



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105181781 B

(45)授权公告日 2018.08.21

(21)申请号 201510495958.7

(22)申请日 2010.04.30

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105181781 A

(43)申请公布日 2015.12.23

(30)优先权数据

0907619.1 2009.05.01 GB

(62)分案原申请数据

201080019355.5 2010.04.30

(73)专利权人 株式会社岛津制作所

地址 日本京都

(72)发明人 R·贾尔斯 D·帕帕纳斯塔休

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
31100

代理人 杨洁

(51)Int.Cl.

G01N 27/62(2006.01)

(56)对比文件

GB 2432255 A, 2007.05.16,

CN 101416271 A, 2009.04.22,

US 2003089849 A1, 2003.05.15,

GB 2443952 A, 2008.05.21,

D. Papanastasiou等. Differential

Mobility Separation of Ions Using a

Rectangular Asymmetric Waveform.《J. Phys.

Chem. A》.2008,

Michael Guilhaus. Essential elements

of time-of-flight mass spectrometry in

combination with the inductively coupled

plasma ion source.《Spectrochimica Acta

Part B》.2000,

审查员 王琴

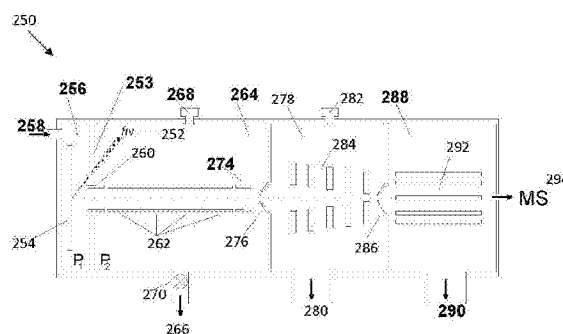
权利要求书2页 说明书20页 附图8页

(54)发明名称

具有微分离离子迁移率谱仪和质谱仪的离子
分析装置及使用方法

(57)摘要

提供了离子分析仪器和分析离子的方法。本发明涉及一种用于进行微分离离子迁移率分析和质量分析的离子分析仪器。在实施方式中,仪器包括在质谱仪的真空罩中的、位于质量分析仪之前的微分离离子迁移率装置,其中仪器的抽吸系统被配置成向微分离离子迁移率装置提供0.005kPa到40kPa的操作压力,并且其中该仪器包括提供50kHz到25MHz频率的波形的数字不对称波形发生器。例子论证了出色的分解能力和离子传输。离子迁移率装置可以是多极,例如12极,并且可以除偶极子场外,通过将四极场施加到装置以实现径向离子聚焦。



1. 一种离子分析仪器, 包含:
用于从样本产生离子的电离源; 以及
离子检测器;
其中在使用中离子沿着离子光轴从电离源传播到离子检测器, 所述仪器还包含:
真空罩, 包括
包含微分离离子迁移率装置的第一真空区域; 以及
包含质量分析仪的第二真空区域;
抽吸装置, 被配置成在第二真空区域中提供比第一真空区域中的压力小的压力;
将电离源连接到第一真空区域的离子入口,
第一真空区域在离子光轴上位于第二真空区域之前, 从而在使用中从样本产生的离子在质量分析之前经历微分离离子迁移率分析,
其中微分离离子迁移率装置包含多极, 其中多个细长的电极围绕公共轴线沿圆周设置, 且所述电极的纵轴平行,
以及其中, 所述仪器包括波形发生器, 所述波形发生器被配置成在多极内提供 (i) 偶极子场以及 (ii) 高阶场。
2. 根据权利要求1的离子分析仪器, 其中波形发生器是数字波形发生器。
3. 根据权利要求1或者权利要求2的离子分析仪器, 其中高阶场是四极场。
4. 根据权利要求1到2中任何一个的离子分析仪器, 其中可以独立于偶极子场关断高阶场。
5. 根据权利要求1到2中任何一个的离子分析仪器, 其中高阶场包括RF分量以及DC分量。
6. 根据权利要求1的离子分析仪器, 其中高阶场叠加在偶极子场上。
7. 根据权利要求1的离子分析仪器, 其中微分离离子迁移率装置的分析间隙d在1mm到15mm的范围内。
8. 根据权利要求1的离子分析仪器, 其中所述仪器包括在使用中提供促使离子穿过微分离离子迁移率装置的电场的离子传输电场装置。
9. 根据权利要求1的离子分析仪器, 其中所述仪器包括用于形成进入第一真空区域中的气体流动以便为微分离离子迁移率装置提供气体介质的气流装置。
10. 根据权利要求8的离子分析仪器, 其中由气流装置提供的气体与电离源中的气体不同。
11. 根据权利要求1的离子分析仪器, 其中第二真空区域包括位于质量分析仪之前的碰撞冷却单元。
12. 根据权利要求1的离子分析仪器, 其中所述仪器在第一真空区域中包括与离子入口相关的气流修正装置, 气流修正装置被配置成在使用中将基本上层流的气流提供到微分离离子迁移率装置。
13. 根据权利要求1的离子分析仪器, 其中质量分析仪选自四极滤波器、飞行时间分析器、线性RF离子阱和静电离子阱。
14. 一种分析离子的方法, 所述方法包含以下步骤:
(a) 从电离源中的样本产生离子;

- (b) 传递离子穿过离子入口进入真空罩的第一真空区域中；
- (c) 在第一真空区域中,在离子的质量分析之前,进行离子的微分离离子迁移率分析；
- (d) 在微分离离子迁移率分析之后,传递离子到第二真空罩；以及
- (e) 在第二真空区域中进行离子的质量分析；

其中步骤(c)包括进行具有多极的微分离离子迁移率分析,所述多极包含围绕公共轴线沿圆周设置的多个细长的电极,且所述电极的纵轴平行,

以及其中步骤(c)包括在所述多极内施加(i)偶极子场和(ii)高阶场。

具有微分离离子迁移率谱仪和质谱仪的离子分析装置及使用 方法

[0001] 本申请是国际申请号为PCT/GB2010/000873、申请日为2010年4月30日、中国国家申请号为201080019355.5、发明名称为“具有微分离离子迁移率谱仪和质谱仪的离子分析装置及使用方法”的发明专利申请的分案申请

技术领域

[0002] 本发明涉及微分离离子迁移率分析以及质谱仪,尤其涉及微分离离子迁移率光谱测定法与质谱测定法的一起使用。

背景技术

[0003] 微分离离子迁移率光谱测定法(DMS)是一种基于离子迁移率光谱测定法(IMS)原理的技术。在IMS中,轴向均匀电场引导离子穿过恒压下的气体介质。使带电核素(charged species)加速的电场驱动力与由离子和气体分子之间的碰撞引起的阻尼力的结合作用导致在施加的电场方向上离子的平均漂移速度。

[0004] 离子迁移率被定义为注入IMS单元(cell)的离子组的平均漂移速度与施加的电场的比率, $K=u_{AV}/E$ 。因此,离子穿过给定长度的漂移时间由施加的电场和迁移率确定;后者反映了离子的碰撞截面以及离子与包含气体介质的分子之间的相互作用的性质。具有不同碰撞截面并且依赖于与气体介质相互作用的性质的离子,将分解为以不同的平均速度漂移穿过单元的组。IMS中的分离主要依赖于离子的体积/电荷比的变化。

[0005] 近来IMS的发展主要由涉及结合使用质谱测定法(MS)确定分子质量的高分子结构说明的应用所驱动。在确立IMS作为复杂样品分析中不可缺少的工具的附加特征是化合物(即,具有相同 m/z 比率的化合物)同质异位形式的分离,以及在质谱中观察到的信噪比的增强。

[0006] 在所谓IMS-MS联用仪器中,将离子迁移率漂移单元附连到质谱仪的前端,位于质谱仪的真空罩的外部,并且在环境压力下操作。因此,将迁移率分离限制到大气压电离源中产生的离子。大气压IMS因扩散造成离子束扩张而经受离子传输到质谱仪的真空罩中的低效率,当离子必须穿过小孔(通常直径为0.2—0.5mm)时,这会不利地影响在MS界面处的采样效率。

[0007] 尽管事实是在较低压力下扩散变得更有优势,并且离子损失会变得显著,但是,可以在IMS器件之后插入离子光学器件以再聚集离子。这允许低压和真空IMS的发展,从而大大延伸了可用于复杂混合物分析的IMS仪器和技术的范围。除了可用的大气压电离源,中压IMS单元实际上可与任何真空离子源兼容。基于离子迁移率的离子分离在低至0.1毫托(mtorr)的压力下进行。由于利用环境压力IMS,可将离开IMS漂移单元和离子光学器件的离子提供到质谱仪的前端。

[0008] 离子迁移率 K ,随着施加的电场和压力的变化而非线性变化。通常,该相关性近似于迁移率 K 在参数 E/N 的偶数次幂下的级数展开,其中 E 是电场, N 是每Eq. (I)的气体密度量

[E.A Mason,E.W.McDaniel,气体中的离子传输性质(Transport Properties of Ions in Gases);Wiley,1988]:

$$[0009] \quad K(E/N) = K(0) [1 + \alpha_2 (E/N)^2 + \alpha_4 (E/N)^4 + \dots] \quad (I)$$

[0010] 零电场极限下的离子迁移率 $K(0)$,用于定义阈值,低于该阈值,平均漂移速度的值随电场线性换算,即,离子迁移率 $K(0)$ 是常数,速度直接与电场成比例, $u_{av} = K(0)E$ 。通常,在零电场极限下操作在大气压下操作的漂移单元,且与在 E/N 的值会延伸到 K 的非线性范围中的减小的压力下操作的漂移单元相比,引导离子穿过气体所需的电场梯度要大。使用Eq.(I)以及对应的迁移率系数或阿尔法(alpha)系数对离子进行分类,这确定了 K 关于 E/N 的关系式。对于A型离子, $\alpha_2 > 0, \alpha_4 > 0$,且迁移率随 E/N 增加。对于C型离子,影响相反,迁移率随 E/N 降低且 $\alpha_2 < 0, \alpha_4 < 0$ 。对于B型离子,获得更复杂的行为,其中 $\alpha_2 > 0, \alpha_4 < 0$ 。引入汤森(Townsend)单位 Td ,来阐述 K 对参数比 E/N 的相关性揭示离子迁移率中离子-分子相互作用的基本特征, $1Td = 10^{-21} Vm^2$ 。

[0011] 自从关于漂移单元IMS进行早期研究以来,已经发展了几种基于离子种类的迁移率性质分离离子的技术。尤其,微分迁移率光谱测定法(DMS) [I.A.Buryakov等,Int.J.Mass Spectrom,Ion Processes 1993,128,143],也已知作为场不对称离子迁移率光谱测定法(FAIMS) [R.W.Purves等,Rev.Sci.Instrum.1998,69,4094],取决于离子迁移率 K ,关于施加的电场和气体密度量 E/N 的相关性。与IMS相对,DMS中的离子被输送到气体流中,并在周期不对称波形下振荡,该周期不对称波形在高场和相反的低场之间交替。垂直于气体流动的方向施加电场。依靠高和低迁移率之间的差,离子经历每个波形周期的平均净位移。这导致离子漂移日益增多的偏轴(off-axis)以及对限定气体流动的电极放电。可以通过DC电压补偿位移,并且可以成功的将给定迁移率相关性的离子传输穿过器件。通过以固定幅值和波形频率扫描补偿电压以及收集传输的离子形成光谱,通过使用静电计或者将离子引入质谱仪的前端来收集传输的离子。

[0012] 已经发展了两种主要的DMS系统,依据它们在横向气体流动的方向上聚焦离子的能力。在第一种类型中,由在同轴设置的不同半径的两个同心圆柱体之间限定的气体流承载离子。通常将不对称波形和补偿电压施加到内电极。在两个圆柱形电极之间建立的对数场具有横向聚焦离子并在增加的波形幅值下保持高传输的能力 [R.Guevremont, R.W.Purves,Rev.Sci.Instrum.1999,70,1370]。在第二种构造中,聚焦离子以在两个平行的板之间振荡,其中一个承载不对称的周期波形和补偿电压,而相对的电极保持接地电势下。板之间形成的偶极子场不具有聚焦性质,并且在电极上损失的离子量大约与不对称波形的幅值成比例。与传输变得有选择性,即,某种类型的离子只能用指定波形传输的圆柱形设计相对,穿过这种偶极子场的传输有可能用于所有类型的离子,该类型是依靠 K 关于 E/N 的非线性相关类型分类的类型。

[0013] 本发明人已经发现,到目前为止,由于与该相对新的技术相关的许多缺点而限制了DMS的性能和应用。尤其,不像IMS,文献中描述的DMS器件专门在环境或亚环境压力下操作,并且从外部连接到质谱仪的真空罩。

[0014] 通常,由MS的入口(例如,毛细孔或临界孔)提供的抽吸比率在 $1L \min^{-1}$ 的范围内,已经发现这对于慢慢穿过DMS或者FAIMS器件的板之间的间隙抽吸空气是适宜的比率。这为发生分离提供必需的层流条件。

[0015] 不过,在固定的流动率下操作的缺点是预先确定的离子穿过DMS的滞留时间不能容易的调节以增强仪器性能。在DMS电极之间的分离间隙也是固定的情况中,这尤其是真的。在环境压力下或者在环境压力附近操作DMS并建立足够用于诱导分离的高场条件($\sim 100\text{Td}$)要求在电极之间的最小的可能分离距离,这限制了系统的采样效率并危及灵敏度。尤其,通过穿过DMS的狭窄间隙的静电喷雾的离子的MS的采样变得有问题。而且,实验论证了,传输的离子电流不会超过 $\sim 10\text{pA}$,这显著低于在静电喷雾电离源中产生的离子电流[Shvartsburg等,J.Am.Soc Mass Spectrom.2005,16,2-12]。总之,由于DMS造成的离子损失以及离子流动的限制,在MS中可用于分析的离子量少得多。

[0016] 到目前为止,将DMS器件耦合到大气压力“软”电离源,尤其耦合到在相对低的流动率 $\sim 1\mu\text{L min}^{-1}$ 下操作的静电喷雾电离源。除非允许充足的挥发发生,否则当以较高的流动率喷涂使DMS的性能显著退化时,该限制主要由较大的液滴(droplet)的形成物造成。由于这种器件在环境条件下的操作不能达到预期的性能,要将DMS用作为MS平台中的前端的高处理能力LCMS分析所需的这种高流动率的适应仍然是目标。

[0017] 而且,将DMS器件在环境压力下的操作限制到干净的样品和不包含不挥发盐的液相色谱(LC)缓冲器。直接分析“脏”样本例如生物流体会很快危及DMS性能。已经发展了耐用(robust)电离源,与用于帮助LC分离的不挥发缓冲器一起,容许这些类型的样品,但是,它们仍然与连接到MS的DMS界面不兼容。

[0018] 目前DMS技术的另一限制是不良的分解,根据补偿电压由峰值宽度测量,其被限制到 ~ 20 而且显得明显低于漂移单元IMS中所得到的。到目前为止,操作DMS的E/N的窄范围危害了改进分解的方法。

[0019] 在US2003/0020012描述的FAIMS器件中,由样本产生的母离子以正常方式经过质量分析,振荡单元产生的碎片离子经过FAIMS分离。这要求FAIMS器件中的压力与振荡单元操作压力兼容。特别地,母离子有选择的传输穿过在低压室中的第一质量分析仪,射入在以增加的压力操作的第二压力室中(第二压力室位于低压室中)操作的振荡单元,其中在振荡单元中发生母离子的碎裂。

[0020] 随后,为了质量分析的第二阶段而从第二压力室返回低压室中的离子射入之前通过FAIMS器件过滤碎片离子。

[0021] 该几何结构只是用于分离具有 m/z 的相等比率的碎片离子(等压离子),当在第二质量分析仪中测量时,其会另外表现为单一光谱线。因此,碰撞单元的工作压力限制了在FAIMS器件中建立的压力范围。实际上,提供到第二压力室的专用碰撞气体供应决定FAIMS器件的压力。因此,工作压力的范围是不可用的,并由此可达到的E/N比率范围是狭窄的。

[0022] 在E.G.Nazarov等,Anal in Chem.2006,78,7697描述的另一DMS配置中,离子输送穿过平面电极系统,其中可以通过流量控制器、针状阀和小型泵构成的系统调节DMS内的压力。DMS位于质谱仪外部,并且顺利传输穿过平面电极之间的间隙的离子经DC偏置而偏移到2mm入口孔中并朝向质谱仪的进入孔。使用该系统,在 $0.4\text{--}1.55\text{atm}$ ($405\text{--}1570.5\text{mbar}$)的范围内研究压力的影响。发现 $0.6\text{--}0.8\text{atm}$ 的压力提供减少的二聚作用以及高分解。本发明人注意到离子从DMS到质谱的传输在相当大的程度上取决于气体流动,并且减少横穿MS界面的压力差对灵敏度具有显著的影响。因此,减小压力以低于Nazarov等研究的压力,对离子从DMS穿过MS的入口毛细管或者孔的输送效率会具有相反的影响。

[0023] 因此,目前,在环境压力和/或接近环境压力下操作DMS和FAIMS器件,并且将E/N的值限制在 $\sim 100\text{Td}$ ($1\text{Td}=10^{-21}\text{Vm}^2$),其相当于 $\sim 1220\text{V}$ 穿过 0.5mm 间隙,以 $\sim 1\text{atm}=1013.25\text{mbar}$ 以及 300K 。这里,压力下降落现象把上限强加于波形的幅值,因此限制E/N比率可达到的范围。而且,从DMS到MS的离子迁移效率低。

发明内容

[0024] 最一般地,本发明提出DMS器件(例如,使用不对称波形以过滤离子而的一种器件)应该位于质谱仪外壳的初始抽吸阶段。而且,一种方案是应该将特定压力和波形频率施加到DMS器件以实现良好的分解能力以及离子传输。而且,另一方案是应该使用多极DMS器件并且应该将偶极子场与施加到多极以实现离子的径向聚集的高阶场结合使用。

[0025] 在第一方面,本发明提供一种离子分析仪器,包括:

[0026] 用于从样本生成离子的电离源;以及

[0027] 离子检测器;

[0028] 其中,在使用中离子沿着离子光轴从电离源传播到离子检测器,仪器还包括:

[0029] 真空罩,包括

[0030] 包含微分离离子迁移率装置的第一真空区域;以及

[0031] 包含质量分析仪的第二真空区域;

[0032] 抽吸装置,被配置成在第二真空区域中提供压力,第二真空区域中的压力比第一真空区域中的压力低;

[0033] 连接电离源到第一真空区域的离子入口,

[0034] 其中,第一真空区域在离子光轴上位于第二真空区域之前,从而在使用中从样本产生的离子在质量分析之前经历微分离离子迁移率分析,

[0035] 并且其中,在使用中包括微分离离子迁移率装置的第一真空区域在 0.005kPa 到 40kPa 范围的压力下,并且微分离离子迁移率装置由不对称的波形驱动,该不对称的波形具有在 20kHz 到 25MHz 范围内的频率。

[0036] 在这里使用的术语“离子光轴”对本领域技术人员来说将是熟知的,并且与离子在其传输穿过仪器期间所走的路径有关。离子路径(离子光轴)可以是部分地或全部为直线型或者部分地或全部是曲线。

[0037] 如下所述,在实施方式中,仪器包括产生不对称波形的波形发生器,即,被配置成将不对称波形施加到微分离离子迁移率装置,例如,施加到微分离离子迁移率装置的至少一个电极。在这里论述波形发生器以及微分离离子迁移率装置的优选特征。

[0038] 与在真空室外部操作的传统DMS器件相比,在MS的这些区域内(即在第一真空区域中,在此也称为DMS区域)遇到的下降的压力下的DMS操作可以大大延伸E/N值的范围,而没有不得不通过扭曲气流使离子传输穿过MS真空界面的入口毛细管或者孔的复杂化。

[0039] 此外,如下面所述的Paschen曲线所示,可以在开始分解之前以下降的压力实现较高的E/N值。

[0040] 而且,较低的压力意味着波形的幅值实质上可以减小,这允许波形以大得多的频率操作,因为功率与电压和频率成比例, $P \propto V^2 f$ 。因为离子的振荡振幅最小化,由此在边界电极上放电的离子数量最小化,所以以较高的频率操作的不对称波形增进了传输。当使用

矩形不对称波形时,例如经过高压高频开关产生的,较低的电压并由此较低的功率消耗变得特别有利。

[0041] 在质谱仪的真空罩内进行离子的微分迁移率分离的另一个优点是利用了释放穿过MS的进入孔或者毛细管到真空罩中的气体的高速气体膨胀。与在环境压力或者亚环境压力下进行的过滤相比,有可能通过适当手段使气流成形并适当更快地过滤离子。

[0042] 在质谱仪的第一抽吸级进行离子的微分迁移率光谱测定的特别的优点是当带电的液滴和加合离子(例如,在静电喷雾电离(ESI)源中形成)传输穿过MS的加热的入口毛细管时,允许它们完全去溶剂化(desolvation)。对于在环境条件或接近环境条件下操作的ESI DMS或者ESI FAIMS领域的技术人员,已知通过DMS沟道传输的加合离子在进入MS时受到分解,并且可以使微分迁移率光谱复杂化,大大减少全面分析的有效性。

[0043] 又一优点是在质量分析前,在MS的真空罩中进行微分迁移率分离,实际上取消了对电离源再设计的需要并且允许利用现有的外部离子源配置。

[0044] 已经发现,上面限定的特定压力和频率范围的结合提供了特别好的结果。本发明人发现,这些压力和频率范围为这里所定义的微分离子迁移率装置提供有效的操作条件。在实施方式中,通过在特定范围内的压力和频率的选择,可以实现良好的分解能力和离子传输。相反,本发明人发现这些范围外的压力和频率导致分解能力和离子传输中的一个或者两者变得不能接受。

[0045] 在此描述的实施方式表明了,用于过滤过的离子的最优传输的包含质量分析仪的仪器中的DMS器件的布局 and 配置,该仪器结合有与可控的分解能力。这使得仪器对许多应用都有用。例如,以高分解能力的方式,可以扫描补偿电压,产生微分迁移率的高质量的光谱。在另一应用中,可以使用较低的分解以选择传输一组离子并且排除其他组离子。例如,这可以有用地用于排除溶剂离子簇。在后者的情形中,DMS可用于增强质量分析仪的性能。因此,实施方式提供了一种包含质量分析仪和DMS器件的仪器,该仪器在根据离子的微分迁移率对离子进行过滤或者选择时是有效的。

[0046] 特别优选的压力范围是0.01kPa到40kPa,更优选的是0.01kPa到20kPa (0.1mbar到200mbar),更优选的是0.1kPa到20kPa (1mbar到200mbar),并且最优选的是0.5kPa到5kPa (5mbar到50mbar)。

[0047] 适当地,仪器包含被配置成提供期望压力的压力控制装置。例如,此类压力控制装置可以是本文中所描述的抽吸装置和/或气流装置。

[0048] 特别优选的频率范围是0.5MHz到20MHz,更优选的是0.1MHz到20MHz,更优选的是0.25MHz到15MHz,更优选的是0.3MHz到10MHz,并且最优选的是0.4MHz到8MHz。

[0049] 在实施方式中,仪器包括频率控制器并且将频率控制器配置成提供这里提到的频率范围。适当地,仪器包含波形发生器,如下面更详细地论述,并且优选将波形发生器配置成产生在此提到的频率范围。在此情况下,波形发生器可以执行频率控制器的功能。在使用数字波形(见下文)的实施方式中,例如由数字波形发生器提供,可以通过数字波形发生器控制频率。

[0050] 本发明人注意到,在大气压力下,通过电击穿限制将其中DMS器件可以操作的电场对气体介质的数量密度(E/N)限制到大约100Td。在这里提到的下降的压力下,范围可以延伸到例如500Td而没有电击穿的风险。这样的(E/N)的延伸可用于改善分析性能,和/或可以

用于降低所施加的电压。适当地,这允许不对称波形发生器的复杂性、尺寸以及成本的减少。

[0051] 本发明人发现,通过在不对称波形的特定频率范围以及特定的压力范围中操作可以实现改善的性能。特别的,实施方式提供了与良好的传输特性曲线相结合的良好性能。

[0052] 本发明人通过研究在不同压力和频率下的分解能力以及离子传输得到在此限定的压力和频率范围。本发明人进行的广泛仿真产生对提供有效性能的压力以及频率的“工作区”的理解。

[0053] 特别的,本发明人从它们的仿真和建模实验中观察到,由于随着不对称波形的变化(例如从高到低的电场条件)大量离子达到稳态漂流速度所花费的时间而出现高频边界。已经发现,如果到达稳态漂流速度所花费的时间相对于波形在特定状态(例如高或低电场状态)的时间要长,则分解能力显著地恶化。这造成波形频率的上限。特别的,已经发现在高于此处规定的频率下,分解能力差。

[0054] 本发明人也推导出较低频率的边界或者极限。已经观察到,如果频率过低,则离子的振荡振幅变得非常大并且离子损失显著。特别地,在低于此处规定的频率下,离子传输是不良的。

[0055] 至于高压边界,本发明人观察到,为了将 E/N 值维持在采用了真空DMS的优点的范围内,即离子迁移率 $K(E/N)$ 在非线性区域中,必须与压力成比例的增加所施加的电压。在特定的压力之上,电压足够高以造成气体的击穿电压。

[0056] 至于压力下限边界,本发明人发现,气体流动必须是充足的层流状以用于离子有效率地传输穿过DMS沟道。特别的,在低于此处规定的压力下,离子传输是不良的或者不存在。

[0057] 压力和频率边界共同限定了“工作区”。在该工作区内操作的实施方式中,已经实现了良好的分解能力和离子传输。

[0058] 而且,在一些情形下,本发明人发现,对于给定的压力,频率的有效范围受到约束,反之亦然。

[0059] 因此,可以操作以给定的分析间隙 d 来操作的器件,通过改变不对称波形的频率以在低、中以及高迁移率的不同操作区域之间移动,从具有迁移率值范围的输送离子中选择特定的离子。

[0060] 适当地,不对称波形,例如数字驱动的波形(见下文)的频率,在使用中被改变。特别的,优选频率在低、中以及高迁移率的不同操作区域之间变化。因此,在实施方式中,仪器包括波形发生器,其是可变波形发生器,在使用中适当地改造或者构造成改变波形,适当地改造或者构造成改变波形的频率。这样的实施方式比现有技术中的器件提供较大的灵活性,在现有技术中的器件中不对称波形由固定频率发生器产生。

[0061] 在其他实施方式中,波形的频率在实验之间调整,例如以适合于特定的样本。

[0062] 微分离子迁移率装置的分析间隙 d 的典型数值在1mm到25mm的范围内,优选2mm到20mm,更优选5mm到15mm。

[0063] 本发明人观察到,对于 d 的不同值,压力和/或频率值可以适合于使性能最优。

[0064] 适当地,对于 d 的微小数值,例如1mm到<2.5mm,尤其 d 大约为2mm,0.7kPa到27kPa的

压力范围和/或0.3MHz到20MHz的频率范围是优选的。更优选的,范围为2kPa到10.5kPa和/或1.5MHz到5MHz。特别有效的压力大约为5.9kPa并且特别有效的频率大约为2.5MHz。

[0065] 适当地,对于d的小数值,例如2.5mm到<7.5mm,尤其4mm到6mm,并且尤其d大约为5mm,0.4kPa到13.2kPa的压力范围和/或0.2MHz到10MHz的频率范围是优选的。更优选的,范围是0.5kPa到6.6kPa和/或到0.6MHz到2.5MHz。特别有效的压力大约为2.6kPa并且特别有效的频率大约为1MHz。

[0066] 适当地,对于d的中间值,特别是7.5mm到<15mm的范围内,尤其9mm到13mm,尤其9mm到11mm,并且尤其d大约为10mm,0.2kPa到10.5kPa的压力范围和/或0.05MHz到6MHz的频率范围是优选的。更优选的,范围是0.2kPa到4.6kPa和/或0.3MHz到1.5MHz。特别有效的压力大约为1.3kPa并且特别有效的频率大约为0.5MHz。

[0067] 适当地,对于d的大数值,特别是15mm到≤25mm的范围内,尤其17mm到23mm,尤其18mm到22mm,并且尤其d大约为20mm,0.008kPa到6.6kPa的压力范围和/或0.03MHz到5MHz的频率范围是优选的。更优选的,范围是0.008kPa到3.3kPa和/或0.15MHz到1MHz。特别有效的压力大约为0.7kPa并且特别有效的频率大约为0.3MHz。

[0068] 在实施方式中,压力和频率选自:(a) 0.7kPa到27kPa以及0.3MHz到20MHz;(b) 0.4kPa到13.2kPa以及0.2MHz到10MHz;(c) 0.2kPa到10.5kPa以及0.05MHz到6MHz;以及(d) 0.008kPa到6.6kPa以及0.03MHz到5MHz。

[0069] 在实施方式中,压力以及频率选自:(a) 2kPa到10.5kPa以及1.5MHz到5MHz;(b) 0.5kPa到6.6kPa以及0.6MHz到2.5MHz;(c) 0.2kPa到4.6kPa以及0.3MHz到1.5MHz;以及(d) 0.008kPa到3.3kPa以及0.15MHz到1MHz。

[0070] 优选地,施加到微分离离子迁移率装置的不对称波形是数字波形,即,向微分离离子迁移率装置提供数字驱动的不对称波形。实际上,响应于低压信号波形而将高压(适当地,随时间变化的矩形波电压)施加到微分离离子迁移率装置。因此,应该理解,这里提到的施加或者提供数字波形到微分离离子迁移率装置包括施加或者提供响应于信号波形产生的高压。数字波形(数字驱动的波形)以及所得电压为有技能的读者所熟知,并且表征为高压在两个电压水平(高和低电压水平)之间切换,其中切换由开关装置提供,该开关装置由低压以及电流数字电路控制装置驱动。适当地,这样的低压信号由直接数字合成方法(DDS)提供。

[0071] W002/50866,在这里结合参考,描述了合适的数字驱动方法以及仪器(例如图1中的W002/50866)。它描述了高压开关电路,包含在高压电源和低压电源之间串联连接的两个开关组件;两个开关组件由低压数字信号控制以交替导通或者关断,以便使高压开关电路在高压和低压之间切换以产生高压矩形波;由数字信号控制以同时导通或者关断。这样的系统提供了在宽范围调节操作频率的能力。虽然W002/50866公开的仪器与本发明的DMS-MS系统无关,但是本发明人意外地发现,当施加到在压力和频率间隔的特定区域内操作的本发明的低压DMS-MS器件时,它会特别有效。数字驱动方法提供了该灵活度,特定情况下,有必要将传送和分离信号应用到公共电极。

[0072] 适当地,仪器包括适合于产生数字控制信号(数字波形)的波形发生器。此类波形发生器在这里也称为数字波形发生器。适当地,仪器包括电压切换装置,该电压切换装置响应于数字波形而产生随时间变化的矩形波。电压切换装置可以是波形发生器(数字波形发生器)的一部分。

[0073] 适当地,仪器包括占空比变化装置,用于改变矩形波电压的占空比。在实施方式中,占空比变化装置是所述的波形发生器(数字波形发生器)。

[0074] 已经发现,数字波形的提供导致性能上的进一步完善。特别的,已经发现,数字波形与这里规定的频率以及下降的压力结合可产生非常好的分解能力和离子传输。使用数字驱动方法的特别优点是改善操作灵活性。例如,可达到更大的频率范围。

[0075] 适当地,(数字)波形发生器适合于产生不同的频率(例如,频率范围),即,波形发生器是可变频率波形发生器,从而,例如,可以适当地在本文公开的频率范围内改变响应于波形而产生的矩形波电压的频率。

[0076] 数字驱动的另一优点是可以实现在不同波形之间非常快(适当地,基本上是瞬间的)的切换。在这里论述这种切换的例子。

[0077] 数字波形的又一优点是灵活的占空比,尤其是实现大占空比的可能性。大占空比可以在高和低电场水平之间提供较大的差异并且与扩展的 E/N 结合,可以利用迁移率在高和低电场之间的较大差异。适当地,(数字)波形发生器适合于产生不同的占空比(例如,占空比范围)。如上面解释的,适当地,可以改变响应于低压数字波形产生的矩形波电压的占空比。

[0078] 适当地,仪器包括波形切换装置以在第一波形和第二波形之间切换。例如,这可以允许在第一波形和第二波形之间切换,在第一波形中传输具有各种迁移率的离子,在第二波形中根据离子的微分迁移率分离离子。典型地,这通过选择具有矩形波形的第一波形和具有方形波形的第二波形实现。

[0079] 在实施方式中,波形切换装置是波形发生器。因此,优选地配置波形发生器使得可以切换波形。例如,波形发生器可从第一波形切换成第二波形(第二波形与第一波形不同)。

[0080] 在特别优选的实施方式中,波形可在第一波形和第二波形之间切换,第一波形具50%的占空比,第二波形具有非50%的占空比(例如超过或者小于50%)。适当地,这允许在离子传输方式和离子分离方式之间切换。

[0081] 适当地,将波形发生器被配置成改变占空比,优选在0.05到0.5的范围内,以影响离子的分离,特别是具有不同的高电场迁移率的离子。

[0082] 如这里更详细地论述,操作数字驱动方法的另一优点是与扩展的 (E/N) 结合的不对称波形的占空比灵活度。 E/N 的扩展范围提供了在高和低电场之间迁移率的较大差异。当占空比大时仅利用这样的差异,即,大占空比在高和低电场应用之间提供更大的差异。

[0083] 典型地,仪器包括用于形成流进第一真空区域的气体流动的气流装置以便为微分离离子迁移率装置提供气体介质。气流装置优选是这里描述的进气系统的一部分。适当地,气体流动与电离源有关。因此,尤其优选仪器包括用于从电离源形成气体流动穿过离子入口进入第一真空区域流动的气流装置以便为微分离离子迁移率装置提供气体介质。便利地,这可以通过利用来自电离源的气体流动来实现。因此,在实施方式中,电离源包含提供所述气体流动的电离源气流装置。

[0084] 在实施方式中,通过气流装置提供的气体流动沿着离子光轴携带离子穿过仪器,尤其穿过微分离离子迁移率装置。

[0085] 由气流装置提供的气体可以与电离源中的气体相同或者不同。适当地,它是不同的。气体可以具有不同的成分(例如,不同数量的相同类型气体)或者不同的气体类型。在这

样的实施方式中,气流装置优选与电离源没有联系。

[0086] 替换地或者附加地,仪器包括在使用中提供促使离子穿过仪器尤其穿过微分离离子迁移率装置的电场的离子传输电场装置。适当地,所述电场是纵向的,它与离子光轴基本上对齐(即在离子行进的方向上)。这里所论述的“分段电极”DMS类型(具有在纵向顺序排列的多个电极)可用来提供期望的纵向电场。

[0087] 在实施方式中,所述电场叠加在由微分离离子迁移率装置提供的微分离离子迁移率电场上。

[0088] 因此,在实施方式中,为了驱动离子穿过DMS,微分离离子迁移率装置设有轴向电场。可以由传输离子导向技术中已知的各种装置形成轴向电场。例如,通过利用辅助的电阻性的、分段的或者倾斜的杆组,或者通过主杆的电阻性涂敷装置,或者通过主杆的分段。

[0089] 电场驱动离子穿过迁移率单元具有可以在固定的气流或者在小气流中操作DMS的优点。

[0090] 在实施方式中,DMS器件可以有效地从大气压力界面区去耦合。在其他的实施方式中,它可以用于子环境压力离子源或者中压Maldi离子源。

[0091] 例如,当希望质量分析仪以相对于离子的 m/z 值的均匀效率同时接收在宽的 m/z 范围内的离子时,可以使用该实施方式。这样的质量分析仪的例子是离子阱质量分析仪、飞行时间(Time-of-Flight, ToF)和阱-飞行时间(Trap-ToF)分析仪。从离子入口装置去耦合DMS器件,有可能在第一真空区域中该离子入口装置使用设计成在宽的 m/z 值上输送离子的器件。

[0092] 在该情况下,当以传输模式操作DMS器件时,质量分析仪将分析全部的离子。以这种方式,DMS可以位于质量分析仪的真空舱中并且在DMS性能最优且缺少强气体动态影响的压力下操作。适当地,这避免了设计DMS单元以在强气体动态影响下操作的复杂任务。

[0093] 另一优点是如这里描述的离子聚焦装置可以在对于最大量离子传输最优的压力下操作。又一优点是可以将可替换的气体类型引入到不依赖在电离源(例如API)界面中使用的气体的DMS。如上所述,电离源可以位于真空罩的外部或者在真空罩内。

[0094] 可以使用任何电离源。电离源可以是环境压力电离源、中压电离源或者真空电离源。

[0095] 在电离源位于真空室外部的情形下,适当地,电离源选自静电喷雾电离(ESI),解吸静电喷雾电离(DESI),化学电离(CI),大气压电离(API),大气压MALDI以及Penning电离。

[0096] 在某些实施方式中,电离源位于真空罩的电离源真空室中。在这样的实施方式中,电离源是辅助激光解吸电离源(MALDI)的矩阵,优选中压MALDI源或者高真空MALDI。

[0097] 在实施方式中,电离源真空室包含气体入口,适当地,气体入口提供到第一真空区域的气体流动,如这里所述。

[0098] 适当地,第一真空区域包括第一隔室和第二隔室。也就是说,其中发生DMS分析的第一真空区域可被分成两个室。典型地,每个室是传统的真空隔室并且以正常方式抽吸。在隔室之间传输的离子适当地通过分离隔室的壁中的合适的孔或者口(例如撇渣器(skimmer))。

[0099] 在一些实施方式中,在第一真空区域中存在两个以上的真空隔室,例如三个或者四个。

[0100] 第一和第二隔室中的压力实质上可以是相同的或者是不同的。优选第一隔室中的压力大于第二隔室中的压力。在这样的实施方式中,优选将抽吸装置配置成在第一隔室中提供大于第二隔室中的压力的压力。适当地,抽吸装置允许独立地调整第一和第二隔室中的每一个的压力。

[0101] 适当地,仪器包括提供气体到真空罩(例如,到第一和/或第二真空区域;到第一和/或第二真空隔室)的气体入口系统。优选将气体入口系统配置成允许单独调整流入第一和第二隔室中的气体。尤其优选抽吸装置和气体入口装置提供第一和第二隔室中压力的单独调整。

[0102] 然而,在比第二隔室低的压力下操作第一隔室的仪器也是可能的。

[0103] 第一真空区域(DMS区域)包含第一和第二真空隔室,微分离离子迁移率装置优选位于第一隔室。

[0104] 在其他设置中,微分离离子迁移率装置位于第二隔室。

[0105] 在另一实施方式中,微分离离子迁移率装置具有离子入口和离子出口,其中定位微分离离子迁移率装置以使离子入口在第一隔室中并且离子出口在第二隔室中。也就是说,适当地,微分离离子迁移率装置扩展到两个真空隔室。这具有第一和第二真空隔室中的压力控制可用于调整穿过微分离离子迁移率装置的气流的优点。

[0106] 第一真空区域(DMS区域)可以包括除微分离离子迁移率装置外的部件。例如,离子光聚焦装置可以位于第一真空区域,适当地,在微分离离子迁移率装置的前或后。离子光聚焦装置可以是多极的、离子漏斗或者四极阵列器件。

[0107] 在实施方式中,第一真空区域包括位于微分离离子迁移率装置之前的离子光聚焦装置。

[0108] 在第一真空区域包含第一和第二真空隔室的情况下,适当地,第一隔室包括离子光聚焦装置。适当地,独立于第一真空隔室,第二隔室包括离子光聚焦装置。

[0109] 在实施方式中,第二真空区域(MS区域)可以包括除质量分析仪之外的部件。例如,第二真空区域可以包括碰撞冷却单元,适当地,在离子光轴上位于质量分析仪之前。

[0110] 第二真空区域(MS区域)可以包含两个或更多个真空隔室。在这样的设置中,质量分析仪位于一个真空隔室中(MS真空隔室)。适当地,质量分析仪位于最近的真空隔室中(也就是说,沿着离子光轴最近的真空隔室)。

[0111] 优选地,仪器在第一真空区域中包括与离子入口相关联的气流修正装置,气流修正装置被配置成减少流进第一真空区域中的气流紊流。适当地,将气流修正装置配置成在使用中将基本上层流的气流提供到微分离离子迁移率装置。

[0112] 适当地,离子入口在第一真空区域具有出口部分,气流修正装置与离子入口出口部分连接或者邻近,并且与微分离离子迁移率装置间隔。

[0113] 有技能的读者能选择用于气流修正装置的合适的形状,并且尤其优选为基本上圆锥形的构件。

[0114] 在实施方式中,适当地,离子入口选自毛细管以及孔。在电离源位于真空罩外部的设置中,离子入口提供从真空罩到第一真空区域的离子路径。

[0115] 微分离离子迁移率装置可以是本领域技术人员已知的任何合适的器件。实际上,本发明的优点是可以容易地改进传统的DMS单元以便在第一真空区域内操作。当压力以及电

压减少时,可以通过改变碰撞的性质增进DMS单元的性能。

[0116] 适当地,微分离离子迁移率装置(例如,DMS单元)包含电极配置,该电极配置选自:

[0117] (a) 两个平面的平行电极;

[0118] (b) 两个同心的圆柱电极;以及

[0119] (c) 多极,其中多个细长电极围绕公共轴线沿圆周设置,且电极的纵轴是平行的。

[0120] 尤其优选多极。适当地,多极的公共轴线是离子光轴。适当地,围绕公共轴对称地布置电极。适当地,多极具有圆形截面。适当地,多极中的每个电极是弯曲的以适应圆周设置。

[0121] 优选微分离离子迁移率装置包含如这里所述的波形发生器,其被配置成将不对称波形施加到多极的至少一个电极。以这种方式,在电极之间形成交变电场。正如以上所讨论的,优选将波形发生器配置成将数字波形应用到多极的至少一个电极(适当地,响应于波形的电压)。

[0122] 适当地,仪器包括用于产生具有多极的偶极子场的偶极子场装置。

[0123] 优选偶极子场装置是波形发生器,以使波形发生器配置成提供多极内(即,由多极的电极限定的空间内)的偶极子场。实际上,正如以上所讨论的,将响应于波形的电压施加到多极。

[0124] 还优选将波形发生器配置成提供多极内的额外的场,适当地,高阶场(例如,四极场)。优选在偶极子场上叠加高阶场。因此,适当地,在多极的电极限定的空间内施加高阶场以及偶极子场。

[0125] 适当地,多极选自四极($n=4$)、六极($n=6$)、八极($n=8$)以及十二极($n=12$)。然而, n 在4到12范围内的任何值是合适的。

[0126] 多极的优选实施方式是十二极(12电极),例如,如图2和3所示。

[0127] 合适的(内切的)半径是1mm到10mm($d=2\text{mm}$ 到 20mm)。合适的长度是20mm到150mm。

[0128] 在诸如图2和3所示的一个优选实施方式中,(内切的)半径大约为2.5mm($d=5\text{mm}$),长度大约为70mm。

[0129] 适当地,仪器包括将附加电压叠加到微分离离子迁移率装置(DMS)的至少一个电极上以在朝着DMS的中央纵轴的径向上影响所选择的离子的聚焦的附加电压装置。因此,可以实现径向的制约。

[0130] 优选附加电压装置提供多极内的附加的场,以使附加的场影响离子的径向聚焦。适当地,通过这里公开的波形发生器控制附加电压。例如,由波形发生器产生的信号用于控制施加到DMS的电压。在实施方式中,公共电压源用于施加“正常的”DMS电压以及附加电压。

[0131] 适当地,将仪器,优选波形发生器,配置成提供(i)偶极子场以及(ii)多极内的高阶场。适当地,高阶场是四极场($n=4$)或者更高的场。在实施方式中,高阶场选自 $n=4$ 到12。阶数的上限是电极的数目,以使 n 小于或等于电极的数目。

[0132] 典型地,同时施加高阶场以及偶极子场,适当地,以相同的波形频率和占空比。适当地,将高阶场叠加在偶极子场上。然而,在实施方式中,可以独立于偶极子场而关闭高阶场,以使仅施加偶极子场。例如,这可用于实现仅某些离子的选择性的径向聚焦和/或允许以非聚焦的方式操作多极。

[0133] 在实施方式中,可在操作的聚焦和非聚焦模式之间切换多极(即,高阶场导通以及

高阶场关断)。适当地,这可以通过可在聚焦和非聚焦模式之间切换的波形发生器实现。

[0134] 优选的,高阶场包含(不对称)RF分量以及DC分量。

[0135] 在实施方式中,通过DC电源提供DC信号,典型地,DC电源是与用于RF信号的电源分离的电源。

[0136] 更一般地,优选可以独立于仪器的其余装置而关闭微分离离子迁移率装置(没有施加到电极的电势),尤其独立于质量分析仪。适当地,这将允许仪器作为传统的质谱仪使用。

[0137] 在实施方式中,微分离离子迁移率装置包含纵向布置的多个电极。这种“分段电极”允许通过电场(附加地或替换地,气流)的作用使离子传输穿过DMS,如这里所论述的。

[0138] 适当地,仪器包括补偿电压装置,在使用中,其施加补偿电压到微分离离子迁移率装置的至少一个电极。

[0139] 典型地,仪器包括用于操作微分离离子迁移率装置,适当地,用于控制波形发生器的控制装置。

[0140] 优选抽吸装置包括连接到第一真空区域的至少一个真空泵以及连接到第二真空区域的至少一个真空泵。适当地,为了实现MS真空区域中要求的低压,将涡轮分子泵连接到MS真空区域。

[0141] 优选对于至少一些真空泵,抽吸装置包括位于真空泵和真空区域之间的制约。在实施方式中,每个制约独立地包含阀。

[0142] 适当地,将抽吸装置和/或气流装置(例如来自电离源的气流)配置成在这里提到的第一真空区域中提供压力。优选将抽吸装置和电离源配置成在第一真空区域中提供0.005kPa到40kPa(0.05mbar到400mbar)的压力,优选0.1kPa到20kPa(1mbar到200mbar)。

[0143] 优选将抽吸装置和电离源配置成在第二真空区域中提供小于 10^{-4} kPa(10^{-3} mbar)的压力。

[0144] 优选仅仅通过单个孔将第一真空区域连接到第二真空区域。

[0145] 可以使用任意的质量分析仪,这可以由有技能的读者选择质量分析仪。优选质量分析仪选自四极过滤器、飞行时间分析仪(TOF)、线性RF离子阱以及静电离子阱。

[0146] 适当地,仪器是质谱仪,优选TOF质谱仪。

[0147] 虽然第二真空区域可以包含一个以上的质量分析仪,但是优选仪器仅仅包括单个质量分析仪。

[0148] 在其他的实施方式中,仪器包含混合或者串行MS。尤其,仪器优选在所述质量分析仪之后包括另一质量分析仪。可以配置成这样的布局以便第一质量分析仪选择所关心的离子,所选择的离子会成碎片,由第二质量分析仪分析生成的碎片或者子离子。

[0149] 在另一方面,本发明提供质谱仪,包含:

[0150] 电离源,

[0151] 真空罩,具有第一和第二真空区域,第一真空区域包含离子入口,来自电离源的离子穿过该离子入口被引入到第一真空区域,

[0152] 位于第一真空区域的微分离离子迁移率装置,以及

[0153] 位于第二真空区域的质量分析仪,以使在使用中离子沿着离子光轴从电离源穿过第一真空区域传播到质量分析仪,从而在使用中由样本产生的离子在质量分析之前经历微分离离子迁移率分析,

[0154] 并且其中,在使用中包括微分离离子迁移率装置的第一真空区域处于0.005kPa到40kPa范围的压力下,并且微分离离子迁移率装置由具有在20kHz到25MHz范围内的频率的不对称波形驱动。

[0155] 与第一方面相关的任选的以及优选的特征也适用于该方面。

[0156] 在又一方面,本发明提供使用这里所述的仪器和光谱仪分析离子的方法。

[0157] 在又一方面,本发明提供分析离子的方法,该方法包含以下步骤:

[0158] (a) 从电离源中的样本产生离子;

[0159] (b) 传递离子穿过离子入口进入到真空罩的第一真空区域中;

[0160] (c) 在第一真空区域中,在离子的质量分析之前,进行离子的微分离离子迁移率分析;

[0161] (d) 在微分离离子迁移率分析之后,传递离子到真空罩的第二真空区域;以及

[0162] (e) 在第二真空区域中,进行离子的质量分析;

[0163] 其中步骤(c)包括施加具有在20kHz到25MHz范围内的频率的不对称波形到离子,以及其中在0.005kPa到40kPa范围内的压力下进行步骤(c)。

[0164] 因此,在该方面的方法中,将由电离源产生的离子传送到仪器的真空罩的第一区域,在那里它们在规定的条件下受到DMS分析,随后输送到真空罩的第二区域,它们在第二区域中受到质量分析。

[0165] 优选步骤(b)包括提供从所述离子源到所述第一真空区域中的气体流动以使在气体中进行微分离离子迁移率分析。

[0166] 适当地,在第一真空区域中修正气体流动以在微分离离子迁移率分析之前减少气体流动的紊流。优选在基本上层流状的气流中发生微分离离子迁移率分析。

[0167] 替换地或者附加地,以及如以上所讨论的,可以通过操作电场(适当地,纵向电场)使离子传输穿过微分离离子迁移率装置。在这样的设置中,优选基本上没有气流穿过微分离离子迁移率装置(例如,静态的气体环境)。

[0168] 在实施方式中,在微分离离子迁移率分析之前和/或之后聚焦离子。

[0169] 如这里所论述的,适当地,离子微分分析发生在0.01kPa到40kPa(0.1mbar到400mbar)的压力下,优选在0.1kPa到20kPa(1mbar到200mbar)的压力下。

[0170] 还如这里所论述的,优选质量分析发生在小于 10^{-4} kPa(10^{-3} mbar)的压力下。

[0171] 与第一方面有关的任选的以及优选的特征也适用于该方面。

[0172] 在另一方面,本发明提供离子分析仪器,包含:

[0173] 用于从样本产生离子的电离源;以及

[0174] 离子检测器;

[0175] 其中,在使用中离子沿着离子光轴从电离源传播到离子检测器,仪器还包含:

[0176] 真空罩,包括

[0177] 包含微分离离子迁移率装置的第一真空区域;以及

[0178] 包含质量分析仪的第二真空区域;

[0179] 抽吸装置,被配置成在第二真空区域中提供压力,第二真空区域中的压力比第一真空区域中的压力小;

[0180] 将电离源连接到第一真空区域的离子入口,

[0181] 第一真空区域在离子光轴上位于第二真空区域之前,以使在使用中从样本产生的离子在质量分析之前经历微分离离子迁移率分析,

[0182] 其中,微分离离子迁移率装置包含多极,其中多个细长的电极围绕公共轴线沿圆周设置,且电极的纵轴是平行的,

[0183] 以及其中,仪器包括被配置成提供多极内的(i)偶极子场以及(ii)高阶场的波形发生器。

[0184] 如这里所描述的,已经发现该设置提供离子的径向聚焦。

[0185] 适当地,公共轴线是离子光轴。

[0186] 典型地,在多极内同时施加高阶场以及偶极子场。适当地,将高阶场叠加到偶极子场。例如,可以在由多极的电极限定的空间内施加高阶场。

[0187] 优选高阶场是四极场。

[0188] 适当地,其它方面的任意一个的任选的以及优选的特征适用于该方面。尤其,在多极以及施加到多极的场和电压的第一方面中的讨论也适用于该方面。

[0189] 在另一方面,本发明提供分析离子的方法,该方法包含以下步骤:

[0190] (a) 从电离源中的样本产生离子;

[0191] (b) 传递离子穿过离子入口进入真空罩的第一真空区域中;

[0192] (c) 在第一真空区域中,在离子的质量分析之前,进行离子的微分离离子迁移率分析;

[0193] (d) 在微分离离子迁移率分析之后,传递离子到第二真空罩;以及

[0194] (e) 在第二真空区域中进行离子的质量分析;

[0195] 其中步骤(c)包括进行具有多极的微分离离子迁移率分析,多级包含围绕公共轴线沿圆周设置的多个细长的电极,电极的纵轴平行,

[0196] 以及其中步骤(c)包括在多极内施加(i)偶极子场和(ii)高阶场。

[0197] 适当地,其它方面的任意一个的任选的和优选的特征适用于该方面。尤其,在多极以及施加到多极的场和电压的第一方面中的讨论也适用于该方面。

[0198] 在另一方面,本发明提供离子分析仪器,包含:

[0199] 用于从样本产生离子的电离源;以及

[0200] 离子检测器;

[0201] 其中,在使用中离子沿着离子光轴从电离源传播到离子检测器,仪器还包含:

[0202] 真空罩,包括

[0203] 包含微分离离子迁移率装置的第一真空区域;以及

[0204] 包含质量分析仪的第二真空区域;

[0205] 抽吸装置,被配置成在第二真空区域中提供压力,第二真空区域中的压力比第一真空区域中的压力小;

[0206] 将电离源连接到第一真空区域的离子入口,

[0207] 其中第一真空区域在离子光轴上位于第二真空区域之前,以使使用中从样本产生的离子在质量分析之前经历微分离离子迁移率分析。

[0208] 关于第一方面,上面讨论了这样设置的优点。

[0209] 适当地,其它方面的任意一个的任选的和优选的特征适用于该方面。

- [0210] 在又一方面中,本发明提供分析离子的方法,该方法包含以下步骤:
- [0211] (a) 从电离源中的样本产生离子;
- [0212] (b) 传递离子穿过离子入口到真空罩的第一真空区域中;
- [0213] (c) 在第一真空区域中,在离子的质量分析之前进行离子的微分离离子迁移率分析;
- [0214] (d) 在微分离离子迁移率分析之后,传递离子到真空罩的第二真空区域;以及
- [0215] (e) 在第二真空区域中进行离子的质量分析。
- [0216] 适当地,其它方面的任意一个的任选的和优选的特征适用于该方面。
- [0217] 在另一方面,本发明提供微分离离子迁移率单元(DMS单元),该DMS单元包含在离子移动的方向中顺序布置的多个电极。典型地,DMS单元是细长的并且离子移动的方向与单元的纵轴对应。因此,优选在纵轴方向上顺序布置多个电极。适当地,DMS单元包括离子传输电场装置,其在使用中提供电压到所述多个电极以便产生促使离子穿过DMS单元的电场。
- [0218] 这种“分段电极”允许通过电场(作为气流的附加或替换)的作用使离子传输穿过DMS,如这里所论述。
- [0219] 在另一方面,本发明提供微分离离子迁移率单元(DMS单元),该DMS单元包含多个电极以及离子传输电场装置,离子传输电场装置在使用中向所述多个电极提供电压以便产生促使离子穿过DMS单元的电场。
- [0220] 另一有关方面提供离子分析光谱仪,该离子分析光谱仪包含如这里描述的DMS单元。适当地,光谱仪是质谱仪并且DMS单元位于质谱仪的真空隔室中。
- [0221] 本发明的任何一个方面可以与其它方面中的任何一个或以上结合在一起。而且,任意一个方面的任何任选的或者优选的特征可以适用于任何其它方面。
- [0222] 尤其,与方法或者使用有关的任选的特征可以适用于产品,反之亦然。

附图说明

- [0223] 本发明的实施方式以及图示了本发明的优点和/或实施的信息描述如下,仅关于附图举例说明,其中:
- [0224] 图1示出简化的DMS几何结构的示意图,该简化的DMS几何结构图示出由不对称周期波形的各种变型指示的离子运动,包括“锯齿形的”补偿电压;
- [0225] 图2示出用于执行微分迁移率光谱测定的电极设置;
- [0226] 图3示出电极的十二极设置以及用于偶极子场的归一化电压和等电势;
- [0227] 图4示出以Td为单位的E/N对以mbar为单位的压力的对数坐标图;
- [0228] 图5示出现有技术的DMS-MS,其附加到质谱仪的真空罩的外部;
- [0229] 图6是本发明的优选实施方式的示意图,其中将DMS器件安装在MS的第一抽吸级;
- [0230] 图7是用于形成穿过十二极DMS设置的合适的气流条件的圆锥形气体成形机的示意图;
- [0231] 图8是本发明的另一优选实施方式的示意图,其中DMS器件在MS的第一和第二真空隔室之间延伸;
- [0232] 图9是本发明的又一个优选实施方式的示意图,其中DMS器件在MS的第一抽吸级,并且电离源容纳在与MS的真空罩一体的电离源真空室中;
- [0233] 图10是又一实施方式的示意图,其中DMS单元在MS的第二抽吸级,并且电离源连接

到MS的毛细管入口；

[0234] 图11是由图2和3的十二极DMS几何结构得到的DMS光谱,具有5mm直径,30Torr;

[0235] 图12a和12b示出十二极DMS单元以及施加到每个电极的电压;12a示出偶极子场(RF或者DC),12b示出四极场(RF或者DC);以及

[0236] 图13a和13b是由偶极子场和四极场结合得到的DMS光谱。

具体实施方式

[0237] 参考图1,示出了用于DMS分离的基本原理以及机构,该DMS分离基于依靠电场和压力的非线性离子迁移率。在形成在二个电极2之间的气流1中产生离子。将高频不对称波形3施加于两个电极中的一个。叠加到波形的是慢补偿DC电压4。不对称波形的频率通常跨度在几百KHz到~1MHz之间,而“锯齿形的”DC斜面4的频率<1Hz。当在环境压力下操作DMS时,不对称波形的幅值由在给定的电极形状内流动的气体的分解极限所限制,并且用于电场通常不超过 3KVmm^{-1} 的平行板DMS系统。

[0238] 仍然参考图1,离子的分离有可能使用基本上不同于纯矩形波形的波形。广泛使用基于作为时间函数的电压的准正弦变化的波形族;这些是双正弦曲线、限幅畸变的正弦曲线或者其他基本上矩形的波形。将不对称波形设计成使正极性脉冲的面积与负极性脉冲的面积匹配, $A_1=A_2$ 。因此,对于与时间有关的电场的该特定设置,对电场以及压力中的变化不具有迁移率依赖性的离子将在零补偿电压下传送。波形由其占空比5来表征,通常定义为在波形周期T期间的短正极性脉冲 T_H 的宽度。存在用于分离某些类型离子的最佳占空比。例如,当占空比为~0.33时,在DMS光谱中能最好地分离A和C类型的离子。B类型离子显示出更复杂的行为并且具有的在实验期间改变占空比的能力对增进仪器性能是必不可少的。

[0239] 图1还示出了顺利穿过系统传输的稳定的离子轨迹6,以及命中顶部DMS电极7的第二离子轨迹。损失的离子7的成功传输要求施加到DMS电极的合适的补偿电压以补偿每波形周期引入的小平均位移 dx 8。通过扫描补偿电压,具有依靠电场和压力的不同的非线性迁移率的离子连续传输穿过DMS间隙并且可以在连接到静电计的板上收集或者由质谱仪9(未示出)监视。

[0240] 图2图示了用于被配置DMS器件的几种可能的电极配置。最普通的使用配置是平面的或平行板系统20,以及具有不同半径22的两个同心圆柱体的轴向设置。其他的配置包括关于中央轴同轴设置的电极的多极系统。在该例子中,示出了两个不同的十二极几何结构24和26。可以根据关系 $V=V_0\cos(n\theta/2)$ 施加电压V到每个电极以使用这样的多极产生偶极子场,其中n是场的阶数,在偶极 $n=2$ 的情况下 θ 是电极关于系统的轴设置时的电极的角度,并且 V_0 是输入电压,这限定了用于给定的内切半径的偶极子场的强度。图3示出了与用于十二极系统32的等势线30一起的归一化偶极子场。可以使用相同的方程式引入高阶场,例如可以将四极场($n=4$)叠加到偶极子场以提供聚焦,类似于圆柱形FAIMS布置的情形。

[0241] 图4示出了压力减少为1-100mbar的压力范围时用于两个距离5mm的平行板电极之间E/N值的范围。例如,在1mbar的压力下,并且跨越5mm 25V,E/N的值为~200Td,远远超过环境压力下所实现的。如上所述,功率消耗显著降低并且可以使用高得多的频率,增强了穿过DMS沟道的传输。Paschen曲线预示了在用于故障发生的~1mbar下用于5mm间隔的~125V的上限压力。E/N的对应值为~1000Td。

[0242] 图5示出现有技术中的仪器50,其中平面DMS 52从外部附连到质谱仪的前端。在DMS的前端静电喷雾54离子,并且通过气流56携带离子穿过高频不对称波形的DMS沟道,并且将滞后的锯齿形补偿电压施加到平面电极58。两个检测器板60位于DMS的后端,用于监视传输穿过器件的离子电流。在一个检测器板上的圆孔62允许离子穿过入口毛细管64进入MS,还设置了穿过DMS沟道的气体必要的滞后抽吸。在MS真空界面处入口毛细管的典型的流速为 $\sim 1\text{Lmin}^{-1}$,预限定了气体在DMS中的停留时间。离子进入MS的第一抽吸级66,通过真空泵68第一抽吸级66维持在压力 P_1 ,并且由中压RF透镜70引导离子穿过撇渣器或者孔72进入到第二真空室74,通过涡轮式分子泵第二真空室74维持在较低的压力 P_2 。当离子横穿多极器件76并且聚焦穿过最后的孔78进入到质量分析仪室80时,还通过与气体分子碰撞而引入冷却,通过附加的真空泵82质量分析仪室80维持在高真空状态下。使用四极质量过滤器(mass filter)84进行该例子中的质量分析,并且通过检测器监视离子以产生质谱,检测器通常为电子倍增器86。

[0243] 图6的示意图图示了本发明的优选实施方式,其中DMS安装在质谱仪的第一抽吸级。在图示的DMS-MS仪器100中,在大气电离(API)源区域102中产生离子,并且穿过入口毛细管106将离子引入仪器104的第一抽吸级。通过旋转泵108维持仪器的第一真空室中的压力 P_1 并且约束(restriction)110在 $\sim 1\text{mbar}$ 的压力,由管状压力计112指示。还设置抽吸穿过连接第一和第二真空室104、116的撇渣器或者孔114。通过在连接到旋转泵108的泵送管中安装的约束110来控制室104中的压力。

[0244] 离子和周围气体,优选用于在电离源区域102中支撑气压的净化 N_2 ,以 $\sim 1\text{Lmin}^{-1}$ 的流速引入,这是用于入口毛细管的抽吸速率的典型值,入口毛细管具有0.5mm的内径和 $\sim 10\text{mm}$ 的长度。在静电喷雾电离源的特定情况下,通过在增加的温度下操作入口毛细管,将液滴和加合离子去溶剂化,温度范围从环境条件到 250°C 。进入真空时,离子和中性粒子形成喷射并且圆锥形或者铃状的透镜118用于成型和指引气体流入包含DMS器件120的一组细长的电极。可以通过指引并且部分限制气体流动穿过DMS 120的电极使在经过入口到真空室的几mm的区域中遇到的离子损失最小化,其中由在真空中扩展的超音速射流形成持续的桶状冲击波。可以形成基本上层流的状态以传输离子穿过DMS并且指导那些离子朝向随后的离子光聚焦元件122。

[0245] 在一定程度上抽吸第一真空室穿过DMS电极120,这允许控制气体流过节流阀110。离子光聚焦元件122,其可以是离子漏斗或者q阵列类型器件,接收遍布广泛面积的离子并且限制传递限定的离子束的离子运动以穿过撇渣器或者孔114进入到第二真空室116,第二真空室通过涡轮式分子泵124维持在较低的压力 P_2 ,如第二管状计量器126所测量的。在 $\sim 10^{-3}\text{mbar}$ 的压力下操作的八极或者任何其他多极器件128用于碰撞冷却并且还聚焦穿过孔130的离子束到第三真空室132中,并且用于检测质量分析过的离子138,第三真空室132连接到附加的真空泵134并且容纳质量分析仪136。

[0246] 图7示出入口毛细管150以及用于限制冲击波并且指引气体朝向十二极DMS器件154的圆锥形元件152的简化示意图。通过圆锥形的气流成形机的进口直径与入口毛细管的进口直径匹配以及出口直径与圆柱形十二极的出口直径匹配实现气体进入真空的平滑过渡。

[0247] 图8示出又一个优选实施方式,仪器包含容纳在质谱仪的真空室中的DMS器件。在

该例子中,通过入口毛细管164采样在API源162中产生的离子并且将离子引入MS的第一抽吸级166,第一抽吸级166通过真空泵168维持压力 P_1 ,真空泵168穿过约束170抽吸。离子进入离子漏斗型器件172并且由附加的透镜174引导到DMS 176中。DMS电极在第一真空阶段172以及第二真空阶段178之间延伸,第二真空阶段178通过真空泵维持比压力 P_1 小的压力 P_2 。在该优选实施方式中,相同的真空泵168穿过第二约束180抽吸两个室。通过调节约束168和180,并且使用压力计182和184监视压力,可以优化压力差 P_1-P_2 以用于使用气流传输离子穿过DMS沟道。然后由第二离子漏斗型器件186引导过滤过的离子并穿过撇渣器或者孔188进入到相继的第三真空室190,第三真空室190通过涡轮式分子泵192维持压力 P_3 。通过压力计194监视室中的压力,在八极196中碰撞冷却离子,并且聚焦离子穿过孔198进入到质量分析仪室200,质量分析仪室200通过涡轮式分子泵202维持高真空压力 P_4 。在该例子中,通过热阴极真空计204监视压力,通过质量过滤器206质量分析离子并且通过检测器208收集离子。

[0248] 图9示出又一个优选实施方式,仪器250包含在下降的压力下操作并且容纳在质谱仪的初始抽吸级的DMS。通过激光解吸电离产生离子,优选矩阵辅助的激光解吸电离(MALDI)源,其中指引激光252的脉冲穿过在传送要分析的样品的目标显示板254上的窗口253。样品板254罩在小真空隔室256中,其中容许气体在后端穿过气体入口258以形成压力 P_1 。

[0249] 通过透镜260将离子聚焦到位于第二真空隔室264中的DMS 262,第二真空隔室264通过真空泵266维持压力 P_2 。通过压力计268监视压力并且可以通过控制穿过入口258的气体流速和施加于泵266的约束270调节压力。通过相对于 P_2 增加压力 P_1 ,可迫使气体从第一真空隔室流动到第二真空隔室。通过气流或者通过分裂DMS电极272并分别施加dc偏置(dc-offset)到每一个DMS电极形成的弱的纵向电场使离子传输穿过DMS沟道。叠加到不对称波形的附加的弱dc场也可以沿着轴向分离离子。离子穿过透镜274和撇渣器276进入到相继的第二真空室278,第二真空室278通过真空泵280维持低压,同时通过计量器282监视压力。离子漏斗284聚焦离子穿过第二筛或者孔286进入到另一真空隔室288,该真空隔室288通过真空泵290维持较低的压力,其中当它们穿过离子导向装置292时冷却并最终聚焦离子穿过孔进入到质量分析仪室294。

[0250] 图10示出又一个优选实施方式,仪器300包含容纳在质谱仪的真空室中的DMS。在API源302中产生的离子通过入口毛细管304进行采样进入到通过真空泵308在压力 P_1 下维持的质谱仪306的第一抽吸级。约束310用来调节由压力计312指示的压力水平。将通过离子漏斗314聚焦并穿过撇渣器316的离子引入到分裂的DMS 320的沟道318,分裂的DMS 320容纳在第二真空室322中,通过真空泵324在压力 P_2 下维持第二真空室322。通过压力计326监视压力并且可以通过调节约束310来调节压力水平。成功穿过DMS传输的离子穿过孔328并进入相继的真空隔室330,真空隔室330收容用于碰撞冷却离子的八极器件332。通过涡轮式分子泵334维持压力并且通过计量器336监视压力水平,然后在质量分析仪区域338上通过离子。当希望传输离子而没有使用DMS过滤时,可以去除不对称波形,而是施加径向限制的RF电压,以仅仅发射宽范围的 m/z 并且独立于它们的迁移率。

[0251] 参考图11,进行用于十二极几何结构的根据微分迁移率的离子仿真,该离子仿真示出了离子的分离。这些仿真自始至终将穿过器件的轴向气流设置到 100ms^{-1} 并且离子停留

时间大约为0.7ms。沿着X轴施加偶极子场并且将压力设置为30Torr。施加电压以达到 $\sim 250\text{Td}$ 的E/N值。图11示出器件中两种模型离子 C_3H_7^+ 和 C_3H_5^+ 分离的例子,在器件中,通过施加不对称波形产生图表以产生以1MHz的频率交替的偶极子并且扫描补偿电压。得到基准分离并且离子在全宽最大值的一半处是 $\sim 2\text{v}$ 。传输大约65%。

[0252] 下面讨论关于传输和分解叠加四极场的影响,参考图12和13。

[0253] 图12a示出用于产生标准偶极子场的电压比,对于十二极几何结构的情形,其可以用作RF和/或DC补偿电场。

[0254] 在分析空间内,该场对应于在平面DMS中产生的偶极子场,其中在使用中离子沿着X方向振动。

[0255] 图12b示出用于在DMS的分析空间中产生四极场的电压比。通过调节施加到相应地每个电极的波形幅值,这样的场可以叠加在已经描述的所述的偶极子场之上。

[0256] 通过结合,即叠加图12a和12b所示的场,由于限制的四极场限制了由偶极不对称的RF和DC补偿偶极子场根据其微分迁移率所选择的那些离子,离子的传输得到改善。

[0257] 仅仅通过施加除了RF四极场之外的附加的DC四极场以及仔细调节相关的幅值实现了径向聚焦。与偶极的幅度相比,RF和DC四极场的幅值相当低。应该注意到,负高压沿X方向,并且沿着Y方向施加矩形波形的正高压脉冲。

[0258] 通过仿真可以演示有效的聚焦并且图13a和13b示出了结果。在获得图13a的DMS光谱期间,施加以下电压:RF偶极 $V_H=600$, $V_L=-257.14$,并且对于RF四极 $V_H=40$, $V_L=-17.14$,对于DC四极 $V_Q=5$ 。这些条件在补偿电压的很宽范围内提供高传输,但是,减少了分解。

[0259] 通过减少四极场的强度到RF四极 $V_H=20$, $V_L=-8.57$ 且DC四极 $V_Q=3$,维持了解,同时,与纯偶极子场相比,传输已经被改善了 $\sim 20\%$,如图13b所示。

[0260] 因此,四极场的叠加可以增强传输而没有退化分解能力,或者可替换地,可以增加四极场的强度以进一步增强传输并且可控的减少分解。当作为噪音减弱器件而操作DMS时,后面这些设备是有用的。

[0261] 还已经进行仿真以研究操作压力和波形频率对DMS的传输和分解的影响。

[0262] 低压

[0263] 在0.01mbar以及具有2.5mm的内切半径的多极几何结构下的仿真表明,在一个波形周期期间的碰撞量是不充分的并且扩散明显。离子穿过DMS沟道的传输实际上为零。增加一个数量级的压力,即0.1mbar,对DMS的性能具有显著的影响。使用上述所讨论的两种模型离子的仿真结果表明,传输为 $\sim 5\%$,足以证明DMS中的离子分离。0.1mbar以上的压力看起来主要适合于减少扩散并且增强传输。还注意到,仅在0.1mbar以上的压力下使用高阶场会抵消扩散作用。

[0264] 低频

[0265] 在10mbar压力下的DMS操作的仿真分析还表明,对于上面检验的两种模型离子的情形,频率从1MHz减少到10KHz对离子传输具有显著的影响。与器件尺寸(例如,高达2mm)相比,离子振荡的幅值可以是宽的,并且DMS电极上的离子损失变得严重,仿真示出传输 $<1\%$ 。与分析空间的尺寸相比必须保持离子振荡的幅值小。例如,对于上面检验的两种模型离子,1MHz下离子振荡的幅值为 $\sim 0.5\text{mm}$,即,在计算中使用小于5mm分析空间的数量级。

[0266] 高频

[0267] 离子的传输时间限制了用频率表示的DMS的有用操作区域,如上所述。仿真研究还证明了,尽管传输增强到>80%,但是离子分离变差,从而当在25MHz下操作时,没有观察到 $C_3H_7^+$ 和 $C_3H_5^+$ 离子的分离。

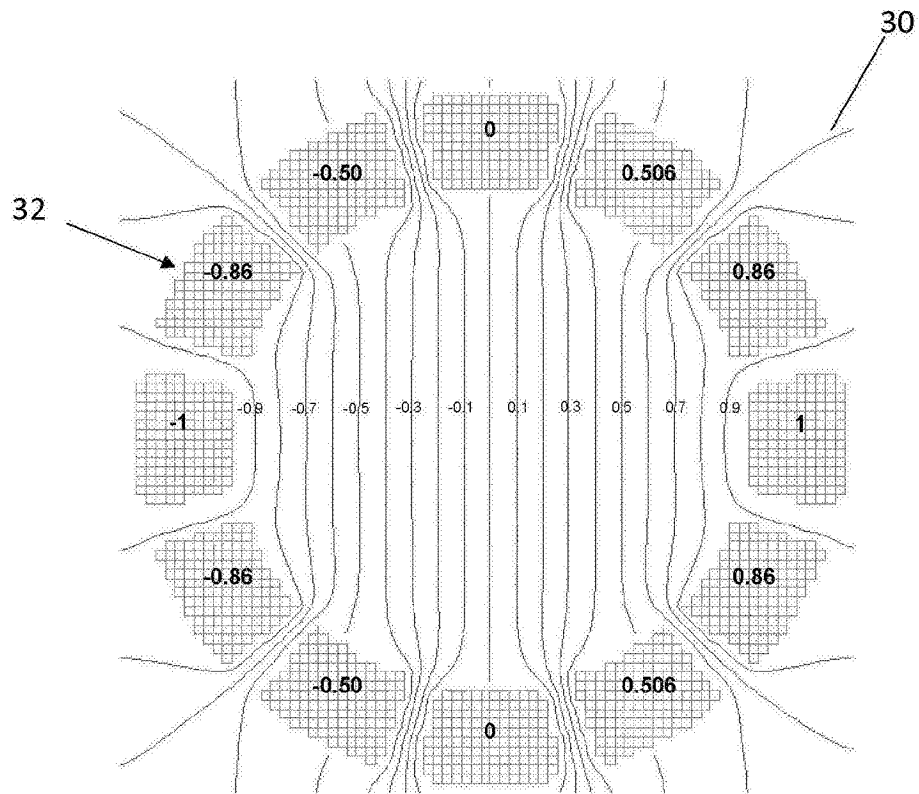


图3

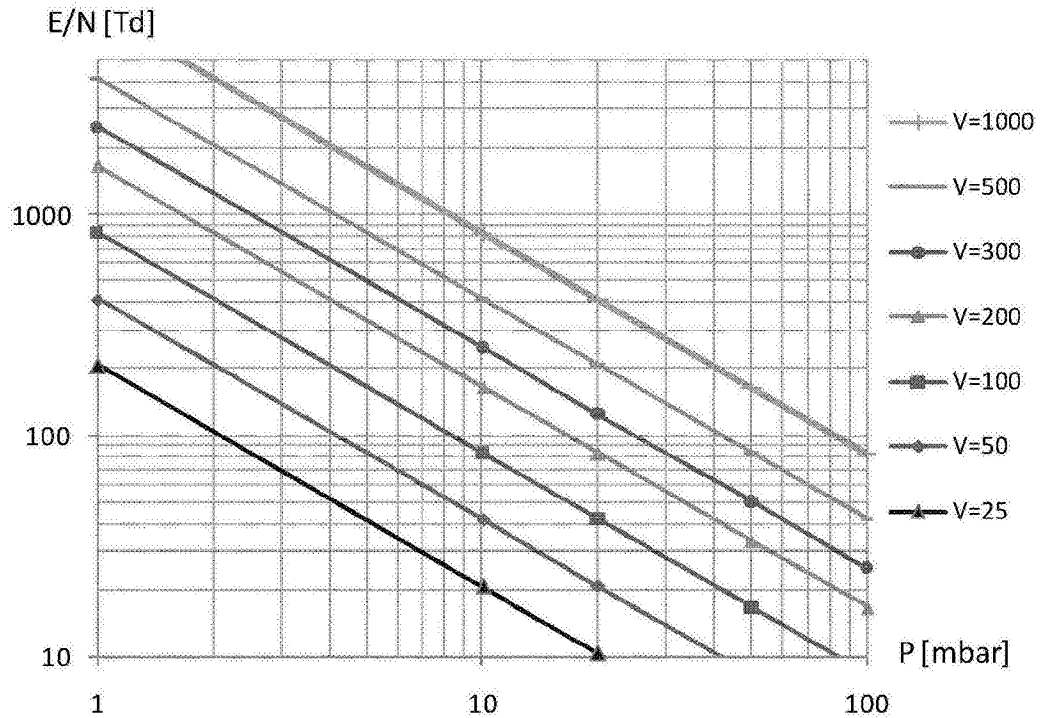
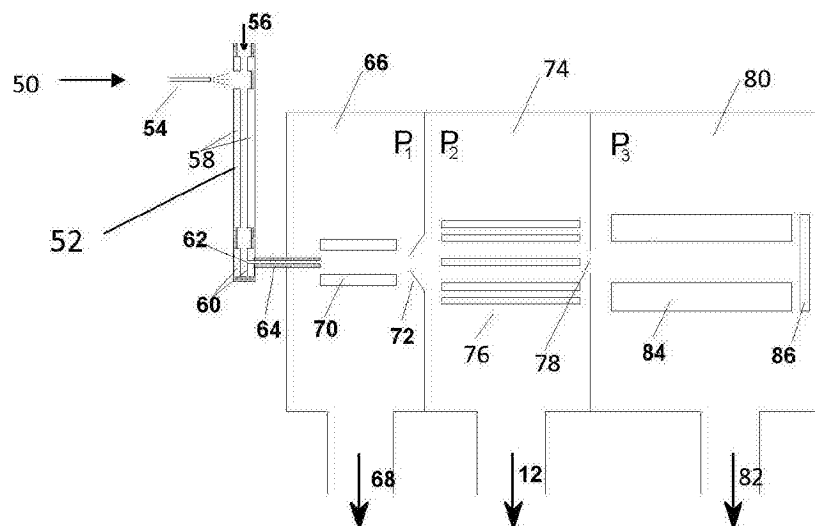


图4



现有技术

图5

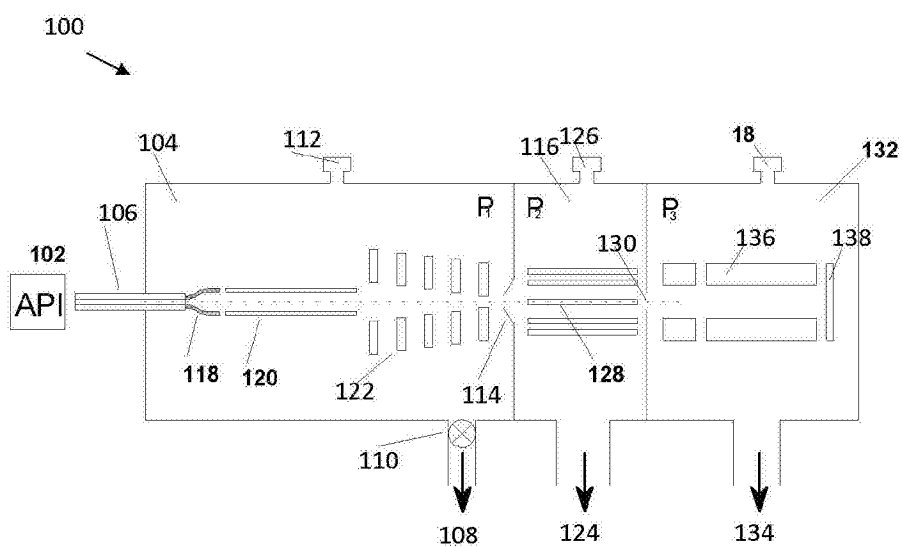


图6

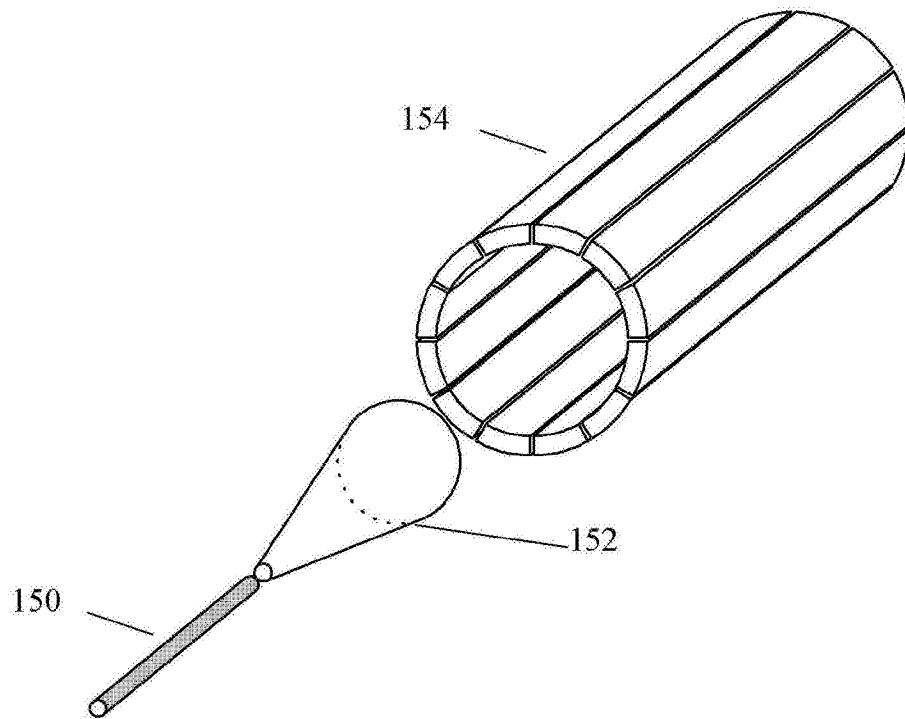


图7

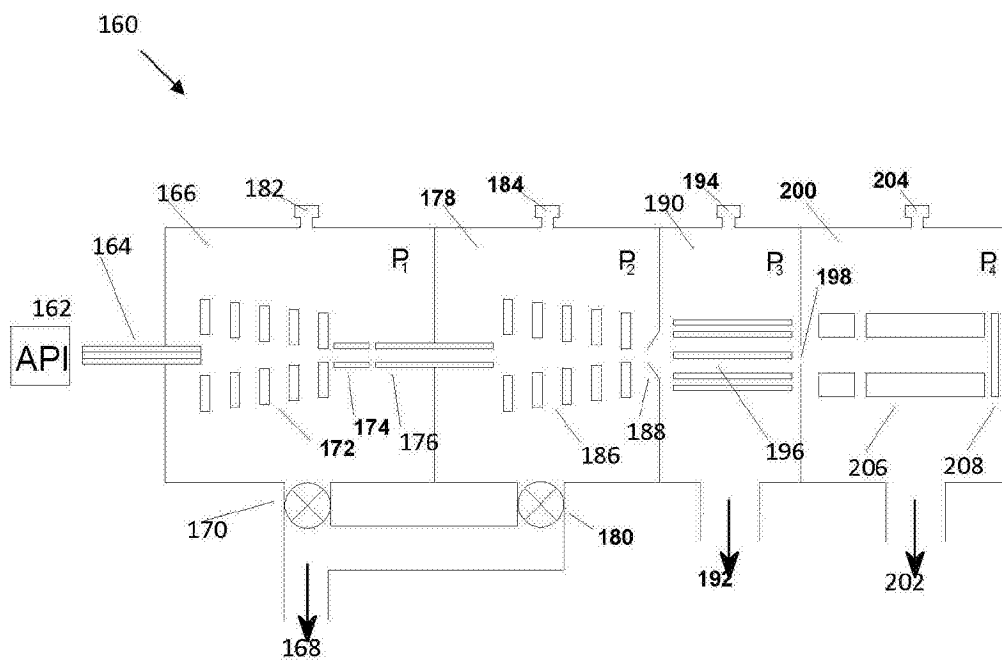


图8

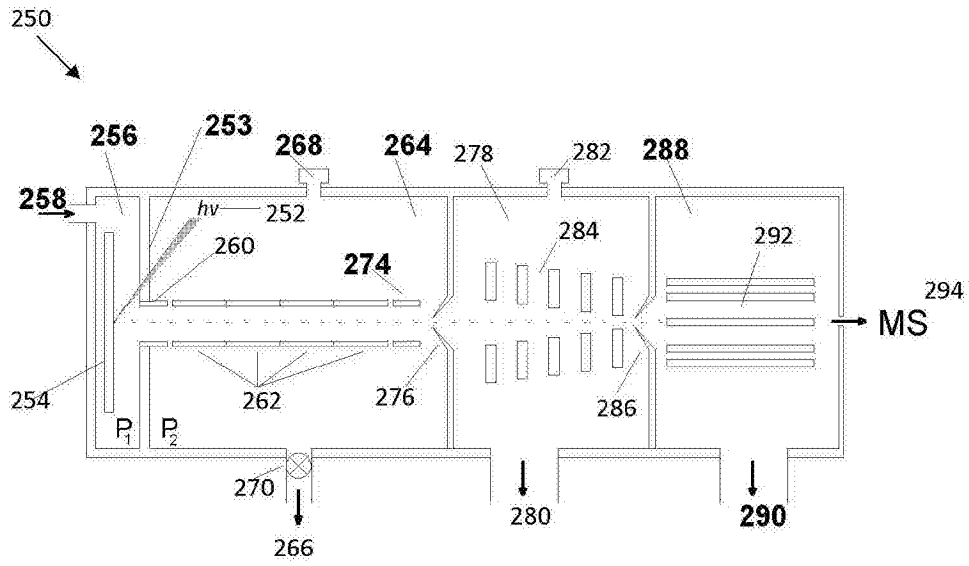


图9

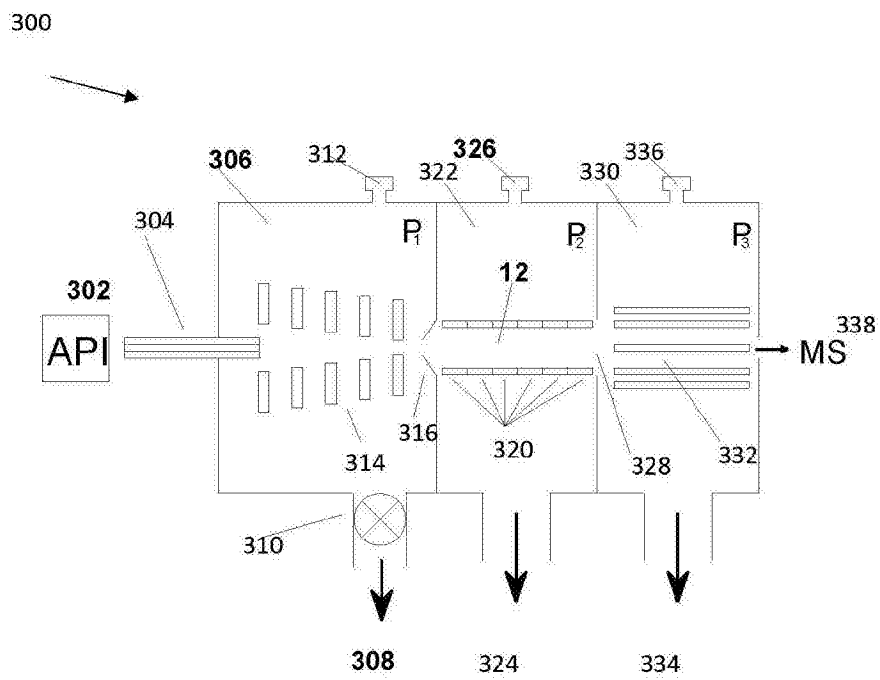


图10

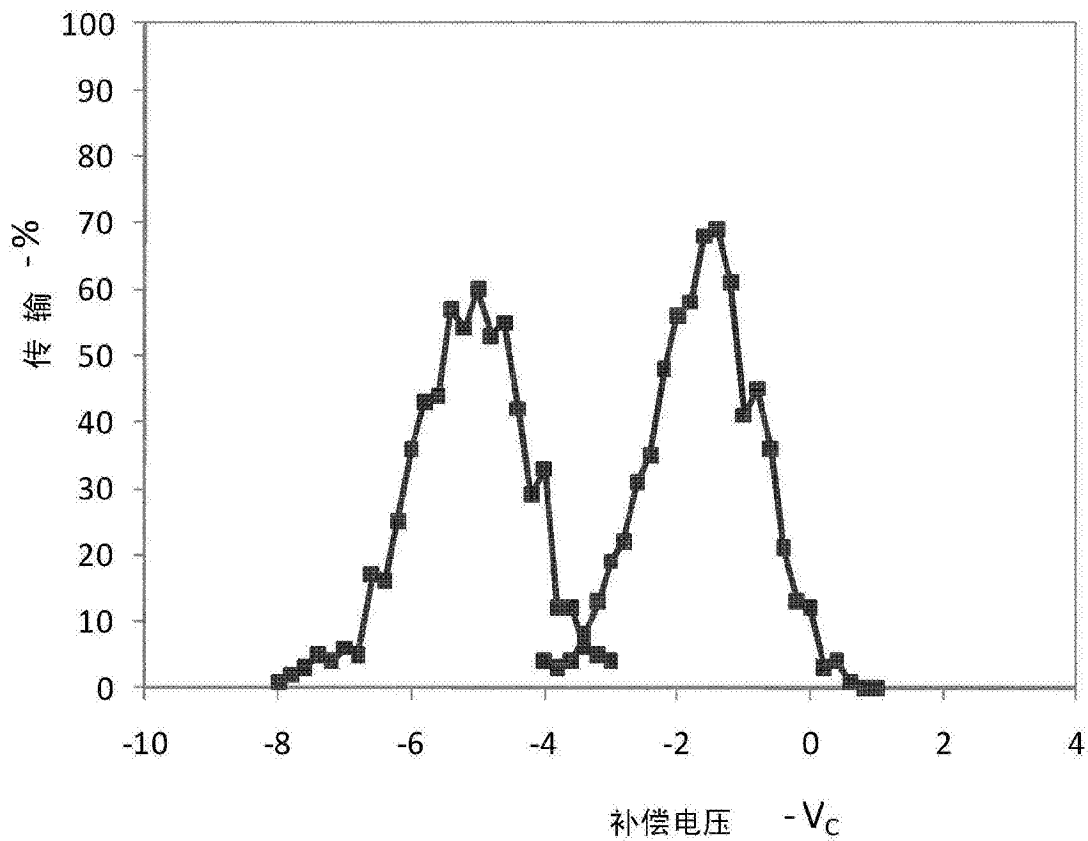


图11

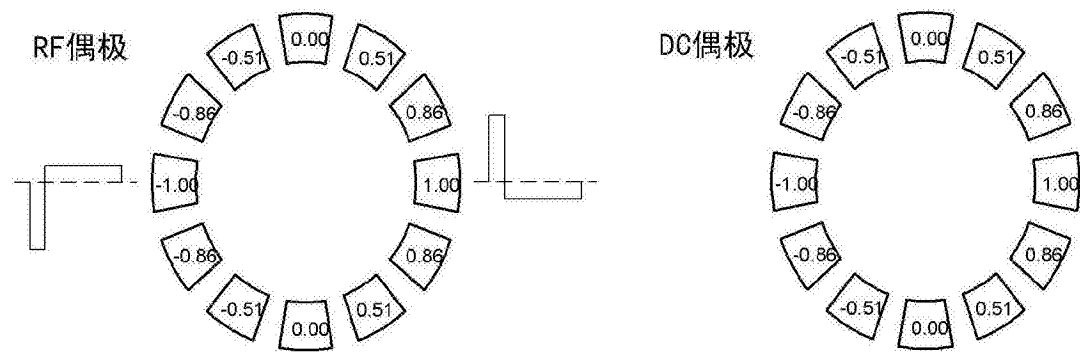


图12a

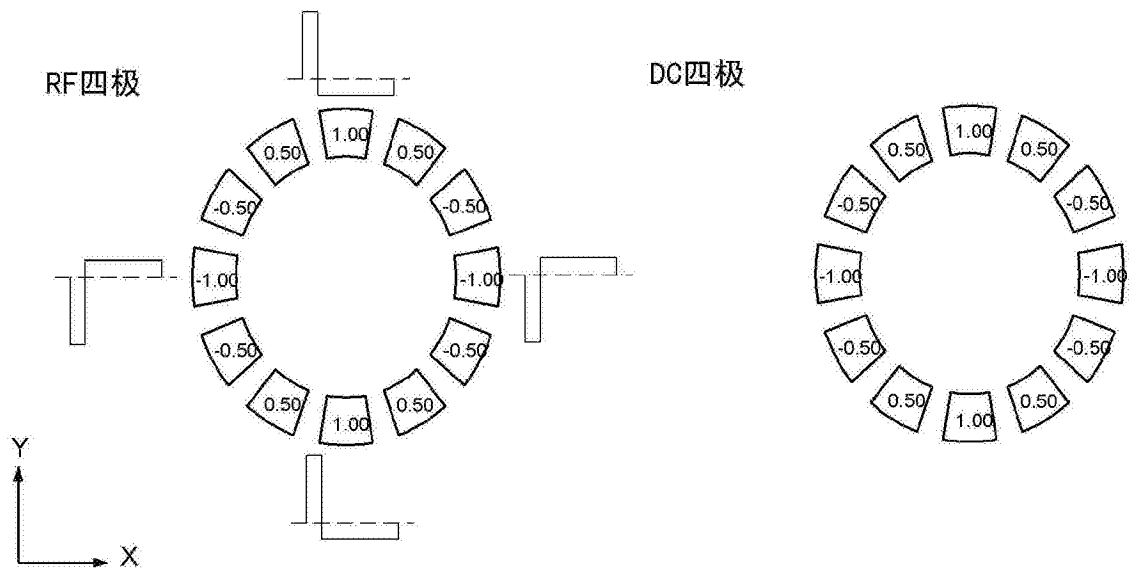


图12b

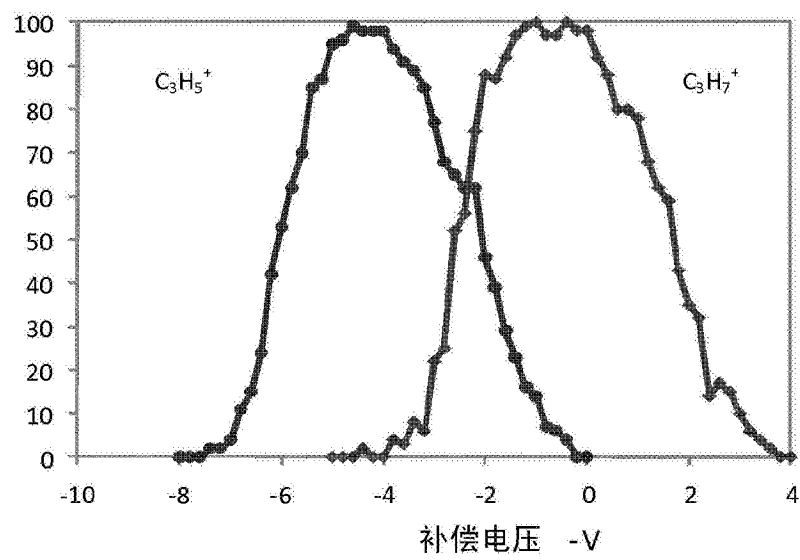


图13a

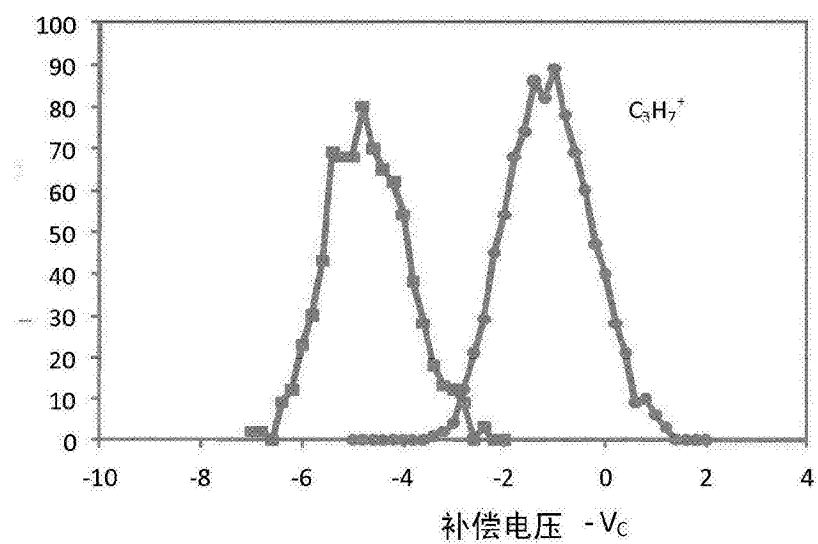


图13b