(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) **EP 2 820 667 B1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
22.04.2020 Patentblatt 2020/17

(21) Anmeldenummer: **13708748.2**

(22) Anmeldetag: **28.02.2013**

(51) Int Cl.:
H01J 49/00 *(2006.01)* ***H01J 49/28*** *(2006.01)*

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2013/054055

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2013/127933 (06.09.2013 Gazette 2013/36)

(54) VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG DES MAXIMUMS DES MASSENPEAKS IN DER MASSENSPEKTROMETRIE

METHOD FOR DETERMINING THE MAXIMUM MASS PEAK IN MASS SPECTROMETRY

PROCÉDÉ DE DÉTERMINATION DU MAXIMUM DU PIC DE MASSE DANS LA SPECTROMÉTRIE DE MASSE

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

(30) Priorität: **29.02.2012 DE 102012203137**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.01.2015 Patentblatt 2015/02

(73) Patentinhaber: **Inficon GmbH**
50968 Köln (DE)

(72) Erfinder: **ROLFF, Norbert**
50169 Horrem (DE)

(74) Vertreter: **dompatent von Kreisler Selting Werner - Partnerschaft von Patent- und Rechtsanwälten mbB**
Deichmannhaus am Dom
Bahnhofsvorplatz 1
50667 Köln (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A2-2004/106881 DE-A1-102005 028 557
US-A1- 2005 151 073

- **Dominic M. Desiderio ET AL: "High resolution mass spectral photoplate data acquired and reduced with a real time remote time-shared digital computer", Analytical Chemistry, vol. 40, no. 14, 1 December 1968 (1968-12-01), pages 2090-2096, XP055388103, US ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/ac50158a027**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 2 820 667 B1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung des Maximums des Massenpeaks der mit Hilfe der Massenspektrometrie gemessenen Molekülen.

[0002] Massenspektrometer dienen zur Analyse von Gasen und finden insbesondere in Lecksuchgeräten Anwendung. Hierbei wird die zu untersuchende Substanz in der Gasphase durch Elektronen ionisiert und einem Analysator zugeführt. Bei Sektorfeldmassenspektrometern bestimmt die Anodenspannung den Einstellwert für die Massenlage. Zwischen einer Kathode und einer Anode wir ein elektrisches Feld erzeugt, welches die aus der Kathode austretenden Elektronen beschleunigt, die die vorhandenen Gasmoleküle ionisieren. Die geladenen Ionen werden durch das Anodenpotenzial beschleunigt und gelangen, wenn sie das Trennsystem passiert haben zum Fänger. Im Trennsystem befindet sich ein Magnetfeld, das die Ionen ablenkt. Die zu schweren Ionen werden durch das Magnetfeld zu gering abgelenkt, während die zu leichten Ionen zu stark abgelenkt werden. Nur die Ionen die im richtigen Massebereich liegen gelangen durch das Trennsystem hindurch. Das Anodenpotenzial bestimmt die Masse die durch das Trennsystem gelangt. Im Bereich einer Masse ergibt sich eine Signalamplitude, die vom genauen Anodenpotenzial abhängt, derart, dass die Signalamplitude bei etwas zu kleinem oder etwas zu großem Anodenpotenzial kleiner als das Maximum wird. Bei anderen Massenspektrometern z.B. Quadrupol-Massenspektrometer sind die Verhältnisse vergleichbar, wodurch das gleiche Verfahren anwendbar ist.

[0003] Ein Abgleich ist erforderlich, damit man jeweils die größtmögliche Signalamplitude der jeweiligen Masse erhält. Um das Massenspektrometer auf das Massenmaximum abzugleichen, werden herkömmlicherweise Massenscans mit jeweils ca. 20 - 100 Messpunkten durchgeführt. Gewissermaßen wird also der Verlauf der Signalamplituden zu den zugehörigen Einstellwerten in engen Abständen gemessen. Nach einer Messung wird der maximale Amplitudenwert der Messung ermittelt und um diesen herum in engeren Abständen eine erneute Messung mit jeweils ca. 20 - 100 Messpunkten durchgeführt. Auf diese Weise wird in mehreren, aufeinander folgenden Messungen das Maximum des Amplitudenverlaufs ermittelt, bis die Auflösung der Messung von ausreichender Genauigkeit ist. Ein Scan ausreichender Auflösung ist auch möglich, nimmt allerdings viel Zeit in Anspruch. Der Einstellwert des maximalen Amplitudenwerts der letzten Messung wird anschließend als Einstellwert zur Identifikation der Molekülmasse verwendet. Aufgrund der Vielzahl der aufzunehmenden Messpunkte und der mehrfach nacheinander durchzuführenden Messungen sind die herkömmlichen Verfahren zur Bestimmung des Massenmaximums zeitaufwendig. Ein solches Verfahren ist beispielsweise aus DE 10 2005 028557 A1 bekannt.

[0004] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein schnelleres Verfahren zur Bestimmung des Massenabgleichs für die Massenspektrometrie bereitzustellen. Das erfindungsgemäße Verfahren wird definiert durch die Merkmale von Anspruch 1.

[0005] Demnach werden zu mindestens drei verschiedenen Einstellwerten bzw. Anodenspannungen die jeweiligen Signalwerte aufgenommen. Falls der erste oder der letzte Amplitudenwert maximal ist, wird die Messung für andere Einstellwerte solange wiederholt, bis eine gemessene Signalamplitude zwischen der ersten und der letzten gemessenen Signalamplitude maximal ist. Vor der Aufnahme eines jeden Messpunkts wird vorzugsweise gewartet, bis das Amplitudensignal eingeschwungen ist. Die gemessenen Amplitudenwerte und die zugehörigen Einstellwerte werden als Messpunkte gespeichert. Anschließend wird eine quadratische Funktion ermittelt, die die Messpunkte enthält. Das Maximum der quadratischen Funktion wird ermittelt und zur Bestimmung des Maximums der Einstellwerte zu der gewünschten Molekülmasse verwendet.

[0006] Die Messung wird erfindungsgemäß mit mindestens drei verschiedenen Einstellwerten und mit nicht mehr als zehn Einstellwerten durchgeführt. Vorzugsweise werden bei einer Messung nur drei Messpunkte aufgenommen. Gegenüber den herkömmlichen Verfahren werden also deutlich weniger Messpunkte aufgenommen, wodurch die Messungen deutlich schneller sind. Zudem entfällt durch die Bestimmung des Maximums einer die Messpunkte enthaltenden quadratischen Funktion die Notwendigkeit von aufeinander folgenden Messungen, was ebenfalls zu einer schnelleren Bestimmung der Molekülmasse führt. Die Erfindung basiert auf dem Gedanken, aus nur wenigen Messwerten auf den tatsächlichen Verlauf des Messsignals zu schließen, ohne den Verlauf vollständig zu messen.

[0007] Die quadratische Funktion ist typischerweise eine Parabel des Typs $y = ax^2 + bx + c$. Hierbei sind die x-Werte die Massenachse, d. h. die vorgegebenen Einstellwerte, und die y-Werte die gemessenen Amplitudenwerte zu jedem Einstellwert. Die Konstanten a und b können nach Aufstellen eines Gleichungssystems für die Messpunkte bestimmt werden. Anschließend wird der x-Wert des Maximums der Funktion durch Bilden der ersten Ableitung der quadratischen Funktion ermittelt. Der dem Maximum entsprechende x-Wert ist der Einstellwert der gesuchten Molekülmasse.

[0008] Falls der erste oder der letzte der aufgenommenen Amplitudenwerte maximal sein sollte, ist dies ein Hinweis darauf, dass das gesuchte Maximum nicht zwischen diesen beiden Messwerten liegt. Da die Amplitudenfunktion nicht exakt einer Parabel entspricht, empfiehlt es sich, die Messung für einen neuen Bereich von Einstellwerten zu wiederholen, wobei der erste Einstellwert dem letzten Einstellwert der jeweils vorherigen Messung entspricht. Auf diese Weise werden die Messungen solange wiederholt, bis sich ein maximaler Amplitudenmesswert zwischen dem jeweils ersten und dem jeweils letzten Einstellwert einer Messung einstellt. Bei richtiger Wahl der Einstellwerte ist normalerweise bereits bei der

ersten Messung der mittlere Wert größer als die benachbarten Werte. Für die Messwerte dieser letzten Messung wird dann das Maximum nach dem oben beschriebenen Verfahren bestimmt.

[0009] Die Genauigkeit des erfindungsgemäßen Verfahrens kann dadurch erhöht werden, dass, sobald ein maximaler Amplitudenwert zwischen dem ersten und dem letzten Einstellwert vorliegt, um diesen Amplitudenwert herum weitere Amplitudenwerte für näher beieinander liegende Einstellwerte aufgenommen werden. Das heißt also mit anderen Worten, dass die Abstände der Einstellwerte der wiederholten Messung zu dem Einstellwert des maximalen Amplitudenwerts geringer sind als bei der jeweils vorherigen Messung.

[0010] Im Folgenden wird anhand der Figur ein Ausführungsbeispiel der Erfindung näher erläutert. Die Figur zeigt eine graphische Darstellung der erfindungsgemäßen Messwerte.

[0011] Zunächst werden zu drei verschiedenen Einstellwerten M1, M2 und M3 die sich einstellenden Amplitudenwerte A1, A2 und A3 gemessen. Die gemessenen Amplitudenwerte A1, A2, A3 werden zusammen mit den zugehörigen Einstellwerten M1, M2, M3 als Koordinatenpaare (M1, A1), (M2, A2) und (M3, A3) gespeichert. Die Koordinatenpaare sind in der Figur als Punkte in einem Koordinatensystem aufgetragen. In diesem Koordinatensystem entspricht die x-Achse den Einstellwerten, d. h. der Massenachse M , und die y-Achse die zugehörige Amplitudenachse A.

[0012] Die Figur zeigt, dass der Amplitudenwert A2 des mittleren Einstellwerts M2 größer ist als die Amplitudenwerte A1 und A3 des ersten Einstellwerts M1 und des letzten Einstellwerts M3. Dies bedeutet, dass sich das Maximum des gesuchten Verlaufs zwischen dem ersten Einstellwert M1 und dem dritten Einstellwert M3 befindet. Falls dies nicht der Fall sein sollte, müsste die Messung wiederholt werden, wobei der erste Einstellwert M1 einer nachfolgenden Messung der Einstellwert M3 der jeweils vorherigen Messung entspricht, um keinen Bereich auszulassen.

[0013] Nach Aufnahme der drei Messpunkte (M1, A1), (M2, A2), (M3, A3) wird eine Parabel gesucht, die diese Messpunkte enthält. Als Parabel wird hierbei die quadratische Funktion $y = ax^2 + bx + c$ mit den mathematischen Konstanten a, b, c aufgestellt. Die x-Werte entsprechen den Einstellwerten, welches bei Sektorfeld-Massenspektrometern der Anodenspannung entspricht und die y-Werte den zugehörigen Amplitudenwerten. Sodann wird ein Gleichungssystem unter Verwendung der Messpunkte aufgestellt und nach den Konstanten a und b aufgelöst. Hierbei ergibt sich für b

$$b = (((A1 - A3) / (M1^2 - M3^2)) - ((A1 - A2) / (M1^2 - M2^2))) / (((M1 - M3) / (M1^2 - M3^2)) - ((M1 - M2) / (M1^2 - M2^2)))$$

sowie für die Konstante a

$$a = (A1 - A2 - b\,(M1 - M2)) / (M1^2 - M2^2).$$

[0014] Anschließend wird zur Bestimmung der Position des Maximums die erste Ableitung $y' = 2ax + b$ der quadratischen Funktion y aufgestellt und nach Einsetzen der berechneten Konstanten a, b nach x aufgelöst. x ergibt dann den Einstellwert Mmax, bei dem der Verlauf der Funktion maximal ist. Der Einstellwert des Maximums ist $Mmax = -b / 2a$. Anhand dieses Einstellwerts wird die Amplitude des gesuchten Moleküls maximal.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Abgleichen von Einstellwerten eines Massenspektrometers an eine Molekülmasse zur massenspektrometrischen Bestimmung eines Massenpeaks, mit den Schritten:

   Vorgeben eines ersten einer Molekülmasse entsprechenden Einstellwerts (M1) für das Massenspektrometer,
   Aufnehmen der zugehörigen Signalamplitude (A1),
   Vorgeben eines einer Molekülmasse entsprechenden zweiten, von dem ersten Einstellwert verschiedenen Einstellwerts (M2),
   Messen der zugehörigen zweiten Signalamplitude (A2),
   Vorgeben eines einer Molekülmasse entsprechenden dritten, von dem ersten (M1) und dem zweiten (M2) Einstellwert abweichenden Einstellwerts (M3),
   Messen der zugehörigen dritten Signalamplitude (A3),
   gekennzeichnet durch das
   Ermitteln einer die gemessenen Amplitudenwerte als y-Werte und die vorgegebenen Einstellwerte als x-Werte enthaltenden quadratischen Funktion,

Bestimmen des Maximums der quadratischen Funktion, wobei der gesuchte Einstellwert für die Molekülmasse aus dem x-Wert des Maximums ermittelt wird,
wobei nach der Messung der drei Amplitudenwerte (A1, A2, A3) und vor der Bestimmung der Parabel geprüft wird, ob der zweite Amplitudenwert (A2) größer ist als der erste (A1) und der dritte Amplitudenwert (A3), wobei die Messungen gegebenenfalls so oft wiederholt werden, bis der zweite Amplitudenwert (A2) größer ist als der erste (A1) und der dritte Amplitudenwert (A3) einer Messung.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die quadratische Funktion eine Parabel des Typs $y = ax^2 + bx + c$ ist, deren x-Werte den vorgegebenen Einstellwerten und deren y-Werte den gemessenen Amplitudenwerten entsprechen und wobei a, b und c mathematische Konstanten sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** Amplitudenwerte zu mindestens drei verschiedenen Einstellwerten und nicht mehr als zehn Einstellwerten gemessen werden.

4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der erste Einstellwert (M1) einer wiederholten Messung dem dritten Einstellwert (M3) der jeweils vorherigen Messung entspricht.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Messung des ersten (A1) und dritten Amplitudenwertes (A3) mit Einstellwerten (M1, M3) wiederholt wird, deren Abstand zu dem zweiten Einstellwert (M2) geringer ist als bei der jeweils vorherigen Messung.

6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** bei der Wiederholung der Messung das bei der ersten Messung gefundene Maximum als zweiten Einstellwert (M2) verwendet wird.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** vor jeder Messung eines Amplitudenwertes nach Vorgabe des jeweiligen Einstellwerts zunächst abgewartet wird, bis das Amplitudensignal eingeschwungen ist.

Claims

1. A method for tuning setting values of a mass spectrometer to a molecular mass for a mass spectrometric determination of a mass peak, comprising the following steps:

predefining a first setting value (M1) corresponding to a molecular mass for the mass spectrometer;
picking up the associated signal amplitude (A1),
predefining a second setting value (M2) corresponding to a molecular mass and differing from the first setting value,
measuring the associated second signal amplitude (A2),
predefining a third setting value (M3) corresponding to a molecular mass and differing from the first (M1) and the second (M2) setting value,
measuring the associated third signal amplitude (A3),
characterized by
obtaining a square function containing the measured amplitude value as y-values and the predefined setting values as x-values,
determining the maximum of the square function, wherein the setting value to be determined for the molecular mass is obtained from the x-value of the maximum,
wherein after the measurement of the three amplitude values (A1, A2, A3) and prior to the determination of the parabola it is checked whether the second amplitude value (A2) is larger than the first (A1) and the third amplitude value (A3), wherein, if necessary, the measurements are repeated until the second amplitude value (A2) is larger than the first (A1) and the third amplitude value (A3) of a measurement.

2. The method according to claim 1, **characterized in that** the square function is a parabola of the type $y = ax^2 + bx + c$ whose x-values correspond to the predefined setting values and whose y-values correspond to the measured amplitude values, and wherein a, b and c are mathematical constants.

3. The method according to claim 1 or 2, **characterized in that** amplitude values for at least three different setting values and not more than ten setting values are measured.

4. The method according to claim 1, **characterized in that** the first setting value (M1) of a repeated measurement corresponds to the third setting value (M2) of the respective previous measurement.

5. The method according to any one of the preceding claims, **characterized in that** the measurement of the first (A1) and the third amplitude value (A3) is repeated with setting values (M1, M3) whose distance to the second setting value (M2) is smaller than during the respective previous measurement.

6. The method according to claim 5, **characterized in that** during the repetition of the measurement the maximum determined during the first measurement is used as the second setting value (M2).

7. The method according to any one of the preceding claims, **characterized in that** prior to each measurement of an amplitude value according to the respective predefined setting value it must first be waited until the amplitude signal has reached a steady state.

Revendications

1. Procédé d'ajustement de valeurs de réglage d'un spectromètre de masse à une masse moléculaire pour déterminer par spectrométrie de masse un pic de masse, le procédé comprenant les étapes suivantes :

   spécifier une première valeur de réglage (M1) du spectromètre de masse correspondant à une masse moléculaire,
   enregistrer l'amplitude de signal associée (A1),
   spécifier une deuxième valeur de réglage (M2) correspondant à une masse moléculaire et différente de la première valeur de réglage,
   mesurer la deuxième amplitude de signal associée (A2),
   spécifier une troisième valeur de réglage (M3) correspondant à une masse moléculaire et différente des première (MI) et deuxième (M2) valeurs de réglage,
   mesurer la troisième amplitude de signal associée (A3),
   caractérisé par la détermination d'une fonction quadratique contenant les valeurs d'amplitude mesurées en tant que valeurs y et les valeurs de réglage prédéterminées en tant que valeurs x,
   déterminer le maximum de la fonction quadratique, la valeur de réglage recherchée pour la masse moléculaire étant déterminée à partir de la valeur x du maximum,
   après la mesure des trois valeurs d'amplitude (A1, A2, A3) et avant la détermination de la parabole, une vérification étant effectuée pour savoir si la deuxième valeur d'amplitude (A2) est supérieure à la première (A1) et la troisième (A3) valeur d'amplitude, les mesures étant éventuellement répétée jusqu'à ce que la deuxième valeur d'amplitude (A2) soit supérieure à la première (A1) et à la troisième (A3) valeur d'amplitude d'une mesure.

2. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la fonction quadratique est une parabole du type $y = ax^2 + bx + c$, dont les valeurs x correspondent aux valeurs de réglage prédéterminées et dont les valeurs y correspondent aux valeurs d'amplitude mesurées, et a, b et c étant des constantes mathématiques.

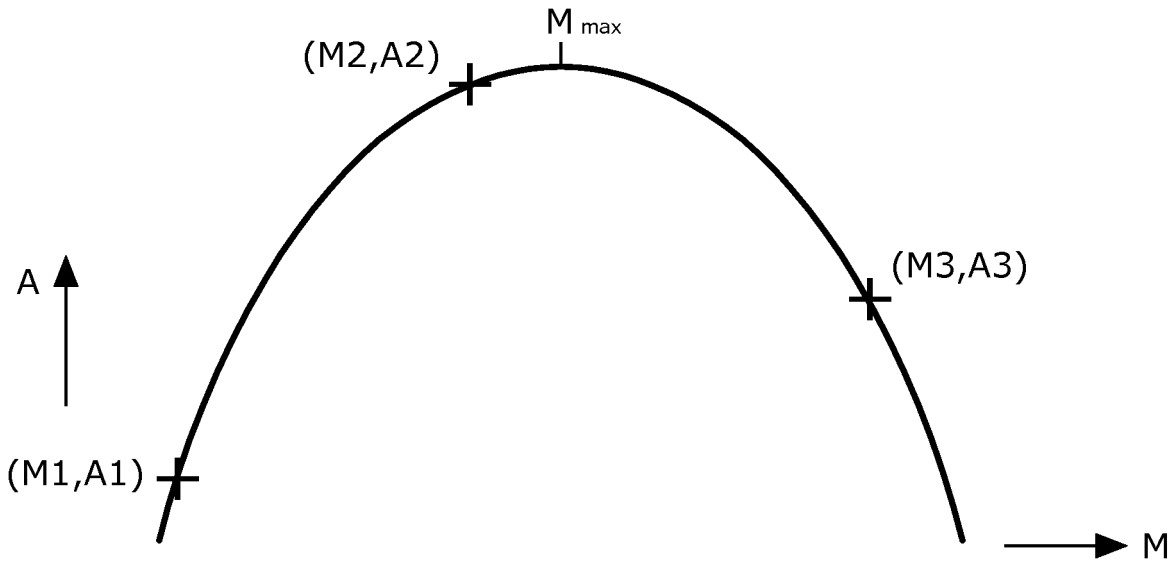
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, **caractérisé en ce que** les valeurs d'amplitude sont mesurées pour au moins trois valeurs de réglage différentes et pas plus de dix valeurs de réglage.

4. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la première valeur de réglage (M1) d'une mesure répétée correspond à la troisième valeur de réglage (M3) de la mesure précédente.

5. Procédé selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** la mesure de la première (A1) et de la troisième (A3) valeur d'amplitude est répétée avec des valeurs de réglage (M1, M3) dont l'écart à la deuxième valeur de réglage (M2) est inférieure à celle mesure précédente.

6. Procédé selon la revendication 5, **caractérisé en ce que**, lorsque la mesure est répétée, le maximum trouvé dans la première mesure est utilisé comme deuxième valeur de réglage (M2).

7. Procédé selon l'une des revendications précédentes, **caractérisé en ce que**, avant chaque mesure d'une valeur d'amplitude, on attend d'abord la stabilisation du signal d'amplitude après spécification de la valeur de réglage respective.



Figur

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- DE 102005028557 A1 **[0003]**