(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2004-535043
(P2004-535043A)
(43)公表日　平成16年11月18日(2004.11.18)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
H01J 49/40	H01J 49/40		
G01N 27/62	G01N 27/62	D	
	G01N 27/62	K	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 66 頁）

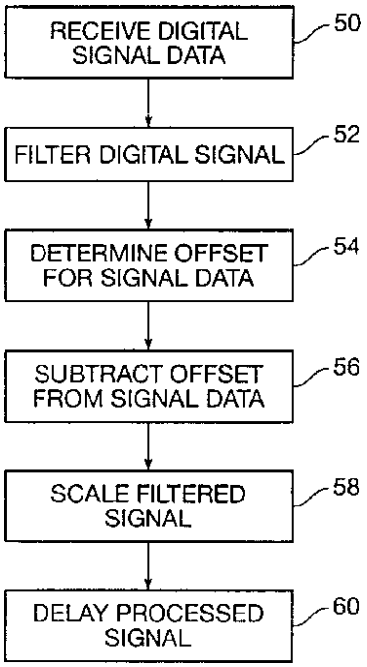
(21)出願番号	特願2003-512668(P2003-512668)
(86)(22)出願日	平成14年7月10日(2002.7.10)
(85)翻訳文提出日	平成16年1月13日(2004.1.13)
(86)国際出願番号	PCT/US2002/021951
(87)国際公開番号	WO2003/006949
(87)国際公開日	平成15年1月23日(2003.1.23)
(31)優先権主張番号	60/305,427
(32)優先日	平成13年7月13日(2001.7.13)
(33)優先権主張国	米国(US)

(71)出願人　501438670
シファーゲン　バイオシステムズ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４５５５，　フレモント，　ダンバートン　サークル　６６１１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】時間依存デジタル信号の信号スケーリングプロセス

(57)【要約】
時間依存信号データを処理する方法が開示される。時間依存信号データは、メモリに受信される。時間依存信号データは、時間依存信号を表す。時間依存信号データは、イオンの飛行時間値、または、イオンの飛行時間値から導出された値の代表値を含む。時間依存信号データは、時間依存スケーリング関数を用いてスケーリングされる。本発明による方法は、時間依存信号データをデジタル処理する方法であって、（ａ）メモリで該時間依存信号データを受けるステップであって、該時間依存信号データは、時間依存信号を表わし、該時間依存信号データは、イオンの飛行時間値またはイオンの飛行時間値から導出される値の表現を含む、ステップと、（ｂ）該時間依存信号データを時間依存スケーリング関数でスケーリングするステップとを包含する。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
時間依存信号データをデジタル処理する方法であって、
（ａ）メモリで該時間依存信号データを受けるステップであって、該時間依存信号データは、時間依存信号を表わし、該時間依存信号データは、イオンの飛行時間値またはイオンの飛行時間値から導出される値の表現を含む、ステップと、
（ｂ）該時間依存信号データを時間依存スケーリング関数でスケーリングするステップとを包含する、方法。
【請求項２】
前記方法は、（ａ）の前に、前記時間依存信号データを発生させるために前記時間依存信号をデジタル化するステップをさらに包含する、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記方法は、（ａ）の前に、飛行時間質量スペクトロメータを利用して、前記時間依存信号を発生させるステップをさらに包含する、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記スケーリング関数は、時間に比例する、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記スケーリング関数は、時間の２乗に比例する、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記スケーリング関数は、時間の３乗に比例する、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記スケーリング関数は、ステップ関数を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記時間依存スケーリング関数は、信号帯域幅に基づく、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記時間依存信号は、飛行時間質量スペクトロメータによって発生され、前記時間依存信号データは、異なる飛行時間値または飛行時間値から導出される値にそれぞれ関連するピークのセットを含み、前記時間依存スケーリング関数は、該飛行時間値または飛行時間値から導出される値のピークの期待幅を用いて、該ピークのセットの該ピークをスケーリングする、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
前記時間依存信号は、飛行時間質量スペクトロメータによって発生され、前期時間依存信号データは、異なる飛行時間値または飛行時間値から導出される値にそれぞれ関連するピークのセットを含み、前記時間依存スケーリング関数は、該飛行時間値または飛行時間値から導出される値のピークの計測幅を用いて、該ピークのセットの該ピークをスケーリングする、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記時間依存信号は、低下する変換効率を増加する質量対電荷比の関数として示すイオン検知器を備える飛行時間質量スペクトロメータからのものであり、前記時間依存スケーリング関数は、該変換効率に基づく、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
時間依存信号は、質量スペクトロメータによって発生され、該質量スペクトロメータは、レーザー脱離／イオン化質量スペクトロメータである、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
前記時間依存信号データからオフセットを決定および差し引きするステップをさらに包含する、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
前記時間依存信号データからオフセットを決定および差し引きするステップであって、オフセットを決定および差し引きするステップは、（ｂ）の前に実行される、ステップをさらに包含する、請求項１に記載の方法。

【請求項１５】
前記データを時間依存帯域幅を有するフィルタでデジタルフィルタリングするステップをさらに包含する、請求項１に記載の方法。
【請求項１６】
前記時間依存信号データからオフセットを決定および差し引きするステップであって、該オフセットを決定するステップは、該時間依存信号が計測される期間の最後の５０％以下の該時間依存信号データのみを解析するステップを含む、ステップをさらに包含する、請求項１に記載の方法。
【請求項１７】
前記データをフィルタでデジタルフィルタリングするステップであって、該フィルタの係数は、ガウス関数に基づく、請求項１に記載の方法。
【請求項１８】
前記時間依存信号データをデジタルフィルタリングするステップであって、該デジタルフィルタリングするステップは、
（ｉ）第１の帯域幅を有する第１のフィルタを利用して、フィルタリングされたデータの第１のサブセットを発生させるステップと、
（ｉｉ）第２の帯域幅を有する第２のフィルタを利用して、フィルタリングされたデータの第２のサブセットを発生させるステップと
を包含する、ステップ
をさらに包含する、請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
コンピュータ読み出し可能媒体であって、
（ａ）メモリで時間依存信号データを受けるためのコードであって、該時間依存信号データは、時間依存信号を表わし、該時間依存信号データは、イオンの飛行時間値またはイオンの飛行時間値から導出される値の表現を含む、コードと、
（ｂ）該時間依存信号データを時間依存スケーリング関数でスケーリングするコードと
を含む、コンピュータ読み出し可能媒体。
【請求項２０】
前記スケーリング関数は、時間に比例する、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。
【請求項２１】
前記スケーリング関数は、時間の２乗に比例する、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。
【請求項２２】
前記スケーリング関数は、時間の３乗に比例する、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。
【請求項２３】
前記スケーリング関数は、ステップ関数を含む、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。
【請求項２４】
前記時間依存スケーリング関数は、信号帯域幅に基づく、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。
【請求項２５】
前記時間依存信号は、飛行時間質量スペクトロメータによって発生され、前記時間依存信号データは、異なる飛行時間値または飛行時間値から導出される値にそれぞれ関連するピークのセットを含み、前記時間依存スケーリング関数は、該飛行時間値または飛行時間値から導出される値のピークの期待幅を用いて、該ピークのセットの該ピークをスケーリングする、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。
【請求項２６】
前記時間依存信号は、飛行時間質量スペクトロメータによって発生され、前記時間依存信

号データは、異なる飛行時間値または飛行時間値から導出される値にそれぞれ関連するピークのセットを含み、前記時間依存スケーリング関数は、該飛行時間値または飛行時間値から導出される値のピークの計測幅を用いて、該ピークのセットの該ピークをスケーリングする、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。

【請求項２７】

前記時間依存信号は、低下する変換効率を増加する質量対電荷比の関数として示すイオン検知器を備える飛行時間質量スペクトロメータからのものであり、前記時間依存スケーリング関数は、該変換効率に基づく、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。

【請求項２８】

時間依存信号は、質量スペクトロメータによって発生され、該質量スペクトロメータは、レーザー脱離／イオン化質量スペクトロメータである、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。

【請求項２９】

前記時間依存信号データからオフセットを決定および差し引きするためのコードをさらに含む、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。

【請求項３０】

前記データを時間依存帯域幅を有するフィルタでデジタルフィルタリングするためのコードをさらに含む、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。

【請求項３１】

前記時間依存信号データからオフセットを決定および差し引きするためのコードであって、該オフセットを決定するためのコードは、該時間依存信号が計測される期間の最後の５０％以下の該時間依存信号データのみを解析するためのコードを含む、ステップをさらに包含する、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。

【請求項３２】

フィルタで前記データをデジタルフィルタリングするためのコードであって、該フィルタの係数は、ガウス関数に基づく、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。

【請求項３３】

前記時間依存信号データをデジタルフィルタリングするためのコードであって、該デジタルフィルタリングするためのコードは、

（ｉ）第１の帯域幅を有する第１のフィルタを利用して、フィルタリングされたデータの第１のサブセットを発生させるためのコードと、

（ｉｉ）第２の帯域幅を有する第２のフィルタを利用して、フィルタリングされたデータの第２のサブセットを発生させるためのコードと

を含む、コードと

をさらに含む、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。

【請求項３４】

質量スペクトロメータシステムであって、

（ａ）イオンを発生させるイオン化ソースと、

（ｂ）イオン検知器へ向かう静電界を利用して、該イオン化ソースからイオンを受け取り、該イオンに焦点を合わせて加速させる、質量分析器と、

（ｃ）該イオンを検知し、かつ、時間依存信号を発生させる検知表面を有するイオン検知器と、

（ｄ）該時間依存信号を該イオン検知器から時間依存信号データへ変換するように適応されたデジタル変換器と、

（ｅ）メモリを備えるデジタルコンピュータであって、該デジタルコンピュータは、

（ｉ）該メモリで該時間依存信号データを受けるステップであって、時間依存信号は、該イオンの飛行時間値または該イオンの飛行時間から導出される値の表現を含む、ステップと、

（ｉｉ）該時間依存信号データを時間依存スケーリング関数でスケーリングするステップと

に従って、該時間依存信号データを処理するように構成される、デジタルコンピュータとを備える、質量スペクトロメータシステム。
【請求項３５】
前記質量スペクトロメータシステムは、飛行時間質量スペクトロメータを備える、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項３６】
前記スケーリング関数は、時間に比例する、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項３７】
前記スケーリング関数は、時間の２乗に比例する、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項３８】
前記スケーリング関数は、時間の３乗に比例する、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項３９】
前記スケーリング関数は、少なくとも１つのステップでステップ的に増加させる、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項４０】
前記時間依存スケーリング関数は、信号帯域幅に基づく、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項４１】
前記時間依存信号は、飛行時間質量スペクトロメータによって発生され、前記時間依存信号データは、異なる飛行時間値または飛行時間値から導出される値にそれぞれ関連するピークのセットを含み、前記時間依存スケーリング関数は、該飛行時間値または飛行時間値から導出される値のピークの期待幅を用いて、該ピークのセットの該ピークをスケーリングする、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項４２】
前記時間依存信号は、飛行時間質量スペクトロメータによって発生され、前期時間依存信号データは、異なる飛行時間値または飛行時間値から導出される値にそれぞれ関連するピークのセットを含み、前記時間依存スケーリング関数は、該飛行時間値または飛行時間値から導出される値のピークの計測幅を用いて、該ピークのセットの該ピークをスケーリングする、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項４３】
前記イオン検知器は、低下する変換効率を増加する質量対電荷比の関数として示し、前記時間依存スケーリング関数は、該変換効率に基づく、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項４４】
前記質量スペクトロメータシステムは、レーザー脱離／イオン化質量スペクトロメータを備える、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項４５】
前記デジタルコンピュータは、前記時間依存信号データからオフセットを決定および差し引きするステップに従って、前記時間依存信号データを処理するようにさらに構成される、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項４６】
前記オフセットを決定するステップは、該時間依存信号が計測される期間の最後の５０％以下の該時間依存信号データのみを解析するステップを包含する、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項４７】
前記デジタルコンピュータは、前記データを時間依存帯域幅を有するフィルタでデジタルフィルタリングするステップに従って、前期時間依存信号データを処理するようにさらに

構成される、請求項１に記載の質量スペクトロメータシステム。
【請求項４８】
時間依存帯域幅を有するフィルタを利用して、前記データをデジタルにフィルタリングするステップは、
（ｉ）第１の帯域幅を有する第１のフィルタを利用して、フィルタリングされたデータの第１のサブセットを発生させるステップと、
（ｉｉ）第２の帯域幅を有する第２のフィルタを利用して、フィルタリングされたデータの第２のサブセットを発生させるステップと
を包含する、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体、
前記デジタルコンピュータは、フィルタを利用して、前記データをデジタルにフィルタリングするステップに従って、前記時間依存信号データを処理するようにさらに構成され、該フィルタの係数は、ガウス関数に基づく、請求項１に記載のコンピュータ読み出し可能媒体。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本願は、２００１年７月１３日に出願された仮出願第６０／３０５，４２７号による優先権を主張し、この開示は、全ての目的のために本明細書中に全体的に参考として援用される。
【背景技術】
【０００２】
（発明の背景）
飛行時間型質量分析（ＴＯＦＭＳ）は、あるイオンが、定常最終速度にまで加速された後に決まった距離を移動するためにかかる時間を測定することによってイオンの質量対電荷比（ｍ／ｚ）を決定する分析プロセスである。飛行時間型質量スペクトロメータには２つの基本的なタイプがある。イオンを定常最終モーメントにまで加速するタイプとイオンを定常最終エネルギーにまで加速するタイプである。種々の基本的な性能パラメータのため、定常エネルギーのＴＯＦシステムが好ましい。
【０００３】
図１Ａは、公知の定常運動エネルギーのＴＯＦ質量スペクトロメータを示す。イオンは、イオン源と一般に言われる領域で生成される。質量Ｍ１およびＭ２である２つのイオンは、図１Ａに示されるように生成される。リペラレンズ１０とグランドアパーチャ１１との間の電位差によって生成される一様な電界は、距離ｓを経てイオンＭ１およびＭ２を加速する。イオンは、加速後、グランドアパーチャ１１を通過して、イオンドリフト領域に入り、ここで、イオンはイオン検出器１２にぶつかる前に定常最終速度で距離ｘを移動する。
【０００４】
イオンの飛行時間は、質量対電荷比の値を計算するために測定され得る。例えば、図１Ａを参照すると、イオン光学アセンブリ内で、加速する電界（Ｅ）は、加速距離ｓ間に印加される、２つのレンズエレメント（１０および１１）の間の電位差（Ｖ）になるように得られる（Ｅ＝Ｖ／ｓ）。
【０００５】
式（１）は、電荷ｚを有するイオン$Ｍ_{1}$の最終速度（ｖ）を定義する。イオン$Ｍ_{2}$の最終速度は同様の方法で決定される。
【０００６】
【数１】

$$v=\left(\frac{2sEz}{M_1}\right)^{1/2} \qquad (1)$$

式（１）を反転し、距離ｓの収量の式（２）に関して統合すると、式（２）は、加速領域（ｔ$_s$）においてイオンＭ$_1$によって費やされる時間を表す。

【０００７】

【数２】

$$t_s=\left(\frac{M_1}{2Esz}\right)^{1/2}(2s) \qquad (2)$$

次に、イオンＭ$_1$（ｔ$_1$）の総飛行時間が、距離ｘ（イオンドリフト領域）に沿って飛行中にかかる時間にｔ$_s$を追加することによって導出される。時間ｔ$_s$は、式（３）に示されるように、自由飛行距離ｘの長さと１／ｖとの積に等しい。

【０００８】

【数３】

$$t_t=\left(\frac{M_1}{2Esz}\right)^{\frac{1}{2}}(2s+x)^2 \qquad (3)$$

Ｍ$_1$／ｚの項で式（３）を再整理すると式（４）をもたらす。

【０００９】

【数４】

$$\frac{M_1}{z}=\frac{2t_t^2Es}{(2s+x)^2} \qquad (4)$$

全てのＴＯＦＭＳシステムに関して、Ｅ、ｓ、およびｘは、分析中、意図的に一定のままにされ、従って式（４）は、式（５）に帰着され得る。

【００１０】

【数５】

$$\frac{M_1}{z}=kt_t^2 \qquad (5)$$

式（１）～（５）は、全てのイオンが同時に同じ場所で生成され、加速する前に初速度がないと仮定することによってＴＯＦＭＳプロセスを簡略化する。通常は、これは事実ではなく、多くの場合、生成時間、独自の場所、および初速度（初期エネルギーとも言われる）の変化量が、しばしば、所与のｍ／ｚ集団の様々なイオンに対して示される。このような変化量は、最終的に、機器の質量分解能を制限する。質量分解能は、一般に、ｍ／ｚの微小な差を決定するための性能として定義される。

【００１１】

ＴＯＦＭＳシステムに関して、質量分解能Ｒは、式（６）によって数学的に定義される。ｄｍおよびｄｔは、観測された信号の質量の半値全幅または時間の半値全幅になる。

【００１２】

【数６】

$$R=\frac{m}{dm}=\frac{T}{2dt} \qquad (6)$$

最終的に、質量分解能を制限するファクタは、イオン化手段、イオン化ソースのジオメト

リ、ＴＯＦ質量スペクトロメータのジオメトリおよび安定性、ならびに、サンプルの性質に影響される。ＴＯＦ質量スペクトロメータの質量分解能を向上するために様々な方法が適応された。

【００１３】

図１ＢはＴＯＦ質量スペクトロメータの別の例を示す。図１Ｂに示されるＴＯＦ質量スペクトロメータは、直交抽出デバイスである。デバイスにおいて、イオンは、イオン源２０から発生され、ＲＦイオンガイド２１を経てリペラレンズ２２に導かれる。リペラレンズ２２、抽出レンズ２９、およびグランドアパーチャ２８の間に生成される一様な電界は、イオンを加速する。加速後、イオンは、グランドアパーチャ２８を通過して、パス３５に沿ってイオンドリフト領域に入り、ここで、リフレクトロン２７を経て移動する。リフレクトロン２７は、イオンエネルギー広がりを狭めるように機能し、次に、検出器２６にイオンを向け直す。

【００１４】

イオン検出器２６の出力信号は、アナログ信号であり得、次に、デジタル信号に変換される。例えば、時間間隔記録デバイス（例えば、時間－デジタルコンバータ（ＴＤＣ））を用いてアナログ－デジタル変換がなされ得る。例えば、検出器２６は、イオンが検出表面に当たるときに、高速時間－デジタルコンバータ（ＴＤＣ）２４に信号を出力する。ＴＤＣ２４は、ステージ２５において、検出器２６からのアナログ信号をソフトウェアプロセシングに適したデジタル情報に変換する。ＴＤＣ２４は、検出器２６が所定の閾値を超える信号を出力するときに、信号インパルスを記録する。ＨＶパルサー２３は、リペラレンズ２２がイオンを加速し始めるときに、イオン検出サイクルのスタートをＴＤＣ２４に知らせる。

【００１５】

既知のシステムは、デジタル化より前に検出器２６の出力信号における利得を提供するための手段を用いる。このような利得は、電子収量（ｅｌｅｃｔｒｏｍｉｓｓｉｖｅ）検出器表面にぶつかる以前に一次イオンから二次生成物または一次イオンから二次電子への変換によって提供される。一次イオンは、表面誘発解離のメカニズムを経て二次生成物に変換され、イオンおよび中性フラグメント、および／または、固体表面の高速イオン衝突を生じ、スパッタ生成物を生成する。一次イオンはまた、低仕事ポテンシャルの金属にぶつけるように一次イオンを方向付けることによって二次電子に変換され得、最終的に低エネルギー電子を放出する。その結果、これらの二次生成物は、電子収量デバイスにぶつかるように方向付けられ、二次、三次、四次等の電子の生成によって提供される増幅カスケード（ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｃａｓｃａｄｅ）を生成する。

【００１６】

検出器２６から出力信号を生成する確率は、飛行時間が増加する（またはｍ／ｚ値が増加する）と共に減少する。図２に示されるように、イオンｍ／ｚが増加する場合、イオンから電子への変換確率は減少する。

【００１７】

イオンが高速度であれば、なお検出器により検出されやすくなる。高ｍ／ｚ値のイオンは、低ｍ／ｚ値のイオンよりもより大きい質量およびより低い速度を有する。その結果、高ｍ／ｚ値のイオンは、検出器で電子などの二次荷電粒子を生じる確率が低くなり、低ｍ／ｚ値のイオンよりも検出器によって検出される確率が低くなる。例えば、図２は、２つの異なる運動エネルギーレベル（５０ＫｅＶ（線３０）および２５ＫｅＶ（線３１））における様々な質量対電荷比値（ｍ／ｚ）のイオンに対するイオンから電子への変換確率を示す。図２に示されるように、より高い運動エネルギーのイオン（線３０）は、より低い運動エネルギーのイオン（線３１）よりも電子を生成する確率が高い。

【００１８】

さらに、イオンは、より長い時間、飛行のままでいると、検出器に到達する確率がより低くなる。高ｍ／ｚ値のイオンは、より大きい質量を有し、低ｍ／ｚ値のイオンよりも検出器に到達するまで、より長い時間がかかる。高ｍ／ｚ値のイオンが、低ｍ／ｚ値のイオン

よりも長い時間、飛行のままでいるので、イオンが検出器に到達し得ない確率がますます大きくなる。従って、イオンを検出器まで運搬する確率は、イオンのｍ／ｚ値が増すにつれて減少する。減少した確率により、イオンが検出器に達する可能性がすべて同じである場合よりも、多くの場合、高ｍ／ｚ値における質量スペクトル信号のピークはより短くなる。

【００１９】

さらに、ＴＯＦ質量スペクトルにおいて、実験によるデータは、飛行時間値（およびｍ／ｚ値）が増加すると共にピークが広くなる傾向があることを指し示す。ファクタの数は、所与のｍ／ｚ値のイオンの初速度における差、イオンの初期の空間的分布における差、分析物の化学組成物におけるわずかな差などを含むピーク幅の増大をもたらす。イオンがより長い時間、飛行状態である場合、例えば初速度の分布といったファクタが質量スペクトル信号において、より広い飛行時間分布になるという明白な結果になり得ることが考えられる。補正されないままであると、質量スペクトル信号において生じるピークは、全ピーク領域において、実質的に、分析物のイオンの数が各ピークに対して検出された数と同数であったとしても、質量スペクトル信号の始まりよりも質量スペクトル信号の終わりの方がより短く、かつ、より広くなる。

【００２０】

要するに、質量スペクトルにおけるピークは、高ｍ／ｚ値において短くて広くなり、低ｍ／ｚ値において高くて狭くなり得る。このピーク形状の視覚的な分布は、質量スペクトル信号を分析する際の重大なステップの１つが、質量スペクトル信号の見込みのある分析物イオンのピークを識別することであるため、問題であり得る。質量スペクトル信号の始まりであるより狭くて長いピークは、質量スペクトル信号の視覚表示および見ている人の目に著しく目立つ傾向にある。視覚表示は、高ｍ／ｚのピークを形成するイオンが、例え、これらのピークの領域が、質量スペクトル信号の始まりにあるより長くて狭いピークを形成するイオンと実質的に同数で検出されたということを示したとしても、より高いｍ／ｚ値のピークは存在しないという印象を与える。ピーク、ついては高ｍ／ｚ値の分析物は識別され得ないということが起こり得る。

【００２１】

「ピークピッキング」アルゴリズムは、質量スペクトル信号の終わりにおいて、より短く広いピークを識別することができなくなり得る。「ピークピッキング」アルゴリズムは、自動的に、例えば最小信号対ノイズ比といった所定の基準を用いて質量スペクトル信号のピークを識別し得る。より短くて広いピークは、ノイズが混ざっており、その結果、ピークピッキングアルゴリズムが潜在的な重要性のピークを検出することを困難にさせ得る。自動化されたピークピッキングアルゴリズムが望まれるが、例えば、短い飛行時間値における高強度で狭いピークおよび長い飛行時間値における低強度で広いピークに対して共にうまく作用するようなアルゴリズムの最適化は困難である。

【００２２】

これらの問題の目的では、明確に限定されるピーク（特に、高ｍ／ｚ値のピーク）を有する質量スペクトル信号データを発生させることが望まれ、これにより、ピークはユーザまたはアルゴリズムによってより簡単に識別され得る。

【００２３】

本発明の実施形態は、これらの問題および他の問題を解決する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【００２４】

（発明の要旨）

本発明の実施形態は、検出器からのイオンの質量－電荷比の値を示す信号を処理する方法に関する。本発明の他の実施形態は、コンピュータ読み出し媒体および質量スペクトロメータに関する。

【００２５】

本発明のある実施形態は、時間依存信号データをデジタル処理する方法であって、（ａ）メモリで時間依存信号データを受けるステップであって、時間依存信号データは、時間依存信号を表わし、時間依存信号データは、イオンの飛行時間値またはイオンの飛行時間値から導出される値の表現を含む、ステップと、（ｂ）時間依存信号データを時間依存スケーリング関数でスケーリングするステップとを包含する、方法に関する。

【００２６】

本発明の別の実施形態は、コンピュータ読み出し可能媒体であって、（ａ）メモリで時間依存信号データを受けるためのコードであって、時間依存信号データは、時間依存信号を表わし、時間依存信号データは、イオンの飛行時間値またはイオンの飛行時間値から導出される値の表現を含む、コードと、（ｂ）時間依存信号データを時間依存スケーリング関数でスケーリングするコードとを含む、コンピュータ読み出し可能媒体に関する。

【００２７】

本発明の別の実施形態は、質量スペクトロメータシステムであって、（ａ）イオンを発生させるイオン化ソースと、（ｂ）イオン検知器へ向かう静電界を利用して、イオン化ソースからイオンを受け取り、イオンに焦点を合わせて加速させる、質量分析器と、（ｃ）イオンを検知し、かつ、時間依存信号を発生させる検知表面を有するイオン検知器と、（ｄ）時間依存信号をイオン検知器から時間依存信号データへ変換するように適応されたデジタル変換器と、（ｅ）メモリを備えるデジタルコンピュータであって、デジタルコンピュータは、（ｉ）メモリで時間依存信号データを受けるステップであって、時間依存信号は、イオンの飛行時間値またはイオンの飛行時間から導出される値の表現を含む、ステップと、（ｉｉ）時間依存信号データを時間依存スケーリング関数でスケーリングするステップとに従って、時間依存信号データを処理するように構成される、デジタルコンピュータとを備える、質量スペクトロメータシステムに関する。

【００２８】

本発明のこれらのおよび他の実施形態は、さらに詳細に以下で説明される。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２９】

（詳細な説明）

上記されたように、典型的な飛行時間質量スペクトロメータのイオンの全体の検出効率は、イオンの分子量が増加するにつれて、一般的に減少する。結果的に、所定量の低分子量イオンは、同数のより高い分子量を有するイオンと比較すると、より強い検出信号を発生する。また、上記されたように、イオンが検出器に到達する確率は、ｍ／ｚ値が増加すると減少する。これらの問題に加えて、検体イオンピークを分かりにくくし得る生の質量スペクトル信号データには、かなりの量のノイズが存在する。

【００３０】

ＴＯＦＭＳにおいて様々な質量‐電荷比の値（ｍ／ｚ）で信号をスケーリングする、および、好ましくはフィルタリングするスケーリングスキームおよびフィルタリングスキームを提供することが望ましい。低ｍ／ｚイオンでは、イオン‐電子変換効率、および、検出器への到達確率が高いので、重要なさらなるピークスケーリングをする必要性が減少する。高ｍ／ｚイオンでは、イオン‐電子変換効率、および、検出器への到達確率が低いので、さらに信号スケーリングをする必要性が生まれる。さらに、低分子量の質量分解能が保存されるべき場合、任意の付随するスケーリングは、望ましくは、任意の必要な周波数応答を減少させることなく達成される。信号データスケーリングは、好ましくは、全く関係のない高周波数ノイズを必要以上にスケーリングすることなく行われる。

【００３１】

本発明の実施形態は、これらの事項に取り組んでいる。本発明の一つの実施形態は、時間依存信号データをデジタルで処理する方法に関する。この方法は、時間依存信号データをメモリに受信することを含む。この時間依存信号データは、時間依存信号を表し得る。この時間依存信号データは、イオンの飛行時間の値、または、イオンの飛行時間の値から導出された値の代表値を含む。時間依存信号データが受信された後、時間依存信号データは

、時間依存スケーリング関数を用いてスケーリングされる。
【００３２】
「飛行時間の値から導出された値」は、飛行時間の値から派生する任意の高次の値を含む。例えば、上記されたように、質量‐電荷比の値は、飛行時間の値から導出される値である。
【００３３】
さらに、本発明のいくつかの実施について述べると、「ｍ／ｚ値」は、特定の例を示すために用いられることが多い。ｍ／ｚ値に比例する他の値（例えば、飛行時間の値）が、説明される任意の特定の発明の実施形態でｍ／ｚ値に代わって用いられてもよいことが理解される（逆も成り立つ）。例えば、以下で説明される特定の実施例は、特定のｍ／ｚの値におけるスケーリングピークを説明している。あるいは、ピークは、一つ以上の飛行時間の値でスケーリングされてもよい。
【００３４】
Ｉ．デジタル信号データを得る
本発明の実施形態は、飛行時間質量スペクトロメータ（ＴＯＦＭＳ）、ならびに、二重極型－ＴＯＦＭＳ、イオントラップ－ＴＯＦＭＳ、静電分析器－ＴＯＦＭＳおよびＴＯＦ－ＴＯＦ　ＭＳ等の様々なＴＯＦタンデムハイブリッドシステムを含む様々な質量スペクトロメータと共に用いられ得る。図３に、飛行時間質量スペクトロメータのブロック図を示す。図３の質量スペクトロメータは、パラレル抽出デバイスまたは直交抽出デバイスとして構成され得る。
【００３５】
質量スペクトロメータによって分析される物質を含むサンプルがサンプル注入システム７０から導入される。このサンプルは、固体、液体またはガスとして導入され得る。このサンプルは、イオンオプティクス７２に転送される。イオン化ソース６０によって、サンプルの一部は、イオンオプティクス７２においてイオン化ガスとなる。イオン化ソース６０は、レーザ脱離イオン化デバイス、プラズマ脱離イオン化デバイス、高速原子衝撃イオン化デバイス、電子イオン化デバイス、化学イオン化デバイスまたはエレクトロスプレーイオン化デバイスを含んでもよい。レーザ脱離デバイスは、レーザ脱離／イオン化、表面強化レーザ脱離／イオン化および／またはマトリクス支援レーザ脱離／イオン化（ＭＡＬＤＩ）を実行するように用いられてもよい。
【００３６】
レーザ脱離処理が詳細に説明されるが、任意の適切なイオン化技術が本発明の実施形態に用いられてもよい。このイオン化技術は、例えば、電子イオン化、高速電子／イオン衝撃、マトリクス支援レーザ脱離／イオン化（ＭＡＬＤＩ）、表面強化レーザ脱離／イオン化またはエレクトロスプレーイオン化を用いてもよい。これらのイオン化技術は、当該技術分野において周知である。
【００３７】
好ましい実施形態では、レーザ脱離飛行時間質量スペクトロメータが用いられる。レーザ脱離スペクトロメトリは、たんぱく質等の高分子量の物質分析に特に適している。例えば、ＭＡＬＤＩまたは表面強化レーザ脱離／イオン化処理の実用的な質量範囲は、３００，０００ドルトン以上までであり得る。さらに、レーザ脱離処理は、複雑な混合物を分析するために、および、高感度を有するように用いられ得る。さらに、ＭＡＬＤＩまたは表面強化レーザ脱離／イオン化処理等のレーザ脱離処理におけるたんぱく質の分解尤度は、多くの他の質量スペクトロメトリ処理におけるよりも低い。従って、レーザ脱離処理は、たんぱく質等の高分子量の物質を正確に特徴付けて、定量化するために用いられ得る。
【００３８】
表面強化レーザ脱離／イオン化またはＳＥＬＤＩは、特異性、選択性および感度の点に関して、ＭＡＬＤＩよりも大きな進歩を示す。ＳＥＬＤＩは、米国特許第５，７１９，０６０号（ＨｕｔｃｈｅｎｓおよびＹｉｐ）に記載されている。ＳＥＬＤＩは、脱離のための固体位相法である。この方法では、検体は、検体の捕捉および／または脱離を強化する表

面上でレーザに当てられる。

【００３９】

図５Ａ－Ｄを再び参照して、イオンオプティクス７２は、イオンを質量分析器７４へと加速する。イオンオプティクス７２は、上記のリペラーレンズおよびグラウンドアパーチャ等の静電レンズを例えば含んでもよい。質量分析器７４は、イオンをイオン検出器７６へと向ける。ＴＯＦ質量スペクトロメータでは、質量分析器７４は、イオンが加速された後にイオンが「飛行」する、自由飛行領域である。ＴＯＦ質量スペクトロメータ分析器は、線形システムを含んでもよい。この線形システムにおいて、直線的運動でイオン自由飛行が起こる。あるいは、この分析器は、反射システムを含んでもよい。このシステムでは、イオンは、静電領域のアレイによってイオンミラーまたはリフレクトロンで方向転換される。イオン検出器７６は、例えば、マイクロチャネルプレート検出器、マルチステージエレクトロン増倍管、またはこれらのハイブリッド組み合わせを含んでもよい。イオン検出器７６は、その検出面に衝突するイオンを検出して、検出されたイオンの質量－電荷比を示す出力信号を信号増幅器７８に通過させる。

【００４０】

随意的な信号増幅器７８は、信号をデータ取得デバイス８０に出力する。このデータ取得デバイスは、増幅器７８からのアナログ出力をデジタル信号データに変換する。データ取得デバイス８０は、デジタル信号データを生成する任意の適切なデジタル変換器デバイスを含んでもよい。アナログ－デジタル変換は、例えば、直交抽出質量スペクトロメータにおいて、時間－デジタル変換器等の時間間隔記録デバイスを用いて達成され得る。あるいは、過渡レコーダまたはデジタルオシロスコープ等の時間アレイ記録デバイスは、パラレル抽出質量スペクトロメータにおいて用いられ得る。次いで、データ取得デバイス８０は、デジタル信号データが格納されるコンピュータ８２にデジタル信号データを転送する。このコンピュータ８２は、ＲＡＭ（ランダムアクセスメモリ）、ＲＯＭ（読み出し専用メモリ）、ＥＰＲＯＭ（消去可能プログラム可能読み出し専用メモリ）等のメモリ（図示せず）を含んでもよい。このデジタル信号データは、受信されて、一時的に、永久的に、または、半永久的に格納され得る。コンピュータ８２がデジタル信号データを受信した後、コンピュータ８２にある一つ以上のプロセッサ（例えば、マイクロプロセッサ、デジタル信号プロセッサ（ＤＳＰ）等）（図示せず）、ハードウェア回路（図示せず）は、次いで、デジタル信号データをデジタルに処理する。コンピュータ８２にある磁気、光学的、または、電磁的情報格納媒体（例えば、ハードディスクドライブ）等のコンピュータ読み出し可能媒体は、プロセッサにデジタル信号データを処理させる任意の適切なコードを含んでもよい。

【００４１】

（ＩＩ．デジタル信号データの処理）

デジタル信号データがデジタルコンピュータによって受信された後で、図４に示されたフローチャートに図示されたプロセス等のプロセスは、デジタル信号データ上で実行され得る。図４を参照すると、デジタル信号データは、例えば、アナログ－デジタルコンバータからメモリ内でまず受信され（ステップ５０）、次いで、メモリに格納される。随意に、信号データがフィルタリングされ得る（ステップ５２）。次いで、オフセットがデジタル信号データに対して計算される（ステップ５４）。次いで、オフセットがデジタル信号データから減算され得る（ステップ５６）。このオフセットをフィルタリングかつ減算した後に、信号データがスケーリングされ得る（ステップ５８）。スケーリング後、処理された信号が表示され得る（ステップ６０）。これらのステップの内の各々は、以下により詳細に説明される。

【００４２】

前述のステップ５２、５４、５６、５８、６０が特定の順序で示されるが、本発明の実施形態では、これらのステップが、処理されたデジタル信号データを生成するために任意の適切な順序で実行され得ることが理解される。例えば、いくつかの実施形態では、信号データ５２のフィルタリング、信号データ５６からのオフセットの減算、および信号データ

５８のスケーリングの任意の適切な組み合わせは、他のデータポイントを処理する前に信号データにおける各データポイント上で実行され得る。あるいは、信号データ５２の一回のフィルタリング（ｏｎｅ－ｏｆ－ｆｉｌｔｅｒｉｎｇ）、信号データ５６からのオフセットの減算、または信号データ５８のスケーリングは、他のステップを実行する前に、デジタル信号データにおける全てのデータポイント上で実行され得る。

【００４３】

さらに、ステップの特定のセットが図４に示される。全てのステップが実行される必要はない。例えば、いくつかの実施形態では、信号は、それがデジタル化される前に、アナログ回路を用いてフィルタリングされ得る。従って、これらの実施形態では、デジタル信号をデジタルフィルタリングすることは任意である。さらに、いくつかのステップまたはステップの一部は、プロセッサによってインプリメントされるのではなく、ハードウエアによって実行され得る。例えば、デジタルフィルタリング回路は、例えば、プロセッサによって提供され、メモリに格納されたフィルタ係数を用いてフィルタリングステップ５２を実行し得る。さらに、１つ以上のプロセッサは、図４に示されたステップをインプリメントするために使用され得る。例えば、デジタル信号プロセッサ（ＤＳＰ）が使用され、信号データ５２のフィルタリング、信号データ５６からのオフセットの減算、および／または信号データ５８のスケーリングをインプリメントするために使用され得る一方で、汎用マイクロプロセッサ、ビデオプロセッサ等が使用され、処理された信号６０を表示し得る。従って、本明細書中で使用される場合、用語「デジタルコンピュータ」は、上記のようにデジタルデータを処理するための１つ以上のプロセッサおよび／またはハードウエア回路を有する「コンピュータ」を含むことが意図される。

【００４４】

図４に示された種々の処理ステップの結果は、図５Ａ～図５Ｄを参照して説明され得る。図５Ａ～図５Ｄの各々において、ディスプレイの２つのタイプが示される。第１のタイプのディスプレイ２００は、信号強度対飛行時間（すなわちｍ／ｚ）のグラフである。第２のタイプのディスプレイ２０１は、信号強度が直線、色、または色の陰影によって表わされたグレースケールイメージである。高い信号強度は、特定の色または特定の色強度によって表わされ得る。

【００４５】

図５Ａは、フィルタリングまたはスケーリングされていないデジタル信号データを示す。図５Ｂは、生の信号データが本発明の実施形態による時間依存スケーリング機能を用いてスケーリングされた後の生の信号データを図５Ａに示す。図５Ｃは、生の信号データが時間依存ガウスフィルタリング関数を用いてフィルタリングされた後の生の信号データを図５Ａに示す。

【００４６】

図５Ａに示された生のマススペクトル信号データに対する改良がスケーリングまたはフィルタリングのみによってなされる場合、時間依存スケーリング関数および時間依存フィルタリング関数が両方とも信号データを処理するために使用される場合に、より良好な信号データが生成される。例えば、図５Ｄは、生の信号データが、時間依存スケーリング関数を用いるスケーリングおよび時間依存ガウスフィルタリング関数を用いるフィルタリングの両方を行った後の生の信号データを図５Ａに示す。高周波数ノイズが除去されつつ、スケーリングは信号データをピークにする。図５Ｄに示されるように、明確な識別可能なピークは、１００，０００ダルトンよりも高いｍ／ｚ値で存在する。このようなピークは、図５Ａ～図５Ｃにおけるグラフにおいて人間の目で容易に識別できるようには思えない。

【００４７】

本発明の実施形態は、複数の利点を提供する。例えば、本発明のいくつかの実施形態では、デジタル信号データのピーク高さは、従来のピークの識別なしで検出された粒子数を反映する。他の場合、以前に検出されない状態になり得るピークは、本発明の実施形態を用いて容易に識別され得る。スケーリングの前のピーク識別は、これらの実施形態において必要とされない。さらに、ピークのビジュアルプレゼンテーションは、本発明の実施形態

を用いて顕著に改善される。例えば、図５Ｄに示されたように、本発明の実施形態を用いると、ユーザまたはピークピッキングアルゴリズムは、他の場合では気付かれない状態になり得る信号データ中の分析物（例えば、１００，０００ダルトンを超える）のイオンピークを容易に識別し得る。あるいは本発明の実施形態は、高い質量イオンの検出の確率の時間依存低減および検出されたイオンに対する信号強度の時間依存低減を補償する。これは、このような補償を作成しない生の信号データではなく、ユーザにより有益な処理されたデータを作成する。処理された信号データにおけるピークは、一般的にイオン化される分析物のイオンの量に比例する高さを有する。ピークの相対高さは、特定のｍ／ｚ値におけるイオンの相対量を正確に表わし得る。さらに、信号の処理がデジタルコンピュータによって実行されるために、信号の処理は、質量分析計ハードウエアに影響を与えずに容易に変化され得る。従って、本発明の実施形態は、同じ機能がハードウエアで実行される場合よりもより容易に設計され、テストされ、インプリメントされ、最適化され、またはスケーリングされ得る。

【００４８】

（Ａ.オフセットを決定することおよびオフセットを用いて信号データをスケーリングすること）

本発明の実施形態では、デジタル信号データに対するＤＣ（直流）オフセットが決定され得る。デジタル信号データは、決定されたＤＣオフセットを用いてスケーリングされ得る。例えば、デジタル信号データを獲得した後、ＤＣオフセットは、デジタル信号データから減算され得る。

【００４９】

デジタル信号データからＤＣオフセットを減算することが望ましい。ＤＣオフセットの包含は、スケーリングステップが実行される場合、デジタル信号データの過剰なスケーリングを引き起こし得る。例えば、デジタル信号データに対するＤＣオフセットは５Ｖであり得る。スケーリングステップの間、デジタル信号データ内でピークを形成するデータポイントは、異なる値に乗算され得、それにより、データポイントが時間依存態様でスケーリングされる。例えば、時間依存スケーリング機能は、それぞれ１Ｖおよび２Ｖだけ異なる２つピークを形成するデータポイントをスケーリングし得る。デジタル信号データに対するさらなるＤＣオフセット値は、それぞれ５Ｖおよび１０Ｖだけスケーリングするためのピークを形成するデータポイントを引き起こし得、それによりピークを形成するデータポイントを不均衡にスケーリングする。従って、２つのピークを１Ｖおよび２Ｖだけスケーリングする前に、５Ｖがデジタル信号データ内の各データポイントから減算され得、それによりデジタル信号データのＤＣオフセットは、実質的にゼロとなる。

【００５０】

デジタル信号データに対するＤＣオフセットが任意の適切な態様で決定され得る。例えば、いくつかの実施形態では、信号オフセットは、デジタル信号データが獲得される期間の終了時から５０％以下の期間において信号データのみを解析することによって決定され得る。例えば、信号オフセットは、スペクトルの最後の３０％の平均信号を用いて推定され得る。デジタル信号データが獲得される期間の終了時から５０％以下の期間のデジタル信号データがより安定であり、デジタル信号データが獲得される期間の開始からから５０％の期間のデジタル信号データよりも少ない変動を有すると考えられている。デジタル信号データが獲得される期間の終了時から５０％の期間において、デジタル信号データに対するベースラインＤＣオフセットが決定され得、このベースラインＤＣオフセットは、デジタル信号データからＤＣオフセットを除去するために、デジタル信号データの各データポイントから減算され得る。ＤＣオフセットを決定するためのこの特定のプロセスは、比較的簡単であり、相対的に速やかにインプリメントされ得る。

【００５１】

適切なＤＣオフセットの決定は、容易に改良され得る。例えば、平均から逸脱した２つの標準偏差よりも大きい信号を有する平均データ点は、ＤＣオフセットの決定から除外され得る。平均からの２つの標準偏差よりも大きいデータ点は、イオンによって生成され得、

ＤＣオフセットを上方に非対称にし得る。ＤＣオフセットからこのようなデータ点を除去することは、より正確なＤＣオフセットを生み出す。

【００５２】

（Ｂ．信号データのフィルタリング）

飛行時間質量分析計は、典型的には、検出装置によって生成されたサンプリングノイズ、Ｊｏｈｎｓｏｎノイズ、フリッカーノイズ、および高周波ノイズを有する。ノイズは、典型的には、帯域幅加法信号（ｂａｎｄｗｉｄｔｈ　ａｄｄｉｔｉｖｅ　ｓｉｇｎａｌ）としてモデル化される。従って、信号データは、所望された信号データとして説明され得、この信号データは、信号サンプルから生成され、広帯域幅ノイズ信号を加えたイオンの検出を表す。

【００５３】

ノイズを低減し、信号対ノイズ比（ＳＮＲ）を増加させ、それによりデジタル信号データ内のピークをユーザに識別可能にすることが望ましい。所望された信号データの帯域幅は制限された帯域幅であるが、ノイズ信号は制限されない。従って、帯域幅制限フィルタを信号データに印加することによって、ノイズが低減され得るが所望された信号に最小限のみに影響を与え得る。従って、帯域幅制限フィルタを信号データに印加することは、信号データのＳＮＲを増加させる。従って、いくつかの実施形態では、ＤＣオフセットが決定される、および／またはデジタル信号データが決定されたＤＣオフセットによってスケーリングされる前後に、デジタル信号データがフィルタリングされる。上述のように、アナログフィルタを用いて信号データをデジタル化する前に、このようなフィルタリングはまたインプリメントされ得る。

【００５４】

ＳＮＲは、ノイズの標準偏差によって分割されたピーク高さとして規定され得る。ピークの面積は、検出されたイオンの数に比例し、それにより、異なるｍ／ｚ値において検出されたイオン数に等しいイオン数に対するピーク高さは、ｍ／ｚが増加するにつれて減少する。なぜなら、ピークの面積が一定に保持される間、ピーク幅が増加するためである。さらに、質量分析計において示されたノイズが、高いｍ／ｚにおいてｍ／ｚの強い関数ではないことが示されてきた。ピーク高さは時間に伴って増加するため、ノイズの標準偏差は不変のままである傾向があり、ＳＮＲは時間の増加に伴い下降する。

【００５５】

以下の表に示されたように、典型的なイオン飛行時間、ターゲット分解能、主周波数成分（ターゲット分解能を得るために必要とされたピーク幅によって決定されたような）を説明する表において示されたようなより大きい質量電荷比の値を有するイオン密度よりも低い質量電荷比の値を有するイオン密度は、比較的高い周波数成分を有する検出信号を生成する。

【００５６】

【表１】

表１

質量－電荷比 (m/z)	イオン飛行時間（マイクロ秒）	主成分周波数 (MHz)	半分の高さにおけるピーク幅（マイクロ秒）	質量分解
500	10.2	740	0.0010	5000
1,000	14.4	500	0.0016	4500
2,000	20.4	250	0.0034	3000
5,000	32.2	70	0.0134	1200
15,000	55.8	19	0.0254	1100
40,000	91.1	2	0.3037	150
150,000	176.3	.290	1.7600	50
250,000	227.6	.130	3.8000	30
500,000	321.9	.063	8.0500	20

上述したように、デジタルフィルタリングは、オーバーサンプリングされた生データに適用されて、ＳＮＲを向上させ得る。典型的には、デジタルフィルタは、離散入力シーケンスから離散出力シーケンスを計算する線形シフト不変システムである。デジタルフィルタリングは、しばしば、平滑化関数（フィルタ）の信号データとのたたみこみによって実行される。デジタル信号処理分野の当業者にとって周知であるように、たたみこみは、時間－空間または周波数－空間において実行され得る。さらに、典型的には、周波数－空間においてたたみこみを実行する方が、計算がより効率的である。しかし、以下に説明するように、本発明のいくつかの実施形態においては、時間－空間において、フィルタの信号データとのたたみこみを行うことがより実際的であるように見受けられる。特に、いくつかの実施形態においては、時間が経つにつれて狭くなる帯域幅を有するフィルタが、信号データに適用される。

【００５７】

一般的に用いられるデジタルフィルタは、有限インパルス応答（ＦＩＲ）である。信号データのＦＩＲフィルタとのフィルタリングは、以下のように、数学的に表される。

【００５８】

【数７】

$$y(n)=\sum_{k=-N_L}^{N_H} f(k)x(n-k), \qquad (7)$$

ただし、ｘ（ｎ）は、デジタルフィルタへの入力データシーケンスであり、ｙ（ｎ）はフィルタリングされたデータシーケンスであり、ｆ（－N_L），．．．，ｆ（N_H）はフィルタ係数であり、N_L＋N_H＋１はフィルタの幅である。

【００５９】

特定の実施形態において、異なるフィルタが用いられて、それぞれのフィルタリングされた出力値ｙ（ｎ）が得られる。従って、この実施形態において、信号データは以下のようにフィルタリングされる。

【００６０】

【数８】

$$y(n)=\sum_{k=-N_L(n)}^{N_H(n)} f_n(k)x(n-k). \qquad (8)$$

ここで、f_nはフィルタリングされた出力ｙ（ｎ）を得るために適用されるデジタルフィルタであり、N_L（ｎ）＋N_H（ｎ）＋１はフィルタf_nの幅である。各フィルタf_nは、その特定の時刻におけるデータ信号の帯域幅に対応する異なる帯域幅を有し、従って、各フィルタは、N_L（ｎ）＋N_H（ｎ）＋１フィルタ係数の異なるセットを有する。

【００６１】

上述したように、フィルタリングされていない信号データのＳＮＲは、時間が経つにつれて低減する。なぜなら、ノイズの標準偏差は一定を保つのに対し、ピークの高さは時間が経つにつれて低減するからである。信号データが一定の帯域幅を有するフィルタを用いてフィルタリングされる場合、信号データのＳＮＲは全体的に増大するが、それでも、信号データのＳＮＲは時間が経つにつれて低減する。しかし、信号の帯域幅の低減に合わせるように時間が経つにつれて帯域幅が低減するデジタルフィルタが信号データに適用される場合、信号データのＳＮＲは増大することができ、また、時間が経過してもより一定になることができる。

【００６２】

特定の実施形態において、デジタル信号データをフィルタリングするため、ガウスフィルタ関数が用いられる。ガウスフィルタは、ゆるやかな通過帯域減衰をもたらし、理想的なガウス曲線に近似する応答曲線（大きさ対周波数）を有する。ガウス分布は、以下の式によって定義され得る。

【００６３】

【数９】

$$G(t)=\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}}e^{-\frac{(t-\mu)^2}{2\sigma^2}} \qquad (9)$$

上記の式において、「σ」は標準偏差であり、「ｔ」は時間であり、「μ」は定数である。帯域幅が半分の高さにおけるデータ信号のピークの幅に対応するガウスフィルタは、κ＝－ｉｎｔ［ｗ］，．．．，－１，０，１，．．．ｉｎｔ［ｗ］について、以下の通りである。

【００６４】

【数１０】

$$f_w(k)=\frac{.93943}{sw}e^{\frac{(k-\mu)^2}{.3607s^2w^2}}, \qquad (10)$$

ただし、ｗは測定されたピーク幅または予想されるピーク幅であり、ｓは所望される平滑化の程度に対して調節され得る定数である。以下により詳細に説明されるように、予想されるピーク幅は、時間が経つにつれて増大する。従って、式（８）を参照して、式（１０）を用いて、各々のｎについて異なるフィルタf_nを得ることができる。

【００６５】

時間が経つにつれて帯域幅が変化するフィルタを用いるフィルタリングについてのその他の細部は、１９９９年５月１３日に出願された米国仮特許出願６０／１３４，０７２号、および２０００年５月１１日に出願された通常米国特許出願第０９／５６９，１５８号に記載されている。これらの米国特許出願は、両方とも、本願と同じ譲受人に譲り受けられている。

【００６６】

上記の実施形態において、異なるフィルタf_nは、それぞれのフィルタリングされた信号データｙ（ｎ）を得るために、信号データに適用される。しかし、他の実施形態において、第１の帯域幅を有する第１のフィルタを用いて、フィルタリングされた信号データの第１のサブセットを生成し、第２の帯域幅を有する第２のフィルタを用いて、フィルタリン

グされた信号データの第２のサブセットを生成し、以下同様に続けていくということがあり得る。第１のフィルタの第１の帯域幅はフィルタリングされていない信号データの第１のサブセットの帯域幅に対応し得、第２のフィルタの第２の帯域幅はフィルタリングされていない信号データの第２のサブセットの帯域幅に対応し得、以下同様である。さらに、ＦＩＲフィルタ以外の他のタイプのフィルタが用いられ得ることが理解される。例えば、無限インパルス応答（ＩＩＲ）フィルタ、非線形フィルタなども用いられ得る。

【００６７】

（Ｃ．信号データのスケーリング）

所与のＴＯＦジオメトリおよび加速度ポテンシャルについて上で説明したように、分子量が低いイオンは、分子量がより高いイオンよりも短い飛行時間を有する。従って、分子量が低いイオンは、分子量がより高いイオンの前にイオン検出器に衝突する。イオン検出信号スケーリングは、好ましくは、より高い分子量のイオンが低いｍ／ｚイオンに対して相対的に低減した検出効率を有することに対する補償のため、より高い分子量のイオンについて、増大される。本発明の実施形態において、信号強度スケーリングは、概して、時間の関数として増大する。従って、イオン検出器に衝突するイオンの分子量が増大するにつれて、デジタルコンピュータは、信号をよりスケーリングする。

【００６８】

デジタル信号データは、時間依存性スケーリング関数を用いて、任意の適切な量だけスケーリングされ得る。デジタル信号データにおけるピークを形成するデータポイントは、スケーリングされた強度値が時間の関数として増大するように、時間依存性スケーリング関数を用いてスケーリングされる。ピークは、ピークの高さが、検出されるイオンの量に比例するように、スケーリングされ得る。

【００６９】

デジタル信号データは、任意の適切なプロセスを用いてスケーリングされ得る。適切な時間依存性スケーリング関数は、時間に比例し得る。いくつかの実施形態において、時間依存性スケーリングは、時間の二乗、または時間の三乗に比例し得る。さらに、時間依存性スケーリング関数は、階段関数を含み得る。例えば、スケーリング関数は、デジタル信号データにおけるピークのセットが、離散値に従ってスケーリングされるように、少なくとも１つの段階において、段階的に増大し得る。例えば、いくつかの実施形態において、飛行時間値の特定の範囲には、その範囲に特有のスケーリング因数が乗算され得る。このタイプの実施形態は、以下に説明される。しかし、他の実施形態において、時間依存性スケーリング関数は、連続関数であり得る。

【００７０】

いくつかの実施形態において、デジタル信号データは、予想されるピーク幅または測定されたピーク幅などの予想されるピーク寸法を用いてスケーリングされ得る。他の実施形態において、デジタル信号データは、粒子衝突速度の関数として、システムにおいて、イオン変換効率を用いてスケーリングされ得る。さらに他の実施形態において、デジタル信号データは、様々な試験用化合物を用いて計算された、質量分析計の相対的な検出効率を用いて、スケーリングされ得る。これらの例示的なスケーリングプロセス例の各々についてのさらなる細部が、以下に提供される。

【００７１】

本発明のいくつかの実施形態において、予想されるピーク幅が、信号データをスケーリングするために用いられ得る。まず、特定の飛行時間値での予想されるピーク幅値（または、ｍ／ｚ値のような飛行時間値から得られる値）が決定され得る。ピークについて「予想される」ピーク幅は、所与の飛行時間値（または飛行時間値から得られた値）で、所与の数のイオンについて現在用いられている質量分析計によって、生成されることが予測される、質量スペクトルにおけるピークの幅である。概して、予想されるピーク幅は、ｍ／ｚ値または飛行時間値が増大するにつれて、増大する。

【００７２】

予想ピーク幅とは、ピーク高さに沿った適切な点での予想幅であり得る。いくつかの実施

形態では、予想ピーク幅がピークのベースの予想幅または、各ピークの頂点とベースとの間の点での予想幅であり得る。例えば、用いられるピーク幅は各ピークの高さの半分の位置でのピーク幅であり得る。別の実施例では、質量スペクトル信号内の一連のピークにとって、予想ピーク幅は、ピークの底辺を形成するベースラインから同一の距離にある各ピークの頂点とベースとの間の点の予想幅であり得る。いずれの場合も、予想ピーク幅は概して、ｍ／ｚ値が上昇するにつれて増加する。

【００７３】

予想ピーク幅は理論的または経験的に引き出され得る。例えば、公知のｍ／ｚ値を有する異なる検体に対応する複数のピークを有する質量スペクトル信号が生成され得、異なる検体の各々の数はほぼ同一であることが知られている。各ピークおよびピーク幅に関連する平均飛行時間値が、公知のｍ／ｚ値を有する検体を用いて予想ピーク幅の表に記録され得る。予想ピーク幅の例示的表を表３に示す。

【００７４】

【表２】

表３
予想ピーク幅の表

飛行時間（マイクロ秒）	予想ピーク幅（ナノ秒）
0	4
60	80
94	600
132	2000
188	4000

表３の値を用いて、最適に適合した曲線が、表３の値に適合するように生成され得、曲線を形成する関数が信号データをスケーリングするために用いられ得る。あるいは、データを表す線形関数を形成するために線形補間が用いられ得る。これらの実施形態の各々において、より高い飛行時間値に対応するデータ点に関連する強度値は、より低い飛行時間値に対応する強度値よりも大きく上昇する。

【００７５】

その後、飛行時間値の強度値を調整するために、決定された予想ピーク幅が用いられ得る。強度をスケーリングするために予想ピーク幅が用いられた場合、処理された信号データ内で得られるピーク高さは、各ピークの検出された粒子の数に比例する。ピークの相対高さは、イオン化されている特定のサンプル内の検体の相対的量を正確に表し得る。

【００７６】

データ点に対応する信号強度値はその後、そのデータ点用の予想ピーク幅に比例する量でスケーリングされ得る。例えば、上記表３を参照すると、デジタル信号データ内の各デー

タ点は、以下のようにスケーリングされる。０～６０マイクロ秒では、各データ点は４でスケーリングされる。６０マイクロ秒を超えて９４マイクロ秒までは、各データ点は８０でスケーリングされる。９４マイクロ秒を超えて１３２マイクロ秒までは、各データ点は６００でスケーリングされる。１３２マイクロ秒を超えて１８８マイクロ秒までは、各データ点は２０００でスケーリングされる。１８８マイクロ秒を超えると、各データ点は４０００でスケーリングされる。４、８０、６０、２０００および４０００という値は、ピークを形成するデータ点を比例的にスケーリングするスケーリング因子であると考えられる。スケーリング絶対値は、所望であればユーザによって決定され得る。

【００７７】

いくつかの実施形態において、データ点に応じた信号強度値は、スケーリング因子を生成するために、「１．００＋予想ピーク幅」にほぼ等しい量で乗算され得る。データ点での予想ピーク幅がゼロである場合、データ点に関連する強度値は１．０で乗算され、スケーリングされない。データ点は追加の「強度因子」によってさえもスケーリングされる。追加の「強度因子」は、ユーザがより大きなピーク差異を望む場合でさえも、スケーリングの度合いをさらに調整するためにユーザによって入力される。これらの実施形態では、各データ点は、「１．００＋予想ピーク幅＊強度因子」にほぼ等しい量で増幅され得る。

【００７８】

デジタル信号データのピークは、時間依存型デジタル信号データ内のピークセットから決定されるピーク幅を用いてもスケーリングされ得る。すなわち、スケーリングすべき得られたデジタル信号データ内のピーク幅情報は、デジタル信号データ内のピークをスケーリングするために用いられ得る。これらの実施形態において、デジタル信号データ内のピークは、スケーリングが起こる前に識別される。典型的な実施例では、任意の数の公知の技術を用いて、ピークセットがまずデジタル信号データ内で識別され得る。ピークが識別された後、ピーク幅はピークセット内のピークの各々に関して決定され得る。セット内のピークのピーク幅が決定された後、それぞれのピークが、対応する測定ピーク幅に基づいてスケーリングされ得る。

【００７９】

デジタル信号データのピークはさらに、システム内のイオン変換効率に基づいて粒子衝突速度の関数としてスケーリングされ得る。上述したように、粒子衝突速度はイオンｍ／ｚ値に比例する。粒子衝突速度（またはイオンｍ／ｚ）の関数としての検出器のイオン変換効率は、実験によって決定され得る。このような実験は、低温で動作するフォノン検出イオン検出器との比較によりなされ得る。デジタル信号データを飛行時間の関数としてスケーリングするために逆関数が用いられ得る。たとえば、図６に示すように、曲線３３は図２の曲線３１の逆曲線である。所与のｍ／ｚにとって適切なスケーリング量を識別し、イオンｍ／ｚ値が増加するにつれて起こるイオン変換効率の変化を補償するために、図６の曲線が用いられ得る。図６に示すように、高いｍ／ｚ値を有するイオンに対しては、低いｍ／ｚ値を有するイオンに対してよりも大きなマグニチュードを有するスケーリングファクタが用いられる。

【００８０】

デジタル信号データのピークは、装置の相対検出効率に基づいてもスケーリングされ得る。装置の相対検出効率は、様々なテスト化合物を用いて経験的に引き出され得る。テスト化合物を用いて、ｍ／ｚに対する装置の検出効率が決定され得る。たとえば、異なるｍ／ｚ値を公知の量で有する公知の検体イオンに対応する複数のピークを含む質量スペクトル信号が形成され得る。各々のｍ／ｚ値における質量スペクトルの検出効率が決定され得る。決定された検出効率を用いて、検出効率とｍ／ｚ値との関数が作成され得る。その後この関数の逆数を用いて信号データのデータ点をスケーリングすることができる。

【００８１】

上述した工程のいずれもが、任意の適切な演算装置、たとえばマイクロプロセッサ、ＤＳＰなどによって実行され得る任意の適切なコンピュータコードによって具現化され得る。演算装置は質量分光計に組み込まれてもよいし、質量分光計とは別体でこれと関連して動

作されてもよい。任意の適切なコンピュータ読みとり可能媒体、たとえば、磁気、電子または光ディスクまたはテープ、フラッシュメモリなど、がコンピュータコードを格納するために用いられ得る。コードはさらに、任意の適切なコンピュータプログラム言語、たとえば、フォートラン、パスカル、Ｃ、Ｃ＋＋、アセンブリ言語などを用いて書き込まれ得る。したがって、本発明の実施形態は、ユーザの大幅な介入なしに自動的に行われ得る。

【００８２】

添付物Ａは、本発明の実施形態による飛行時間質量分光プロセスでデジタル信号データを処理するためのコードの例を提供するソースコードを含む。ソースコードはＣ＋＋で書かれている。

【００８３】

本明細書で採用された用語および表現は、説明のための用語として用いられたものであり何ら本発明を限定するものではない。このような用語および表現を、ここに示し説明した特徴またはその一部の均等物を除外する意図はない。特許請求の範囲による本発明の範囲内で様々な改変がなされ得ることが認識される。さらに、本発明の範囲から逸脱することなく、本発明の任意の実施形態の１以上の特徴は、本発明の他の任意の実施形態の１以上の他の特徴と組み合わせられ得る。

【００８４】

本出願で引用したすべての文献および特許文書は、その全体をここに参考のため援用する。その目的および程度は、個々の文献または特許文書が個々に記載された場合と同じである。本明細書で様々な文献および文書を援用しているが、出願人は、いずれの特定の文献または文書をも本発明の「先行技術」であるとは認めない。

【図面の簡単な説明】

【００８５】

【図１Ａ】図１Ａは、飛行時間質量スペクトロメータの概略図を示す。

【図１Ｂ】図１Ｂは、直交抽出飛行時間質量スペクトロメータの該略図を示す。

【図２】図２は、２５および５０ＫｅＶの全運動エネルギーで異なる質量‐電荷比を有するイオンに対するイオン‐電子変換確率のグラフを示す。

【図３】図３は、本発明の実施形態による質量スペクトロメータのブロック図を示す。

【図４】図４は、本発明の実施形態によるプロセスのフローチャートである。

【図５Ａ】図５Ａは、一定時間にイオン検出器の表面に衝突するイオンの質量‐電荷比の値を示す信号を示す。

【図５Ｂ】図５Ｂは、時間依存スケーリング関数を信号に適用した後の図５Ａに示された信号を示す。

【図５Ｃ】図５Ｃは、時間依存ガウスフィルタ関数を信号に適用した後の図５Ａの信号を示す。

【図５Ｄ】図５Ｄは、時間依存スケーリング関数および時間依存ガウスフィルタ関数を信号に適用した後の図５Ａの信号を示す。

【図６】図６は、スケーリング関数対イオンｍ／ｚのグラフを示す。

【図１Ａ】

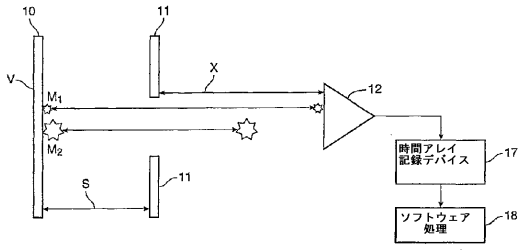


FIG. 1A

【図１Ｂ】

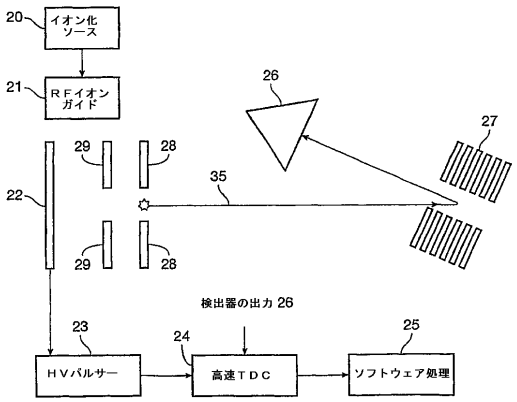


FIG. 1B

【図２】

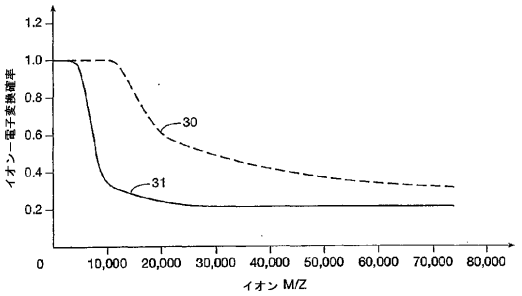


FIG. 2

【図３】

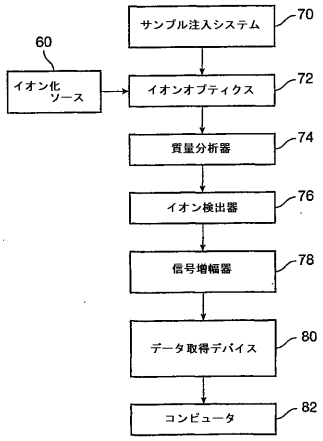


FIG. 3

【図４】

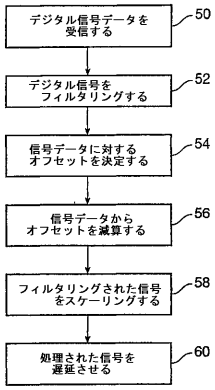


FIG. 4

【図６】

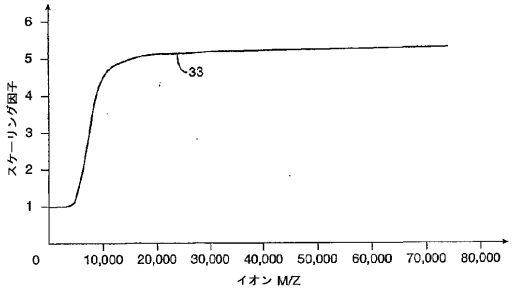


FIG. 6

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/006949 A2

(51) International Patent Classification⁷: G01N

(21) International Application Number: PCT/US02/21951

(22) International Filing Date: 10 July 2002 (10.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/305,427 13 July 2001 (13.07.2001) US

(71) Applicant: CIPHERGEN BIOSYSTEMS, INC. [US/US]; 6611 Dumbarton Circle, Fremont, CA 94555 (US).

(72) Inventors: YOUNGQUIST, Michael, G.; 452 Marion Avenue, Palo Alto, CA 94301-4231 (US). GAVIN, Edward; 1682 Naglee Avenue, San Jose, CA 95126 (US). RICH, William, E.; 840 Corriente Point Drive, Redwood Shores, CA 94565 (US).

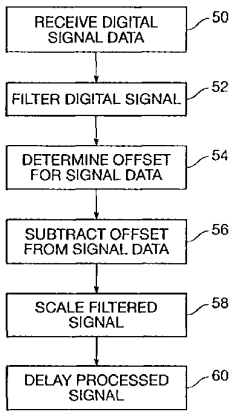
(74) Agents: STANTON, Gregory, E. et al.; Townsend and Townsend and Crew LLP, Two Embarcadero Center, Eighth Floor, San Francisco, CA 94111-3834 (US).

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

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: TIME-DEPENDENT DIGITAL SIGNAL SIGNAL SCALING PROCESS



(57) Abstract: A method for processing time-dependent signal data is disclosed. The time-dependent signal data are received in a memory, wherein the time-dependent signal data represent a time-dependent signal, and wherein the time-dependent signal data include representations of time-of-flight values of ions, or values derived from time-of-flight values of ions. The time-dependent signal data are scaled with a time-dependent scaling function.

WO 03/006949 A2

WO 03/006949 A2

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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

TIME-DEPENDENT DIGITAL SIGNAL SIGNAL SCALING PROCESS

CROSS-REFERENCES TO RELATED APPLICATIONS

[01] This application claims priority from provisional application No. 60/305,427, filed July 13, 2001, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[02] Time-of-flight mass spectrometry (TOFMS) is an analytical process that determines the mass-to-charge ratio (m/z) of an ion by measuring the time it takes a given ion to travel a fixed distance after being accelerated to a constant final velocity. There are two fundamental types of time-of-flight mass spectrometers: those that accelerate ions to a constant final momentum and those that accelerate ions to a constant final energy. Because of various fundamental performance parameters, constant energy TOF systems are preferred.

[03] A previously known constant kinetic energy TOF mass spectrometer is shown in FIG. 1A. Ions are created in a region typically referred to as the ion source. Two ions with masses M1 and M2 have been created as shown in FIG. 1A. A uniform electrostatic field created by the potential difference between repeller lens 10 and ground aperture 11 accelerates ions M1 and M2 through a distance s. After acceleration, ions pass through ground aperture 11 and enter an ion drift region where they travel a distance x at a constant final velocity prior to striking ion detector 12.

[04] The time-of-flight of the ions can be measured to calculate their mass-to-charge ratio values. For example, referring to FIG. 1A, within the ion optic assembly, accelerating electrical field (E) is taken to be the potential difference (V) between the two lens elements (**10** and **11**) as applied over acceleration distance s, ($E = V/s$) .

Equation (1) defines the final velocity (v^2) for ion M_1 with charge z. The final velocity of ion M_2 is determined in a similar manner.

$$v = \left(\frac{2sEz}{M_1}\right)^{1/2} \quad (1)$$

[05] Inverting equation (1) and integrating with respect to distance s yields equation (2), which describes the time spent by ion M_1 in the acceleration region (t_s)

$$t_s = \left(\frac{M_1}{2Esz}\right)^{1/2} (2s) \quad (2)$$

[06] The total time-of-flight for ion M_1 (t_t) is then derived by adding t_s to the time spent during flight along distance x (the ion drift region). Time t_s equals the product of the length of free flight distance x with I/v, as shown in Equation (3).

$$t_t = \left(\frac{M_1}{2Esz}\right)^{\frac{1}{2}} (2s+x)^2 \quad (3)$$

[07] Rearranging equation (3) in terms of M_1/z yields equation (4)

$$\frac{M_1}{z} = \frac{2t_t^2 Es}{(2s+x)^2} \quad (4)$$

[08] For all TOFMS systems, E, s, and x are intentionally held constant during analysis, thus equation (4) can be reduced to equation (5).

$$\frac{M_1}{z} = kt_t^2 \quad (5)$$

[09] Equations (1) - (5) simplify the TOFMS process by assuming that all ions are created at the same time, within the same location, and have no initial velocity prior to acceleration. Routinely, this is not the case and in many instances, variations in

formation time, original location, and initial velocity (also referred to as initial energy) are often demonstrated for various ions of a given m/z population. Such variation ultimately limits the mass resolving power of the instrument. Mass resolving power is typically defined as the ability to determine subtle differences in m/z.

[10] For a TOFMS system, mass resolving power R is mathematically defined by equation (6), where dm and dt are the respective full mass or full temporal width of a measured signal at its half magnitude.

$$R = \frac{m}{dm} = \frac{T}{2dt} \qquad (6)$$

[11] Ultimately, factors that limit mass resolving power are dictated by the ionization means, geometry of the ionization source, geometry and stability of the TOF mass spectrometer, as well as the nature of the sample itself. Various strategies have been adapted to improve mass resolving power in time-of-flight mass spectrometry.

[12] Another example of a TOF mass spectrometer is shown in FIG. 1B. The TOF mass spectrometer shown in FIG. 1B is an orthogonal extraction device. In the device, ions are generated from ion source **20** and directed to repeller lens **22** via RF ion guide **21**. A uniform electrostatic field created between repeller lens **22**, extractor lenses **29**, and ground apertures **28** accelerate ions. After acceleration, ions pass through ground apertures **28** and enter an ion drift region along path **35** where they travel through reflectron **27**. Reflectron **27** functions to narrow ion energy spread, and then it redirects the ions to detector **26**.

[13] The output signal of ion detector **26** can be an analog signal, which is then converted to a digital signal. The analog-to-digital conversion may be accomplished, for example, using a time-interval recording device, such as a time-to-digital converter (TDC). For instance, detector **26** outputs a signal to high speed time-to-digital converter (TDC) **24** when an ion impacts its detecting surface. TDC **24** converts

analog signals from detector **26** to digital information suitable for software processing at stage **25**. TDC **24** records a single impulse when the detector **26** output signal exceeds a predetermined threshold. HV pulser **23** indicates to TDC **24** the start of an ion detection cycle when the repeller lens **22** starts to accelerate the ions.

[14] Previously known systems have employed means for providing gain in the output signal of detector **26** prior to digitization. Such gain has been provided by primary ion to secondary product or primary ion to secondary electron conversion prior to striking an electromissive detector surface. Primary ions are converted to secondary products through the mechanisms of surface induced dissociation, generating ion and neutral fragments, and/or fast ion bombardment of solid surfaces, creating sputtered products. Primary ions can also be converted to secondary electrons by directing them to strike a metal of low work potential, ultimately releasing low energy electrons. These secondary products are then directed to strike an electromissive device, creating an amplification cascade provided by the generation of secondary, tertiary, quaternary, etc. electrons.

[15] The probability of producing an output signal from the detector **26** decreases with increasing time-of-flight (and also increasing m/z values). As shown in FIG. 2 as ion m/z increases, the ion-to-electron conversion probability decreases.

[16] Ions are more likely to be detected by a detector if they have high velocities. Ions with high m/z values have greater mass and have lower velocities than ions with low m/z values. Consequently, ions with high m/z values have a lower probability of generating secondary charged particles such as electrons in the detector and have a lower probability of being detected by the detector than ions with low m/z values. For example, FIG. 2 depicts the ion to electron conversion probability for ions of various mass-to-charge ratio values (m/z) at two different kinetic energy levels: 50 KeV (line **30**) and 25 KeV (line **31**). As shown in FIG. 2, the ions with higher kinetic energy (line **30**) are more likely to produce electrons than ions with low kinetic energy (line **31**).

[17] Also, ions are less likely to arrive at the detector if they remain in flight for longer periods of time. Ions with high m/z values have a higher mass and take a longer time to arrive at the detector than ions with low m/z values. Because ions with high m/z values remain in flight longer than ions with low m/z values, there is an increased chance that the ions may not arrive at the detector. Accordingly, the probability of transporting ions to the detector decreases as the m/z value of an ion increases. The decreased probability often results in shorter peaks in the mass spectrum signal at high m/z values than would be the case if all ions had the same chance of reaching the detector.

[18] Furthermore, in TOF mass spectra, empirical data indicate that peaks tend to widen with increasing with time-of-flight values (and m/z values). A number of factors can contribute to increasing peak widths including differences in the initial velocity of the ions of a given m/z value, differences in the initial spatial distributions of the ions, slight differences in the chemical composition of the analytes, etc. As ions are in flight for longer periods of time, it is believed that factors such as initial velocity distributions can become more pronounced resulting in wider time-of-flight distributions in the mass spectrum signal. If left uncorrected, the resulting peaks in the mass spectrum signal are shorter and wider at the end of the mass spectrum signal than at the beginning of the mass spectrum signal, even though the areas of all peaks may indicate that substantially the same number of analyte ions were detected for each of the peaks.

[19] In sum, the peaks in the mass spectrum can be short and wide at high m/z values, and tall and thin at low m/z values. This visual distribution of peak shapes can be problematic as one of the crucial steps in analyzing a mass spectrum signal is identifying peaks of potential analyte ions in the mass spectrum signal. The thinner, longer peaks at the beginning of the mass spectrum signal tend to dominate the visual presentation of the mass spectrum signal and the viewer's eyes. The visual presentation gives the impression that the peaks at higher m/z values are not present even though the areas of those peaks would show that the ions forming those peaks

were detected in substantially equal number as the ions forming the longer, thinner peaks at the beginning of the mass spectrum signal. It is possible that some peaks, and consequently some analytes at high m/z values may not be identified.

[20] Even a "peak picking" algorithm may not be able to identify the shorter, wider peaks at the end of the mass spectrum signal. A "peak picking" algorithm can automatically identify peaks in a mass spectrum signal using predetermined criteria such as a minimum signal-to-noise ratio. The shorter, wider peaks can blend with noise thus making it difficult for a peak picking algorithm to find peaks of potential significance. Automated peak picking algorithms are desirable, but optimization of the algorithms, for example, to function well both for high intensity, narrow peaks at short time-of-flight values and low-intensity broad peaks at long time-of-flight values is difficult.

[21] In view of these problems, it would be desirable to produce mass spectrum signal data with more clearly defined peaks, especially at high m/z values so that the peaks can be identified more easily by a user or an algorithm.

[22] Embodiments of the invention address these and other problems.

SUMMARY OF THE INVENTION

[23] Embodiments of the invention are directed to methods for processing a signal that is indicative of the mass-to-charge ratio values of ions from a detector. Other embodiments of the invention are directed to computer readable media and mass spectrometers.

[24] One embodiment of the invention is directed to a method for digitally processing time-dependent signal data, the method comprising: (a) receiving the time-dependent signal data in memory, wherein the time-dependent signal data represent a time-dependent signal, and wherein the time-dependent signal data include

representations of time-of-flight values of ions, or values derived from time-of-flight values of ions; and (b) scaling the time-dependent signal data with a time-dependent scaling function.

[25] Another embodiment of the invention is directed to a computer readable medium comprising: (a) code for receiving time-dependent signal data in memory, wherein the time-dependent signal data represent a time-dependent signal, and wherein the time-dependent signal data include representations of time-of-flight values of ions, or values derived from time-of-flight values of ions; and (b) code for scaling the time-dependent signal data with a time-dependent scaling function.

[26] Another embodiment of the invention is directed to a mass spectrometer system comprising: (a) an ionization source that generates ions; (b) a mass analyzer that receives the ions from the ionization source, and focuses and accelerates the ions using electrostatic fields toward an ion detector; (c) an ion detector with a detecting surface that detects the ions and produces a time-dependent signal; (d) a digital converter adapted to convert the time-dependent signal from the ion detector into time-dependent signal data; (e) a digital computer including a memory, the digital computer configured to process the time-dependent signal data according to the steps of (i) receiving the time-dependent signal data in the memory, wherein time-dependent signal includes representations of the time-of-flight values of the ions, or values derived from time-of-flight values of the ions, and (ii) scaling the time-dependent signal data with a time-dependent scaling function.

[27] These and other embodiments of the invention are described in further detail below.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[28] FIG. 1A shows a schematic diagram of a time-of-flight mass spectrometer.

[29] FIG. 1B shows a schematic diagram of an orthogonal extraction time-of-flight mass spectrometer.

[30] FIG. 2 shows a graph of the ion-to-electron conversion probability for ions with different mass-to-charge ratio values at 25 and 50 KeV of total kinetic energy.

[31] FIG. 3 is a block diagram of a mass spectrometer according to an embodiment of the invention.

[32] FIG. 4 is a flowchart for a process according to an embodiment of the invention.

[33] FIG. 5(a) shows a signal that is indicative of mass-to-charge ratio values of ions that impact a surface of an ion detector over a time period.

[34] FIG. 5(b) shows the signal shown in FIG. 5(a) after a time-dependent scaling function is applied to the signal.

[35] FIG. 5(c) shows the signal in FIG. 5(a) after a time-dependent Gaussian filter function is applied to the signal.

[36] FIG. 5(d) shows the signal in FIGS. 5(a) after a time-dependent scaling function and a time-dependent Gaussian filter function is applied to the signal.

[37] FIG. 6 shows a graph of scaling factor vs. ion m/z.

DETAILED DESCRIPTION

[38] As noted above, the overall detection efficiency for ions in a typical time-of-flight mass spectrometer generally decreases as the molecular weight of the ions increase. Consequently, a given population of low molecular weight ions produces stronger detection signals when compared to an identical number of higher molecular

weight ions. Also, as noted above, the probability that ions will arrive at a detector decreases with increasing m/z values. In addition to these problems, there is a significant amount of noise in raw mass spectrum signal data that can obscure analyte ion peaks.

[39] It would be desirable to provide for a scaling and filtering scheme that scales and preferably filters a signal at various mass-to-charge ratio values (m/z) in TOFMS. For low m/z ions, ion-to-electron conversion efficiency and the probability of arrival at the detector are high, thus diminishing the need for significant additional peak scaling. For high m/z ions, ion-to-electron conversion efficiency and the probability of arrival at the detector are low, thus creating a need for further signal scaling. Furthermore, if mass resolving power for low molecular weight ions is to be preserved, any attendant scaling is desirably achieved without diminishing any required frequency response. Signal data scaling preferably takes place without undue scaling of extraneous high frequency noise.

[40] Embodiments of the invention address these concerns. One embodiment of the invention is directed to a method for digitally processing time-dependent signal data. The method comprises receiving the time-dependent signal data in memory. The time-dependent signal data can represent a time-dependent signal. The time-dependent signal data include representations of time-of-flight values of ions, or values derived from time-of-flight values of ions. After the time-dependent signal data are received, it is scaled with a time-dependent scaling function.

[41] "Values derived from time-of-flight values" include any higher order values that originate from time-of-flight values. For example, as noted above, a mass-to-charge ratio value is a value that is derived from a time-of-flight value.

[42] Also, in discussing some embodiments of the invention, "m/z values" are often used to illustrate specific examples. It is understood that other values that are proportional to m/z values, such as time-of-flight values, can be used in place of m/z values in any of the specifically described invention embodiments (and vice-versa).

For instance, specific examples discussed below describe scaling peaks at specific m/z values. Alternatively, peaks can be scaled at one or more time-of-flight values.

I. Obtaining Digital Signal Data

[43] Embodiments of the invention may be used with various mass spectrometers including time-of-flight mass spectrometers (TOFMS) and various TOF tandem hybrid systems such as quadrapole-TOFMS, an ion trap-TOFMS, an electrostatic analyzer-TOFMS, and a TOF-TOF MS. A block diagram of a time-of-flight mass spectrometer is shown in FIG. 3. The mass spectrometer of FIG. 3 may be configured as a parallel extraction device or an orthogonal extraction device.

[44] A sample containing matter that is to be analyzed by the mass spectrometer is introduced through sample inlet system **70**. The sample may be introduced as a solid, liquid, or gas. The sample is transferred into ion optics **72**. Ionization source **60** causes a portion of the sample to become an ionized gas in ion optics **72**. Ionization source **60** may comprise a laser desorption ionization device, a plasma desorption ionization device, a fast atom bombardment ionization device, an electron ionization device, a chemical ionization device, or an electrospray ionization device. A laser desorption device may be used to perform laser desorption/ionization, surface-enhanced laser desorption/ionization, and/or matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI).

[45] Although a laser desorption process is described in detail, any suitable ionization technique can be used in embodiments of the invention. The ionization techniques may use, for example, electron ionization, fast atom/ion bombardment, matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI), surface enhanced laser desorption/ionization, or electrospray ionization. These ionization techniques are well known in the art.

[46] In preferred embodiments, a laser desorption time-of-flight mass spectrometer is used. Laser desorption spectrometry is especially suitable for analyzing high

molecular weight substances such as proteins. For example, the practical mass range for a MALDI or a surface enhanced laser desorption/ionization process can be up to 300,000 daltons or more. Moreover, laser desorption processes can be used to analyze complex mixtures and have high sensitivity. In addition, the likelihood of protein fragmentation is lower in a laser desorption process such as a MALDI or a surface enhanced laser desorption/ionization process than in many other mass spectrometry processes. Thus, laser desorption processes can be used to accurately characterize and quantify high molecular weight substances such as proteins.

[47] Surface-enhanced laser desorption/ionization, or SELDI, represents a significant advance over MALDI in terms of specificity, selectivity and sensitivity. SELDI is described in U.S. Pat. No. 5,719,060 (Hutchens and Yip). SELDI is a solid phase method for desorption in which the analyte is presented to the laser while on a surface that enhances analyte capture and/or desorption.

[48] Again referring to FIG. 5, ion optics **72** accelerates ions toward mass analyzer **74**. Ion optics **72** may, for example, comprise electrostatic lenses such as a repeller lens and ground aperture as discussed above. Mass analyzer **74** directs the ions to ion detector **76**. In a TOF mass spectrometer, the mass analyzer **74** is a free flight region where the ions "fly" after they are accelerated. TOF mass spectrometer analyzers may comprise a linear system, in which ion free-flight occurs with rectilinear motion. Alternatively, the analyzers may include a reflected system, in which ions are turned about in an ion mirror or reflectron by an array of electrostatic sectors. Ion detector **76** may comprise, for example, a microchannel plate detector, multi-stage electron multiplier, or a hybrid combination of these. Ion detector **76** detects ions that impact its detecting surface and passes an output signal indicative of the mass-to-charge ratio of the detected ions to signal amplifier **78**.

[49] An optional signal amplifier **78** outputs a signal to the data acquisition device **80**, which converts the analog output from the amplifier **78** to digital signal data. The data acquisition device **80** may include any suitable digital converter device that produces digital signal data. Analog-to-digital conversion may be accomplished, for

example, using a time-interval recording device, such as a time-to-digital converter, in an orthogonal extraction mass spectrometer. Alternatively, a time array recording device such as a transient recorder or a digital oscilloscope could be used in a parallel extraction mass spectrometer. Data acquisition device **80** then transfers that digital signal data to the computer **82** where the digital signal data are stored. The computer **82** may include a memory (not shown) such as a RAM (random access memory), ROM (read only memory), EPROM (erasable programmable read only memory), etc., The digital signal data may be received and stored in the memory temporarily, permanently, or semi-permanently. After the computer **82** receives the digital signal data, one or more processors (e.g., a microprocessor, a digital signal processor (DSP), etc.) (not shown), and/or hardware circuitry (not shown), in the computer **82** can then digitally process the digital signal data. A computer readable medium such as a magnetic, optical, or electromagnetic information storage medium (e.g., a hard disk drive) in the computer **82** can include any suitable code for directing the processor to process the digital signal data.

II. Processing the digital signal data

[50] After the digital signal data have been received by the digital computer, a process such as the one illustrated in the flowchart shown in FIG. 4 can be performed on the digital signal data. Referring to FIG. 4, digital signal data are first received in memory from, for example, an analog-to-digital converter (step **50**) and is then stored in memory. Optionally, the signal data can be filtered (step **52**). Then, an offset is calculated for the digital signal data (step **54**). Then, the offset can be subtracted from the digital signal data (step **56**). After filtering and subtracting the offset, the signal data can be scaled (step **58**). After scaling, the processed signal can be displayed (step **60**). Each of these steps is described in greater detail below.

[51] Although the previously described steps **52, 54, 56, 58, 60** are shown in a particular order, it is understood that in embodiments of the invention, the steps may be performed in any suitable order to produce processed digital signal data. For example, in some embodiments, any suitable combination of filtering the signal data

52, subtracting the offset from the signal data 56, and scaling the signal data 58 can be performed on each data point in the signal data before processing other data points. Alternatively, one-of-filtering the signal data 52, subtracting the offset from the signal data 56, or scaling the signal data 58 can be performed on all data points in the digital signal data before performing the other steps.

[52] Moreover, although a specific set of steps is shown in FIG. 4, all of the steps need not be performed. For example, in some embodiments, a signal can be filtered with analog circuitry before it is digitized. Thus, in these embodiments, digitally filtering the digital signal data are optional. Additionally, some of the steps, or portions of steps, can be performed by hardware rather than implemented by a processor. For example, a digital filtering circuit can perform the filtering step 52 with filter coefficients, for example, provided by a processor, stored in a memory, etc. Moreover, one or more processors can be used to implement the steps shown in FIG. 4. For example, a digital signal processor (DSP) can be used to implement the filtering the signal data 52, subtracting the offset from the signal data 56, and/or scaling the signal data 58, while a general purpose microprocessor, video processor, or the like, can be used to display the processed signal 60. Therefore, the term "digital computer", as used herein, is intended to include a "computer" having one or more processors, and/or hardware circuitry for processing digital data as described above.

[53] The products of the various processing steps shown in FIG. 4 can be described with reference to FIGS. 5(a) to 5(d). In each of FIGS. 5(a) to 5(d), two types of displays are shown. A first type of display 200 is a graph of signal intensity vs. time-of-flight (or m/z). A second type of display 201 is a gray-scale image where signal intensity is represented by a line, a color, or a shade of color. High signal intensities may be represented by a specific color or a specific color intensity.

[54] FIG. 5(a) shows digital signal data that have not been filtered or scaled. FIG. 5(b) shows the raw digital signal data in FIG. 5(a) after it has been scaled with a time-dependent scaling function according to an embodiment of the invention. FIG.

5(c) shows the raw signal data in FIG. 5(a) after it has been filtered with a time-dependent Gaussian filter function.

[55] While improvements to the raw mass spectrum signal data shown in FIG. 5(a) are made by scaling or filtering alone, better signal data are produced when a time-dependent scaling function and a time-dependent filtering function are both used to process the signal data. For example, FIG. 5(d) shows the raw signal data in FIG. 5(a) after it has been both scaled with a time-dependent scaling function and filtered with a time-dependent, Gaussian filtering function. High frequency noise is removed, while scaling peaks in the signal data. As shown in FIG. 5(d), clearly identifiable peaks are present at m/z values above 100,000 Daltons. Such peaks do not appear to be readily discernable to the human eye in the graphs in FIGS. 5(a) to 5(c).

[56] Embodiments of the invention provide a number of advantages. For example, in some embodiments of the invention, the peak heights in the digital signal data reflect the number of particles detected without *a priori* identification of the peaks. Peaks that might otherwise go undetected in the past can readily be identified using embodiments of the invention. Peak identification prior to scaling is not required in these embodiments. Moreover, the visual presentation of the peaks is markedly improved using embodiments of the invention. For example, as shown in FIG. 5(d), using embodiments of the invention, a user or a peak picking algorithm can readily identify analyte ion peaks in the signal data (e.g., above 100,000 Daltons) that might otherwise go unnoticed. Also, embodiments of the invention compensate for the time-dependent decrease in the probability of detecting high mass ions, and the time-dependent reduction in signal intensity for detected ions. This makes the processed data more informative to the user than the raw signal data that does not make such compensations. The peaks in the processed signal data generally have heights that are proportional to the amount of analyte ions being ionized. The relative heights of the peaks can accurately represent the relative amounts of ions at particular m/z values. Moreover, because the processing of the signal is performed by a digital computer, the processing of the signal can be easily changed without affecting the mass spectrometer

hardware. Accordingly, embodiments of the invention are more easily designed, tested, implemented, optimized, or adjusted, than if the same functions were implemented in hardware.

A. Determining An Offset and Adjusting the Signal Data Using the Offset

[57] In embodiments of the invention, a DC (direct current) offset can be determined for the digital signal data. The digital signal data can be adjusted using the determined DC offset. For example, after obtaining the digital signal data, the DC offset can be subtracted from the digital signal data.

[58] Subtracting the DC offset from the digital signal data are desirable, since the inclusion of the DC offset can cause excessive scaling of the digital signal data when the scaling step is performed. For example, the DC offset for digital signal data may be 5 V. During the scaling step, data points forming peaks in the digital signal data may be multiplied to different values so that they are scaled in a time dependent manner. For instance, a time-dependent scaling function may scale data points forming two different peaks by 1V and 2V, respectively. The additional DC offset value for the digital signal data may cause data points forming the peaks to scale by 5V and 10V respectively, thus disproportionately scaling the data points forming the peaks. Accordingly, before scaling the two peaks by 1V and 2V, 5V may be subtracted from each data point in the digital signal data so that the DC offset for the digital signal data are essentially zero.

[59] The DC offset for the digital signal data may be determined in any suitable manner. For example, in some embodiments, the signal offset may be determined by analyzing only the signal data in the last 50% or less of the time period over which the digital signal data are obtained. For example, the signal offset can be estimated using the average signal of the last 30% of the spectrum. It is believed that the digital signal data in the last 50% or less of the time period over which the digital signal data are obtained is more stable and has less fluctuations than the digital signal data in the first 50% of the time period over which the digital signal data are obtained. In the last 50%

of the time period over which the digital signal is obtained, a baseline DC offset for the digital signal data can be determined, and this baseline DC offset can be subtracted from each data point of the digital signal data to remove the DC offset from the digital signal data. This particular process for determining the DC offset is relatively simple and can be implemented relatively quickly.

[60] The determination of the appropriate DC offset could be easily improved. For example, average data points with signal greater than two standard deviations away from the mean could be excluded from the determination of the DC offset. Data points that are greater than two standard deviations from the mean may be produced by ions and can skew the DC offset upward. Removing such data points from the DC offset determination produces a more accurate DC offset.

B. Filtering the Signal Data

[61] Time-of-flight mass spectrometers typically have several sources of signal noise including sampling noise, Johnson noise, flicker noise, and high frequency noise created by the detection apparatus. Noise is typically modeled as a wide bandwidth additive signal. Thus, the signal data can be described as desired signal data, which represents detection of ions generated from the sample, added with a wide bandwidth noise signal.

[62] It is desirable to reduce the noise and increase the signal-to-noise ratio (SNR), thus, making the peaks in the digital signal data more discernable to the user. The bandwidth of the desired signal data are bandwidth limited while the noise signal is not. Therefore, by applying a bandwidth limiting filter to the signal data, the noise can be reduced while only minimally effecting the desired signal. Thus, applying a bandwidth limiting filter to the signal data increases the SNR of the signal data. Accordingly, in some embodiments, before or after the DC offset is determined and/or the digital signal data are adjusted with the determined DC offset, the digital signal data are filtered. As described above, such filtering may also be implemented, prior to digitizing the signal data, with an analog filter.

[63] SNR can be defined as the peak height divided by the standard deviation of the noise. The area of a peak is proportional to the number of ions detected, so the peak heights for equal numbers of ions detected at different m/z values decrease with increasing m/z because the peak widths increase while the area of the peak is held constant. Additionally, it has been found that noise exhibited in mass spectrometers is not a strong function of m/z at high m/z. Since the peak height decreases with time, while the standard deviation of noise tends to remain unchanged, the SNR falls with increasing time.

[64] As shown in the following table, ion populations with lower mass-to-charge ratio values produce detection signals that have comparatively higher frequency components than ions with larger mass-to-charge ratio values as shown in the following table that describes typical ion flight time, target resolution, and major frequency components (as determined by required peak width to obtain target resolution).

TABLE 1

Mass-to-Charge Ratio (m/z)	Ion Flight Time (microseconds)	Major Component Frequency (MHz)	Peak Width At Half Height (microseconds)	Mass Resolution
500	10.2	740	0.0010	5000
1,000	14.4	500	0.0016	4500
2,000	20.4	250	0.0034	3000
5,000	32.2	70	0.0134	1200
15,000	55.8	19	0.0254	1100
40,000	91.1	2	0.3037	150
150,000	176.3	.290	1.7600	50
250,000	227.6	.130	3.8000	30
500,000	321.9	.063	8.0500	20

[65] As described above, digital filtering can be applied to oversampled raw data to improve the SNR. Typically, a digital filter is a linear shift invariant system for computing a discrete output sequence form a discrete input sequence. Often, digital filtering is implemented by the convolution of a smoothing function (filter) with the signal data. As is well-known to those skilled in the art of digital signal processing, convolution can be implemented in time-space or frequency-space. Additionally, it is typically more computationally efficient to implement convolution in frequency-space. However, as is described below, in some embodiments of the invention, it appears to be more practical to perform the convolution of the filter with the signal data in time-space. Particularly, in some embodiments, a filter having a bandwidth that narrows with time is applied to the signal data.

[66] A commonly used digital filter is a finite impulse response (FIR). The filtering of signal data with an FIR filter can be mathematically described as,

$$y(n) = \sum_{k=-N_L}^{N_H} f(k)x(n-k), \tag{7}$$

where $x(n)$ is the input data sequence to the digital filter, $y(n)$ is the filtered data sequence, $f(-N_L), \ldots, f(N_H)$ are the filter coefficients, and $N_L + N_H + 1$ is the width of the filter.

[67] In the specific embodiment, a different filter is applied to obtain each filtered output value $y(n)$. Thus, in this embodiment the signal data are filtered as,

$$y(n) = \sum_{k=-N_L(n)}^{N_H(n)} f_n(k)x(n-k). \tag{8}$$

[68] Here, f_n is the digital filter applied to obtain the filtered output $y(n)$, and $N_L(n) + N_H(n) + 1$ is the width of the filter f_n. Each filter f_n has a different bandwidth corresponding to the bandwidth of the data signal at that particular time, and each filter therefore has a different set of $N_L(n) + N_H(n) + 1$ filter coefficients.

[69] As described above, the SNR of the unfiltered signal data decreases with time because peak heights decrease with time while the standard deviation of noise remains constant. If the signal data are filtered with a filter having a constant bandwidth, the

SNR of the signal data are increased overall. However, the SNR of the signal data still decreases with time. But, if a digital filter, whose bandwidth decreases with time to match the decreasing bandwidth of the signal, is applied to the signal data, then the SNR of the signal data can be increased and can also be made more constant with time.

[70] In a specific embodiment, a Gaussian filter function is used to filter the digital signal data. The Gaussian filter results in a gradual pass band roll off and has a response curve (magnitude vs. frequency) that approximates an ideal Gaussian curve. The Gaussian distribution can be defined by the following equation.

$$G(t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\frac{(t-\mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (9)$$

[71] In the formula above, "σ" is the standard deviation, "t" is time, and "μ" is a constant. A gaussian filter whose bandwidth corresponds to the width of a peak in the data signal at half height is:

$$f_w(k) = \frac{.93943}{sw} e^{-\frac{(k-\mu)^2}{.3607s^2w^2}}, \quad (10)$$

for k = -int[w], ... , -1, 0, 1, ... int[w], where w is a measured or expected peak width, and where s is a constant that can be adjusted for a desired degree of smoothing. As will be described in more detail below, the expected peak width increases with time. Thus, referring to equation (8), equation (10) can be used to generate a different filter f_n for each n.

[72] Other details regarding filtering with filters whose bandwidths vary with time are described in U.S. Provisional Patent Application No. 60/134,072 filed May 13, 1999, and U.S. Non-Provisional U.S. Patent Application No. 09/569,158, filed May

11, 2000. Both of these U.S. patent applications are assigned to the same assignee as the present invention.

[73] In the above-described embodiments, a different filter f_n is applied to the signal data to obtain each filtered signal data $y(n)$. However, in other embodiments, a first filter having a first bandwidth can be used to generate a first subset of filtered signal data, a second filter having a second bandwidth can be used to generate a second subset of filtered signal data, etc. The first bandwidth of the first filter can correspond to the bandwidth of a first subset of the unfiltered signal data, the second bandwidth of the second filter can correspond to the bandwidth of a second subset of the unfiltered signal data, etc. Additionally, it is to be understood that other types of filters besides a FIR filter can be used. For example, an infinite impulse response (IIR) filter, a non-linear filter, etc., can also be used.

C. Scaling the Signal Data

[74] As previously explained for a given TOF geometry and acceleration potential, low molecular weight ions have shorter times of flight than larger molecular weight ions. Therefore, low molecular weight ions impact the ion detector before larger molecular weight ions. Ion detection signal scaling preferably increases for higher molecular weight ions to compensate for the fact that higher molecular weight ions possess comparatively diminished detection efficiency with respect to low m/z ions. In embodiments of the invention, signal intensity scaling generally increases as a function of time. Thus, as the molecular weights of ions striking the ion detector increase, the digital computer scales the signal more.

[75] The digital signal data may be scaled by any suitable amount using a time-dependent scaling function. Data points forming the peaks in the digital signal data are scaled using the time-dependent scaling function so that the scaled intensity values increase as function of time. The peaks can be scaled so that the heights of the peaks are proportional to the quantity of ions that are detected.

[76] The digital signal data may be scaled using any suitable process. Suitable time-dependent scaling functions can be proportional to time. In some embodiments, the time-dependent scaling function can be proportional to the square of time, or the cube of time. Moreover, the time-dependent scaling function can include a step function. For example, the scaling function can increase stepwise in at least one step so that sets of peaks in the digital signal data are scaled according to discrete values. For instance, in some embodiments, specific ranges of time-of-flight values could be multiplied by scaling factors that are specific for those ranges. An example of an embodiment of this type is described below. However, in other embodiments, the time-dependent scaling function can be a continuous function.

[77] In some embodiments, the digital signal data may be scaled using an expected peak dimension such as expected or measured peak widths. In other embodiments, the digital signal data may be scaled using the ion conversion efficiency in the system as a function of particle impact velocity. In yet other embodiments, the digital signal data may be scaled using the relative detection efficiencies of the mass spectrometer as calculated using various test compounds. Further details about each of these exemplary scaling process examples are provided below.

[78] In some embodiments of the invention, the expected peak widths may be used to scale the signal data. First, the expected peak width value at a particular time-of-flight value (or a value derived from a time-of-flight value such as an m/z value) can be determined. An "expected" peak width for a peak can be the width of a peak in a mass spectrum that is predicted to be produced at a given time-of-flight value (or value derived from a time-of-flight value) by the mass spectrometer that is currently being used for a given number of ions. In general, the expected peak widths increase as m/z values or time-of-flight values increase.

[79] The expected peak width can be the expected width at any suitable point along the height of a peak. In some embodiments, the expected peak width may be the expected width of the base of a peak, or at a point between the apex and base of each peak. For instance, the peak widths that are used may be the peak widths at half the

height of each peak. In another example, for a series of peaks in a mass spectrum signal, the expected peak widths can be at a point between the apex and the base of each peak at the same distance from the baseline forming the bases of the peaks. In both cases, the expected peak width generally increases as the m/z values increase.

[80] The expected peak widths can be theoretically or empirically derived. For example, a mass spectrum signal with a number of peaks corresponding to different analytes with known m/z values can be created, wherein the number of each of the different analytes is known to be approximately the same. The average time-of-flight value associated with each peak and the width of the peak can be recorded in a table of expected peak widths using analytes with known m/z values. An exemplary table of expected peak widths is shown in Table 3.

TABLE 3

Table of Expected Peak Widths

Time-of-flight (microseconds)	Expected Peak Width (nanoseconds)
0	4
60	80
94	600
132	2000
188	4000

[81] Using the values in Table 3, a best-fit curve can be created to fit the values in Table 3 and the function forming the curve can be used to scale the signal data. Alternatively, linear interpolation can be used to form a linear function that represents the data. In each of these embodiments, the intensity values associated with data points corresponding to higher time-of-flight values would be increased more than the intensity values corresponding to lower time-of-flight values.

[82] The determined expected peak width value could then be used to adjust the intensity value at the time-of-flight value. When the expected peak width is used to scale the intensity, the resulting peak heights in the processed signal data become proportional to the number of detected particles for each of the peaks. The relative heights of the peaks can accurately represent the relative amounts of analytes within a particular sample being ionized.

[83] The signal intensity value corresponding to that data point may then be scaled in an amount proportional to the expected peak width value for that data point. For instance, referring to Table 3 above, each data point in the digital signal data can be scaled as follows: from 0 to 60 microseconds, each data point is scaled by 4; from above 60 to 94 microseconds, each data point is scaled by 80; from above 94 to 132 microseconds, each data point is scaled by 600; from above 132 microseconds to 188 microseconds, each data point is scaled by 2000; and above 188 microseconds, each data point is scaled by 4000. The values 4, 80, 60, 2000, and 4000 can be considered scaling factors the proportionally scale data points forming peaks. The absolute scaling values may be determined by the user if desired.

[84] In some embodiments, the signal intensity value corresponding to a data point may be multiplied by an amount equal to about "1.00 + expected peak width" to produce a scaling factor. If the expected peak width at a data point is zero, the intensity value that is associated with that data point is multiplied by 1.0 so that it is not scaled. The data point may even be scaled by an additional "intensity factor" that is input by the user to adjust the degree of scaling even further if even greater peak differentiation is desired by the user. In these embodiments, each data point may be

amplified by an amount equal to about "1.00 + expected peak width * intensity factor".

[85] Peaks in the digital signal data may also be scaled using peaks widths that are determined from a set of peaks in the time-dependent digital signal data. That is, peak width information in the obtained digital signal data that is to be scaled can be used to scale the peaks in the digital signal data. In these embodiments, the peaks in the digital signal data are identified before scaling takes place. In a typical example, a set of peaks can first be identified in the digital signal data using any number of known techniques. After the peaks are identified, peak widths can be determined for each of the peaks in the set of peaks. After determining the peak widths for the peaks in the set, the respective peaks can be scaled based on their respective measured peak widths.

[86] Peaks in the digital signal data may additionally be scaled based on the ion conversion efficiency in the system as a function of particle impact velocity. As noted above, the particle impact velocity is proportional to the ion m/z values. The ion conversion efficiency of a detector as a function of particle impact velocity (or ion m/z) could be determined by experiment. Such an experiment would be done by comparison with a cryogenically operated phonon-detecting ion detector. The inverse function could be used to scale the digital signal data as a function of time-of-flight. For example, as shown in FIG. 6, the curve **33** is an inverted curve of curve **31** in FIG. 2. The curve in FIG. 6 can be used to identify an appropriate scaling amount for a given m/z value and compensates for changes in the ion conversion efficiency as the m/z values of the ions increase. As shown in FIG. 6, a scaling factor with a greater magnitude is used for ions with high m/z values than for ions with low m/z values.

[87] Peaks in the digital signal data may also be scaled based on the relative detection efficiency of the instrument. The relative detection efficiency of the instrument may be empirically derived using various test compounds. Using the test compounds, the detection efficiency of the instrument as a function of m/z may be determined. For example, a mass spectrum signal including a number of peaks

corresponding to known analyte ions with different m/z values and in known quantity may be formed. The detection efficiencies of the mass spectrometer at each of the m/z values can be determined. A function of detection efficiency vs. m/z value can be created using the determined detection efficiencies. The inverse of this function could then be used to scale data points in the signal data.

[88] Any of the above-described steps can be embodied by any suitable computer code that can be executed by any suitable computational apparatus, such as, for example, a microprocessor, a DSP, etc. The computational apparatus may be incorporated into the mass spectrometer or may be separate from and operatively associated with the mass spectrometer. Any suitable computer readable media including, for example, magnetic, electronic, or optical disks or tapes, flash memory, etc. can be used to store the computer code. The code may also be written in any suitable computer programming language including, for example, Fortran, Pascal, C, C++, assembly language, etc. Accordingly, embodiments of the invention can be automatically performed without significant intervention on the part of the user.

[89] Appendix A contains source code that provides an example of code for processing digital signal data in a time-of-flight mass spectrometry process in accordance with an embodiment of the invention. The source code is written in C++.

[90] The terms and expressions which have been employed herein are used as terms of description and not of limitation, and there is no intention in the use of such terms and expressions of excluding equivalents of the features shown and described, or portions thereof, it being recognized that various modifications are possible within the scope of the invention claimed. Moreover, any one or more features of any embodiment of the invention may be combined with any one or more other features of any other embodiment of the invention, without departing from the scope of the invention.

[91] All publications and patent documents cited in this application are incorporated by reference in their entirety for all purposes to the same extent as if each individual

publication or patent document were so individually denoted. By their citation of various references in this document Applicants do not admit that any particular reference is "prior art" to their invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for digitally processing time-dependent signal data, the method comprising:

(a) receiving the time-dependent signal data in memory, wherein the time-dependent signal data represent a time-dependent signal, and wherein the time-dependent signal data include representations of time-of-flight values of ions, or values derived from time-of-flight values of ions; and

(b) scaling the time-dependent signal data with a time-dependent scaling function.

2. The method of claim 1, wherein the method further comprises, before (a), digitizing the time-dependent signal to produce the time-dependent signal data.

3. The method of claim 1, wherein the method further comprises, before (a), producing the time-dependent signal using a time-of-flight mass spectrometer.

4. The method of claim 1 wherein the scaling function is proportional to time.

5. The method of claim 1 wherein the scaling function is proportional to the square of time.

6. The method of claim 1 wherein the scaling function is proportional to the cube of time.

7. The method of claim 1 wherein the scaling function includes a step function.

8. The method of claim 1 wherein the time-dependent scaling function is based on a signal bandwidth.

9. The method of claim 1 wherein the time-dependent signal is produced by a time-of-flight mass spectrometer, and wherein the time-dependent signal data include a set of peaks that are respectively associated with different time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values, and wherein the time-dependent scaling function scales the peaks in the set of peaks using expected widths of peaks at the time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values.

10. The method of claim 1 wherein the time-dependent signal is produced by a time-of-flight mass spectrometer, and wherein the time-dependent signal data include a set of peaks that are respectively associated with different time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values, and wherein the time-dependent scaling function scales the peaks in the set of peaks using measured widths of peaks at the time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values.

11. The method of claim 1 wherein the time-dependent signal is from a time-of-flight mass spectrometer that comprises an ion detector that exhibits decreasing conversion efficiency as a function of increasing mass-to-charge ratio, and wherein the time-dependent scaling function is based on the conversion efficiency.

12. The method of claim 1 wherein time-dependent signal is produced by a mass spectrometer and the mass spectrometer is a laser desorption/ionization mass spectrometer.

13. The method of claim 1 further comprising determining and subtracting an offset from the time-dependent signal data.

14. The method of claim 1 further comprising determining and subtracting an offset from the time-dependent signal data, and wherein determining and subtracting an offset is performed before (b).

15. The method of claim 1 further comprising digitally filtering the data with a filter having a time-dependent bandwidth.

16. The method of claim 1 further comprising determining and subtracting an offset from the time-dependent signal data, wherein determining the offset includes analyzing only the time-dependent signal data in the last 50% or less of a time period over which the time-dependent signal is measured.

17. The method of claim 1 further comprising digitally filtering the data with a filter, wherein coefficients of the filter are based on a Gaussian function.

18. The method of claim 1 further comprising digitally filtering the time-dependent signal data, wherein digitally filtering includes:

(i) producing a first subset of filtered data using a first filter having a first bandwidth; and

(ii) producing a second subset of filtered data using a second filter having a second bandwidth.

19. A computer readable medium comprising:

(a) code for receiving time-dependent signal data in memory, wherein the time-dependent signal data represent a time-dependent signal, and wherein the time-dependent signal data include representations of time-of-flight values of ions, or values derived from time-of-flight values of ions; and

(b) code for scaling the time-dependent signal data with a time-dependent scaling function.

20. The computer readable medium of claim 1 wherein the scaling function is proportional to time.

21. The computer readable medium of claim 1 wherein the scaling function is proportional to the square of time.

22. The computer readable medium of claim 1 wherein the scaling function is proportional to the cube of time.

23. The computer readable medium of claim 1 wherein the scaling function includes a step function.

24. The computer readable medium of claim 1 wherein the time-dependent scaling function is based on a signal bandwidth.

25. The computer readable medium of claim 1 wherein the time-dependent signal is produced by a time-of-flight mass spectrometer, and wherein the time-dependent signal data include a set of peaks that are respectively associated with different time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values, and wherein the time-dependent scaling function scales the peaks in the set of peaks using expected widths of peaks at the time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values.

26. The computer readable medium of claim 1, wherein time-dependent signal is produced by a time-of-flight mass spectrometer, and wherein the time-dependent signal data include a set of peaks that are respectively associated with different time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values, and wherein the time-dependent scaling function scales the peaks in the set of peaks using measured widths of peaks at the time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values.

27. The computer readable medium of claim 1 wherein the time-dependent signal is from a time-of-flight mass spectrometer that comprises an ion detector that exhibits decreasing conversion efficiency as a function of increasing mass-to-charge ratio, and wherein the time-dependent scaling function is based on the conversion efficiency.

28. The computer readable medium of claim 1 wherein time-dependent signal is produced by a mass spectrometer and the mass spectrometer is a laser desorption/ionization mass spectrometer.

29. The computer readable medium of claim 1 further comprising code for determining and subtracting an offset from the time-dependent signal data.

30. The computer readable medium of claim 1 further comprising code for digitally filtering the data with a filter having a time-dependent bandwidth.

31. The computer readable medium of claim 1 further comprising code for determining and code for subtracting an offset from the time-dependent signal data, wherein the code for determining the offset includes code for analyzing only the time-dependent signal data in the last 50% or less of a time period over which the time-dependent signal is measured.

32. The computer readable medium of claim 1 further comprising code for digitally filtering the data with a filter, wherein coefficients of the filter are based on a Gaussian function.

33. The computer readable medium of claim 1 further comprising code for digitally filtering the time-dependent signal data, wherein the code for digitally filtering includes:

(i) code for producing a first subset of filtered data using a first filter having a first bandwidth; and

(ii) code for producing a second subset of filtered data using a second filter having a second bandwidth.

34. A mass spectrometer system comprising:

(a) an ionization source that generates ions;

(b) a mass analyzer that receives the ions from the ionization source, and focuses and accelerates the ions using electrostatic fields toward an ion detector;

(c) an ion detector with a detecting surface that detects the ions and produces a time-dependent signal;

(d) a digital converter adapted to convert the time-dependent signal from the ion detector into time-dependent signal data;

(e) a digital computer including a memory, the digital computer configured to process the time-dependent signal data according to the steps of:

(i) receiving the time-dependent signal data in the memory, wherein time-dependent signal includes representations of the time-of-flight values of the ions, or values derived from time-of-flight values of the ions, and

(ii) scaling the time-dependent signal data with a time-dependent scaling function.

35. The mass spectrometer system of claim 1 wherein the mass spectrometer system includes a time-of-flight mass spectrometer.

36. The mass spectrometer system of claim 1 wherein the scaling function is proportional to time.

37. The mass spectrometer system of claim 1 wherein the scaling function is proportional to the square of time.

38. The mass spectrometer system of claim 1 wherein the scaling function is proportional to the cube of time.

39. The mass spectrometer system of claim 1 wherein the scaling function increases stepwise in at least one step.

40. The mass spectrometer system of claim 1 wherein the time-dependent scaling function is based on a signal bandwidth.

41. The mass spectrometer system of claim 1 wherein the time-dependent signal data include a set of peaks that are respectively associated with different time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values, and wherein the time-dependent scaling function scales the peaks in the set of peaks using expected widths of peaks at the time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values.

42. The mass spectrometer system of claim 1, wherein the time-dependent signal data include a set of peaks that are respectively associated with different time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values, and wherein the time-dependent scaling function scales the peaks in the set of peaks using measured widths of peaks at the time-of-flight values, or values derived from time-of-flight values.

43. The mass spectrometer system of claim 1 wherein the ion detector exhibits decreasing conversion efficiency as a function of increasing mass-to-charge ratio, and wherein the time-dependent scaling function is based on the conversion efficiency.

44. The mass spectrometer system of claim 1 wherein the mass spectrometer system includes a laser desorption/ionization mass spectrometer.

45. The mass spectrometer system of claim 1 wherein the digital computer is further configured to process the time-dependent signal data according to the steps of determining and subtracting an offset from the time-dependent signal data.

46. The mass spectrometer system of claim 1 wherein determining the offset includes analyzing only the time-dependent signal data in the last 50% or less of a time period over which the time-dependent signal is measured.

47. The mass spectrometer of system claim 1 wherein the digital computer is further configured to process the time-dependent signal data according to the step of digitally filtering the data with a filter having a time-dependent bandwidth.

48. The mass spectrometer system of claim 1 wherein digitally filtering the data with a filter having a time-dependent bandwidth includes:

(i) producing a first subset of filtered data using a first filter having a first bandwidth; and

(ii) producing a second subset of filtered data using a second filter having a second bandwidth.

The mass spectrometer system of claim 1 wherein the digital computer is further configured to process the time-dependent signal data according to the steps of digitally filtering the data with a filter, wherein coefficients of the filter are based on a Gaussian function.

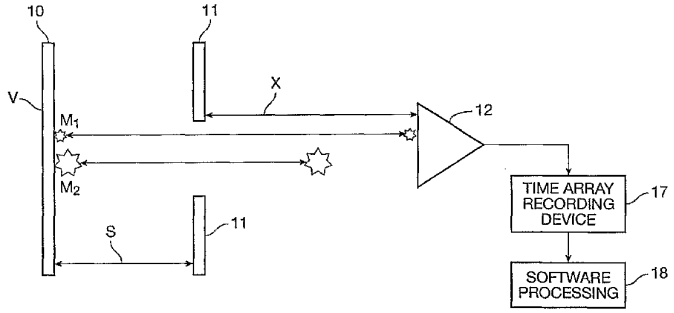

10
11
X
V
M1
12
M2
TIME ARRAY RECORDING DEVICE
17
S
11
SOFTWARE PROCESSING
18

FIG. 1A

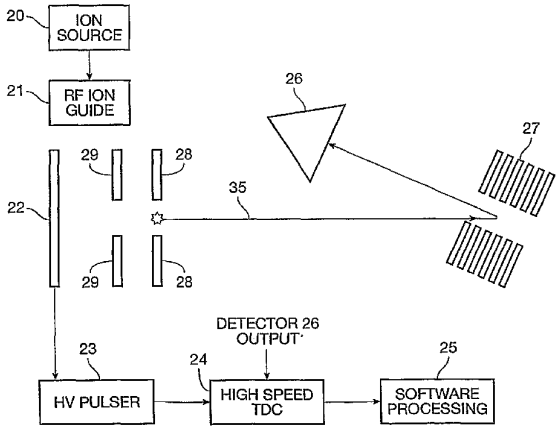

20
ION SOURCE
21
RF ION GUIDE
26
27
29
28
35
22
29
28
DETECTOR 26 OUTPUT
23
24
25
HV PULSER
HIGH SPEED TDC
SOFTWARE PROCESSING

FIG. 1B

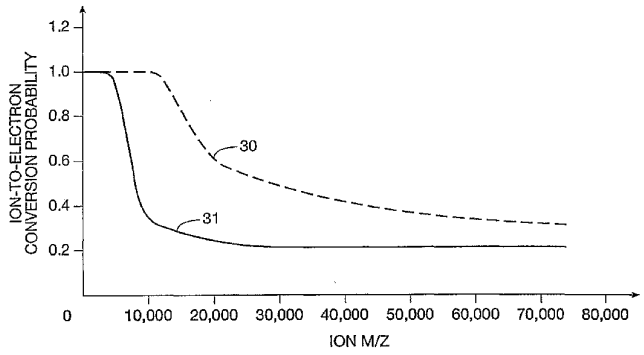

ION-TO-ELECTRON CONVERSION PROBABILITY
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
30
31
10,000
20,000
30,000
40,000
50,000
60,000
70,000
80,000
ION M/Z

FIG. 2

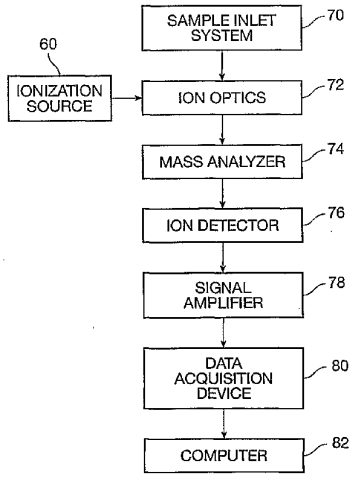

SAMPLE INLET SYSTEM
70
60
IONIZATION SOURCE
ION OPTICS
72
MASS ANALYZER
74
ION DETECTOR
76
SIGNAL AMPLIFIER
78
DATA ACQUISITION DEVICE
80
COMPUTER
82

FIG. 3

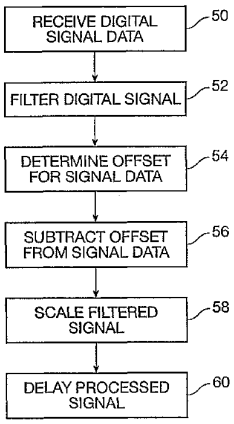

RECEIVE DIGITAL SIGNAL DATA
50
FILTER DIGITAL SIGNAL
52
DETERMINE OFFSET FOR SIGNAL DATA
54
SUBTRACT OFFSET FROM SIGNAL DATA
56
SCALE FILTERED SIGNAL
58
DELAY PROCESSED SIGNAL
60

FIG. 4

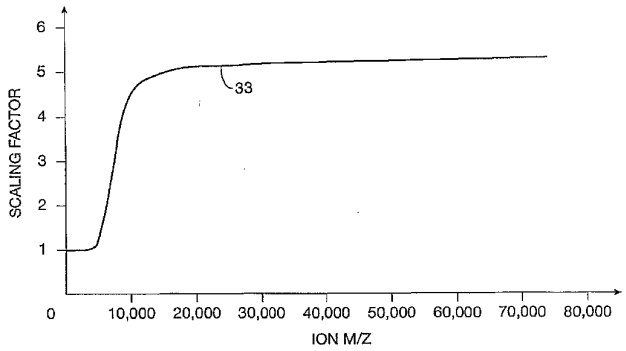

SCALING FACTOR
6
5
4
3
2
1
0
33
10,000
20,000
30,000
40,000
50,000
60,000
70,000
80,000
ION M/Z

FIG. 6

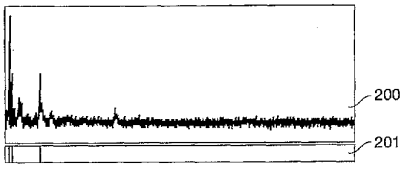


FIG. 5A

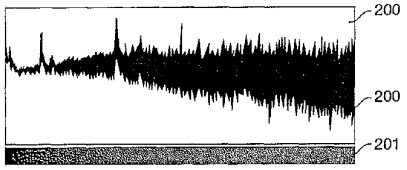


FIG. 5B

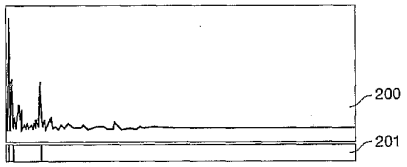


FIG. 5C

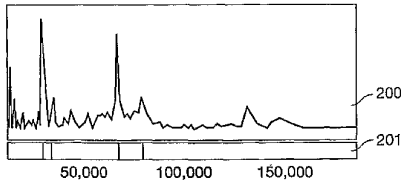


FIG. 5D

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/006949 A3

(51) International Patent Classification[7]: H01L 49/40

(21) International Application Number: PCT/US02/21951

(22) International Filing Date: 10 July 2002 (10.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/305,427 13 July 2001 (13.07.2001) US

(71) Applicant: CIPHERGEN BIOSYSTEMS, INC. [US/US]; 6611 Dumbarton Circle, Fremont, CA 94555 (US).

(72) Inventors: YOUNGQUIST, Michael, G.; 452 Marion Avenue, Palo Alto, CA 94301-4231 (US). GAVIN, Edward; 1682 Naglee Avenue, San Jose, CA 95126 (US). RICH, William, E.; 840 Corriente Point Drive, Redwood Shores, CA 94565 (US).

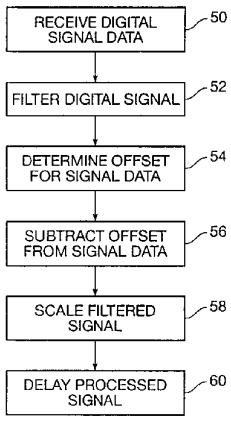
(74) Agents: STANTON, Gregory, E. et al.; Townsend and Townsend and Crew LLP, Two Embarcadero Center, Eighth Floor, San Francisco, CA 94111-3834 (US).

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

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

[Continued on next page]

(54) Title: TIME-DEPENDENT DIGITAL SIGNAL SIGNAL SCALING PROCESS



(57) Abstract: A method and apparatus for processing time dependent signal data in a time of flight mass spectrometer. Analyte ions are received by a detector (26) and time dependent data are received by a high speed time-to-digital converter (24) and sent to a digital software processing means (25).

WO 03/006949 A3

WO 03/006949 A3

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
15 May 2003

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

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/21951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) :H01L 49/40
US CL :250/287
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 250/287, 281, 282

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
USPTO APS EAST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,080,985 A (WELKIE et al) 27 June 2000 (27.06.2000), figure 3; column 5, line 39 - column 6, line 32.	1-48

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

*	Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E"	earlier document published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 17 SEPTEMBER 2002	Date of mailing of the international search report 17 JAN 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer DAVID VANORE Telephone No. (703) 308-9797

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

フロントページの続き

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

(72)発明者 ヤングクイスト, マイケル ジー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４３０１－４２３１, パロ アルト, マリオン アベニュー ４５２
(72)発明者 ギャビン, エドワード
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９５１２６, サン ホセ, ナグリー アヴェニュー １６８２
(72)発明者 リッチ, ウィリアム イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４５６５, レッドウッド ショアーズ, コリエント ポイント ドライブ ８４０