



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1975413 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 24

(21) 申请号 200610140064. 7

(22) 申请日 2006. 10. 11

(30) 优先权数据

11/280, 710 2005. 11. 16 US

(73) 专利权人 安捷伦科技有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 史蒂文·费希尔

查尔斯·W·鲁斯四世 威廉·巴瑞

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 赵飞

(51) Int. Cl.

G01N 30/72 (2006. 01)

H01J 49/26 (2006. 01)

(56) 对比文件

JP 特开 2005-259397 A, 2005. 09. 22, 权利要求 2.

WO 03/104763 A2, 2003. 12. 18, 说明书第

13 页第 27-33 行, 第 14 页第 1-21 行, 第 29 页第 31-33 行, 第 30 页第 1-4 行, 附图 1.

JP 特开 2000-331641 A, 2000. 11. 30, 附图 3.

审查员 李哲

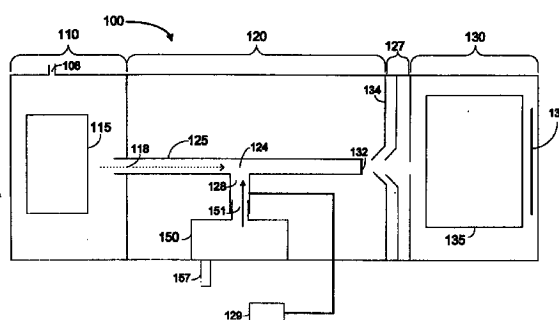
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 6 页

(54) 发明名称

经由毛细管的参考物质引入

(57) 摘要

本发明公开了一种用于质谱仪的质量校准装置, 它包括毛细管、在这一点处耦合到毛细管的被分析物离子源、在这一点下游的第二点耦合到毛细管的参考物质离子源、以及在这一点和第二点下游的第三点处耦合到毛细管的质量分析仪。参考物质离子源可以经由三通连接部耦合到毛细管。参考物质离子源包括室、位于室内部的离子化器件、以及一个或多个参考物质源, 所述一个或多个参考物质源位于室内部或者位于室外部并耦合到室。



1. 一种用于被分析物离子源的质量校准装置,包括:  
在第一点处耦合到所述被分析物离子源的毛细管;以及  
在第二点处耦合到所述毛细管的参考物质离子源,所述第二点位于所述第一点的下游,  
其中,所述参考物质离子源包括:  
室;  
位于所述室外部并耦合到所述室的第一参考物质化合物的第一源;  
位于所述室内部的第二参考物质化合物的第二源;以及  
位于所述室中的离子化器件。
2. 根据权利要求1所述的质量校准装置,其中,所述参考物质离子源在所述第二点处维持足以将参考物质离子排斥离开所述参考物质离子源进入到所述毛细管中的压力。
3. 根据权利要求1所述的质量校准装置,其中,所述参考物质离子源经由三通连接部耦合到所述毛细管。
4. 根据权利要求3所述的质量校准装置,还包括:  
在所述毛细管中耦合到所述三通连接部以选择离子极性的电压源。
5. 根据权利要求1所述的质量校准装置,其中,所述第一参考物质化合物的第一源包括起泡器,所述起泡器由第一参考物质化合物起泡形成载气以将气态的所述第一参考物质化合物提供到所述室,所述第二参考物质化合物的第二源包括加热器,所述加热器设置为汽化所述第二参考物质化合物。
6. 根据权利要求5所述的质量校准装置,其中,所述第一参考物质化合物以液态提供。
7. 根据权利要求1所述的质量校准装置,其中,所述离子化器件包括电晕放电装置。
8. 根据权利要求1所述的质量校准装置,其中,所述离子化器件包括紫外光子源。
9. 根据权利要求8所述的质量校准装置,其中,所述紫外光子源包括真空紫外光子源。
10. 根据权利要求1所述的质量校准装置,还包括:  
设置为使位于所述室内的所述第二参考物质化合物汽化的加热器。
11. 根据权利要求1所述的质量校准装置,其中,所述毛细管包括导体。
12. 根据权利要求1所述的质量校准装置,其中,所述毛细管包括绝缘体。
13. 一种用质谱仪中的参考物质离子对被分析物离子进行质量校准的方法,所述质谱仪包括离子源、质量分析仪以及将所述离子源与所述质量分析仪耦合的毛细管,所述参考物质离子源包括室、位于所述室外部并耦合到所述室的第一参考物质化合物的第一源、位于所述室内部的第二参考物质化合物的第二源、位于所述室中的离子化器件,所述方法包括:  
在与所述离子源隔开并耦合到所述毛细管的室中将参考物质离子化;以及  
在位于所述离子源与所述质量分析仪之间的所述毛细管的连接部将参考物质离子引入所述毛细管中。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中,所述在室中将参考物质离子化的步骤包括:  
将参考物质化合物汽化为气态;以及  
用下列方法之一将所述气态参考物质化合物离子化:  
电晕放电;和

真空紫外光子源。

15. 一种用于质谱仪的离子源,包括:

具有第一输出的被分析物离子源室,所述第一输出用于传递被分析物离子;

具有第一、第二和第三点的毛细管,所述第一点在所述第二点的上游,所述第二点在所述第三点的上游,所述毛细管在所述第一点处耦合到所述被分析物离子源室的输出;以及

具有第二输出的参考物质离子源,所述第二输出用于传递参考物质离子,所述参考物质离子源在所述第二点处耦合到所述毛细管;

其中,所述被分析物离子和参考物质离子在所述第二点下游的所述毛细管中会合用于在所述第三点处输出,

其中,所述参考物质离子源还包括:

参考物质离子源室;

位于所述参考物质离子源室外部并耦合到所述参考物质离子源室的第一参考物质化合物的第一源;

位于所述参考物质离子源室中的第二参考物质化合物的第二源;以及

位于所述参考物质离子源室中的离子化器件。

16. 根据权利要求 15 所述的离子源,其中,所述第一参考物质化合物的所述第一源包括起泡器,所述起泡器通过第一参考物质化合物起泡形成载气以将气态的所述第一参考物质化合物提供到所述参考物质离子源室,所述第二参考物质化合物的所述第二源包括加热器,所述加热器设置为汽化所述第二参考物质化合物。

17. 一种质谱仪系统,包括:

a) 校准的离子源,所述离子源包括:

毛细管;

在沿所述毛细管的第一点处耦合到所述毛细管的被分析物离子源;以及

在第二点处耦合到所述毛细管的参考物质离子源,所述第二点位于所述第一点的下游;

b) 在所述第二点的下游耦合到所述毛细管的质量分析仪;以及

c) 位于所述质量分析仪下游并耦合到所述质量分析仪的检测器,

其中,所述参考物质离子源包括:

室;

位于所述室外部并耦合到所述室的第一参考物质化合物的第一源;

位于所述室中的第二参考物质化合物的第二源;以及

位于所述室中的离子化器件。

18. 根据权利要求 17 所述的质谱仪系统,其中,所述质量分析仪选择下列项目形成的组:飞行时间质量分析仪、离子阱质量分析仪、四极杆质量分析仪、傅立叶变换离子回旋共振质量分析仪、轨道阱质量分析仪和串联质量分析仪。

## 经由毛细管的参考物质引入

### 技术领域

[0001] 本发明涉及质谱系统,更具体但非限制性地,本发明涉及用于经由毛细管将参考物质引入质谱仪的装置和方法。

### 背景技术

[0002] 在质谱仪中,用参考物质对质谱仪装置进行校准经常是有益的,由于所述的参考物质是精确已知的,所以它可以用于补偿质量数测定的偏差。参考物质通常被引入离子源部分,在该处它们有时会对产生被分析物的离子带来干扰,或者使设计和被分析物离子源的易用性复杂化。例如,在电喷雾 (ESI 和 nano ESI) 源中,使用了双喷雾器入口,这需要额外的元件并限制了源模块的互换性。对于 APCI、APPI 和多模式源,参考物质通常直接加到被分析物流,这可能引起信号抑止以及沉淀。在 AP-MALDI 源中,离子被钉到基质中。这种方法会受到嵌入基质中的参考物质或被分析物的离子抑止的不利影响。此外,一般对于在被分析物离子源台引入参考物质的所有技术,为了正确操作,通常需要对用户进行附加的指导并要求制造商进行附加的开发。

### 发明内容

[0003] 本发明在一个方面提供了一种质量校准装置,它包括毛细管、被分析物离子源、参考物质离子源和质量分析仪,所述被分析物离子源在这一点处耦合到毛细管,所述参考物质离子源在这一点下游的第二点处耦合到毛细管,所述质量分析仪在这一点和第二点下游的第三点处耦合到毛细管。参考物质离子源可以经由三通连接部耦合到毛细管。参考物质离子源可以包括室、在各种实施例中位于室内部的离子化器件以及一个或多个参考物质源,所述一个或多个参考物质源可以位于室内部或者位于室外部并耦合到室。

[0004] 本发明在另一个方面提供了一种用于质谱仪的离子源,它包括被分析物离子源室、毛细管,所述被分析物离子源室具有用于传递被分析物离子的第一输出,所述毛细管具有第一点、第二点和第三点,所述第一点在第二点的上游,所述第二点在第三点的上游。毛细管在第一点处耦合到被分析物离子源室的输出,具有用于传递参考物质离子的第二输出的参考物质离子源在第二点处耦合到毛细管。被分析物离子和参考物质离子在第二点下游的毛细管中会合用于在第三点处输出。

[0005] 本发明在另一个方面提供了一种质谱仪,它包括校准的离子源,所述离子源包括毛细管、在沿毛细管的第一点处耦合到毛细管的被分析物离子源、以及在第一点下游的第二点处耦合到毛细管的参考物质离子源。质谱仪还包括在第二点的下游耦合到毛细管的质量分析仪以及位于质量分析仪下游并耦合到质量分析仪的检测器。

[0006] 本发明在另外的方面提供了一种用质谱仪中的参考物质离子对被分析物离子进行质量校准的方法,所述质谱仪包括离子源、质量分析仪以及将离子源与质量分析仪耦合的毛细管。所述方法包括在与离子源隔开并耦合到毛细管的室中将参考物质离子化,以及在位于离子源与质量分析仪之间的毛细管的连接部将参考物质离子引入毛细管中。

## 附图说明

[0007] 图 1 图示了根据本发明实施例,能够经由毛细管将参考物质离子引入其内部的质谱仪。

[0008] 图 2A 图示了根据本发明的参考物质离子源的实施例,其中参考物质化合物的一个源位于参考物质离子源室外部,另一个源位于室的内部。

[0009] 图 2B 图示了根据图 2A 的参考物质离子源的实施例,其中,参考物质化合物的外部源是起泡器,内部源被加热,离子化器件是电晕针。

[0010] 图 2C 图示了根据图 2B 的参考物质离子源的实施例,其中用光致电离源使参考物质离子化。

[0011] 图 3A 图示了根据本发明实施例的参考物质离子源,其中有一个位于参考物质离子源室外部的参考物质源。

[0012] 图 3B 图示了根据图 3A 的参考物质离子源的实施例,其中参考物质经由电喷雾离子发生器引入参考物质离子源。

[0013] 图 3C 图示了根据本发明的参考物质离子源的可替换实施例,其中一个参考物质源位于参考物质离子源室内部。

[0014] 图 4A 图示了根据本发明的参考物质离子源的实施例,其中多个参考物质的源位于参考物质离子源室的外部。

[0015] 图 5A 图示了根据本发明的参考物质离子源的实施例,其中多个参考物质的源位于参考物质离子源室内部。

[0016] 图 5B 图示了根据图 5A 的参考物质离子源的实施例,其中基质辅助激光解吸电离(MALDI)器件位于参考物质离子源室内部,用于使嵌入一个或多个基质中的参考物质离子化。

## 具体实施方式

[0017] 在对本发明进行详细说明之前,必须注意,本说明书和所附权利要求中所用的单数形式“一个”和“该”包括多个指示物,除非上下文有相反的明确表示。因此,例如,涉及的“一个毛细管”包括多于一个“毛细管”。涉及“一个电喷雾离子源”或“一个常压离子源”包括多于一个“电喷雾离子源”或“常压离子源”。在对本发明进行说明和权利要求中,将用到根据下述定义的下列术语。

[0018] 术语“邻近”表示靠近、贴近或紧挨。邻近的某物还可以与另一元件接触、围绕另一元件(即与之同心)、与另一元件分开或包含另一元件的一部分。

[0019] 术语“电晕针”指可以用于产生电晕放电的任何导管、针、物体或器件。

[0020] 术语“被分析物离子源”或“离子源”指产生被分析物离子的任何源。

[0021] 术语“参考物质离子源”指产生参考物质离子的任何源。

[0022] 术语“电喷雾离子源”指用于产生电喷雾离子的喷雾器和相关零件。喷雾器可以处于接地电位,也可以不处于。此术语还应当广义解释为包括例如带有电极的管子的装置或器件,所述装置或器件可对带电微粒进行放电,所述微粒与使用本领域熟知的电喷雾离子化技术产生的离子相同或相似。

[0023] 术语“紫外光子源”定义为包括真空紫外辐射源。在本文中,紫外辐射谱定义为波长从 200 到 400 纳米范围内,真空紫外谱占据了从 200 到 280 纳米的紫外波长子范围。

[0024] 本发明是参考附图进行说明的。附图并未按比例,特别地,为了描述清楚,可能夸大了某些尺寸。

[0025] 图 1 示意性图示了质谱仪 100,它能够经由毛细管将参考物质离子引入其内部。一开始,被分析物样品经由入口 108 引入离子源部分 110,所述入口 108 通常采取被分析物与溶剂混合的液流形式。为此目的,入口可以耦合到液相色谱系统,例如 HPLC、微 LC 或毛细电泳仪器。尽管只示出了一个入口 108,但是离子源 110 可以包括用于引入样品的附加入口。

[0026] 之后,被分析物样品液流经过一个或多个离子化器件 115 传递或暴露于所述一个或多个离子化器件 115。被分析物离子源 110 可以在常压或者常压附近工作,通常是 0.5 到 2 大气压之间,在此情况下,离子化器件 115 可以包括本领域已知的任何常压离子化技术,包括 ESI、APCI、APPI、AP-MALDI 或在多模式源中包括这些器件的适当组合。在暴露于离子化器件 115 时,样品中的大部分被分析物被离子化,因此受到离子源中的静电场作用,所述静电场将被分析物离子吸引(或排斥)向毛细管 125 的入口 118,所述毛细管 125 将被分析物离子向下游带到质谱仪的后续台。在进入毛细管 125 前,被分析物离子可以被加热以除去残留的溶剂分子。

[0027] 毛细管 125 从离子源部分 110 中的入口 118 经过质谱仪的过渡部分 120 延伸。沿毛细管 125 长度方向的压力将介于常压和高真空之间,例如在 1mtorr 到接近常压的范围内。毛细管 125 包括过渡部分 120 中沿着其长度方向的第二分支或入口 128,所述第二分支或入口 128 可以定向为与毛细管轴线垂直,形成“三通连接部”124。注意,入口也可以相对于毛细管以其他角度定向,垂直的三通布置仅仅代表了可用于本发明内容中的毛细管连接部的一种可能实施方式。毛细管 125 经过过渡部分 120 延伸到出口 132,所述出口 132 经过分离器 134 通向一个或多个真空台 127,然后通向质量分析仪部分 130。示出的真空台 127 的数量(两个)仅仅是示例性的,在本领域已知的变化中,其数目以及其中维持的普遍压力将取决于采用的质量分析仪类型以及相应的对离子进行调节的方式。真空台可以包括一个或多个离子导向装置(未示出)用于在朝向质量分析仪输送离子时对离子进行聚焦。

[0028] 参考物质离子源室 150 设在过渡部分 120 中(如所示的)或经由连接到毛细管 125 的第二入口 128 的出口 151 直接耦合到过渡部分 120,使得来自源室的参考物质离子可以经过三通连接部 124 传递到毛细管。参考物质离子源 150 可以在高于毛细管 125 中的普遍压力的压力下工作,例如在常压或亚大气压(取决于沿毛细管 125 长度方向的压力),使得参考物质离子源中产生的离子由源与毛细管之间的压力差推向连接部 124。通过这种布置,当参考物质离子流向三通连接部 124 时,它们由来自被分析物离子源 110 的下游的被分析物离子流带走并合并在其中。可切换电源 129 可以耦合到第二入口 128(或者出口 151),使得可以向该点施加电压电平用于选择适当极性的参考物质离子进入毛细管 125 并接着从其向下输送。

[0029] 被分析物离子和参考物质离子都通过分离器 134 经由真空台 127 向质量分析仪部分 130 输送,在所述质量分析仪部分 130 处被分析物和参考物质的离子被扫描并根据其各自的  $m/z$  比区分开来。质量分析仪 135 包括对与其接触的被分析仪和参考物质的离子产生质谱信号的检测器 138。例如并且非限制性地,质量分析仪可以包括 TOF(飞行时间)、多极

(例如四极杆)、FT-ICR(傅立叶变换-离子回旋共振)、离子阱、轨道阱、磁扇区或这些器件串联布置的任意组合。

[0030] 图 2A 图示了根据本发明的参考物质离子源的第一示例性实施例。在此实施例中,参考物质离子源 150 包括室,所述室包括入口 157,用于接收从外部源 154 发出的第一组参考物质(RM1),而另一组参考物质(RM2)设在位于室内部的固定位置 152 上。两组参考物质 RM1 和 RM2 都可以以气体形式提供。参考物质离子化器件 155 也设在室中,并布置为使得两组参考物质 RM1 和 RM2 都是一汽化就被离子化。例如,图 2B 是图 2A 所示参考物质离子源装置的具体实施例,如图 2B 所示,外部参考物质源 154 可以用起泡器形式实现,所述起泡器由包含低质量参考化合物的液体起泡形成载气,而内部参考物质源 152 可以用加热器 158 实现,所述加热器 158 使室内以液体、固体或结晶基质形式提供的高质量参考化合物蒸发或升华。包括低质量参考化合物的载气与汽化的高质量参考化合物在室内混合,它们都暴露到离子化器件的操作,所述离子化器件可以用例如电晕针 155 实现。电晕针可以耦合到用于其操作的单独电源 162。图 2C 图示了一种可替换实施例,其中用光致电离源 155(例如真空紫外(VUV)光子源(也可以耦合到单独的电源))而不是电晕针对参考物质化合物进行离子化。

[0031] 图 3A 图示了根据本发明的参考物质离子源的第二示例性实施例,它包括一个外部参考物质源 154,在此情况下以如图 2B 和 2C 中的起泡器形式实现。图 3B 图示了两组参考物质 RM1、RM2 在外部参考物质源 154 中混合的实施例,所述外部参考物质源 154 经由一个流出管道耦合到电喷雾器离子化器件 155。在此情况下,参考物质化合物可以在从外部参考物质源 154 到喷雾器 155 的液体溶液中供给;喷雾器 155 将流出的液体溶液转换为带电的气溶胶。产生的参考物质离子可以由静电力和/或朝向室出口的气流导入毛细管 125 中。在使用其他离子化机构的实施例中,参考物质以气体形式供给室 150 是有利的。

[0032] 相反,在图 3C 的实施例中,设有单个内部参考物质源 152,在此情况下以暴露于加热器 158 的可汽化的固体样品形式实现,所述加热器使参考物质样品汽化。通常,此处可以使用任何适合的离子化器件(例如 APCI 电晕针或光致电离源)来使参考物质化合物离子化,所述参考物质化合物是从图 3B 和 3C 的实施例中的参考物质源发出的。

[0033] 图 4A 示出了根据本发明的参考物质离子源的可替换实施例,其中多个参考物质化合物源位于参考物质离子源室 150 的外部。如图所示,第一外部参考物质源 154a 包括参考物质 RM1,第二外部参考物质源 154b 包括参考物质 RM2。在此情况下,参考物质离子源室 150 可以包括单个入口,用于输入参考物质化合物 RM1、RM2,或者,它也可以包括多个入口 164a、164b(如所示的)用于此目的。在将多个外部参考物质源经由连接器、阀门、管子等耦合到参考物质离子源室 150 更方便的情况下,此实施例可能特别有利。如此,参考物质化合物的制备和存储可以与图 3B 的实施例类似地独立进行。参考物质化合物 RM1、RM2 可以由入口 164a、164b 作为液流或气体引入参考物质离子源室。可以使用任何适当的离子化机构,包括电喷雾、光致电离和 APCI。

[0034] 在图 5A 所示的实施例中,参考物质源 152a、152b 都位于参考物质源室 150 内。在此情况下,可以在室内以液体、固体或结晶基质的形式提供参考物质源。在特定的实现方式中,可以提供独立的加热器 158a、158b 来使每种参考物质化合物独立汽化,所述参考物质化合物可能具有相似或不同的汽化温度。使用具有不同汽化温度的参考物质 RM1、RM2,操

作者可以控制是将一种还是两种参考物质离子都引入毛细管 125, 还可以根据所提供的用于汽化参考物质的热量来控制不同参考物质离子的浓度。

[0035] 图 5B 示出了根据图 5A 的参考物质离子源的有利实现方式, 其中 MALDI 激光源 190a、190b 用于将参考物质离子从它们各自的固体基质 RM1、RM2 中“释放”出来。在此情况下, 激光被导向具有包括各参考物质 RM1 和 RM2 的结晶基质 152a、152b 的样品板上。激光器使基质上的目标区域汽化, 使部分基质离子化, 此后部分参考物质化合物 RM1、RM2 由基质离子通过电荷转移过程离子化。注意, 可以使用具有多种参考物质 RM1、RM2 等的单个样品板, 所述多种参考物质位于样品板上的特定样品区域。在此情况下, 可以使用一个激光器, 所述激光器可以选择性地导向多个区域以使特定参考物质脱离并引起其离子化。

[0036] 虽然已经对于本发明的具体实施例进行了说明, 但是应当理解, 说明书并不意味着限制, 因为对本领域技术人员而言, 更多的改变和变化可能是明显的和可以想到的。本发明意在覆盖落在所附权利要求范围内的所有这些改变和变化。

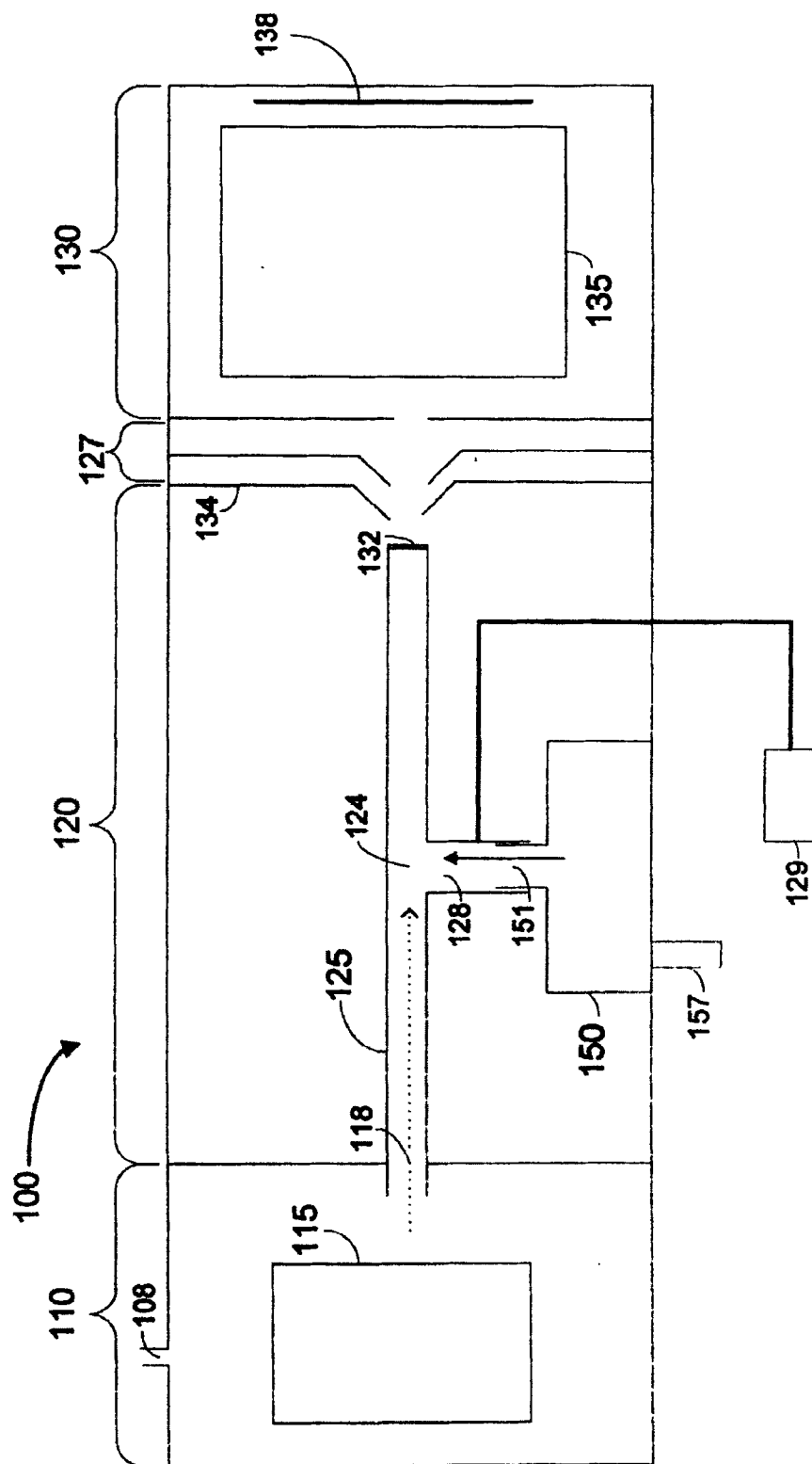
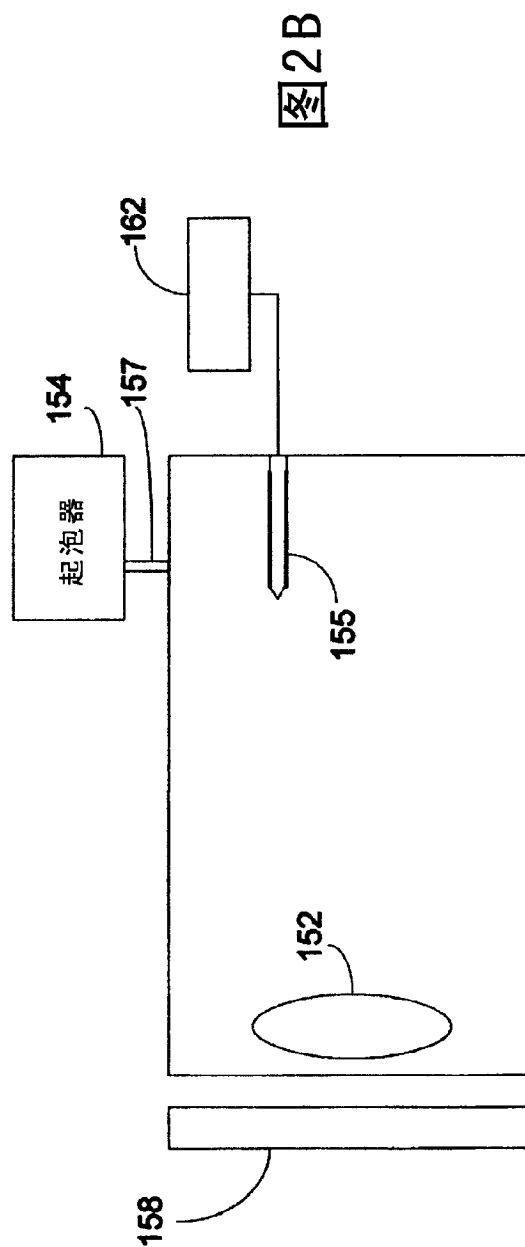
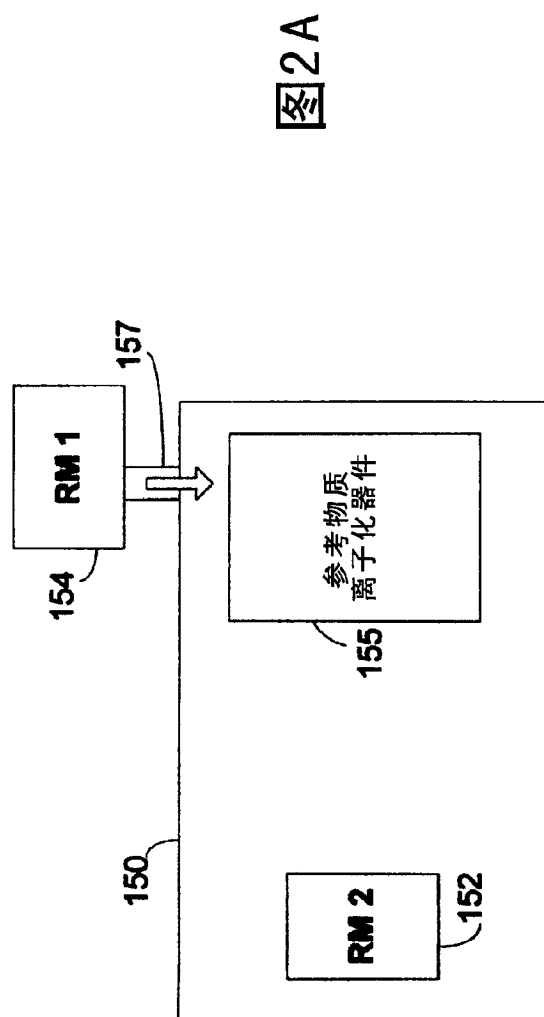


图1



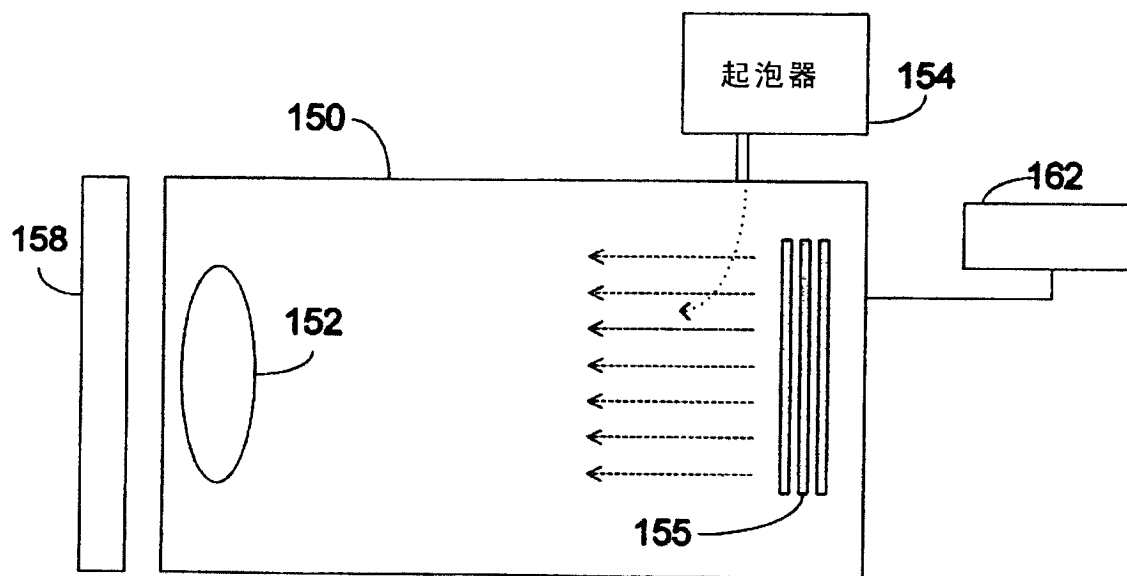
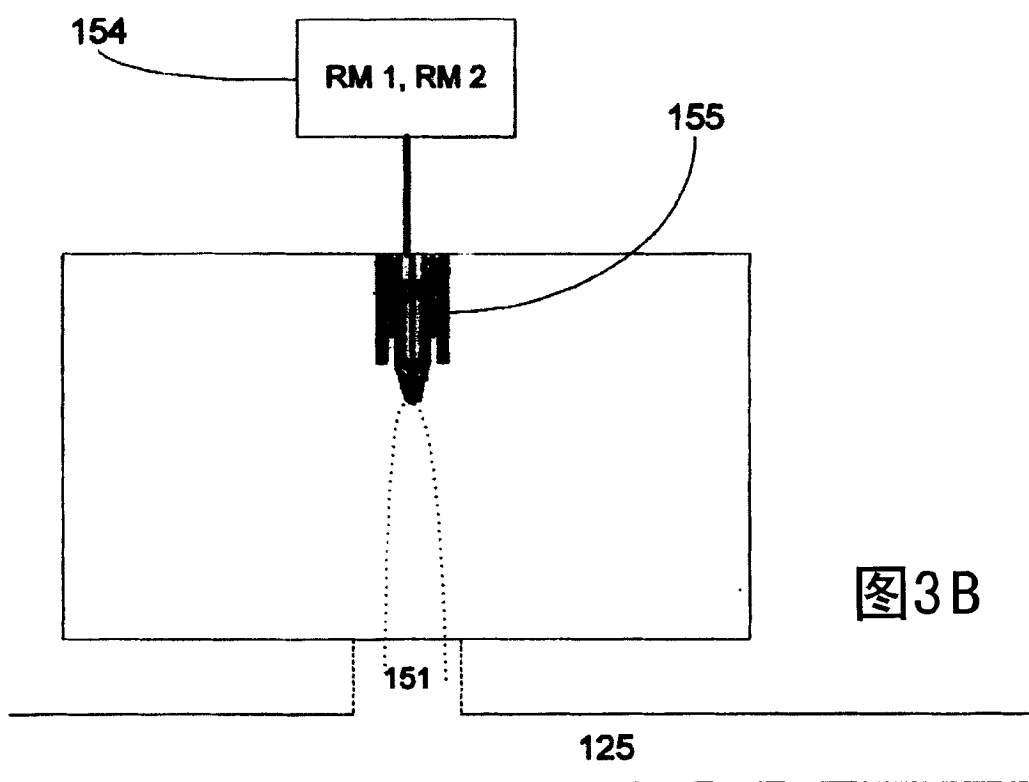
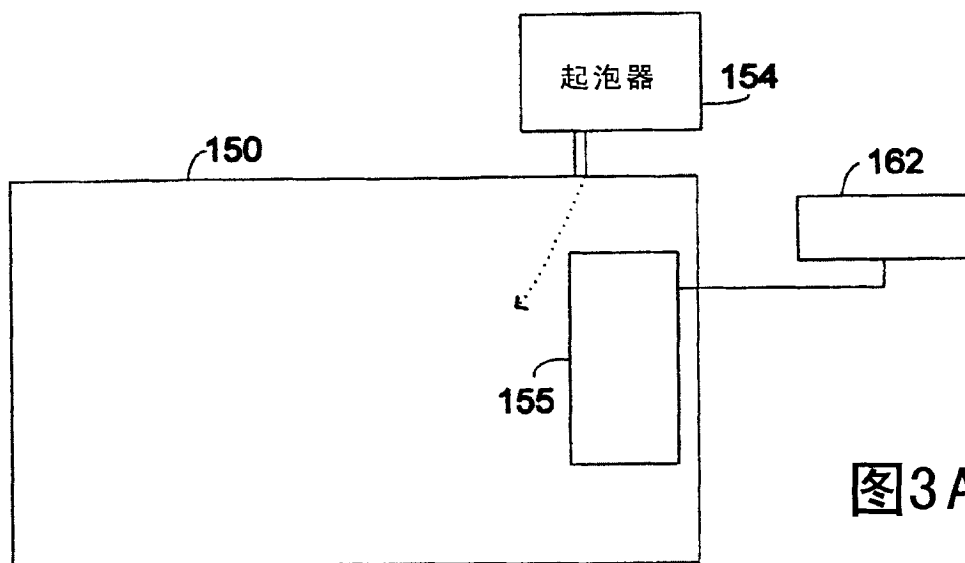


图 2C



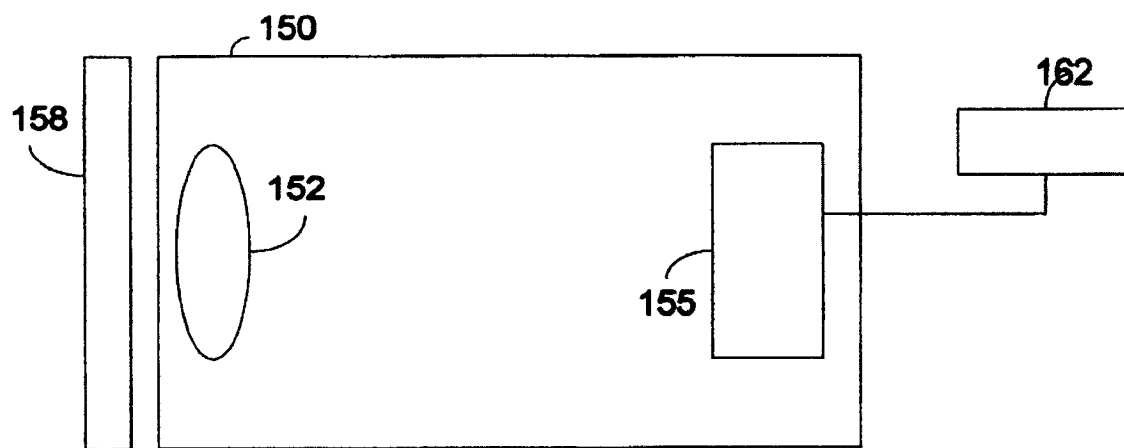


图 3C

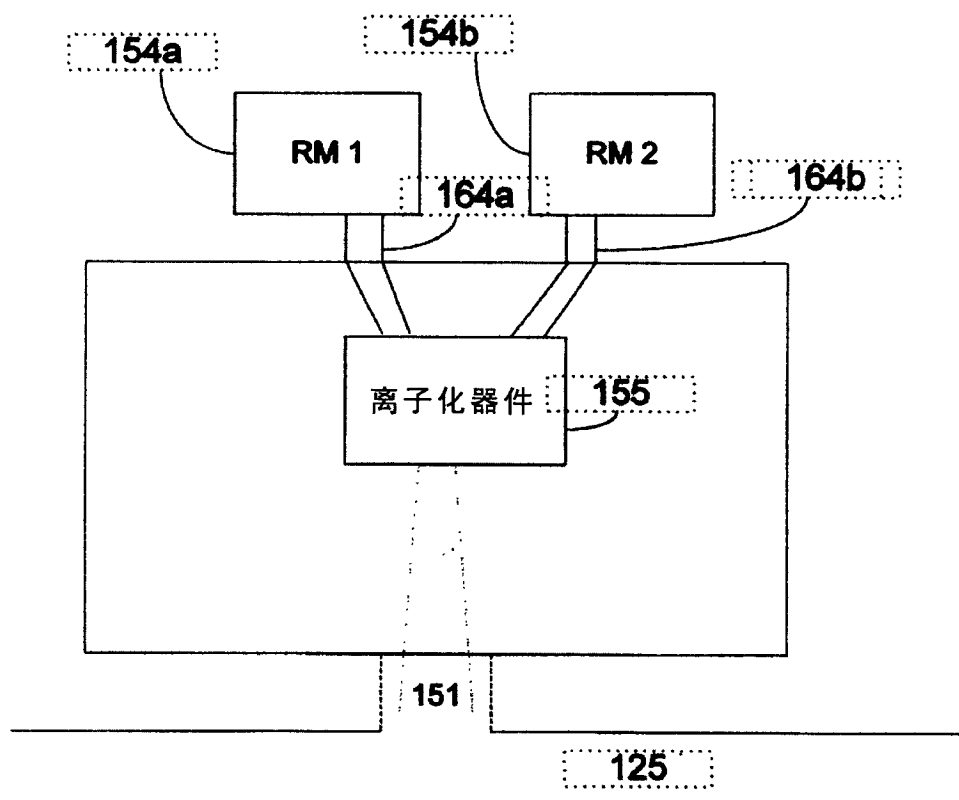


图 4A

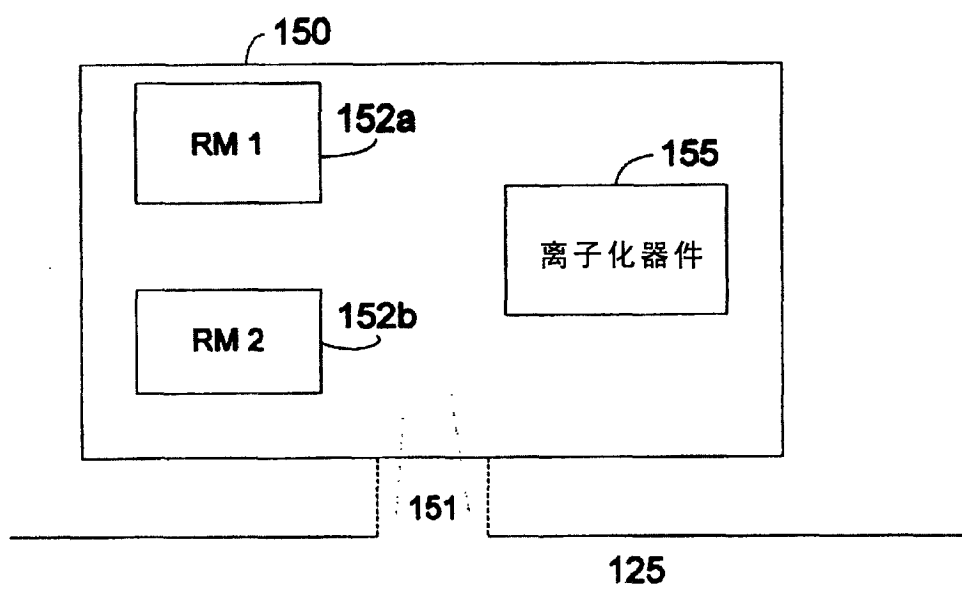


图 5A

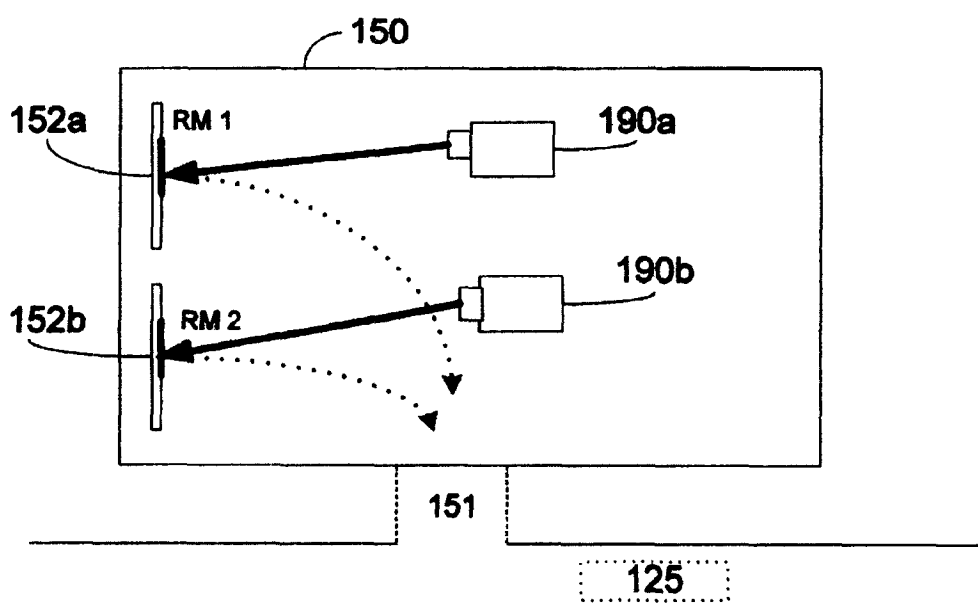


图 5B