(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2007-171200
(P2007-171200A)
(43)公開日　平成19年7月5日(2007.7.5)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
G01N 27/62	(2006.01)	G01N 27/62	L	2G041

審査請求 未請求　請求項の数 20　ＯＬ　外国語出願　（全 25 頁）

(21)出願番号　特願2006-344666 (P2006-344666)
(22)出願日　平成18年12月21日 (2006.12.21)
(31)優先権主張番号　11/317,854
(32)優先日　平成17年12月23日 (2005.12.23)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　599060928
バリアン・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州，パロ・アルト，ハンセン・ウエイ３１２０
(74)代理人　100087701
弁理士　稲岡　耕作
(74)代理人　100101328
弁理士　川崎　実夫
(74)代理人　100103517
弁理士　岡本　寛之
(72)発明者　オーガスト　シュペヒト
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９４５９７，ウォルナット　クリーク，トリート　ブールバード　１４６５番地　＃１１３３

最終頁に続く

(54)【発明の名称】イオン断片化パラメータ選択システムおよび方法

(57)【要約】
【課題】質量分光分析装置の動作パラメータを最適化する。
【解決手段】ある実施形態において、タンデム（ＭＳ／ＭＳ）質量分析方法は、所与の親イオン質量対電荷（ｍ／ｚ）比に対して娘イオン断片化プロセスを最適化するように、四重極イオントラップに関する衝突誘発解離（ＣＩＤ）電圧振幅およびｑパラメータ値を選択することを含む。ｑ値およびＣＩＤ電圧値は、ルックアップテーブルに従って、かつ／または、近似分析式を使用して選択することができる。ｍ／ｚ値と（ｑ，ＣＩＤ）値対との間の対応は、予備測定検量によって設定可能である。ｍ／ｚに基づいて断片化最適化ｑ値を計算し、計算されたｑ値に基づいてＣＩＤ電圧値を決定することができる。例えば、所望の娘イオン質量範囲の捕獲を容易にするために、ユーザが、ｑを他の値に強制設定することもでき、コントローラが、この強制設定されたｑ値に基づいてＣＩＤ電圧値を計算する。
【選択図】図１

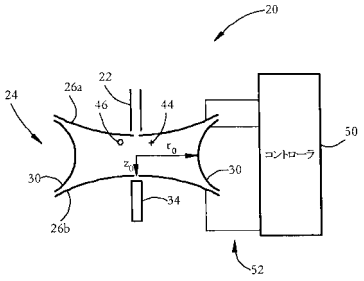


図1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
親イオンに関するｑパラメータ値に従って、衝突誘発解離（ＣＩＤ）電圧振幅を選択することと、
前記ＣＩＤ電圧振幅を有するＣＩＤ電圧を、前記親イオンを保持するイオントラップに印加することによって、前記親イオンの断片化を誘発することとを含む質量分光分析方法。
【請求項２】
前記ｑパラメータ値に従って前記親イオンを捕捉する一方、前記親イオンの断片化を誘発することをさらに含む請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記親イオンの質量対電荷比に従って、前記ＣＩＤ電圧振幅を選択することを含む請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記親イオンの断片化効率を最適化するように、前記親イオンの質量対電荷比に従って、前記ｑパラメータ値を選択することをさらに含む請求項１に記載の方法。
【請求項５】
ユーザによる前記ｑパラメータ値の選択を受け付けることをさらに含む請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記ＣＩＤ電圧振幅を選択することが、親イオン質量対電荷比と、対応する断片化最適化ｑパラメータ値と、ＣＩＤ電圧振幅との間の対応が設定されたテーブルを使用することを含む請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記ＣＩＤ電圧振幅の選択が、前記ｑパラメータ値および前記親イオンの質量対電荷比に対する前記ＣＩＤ電圧振幅の依存性を設定する分析式を使用することを含む請求項１に記載の方法。
【請求項８】
１組の対応する親イオン質量対電荷比に対する、１組の断片化最適化ｑパラメータ値およびＣＩＤ電圧振幅の依存性を設定する一連の検量測定を行うことをさらに含む請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記親イオンの断片化の結果生じた娘イオンを検出することをさらに含む請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
親イオンの断片化効率を最適化するように、前記親イオンの質量対電荷比から、ｑパラメータ値および衝突誘発解離（ＣＩＤ）電圧振幅を決定することと、
前記ｑパラメータ値および前記ＣＩＤ電圧振幅に従って、前記親イオンの断片化を誘発することとを含む質量分光分析方法。
【請求項１１】
親イオンの質量対電荷比およびイオントラップ駆動電圧指標に従って、前記親イオンに対する衝突誘発解離（ＣＩＤ）電圧振幅を選択することと、
前記ＣＩＤ電圧振幅および前記イオントラップ駆動電圧指標に従って、イオントラップにおける前記親イオンの断片化を誘発することとを含む質量分光分析方法。
【請求項１２】
前記イオントラップ駆動電圧指標が、ｑパラメータ値を含む請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記イオントラップ駆動電圧指標が、駆動電圧振幅を含む請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】
中心リング電極と、前記中心リング電極の両側に配置された１対の端部キャップ電極と

を含む四重極イオントラップと、
前記イオントラップに接続された質量分光分析装置コントローラとを備えた質量分光分析装置であって、
前記質量分光分析装置コントローラが、
親イオンに関するｑパラメータ値および前記親イオンの質量対電荷比に従って、衝突誘発解離（ＣＩＤ）電圧振幅を選択し、
前記ｑパラメータ値に応じた駆動電圧を前記中心リング電極に印加することによって、前記親イオンを前記イオントラップに捕捉し、
前記親イオンを捕捉する一方で、前記ＣＩＤ電圧振幅を有するＣＩＤ電圧を前記端部キャップ電極に印加することによって、前記親イオンの断片化を誘発するように構成されている質量分光分析装置。
【請求項１５】
前記コントローラが、前記親イオンの断片化効率を最適化するように、前記親イオン質量対電荷比に従って、前記ｑパラメータ値を選択するように構成されている請求項１４に記載の装置。
【請求項１６】
前記コントローラが、ユーザによる前記ｑパラメータ値の選択を受け付けるように構成されている請求項１４に記載の装置。
【請求項１７】
前記コントローラが、親イオン質量対電荷比と、対応する断片化最適化ｑパラメータ値と、ＣＩＤ電圧振幅との間の対応が設定されたテーブルを使用することによって、前記ＣＩＤ電圧振幅を選択するように構成されている請求項１４に記載の装置。
【請求項１８】
前記コントローラが、前記ｑパラメータ値および前記親イオンの前記質量対電荷比に対する前記ＣＩＤ電圧振幅の依存性を設定する分析式を使用することによって、前記ＣＩＤ電圧振幅を選択するように構成されている請求項１４に記載の装置。
【請求項１９】
前記コントローラが、１組の対応する親イオン質量対電荷比に対する、１組の断片化最適化ｑパラメータ値およびＣＩＤ電圧振幅の依存性を設定する一連の検量測定を行うように構成されている請求項１４に記載の装置。
【請求項２０】
前記イオントラップに接続され、前記親イオンの断片化の結果生じた娘イオンを検出するように構成された検出装置をさらに備えた請求項１４に記載の装置。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、質量分光分析法に関し、特に、質量分光分析装置の動作パラメータを最適化する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
タンデム質量分光分析法（ＭＳ／ＭＳ）においては、質量分光分析装置を使用して、対象のイオン種を分離し、分離したイオンを選択的に励起、断片化して、断片化の結果生じる娘イオンを検出する。断片化プロセスは、通常、衝突誘発（誘起）解離、すなわちＣＩＤによって達成されるが、四重極イオントラップの端部キャップ（エンドキャップ）に双極正弦波を印加することにより実行することができる。印加ＣＩＤ電圧波形の特性は、ＣＩＤプロセス効率に影響を及ぼす。
【０００３】
下記特許文献１において、シュウォーツらは、四重極イオントラップ内でプロダクトイオンを生成する方法について記述している。所与の質量対電荷比（ｍ／ｚ）のイオンに対する印加励起電圧の振幅は、質量対電荷比と線形関係にある。

【特許文献１】米国特許第６，１２４，５９１号明細書
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
質量分光分析装置の動作パラメータを最適化する。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
一態様によれば、質量分光分析方法は、親イオンに関するｑパラメータ値に従って、衝突誘発解離（ＣＩＤ）電圧振幅を選択することと、前記ＣＩＤ電圧振幅を有するＣＩＤ電圧を、前記親イオンを保持するイオントラップに印加することによって、前記親イオンの断片化を誘発することとを含む。
他の態様によれば、質量分光分析方法は、親イオンの断片化効率を最適化するように、前記親イオンの質量対電荷比に従って、ｑパラメータ値および衝突誘発解離（ＣＩＤ）電圧振幅値を決定することと、前記ｑパラメータ値および前記ＣＩＤ電圧振幅値に従って、前記親イオンの断片化を誘発することとを含む。
【０００６】
他の態様によれば、質量分光分析方法は、親イオンの質量対電荷比およびイオントラップ駆動電圧指標に従って、前記親イオンに対する衝突誘発解離（ＣＩＤ）電圧振幅を選択することと、前記ＣＩＤ電圧振幅および前記イオントラップ駆動電圧指標に従って、前記親イオンの断片化を誘発することとを含む。
他の態様によれば、質量分光分析装置は、中心リング電極と、前記中心リング電極の両側に配置された１対の端部キャップ電極とを含む四重極イオントラップと、前記イオントラップに接続された質量分光分析装置コントローラとを備えている。前記質量分光分析装置コントローラは、親イオンに関するｑパラメータ値および前記親イオンの質量対電荷比に従って、衝突誘発解離（ＣＩＤ）電圧振幅を選択し、前記ｑパラメータ値に応じた駆動電圧を前記中心リング電極に印加することによって、前記親イオンを前記イオントラップに捕捉し、前記親イオンを捕捉する一方で、前記ＣＩＤ電圧振幅を有するＣＩＤ電圧を前記端部キャップ電極に印加することによって、前記親イオンの断片化を誘発するように構成されている。
【０００７】
本発明の前記の態様および効果は、以下の詳細な説明を読み、添付の図面を参照することによってよりよく理解されるであろう。
【発明を実施するための最良の形態】
【０００８】
以下の説明では、１組の要素は、１以上の要素を含むものとする。要素に対する言及は、１以上の要素を含むものと理解される。別途記載がない限り、言及されている電気的、機械的接続は、直接的な接続、または、介在構造を介した間接的な接続とすることができる。パラメータに対する言及は、全て、パラメータに関する指標に対する言及を含むものと理解される。
【０００９】
以下の説明は、本発明の実施形態を示すが、例示であり、必ずしも限定するものではない。
図１は、本発明のある実施形態に係る例示的な質量分光分析装置２０および付随する制御／最適化ユニット５０の概略図である。分光分析装置２０は、複数のチャンバおよび付随するポンプと、案内部材と、図１に示す分析部材とを備えている。イオン化チャンバ（源）と、２２で概略的に示す１組のイオン入力ガイドとを使用して、対象イオンを生成し、分析チャンバを形成する四重極イオントラップ２４へとイオンを導く。とりわけ電気スプレイイオン化（ＥＳＩ）または常圧（大気圧）化学イオン化（ＡＰＣＩ）などの常圧イオン化方法を使用して、イオンを発生することができる。イオントラップ２４は、ヘリウムなどの不活性減衰ガスと、対象イオン４４とを保持する。イオン検出装置３４は、イオ

ントラップ２４を脱出した所与の質量のイオンを検出する。イオントラップ２４は、リング電極３０と、このリング電極３０の両側に位置する１対の端部キャップ電極２６ａ、２６ｂとを備えている。リング電極３０は、内側半径r_oを有する。各端部キャップ電極２６ａ、２６ｂは、トラップ中心から距離z_oだけ離間している。

【００１０】

イオントラップ２４の電極は、制御ユニット５０に電気接続されている。制御ユニット５０は、後述するように１組のＲＦ／ＤＣ電圧を印加する電圧発生回路と、印加電圧の大きさ、周波数、および期間を制御するプログラム化汎用コンピュータとを備えている。制御ユニット５０は、検出装置３４にも接続されており、ユーザに表示するための測定データを受信する。制御ユニット５０は、リング電極３０にＲＦ駆動（トラップ）電圧V_{drive}を印加し、端部キャップ電極２６ａ、２６ｂにＲＦ／ＣＩＤ電圧V_{CID}を印加する。電圧の周波数および振幅は、計測機器と対象イオンとに左右される。例示的な実施形態においては、駆動電圧V_{drive}は、周波数がおよそ数百ｋＨｚ～ＭＨｚ、例えば約１ＭＨｚであり、振幅がおよそ数十Ｖ～数千Ｖ、例えば５０Ｖ～７０００Ｖであり、ＣＩＤ電圧V_{CID}は、周波数がおよそ数十ｋＨｚ～数百ｋＨｚ、例えば約２４０ｋＨｚであり、振幅がおよそ数Ｖ～数十Ｖ、例えば０Ｖ～７Ｖである。

【００１１】

図２は、本発明のある実施形態に係るＭＳ／ＭＳプロセスを示す例示的な簡略化駆動電圧振幅シーケンス１００を示す。駆動電圧振幅は、イオン充填（ロード）８０の間、比較的低レベルに維持され、検体分離８２の際に、高振幅へと増幅される。対象イオンがイオントラップ２４内で分離された後、端部キャップ電極２６ａ、２６ｂにＣＩＤ電圧を印加することによって、イオン断片化８６が行われる一方、駆動電圧が、後述するように所望のレベルに設定される。駆動電圧を上昇させて、断片イオン検出８８が実行される。

【００１２】

検出される断片イオン信号は、イオン断片化プロセスの効率に左右される。イオン断片化プロセスは、端部キャップ電極２６ａ、２６ｂに印加されるＣＩＤ電圧によって駆動される衝突誘発解離に依存する。ＣＩＤ周波数は、名目上、イオントラップ２４内での検体イオンの軸方向運動と共鳴するように選択される。ＣＩＤ電圧は、対象イオンの瞬間的な運動エネルギーを増加させる正味効果を有する。対象イオンは、周囲の減衰ガスと衝突して、結果的に娘イオンに断片化される。断片化プロセスの効率は、娘イオン検体の検出限界を決定する限界要因となり得る。

【００１３】

断片化プロセス効率は、減衰ガスの圧力、ならびにＣＩＤ電圧の振幅および期間を含む多くの要因、そして、検体、イオントラップ、および駆動電圧の特性に依存する。検体、イオントラップ、および駆動電圧の特性の関係は、ｑパラメータにより定義可能であり、このｑパラメータは、下記のように、所与の検体がイオントラップ内に安定的に捕捉されるかどうかを示す無次元パラメータである。

$$q = \frac{-8zV_{drive}}{m(r_0^2 + 2z_0^2)\Omega^2}, \qquad (1)$$

【００１４】

式中、ｍは、検体の質量であり、ｚは、検体の電荷であり、r_oおよびz_oは、図１に示すトラップ寸法であり、V_{drive}およびΩは、それぞれ、駆動電圧の振幅および周波数である。パラメータｑは、検体イオンに付与されるＲＦ復元力の振幅を反映し、したがって、イオンに付与される瞬間的な運動エネルギーを反映する。パラメータｑ、および、リング３０に印加されるＤＣ電圧Ｕに依存するパラメータａを使用して、（ｑ，ａ）平面の安定性領域を定義することができる。すなわち、所与のイオンの対応するｑ値およびａ値が、（ｑ，ａ）平面における定義境界内にある場合、そのイオンは安定的に捕捉される。典型的な有用なｑ値は、０．１～０．９である。

【００１５】

ある実施形態において、ＣＩＤ振幅およびｑパラメータ値は、以下に詳述されているように、娘イオン信号を最適化するように設定される。特に、所与のｍ／ｚ比に関して、ｑパラメータおよびＣＩＤ振幅値は、所定のテーブル（表）または分析式に従って選択され、イオン断片化は、選択された値に従って実行される。このテーブルまたは分析式は、所与の計測機器に対して予め決定され、制御ユニット５０によって実施される。

【００１６】

特定の質量対電荷（ｍ／ｚ）比と、ＣＩＤ振幅およびｑパラメータの様々な値に対して、検出された娘イオン強度を分析するために、詳細な研究を行った。多数のｑ値に対する娘イオン強度とＣＩＤ振幅との関係を調べることによって、データを収集した。

図３－Ａは、本発明のある実施形態に係るｍ／ｚ比７４からｍ／ｚ比５９への断片化プロセスに関し、ＣＩＤ電圧振幅およびｑパラメータ値の関数としての例示的な娘イオン強度を示す。バリアン社の５００－ＭＳイオントラップ質量分光分析装置を使用して、データを記録した。図３－Ａのデータは、選択ｑ値０．５、ＣＩＤ電圧振幅０．４Ｖに対して、最適娘イオン変換効率が２９％であったことを示す。図３－Ｂは、本発明のある実施形態に係るｍ／ｚ比１８２２からｍ／ｚ比１４９０．１への断片化プロセスに関し、ＣＩＤ電圧振幅およびｑパラメータ値の関数としての例示的な娘イオン強度を示す。選択ｑ値０．２５およびＣＩＤ電圧振幅４．８Ｖに対して、最適娘イオン変換効率は２０％であった。図３－Ａおよび図３－Ｂのデータは、最適ｑ値およびＣＩＤ振幅値が、親イオン質量の関数として顕著に変化することを示す。

【００１７】

イオンｍ／ｚ比と、対応する最適ｑ値およびＣＩＤ振幅値との間の所定の関係は、初期化／検量プロセスで生成され、制御ユニット５０により格納されることが好ましい。ユーザが所与のｍ／ｚ比を入力した後、制御ユニット５０は、格納されたｑ値およびＣＩＤ振幅値を読み出して、それに応じてイオン断片化プロセスを制御する。最適値は、後述するように、１以上のルックアップテーブルに格納されるか、あるいは、１組の分析関係式として格納される。

【００１８】

例示的なバリアン社の５００－ＭＳイオントラップ分光分析装置に関して、下記の関係式によって最適ｑ値を親イオン質量と関連付け可能であることが実験的に分かった。

$$q = 2.98M^{-0.417} + (7.69e-5)M \qquad (2)$$

【００１９】

式中、Ｍ＝ｍ／ｚは、質量をダルトンで表した質量対電荷比である。他の計測機器、例えば、異なるイオントラップ設計を用いた計測機器に関しても、式（２）と同様の予測関係式を実験的に決定することができる。

ある実施形態においては、式（２）のような予測式を使用して、ユーザが入力する親質量値ｍから最適ｑ値が生成される。ｍ値とｑ値との間の対応は、ルックアップテーブルによって設定することも可能である。図４は、本発明のある実施形態に係る、イオン質量に対する最適ｑ値の依存度の実測値と予測値との比較を示す。予測データは、式（２）に従って生成した。図４には、一定のｑ値０．３に対応する横線も示されている。図示のように、親イオン質量に対する最適ｑ値の依存度は、比較的小さな親イオン質量値の場合に、特に急勾配である。

【００２０】

最適ＣＩＤ振幅と、ｍ値およびｑ値との関係は、分析的に表現するのが困難であるが、べき級数として近似することができる。下記の式（３）は、Ｍおよびｑの関数としてのV_{cid}に関して実験的に決定された式を示す。

$$V_{cid} = 0.2 + 0.00375M - 0.0644q - (2.82e-7)M^2 - 0.0142q^2 - 0.0038Mq + 30\frac{q}{M} \qquad (3)$$

【００２１】

式（３）中の定数は、例示的なバリアン社の５００－ＭＳイオントラップ分光分析装置に関して実験的に決定されたものである。他の計測機器に関しては、別の定数が実験的に決定される。

ある実施形態においては、式（３）のような予測式を使用して、ユーザが入力するｍ値および上記のように決定されたｑ値に対するV_{cid}値が生成される。V_{cid}と、ｍ値およびｑ値との間の対応は、ルックアップテーブルによって設定することもできる。図５は、本発明のある実施形態に係る、最適ＣＩＤ電圧の測定値と予測値との比較を示す。予測データは、式（３）に従って生成された。図５の線は、予測データと測定データとの完全な一致に対応する。

【００２２】

ある実施形態においては、ユーザは、システムにより生成されたｑ値とは異なるｑ値を強制設定することができる。そして、式（３）または対応するルックアップテーブルを用い、与えられたｍ値およびｑ値を使用して、ＣＩＤ電圧振幅を生成してもよい。確実に特定の質量範囲を捕捉するためには、ｑ値を特定の値に強制設定することが望ましい。例えば、比較的低質量範囲に対して注目したいユーザは、式（２）で提示される値よりも小さなｑ値の強制設定をしてもよい。

【００２３】

ＣＩＤ電圧が質量電荷値の一次関数として選択されるｑ非依存方法と、上記のようなｑ依存ＣＩＤ電圧選択方法とを比較した。比較は、親イオン質量７４および１８２２に対して行った。図６－Ａおよび図６－Ｂは、比較の結果を示す。

図６－Ａは、２つの印加ＣＩＤ電圧振幅に関して、親イオンｍ／ｚ７４に対する実測娘イオン強度を示し、振幅の一方は、予備設定の質量依存定数ｑを用いて質量対電荷比のみの関数として演算されたものであり、他方は、上記のような最適化ｑ値に従って演算されたものである。図６－Ｂは、親イオンｍ／ｚ１８２２に対する同様の実測娘イオン強度を示す。図６－Ａ、図６－Ｂの左側の枠は、ＣＩＤに使用される一般値である予備設定ｑ値０．３で採取したデータを示す。図６－Ａ、図６－Ｂの左側の枠の予備設定ｑデータに対して、印加ＣＩＤ電圧を下記の関係式に従って計算した。

$$V_{CID} = 0.0019M + 0.5134. \qquad (4)$$

【００２４】

表１－Ａおよび表１－Ｂは、それぞれ図６－Ａおよび図６－Ｂに対応するｑ、ＣＩＤ、および断片強度改善データを示す。

表1－A

74m／z → 59m／z の断片	式(4)と予備設定のqとに 従って選択されたCID	qに従って 選択されたCID	断片強度の 改善率%
提示されたq値	0.3	0.5	
提示されたCID振幅	0.65	0.56	
断片イオン強度	122	5910	4744%

【００２５】

表1－B

1822m／z→ 1490m／z の断片	式(4)と予備設定のq とに 従って選択されたCID	qに従って 選択されたCID	断片強度の 改善率%
提示されたq値	0．3	0．27	
提示されたCID振幅	3．97	4．23	
断片イオン強度	51845	53936	4%

【００２６】
表１－Ａおよび図６－Ａのデータに関して、上記のように最適化ｑ値およびＣＩＤ値の使用により結果的に得られた検出断片イオン強度の改善は、予備設定ｑ値０．３を用いた方法に対して４０倍を上回っていた。表１－Ｂおよび図６－Ｂのデータに関しては、改善は約４％であり、これは、一部には、予備設定ｑ値０．３が、最適化ｑ値０．２７に比較的近いためである。

【００２７】
ＣＩＤ電圧振幅などのＣＩＤパラメータを最適化するために親イオン質量（または質量対電荷比）およびｑパラメータ値の双方を使用することは、ＣＩＤプロセスが、イオン安定性（親イオン質量に反映）およびイオン励起プロセス（ｑパラメータにより反映）の影響を受けるという知見を示す。イオン安定性は、親イオンの質量および化学構造に左右される。一般的に、質量が大きな親イオンほど、化学結合の数が多い傾向がある。すなわち、衝突エネルギーが複数の結合に分配される場合、一般的に、結合数が多ければ、所与の結合を切るために必要な衝突エネルギーが大きくなることを意味する。イオンと周囲の中性電荷のガス（例えば、ヘリウム）との間の衝突の結果生じるエネルギーは、トラップ形状および電圧に依存する。衝突エネルギーとトラップ形状および電圧との関係は、比較的複雑で、特徴付けが困難である。実測検量データは、テーブルや１組の分析式として格納されるが、トラップの電気的パラメータに従ってＣＩＤ電圧を設定するのに特に適している。

【００２８】
上記の式（１）は、所与の親イオン質量対電荷比およびトラップ電圧周波数に対するｑ値とトラップ電圧との関係を示す。ある実施形態においては、トラップ電圧をｑパラメータ値の指標として使用してもよい。同様に、ｑの代用パラメータをｑパラメータ値の指標として使用してもよい。

上記の実施形態は、本発明の範囲を逸脱することなく様々に変更可能である。したがって、本発明の範囲は、下記の請求項およびその法的な均等範囲で決定されるものとする。

【図面の簡単な説明】

【００２９】
【図１】本発明のある実施形態に係る例示的な質量分光分析装置の概略図である。
【図２】本発明のある実施形態に係るＭＳ／ＭＳプロセスを示す例示的な簡略化電圧振幅シーケンスを示す。
【図３－Ａ】本発明のある実施形態に係る質量７４から質量５９への断片化プロセスに関し、ＣＩＤ電圧振幅およびｑパラメータ値の関数としての例示的な娘イオン強度値を示す。
【図３－Ｂ】本発明のある実施形態に係る質量１８２２から質量１４９０への断片化プロセスに関し、ＣＩＤ電圧振幅およびｑパラメータ値の関数としての例示的な娘イオン強度値を示す。
【図４】本発明のある実施形態に係る、イオン質量に対する最適ｑ値の依存度の実測値および予測値を示す。

【図５】本発明のある実施形態に係る、最適化ＣＩＤ電圧の測定値と予測値との例示的な関係を示す。
【図６－Ａ】本発明のある実施形態において、２つの印加ＣＩＤ電圧振幅に関し、親イオン質量７４に対する実測娘イオン強度を示し、振幅の一方は質量対電荷比のみの関数としての定数ｑに関して演算されたものであり、他方は最適化ｑ値に従って演算されたものである。
【図６－Ｂ】本発明のある実施形態において、２つの印加ＣＩＤ電圧振幅に関し、親イオン質量１８２２に対する実測娘イオン強度を示し、振幅の一方は質量対電荷比のみの関数としての定数ｑに関して演算されたものであり、他方は最適化ｑ値に従って演算されたものである。

【図１】

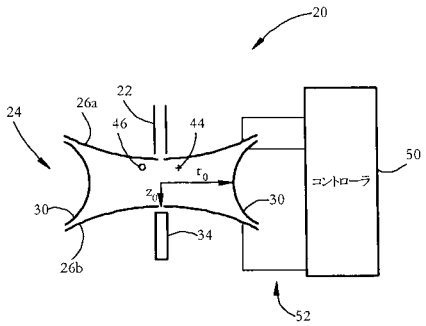


図1

【図２】

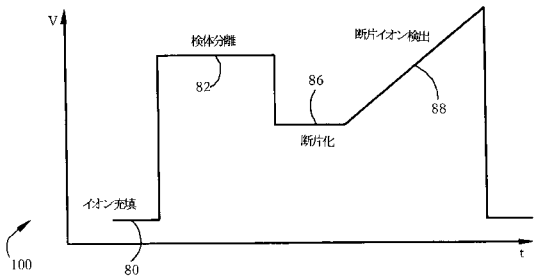


図2

【図３－Ａ】

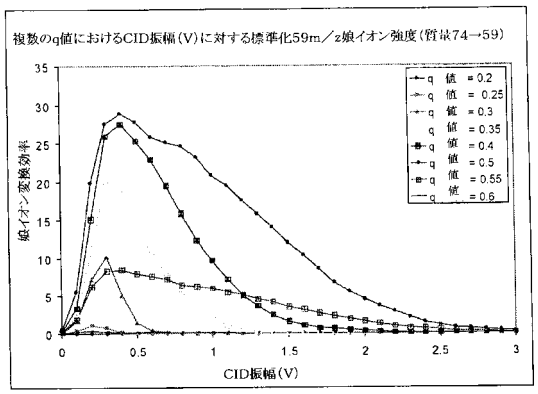


図3－A

【図３－Ｂ】

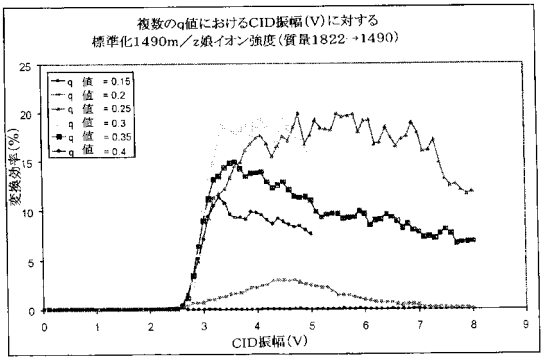


図3－B

【図４】

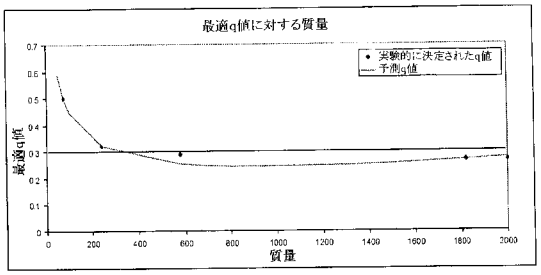


図4

【図５】

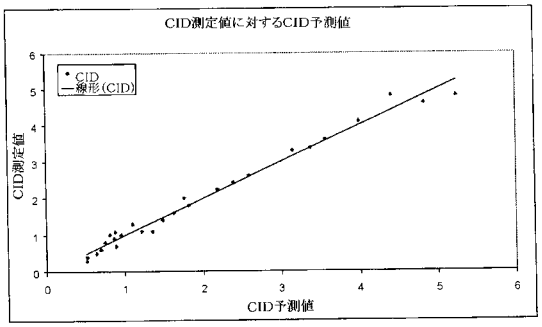


図5

【図６－Ａ】

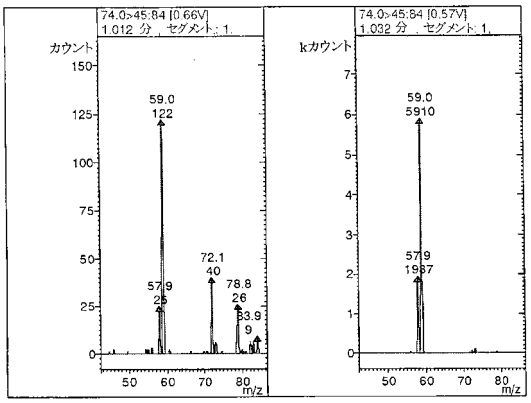


図6－Ａ

【図６－Ｂ】

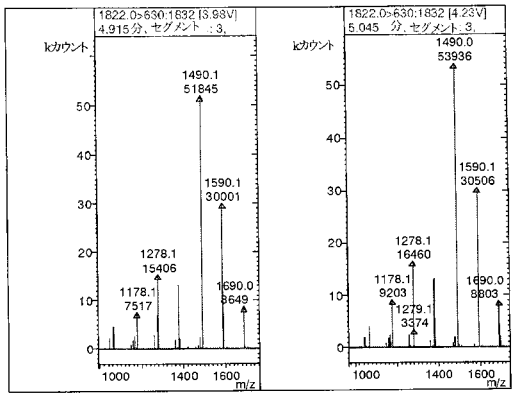


図6－Ｂ

フロントページの続き

(72)発明者　グレゴリー　ジェイ．　ウェルズ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９４５３３，フェアフィールド，ビーチウッド　コート　３０１１番地

Ｆターム(参考) 2G041 CA01 GA03 GA08 GA09 KA01 LA06

【外国語明細書】

ION FRAGMENTATION PARAMETER SELECTION SYSTEMS AND METHODS

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0001] The invention relates to mass spectrometry, and in particular to methods of optimizing operating parameters of mass spectrometers.

[0002] In tandem mass spectrometry (MS/MS), a mass spectrometer is used to isolate an ion species of interest, selectively excite and fragment the isolated ions, and detect daughter ions resulting from the fragmentation. The fragmentation process, commonly achieved by collision-induced dissociation, or CID, may be performed by applying a dipolar sine wave across the endcaps of a quadrupole ion trap. The properties of an applied CID voltage waveform may affect the efficiency of the CID process.

[0003] In U.S. Patent No. 6,124,591, Schwartz et al. describe a method of generating product ions in a quadrupole ion trap. The amplitude of the applied excitation voltage for an ion of a given mass-to-charge ratio (m/z) is linearly related to the mass-to-charge ratio.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0004] According to one aspect, a mass spectrometry method comprises selecting a collision-induced-dissociation (CID) voltage amplitude according to a q parameter value for a parent ion; and inducing a fragmentation of the parent ion by applying a CID voltage having the CID voltage amplitude to an ion trap holding the parent ion.

[0005] According to another aspect, a mass spectrometry method comprises determining a q parameter value and a collision-induced dissociation (CID) voltage amplitude value according to a mass-to-charge ratio of a parent ion to optimize an efficiency of a fragmentation of the parent ion; and inducing the fragmentation of the parent ion according to the q parameter value and the CID voltage amplitude value.

[0006] According to another aspect, a mass spectrometry method comprises selecting a collision-induced-dissociation (CID) voltage amplitude for a parent ion according to a mass-to-charge ratio of a parent ion and an ion trap drive voltage indicator; andinducing a fragmentation of the parent ion according to the CID voltage amplitude and the ion trap drive voltage indicator.

[0007] According to another aspect, a mass spectrometry apparatus comprises a quadrupole ion trap including a central ring electrode and a pair of endcap electrodes disposed on opposite sides

of the central ring electrode, and a mass spectrometer controller connected to the ion trap. The mass spectrometer controller is configured to select a collision-induced-dissociation (CID) voltage amplitude according to a q parameter value for a parent ion and a mass-to-charge ratio for the parent ion; trap the parent ion in the ion trap by applying a drive voltage according to the q parameter value to the central ring electrode; and while trapping the parent ion, induce a fragmentation of the parent ion by applying a CID voltage having the CID voltage amplitude across the endcap electrodes.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0008] The foregoing aspects and advantages of the present invention will become better understood upon reading the following detailed description and upon reference to the drawings where:

[0009] Fig. **1** is a schematic diagram of an exemplary mass spectrometry analysis apparatus according to some embodiments of the present invention.

[0010] Fig. **2** shows a simplified exemplary voltage amplitude sequence illustrating an MS/MS process according to some embodiments of the present invention.

[0011] Fig. **3-A** shows exemplary daughter ion intensity values as a function of CID voltage amplitude and q parameter values for a mass 74 to mass 59 fragmentation process, according to some embodiments of the present invention.

[0012] Fig. **3-B** shows exemplary daughter ion intensity values as a function of CID voltage amplitude and q parameter values for a mass 1822 to mass 1490 fragmentation process, according to some embodiments of the present invention.

[0013] Fig. **4** shows experimentally-measured and predicted dependences of an optimal q value on ion mass, according to some embodiments of the present invention.

[0014] Fig. **5** illustrates an exemplary relationship between measured and predicted optimized CID voltages according to some embodiments of the present invention.

[0015] Fig. **6-A** shows measured daughter ion intensities for a parent ion mass of 74 and two applied CID voltage amplitudes, one computed for a constant q as a function solely of mass-to-charge ratio, and one computed according to optimized q value, according to some embodiments of the present invention.

[0016] Fig. **6-B** shows measured daughter ion intensities for a parent ion mass of 1822 and two applied CID voltage amplitudes, one computed for a constant q as a function solely of mass-to-charge ratio, and one computed according to an optimized q value, according to some embodiments of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0017] In the following description, a set of elements includes one or more elements. An y reference to an element is understood to encompass one or more elements. Unless otherwise stated, any recited electrical or mechanical connections can be direct connections or indirect connections through intermediary structures. It is understood that all references to parameters encompass references to indicators for the parameters.

[0018] The following description illustrates embodiments of the invention by way of example and not necessarily by way of limitation.

[0019] Fig. **1** is a schematic diagram of an exemplary mass spectrometer **20** and associated control/optimization unit **50** according to some embodiments of the present invention. Spectrometer **20** includes a plurality of chambers and associated pumps, guiding components, and analysis components shown in Fig. **1**. An ionization chamber (source) and a set of input ion guides, schematically shown at **22**, are used to generate ions of interest and direct them to an quadrupole ion trap **24** forming an analysis chamber. The ions may be generated using an atmospheric pressure ionization method such as electrospray ionization (ESI) or atmospheric pressure chemical ionization (APCI), among others. Ion trap **24** holds an inert damping gas **40** such as Helium, and ions of interest **44**. An ion detector **34** detects ions of a given mass exiting ion trap **24**. Ion trap **24** includes a ring electrode **30** and a pair of endcap electrodes **26a-b** positioned on opposite sides of ring electrode **30**. Ring electrode **30** has an inner radius r_0. Each endcap electrode **26a-b** is separated from the trap center by a distance z_0.

[0020] The electrodes of ion trap **24** are electrically connected to a control unit **50**. Control unit **50** includes voltage generating circuitry for applying a set of RF/DC voltages as described below, as well as a programmed general-purpose computer controlling the magnitudes, frequencies, and durations of the applied voltages. Control unit **50** is also connected to detector **34**, and receives measurement data for display to a user. Control unit **50** applies an RF drive (trap) voltage V_{drive} to ring electrode **30**, and an RF CID voltage V_{CID} across endcap electrodes **26a-d**. The frequencies and amplitudes of the voltages depend on the instrument and ions of interest. In exemplary embodiments, drive voltages V_{drive} have frequencies on the order of hundreds of kHz to MHz, e.g. about 1 MHz, and amplitudes on the order of tens to thousands

of Volts, e.g. 50-7,000 V, while CID voltages V_{CID} have frequencies on the order of tens to hundreds of kHz, e.g. about 240 kHz, and amplitudes on the order of Volts to te ns of Volts, e.g. 0-7 V.

[0021] Fig. **2** shows a simplified exemplary drive voltage amplitude sequence **100** illustrating an MS/MS process according to some embodiments of the present invention. The drive voltage amplitude is held at a relatively low level during an ion loading **80**, and raised to a higher amplitude during an analyte isolation **82**. After an ion of interest is isolated within ion trap **24**, an ion fragmentation **86** is performed by applying a CID voltage across endcap electrodes **26a-b**, while the drive voltage is set to a desired level as described below. The drive voltage is ramped up to perform a fragment ion detection **88**.

[0022] Detected fragment ion signals depend on the efficiency of the ion fragmentation process. The ion fragmentation process depends on collision-induced dissociation driven by the CID voltage applied across endcap electrodes **26a-b**. The CID frequency is chosen to be nominally in resonance with the axial motion of the analyte ion within ion trap **24**. The CID voltage has the net effect of increasing the instantaneous kinetic energy of the ions of interest. The ions of interest collide with the surrounding damping gas, and fragment into daughter ions as a result. The efficiency of the fragmentation process may be the limiting factor determining the detection limit for a daughter ion analyte.

[0023] The efficiency of the fragmentation process depends on a number of factors, including the pressure of the damping gas, the amplitude and duration of the CID voltage, and on properties of the analyte, ion tra p and drive voltage. A relationship between the properties of the analyte, the ion trap and the drive voltage can be defined by the q parameter, which is a dimensionless parameter indicating whether a given analyte is stably trapped in the ion trap:

$$q = \frac{-8zV_{drive}}{m(r_0^2 + 2z_0^2)\Omega^2}, \qquad [1]$$

wherein m is the mass of the analyte, z is the charge of the analyte, r_0 and z_0 are the trap dimensions shown in Fig. **1**, and V_{drive} and Ω are the amplitude and frequency, respectively, of the drive voltage. The parameter q reflects the amplitude of an RF restoring force applied to the analyte ions, and thus the instantaneous kinetic energy imparted to the ions. The parameter q and a parameter a, which depends on a DC voltage U applied to ring **30**, may be used to define a stability region in a (q,a) plane; a given ion is stably trapped if its corresponding q and a values are within defined bounds in the (q,a) plane. Typical useful q values are between 0.1 and 0.9.

[0024] In some embodiments, CID amplitude and q parameter values are set to optimize daughter ion signals, as described in detail below. In particular, for a given m/z ratio, q parameter and CID amplitude values are chosen according to a predetermined table or analytical expression, and ion fragmentation is performed according to the selected values. The table or analytical expression are predetermined for a given instrument, and are implemented by control unit **50**.

[0025] A detailed study was performed to analyze detected daughter ion intensities for a particular mass-to-charge (m/z) ratio and varying values of CID amplitude and q parameter. The data was collected by examining the relationship between daughter ion intensity and CID amplitude for a number of q values.

[0026] Fig. **3-A** shows exemplary daughter ion intensity values as a function of CID voltage amplitude and q parameter values for a m/z 74 to m/z 59 fragmentation process, according to some embodiments of the present invention. The data were recorded using a Varian Inc. 500-MS ion trap mass spectrometer. The data of Fig. **3-A** show that an optimal daughter ion conversion efficiency of 29% occurred for a selected q value of 0.5 and a CID voltage amplitude of 0.4 V. Fig. **3-B** shows exemplary daughter ion intensity values as a function of CID voltage amplitude and q parameter values for a m/z 1822 to m/z 1490.1 fragmentation process, according to some embodiments of the present invention. An optimal daughter ion conversion efficiency of 20% occurred for a selected q value of 0.25 and a CID voltage amplitude of 4.8 V. The data of Figs. **3-A-B** show that optimal q and CID amplitude values may vary significantly as a function of parent ion mass.

[0027] Predetermined relationships between ion m/z and corresponding optimal q and CID amplitude values are preferably generated in an initialization/calibration process, and are stored by control unit **50**. Following user entry of a given m/z ratio, control unit **50** retrieves stored values of q and CID amplitude, and controls the ion fragmentation process accordingly. The optimal values may be stored in one or more look-up tables or as a set of analytical relationships, as described below.

[0028] It was experimentally determined that, for an exemplary Varian Inc. 500-MS ion trap spectrometer, an optimal q value can be related to parent ion mass by the relation:

$$q = 2.98M^{-0.417} + (7.69e-5)M \qquad [2]$$

wherein M = m/z is the mass-to-charge ratio with the mass expressed in daltons. Predictive relations similar to eq. [2] may be determined empirically for other instruments, for example for instruments using different ion trap designs.

[0029] In some embodiments, a predictive equation such as eq. [2] is used to generate an optimal q value from a user-entered parent mass value m. A correspondence between m and q values may also be established by a look-up table. Fig. **4** shows a comparison between experimentally-measured and predicted dependences of an optimal q value on ion mass, according to some embodiments of the present invention. The predicted data was generated according to eq. [2]. Fig. **4** also show a horizontal line corresponding to a constant q value of 0.3. As shown, the dependence of optimal q on parent ion mass is particularly steep for relatively low parent ion mass values.

[0030] A relationship between an optimal CID amplitude and m and q values may be difficult to express analytically, and may be approximated as a power series. Eq. [3] shows an empirically-determined expression for V_{cid} as a function of M and q:

$$V_{cid} = 0.2 + 0.00375M - 0.0644q - (2.82e-7)M^2 - 0.0142q^2 - 0.0038Mq + 30\frac{q}{M} \quad [3]$$

The constants in eq. [3] were determined empirically for an exemplary Varian Inc. 500-MS ion trap spectrometer. Other constants may be determined empirically for other instruments.

[0031] In some embodiments, a predictive equation such as eq. [3] is used to generate a V_{cid} value for a user-entered m value and a q value determined as described above. A correspondence between V_{cid} and m and q values may also be established by a look-up table. Fig. **5** shows a comparison between measured and predicted optimized CID voltages according to some embodiments of the present invention. The predicted data was generated according to eq. [3]. The line of Fig. **5** corresponds to an exact match between predicted and measured data.

[0032] In some embodiments, a user may force a different q value than an system-generated q value. Eq. [3] or a corresponding look-up table may then be used to generate a CID voltage amplitude using the provided m and q values. Forcing q to a particular value may be desirable in order to ensure a particular mass range is trapped. For example, a user wishing to look at a relatively low mass range may wish to force q lower than suggested by eq. [2].

[0033] A q-dependent CID voltage selection method as described above was compared with a q-independent method in which a CID voltage is selected as a linear function of mass-to-charge

values. The comparison was performed for parent ion masses of 74 and 1822. Figs. **6-A-B** show the results of the comparisons.

[0034] Fig. **6-A** shows measured daughter ion intensities for a parent ion m/z of 74 and two applied CID voltage amplitudes, one computed as a function solely of mass -to-charge ratio with a pre-set, mass-independent constant q, and one computed according to an optimized q value as described above. Fig. **6-B** shows corresponding measured daughter ion intensities for a parent ion m/z of 1822. The left panels in Figs. **6-A-B** show data taken with a pre-set q of 0.3, which is a common value used for CID. For the pre-set q data in the left panels of Figs. **6-A-B**, the applied CID voltage was computed according to a relation:

$$V_{CID} = 0.0019M + 0.5134. \qquad [4]$$

[0035] Tables 1-A and 1-B show q, CID and fragment intensity improvement data corresponding to Figs. **6-A** and **6-B** respectively:

TABLE 1-A

74 m/z → Fragment at 59 m/z	CID selected according to eq. [4], pre-set q	CID selected according to q	% Improvement in Fragment Intensity
Suggested q value	0.3	0.5	
Suggested CID amplitude	0.65	0.56	
Fragment Ion Intensity	122	5910	4744 %

TABLE 1-B

1822 m/z → Fragment at 1490 m/z	CID selected according to eq. [4], pre-set q	CID selected according to q	% Improvement in Fragment Intensity
Suggested q value	0.3	0.27	
Suggested CID amplitude	3.97	4.23	
Fragment Ion Intensity	51845	53936	4%

[0036] For the data of Table 1-A and Fig. **6-A**, the improvement in detected fragment ion intensity resulting from using optimized q and CID values as described above was over 40-fold, relative to an approach using a pre-set q value of 0.3. For the data of Table 1-B and Fig. **6-B**, the improvement was about 4%, in part because the pre -set q value of 0.3 was relatively close to the optimized q value of 0.27.

[0037] Using both parent ion mass (or mass-to-charge ratio) and q parameter values to optimize CID parameters such as the CID voltage amplitude reflects an observation that the CID process is affected by ion stability (reflected in the parent ion mass), as well as the ion excitation process (reflected by the q parameter). Ion stability depends on the mass and chemical structure of the parent ion. Generally, parent ions having larger masses tend to have higher numbers of chemical bonds; if collision energy is distributed between multiple bonds, higher number of bonds generally means that higher collision energies are required to break a given bond. The energy resulting from collisions between ions and a surrounding charge-neutral gas (e.g. Helium) depends on the trap geometry and voltage. The relationship between collision energy and trap geometry and voltage may be relatively complex and difficult to characterize. Empirically-determined calibration data, stored as a table or a set of analytical expressions, may be particularly suited for setting CID voltages according to trap electrical parameters.

[0038] Eq. [1] above shows the relationship between q and the trap voltage for a given parent ion mass-to-charge ratio and trap voltage frequency. In some embodiments, a trap voltage may be used as an indicator of a q parameter value. Similarly, other proxies for q may be used as indicators of q parameter values.

[0039] The above embodiments may be altered in many ways without departing from the scope of the invention. Accordingly, the scope of the invention should be determined by the following claims and their legal equivalents.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A mass spectrometry method comprising:
selecting a collision-induced-dissociation (CID) voltage amplitude according to a q parameter value for a parent ion; and
inducing a fragmentation of the parent ion by applying a CID voltage having the CID voltage amplitude to an ion trap holding the parent ion.

2. The method of claim 1, further comprising trapping the parent ion according to the q parameter value while inducing the fragmentation of the parent ion.

3. The method of claim 1, comprising selecting the CID voltage amplitude according to a mass-to-charge ratio of the parent ion.

4. The method of claim 1, further comprising selecting the q parameter value according to a mass-to-charge ratio of the parent ion to optimize an efficiency of the fragmentation of the parent ion.

5. The method of claim 1, further comprising receiving a user selection of the q parameter value.

6. The method of claim 1, wherein selecting the CID voltage amplitude comprises employing a table establishing a correspondence between parent ion mass-to-charge ratios, corresponding fragmentation-optimized q parameter values and CID voltage amplitudes.

7. The method of claim 1, wherein selecting the CID voltage amplitude comprises employing an analytical expression establishing a dependence of the CID voltage amplitude on the q parameter value and a mass-to-charge ratio of the parent ion.

8. The method of claim 1, further comprising performing a set of calibration measurements establishing a dependence of a set of fragmentation-optimized q parameter values and CID voltage amplitudes on a set of corresponding parent ion mass-to-charge ratios.

9. The method of claim 1, further comprising detecting a daughter ion resulting from the fragmentation of the parent ion.

10. A mass spectrometry method comprising:
from a mass-to-charge ratio of a parent ion, determining a q parameter value and a collision-induced dissociation (CID) voltage amplitude to optimize an efficiency of a fragmentation of the parent ion; and
inducing the fragmentation of the parent ion according to the q parameter value and the CID voltage amplitude.

11. A mass spectrometry method comprising:
selecting a collision-induced-dissociation (CID) voltage amplitude for a parent ion according to a mass-to-charge ratio of the parent ion and an ion trap drive voltage indicator; and
inducing a fragmentation of the parent ion in the ion trap according to the CID voltage amplitude and the ion trap drive voltage indicator.

12. The method of claim 11, wherein the ion trap drive voltage indicator comprises a q parameter value.

13. The method of claim 11, wherein the ion trap drive voltage indicator comprises a drive voltage amplitude.

14. A mass spectrometry apparatus comprising:
a quadrupole ion trap including a central ring electrode and a pair of endcap electrodes disposed on opposite sides of the central ring electrode; and
a mass spectrometer controller connected to the ion trap and configured to:
select a collision-induced-dissociation (CID) voltage amplitude according to a q parameter value for a parent ion and a mass-to-charge ratio of the parent ion;
trap the parent ion in the ion trap by applying a drive voltage according to the q parameter value to the central ring electrode; and
while trapping the parent ion, induce a fragmentation of the parent ion by applying a CID voltage having the CID voltage amplitude across the endcap electrodes.

15. The apparatus of claim 14, wherein the controller is configured to select the q parameter value according to the mass-to-charge ratio of the parent ion to optimize an efficiency of the fragmentation of the parent ion.

16. The apparatus of claim 14, wherein the controller is configured to receive a user selection of the q parameter value.

17. The apparatus of claim 14, wherein the controller is configured to selecting the CID voltage amplitude by employing a table establishing a correspondence between parent ion mass-to-charge ratios, corresponding fragmentation-optimized q parameter values and CID voltage amplitudes.

18. The apparatus of claim 14, wherein the controller is configured to select the CID voltage amplitude by employing an analytical expression establishing a dependence of the CID voltage amplitude on the q parameter value and the mass-to-charge ratio of the parent ion.

19. The apparatus of claim 14, wherein the controller is configured to perform a set of calibration measurements establishing a dependence of a set of fragmentation -optimized q parameter values and CID voltage amplitudes on a set of corresponding parent ion mass-to-charge ratios.

20. The apparatus of claim 14, further comprising a detector connected to the ion trap and configured to detect a daughter ion resulting from the fragmentation of the parent ion.

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

In some embodiments, a tandem (MS/MS) mass spectrometry method includes selecting a collision-induced dissociation (CID) voltage amplitude and a q-parameter value for a quadrupole ion trap to optimize a daughter ion fragmentation process for a gi ven parent ion mass-to-charge (m/z) ratio. The q and CID voltage values may be selected according to a look-up table and/or using approximate analytical expressions. The correspondence between m/z values and (q, CID) value pairs may be established by pre-measurement calibration. A fragmentation-optimized q value may be computed according to m/z, and a CID voltage value may be determined according to the computed q value. A user may also force q to another value, for example in order to facilitate trappi ng of a desired daughter ion mass range, and the controller computes a CID voltage value according to the forced q value.

【図１】

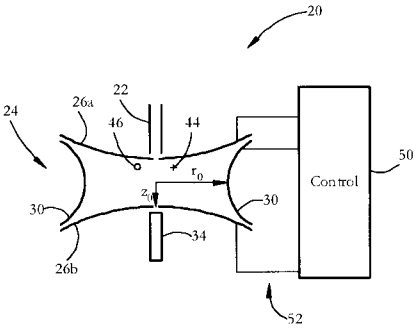


FIG. 1

【図２】

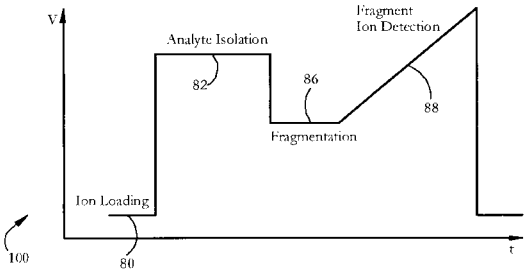


FIG. 2

【図３－Ａ】

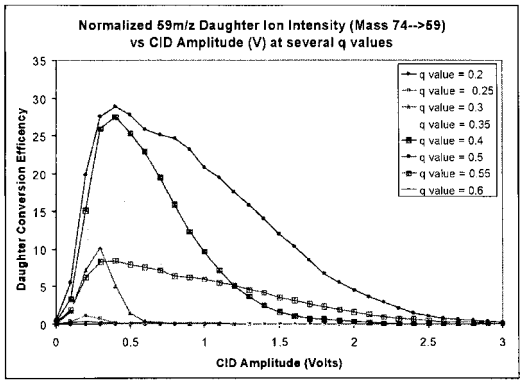


FIG. 3-A

【図３－Ｂ】

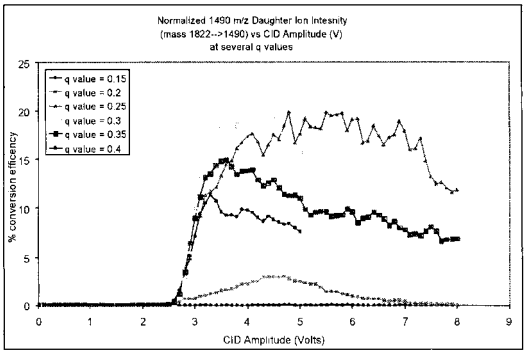


FIG. 3-B

【図４】

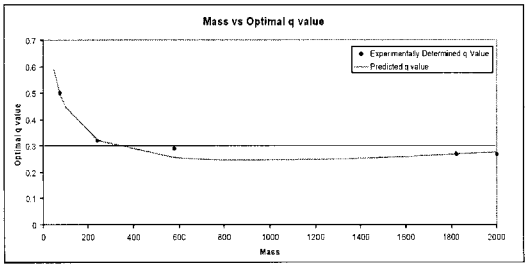


FIG. 4

【図５】

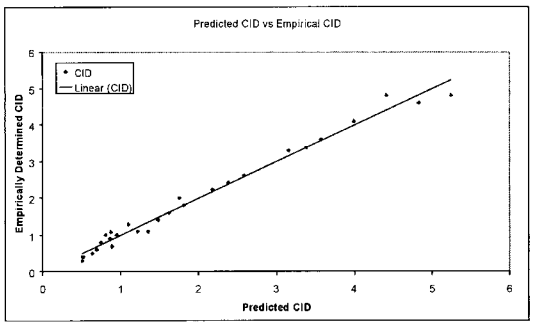


FIG. 5

【図６－Ａ】

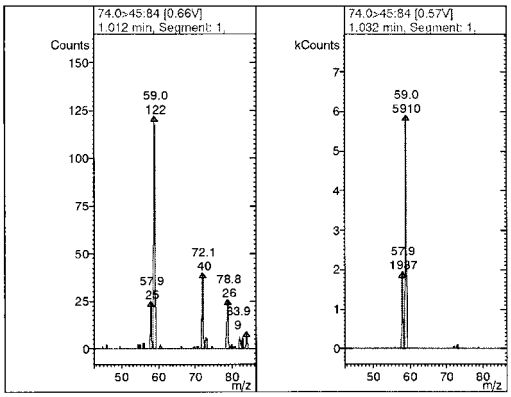


FIG. 6-A

【図６－Ｂ】

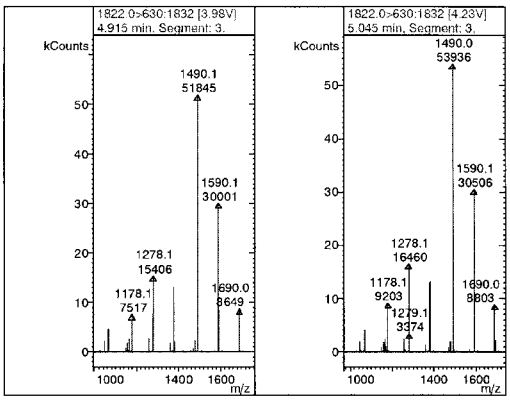

1822.0>630:1832 [3.98V]
4.915 min, Segment: 3,
kCounts
1490.1
51845
1590.1
30001
1278.1
15406
1178.1
7517
1690.0
8649
1822.0>630:1832 [4.23V]
5.045 min, Segment: 3,
kCounts
1490.0
53936
1590.1
30506
1278.1
16460
1178.1
9203
1279.1
3374
1690.0
8803
m/z

FIG. 6-B