 (12.03.74). AUTOMATED SAMPLE PROCESSING OF RADIOACTIVE SPECIES.	1-38															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.															
* Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 18 March 2002 (18.03.2002)	Date of mailing of the international Search report 24 APR 2002 <i>Deborah Perry-Leeper</i>																
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230																	
Authorized officer BRUCE ANDERSON Telephone No. 703-308-4870 Deborah Perry-Leeper Paralegal Specialist Technology Center 2800																	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

H 01 J 49/26

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 キングストン, ハワード エム.

アメリカ合衆国 15229 ペンシルベニア, ピッツバーグ, ユニオン アベニュー 680

F ターム(参考) 5C038 EE01 EE02 EF25 GG08 GH05 GH08 GH15 HH01 HH03 HH26

HH28