



(12)

Veröffentlichung

der internationalen Anmeldung mit der
(87) Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2016/037034**
in deutscher Übersetzung (Art. III § 8 Abs. 2 IntPatÜG)
(21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2015 004 069.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2015/048501**
(86) PCT-Anmeldetag: **04.09.2015**
(87) PCT-Veröffentlichungstag: **10.03.2016**
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung
in deutscher Übersetzung: **29.06.2017**

(51) Int Cl.: **H01J 49/26** (2006.01)
G01N 27/62 (2006.01)
G01N 27/64 (2006.01)
H01J 49/04 (2006.01)
H01J 49/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
62/046,030 **04.09.2014** **US**

(71) Anmelder:
LECO Corporation, St. Joseph, Mich., US

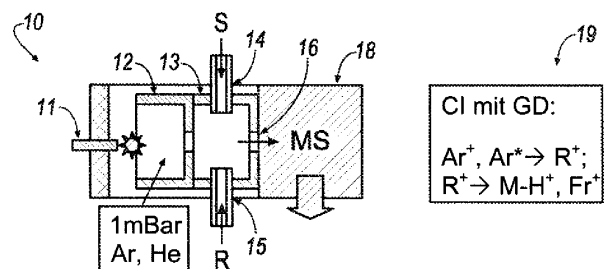
(74) Vertreter:
**COHAUSZ & FLORACK Patent- und
Rechtsanwälte Partnerschaftsgesellschaft mbB,
40211 Düsseldorf, DE**

(72) Erfinder:
**Verenchikov, Anatoly N., St. Petersburg, RU;
Kolosov, Alexander, Bar, ME**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Weiche Ionisation auf der Basis von konditionierter Glimmentladung für quantitative Analyse**

(57) Zusammenfassung: Ein Aspekt der Offenbarung stellt ein Verfahren zur massenspektrometrischen Analyse bereit, das das Produzieren entweder von Glimmentladung in einem Edelgas zwischen 3 und 100 mbar Druck, das Probe nehmen und Konditionieren von Glimmentladungsprodukten in einem Gasfluss durch einen leitenden Kanal (55), das Entfernen von geladenen Partikeln beim Übertragen von angeregten Rydberg-Atomen und das Mischen von konditionierten Entladungsprodukten mit Analytfluss in einer geschlossenen Kammer bei erhöhten Temperaturen über 150°C zum Erzeugen einer Penning-Reaktion zwischen Analytmolekülen und Rydberg-Atomen bereit. Das Verfahren umfasst ferner das Probe nehmen, durch einen Gasfluss, der genannten Analytionen für massenspektrometrische Analyse und wenigstens einen der folgenden Schritte: (i) Entfernen von Ladung in dem genannten Konditionierungskanal (55); (ii) koaxiales Mischen von Analytfluss mit dem Fluss von konditioniertem Plasma; und (iii) Kühlen des Mischflusses in einem Schall- oder Überschallstrahl zum Reduzieren der Region von Penning-Ionisation zu kaltem Strahl.



Beschreibung

TECHNISCHER BEREICH

[0001] Die vorliegende Offenbarung betrifft Massenspektrometrie. Die vorliegende Offenbarung betrifft spezieller Massenspektrometrie mit einer weichen (soft) und quantitativ ionisierenden Quelle auf der Basis von konditionierter Glimmentladung ionisation.

HINTERGRUND

[0002] Die Entwicklung von weichen Ionisationsmethoden wie Elektrospray (ESI) und matrixassistierte Laserdesorption/Ionisation (MALDI) haben den Bereich massenspektrometrische Analyse auf eine breite Klasse von labilen Verbindungen wie Peptide, Nukleotide, Proteine und Lipide erweitert und haben die Entwicklung einer breiten Palette an biologischen und medizinischen Anwendungen ausgelöst. Die Verfahren sind bekanntlich auf Verbindungen, die leicht Ionen in Flüssigkeit produzieren, wie ionische Salze, und auf polare Verbindungen begrenzt, die leicht protonierte MH^+ und deprotonierte Ionen $(M-H)^-$ erzeugen. Der Bereich an weich ionisierten Verbindungen wurde auf halbpolare Verbindungen mit der Einleitung von APCI-(Atmospheric Pressure Chemical Ionization)- und APPI-(Atmospheric Pressure Photo Ionization)-Methoden erweitert. Ein Nachteil ist jedoch, dass diese weichen Ionisationsmethoden aufgrund der Natur der analysierten Verbindungen, die sowohl die Ionisationseffizienz als auch die Gasphasenstabilität gegenüber konkurrierenden Ionenmolekularreaktionen definieren und variieren, nicht völlig quantitativ sind.

[0003] Am anderen Ende gibt es bereits seit Langem das wahrhaft quantitative Verfahren der Elektronenstoßionisation (EI), bei dem Verbindungsämpfe durch Elektronenbombardierung ionisiert werden. Die Ionisationseffizienz bleibt über einen breiten Bereich von Analytkonzentrationen konstant, die gewöhnlich als Probenlast durch einen Gaschromatograf (GC) gemessen werden. Typischerweise wird Linearität von einer Detektionsgrenze (LOD) von nur zehn Femtogramm (10 fg) in den meisten empfindlichen Instrumenten und einem Lastbereich von bis zu zehn Nanogramm (10 ng) (d. h. wenigstens innerhalb von sechs Ordnungen des dynamischen Bereichs) unterstützt. Die Ionisationseffizienz (d. h. Reaktion versus Last) ist weitgehend nicht von der Molekülnatur abhängig und bleibt von anderen koeluiierenden Verbindungen und Matrizen unabhängig. Dies lässt es zu, dass das EI-Verfahren über chemische Klassen gleichförmig und wahrhaft quantitativ ist. Das EI-Verfahren ist jedoch auf halbflüchtige Verbindungen begrenzt und ist nicht weich, weil es extensive Fragmentierung erzeugt.

[0004] Zusätzlich zum Koppeln mit einer EI-Verfahrensquelle wurde GC-Trennung mit alternativen und vor allem weicheren Ionisationsverfahren gekoppelt, wie chemische Ionisation (CI) und Feldionisation (FI), die intensivere Molekularpeaks erzeugen. Die CI-Technik ist jedoch auch für Matrix- und gegenseitige Interferenzeffekte anfällig. Mit diesem Ionisationsverfahren hängen sowohl Ionisationseffizienz als auch Spektralinhalt stark von Instrumentenparametern ab. So wird die CI-Technik nicht als völlig weich, wahrhaft quantitativ oder in der Lage angesehen, Bibliotheksspektren bereitzustellen. Und die CI-Technik wird aufgrund der raschen Kontamination der Ionenquelle auch als „schmutzig“ angesehen. Das FI-Verfahren wird häufig als weiches Ionisationsverfahren angesehen; es ist jedoch heikel, instabil und unempfindlich mit einer typischen Detektionsgrenze von nur etwa hundert Picogramm (100 pg). Aus diesem Grund hat sich das FI-Verfahren nicht weit verbreitet.

[0005] PI-(Photo Ionization)- und APPI-(Photo-Chemical Ionization)-Verfahren sind im Vergleich zu EI weitaus weicher, erzeugen aber trotzdem Fragmente für äußerst fragile Verbindungen. Schlag beschreibt im US-Patent Nr. 4,570,066, das hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen ist, dass Multiphotonenionisation für laserdesorbierte Nukleotide und kurze Peptide, zusammen mit ihrer Kühlung durch einen Überschallstrahl mit nachfolgender Multiphotonen-Resonanzionisation, mäßig weich zu sein schien. Das Verfahren hat sich jedoch aufgrund von selektiver Ionisation, unzureichender Weichheit und einer begrenzten Klasse von analysierten Verbindungen nicht weit verbreitet.

[0006] Glimmentladung wird bereits seit Langem in der Massenspektrometrie für die elementare und organische Analyse eingesetzt, z. B. gemäß F. W. Aston, MASS SPECTRA AND ISOTOPES, 2. Ausgabe, Longman Green, New York, 1942, hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen. Hunt et al., Anal. Chem Bd. 47 (1975) 1730 (hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen) schlagen eine Taundsen-Glimmentladung für ein ionisierendes Dotierungsmittelgas in einer CI-Quelle vor. Das US-Patent 4,321,467 (hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen) schlägt organische Ionisation in Fluss-Nachglimmen bei Gasdrücken auf mbar-Niveau vor. VG Analytics führten Flüssigproben über eine Thermospray-Schnittstelle ein und induzierten eine Glimmentladung in der Vorvakuumregion, beschrieben im US-Patent 4,647,772 und im US-Patent 4,794,252 (die hierin jeweils in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen sind). Im US-Patent 4,849,628 (hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen) schlug McLuckey die Probenahme von Flüssigkeitsdämpfen aus einer Region unter atmosphärischem Druck in eine Glimmentladung in einer Vorvakuumstufe mit ei-

nem Gasdruck von 1 bis 10 mbar vor. Lubman et al. schlugen ionisierte gasförmige und flüssige Proben in Helium-Glimmentladung bei atmosphärischem Druck vor, beschrieben in *Applied Spectroscopy*, 44 (1990) 1391, und *Anal. Chem.* 64 (1992) 1426 (die hierin jeweils in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen sind). Zahlreiche Gruppen haben versucht, die Weichheits- und Analysevorzüge der Glimmentladungsionisationsquellen zu verbessern. Trotz der großen Vielfalt von Glimmentladungsquellen sind die eingesetzten Ionisationsverfahren in zwei Kategorien gegliedert: (a) direkte Ionisation und (b) chemische Ionisation.

[0007] Direkte Ionisation in Glimmentladungen tritt vornehmlich aufgrund von Penning-Ionisation durch angeregte metastabile Partikel von Edelgasen auf, während kleine Kanäle Ladungstransfer von Entladungen und Elektronstoßionisation entsprechen. Solche Ionisation wird wahrscheinlich quantitativ, aber hart sein. Zum Beispiel, Bertand et al. setzten in *JASMS*, 5 (1994) 305 (hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen), organische Analyte einer mbar Glimmentladung aus und demonstrierten eine lineare Signalreaktion innerhalb von fünf Ordnungen des dynamischen Bereichs, während sie Spektren mit einer Weichheit erhielten, die von EI- bis zu CI-Spektren variierte. Sowohl Empfindlichkeit als auch Weichheit schienen sehr stark von der analysierten Verbindung und von den Parametern der Ionenquelle abzuhängen. Das Hinzufügen von Dotierungsmittelgasen verbessert die Intensität von molekularen protonierten Ionen und bildet Spektren ähnlich denen von CI, wie von Mason et al. in *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* 91 (1989) 209 (hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen) gezeigt wurde.

[0008] Die chemische Ionisation in Glimmentladungen (oder durch abgetastete Glimmentladungsprodukte) tritt hauptsächlich aufgrund von Protonentransfer von protonierten Wasser-Clustern auf, die von allgegenwärtigen Wasserspuren in Gasen von technischer Reinheit stammen. Protonentransfer von Wasser-Clustern wurde absichtlich in einer kontrollierten Protonentransferreaktion-(PTR)-Massenspektrometrie gefördert, beschrieben von Hansel et al. in *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* 149 (1995) 609 (hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen). Lubman et al. ionisierten gasförmige und flüssige Proben in Helium-Glimmentladung bei atmosphärischem Druck, beschrieben in *Applied Spectroscopy*, 44 (1990) 1391 und *Anal. Chem.* 64 (1992) 1426 (jeweils hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen). Die Zugabe von Wasser mit flüssigen Proben verbessert die Weichheit von organischen Spektren erheblich. Die Protonentransferreaktionen verursachten jedoch ein nicht lineares Signal pro Konzentrationsreaktion und eine ungleichförmige Ionisation. Die Effizienz der Ionisation variiert

innerhalb von drei Größenordnungen zwischen analysierten Verbindungen. Protonenaffinität hängt bekanntlich von Verbindungspolarität ab, die die ungleichförmige Ionisation zwischen chemischen Klassen erklärt. Ein Betrieb bei atmosphärischen (im Vergleich zu mbar) Drücken verstärkt die Rolle von Ionenmolekularreaktionen, was die gegenseitigen Analytinterferenzen und Matrixunterdrückungseffekte sogar bei starker Überschuss des Ladungsmittels erklärt.

[0009] Ein DART-Glimmentladungsverfahren wurde in Andrade et al., *Anal. Chem.*, 80 (2008) 2646–2653 (hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen) beschrieben, wo flüchtige Verbindungen mit Glimmentladung in Helium bei atmosphärischem Druck gemischt werden. Das Verfahren beschreibt zwar Penning-Ionisation als Hauptmechanismus, aber eine große Zahl von Gaskollisionen führt zu erheblichen Verzerrungen durch Ionenmolekularreaktionen. Dies erzeugt somit auch protonierte Ionen für polare Verbindungen und neigt somit zu Diskriminierungs- und Interferenzeffekten. Somit wird Glimmentladungsionisation wahrscheinlich entweder (a) quantitativ, aber hart bei direkter GD-Ionisation, oder (b) weich, aber nicht quantitativ bei chemischer Ionisation sein, primär implementiert durch Protonentransfer von Wasser-Clustern.

[0010] In der WO 2012/024570 (hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen) versuchten die Erfinder der vorliegenden Offenbarung, direkte Ionisation in Glimmentladung durch Benutzen eines Konditioners (d. h. eine leitende Röhre zum Regeln der Plasmaaufenthaltszeit vor der Probenahme von Entladungsprodukten in einen Ionenmolekularreaktor mit Analyt) zu erweichen. Es wurden GC-Einlass, gereinigte Gase und reine Materialien benutzt, um die Menge an quenchenden parasitären Dämpfen zu reduzieren. Die Konditionierung scheint jedoch in starker Maße von Spurenmengen von Dämpfen abzuhängen, reduziert die Effizienz der Ionisation stark, sodass die Wahl immer gleich blieb – entweder quantitativ oder weich.

ZUSAMMENFASSUNG

[0011] Die vorliegende Offenbarung stellt die lang erwartete Kombination von weicher und quantitativer Ionisation bereit, die durch ein konditioniertes Glimmentladungsverfahren erfolgt. Das Verfahren induziert auch eine effektive Identifikation anhand einer NIST-(U.S. National Institute of Standards and Technology)-Bibliothekssuche. Das vorliegende Verfahren führt eine solche wünschenswerte Ionisation wie folgt durch: (a) Erzeugen großer Flüsse (fluxes) von metastabilen Edelgasatomen bei mBar Glimmentladung; (b) Nehmen von Proben dieser metastabilen Partikel und Unterdrücken geladener Partikel; und (c) Anwenden von Gaskühlung für Analytmole-

küle gleichzeitig mit Penning-Ionisation in einem kalten Überschallgasstrahl mit einer begrenzten Anzahl von Gaskollisionen.

[0012] Ein erstaunlicher Aspekt des durch die vorliegende Offenbarung bereitgestellten Verfahrens ist der Effekt der Gaskühlung auf die Analytionenstabilisierung. Kühlung von Analyt und von umgebendem Argongas reduziert die Menge an Fragmenten drastisch und stellt Spektren nur mit molekularen M⁺ Ionen bereit. In einer Implementation ist die Überschallstrahlkühlung bei koaxialer Probenahme von Analytmolekülen und der Glimmentladungsprodukte angeordnet.

[0013] Gaskühlung überwiegt die Anregungseffekte bei Glimmentladungsbildung von metastabilen Atomen, und weiche Ionisation tritt bei einer breiten Palette von Entladungsparametern auf. Dies lässt es zu, große Flüsse von metastabilen Atomen zu erreichen, bei Anwendung einer sehr mäßigen Konditionierung zum Entfernen geladener Partikel. Folglich nähert sich die Effizienz der Ionisation eins (Verhältnis zwischen gebildeten Ionen pro injiziertem Analytmolekül) und scheint zwischen chemischen Analytklassen gleichförmig zu sein.

[0014] Effiziente Ionisation mit dem Verfahren wird innerhalb eines Überschallstrahls mit einer geringen Anzahl neutraler Kollisionen erreicht, die mit etwa 100 geschätzt wird. So reduziert die Quelle selbst bei einer sinnvollen technischen Reinheit von Gas und Materialien die Menge an Cluster-Bildung und anderer parasitärer Ionenmolekülreaktionen mit Analytionen stark.

[0015] Das durch die vorliegende Offenbarung präsentierte neue Verfahren ist ein konditioniertes Glimmentladungsionisationsverfahren mit der Bezeichnung Cold GD. Experimente mit diesem neuen Cold GD Verfahren haben Folgendes bestätigt:

- 1.) Weiche Ionisation für labile Moleküle wie Alkane, Phthalate, Nitrosen und Fettsäuren, die bekanntlich intensive Fragmentierung in Verfahren wie EI, CI, Cold EI und PI bilden;
- 2.) Bildung von nur molekularen M⁺ Ionen, was die Spektrumsidentifikation vereinfacht, im Gegensatz zu Glimmentladungs- und PI-Quellen des Standes der Technik, die sowohl M⁺ als auch MH⁺ Ionen bilden;
- 3.) Gleichförmige Reaktion zwischen breit gefächerten Klassen, bestätigt für Alkane, PAH, PCB, Phthalate und nitrohaltige Verbindungen;
- 4.) Lineare Reaktion innerhalb von wenigstens vier Ordnungen des dynamischen Bereichs, zwischen einem Pikogramm (1 pg) und zehn Nanogramm (10 ng) Last über GC-Säule;
- 5.) Abwesenheit von chemischer Diskriminierung, Interferenz und Matrixeffekten bei chemischen Matrixflüssen unter 10 ng/sec;

6.) Fähigkeit zur Bildung von NIST-Fragmenttyp bei Ionenanregung innerhalb der Ionentransferfläche, die für M⁺ Ionen charakteristisch und für eine Verbindungsidentifikation auf der Basis von Bibliotheksspektren nützlich ist; und

7.) Schnelle Reaktion der Ionenquelle passend zur Geschwindigkeit der GCxGC-Analyse.

[0016] Die Kombination aus Weichheit, echter Quantifizierung, großem dynamischem Bereich und schneller Reaktion eröffnet zahlreiche Möglichkeiten für verbesserte Analyseverfahren in den Bereichen Petroleomik und Metabolik, um mehrdimensionale Trennungen wie GCxGC-MS, GC-IMS-MS, GC-MS-MS für komplexe Gemischanalysen zu nutzen. Es werden in der vorliegenden Offenbarung einige Implementationen und deren neuen Aspekte für die quantitative Analyse komplexer Gemische und die Detektion von Ultraspuren beschrieben.

[0017] Ein Aspekt der Offenbarung stellt ein Verfahren zur massenspektrometrischen Analyse bereit, das Folgendes umfasst: Erzeugen von RF- oder DC-Glimmentladung in einem Edelgas bei einem Gasdruck zwischen 3 und 100 mBar, Probenehmen und Konditionieren von Glimmentladungsprodukten in einem Gasfluss durch einen leitenden Kanal zum Entfernen von geladenen Partikeln, dabei Übertragen von angeregten Rydberg-Atomen, Mischen von konditionierten Entladungsprodukten mit Analytfluss in einer geschlossenen Kammer bei erhöhten Temperaturen über 150° Celsius zum Erzeugen einer Penning-Reaktion zwischen den Analytmolekülen und den Rydberg-Atomen, um Ionen des Analyts zu erzeugen, und Nehmen von Proben der Analytionen (durch einen Gasfluss) für eine massenspektrometrische Analyse. Das Verfahren umfasst auch wenigstens einen der folgenden Schritte: (1) Entfernen von Ladung in dem Konditionierungskanal, verursacht durch Laden einer isolierenden Fläche, die durch den Konditionierungskanal vorsteht; (2) koaxiales Mischen von Analytfluss mit dem Fluss von konditioniertem Plasma; und (3) Kühlen des Mischflusses in einem Schall- oder Überschallstrahl zum Reduzieren der Region von Penning-Ionisation zu kaltem Strahl.

[0018] Implementationen der Offenbarung können eines oder mehrere der folgenden optionalen Merkmale beinhalten. In einigen Implementationen werden die Molekularionen von Analyt teilweise entweder bei einem Ionisationsevent oder in einem Schritt einer regulierbaren kollisionsinduzierten Dissoziation fragmentiert und erhaltene Fragmentspektren werden mit Bibliotheksspektren von Elektronenstoß im Hinblick auf Analytidentifikation und zur Strukturaufklärung verglichen. In einigen Beispielen umfasst das Verfahren ferner das Einleiten von weniger flüchtigen Verbindungen in einer flüssigen oder festen Matrix, um den Bereich von Analytflüchtigkeit zu erweitern, bei dem ein Matrixfluss unter 10 ng/sec bleibt und

wo die Analytprobe in eine Gasphase gebracht wird durch einen der folgenden Schritte: (a) Anwenden einer raschen (rapid) Thermodesorption; (b) Anwenden von gepulster Laserdesorption; (c) Anwenden von Zerstäubung (nebulization) einer Flüssigen Probe mit Entfernung von Lösungsmitteldämpfen durch Seiten- oder Gegengas bei der Passage durch Aerosol; und (d) Anwenden von Zerstäubung mit einer Durchflussrate unter 10 nl/min (pa.s) Kapillarelektrophorese oder Nanoflüssigkeitschromatografie. Das Verfahren kann ferner einen Schritt der stromaufwärtigen chromatografischen Tandem-Trennung aus der Liste beinhalten, die Folgendes umfasst: (i) GCxGC; (ii) LC-GC; (iii) LC-LC; (iv) LC-CE.

[0019] In einigen Implementationen umfasst das Verfahren, für die Zwecke der verbesserten Selektivität bei der Analyse von komplexen Gemischen, ferner einen Schritt der Massen- oder Ionenmobilitätsauswahl von Stammionen vor dem Schritt der Ionenfragmentierung. Das Verfahren kann ferner einen Schritt des Variierens von Fragmentierungsenergie beinhalten. In einigen Beispielen umfasst das Verfahren ferner, für die Zwecke einer erweiterten Analyseselektivität, einen Schritt des Zugebens eines Reagensgases in die Region von konditionierter Glimmentladung, um somit Ridberg-Ionen in Reagensionen umzuwandeln. In einigen Implementationen umfasst das Verfahren ferner einen Schritt der massenspektrometrischen Analyse der ionisierten Analytionen mit einem hochauflösenden, multireflektierenden Flugzeit-Massenspektrometer, das im Regime des häufig codierten Pulsens arbeitet.

[0020] Ein anderer Aspekt der Offenbarung stellt ein Verfahren zur massenspektrometrischen Analyse einschließlich quantitativer und weicher Ionisation in einer konditionierten Glimmentladungionenquelle, wobei im zeitlichen Wechsel Molekularmasse und Fragmentierung von Molekularionen gemessen werden, und Verbindungsidentifizierung durch Vergleichen mit der Bibliothek von Elektronenstoßspektren bereit. Dieser Aspekt der Offenbarung kann eines oder mehrere der folgenden optionalen Merkmale beinhalten. In einigen Beispielen umfasst das Verfahren ferner wenigstens einen Schritt aus der folgenden Gruppe: (i) eine mehrstufige chromatografische Vorabtrennung von Analytmolekülen; (ii) eine Vorabmassentrennung von Molekularionen; (iii) Ionenmobilitätstrennung von Molekularionen.

[0021] In noch einem anderen Aspekt der Offenbarung wird ein Verfahren zum Assemblieren einer Ionenquelle für eine Massenspektrometrievorrichtung bereitgestellt, das Folgendes umfasst: Bereitstellen einer Reaktorkammer, Anordnen einer Glimmentladungskammer neben der Reaktorkammer, Bereitstellen einer tubulären Elektrode, die in ein Inneres der Glimmentladungskammer extrudiert, Anordnen einer Probenahmedüse an einem Auslassende der Reak-

torkammer, Bereitstellen eines Kapillars zur Proben-einleitung und Anordnen einer mechanischen Fluidpumpe an einer Stelle, um die Evakuierung von Gas zuzulassen. Die mechanische Fluidpumpe evakuiert das Gas aus der Glimmentladungskammer an der Probenahmedüse vorbei. Die Reaktorkammer definiert einen Probenahmekonditionierungskanal. Das Kapillar passiert durch die Glimmentladungskammer, ragt durch die tubuläre Elektrode vor und passiert wenigstens teilweise durch die Reaktorkammer.

[0022] Dieser Aspekt der Offenbarung kann eines oder mehrere der folgenden optionalen Merkmale beinhalten. In einigen Implementationen umfasst das Verfahren ferner das Laden einer isolierten Fläche, die durch den Probenahmekonditionierungskanal vorsteht. In einigen Beispielen ist das durch die mechanische Fluidpumpe evakuierte Gas ein Edelgas und das Edelgas wird in der Glimmentladungskammer vor dem Evakuieren unter Druck gesetzt.

[0023] Ein vierter Aspekt der Offenbarung stellt eine Ionenquelle für eine Massenspektrometrievorrichtung bereit, die Folgendes umfasst: eine Reaktorkammer, die einen Probenahmekonditionierungskanal definiert, eine Glimmentladungskammer, die sich neben der Reaktorkammer befindet, eine tubuläre Elektrode, die eine Spannung empfängt und ins Innere der Glimmentladungskammer extrudiert, eine Probendüse, die sich an einem Auslassende der Reaktorkammer befindet, ein Kapillar (capillary) zur Probeneinleitung und eine mechanische Fluidpumpe. Das Kapillar passiert durch die Glimmentladungskammer, steht durch die tubuläre Elektrode vor und passiert wenigstens teilweise durch die Reaktorkammer. Die mechanische Fluidpumpe befindet sich an einer Stelle, die das Evakuieren von Gas zulässt, und die mechanische Fluidpumpe evakuiert das Gas von der Glimmentladungskammer an der Probenahmedüse vorbei.

[0024] Dieser Aspekt der Offenbarung kann eines oder mehrere der folgenden optionalen Merkmale beinhalten. In einigen Beispielen umfasst die Ionenquelle ferner eine isolierte Fläche, die durch den Probenahmekonditionierungskanal vorsteht. In einigen Implementationen ist das von der mechanischen Fluidpumpe evakuierte Gas ein Edelgas und das Edelgas wird in der Glimmentladungskammer vor dem Evakuieren unter Druck gesetzt.

[0025] Noch ein anderer Aspekt der Offenbarung stellt ein Analyseverfahren bereit, das die quantitativ weiche Ionisation eines Analyts in einer konditionierten Glimmentladungionenquelle, das zeitliche abwechselnde Messen von Molekularmasse und Fragmentieren von Molekularionen und das Identifizieren von Verbindungen durch Vergleichen mit einer Bibliothek von Elektronenstoßspektren umfasst.

BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0026] Dieser Aspekt der Offenbarung kann eines oder mehrere der folgenden optionalen Merkmale beinhalten. In einigen Implementationen umfasst der Ionisierungsschritt das Produzieren einer Glimmentladung von einem Edelgas mit einem erhöhten Druck zwischen 3 und 100 mBar, das Konditionieren der Glimmentladung durch einen Probenahmekonditionierungskanal und das Ionisieren eines Analyts durch Mischen des Analyts mit der konditionierten Glimmentladung auf einer erhöhten Temperatur. In einigen Beispielen wird eine isolierte Fläche in dem Probenahmekonditionierungskanal geladen, um Ladung eines Flusses durch den Probenahmekonditionierungskanal zu entfernen. Der Schritt des Ionisierens eines Analyts kann koaxiales Mischen eines Flusses des Analyts mit einem Fluss der Glimmentladung beinhalten. In einigen Beispielen erfolgt ein Schritt des Kühlens des ionisierten Analyts in einem Strahl nach dem Schritt des Ionisierens eines Analyts. In einigen Implementationen erfolgt der Schritt des Ionisierens eines Analyts an der Drossel (throttle) einer Probenahmedüse.

[0027] Noch ein anderer Aspekt der Offenbarung stellt ein Verfahren zur konditionierten Glimmentladungsisolation bereit, das Folgendes umfasst: Anordnen einer geschlossenen Ionisationskammer für minimale Ausgasung, Erhitzen der Ionisationskammer auf eine erhöhte Temperatur über 250 Grad Celsius, Speisen eines Edelgases in die Ionisationskammer mit einer Durchflussrate zwischen einhundert Milliliter pro Minute und eintausend Milliliter pro Minute, Evakuieren des Gases durch einen Probenahmekonditionierungskanal, induzieren von Glimmentladung zwischen einer tubulären Elektrode und einer Gegenelektrode, Einführen einer isolierenden Fläche durch die tubuläre Elektrode, um die Glimmentladungsinduzierung zu stabilisieren, Erzeugen eines Gasflusses durch den Probenahmekonditionierungskanal, um die induzierten Glimmentladungsprodukte zu bewegen, Vorstehenlassen der isolierenden Fläche durch den Probenahmekonditionierungskanal, Einleiten einer Analytprobe, Mischen der Analytprobe mit den Glimmentladungsprodukten in unmittelbarer Nähe oder in einer Drossel einer Probenahmeöffnung, Bereitstellen von lokaler Kühlung der Analytprobe innerhalb eines Gaskühlungsstrahls, wobei der Gaskühlungsstrahl in oder um die Probenahmeöffnung gebildet wird, und Leiten von Produkten zu einem Massenspektrometer.

[0028] Dieser Aspekt der Offenbarung umfasst, kann beinhalten, das folgende optionale Merkmal. Die isolierende Fläche kann ein Quarzkapillar sein und das Quarzkapillar kann die analysierte Probe einleiten.

[0029] Fig. 1–Fig. 3 sind schematische Ansichten von beispielhaften chemischen Glimmentladungsisolationsvorrichtungen.

[0030] Fig. 4 ist eine schematische Ansicht einer beispielhaften konditionierten Glimmentladungsisolationsvorrichtung.

[0031] Fig. 5A–Fig. 5B sind schematische Ansichten von beispielhaften Vorrichtungen zum Anwenden eines CGD-(Conditioned Gas Discharge)-Verfahrens zur massenspektrometrischen Analyse von komplexen Gemischen von halbflüchtigen Verbindungen.

[0032] Fig. 6A–Fig. 6B zeigen Kurven in Bezug auf Effekte eines Strahls, der zum Köhlen im CGD-Verfahren benutzt wird, durchgeführt von den Vorrichtungen der Fig. 5A–Fig. 5B.

[0033] Fig. 7 zeigt Beispiele für Spektren für repräsentative Verbindungen, die mit dem CGD-Verfahren erzeugt wurden, durchgeführt mit den Vorrichtungen der Fig. 5A–Fig. 5B.

[0034] Fig. 8 zeigt eine Anordnung von Spektren für Hexachlorbenzol bei verschiedenen Energien einer kollisionsinduzierten Dissoziation, erhalten mit dem CGC-Verfahren, durchgeführt mit den Vorrichtungen der Fig. 5A–Fig. 5B.

[0035] Fig. 9 zeigt eine Kurve des Überlebens (relative Intensität von molekularen M⁺ Ionen zur Gesamtspektrumsintensität) von verschiedenen Analyttypen gegenüber Ioneninjektionsenergie in einen RF-Ionenleiter, der in den Vorrichtungen der Fig. 5A–Fig. 5B enthalten ist.

[0036] Fig. 10A–Fig. 10D zeigen Ergebnisse einer Fragmentspektrumsinterpretation.

[0037] Fig. 11 zeigt Spektren in Bezug auf die Analyse von Fettsäuremethylestern (FAME).

[0038] Fig. 12A–Fig. 12C zeigen Vergleiche zwischen einem Gesamtionenstrom für CGD- und EI-Verfahren für eine MegaMix-Probe.

[0039] Fig. 13 zeigt eine Kurve von bilogarithmischen Signalen gegenüber HCB-Last auf einer Gaskromatograph-(GC)-Säule, und zeigt quantitative Analysefähigkeiten von CGD.

[0040] Fig. 14 zeigt eine Tabelle, die eine Charakteristik verschiedener Ionisationsverfahren mit Charakteristiken des CGD-Verfahrens vergleicht, durchgeführt mit den Vorrichtungen der Fig. 5A–Fig. 5B.

[0041] Fig. 15 ist ein Fließschema, das beispielhafte Vorgänge zur Herstellung der Vorrichtungen der Fig. 5A–Fig. 5B aufführt.

[0042] Fig. 16 ist ein Fließschema, das beispielhafte Vorgänge zum Durchführen einer massenspektrometrischen Analyse mit dem CGD-Verfahren aufführt, durchgeführt mit den Vorrichtungen der Fig. 5A–Fig. 5B.

[0043] Gleiche Referenzsymbole weisen in den verschiedenen Zeichnungen auf gleiche Elemente hin.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG

[0044] Die vorliegende Offenbarung beschreibt Verfahren und Vorrichtungen zur Massenspektrometrie unter Verwendung einer weichen und quantitativ ionisierenden Quelle auf der Basis von Glimmentladungsionisation. Zunächst mit Bezug auf die Fig. 5A–Fig. 5B, werden eine konditionierte (conditional) Glimmentladungsionisation-Massenspektrometrievorrichtung **50** und ein zugehöriges konditioniertes Glimmentladungs- („CGD“)-Verfahren offenbart, die nachfolgend ausführlicher beschrieben werden. Es wird nun mit Bezug auf Fig. 14 ein Überblick der Vorzüge verschiedener Ionisationsverfahren vorgestellt. Das CGD-Verfahren (in Reihe **1411** zusammengefasst), das beispielsweise mithilfe der Vorrichtung **50** durchgeführt werden kann, wird mit anderen Ionisationsverfahren (in den Reihen **1401–1410** zusammengefasst) verglichen. Fig. 14 zeigt, dass einige Verfahren Ionisation mit bestimmten Charakteristiken bereitstellen (mit ‚Ja‘ angezeigt), andere Verfahren bieten keine Ionisation mit solchen Charakteristiken (mit ‚Nein‘ angezeigt), und einige Verfahren bieten eine begrenzte Fähigkeit für eine bestimmte Charakteristik (mit ‚Einige‘ angezeigt).

[0045] Während sich weiche Ionisationsverfahren wie ESI und MALDI (zusammen mit APCI und APPI) auf die Reihen **1401–1403** beziehen und den Bereich von Verbindungen erweitert haben, die mit Massenspektrometrie analysiert werden können, können diese weichen Ionisationsverfahren nicht als völlig quantitativ angesehen werden, da die Natur der analysierten Verbindungen sowohl die Ionisationseffizienz als auch die Gasphasenstabilität gegenüber konkurrierenden Ionenmolekularreaktionen definieren und variieren. Eine völlig quantitative Analyse könnte durch Berücksichtigen der variablen Ionisationseffizienz möglich sein; die Ionisationseffizienz scheint jedoch von Ionenquellenparametern, von der analysierten Lösung, von gegenseitiger Analytinterferenz und von Matrixeffekten abhängig zu sein. Das Signal ändert sich nicht linear mit der Analytkonzentration und hängt von der Konzentration von koelutierenden Verbindungen und der chemischen Matrix ab. In dem Versuch, quantitative Daten zu erhalten, sollte ein interner Standard (vorzugsweise isotopisch mar-

kiert) für jede Analytklasse und vorzugsweise für jede analysierte Verbindung eingeführt werden. Unter Berücksichtigung des breiten Bereichs an bekannten labilen Verbindungen, der 50 Millionen Datensätze in der Chemical Abstract Database übersteigt, scheint der Interne-Standard-Ansatz für die routinemäßige Verwendung dieser weichen Ionisationsverfahren unpraktisch zu sein, mit Ausnahme von besonders wichtigen Analysefällen. So können weithin angewandte weiche Ionisationsverfahren – ESI, MALDI, APCI und APPI – nicht als wahrhaft quantitativ angesehen werden, wie in Fig. 14 dokumentiert ist.

[0046] Im Gegensatz zur weithin repräsentierten Meinung beansprucht die vorliegende Offenbarung, dass diese weichen Ionisationsverfahren keine Bibliotheksspektrumsidentifikation auf der Basis von Fragmentspektren bereitstellen, die in Tandem-Massenspektrometern erzeugt werden (siehe rechte Spalte in Fig. 14). Peptide könnten zwar auf der Basis einer Bibliothekssuche identifiziert werden, aber die Spektren sind zwischen Instrumenten mit starken Variationen von relativen Fragmentintensitäten nicht reproduzierbar. Es könnten zwar Fragmentspektren für andere Verbindungsklassen interpretiert werden, aber eine verlässliche Zuordnung zwischen funktionellen Isomeren, die zu unterschiedlichen chemischen Klassen gehören, würde man nur in seltenen Umständen erzielen. Dies scheint die fundamentale Eigenschaft von protonierten (protonated) Ionen zu sein.

[0047] Elektronenstoßionisation (EI), mit Bezug auf **1404**, ist ein anderes Ionisationsverfahren. Wie in Fig. 14 illustriert, ist dieses Verfahren wahrhaft (truly) quantitativ, aber nicht weich; es erzeugt extensive Fragmentierung. Obwohl es kein weiches Verfahren ist, wurde die von dem EI-Verfahren produzierte Fragmentierung als Vorzug des Gesamtanalyseverfahrens genutzt. Elektronenenergie wird auf 70 eV gehalten, um Standardfragmentspektren zu erhalten, was zwischen verschiedenen Instrumenten äußerst reproduzierbar sind. Gaschromatografie (GC) wird eingesetzt, um Analyte zeitlich zu trennen, sodass individuelle Fragmentspektren entfaltet (d. h. auf der Basis des gleichzeitigen zeitlichen Auftretens von Fragmenten extrahiert) werden können. Extrahierte EI-Spektren werden dann zum Vergleichen mit einer Bibliothek von standardmäßigen EI-Spektren für Verbindungsidentifikation vorgelegt (siehe rechte Spalte von Fig. 14). Das Verfahren erlaubt die Identifikation von mehreren hundert Verbindungen pro Gaschromatograph-Massenspektrometer-(GC-MS)-Einzeldurchlauf. Zweidimensionale Gaschromatografie (GCxGC) erweitert die Grenze auf tausende von analysierten Verbindungen pro Einzeldurchlauf. Der Nutzen eines GC-MS-Systems mit einer EI-Ionisationsquelle nimmt jedoch ab, wenn die Probenkomplexität Zehntausende von individuellen Fragmentspektren überschreitet, die nicht mehr ge-

trennt werden können. Die Härte des EI-Verfahrens begrenzt auch die Analyse auf labile Analytmoleküle. Für einen breiten Bereich an besonders fragilen (wenn auch halbflüchtigen) Analyten wie Alkane, Phthalate, Nitrosen und viele andere Klassen bieten die EI-Spektren keine ausreichende Molekularpeak-Intensität, die die Identifikation beeinflusst. In diesem Fall kann ein gesamtes Molekül eines Analyts mit seinem eigenen Teilsatz verwechselt werden. Dazu bestand für GC-MS-Anwendungen ein starker Bedarf an einer komplementären weichen Ionisationstechnik.

[0048] Das chemische Ionisations-(CI)-Verfahren, siehe Reihe **1405**, ist nicht wahrhaft quantitativ, und obwohl es weicher ist als das EI-Verfahren, hat es nur begrenzte Fähigkeiten, eine weiche Ionisation bereitzustellen; es ist kein wahrhaft weiches Verfahren. Dabei stellt das CI-Verfahren auch keine Bibliothekspektren bereit. Das Feldionisations-(FI)-Verfahren, siehe Reihe **1406**, hat ebenfalls nur begrenzte Fähigkeit, weiche Ionisation bereitzustellen, und hat sich auch aufgrund seiner Instabilität und ungünstigen Detektionsgrenze nicht weit verbreitet.

[0049] Die Weichheit des EI-Verfahrens wurde mit Analytkühlung mit einem Gasstrahl (gas jet) verbessert, wie von Amirav im US-Patent Nr. 5,055,677 beschrieben, das hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Dieses verbesserte EI-Verfahren, siehe Reihe **1407**, bietet jedoch keine wahrhaft weiche Ionisation, sondern stellt eine Reduzierung der Fragmentintensität und eine mäßige Erweiterung der Molekularionenintensität bereit. Ein weiterer Mangel dieses kalten EI-Verfahrens besteht darin, dass der Fragmentierungsgrad mit experimentellen Parametern variiert.

[0050] Das Fotoionisations-(PI)-Verfahren und verwandte Verfahren (wie APPI), siehe Reihe **1408**, sind weicher als das EI-Verfahren, erzeugen aber trotzdem Fragmente beim Ionisieren zerbrechlicher Verbindungen. So besitzt es zwar eine begrenzte Fähigkeit zum Produzieren von weicher Ionisation, hat aber einen begrenzten assoziierten Bereich und ist nicht wahrhaft quantitativ. Mit der Nutzung von abgedichteten (sealed) UV-Lampen wird dieses Verfahren für einen breiten Bereich von mäßig polaren Verbindungen geeignet. Das PI-Verfahren wurde zum Detektieren nach GC genutzt, wie im US-Patent 4,377,749, US-Patent 4,413,185 und US-Patent 4,398,152 beschrieben, die hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen sind. In der SU1159412 (hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen) und in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten schlugen Revelsky et al. die Anwendung des PI-Verfahrens unter atmosphärischen Bedingungen für GC-MS-Analyse vor. Fotoionisation wird vom Dämpfen interner Energie bei atmosphärischem Druck begleitet, sodass

sie im Vergleich zu Vakuum-UV-Ionisation weitaus weicher wird. Zum Verbessern der Ionisationseffizienz werden Dotierungsmitteldämpfe von Aceton oder Benzol zugegeben, um so die Bildung von molekularen M^+ und protonierten MH^+ Ionen mit einer geringen Menge an Fragmentierung und mit einer Detektionsgrenze zwischen ein und zehn Pikogramm (1–10 pg) zu fördern. Einige Variationen des Verfahrens werden im US-Patent 5,541,519 und im US-Patent 5,338,931 vorgeschlagen, die hierin jeweils in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen sind. Das Verfahren kann jedoch Verwirrung bei der Spektrumsinterpretation mit der Bildung von M^+ oder MH^+ Ionen verursachen. Derzeitige Versuche zeigen, dass das Verfahren ionische Cluster und eine mäßige Menge an Fragmentationen bildet. Daneben versagt das APPI-Verfahren bei der Analyse von gesättigten Kohlenwasserstoffen (SHC) und ionisiert keine Verbindungen mit hohem Ionisationspotenzial (PI) über 9–11 eV, wie halogenierte Verbindungen mit geringer Masse. Die Ionisationseffizienz hängt von der Konkurrenz um Protonen mit dem Dotierungsmittel ab und es gibt eine weitaus höhere Streuung (spread) von verbindungsabhängiger Ionisationseffizienz im PI-Verfahren als im EI-Verfahren. Die Ionisationseffizienz variiert mit der Dotierungsmittelkonzentration und neigt zu chemischen Interferenz- und Unterdrückungsmechanismen. So kann PI nicht als wahrhaft quantitatives Verfahren angesehen werden. Dies gilt noch mehr für LC-APPI-Quellen, wo die Konkurrenz (competition) um Ladung bei Anwesenheit großer Lösungsmittelmengen unvermeidlich ist.

[0051] Glimmentladungsisolation, siehe Reihen **1409–1410**, wird allgemein in direkte Glimmentladungsisolation (siehe Reihe **1409**) und chemische Glimmentladungsisolation (siehe Reihe **1410**) gegliedert. Direkte Glimmentladungsisolationsverfahren sind völlig quantitativ, können aber keine weiche Ionisation erzielen. Chemische Glimmentladungsisolationsverfahren können weiche Ionisation erzielen, sind aber nicht völlig quantitativ. Die WO 2012/024570, die hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen ist, präsentiert einige Fortschritte, kann aber letztendlich nicht sowohl quantitative als auch weiche Ionisation erzielen.

[0052] Als Zusammenfassung von **Fig. 14**, weiche Ionisationsverfahren, basierend auf Protonentransfer, wie ESI, MALDI, APCI und APPI, sind für die Bereitstellung von Molekularmasseinformationen weit verbreitet. Sie sind aber nicht gleichförmig im Hinblick auf Ionisation, sind nicht wahrhaft quantitativ, werden nur auf eine begrenzte Klasse von Analytverbindungen angewandt und bilden keine Bibliotheksfragmentspektren. Im Gegensatz dazu ist das Elektronenstoß-(EI)-Ionisationsverfahren wahrhaft quantitativ, bietet gleichförmige Ionisation und bildet Bibliotheksfragmentspektren. Sie ist jedoch nicht weich, sodass Probleme beim Identifizieren von labilen Mo-

lekülen entstehen, und begrenzt die Probenkomplexität, da reiche Spektren in einer GC-MS-Analyse entfaltet werden müssen. Komplementär zu EI-Verfahren wie CI, kaltem EI und FI verbessern zwar die Weichheit, haben aber ihre eigenen praktischen Probleme. Fotoionisationsverfahren mit versiegelter UV-Lampe und Dotierungsmittel-assistierter chemischer Ionisation sind zwar erheblich weicher, aber im Hinblick auf Ionisationseffizienz nicht gleichförmig und neigen zu Interferenzeffekten, die für Verfahren mit protonierten molekularen Ionen typisch sind. Glimmentladungsverfahren können so robust sein wie das EI-Verfahren; in vergangenen Implementationen gab es aber immer einen Kompromiss zwischen Weichheit und Quantifizierungsmerkmalen. Man kann zwischen Weichheit und Quantifizierung wählen, konnte aber nicht beides erzielen. Daher repräsentiert das CGD-Verfahren von Reihe **1411** in **Fig. 14** ein neues Ionisationsverfahren mit vorteilhaften Effekten, die in keinem anderen einzelnen Ionisationsverfahren der Reihen **1401–1410** präsentiert werden.

[0053] Es wurden Versuche unternommen, die Ionisationsverfahren der Reihen **1401–1410** zu verbessern, zum Beispiel durch Verwenden eines Gasdämpfungs- oder eines Gasstrahlkühlungsprozesses. Eine Gasdämpfung dieser Ionisationsverfahren kann direkte Auswirkungen auf die Erweichung der Ionisation haben. Zum Beispiel, SU1159412 (die hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen ist) schlägt die Verwendung einer Dämpfung bei atmosphärischem Druck vor, um das Fotoionisationsverfahren zu erweichen. Das US-Patent 6,504,150 (das hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen ist) schlägt gasförmiges Dämpfen von MALDI-erzeugten Ionen vor. Lubman et al. haben in *Applied Spectroscopy*, 44 (1990) 1391 und in *Anal. Chem.* 64 (1992) 1426 (die jeweils hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen sind) weitaus weichere GD-Spektren bei atmosphärischem Druck demonstriert. Der Betrieb bei erhöhten Gasdrücken fördert jedoch unweigerlich eine chemische Ionisation in Anwesenheit von technischen reinen Gasen (typische Unreinheiten über $1E-6$) und Quellmaterialien, die wiederum die Bildung von protonierten Ionen durch eine nicht quantitative Ionisation verursachen, was zu einer ungleichförmigen Reaktion zwischen chemischen Klassen führt.

[0054] Auch frühere Publikationen schlagen vor, in Erweiterung der oben erörterten Gasstrahlkühlung (siehe auch Reihe **1407**), dass das frühere Kollisionkühlen von Analytmolekülen in Überschallstrahlen einen positiven Effekt auf die Ionenstabilität bei nachfolgender „harter“ Ionisation bei weitaus niedrigeren Gasdrücken hat. Das US-Patent 4,570,066 untersucht diese Technik für Multi-Photonionisation und das US-Patent 5,055,677 untersucht diese Technik für EI-Ionisation. Beide Literaturquellen sind hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen.

Trotz eines solchen positiven Effekts in einigen der anderen Verfahren scheint Strahlkühlung bei direkter Glimmentladung in Glimmentladung unzureichend zu sein, wie von McLuckey et al. in *Anal. Chem.* 60 (1988) 2220 (hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen) beschrieben und erläutert wird. Die Kühlung durch Gasstrahl stabilisiert Moleküle bei Ladungstransfer; dies hat jedoch Ionenfragmentierung bei direkten Glimmentladungsvorgängen nicht verringert. So hat die Nutzung von Gasdämpfung oder Strahlkühlung keine weiche und quantitative Glimmentladungserbrachte. Da solche Versuche den in den Reihen **1409–1410** illustrierten Mangel nicht abstellen konnten, werden Ionisationsverfahren benötigt, die Weichheit mit Quantifizierung kombinieren, um die Ionisationstechnik für Spektrometrie zu verbessern.

[0055] Chemische Glimmentladungsvorgänge können verschiedene Implementationen von Vorrichtungen zum Erzielen von Ionisation für Spektrometrieanalyse nutzen. Mit Bezug auf die **Fig. 1–Fig. 3** werden schematische Ansichten von chemischen Glimmentladungsvorrichtungen **10**, **20**, **30** präsentiert. Die Vorrichtungen **10**, **20**, **30** der **Fig. 1–Fig. 3** nutzen durch Glimmentladung induzierte chemische Ionisation einschließlich der Schritte des Ionisierens eines Reagens durch Glimmentladung, gefolgt von einer Ladung oder einem Protonentransfer von diesen Reagensionen zu Analytdämpfen.

[0056] Speziell mit Bezug auf **Fig. 1**, die chemische Glimmentladungsvorrichtung **10** wendet Glimmentladung zwischen Elektroden **11** und **12** bei etwa 1 mBar Gasdruck von Edelgasen wie Argon oder Helium an. Die Entladung bildet Ionen und metastabile Partikel Ar^+ und Ar^* , von denen Proben genommen und in die Reaktionskammer **13** gegeben werden. Reagensdämpfe, für das CI-Verfahren typisch, werden durch die Leitung **15** mit einer weitaus höheren Konzentration in die Reaktionskammer **13** eingeleitet als die Analytdämpfe, die durch die Leitung **14** in die Reaktionskammer **13** eingeleitet werden. Reagensionen werden vornehmlich durch Penning-Ionisation ($Ar^* + R \rightarrow Ar + R^+$) gebildet. Reagensionen wiederum übertragen Ladung zu Analytdämpfen und erzeugen Analytionen, typischerweise $M-H^+$ und deren Fragmente Fr^+ ($R^+ \rightarrow M-H^+, Fr^+$) mit Spektren, die CI für die Analyse durch Massenspektrometer **18** sehr ähnlich sind. Das Verfahren, das in Icon **19** zusammengefasst ist, wurde entwickelt, um eine Verschlechterung von Elektronenemittern in CI zu vermeiden. Hunt, et al., *Positive and Negative Chemical Ionization Mass Spectrometry Using a Townsend Discharge Ion Source*, ANAL. CHEM., Bd. 47, S. 1730 (Sept. 1975), hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen, stellt zusätzliche Informationen in Bezug auf ein ähnliches Verfahren wie

das bereit, das von der Vorrichtung **10** durchgeführt wird.

[0057] Nun speziell mit Bezug auf **Fig. 2**, die chemische Glimmentladungsionisationsvorrichtung **20** induziert Glimmentladung in der Kammer **22**, assistiert durch die Elektrode **21**, um große Ströme von ionisierenden Partikeln zu erzeugen. Wasserdämpfe werden absichtlich durch die Reagensleitung **25** in eine Drift-Kammer **23** geleitet, um so die Bildung von Wasser-Clustern zu fördern, und Protonentransferreaktion (PTR) zu Analytdämpfen in der Reaktorkammer **27** zu arrangieren. Der Reaktor **27** arbeitet mit einem elektrostatischen Feld E mittlerer Stärke, auf einen Druckbereich von mBar gebracht, um den Ionentransfer in einem länglichen Reaktor zu verbessern, um größere Wasser-Cluster W_nH^+ in WH^+ aufzubrechen. So reduziert der Reaktor **27** die Protonenaffinität des Reagensions und erweitert auf diese Weise die Ionisation von Analyten, die in die Reaktorkammer **27** durch die Analytleitung **24** eingeleitet werden, mit mäßiger Protonenaffinität in den Prozessen $WW^+ \rightarrow MH^+$. Die ionisierten Analyte können im Massenspektrometer **28** analysiert werden. Das Verfahren, das in Icon **29** zusammengefasst ist, wurde zum Erkennen von Ultraspuren in Luft und zur Atemanalyse entwickelt. Hansel et al. bieten in Proton Transfer Reaction Mass Spectrometry, INT'L J. MASS SPECTROM. & ION PROC., Bd. 149, S. 609 (1995), das hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen ist, zusätzliche Informationen über ein Verfahren ähnlich dem, das mit der Vorrichtung **20** durchgeführt wird.

[0058] Nun speziell mit Bezug auf **Fig. 3**, die chemische Glimmentladungsionisationsvorrichtung **30** wendet Flüssigkeitszerstäubung und Verdampfung in der Kammer **32** an, die eine Probe S durch die Analytleitung **34** aufnimmt. Die Kammer **32** nimmt Proben von Analytdämpfen und Lösungsmittel und leitet sie in eine Glimmentladungskammer **33**, die Helium auf atmosphärischem Druck enthält. Wasserspuren im Gas wirken als Reagens zum Bilden von Wasser-Cluster-Ionen, um so eine weiche Ionisation von Analyt bei $RH^+ \rightarrow MH^+$ Prozessen in der Kammer **33** zu fördern, assistiert durch die Elektrode **31**. Die ionisierte Probe wird durch eine differenziell gepumpte Öffnung (orifice) **36** in das Massenspektrometer **38** eingeleitet. Die Zugabe von Wasserlösungsmittel mit flüssigen Proben verbessert die Weichheit für organische Spektren erheblich. Lubman et al. bieten in Liquid Sample Injection Using an Atmospheric Pressure Direct Current Glow Discharge Ionization Source, ANAL. CHEM., Bd. 64, S. 1426 (1992), das hierin in seiner Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen ist, zusätzliche Informationen über ein Verfahren ähnlich dem, das von der Vorrichtung **30** durchgeführt wird, im Icon **39** zusammengefasst. Das Aussetzen von Analytdämpfen gegenüber Glimmentladung verursacht ebenfalls etwas mäßige Fragmentierung. Die

Protonentransferreaktionen, die durch die nicht lineare Signal-pro-Konzentration-Antwort verursacht werden, führen zu ungleichmäßiger (non-uniform) Ionisation. Die Ionisationseffizienz des von der Vorrichtung **30** ausgeführten Verfahrens kann innerhalb von drei Größenordnungen zwischen analysierten Verbindungen variieren.

[0059] Die Protonenaffinität hängt von der Verbindungspolarität ab, was die ungleichmäßig Ionisation zwischen chemischen Klassen erklärt. Der Betrieb bei atmosphärischem anstatt bei mbar-Druck verstärkt die Rolle von Ionenmolekularreaktionen, was die gegenseitige Analytinterferenzen und Matrixunterdrückungseffekte selbst bei einem starken Überschuss des Ladungsmittels erklärt. So sind Verfahren der chemischen Ionisation, induziert durch Glimmentladung in Vorrichtungen **10**, **20**, **30**, relativ weich (wenn auch nicht so weich wie ESI oder APCI, die keinen Analyt einer Glimmentladung aussetzen), aber nicht wahrhaft quantitativ.

[0060] Mit Bezug auf **Fig. 4**, wendet eine konditionierte Glimmentladungsionisationsvorrichtung **40** ein Kapillar **45** zum Konditionieren von Glimmentladungsplasma zwischen der Glimmentladungskammer **42** und der Reaktorkammer **43** an. Ein feines (z. B. 1,5–2 mm Durchmesser) und ausreichend langes (z. B. 10–20 mm) Kapillar **45**: (a) schirmt die Reaktorkammer **43** vor dem starken elektrischen Feld ab, (b) kühlt (chill) die genommene Gasprobe, und (c) entfernt wenigstens schnelle Elektronen, um Ionen und metastabile Entladungionen zurückzulassen, die Analytionen von Probe produzieren, die durch eine orthogonale Probetransferleitung **44** injiziert und mit konditionierten Glimmentladungsprodukten in der Reaktorkammer **43** gemischt wurden, die typischerweise einen Durchmesser und eine Länge von 5–10 mm aufweist. Proben der Produkte werden über eine Öffnung **46** gewöhnlich mit einer Größe von 0,5–2 mm Durchmesser in einen Massenspektrometer **48** gegeben. Die WO 2012/024570 der vorliegenden Erfinder, die hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen ist, bietet zusätzliche Informationen über ein ähnliches Verfahren wie das Verfahren, durchgeführt von der Vorrichtung **40** und in Icon **49** zusammengefasst.

[0061] Das Verfahren von **Fig. 4** scheint sehr empfindlich gegenüber geringfügigen (auf ppm-Niveau) Verunreinigungen oder Spuren im Zusatzgas, geringfügigen Undichtigkeiten und Verunreinigungen in den Quellmaterialien zu sein. Dies macht das Verfahren auch empfindlich gegenüber Glimmentladungsregimen (Lichtbogen gegenüber Glimmentladung). Folglich definiert sogenanntes Quenchen (quenching) von Plasmakomponenten durch chemische Verunreinigungen sowohl die Empfindlichkeit als auch die Weichheit des Verfahrens, was es für eine routinemäßige Verwendung unpraktisch macht.

[0062] Im Gegensatz zu den von den Vorrichtungen **10**, **20**, **30**, **40** durchgeführten Ionisationsverfahren sind Implementierungen der vorliegenden Offenbarung auf die Bereitstellung eines weichen und quantitativen Ionisationsverfahrens gerichtet, das als Cold Conditioned Glow Discharge (kalte konditionierte Glimmentladung) Verfahren bezeichnet werden kann. Nun mit Bezug auf die **Fig. 5A–Fig. 5B**, schematische Ansichten von beispielhaften konditionierten Glimmentladungs-Ionisationsmassen-Spektrometervorrichtungen **50** sind zum Implementieren einer massenspektrometrischen Analyse von komplexen Gemischen von halbflüchtigen Verbindungen illustriert, die das Ionisationsverfahren der vorliegenden Offenbarung nutzen. Die Vorrichtung **50** umfasst eine koaxiale tubuläre Entladungselektrode **51**, eine Glimmentladungskammer **52**, eine Reaktorkammer **53**, die einen Probenahmekonditionierungskanal (sampling conditioning channel) **55** aufnimmt, eine Probenahmedüse **56** und ein Massenspektrometer **58** mit Differenzialpumpensystem und einer Ionen-transferschnittstelle (in den **Fig. 5A–Fig. 5B** nicht gezeigt). Ferner umfasst die Vorrichtung **50** ein Quarzkapillar **54**, das die analysierte Probe **S** zuführt. Das Quarzkapillar **54** steht durch die Entladungselektrode **51**, durch die Glimmentladungskammer **52** und durch den Probenahmekonditionierungskanal **55** vor und endet in unmittelbarer Nähe oder in der Drossel der Probenahmedüse **56**. In alternativen Implementierungen der Vorrichtung **50** kann die Spitze des Kapillars **54** in die Düse vorragen. Um gewünschte Gasflüsse und einen gewünschten Gasdruckbereich von etwa 3 bis 100 mBar in der Glimmentladungskammer **52** zu bilden, wird ein technisch reines (5,0 oder 6,0) Edelgas (z. B. Argon) in die Entladungskammer gespeist. Das Gas wird von einer mechanischen Pumpe **57**, die mit einer Pumpengeschwindigkeit von 5 l/s oder höher betrieben werden kann, an der Probenahmedüse **56** vorbei evakuiert. Die mechanische Pumpe kann mit einem Ölfilter versehen werden (in den **Fig. 5A–Fig. 5B** nicht gezeigt).

[0063] **Fig. 5B** illustriert eine konditionierte Glimmentladungs-Massenspektrometervorrichtung **50b** ähnlich der Vorrichtung **50a** von **Fig. 5A**. Die Vorrichtung **50b** unterscheidet sich von der Vorrichtung **50a** dadurch, dass die Vorrichtung **50b** eine Anordnung des Probenahmekonditionierungskanals **55b** umfasst, der mit einer eingeführten Röhre **60** ausgebildet ist, im Gegensatz zum röhrenlosen Probenahmekonditionierungskanal **55a** der Vorrichtung **50a**. Beim Betrieb wird ein Edelgas (z. B. Argon) mit einer ausreichenden Rate (z. B. 100–1000 ml/min) zugeführt, um einen Gasdruck zwischen 3 und 100 mbar (z. B. zwischen 10 und 20 mBar) zu halten, und die Größe der Düsenöffnung liegt zwischen 0,3 mm und 3 mm (z. B. zwischen 1 mm und 2 mm). Eine RF- oder Gleichspannung im Kilovoltbereich ist über einen Ballastwiderstand im Bereich von 0,3–3,0 MOhm an die Elektrode **51** angeschlossen,

um eine Glimmentladung zwischen der Elektrode **51** und einer geerdeten Gegenelektrode zu induzieren, die entweder durch die Wände der Ionisationskammer **52**, durch den Reaktor **53** oder durch eine Konditionierungsröhre **60** gebildet wird. Das Quarzkapillar **54** mit entfernter Polyimidbeschichtung steht durch die tubuläre Elektrode **51** und den Probenahmekonditionierungskanal **55** vor. Das Kapillar **54** kann das Glimmentladungsregime aufgrund von Oberflächenentladungen stabilisieren. Der Gasstrom nimmt Proben der Glimmentladungsprodukte, einschließlich Argonionen Ar^+ , metastabile Argonatome Ar^* und Elektronen e , durch die Reaktorkammer **53** mit. Schnelle Elektronen laden das isolierte Quarzkapillar und induzieren auf diese Weise ein radiales elektrisches Feld, das geladene Partikel zu Wänden schiebt und metastabile Atome im Strom zurücklässt. Literaturgemäß leben metastabile Ar^* Atome etwa 1 Sekunde lang, während die Transferzeit in der Grenzfläche 10–30 ms beträgt. Die Anregungsenergie von metastabilem Ar^* beträgt 13,6 eV, was für eine Penning-Ionisation des Analyts mit eventuellem kleinerem Ionisationspotenzial ausreicht, ausgedrückt wie folgt:



[0064] In einigen Implementierungen werden metastabile Argonatome koaxial mit Analytmolekülen in unmittelbarer Nähe oder an der Drossel der Probenahmedüse **56** gemischt. Koaxiales Mischen bewahrt eine hohe Konzentration des Analyts im Gasstrom. Bei einer Düsengröße von 1 mm bis 2 mm und einer Pumprate von 5–10 l/s der Vorvakuum-pumpe **57** bildet sich ein Überschallstrahl (ein solcher Strahl entsteht bei einem Düsendruckverhältnis über 2), was unweigerlich ein Kühlgasstrahl ist, und stellt etwas Kühlung der mitgeführten Analytmoleküle bereit. Wie bei Cold EI Verfahren, reduziert Vibrationskühlung dieses Typs insbesondere Ionenfragmentierung. Demgemäß verbessert Gaskühlung im Überschallstrahl die Weichheit des beschriebenen Verfahrens der konditionierten Glimmentladung (d. h. Cold CGD). Kühlung ist besonders effektiv, da die gesamte Quelle auf 250–280°C sein muss, um Probenansammlungen an Oberflächen zu vermeiden.

[0065] Die/das beispielhafte Vorrichtung und CGD-Verfahren unterscheiden sich von dem in WO 2012/024570 offenbarten CGD-Verfahren durch wenigstens fünf Merkmale und Prozesse: (i) koaxiale Zuführung von analysierter Probe zum Konzentrieren der Probe auf der Strömungsachse; (ii) Stabilisieren des Glimmentladungsregimes durch koaxiales Quarzkapillar, das durch die Glimmentladungsregion vorsteht; (iii) Plasmakonditionierung in einem Kanal in Anwesenheit eines schlecht leitenden oder isolierten (bei 250°C) Quarzkapillars, das die Entfernung von geladenen Partikeln fördert; (iv) Minimieren von Zeit und Anzahl von Ionenmolekularreaktionen im Reaktor durch Einführen eines Quarzkapillars nahe

der Düsendrossel; und (v) lokales Kühlen von Analytmolekülen zur Zeit der Analytisation. Aufgrund des Entfernens von geladenen Spezies im Konditionierer wird Penning-Ionisation durch metastabile Argonatome zum Hauptionisierungskanal. In einigen Implementationen wird Helium zum Erzeugen von langlebigen metastabilen Atomen benutzt, um einen ähnlichen Ionisationsmechanismus und Quellanalyseparameter mit etwas härterer Ionisation bereitzustellen.

[0066] Das Cold CGD Verfahren der vorliegenden Offenbarung umfasst die folgenden Schritte: (a) Anordnen einer geschlossenen Ionisationskammer **52** von technisch reinen Materialien (Edelstahl, Keramik, Kupfer und Grafitdichtungen) für minimales Ausgasen bei 250–300°C; (b) Erhitzen der genannten Ionisationskammer **52** auf wenigstens 250°C; (c) Zuführen von technisch reinem (wenigstens 5,0 und vorzugsweise 6,0) Edelgas in die genannte Ionisationskammer **52** bei Durchflussraten zwischen 100 und 1000 ml/min; (d) Geben von Proben des genannten Gases in eine Düse **56**, gefolgt von einer Vorkampumpumpe **57** zum Anordnen eines Gasstroms durch die tubuläre Gegenelektrode **55** und zum Halten von Gasdrücken zwischen 5 und 100 mbar in der genannten Ionisierungskammer **52**; (e) Induzieren einer RF- oder DC-Glimmentladung bei 0,340 mA Strom zwischen der tubulären Elektrode **51** und einer Gegenelektrode; (f) Stabilisieren des Glimmentladungsregimes durch Einführen einer isolierenden Fläche wie ein blankes (bare) Quarzkapillar **54** durch die genannten tubulären Entladungselektroden **51**; (g) Leiten von Proben von Entladungsprodukten von der Entladungsregion in eine Gegenelektrode durch einen Gasfluss durch einen leitenden Plasmakonditionierungskanal **55** oder **55B** mit einem Durchmesser zwischen 1 und 3 mm und einer Länge zwischen 5 und 30 mm; (h) Vorstehenlassen eines blanken Quarzkapillars **54** durch den genannten Plasmakonditionierungskanal **55** oder **55B** zum Entfernen von geladenen Partikeln durch das elektrostatische Feld der geladenen isolierenden Fläche; (i) Zuführen von analysierter Probe über das genannte Quarzkapillar bei Durchflussraten im Bereich von 1 bis 100 ml/min; (j) Nehmen von Proben von Glimmentladungsprodukten und Mischen von analysierter Probe mit einem konditioniert Plasmastrom in unmittelbarer Nähe oder in der Drossel einer Probenahmeöffnung **56**; (k) Bereitstellen von lokaler Kühlung des Analyts in einem Überschallgasstrahl, gebildet in und hinter der Öffnung **56**; (l) Geben von Proben von Reaktionsprodukten in ein Massenspektrometer **58**, vorzugsweise über eine Zwischenpumpstufe in Anwesenheit von einschließenden (confining) Radiofrequenzfeldern.

[0067] In einigen Implementationen wird das beispielhafte CGD-Verfahren für eine massenspektrometrische Analyse von komplexen Gemischen von halbflüchtigen Verbindungen angewendet. Komponenten werden in einem Gaschromatograph zeitlich

getrennt, in der CGD-Quelle ionisiert und in einem Massenspektrometer analysiert. Die Bildung von M⁺ Ionen erleichtert nur die Spektrumsinterpretation. Das massenspektrometrische Verfahren kann ferner durch Induzieren von Fragmentierung von M⁺ Ionen durch Injizieren der genannten Ionen in einen Radiofrequenzionenleiter bei erhöhter Ionenenergie verbessert werden. Da Fragmentierungsmuster und Fragmenttypen vornehmlich durch die Ionenstruktur definiert werden, erscheinen Fragmentspektren Fragmenten in der Elektronenstoßionisation sehr ähnlich zu sein. Dies erlaubt es, Analytmoleküle sowohl anhand von Molekularmasseninformationen als auch anhand des Vergleichens von Fragmentspektren mit einer NIST-Bibliothek zu identifizieren.

[0068] Das CGD-Verfahren bietet ausgezeichnete Basen für quantitative Informationen. Wie nachfolgend ausführlicher beschrieben wird, ist die Ionisationseffizienz über einen breiten Bereich von Verbindungen gleichförmig. Die Signalantwort bleibt wenigstens innerhalb von vier Größenordnungen linear, unabhängig von der chemischen Matrix, mit bis zu wenigstens 10 ng/s Fluss.

[0069] Es wird nun mit Bezug auf **Fig. 15** eine beispielhafte Anordnung von Operationen für ein Verfahren zum Zusammensetzen (Zusammenbauen) einer Massenspektrometrievorrichtung illustriert. In Block **1502** umfasst das Verfahren das Bereitstellen einer Reaktorkammer **53**, die einen Probenahme-konditionierungskanal **55** definiert. In Block **1504** umfasst das Verfahren das Anordnen einer Glimmentladungskammer **52** neben der Reaktorkammer **53**. In Block **1506** umfasst das Verfahren das Bereitstellen einer tubulären Elektrode **51**, die in das Innere der Glimmentladungskammer **52** extrudiert. In Block **1508** umfasst das Verfahren das Anordnen einer Probenahmedüse **56** an einem Auslassende der Reaktorkammer **53**. In Block **1510** umfasst das Verfahren das Bereitstellen eines Quarzkapillars **54** zur Proben-einleitung. Das Quarzkapillar **54** passiert durch die Glimmentladungskammer **52**, steht durch die tubuläre Elektrode **51** vor und passiert wenigstens teilweise durch die Reaktorkammer **53**. In Block **1512** umfasst das Verfahren das Anordnen einer mechanischen Fluidpumpe **57** an einem Ort, der es zulässt, Gas aus der Glimmentladungskammer **52** zu evakuieren. Die Evakuierung des Gases mit der mechanischen Fluidpumpe **57** leitet das Gas durch die Probenahmedüse **56**.

Rolle von Kollisionskühlung im Überschallstrahl

[0070] Mit Bezug auf die **Fig. 6A** and **Fig. 6B**, wird die Weichheit des beispielhaften CGD-Verfahrens durch die Analytkühlung im Überschallstrahl hinter der Düse **56** unterstützt. Die Kurvendarstellungen der **Fig. 6A** und **Fig. 6B** präsentieren Profile, die durch Bewegungen der Spitze des Kapillars **54** relativ zur Dros-

sel der Überschalldüse **56** erhalten werden. Messungen erfolgten bei verschiedenen Argonflüssen in die Quelle mit einer Düse **56** mit einem Durchmesser von 1 mm. Die Kurve von **Fig. 6A** präsentiert das Profil von relativer Intensität von M^+ Oktanionen gegenüber der Oktanspektrumsintensität, die die Ionisationsweichheit reflektiert. Die Kurve von **Fig. 6B** präsentiert Profile von Absolutsignal bei 4 ng Oktaninjektionen. In der Alkanoklasse scheinen kleine Moleküle fragiler zu sein und es ist ein größerer Aufwand nötig, um eine starke relative Intensität von M^+ Ionen zu erhalten, während höhere Alkane vornehmlich durch Molekularionen präsentiert werden. Zurückblickend auf Weichheitsprofile, die Weichheit wird verbessert, wenn das Kapillar die Düse **56** erreicht oder über die Düse **56** hinaus vorsteht, und bei höheren Argonflüssen über 650 ml/min verbessert sich die Weichheit um das 3–4fache (d. h. von 2–3% auf 10–12%). Ersichtlich wird das maximale Gesamtionensignal auch beobachtet, wenn das Kapillar genau in die Düsendrossel gesetzt wird. Im Vergleich zu einem Abstand von 20 mm von der Düse wächst das Signal um fast das Zehnfache. Der Effekt lässt sich durch die rasche Raumladungsexpansion von Ionen erklären, die im stromaufwärtigen Reaktor gebildet werden, während in der Düsendrossel und in der Achse des Strahls gebildete Ionen fokussiert bleiben und sich besser in die Grenzfläche übertragen lassen. Somit verbessert die Anordnung mit koaxialer Platzierung des Quartzkapillars **54** an der Düse **56** sowohl Weichheit als auch Empfindlichkeit des CGD-Verfahrens.

Identifikation von Analyten mit dem beispielhaften CGD-Verfahren

[0071] Mit Bezug auf **Fig. 7**, bildet für eine breite Palette an halbflüchtigen Verbindungen das beispielhafte CGD-Verfahren molekulare M^+ Ionen, ohne protonierte MH^+ Ionen zu bilden, selbst für Klassen mit großer Protonenaffinität, wie Phthalate (siehe Icon **730**) und Nitrosen (siehe Icon **750**). Dies ergibt eine vereinfachte Spektrumsinterpretation (im Vergleich zu Fotoionisation, die $M-H^+$, M^+ und $M+H^+$ Ionen bildet) und vermeidet die Konkurrenz um Protonen, die bekanntlich Diskriminierungs- und Matrixeffekte produziert. In dem gezeigten Beispiel ist der bemerkenswerteste Effekt die geringe Fragmentintensität von größeren Alkanen (gesättigte Kohlenwasserstoffe SHC, hier $C_{20}H_{42}$, siehe Icon **740**) und für Phthalate. Die EI-Spektren für diese Verbindungen erzeugen vernachlässigbar kleine Molekularpeaks. Bekannte quantitative und teilquantitative Verfahren wie PI und Cold EI bilden keine solchen intensiven Molekularpeaks für Alkane und bilden auch Mischtypen von Molekularionen. So erscheint das offenbarte CGD-Verfahren dahingehend einzigartig (unique) zu sein, dass es hauptsächlich M^+ Ionen bildet und weich ist (d. h. sehr wenige Fragmente erzeugt).

[0072] Für die Zwecke der Analytidentifikation können molekulare M^+ Ionen in einer Ionentransfergrenzfläche oder in einer Kollisionsdissoziations-(CD)-Zelle eines Tandem-Massenspektrometers fragmentiert werden. Mit Bezug auf **Fig. 8**, zeigen die beispielhaften Kurven **810**, **820**, **830**, dass Fragmentierung durch Erhöhen der Ionenenergie am Eingang des RF-Ionenleiters mit 10 mTorr Gasdruck induziert wird. Wenn Ioneninjektionsenergie nahe null (Kurve **810**) gehalten wurde, dann wurden Hexachlorbenzol-(HCB C_6Cl_6)-Spektren nur von Molekularionen präsentiert. Beim Erhöhen der Energie auf 30 eV (Kurve **820**) erschien nur eine minimale Menge von Fragmenten $M-Cl^+$; bei 40 eV (Kurve **830**) wurden Fragmente intensiver als Molekularionen. So sind bei CID-Fragmentation von M^+ Ionen Fragmentationen EI-Fragmenten ähnlicher und Spektren waren mit einer NIST-Bibliothek vergleichbar.

[0073] Mit Bezug auf die **Fig. 9–Fig. 10**, hängt die optimale Fragmentierungsenergie von der Analytstruktur ab, wie durch repräsentative Kurven für sechs aromatische Verbindungen von **Fig. 9** gezeigt wird, die eine Weichheitskurve (relative Intensität von molekularen M^+ Ionen zur Gesamtspektrumsintensität) gegenüber Ioneninjektionsenergie in einen RF-Ionenleiter zeigt. Trotzdem stellt, wie in **Fig. 10A–Fig. 10D** gezeigt, standardmäßige NIST-Identifikation höhere Scores über **700–800** über eine breite Palette an Fragmentierungsenergien bereit. **Fig. 10A** vergleicht das Versuchsspektrum von 1,2-Dichlorbenzol mit einem NIST-Spektrum, das im unteren Teil der Kurve reflektiert wird. Der NIST-Score ist **846**. Unter Einschränkung von Molekulargewicht und Elementarzusammensetzung (gewöhnlich automatisch bei einer Hochgenauigkeitsmessung des Molekulargewichts abgeleitet) erscheint die Antwort am Anfang der Suchliste. Die **Fig. 10B–Fig. 10D** zeigen, wie Score und Rang (rank) von der Fragmentierungsenergie E für drei andere Verbindungen abhängig sind. Zum Beispiel, der Score bleibt bei etwa **800** und die korrekte Antwort hat entweder Rang eins oder die erste Antwort definiert eine räumliches (nicht strukturelles) Isomer, wie im Falle von Dibenzofuran in **Fig. 10D**. So bietet das offenbarte CGD-Verfahren sowohl Molekulargewicht als auch strukturelle Identifikation in einer breiten Palette von Fragmentierungsenergien und für eine breite Vielfalt von Analytverbindungen.

Anwendungsbeispiel

[0074] Es wird erwartet, dass die CGD-Quelle für Petroleomik und Metabolomik besonders nützlich ist. Mit Bezug auf **Fig. 11**, für eine Analyseemischung von Fettsäuremethylestern (FAME) bietet das CGD-Verfahren eine sinnvoll gleichförmige Antwort zwischen Verbindungen derselben Klasse, wie anhand der Gesamtionensstrom-(TIC)-Spur (Kurve **1110**) ersichtlich ist. Die CGD-Spektren von FAME werden durch M

+ Ionen mit etwa 10% der Intensität aller Fragmente präsentiert (Kurve **1120**). Fragmentionenmassen stimmen mit denen in EI überein (Kurve **1130**).

Quantitative Analyse

[0075] Die **Fig. 12A–Fig. 12C** vergleichen einen Gesamtionenstrom für die CGD- und EI-Verfahren für ein MegaMix (Restek) Probengemisch. Da die Qualität von Gemischen bei der Lagerung abnehmen kann, erfolgten beide Analysen mit derselben Probe am selben Tag. Die Signale korrelieren gut zwischen diesen beiden Verfahren, wie anhand des PIC-Vergleichs von **Fig. 12A** (CGD-Verfahren oben und EI unten) und der Kurve von **Fig. 12B** (zeigt Ratio von PIC für die CGD- und EI-Verfahren) ersichtlich ist. Da das EI-Verfahren als Goldstandard für quantitative Analyse anerkannt ist, zeigt die obige Korrelation eine gleichförmige Ionisationseffizienz des beispielhaften CGD-Verfahrens über eine breite Palette von Klassen an, einschließlich PAH, PCB, Phthalate, Nitro- und Oxy-Verbindungen und für mäßig große chlorierte Verbindungen. Die in **Fig. 12C** präsentierte Korrelation gibt zusätzliche Bestätigung. Der Kollektorstrom nach der CGD-Quelle (oben gezeigt) wird mit dem massenspektrometrischen Signal PIC (unten gezeigt) verglichen. Beide korrelieren gut und gewährleisten, dass es keine erheblichen Diskriminierungen bei MS-Messungen gibt, wie zum Beispiel eine niedrige Massenbegrenzung an der RF-Transferschnittstelle. Insgesamt zeigt **Fig. 12C**, dass die CGD-Quellen-Ionisationseffizienz (Verhältnis von produzierten Ionen pro injizierten Molekülen) mit $1E-3$ geschätzt werden kann, da 10 ng Injektionen 20 nC Ladung am Kollektor erzeugten. Eine mäßige Ionisationseffizienz wird so gewählt, dass sie zur Kapazität der Transferschnittstelle und dem dynamischen Bereich des MS-Detektors passt und gleichzeitig die Empfindlichkeit gegenüber Verunreinigungen in den Quellenmaterialien und Gasen reduziert.

[0076] **Fig. 13** zeigt eine Kurve von bi-logarithmischen Signalen gegenüber HCB-Last auf eine Gaschromatografie-(GC)-Säule, die quantitative Analysefähigkeiten von CGD illustriert. In dem gezeigten Beispiel ist das CGD-massenspektrometrische Signal im wesentlichen linear mit einer Menge an injizierter Probe innerhalb von vier Größenordnungen mit Korrelationskoeffizient $R = 0,99999$. Bei noch höheren Lasten von 100 ng in der GC-Säule fällt die Signallinearität um einen Faktor von zwei ab, was einige Sättigungsprozesse anzeigt. Messungen von Ionenströmen nach der Quelle haben gezeigt, dass die Sättigung bei hohen Lasten wahrscheinlicher innerhalb der Ionentransferschnittstelle auftritt, zum Beispiel durch Raumladungseffekte in einem RF-Quadrupel bei Ionenströmen über 20 nA (siehe **Fig. 12**).

Analysezusammenfassung

[0077] Insgesamt bietet das beispielhafte CGD-Verfahren eine einzigartige Kombination von analytischen Eigenschaften: (a) das Verfahren ist weitaus für eine breite Palette an geprüften halbflüchtigen Verbindungen, einschließlich der Verbindungen, die vernachlässigbare Molekularpeaks im EI-Verfahren bilden; (b) das CGD-Verfahren bildet hauptsächlich Molekularionen, die Spektrumsidentifikation erleichtern, da es keine anderen Typen von quasi-molekularen Ionen gibt; (c) optional induzierte CID-Fragmentierung erlaubt NIST-Identifikation mit hoher Konfidenz, insbesondere beim Anwenden von Beschränkungen auf die Molekularmasse, bekannt von Messungen ohne regulierbare Fragmentierung; (d) Ionisationseffizienz ist recht gleichförmig über eine breite Palette von chemischen Klassen, was bei quantitativer Analyse sehr attraktiv ist, besonders dann, wenn keine Standards zur Verfügung stehen; (e) die Ionisationseffizienz bleibt konstant und das Signal bleibt linear proportional zur Konzentration in wenigstens vier Ordnungen des dynamischen Bereichs. Die letzteren beiden Eigenschaften ergeben eine gute Basis für das Fehlen von Matrixdiskriminierung und gegenseitiger Interferenzeffekte bei Probenflüssen unter 10 ng/s.

[0078] Die neuen Merkmale des offenbarten CGD-Verfahrens erlauben die Formulierung eines neuen generischen Analyseverfahrens. Das neue generische Analyseverfahren umfasst die folgenden Schritte: (a) quantitative und weiche Ionisation in einer konditionierten Glimmentladungionenquelle; (b) zeitlich abwechselndes Messen von Molekularmasse und Fragmentierung von Molekularionen; und (c) Verbindungsidentifikation durch Vergleichen mit einer Bibliothek von Elektronenstoßspektren.

Flüchtigkeitsbereich

[0079] Analytflüchtigkeit für das offenbarte CGD-Verfahren ist einfach aufgrund der Kopplung des Verfahrens mit einem Gaschromatograph bereichsbegrenzt, wo die meisten nichtflüchtigen Verbindungen nicht ohne chemische Modifikationen passieren würden. Auf der Basis der obigen Messungen der oberen Last mit 10 ng/s würde das offenbarte CGD-Verfahren jedoch seine analytischen Vorzüge bei mäßigen Lastniveaus von Lösungsmitteln oder Matrix bis zu 10 ng/s beibehalten. So ist das offenbarte CGD-Verfahren mit zusätzlichen Verfahren der Probeninjektion kompatibel, wie: (a) direkte thermische Desorption; (b) Desorption durch Laser; (c) Probenzerstäubung mit Probenname von Aerosol über Gasvorhang (Verhütung von Probenahme der überwiegenden Mehrheit des Lösungsmittels); und (d) Flüssigkeitsspray bei Flüssigkeitsflüssen unter 10 nl/min entweder von CE oder Nano-LC.

Formulierung des CGD-Verfahrens

[0080] Beim Analysieren von mehreren in der CGD-Quelle auftretenden Prozessen sind neue Merkmale, die für analytische Vorzüge verantwortlich sind: (a) Konditionierung der Glimmentladung bei Vorvakuumgasdruck, erzielt durch Nehmen von Proben von Glimmentladungsprodukten im Gasfluss und Leiten derselben durch einen koaxialen Kanal mit isolierendem Kapillar auf der Achse, sodass eine effektive Beseitigung von geladenen Partikeln ermöglicht wird, während metastabile Atome von Edelgasen effektiv übertragen werden; und (b) Injizieren einer Probe in einen Fluss von metastabilen Atomen in unmittelbarer Nähe der Drossel der Überschalldüse. Der Vorgang des Injizierens der Probe (b) bewirkt mehrere positive Effekte: (i) effektive Fokussierung des Analyts auf der Strahlachse, gewährleistet einen effektiven Ionentransfer in der nachfolgenden Transfergrenzfläche; vermeidet Kontakt von Analyt mit den Quellwänden; und (ii) bietet Vibrationskühlung des Analyts, was wiederum eine bessere Weichheit des Ionisationsverfahrens unterstützt.

[0081] Mit Bezug auf **Fig. 16** wird eine beispielhafte Anordnung von Operationen für ein Verfahren der massenspektrometrischen Analyse illustriert, das mit der konditionierten Glimmentladungsionisations-Massenspektrometrievorrichtung **50** durchgeführt wird. In Block **1602** umfasst das Verfahren das Produzieren entweder von RF- oder DC-Glimmentladung in einem Edelgas bei einem Gasdruck zwischen 3 und 100 mbar. Die Glimmentladung wird in einer Glimmentladungskammer **52** zwischen einer koaxialen tubulären Entladungselektrode **51** und einer Gegenelektrode erzeugt. Das Edelgas kann als eine Reihe verschiedener Edelgase wie Helium, Argon oder Krypton implementiert werden. In Block **1604** umfasst das Verfahren das Probenehmen und Konditionieren der Glimmentladungsprodukte in einem Gasfluss beim Übertragen von angeregten Rydberg-Atomen. Der Gasfluss wird von einer mechanischen Fluidpumpe **57** betrieben. Es werden Proben der Glimmentladungsprodukte genommen und durch einen leitenden Kanal **55** konditioniert. In Block **1606** umfasst das Verfahren das Mischen der konditionierten Entladungsprodukte mit Analyt bei erhöhten Temperaturen (d. h. über 150°C), um eine Penning-Reaktion zwischen Analytmolekülen und den Rydberg-Atomen zu erzeugen. Dieses Mischen erfolgt in einer geschlossenen Kammer und erzeugt Ionen des Analyts. In Block **1608** umfasst das Verfahren das Nehmen von Proben der Analytionen für eine massenspektrometrische Analyse im Massenspektrometer **58**. Ein Gasfluss trägt Proben in das Massenspektrometer **58**. Im Allgemeinen kann das Verfahren mit einem der folgenden zusätzlichen Schritte verbessert werden: (a) Entfernen von Ladung in dem Probenahmekonditionierungskanal **55** durch Laden einer isolierenden Fläche, die durch den Probenahmekondi-

tionierungskanal **55** vorsteht; (b) koaxiales Mischen des Analytflusses mit dem Fluss von konditioniertem Plasma; oder (c) Kühlen des Mischflusses in einem Schall- oder Überschallstrahl zum Reduzieren der Region von Penning-Ionisation zu kaltem Strahl.

Erweiterte Peak-Kapazität

[0082] Eine weitere Erweiterung der analytischen Nützlichkeit ist die sehr kurze Reaktionszeit der CGD-Quelle. Der Fluss ist ohne Taschen (pockets) angeordnet und die Quellwände vermeiden eine lange Analytaborption. Und doch gibt es kein zusätzliches Peak-Tailing und die Quelle ist mit schneller GCxGC-Trennung kompatibel, ähnlich der Glimmentladungsquelle der WO 2012/024570 (CGD), die hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Die kombinierte Leistung von (a) GCxGC-Trennung mit einer Kapazität von typischerweise 10.000 Peaks und (b) weicher und quantitativer Ionisation in der CGD-Quelle wären besonders brillante Merkmale für ein hochauflösendes, multireflektierendes TOF-Massenspektrometer (MRTOF-MS). Vorzugsweise wendet das hochauflösende MRTOF-MS eine Kollisionsdämpfungsgrenzfläche und einen doppelten Orthogonalbeschleuniger an, der im Regime von häufigem codiertem Pulsen (EFP) arbeitet, wie in WO 2005/001878 (MRTOF), WO 2007/044696 (OA) und WO 2011/135477 (EFP) beschrieben, die jeweils hierin in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme eingeschlossen sind. Es wird erwartet, dass eine solche Kombination eine Gesamtpeakkapazität von mehr als 10 Millionen hat, jedoch ohne Berücksichtigung von Redundanz zwischen chromatografischen und genauen Massentrennungstechniken.

[0083] Wie bereits beschrieben, ist die CGD-Quelle wenigstens mit GC- und CE-Vorabtrennungen kompatibel, sowohl im Hinblick auf Geschwindigkeit als auch im Hinblick auf den Fluss von Matrix- und Trägerfluiden. So wird erwartet, dass sich der Vorteil von hoher Peak-Kapazität auch in Fällen von chromatografischen Tandems ergibt wie: (i) GCxGC; (ii) LC-GC; (iii) LC-LC; (iv) LC-CE.

Erweiterte Selektivität

[0084] Eine andere Erweiterung der analytischen Nützlichkeit ist die Erhöhung der Selektivität bei Anwendung des offenbarten CGD-Verfahrens. Einfach ausgedrückt, Benutzer möchten Zielverbindungen mit maximaler Selektivität, Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit sehen, während sie keine zusätzlichen Informationen über die reichen Matrix- und begleitenden Analytkomponenten wünschen. Die Zielanalyse mit einer CGD-Ionenquelle könnte auf mehrere Weisen erhöht werden. Zunächst könnte die Selektivität des Ionisierens von einigen besonderen Analytklassen durch Zugeben eines Reagensgases in das Volumen von konditioniertem Plasma erwei-

tert werden. In einem Beispiel würde ein Acetonreagens die weiche Ionisation von polaren Molekülen fördern. Es könnte ein zusätzlicher kleiner Fluss zugegeben werden, beispielsweise in das Träger-Heliumgas des Gaschromatographs oder in die Quellreagenszone über eine separate Leitung. Zweitens, molekulare Ionen könnten entweder mit einem Massenfilter (wie zum Beispiel einem Quadrupol-Massenfilter) oder in einem Mobilitätsseparator massenselektiert werden. Drittens, Selektivität und Trennkapazität des Verfahrens könnten durch Ionenmobilitätstrennung verbessert werden. Eine komplementäre analytische Leistung ergibt sich, wenn solche Trennverfahren mit quantitativer und weicher Ionisation kombiniert werden. Schließlich können sowohl die Trennleistung als auch die Analyseselektivität von CGD-massenspektrometrischer Analyse durch Abwechseln oder Scannen der Fragmentierungsenergie verbessert werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur massenspektrometrischen Analyse, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

Produzieren von RF- oder DC-Glimmentladung in einem Edelgas bei einem Gasdruck zwischen 3 und 100 mbar;

Probenehmen und Konditionieren von Glimmentladungsprodukten in einem Gasstrom durch einen leitenden Kanal (**55**) zum Entfernen von geladenen Partikeln beim Übertragen von angeregten Rydberg-Atomen;

Mischen von konditionierten Entladungsprodukten mit Analytfluss in einer geschlossenen Kammer bei erhöhten Temperaturen über 150°C zum Erzeugen einer Penning-Reaktion zwischen Analytmolekülen und den genannten Rydberg-Atomen zum Erzeugen von Ionen des genannten Analyts;

Probenehmen durch einen Gasfluss der genannten Analytionen für eine massenspektrometrische Analyse; und wenigstens einen der folgenden Schritte:

(i) Entfernen von Ladung in dem genannten Konditionierungskanal (**55**), bewirkt durch Laden einer isolierenden Fläche, die durch den genannten Konditionierungskanal vorsteht;

(ii) koaxiales Mischen von Analytfluss mit dem Fluss von konditioniertem Plasma; und

(iii) Kühlen des genannten Mischflusses in einem Schall- oder Überschallstrahl zum Reduzieren der Region von Penning-Ionisation zu kaltem Strahl.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die genannten Molekularionen von Analyt teilweise entweder bei einem Ionisationsereignis oder in einem Schritt der regulierbaren kollisionsinduzierten Dissoziation teilweise fragmentiert werden, wobei erhaltene Fragmentspektren mit Bibliotheksspektren von Elektronenstoß für Analytidentifikation und für eine Strukturklärung teilweise verglichen werden.

3. Verfahren nach Anspruch 2, das ferner das Einleiten von weniger flüchtigen Verbindungen in einer flüssigen oder festen Matrix umfasst, um den Bereich von Analytflüchtigkeit zu erweitern, bei dem ein Matrixfluss unter 10 ng/s bleibt und bei dem die Analytprobe in eine Gasphase durch einen der folgenden Schritte gebracht wird:

(a) Anwenden einer raschen Thermodesorption;

(b) Anwenden einer gepulst Laserdesorption;

(c) Anwenden von Zerstäubung einer Flüssigkeitsprobe mit Entfernung von Lösungsmitteldämpfen mit einem Seiten- oder Gegengas beim Passieren durch ein Aerosol; und

(d) Anwenden von Zerstäubung bei einer Strömungsrate unter 10 nl/min (pa.s) Kapillarelektrophorese oder Nanoflüssigkeitschromatografie.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, das ferner einen Schritt der stromaufwärtigen chromatografischen Tandem-Trennung aus der Liste umfasst, die Folgendes umfasst: (i) GCxGC; (ii) LC-GC; (iii) LC-LC; (iv) LC-CE.

5. Verfahren nach Anspruch 2, das für die Zwecke der verbesserten Selektivität bei der Analyse von komplexen Gemischen ferner einen Schritt der Massen- oder Ionenmobilitätsauswahl von Stammionen vor dem Schritt der Ionenfragmentierung umfasst.

6. Verfahren nach Anspruch 2, das ferner einen Schritt des Variierens von Fragmentierungsenergie umfasst.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, das für die Zwecke einer verbesserten Analyseselektivität ferner einen Schritt des Zugebens eines Reagensgases in die Region von konditionierter Glimmentladung umfasst, um so Rydberg-Ionen in Reagenionen umzuwandeln.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, das ferner einen Schritt der massenspektrometrischen Analyse von ionisierten Analytionen mit einem hochauflösenden, multireflektierenden Flugzeit-Massenspektrometer (**58**) umfasst, das in einem Regime des häufigen codierten Pulsens arbeitet.

9. Verfahren zur massenspektrometrischen Analyse, das die folgenden Schritte umfasst: quantitatives und weiches Ionisieren in einer konditionierten Glimmentladungsionenquelle; zeitlich abwechselndes Messen von Molekularmasse und Fragmentierung von Molekularionen; und Verbindungsidentifizieren durch Vergleichen mit einer Bibliothek von Elektronenstoßspektren.

10. Verfahren nach Anspruch 9, das ferner wenigstens einen Schritt aus der folgenden Gruppe umfasst: (i) mehrstufige chromatografische Vorabtrennung von Analytmolekülen; (ii) Vorabmassentren-

nung von Molekularionen; (iii) Ionenmobilitätstrennung von Molekularionen.

11. Verfahren zum Zusammensetzen einer Ionenquelle für eine Massenspektrometrievorrichtung (50), das Folgendes umfasst:

Bereitstellen einer Reaktorkammer (53), die einen Probenahme-konditionierungskanal (55) definiert;
Anordnen einer Glimmentladungskammer (52) neben der Reaktorkammer (53);
Bereitstellen einer tubulären Elektrode (51), die in das Innere der Glimmentladungskammer (52) extrudiert;
Anordnen einer Probenahmedüse (56) an einem Auslassende der Reaktorkammer (53);
Bereitstellen eines Kapillars (54) zur Probeneinleitung, wobei das Kapillar (54) durch die Glimmentladungskammer (52) passiert, durch die tubuläre Elektrode (51) vorsteht und wenigstens teilweise durch die Reaktorkammer (53) passiert; und
Anordnen einer mechanischen Fluidpumpe (57) an einer Stelle, die das Evakuieren von Gas zulässt, wobei die mechanische Fluidpumpe (57) das Gas aus der Glimmentladungskammer (52) nach der Probenahmedüse (56) evakuiert.

12. Verfahren nach Anspruch 11, das ferner Folgendes umfasst:

Laden einer isolierten Fläche, die durch den Probenahme-konditionierungskanal (55) vorsteht.

13. Verfahren nach Anspruch 11, wobei das durch die mechanische Fluidpumpe (57) evakuierte Gas ein Edelgas umfasst und wobei das Edelgas vor dem Evakuieren in der Glimmentladungskammer (52) unter Druck gesetzt wird.

14. Ionenquelle für eine Massenspektrometrievorrichtung (50), die Folgendes umfasst:

eine Reaktorkammer (53), die einen Probenahme-konditionierungskanal (55) definiert;
eine Glimmentladungskammer (52), die sich neben der Reaktorkammer (53) befindet;
eine tubuläre Elektrode (51), die in das Innere der Glimmentladungskammer (52) extrudiert, wobei die tubuläre Elektrode (51) eine Spannung erhält;
eine Probenahmedüse (56), die sich an einem Auslassende der Reaktorkammer (53) befindet;
ein Kapillar (44) zur Probeneinleitung, wobei das Kapillar (44) durch die Glimmentladungskammer (52) passiert, durch die tubuläre Elektrode (51) vorsteht und wenigstens teilweise durch die Reaktorkammer (53) passiert; und
eine mechanische Fluidpumpe (57), die sich an einem Ort befindet, um die Evakuierung von Gas zuzulassen, wobei die mechanische Fluidpumpe (57) das Gas aus der Glimmentladungskammer (52) an der Probenahmedüse (56) vorbei evakuiert.

15. Ionenquelle nach Anspruch 14, die ferner Folgendes umfasst:

eine isolierte Fläche, die durch den Probenahme-konditionierungskanal (55) vorsteht.

16. Ionenquelle nach Anspruch 14, wobei das von der mechanischen Fluidpumpe (57) evakuierte Gas ein Edelgas umfasst und wobei das Edelgas innerhalb der Glimmentladungskammer (52) vor dem Evakuieren unter Druck gesetzt wird.

17. Analyseverfahren, das Folgendes umfasst: quantitativ weiches Ionisieren eines Analyts in einer konditionierten Glimmentladungskammer; zeitlich abwechselndes Messen von Molekularmasse und Fragmentierung von Molekularionen; und Identifizieren von Verbindungen durch Vergleichen mit einer Bibliothek von Elektronenstoßspektren.

18. Analyseverfahren nach Anspruch 17, wobei der Ionisierungsschritt Folgendes umfasst:

Erzeugen einer Glimmentladung von einem Edelgas bei einem erhöhten Druck zwischen 3 und 100 mbar; Konditionieren der Glimmentladung durch einen Probenahme-konditionierungskanal (55); und Ionisieren eines Analyts durch Mischen des Analyts mit der konditionierten Glimmentladung bei einer erhöhten Temperatur.

19. Analyseverfahren nach Anspruch 18, wobei eine isolierte Fläche in dem Probenahme-konditionierungskanal (55) geladen wird, um Ladung eines Flusses durch den Probenahme-konditionierungskanal (55) zu entfernen.

20. Analyseverfahren nach Anspruch 18 oder Anspruch 19, wobei der Schritt des Ionisierens eines Analyts ein koaxiales Mischen eines Flusses des Analyts mit einem Fluss der Glimmentladung umfasst.

21. Analyseverfahren nach Anspruch 18 oder Anspruch 20, wobei ein Schritt des Kühlens des ionisierten Analyts in einem Strahl nach dem Schritt des Ionisierens eines Analyts erfolgt.

22. Analyseverfahren nach Anspruch 18, wobei der Schritt des Ionisierens eines Analyts an der Drossel einer Probenahmedüse (56) erfolgt.

23. Verfahren zur konditionierten Glimmentladungskammer, das Folgendes umfasst:

Anordnen einer geschlossenen Ionisationskammer (52) für minimales Ausgasen;
Erhitzen der Ionisationskammer (52) auf eine erhöhte Temperatur über 250°C;
Speisen eines Edelgases in die Ionisationskammer (52) mit einer Durchflussrate zwischen einhundert Millimetern pro Minute und eintausend Millimetern pro Minute;
Evakuieren des Gases durch den Probenahme-konditionierungskanal (55);

Induzieren von Glimmentladung zwischen einer tubulären Elektrode (**51**) und einer Gegenelektrode;
Einführen einer isolierenden Fläche durch die tubuläre Elektrode (**51**), um die Glimmentladungsinduzierung zu stabilisieren;
Erzeugen eines Gasflusses durch den Probenahme-konditionierungskanal (**55**), um die induzierte Glimmentladungsprodukte zu bewegen;
Vorstellenlassen der isolierenden Fläche durch den Probenahmekonditionierungskanal (**55**);
Einleiten einer Analytprobe;
Mischen der Analytprobe mit den Glimmentladungsprodukten in unmittelbarer Nähe oder in einer Drossel einer Probenahmeöffnung (**56**);
Bereitstellen von lokaler Kühlung der Analytprobe in einem Gaskühlstrahl, wobei der Gaskühlstrahl in oder um die Probenahmeöffnung (**56**) gebildet wird; und
Leiten von Produkten zu einem Massenspektrometer (**58**).

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei die isolierende Fläche ein Quarzkapillar (**44**) umfasst und wobei das Quarzkapillar (**54**) die analysierte Probe einleitet.

Es folgen 14 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

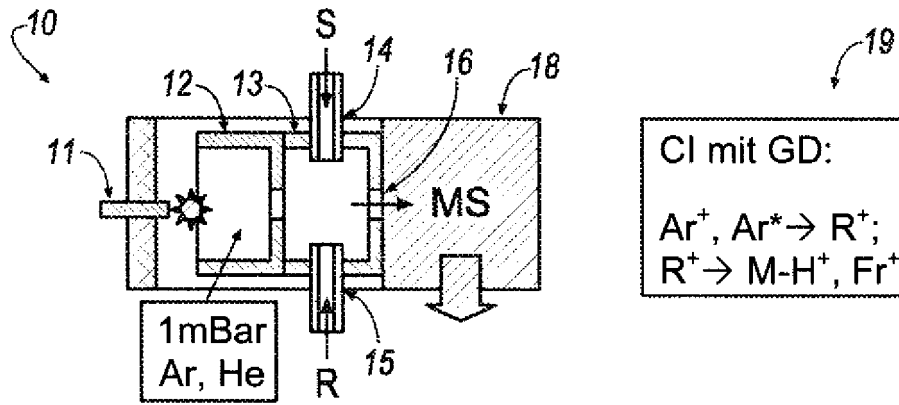


FIG. 1

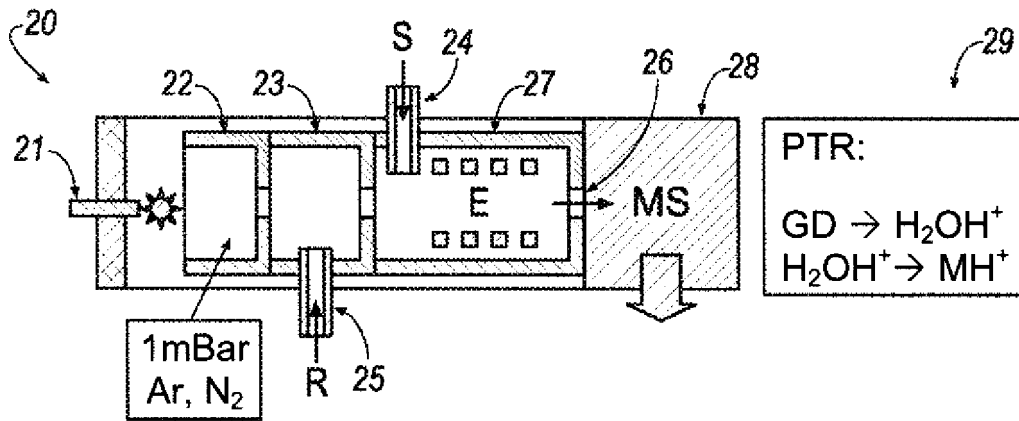


FIG. 2

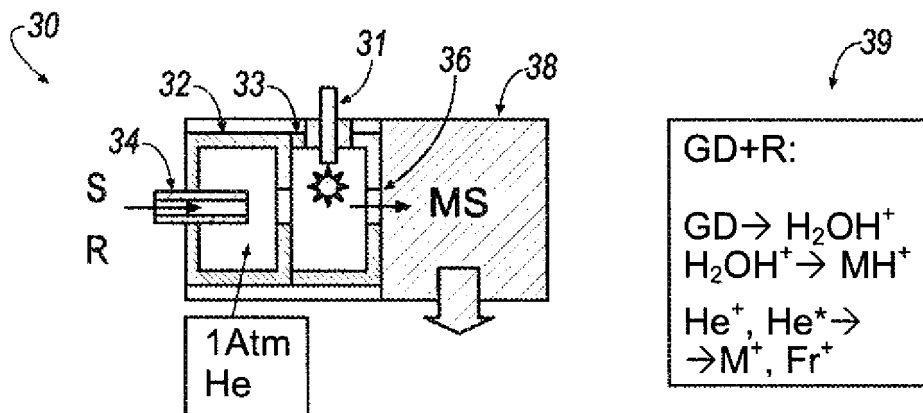


FIG. 3

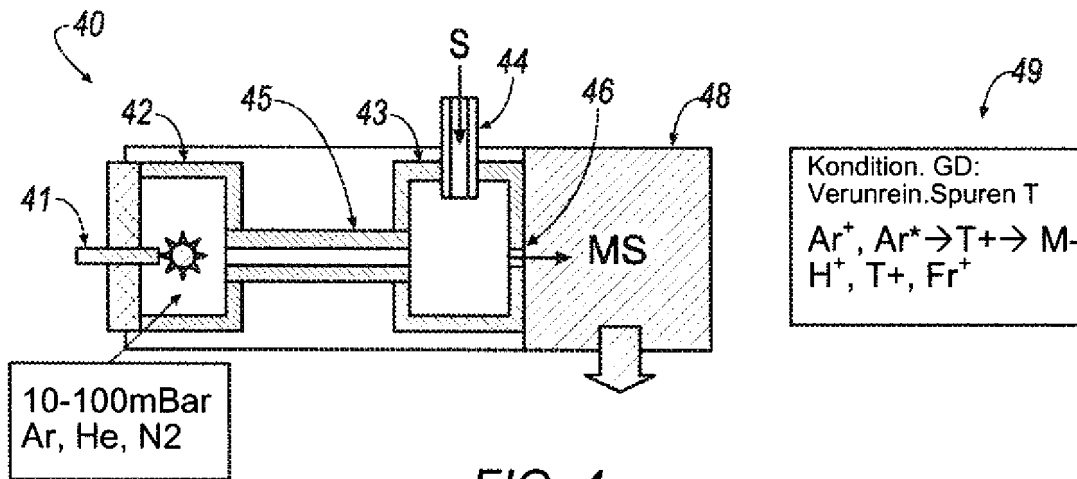


FIG. 4

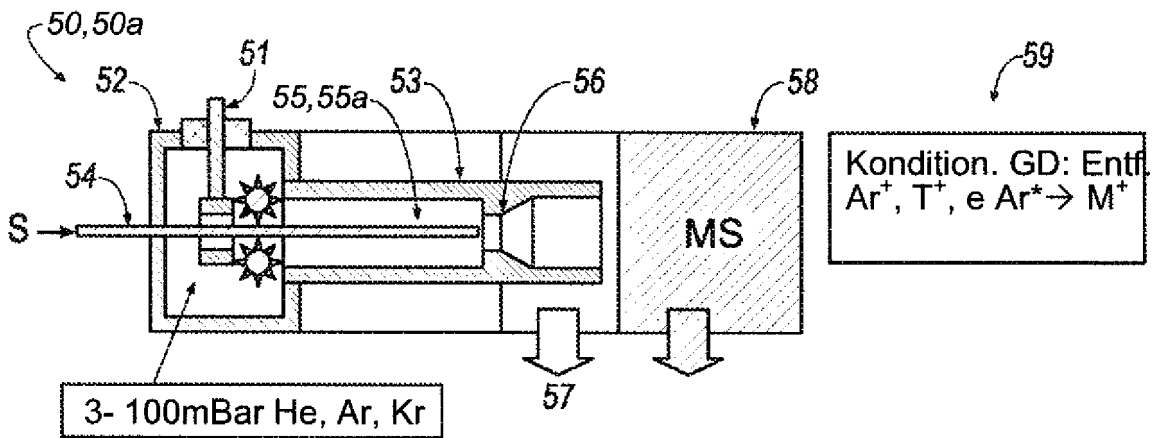


FIG. 5A

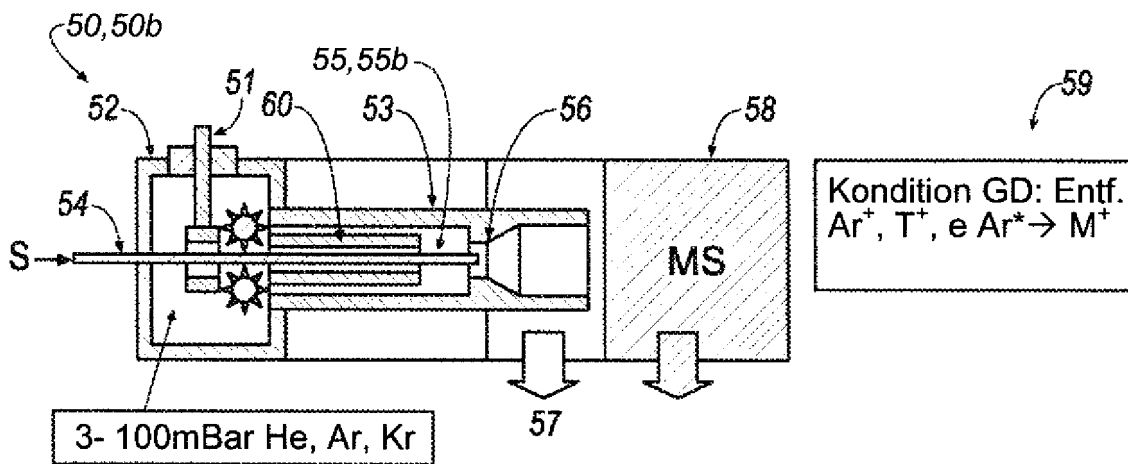


FIG. 5B

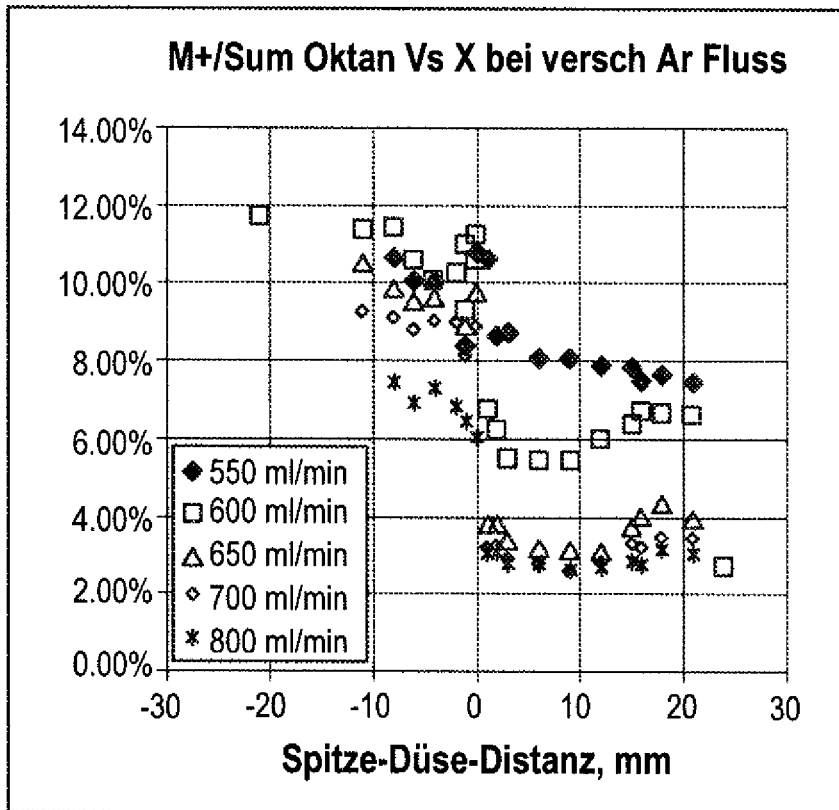


FIG. 6A

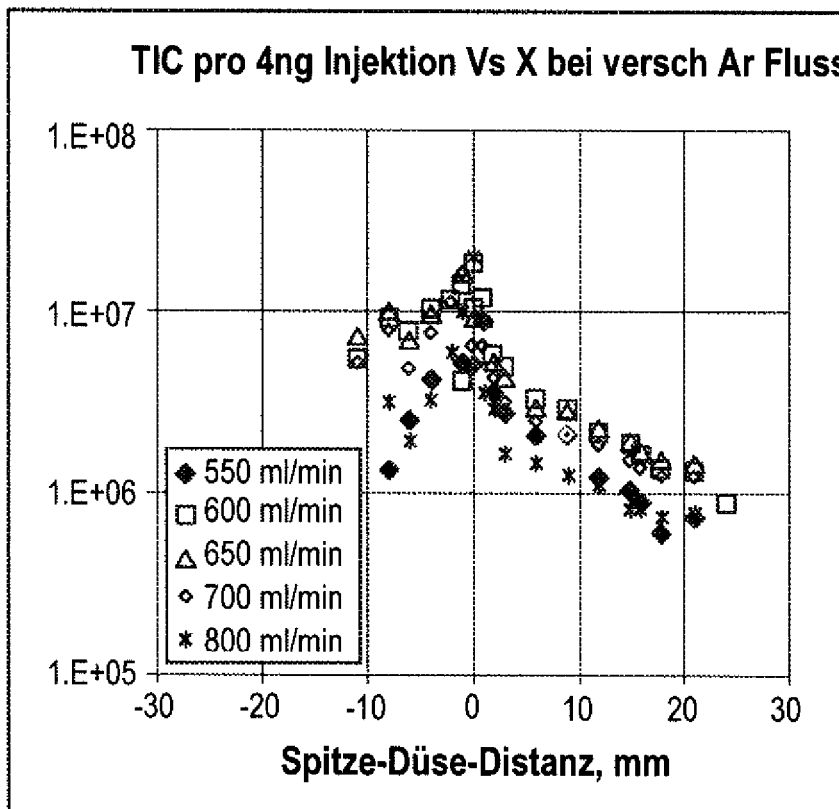


FIG. 6B

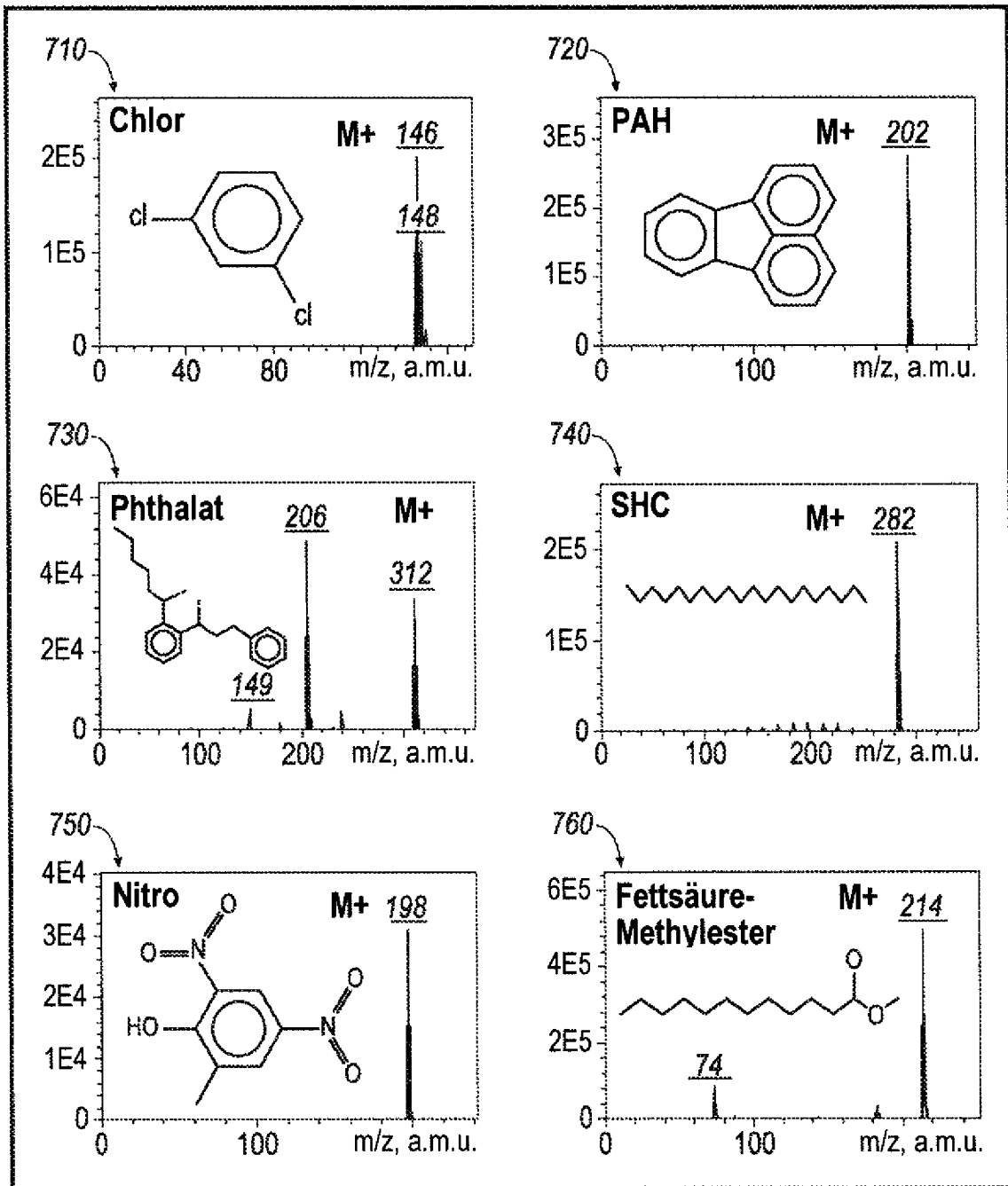


FIG. 7

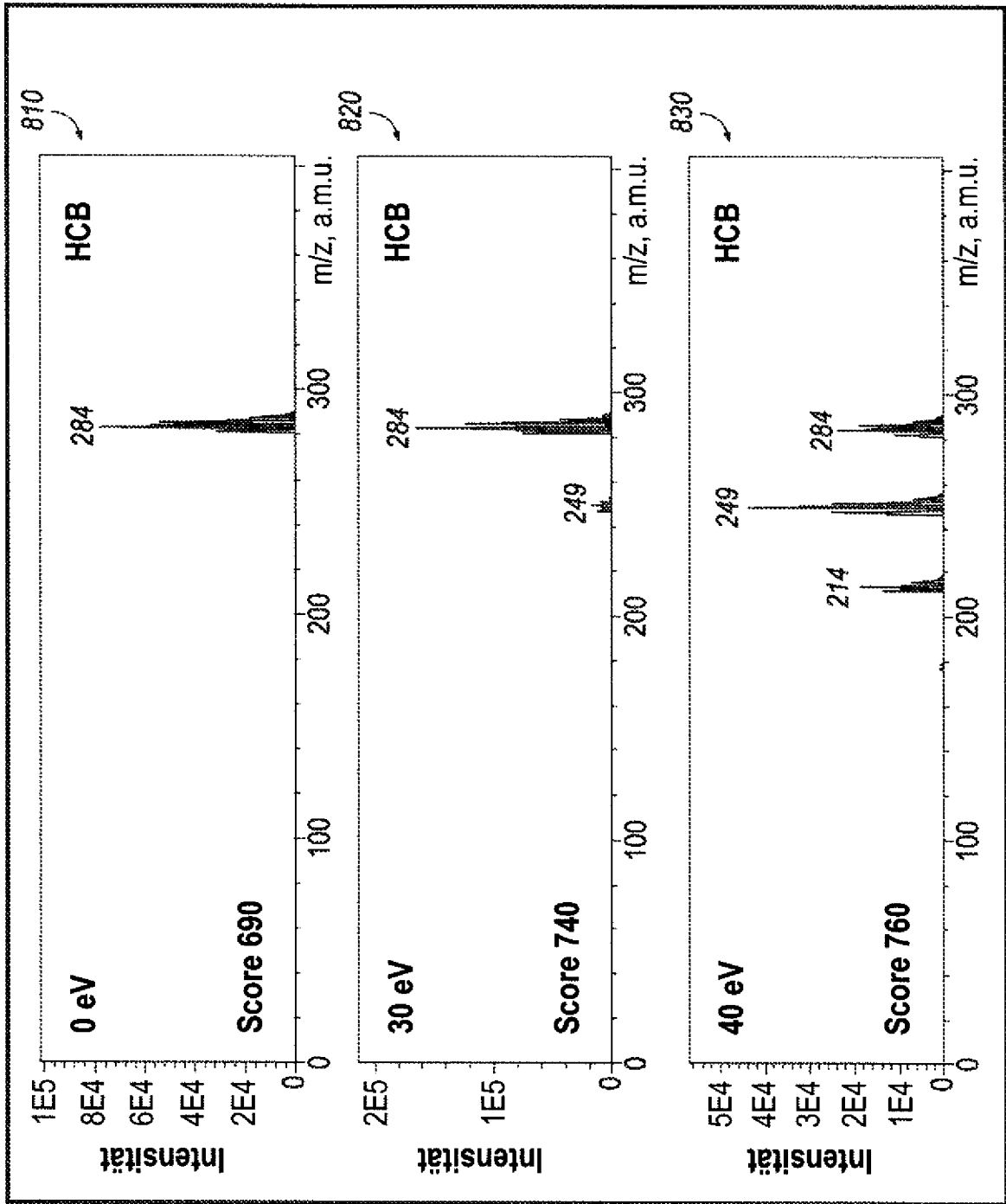


FIG. 8

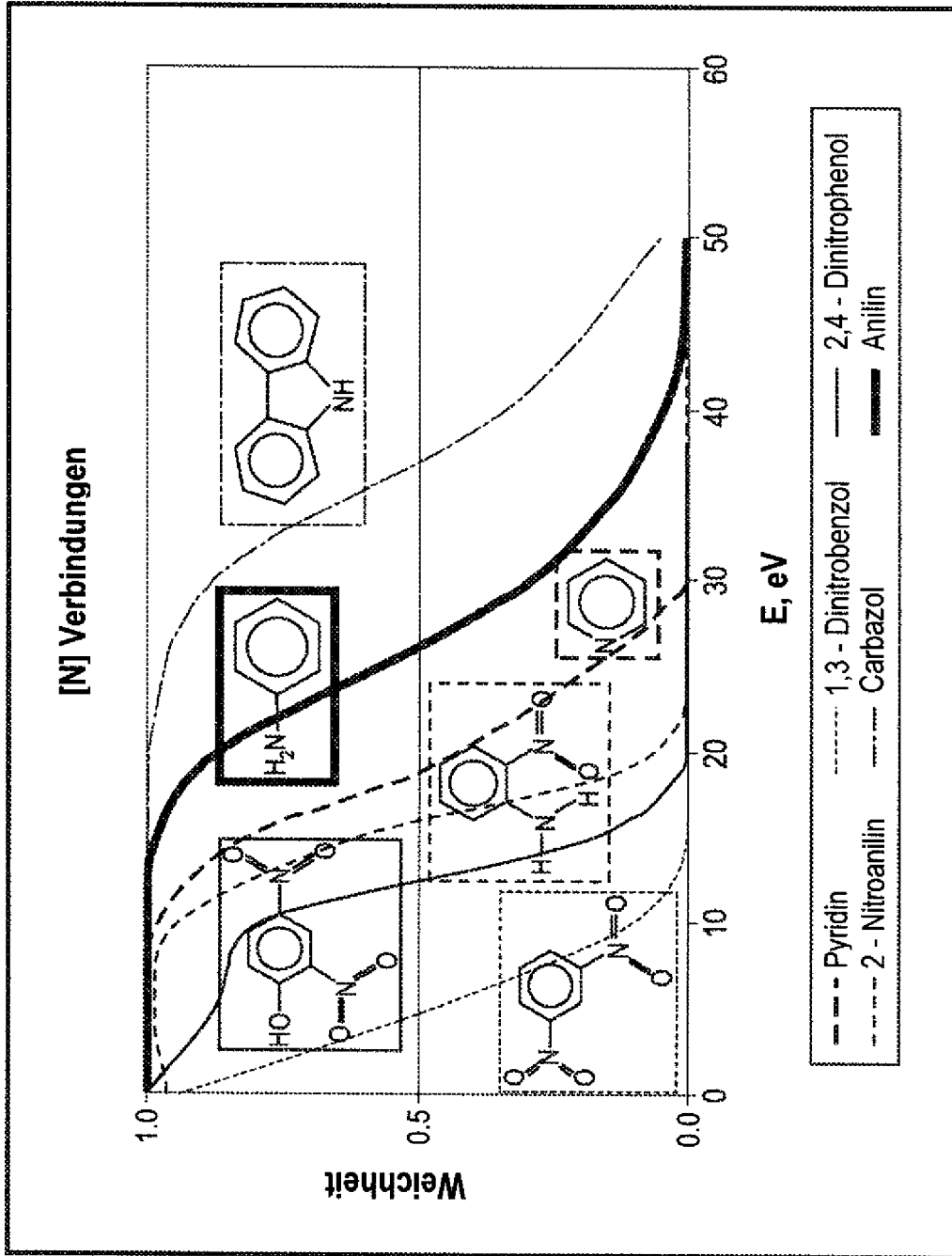


FIG. 9

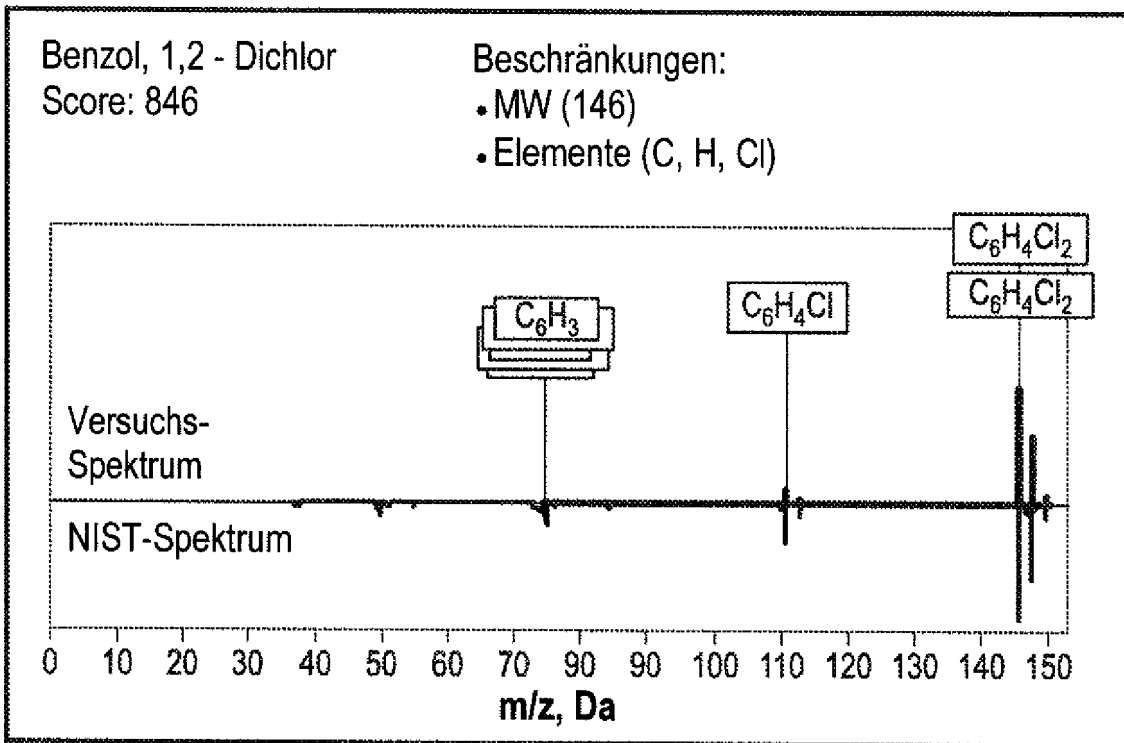


FIG. 10A

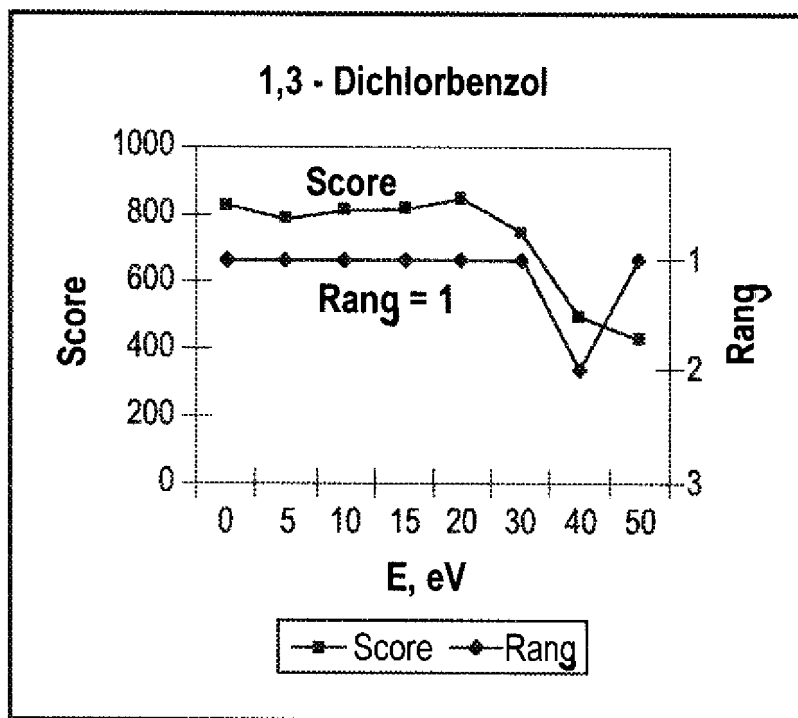


FIG. 10B

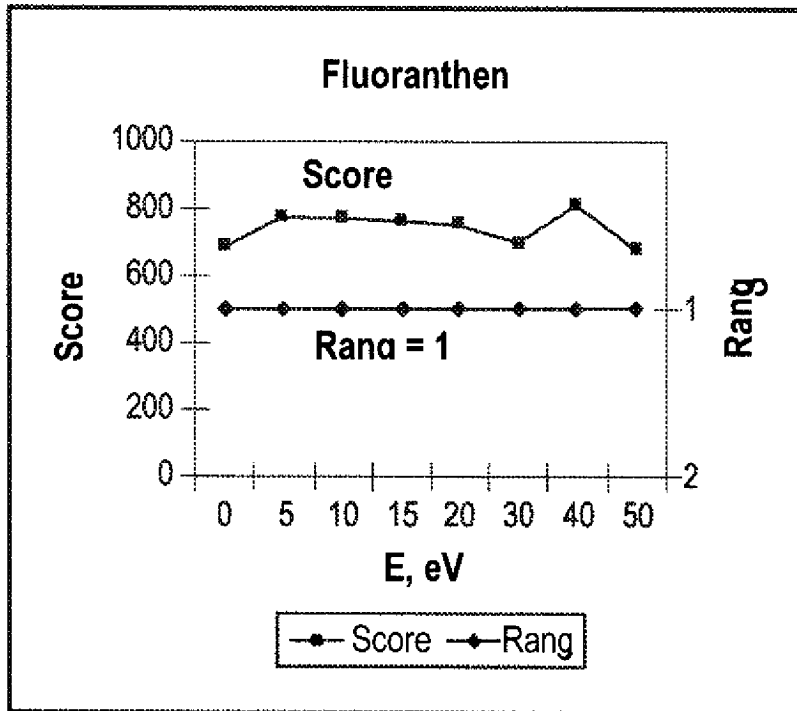


FIG. 10C

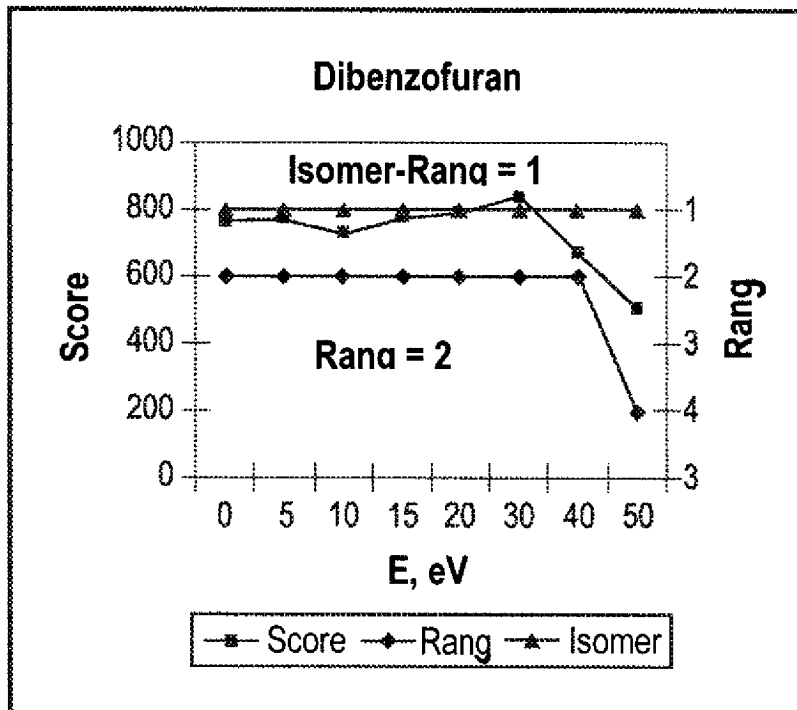


FIG. 10D

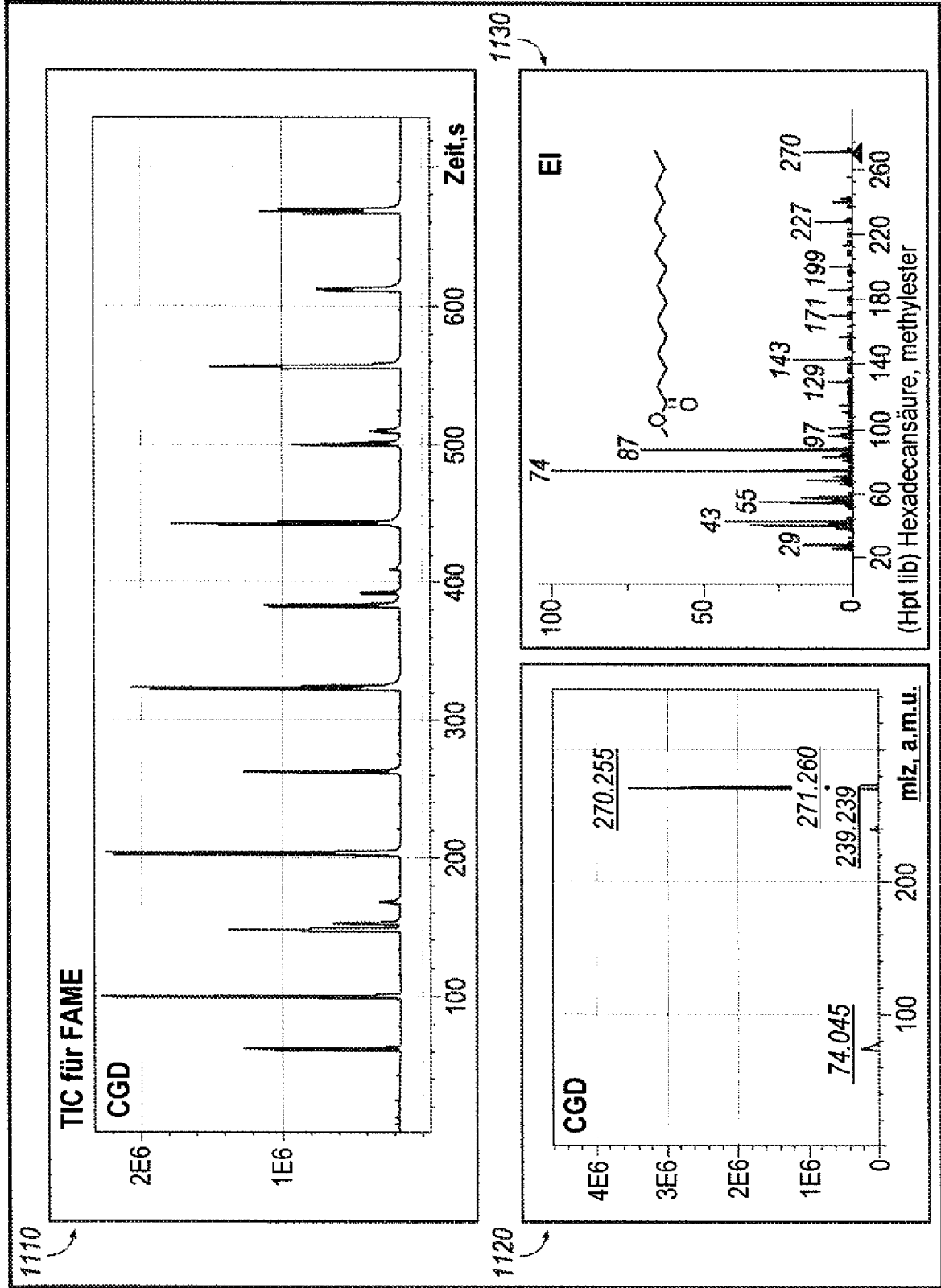


FIG. 11

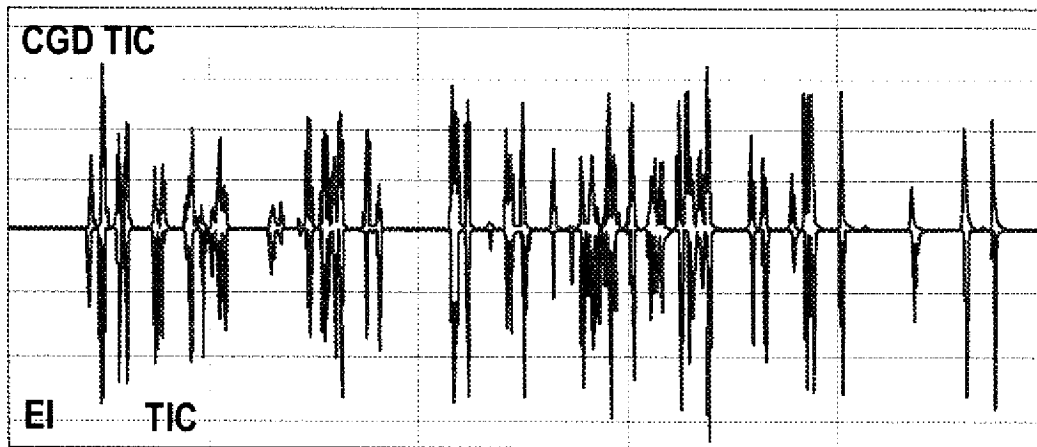


FIG. 12A

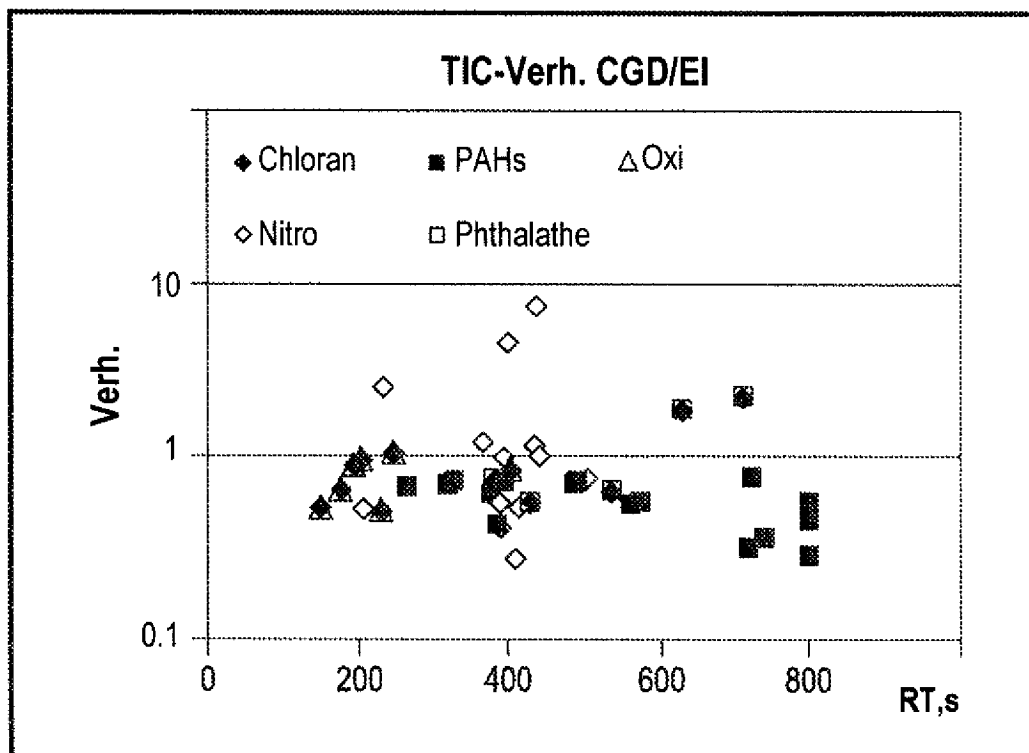


FIG. 12B

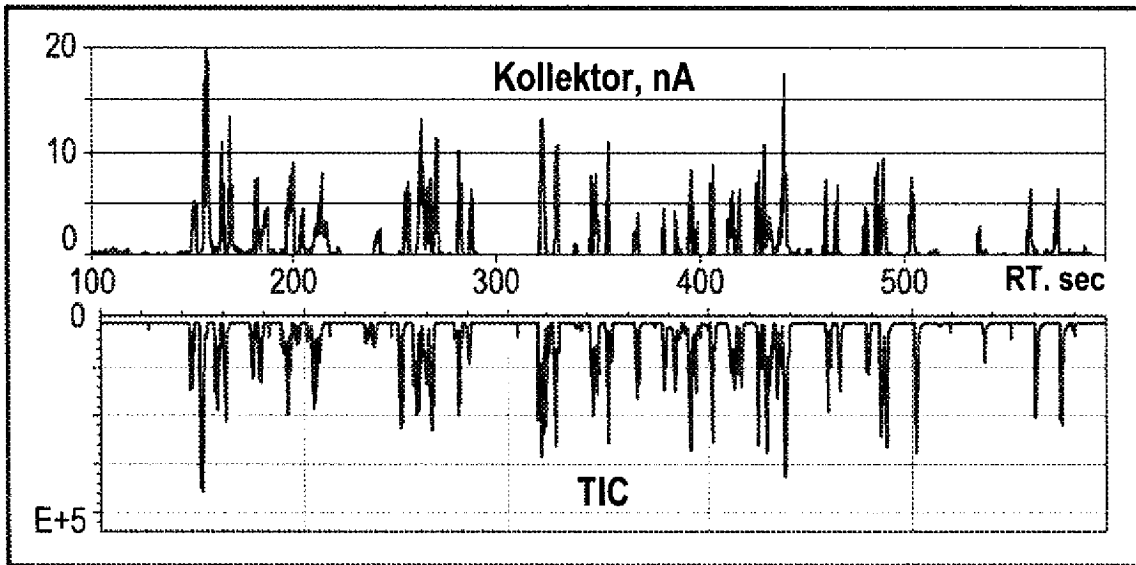


FIG. 12C

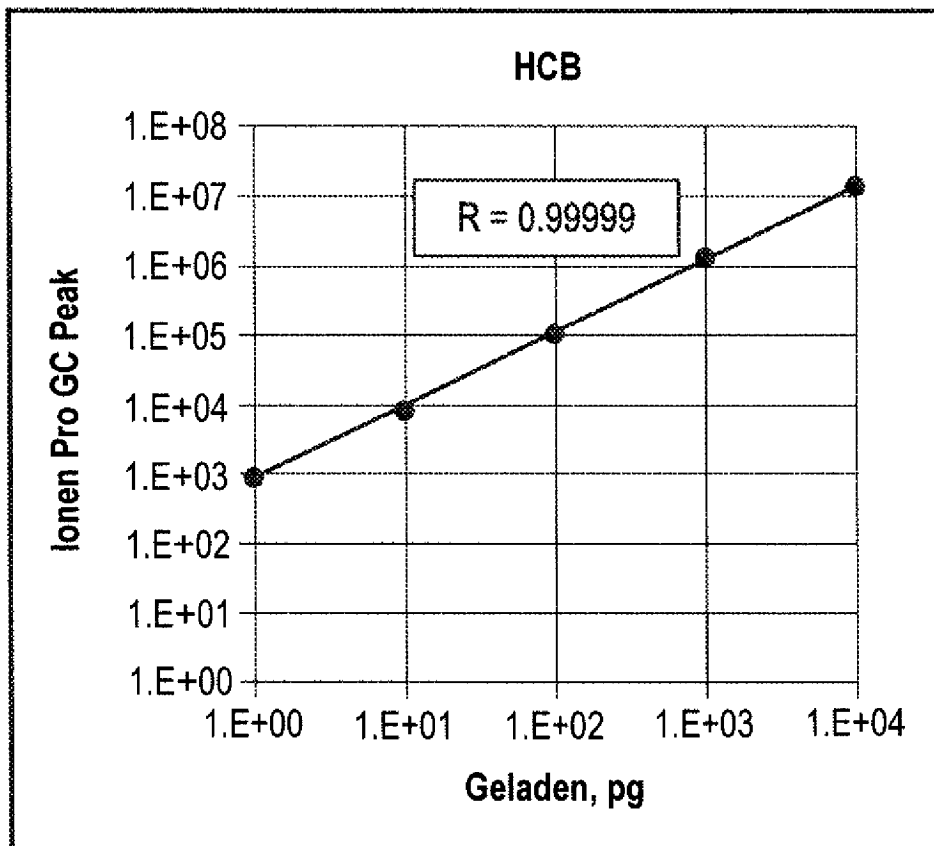


FIG. 13

Methode	Weich	Gleichförm. ionisation	Wahrh. Quantitativ, Linear, Keine Unterdr.	Flüchtigk.- Bereich	Identifikation über Fragmentbibl.
1401 ESI, APCI	Ja	Nein	Nein	Beide	Nein
1402 MALDI	Ja	Nein	Nein	Nichtfl.	Nein
1403 LC-APPI	Einige	Nein	Nein	Beide	Nein
1404 EI	Nein	Ja	Ja	Halbfl.	Ja
1405 CI	Einige	Nein	Nein	Halbfl.	Nein
1406 FI	Einige	Nein	Nein	Beide	Nein
1407 Cold-EI	Einige	Ja	Ja	Halbfl.	Einige
1408 GC-PI/PPI	Einige	Nein	Nein	Halbfl.	Nein
1409 GD direkt	Nein	Einige	Einige	Halbfl.	Nein
1410 GD chem	Einige	Nein	Nein	Halbfl.	Nein
1411 CGD	Ja	Ja	Ja	Halbfl.	Ja

FIG. 14

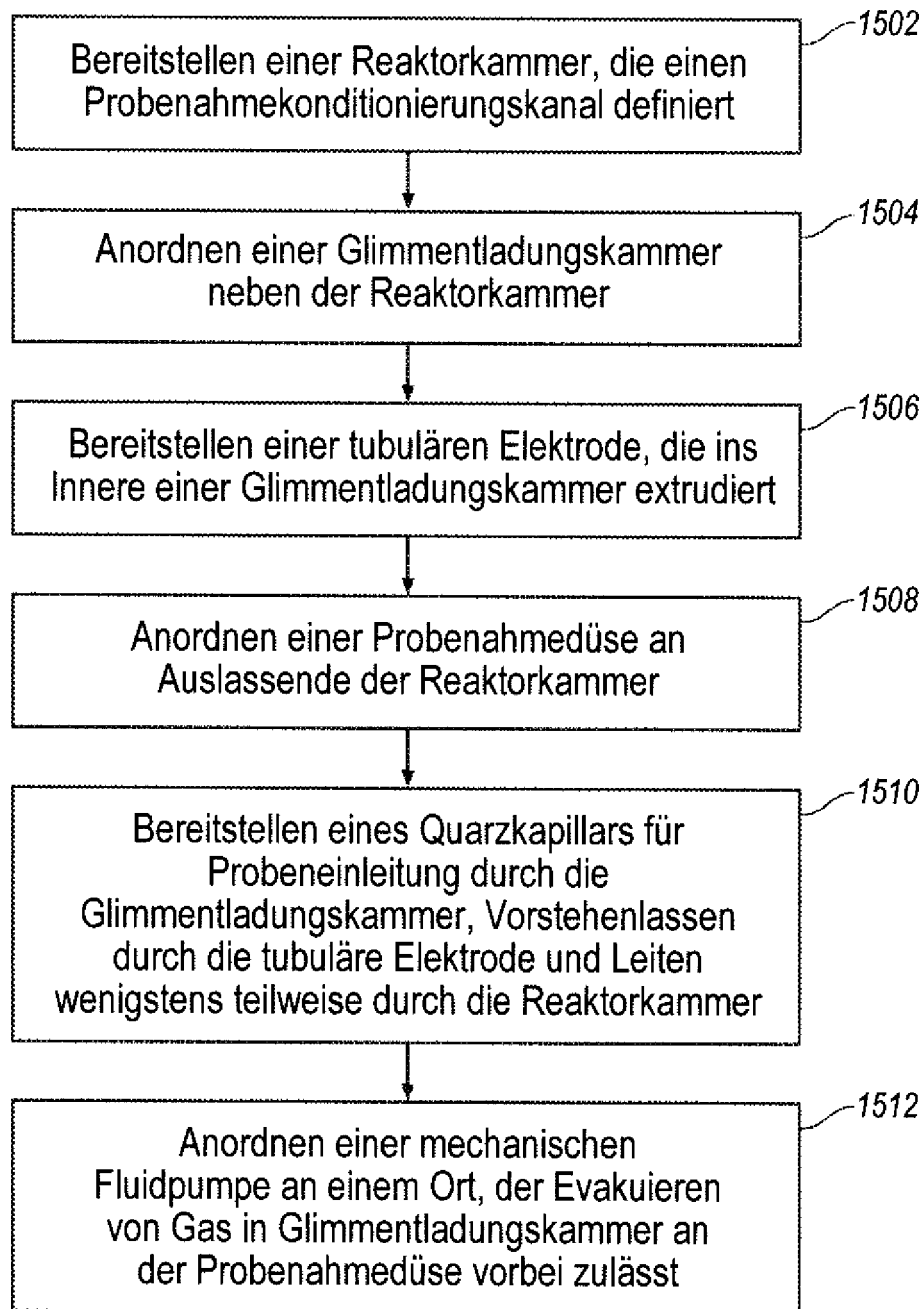


FIG. 15

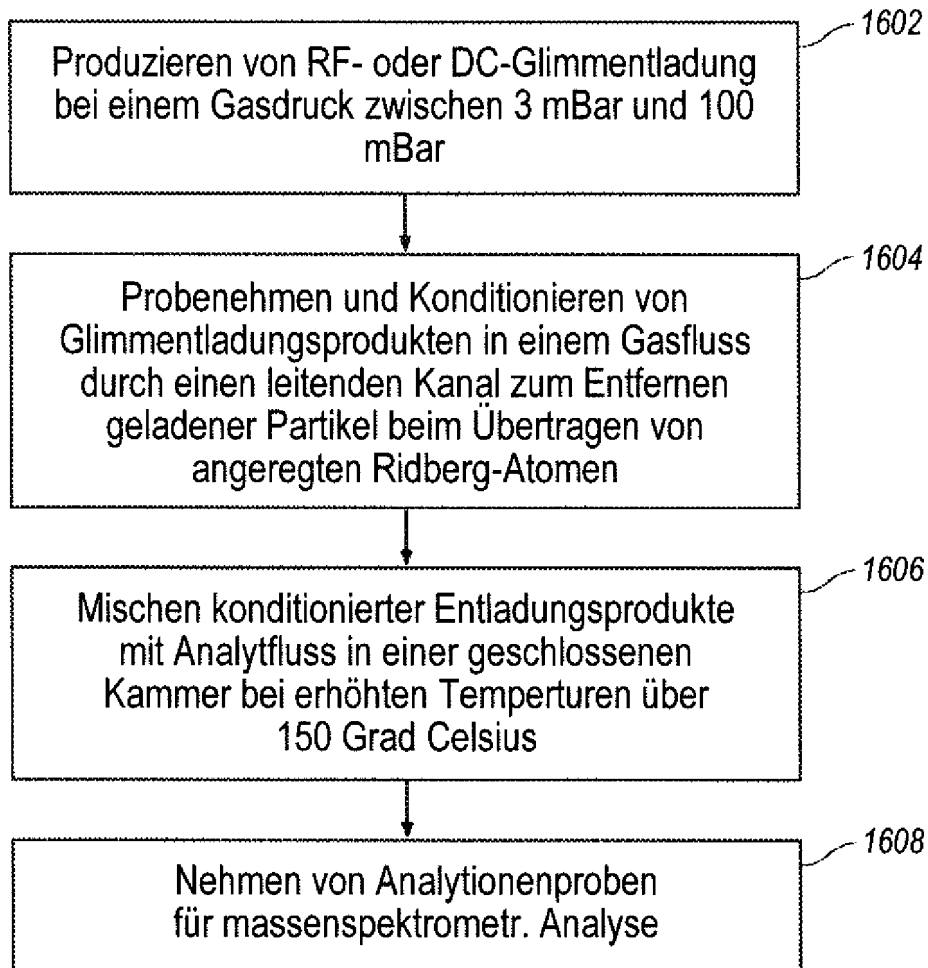


FIG. 16