

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7282801号  
(P7282801)

(45)発行日 令和5年5月29日(2023.5.29)

(24)登録日 令和5年5月19日(2023.5.19)

(51)国際特許分類	F I			
G 0 1 N 30/86 (2006.01)	G 0 1 N 30/86	F		
G 0 1 N 30/46 (2006.01)	G 0 1 N 30/46	E		
G 0 1 N 30/24 (2006.01)	G 0 1 N 30/24	M		
	G 0 1 N 30/24	L		
請求項の数 11 (全19頁)				

(21)出願番号	特願2020-558419(P2020-558419)	(73)特許権者	501387839
(86)(22)出願日	令和1年11月19日(2019.11.19)		株式会社日立ハイテク
(86)国際出願番号	PCT/JP2019/045240		東京都港区虎ノ門一丁目17番1号
(87)国際公開番号	WO2020/105624	(74)代理人	110001829
(87)国際公開日	令和2年5月28日(2020.5.28)		弁理士法人開知
審査請求日	令和4年2月7日(2022.2.7)	(72)発明者	秋枝 大介
(31)優先権主張番号	特願2018-217157(P2018-217157)		東京都港区虎ノ門一丁目17番1号
(32)優先日	平成30年11月20日(2018.11.20)		株式会社日立ハイテク内
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)	(72)発明者	野上 真
			東京都港区虎ノ門一丁目17番1号
			株式会社日立ハイテク内
		(72)発明者	鈴木 巖
			東京都港区虎ノ門一丁目17番1号
			株式会社日立ハイテク内
		(72)発明者	河原井 雅子
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 複数の液体クロマトグラフを有する分析装置およびその分析方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフを有する分析装置において、

前記装置制御部は、前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料と測定対象試料とが前記検出器によって検出され、前記データ処理部によって処理されたデータに従って、前記測定対象試料のピーク分離性能と、前記非保持成分試料の保持時間の変動に基づいて前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定するものであって、

出力部を備え、前記装置制御部は、前記測定対象試料のピーク分離性能がピーク分離許容範囲内か否かを判定し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではない場合は、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内であれば、分離カラム交換指示を前記出力部に出力し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではなく、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内でない場合は、装置メンテナンス指示を前記出力部に出力することを特徴とする複数の液体クロマトグラフを有する分析装置。

【請求項2】

試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロ

マトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフを有する分析装置において、

前記装置制御部は、前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料が前記検出器によって検出され、前記データ処理部によって処理されたデータに従って、前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定するものであって、

前記データ処理部は、前記非保持成分試料の保持時間に基づいて、前記非保持成分試料が前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入されてから前記検出器までの容量を算出し、算出した前記容量と基準容量値との差分から補正値を算出し、前記装置制御部は、前記補正値に基づいて、前記非保持成分試料及び測定対象試料の前記複数の液体クロマトグラフへの導入タイミング及び前記データ処理部のデータ収集タイミングを調整し、

出力部を備え、前記装置制御部は、測定対象試料のピーク分離性能がピーク分離許容範囲内か否かを判定し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではない場合は、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内であれば、分離カラム交換指示を前記出力部に出力し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではなく、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内でない場合は、装置メンテナンス指示を前記出力部に出力することを特徴とする複数の液体クロマトグラフを有する分析装置。

【請求項 3】

試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフを有する分析装置において、

前記装置制御部は、前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料と測定対象試料とが前記検出器によって検出され、前記データ処理部によって処理されたデータに従って、前記測定対象試料のピーク分離性能と、前記非保持成分試料の保持時間の変動に基づいて前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定するものであって、

出力部を備え、前記装置制御部は、前記測定対象試料を前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入し、前記測定対象試料のピーク分離性能がピーク分離許容範囲内か否かを判定し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではない場合は、前記非保持成分試料及び前記測定対象試料を前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入し、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内であれば、分離カラム交換指示を前記出力部に出力し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではなく、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内でない場合は、装置メンテナンス指示を前記出力部に出力することを特徴とする複数の液体クロマトグラフを有する分析装置。

【請求項 4】

試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフを有する分析装置において、

前記装置制御部は、前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料が前記検出器によって検出され、前記データ処理部によって処理されたデータに従って、前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定するものであって、

前記データ処理部は、前記非保持成分試料の保持時間に基づいて、前記非保持成分試料が前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入されてから前記検出器までの容量を算出

10

20

30

40

50

し、算出した前記容量と基準容量値との差分から補正値を算出し、前記装置制御部は、前記補正値に基づいて、前記非保持成分試料及び測定対象試料の前記複数の液体クロマトグラフへの導入タイミング及び前記データ処理部のデータ収集タイミングを調整し、出力部を備え、前記装置制御部は、前記測定対象試料を前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入し、前記測定対象試料のピーク分離性能がピーク分離許容範囲内か否かを判定し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではない場合は、前記非保持成分試料及び前記測定対象試料を前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入し、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内であれば、分離カラム交換指示を前記出力部に出力し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではなく、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内でない場合は、装置メンテナンス指示を前記出力部に出力することを特徴とする複数の液体クロマトグラフを有する分析装置。

10

【請求項 5】

請求項 1 から請求項 4 のうちのいずれか一項に記載の複数の液体クロマトグラフを有する分析装置において、

前記複数の液体クロマトグラフの 1 又は複数の接続される複数のクライアント PC と、前記複数のクライアント PC が接続されるサーバー PC とを備えることを特徴とする複数の液体クロマトグラフを有する分析装置。

【請求項 6】

請求項 1 から請求項 4 のうちのいずれか一項に記載の複数の液体クロマトグラフを有する分析装置において、

20

前記検出器は、質量分析計であることを特徴とする複数の液体クロマトグラフを有する分析装置。

【請求項 7】

試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフの分析方法において、

前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料と測定対象試料とを前記検出器によって検出し、検出したデータに従って前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定する分析方法であって、  
前記測定対象試料のピーク分離性能がピーク分離許容範囲内か否かを判定し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではない場合は、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内であれば、分離カラム交換指示を出力部に出力し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではなく、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内でない場合は、装置メンテナンス指示を前記出力部に出力することを特徴とする複数の液体クロマトグラフの分析方法。

30

【請求項 8】

試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフの分析方法において、

40

前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料を前記検出器によって検出し、検出したデータに従って前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定する分析方法であって、

前記非保持成分試料の保持時間に基づいて、前記非保持成分試料が前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入されてから前記検出器までの容量を算出し、算出した前記容量と基準容量値との差分から補正値を算出し、前記装置制御部は、前記補正値に基づいて、前記非保持成分試料及び測定対象試料の前記複数の液体クロマトグラフへの導入タイミン

50

グ及びデータ収集タイミングを調整し、

前記測定対象試料のピーク分離性能がピーク分離許容範囲内か否かを判定し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではない場合は、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内であれば、分離カラム交換指示を出力部に出力し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではなく、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内でない場合は、装置メンテナンス指示を前記出力部に出力することを特徴とする複数の液体クロマトグラフの分析方法。

【請求項 9】

試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフの分析方法において、

前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料と測定対象試料とを前記検出器によって検出し、検出したデータに従って前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定する分析方法であって、

前記測定対象試料を前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入し、前記測定対象試料のピーク分離性能がピーク分離許容範囲内か否かを判定し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではない場合は、前記非保持成分試料及び前記測定対象試料を前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入し、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内であれば、分離カラム交換指示を出力部に出力し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではなく、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内でない場合は、装置メンテナンス指示を前記出力部に出力することを特徴とする複数の液体クロマトグラフの分析方法。

【請求項 10】

試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフの分析方法において、

前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料を前記検出器によって検出し、検出したデータに従って前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定する分析方法であって、

前記非保持成分試料の保持時間に基づいて、前記非保持成分試料が前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入されてから前記検出器までの容量を算出し、算出した前記容量と基準容量値との差分から補正値を算出し、前記装置制御部は、前記補正値に基づいて、前記非保持成分試料及び測定対象試料の前記複数の液体クロマトグラフへの導入タイミング及びデータ収集タイミングを調整し、

前記測定対象試料を前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入し、前記測定対象試料のピーク分離性能がピーク分離許容範囲内か否かを判定し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではない場合は、前記非保持成分試料及び前記測定対象試料を前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入し、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内であれば、分離カラム交換指示を出力部に出力し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではなく、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内でない場合は、装置メンテナンス指示を前記出力部に出力することを特徴とする複数の液体クロマトグラフの分析方法。

【請求項 11】

請求項 7 から請求項 10 のうちのいずれか一項に記載の複数の液体クロマトグラフの分析方法において、

前記複数の液体クロマトグラフの 1 又は複数を複数のクライアント PC に接続し、前記

10

20

30

40

50

複数のクライアントPCをサーバーPCに接続することを特徴とする複数の液体クロマトグラフの分析方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、複数の液体クロマトグラフを有する分析装置およびその分析方法に関する。

【背景技術】

【0002】

液体クロマトグラフ(LC、Liquid Chromatograph: LC)は、試料を分離する分離カラムに送出される移動相に液体を用いたクロマトグラフであり、測定対象を含む液体試料は移動相によって分離カラムまで送液され、分離カラムに充填された固定相と移動相との親和性の差を用いて試料に含まれる各成分に分離し、分離された各成分を、紫外・可視吸光光度計、蛍光光度計、質量分析計などの検出器を用いて検出する分析装置である。

10

【0003】

液体クロマトグラフの測定データは、試料の分離時間(保持時間)と、検出器の検出信号強度の関係を示すピークで表示され、保持時間はピークトップの時間であり、分析条件が同一であれば試料成分毎にほぼ同一の値を示すため、分離成分を同定するための情報として使用される。

【0004】

20

一方で検出信号強度は試料濃度と相関関係があり、分離成分の濃度を算出するための情報として使用され、液体クロマトグラフでは、分離された成分のピークの保持時間と信号強度で分離成分の同定と濃度を決定することを可能にする。

【0005】

高性能液体クロマトグラフ(High Performance Liquid Chromatograph: HPLC)と呼ばれる液体クロマトグラフは、分析時間の短縮や分離性能の向上を目的として、分離カラムの充填材の粒子径を小さくし、送液装置により高圧圧縮された溶媒を用いて分析を行うことを特長とし、HPLCの分析性能の向上と分析時間の短縮化を目的として、粒子径2μm以下の充填材を使用した分離カラムを用いた超高性能液体クロマトグラフ(UHPLC、Ultra High Performance Liquid Chromatograph)と呼ばれる液体クロマトグラフもある。

30

【0006】

近年、HPLCやUHPLCに検出器として質量分析計(Mass Spectrometry: MS)を接続した液体クロマトグラフ質量分析計(Liquid Chromatograph - Mass Spectrometry: LC-MS)が生体試料中の薬剤成分や代謝物の測定などの臨床検査分野に使用される機会が増えている。このような測定目的とした分析では、より高い感度、再現性、スループット性能などが求められており、例えば特許文献1に記載されているような質量分析計を検出器とし、複数の液体クロマトグラフを並列接続させることでスループット向上を実現するシステムが提案されている。

40

【0007】

しかしながら、LC-MSシステムに求められるような送液流量が小さい送液条件で分析する場合には、同一構成の異なる分析装置間で目的試料の分離性能の差が機差として確認されることがあり、これら機差の主な原因は送液装置から検出器までの配管公差による容量のばらつきや、送液装置の送液性能の機差、高耐圧部品の消耗以外に、カラム間の性能差、分析装置の周囲環境の影響などが考えられている。

【0008】

前述したように、液体クロマトグラフにおいて保持時間などの分離性能は、分離成分を同定・定量するための情報として用いられるため、装置やカラム間の機差は存在しないこ

50

とが望ましく、装置を安定して運用するために多くの場合、測定目的に応じて許容される機差または分離性能の差を設定し、その性能を達成できるように装置メンテナンスを実施、必要に応じて補正パラメータ等を設け、また分析結果からカラム交換タイミングを判断している。

【 0 0 0 9 】

例えば、特許文献 2 には、装置間の保持時間のばらつきを補正する手段が提示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 0 】

【文献】特許第 4 3 7 2 4 1 9 号

特開 2 0 1 7 - 1 3 8 2 4 8 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 1 】

しかしながら、特許文献 2 に記載の技術では、保持時間の機差を解決するひとつの手段として、分析条件に流路体積の差分や測定結果から算出される分離成分の保持時間の差分を入力し分析開始タイミングを調整しているが、この方法では流路体積の差分や測定結果からばらつきの原因を考慮せずに補正してしまうため、例えば高耐圧部品のシール消耗やカラムの性能変化等の改善すべきシステムの不具合を補正值に取り込んでしまう可能性を含んでいる。

【 0 0 1 2 】

また、仮に装置が健全な状態で補正值を取得した場合でも、液体クロマトグラフシステムを使用する中で分離カラムの性能変化や装置の部品消耗により機差が発生するだけではなく、分離カラムの変更や装置の保守作業によって補正值が不適切になる場合も考えられる。

【 0 0 1 3 】

そのため、機差を適切に管理し装置を運用するためには、補正值を適切な方法とタイミングで取得するだけではなく、分離カラム性能や装置状態を正確に把握し適切な状態を維持することが求められる。よって、使用者は分離カラムの分離性能の変化を継続的に監視し、分析結果の信頼性が失われるような分離性能変化が発生する前に適切なタイミングでカラムや消耗部品の交換を行い、必要に応じて補正值を更新することが望ましい。

【 0 0 1 4 】

特に複数の液体クロマトグラフまたは液体クロマトグラフの分離部を並列に接続させた LC システムでは、並列に接続された液体クロマトグラフ間の機差が存在すると、1 つの測定装置内で異なる分析結果が出力される可能性がある。

【 0 0 1 5 】

本発明の目的は、適切なタイミングで、分離性能等を判定して早期に分析性能を向上可能な複数の液体クロマトグラフを有する分析装置およびその分析方法を実現することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 6 】

上記目的を達成するため、本発明は、次のように構成される。

【 0 0 1 7 】

試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフを有する分析装置において、前記装置制御部は、前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料が前記検出器によって検出され、

10

20

30

40

50

前記データ処理部によって処理されたデータに従って前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定する。

【 0 0 1 8 】

試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフを有する分析装置において、前記装置制御部は、前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料と測定対象試料とが前記検出器によって検出され、前記データ処理部によって処理されたデータに従って、前記測定対象試料のピーク分離性能と、前記非保持成分試料の保持時間の変動に基づいて前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定するものであって、出力部を備え、前記装置制御部は、前記測定対象試料のピーク分離性能がピーク分離許容範囲内か否かを判定し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではない場合は、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内であれば、分離カラム交換指示を前記出力部に出力し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではなく、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内でない場合は、装置メンテナンス指示を前記出力部に出力する。

10

【発明の効果】

【 0 0 1 9 】

また、試料が導入され、導入された試料を各成分に分離する分離カラムを有する複数の液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフから送液された試料の成分を検出する検出器と、前記検出器により検出された検出データを処理するデータ処理部と、前記液体クロマトグラフ及び前記検出器を制御する装置制御部とを備える複数の液体クロマトグラフの分析方法において、前記複数の液体クロマトグラフのいずれかに導入された前記分離カラムに保持されない非保持成分試料と測定対象試料とを前記検出器によって検出し、検出したデータに従って前記複数の液体クロマトグラフの装置状態を判定する分析方法であって、前記測定対象試料のピーク分離性能がピーク分離許容範囲内か否かを判定し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではない場合は、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内であれば、分離カラム交換指示を出力部に出力し、前記ピーク分離性能がピーク分離許容範囲内ではなく、前記非保持成分試料の保持時間の変動量が変動量許容範囲内でない場合は、装置メンテナンス指示を前記出力部に出力する。

20

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図 1】本発明が適用される LC システムの全体概略構成図である。

【図 2】分離カラムに対して非保持成分の有無によるクロマトグラムの概略図である。

【図 3 A】クロマトグラムの各ピークの保持時間について装置状態を判定するパラメータとして仮定した場合の概略図である。

【図 3 B】クロマトグラムの各ピークの保持時間について装置状態を判定するパラメータとして仮定した場合の概略図である。

【図 4】分離カラムの非保持成分を添加し取得したクロマトグラムから装置状態を判定するプロセスの一例におけるフローチャートである。

40

【図 5】分離カラムの非保持成分を添加し取得したクロマトグラムから装置状態を判定するプロセスの他の例におけるフローチャートである。

【図 6】実施例 2 において装置間機差を補正する補正パラメータの取得プロセスのフローチャートである。

【図 7】図 6 に示したフローチャートにより算出された装置容量の補正值を用いて試料注入タイミングを自動調整するプロセスについてのフローチャートである。

【図 8】図 7 に示した自動調整プロセスをクロマトグラム上の概略として示した図である。

【図 9】実施例 3 の概略構成図であり、互に離れた場所に位置する複数の LC システムがクライアント PC 及びサーバー PC によって互いに接続される例を示す図である。

50

**【発明を実施するための形態】****【0021】**

以下、本発明に係る複数の液体クロマトグラフを有する分析装置およびその分析方法の実施形態として前処理機能を有するLCシステムについて説明する。

**【0022】**

なお、本発明の実施形態は実施例に限定されるものではなく、例えば検出器として可視・紫外吸光度検出器やフォトダイオードアレイ検出器、蛍光検出器、質量分析計等を使用するなど、その技術思想の範囲において応用が可能である。

**【実施例】****【0023】**

(実施例1)

図1は、本発明の実施例1が適用されるLCシステムの全体概略構成図である。

**【0024】**

図1において、LCシステムは、移動相を高圧送液する送液装置107、108、及び109と、試料導入部110、111及び112と、試料を各成分に分離する分離カラム113、114及び115から構成される複数のLCユニット(液体クロマトグラフ)101、102及び103を備える。また、LCシステムは、各LCユニット101、102、103の試料導入部110、111、112に試料を導入する試料分注機構104と、LCユニット101、102、103と流路で接続された切換バルブ105と、切換バルブ105の下流側に流路で接続された検出器である検出器106とを備える。検出器106は、LCユニット101、102、103から送液された試料の成分を検出する。

**【0025】**

また、LCシステムは、各LCユニット101、102、103、試料分注機構104、切換バルブ105、検出器106を制御する装置制御部116と、検出器106から出力された測定結果(検出データ)を処理するデータ処理部121とを備える。

**【0026】**

LCユニット101、102及び103と、検出器106とを接続する流路は設計上の配管容量が等しくなるように接続されている。試料分注機構104は、分離カラム113、114、115に対して非保持成分(保持されない成分)である非保持成分試料を測定対象試料に添加し調整した混合試料を試料導入部110、111、112から、LCユニット(液体クロマトグラフ)101、102、103の分析流路に導入し、導入された混合試料は分離カラム113、114、115にて化学的特性によって各成分に分離される。このとき、分離カラム113、114、115はカラム内温度を一定に保つためにカラムオープンに収容されることがある。

**【0027】**

また、装置制御部116は、システム容量算出部117と、注入タイミング調整部118と、グラジエントタイミング調整部119と、保守タイミング判定部120とを備える。また、データ処理部121は、ピーク情報取得部122を備え、出力部123が接続されている。

**【0028】**

図2は、分離カラム113、114、115に対して非保持成分の有無によるクロマトグラムの概略図であり、縦軸は信号強度を示し、横軸は時間を示す。図2の(a)は、非保持成分を添加しない場合のクロマトグラムを示し、測定対象試料が分離カラムとの相互作用により分離した成分ごとの保持時間 $t_{R1}$ 及び $t_{R2}$ が検出器106にて検出される。

**【0029】**

これに対し、図2の(b)は非保持成分を添加した場合のクロマトグラムを示し、添加されたカラム非保持成分は分離カラムとの相互作用がないため流路及び分離カラムのデッドボリュームの体積を通過する時間( $t_0$ )で検出される。

**【0030】**

このように、非保持成分は分離カラムと相互作用しないため、配管や分離カラムのデッ

10

20

30

40

50



ドボリュームや溶媒の送液流量が変わらない限りは時間  $t_0$  や非保持成分のピーク形状は変化しないため、液体クロマトグラフの装置状態を判定するパラメータとして用いることができる。

#### 【 0 0 3 1 】

図 3 A 及び図 3 B は、クロマトグラムの各ピークの保持時間について装置状態を判定するパラメータとして仮定した場合の概略図である。図 3 A は、使用時間の経過が異なり、経過時間ごとに測定した 3 つのクロマトグラムを示す。3 つのクロマトグラムが示す測定結果は、測定対象試料の分離成分  $t_R$  の保持時間  $t_{R1}$  が変動し、それぞれ異なっているが、非保持成分の分離カラムの通過時間  $t_0$  は 3 つのクロマトグラフで変動していない。これは、送液流量の変化や配管からの液漏れなどの装置側に問題があるわけではなく、分離カラムの性能が変化している可能性を示唆している。

10

#### 【 0 0 3 2 】

図 3 A に対して、図 3 B に示した例では、測定対象試料の分離成分  $t_R$  の保持時間  $t_{R1}$  と非保持成分の通過時間  $t_0$  の全てが互いに変動しているため、送液流量の変化や配管からの液漏れなどの可能性があり装置のメンテナンスが必要であることが判断できる。なお、本願明細書においては、非保持成分の通過時間  $t_0$  は非保持成分の保持時間  $t_0$  とも表現する。

#### 【 0 0 3 3 】

図 3 A 及び図 3 B では各ピークの保持時間及び通過時間を、装置状態を判断するための指標と仮定したが、それ以外のピークの分離情報、たとえばピーク面積や高さ、シンメトリ係数や理論段数など、を用いることでより正確な判定を実現することができる。

20

#### 【 0 0 3 4 】

図 4 は、分離カラム 1 1 3、1 1 4、1 1 5 への非保持成分（例えばウラシル）を測定対象試料に添加し、複数の LC ユニット（液体クロマトグラフ）1 0 1、1 0 2、1 0 3 のいずれかに導入し、取得したクロマトグラムから液体クロマトグラフの装置状態を判定するプロセスの一例におけるフローチャートである。

#### 【 0 0 3 5 】

図 4 において、分析開始の信号が、装置制御部 1 1 6 に入力される（ステップ S 4 0 1）。試料分注機構 1 0 4 は、分離カラム 1 1 3、1 1 4、1 1 5 に導入する測定対象試料に非保持成分を添加し混合試料を調整する（ステップ S 4 0 2）。このとき、混合試料の調整作業は、測定試料が収められた容器に非保持成分を添加し混合する方式や、測定試料と非保持成分を異なる容器に分注し混合する方法でも良い。非保持成分は、測定対象試料に対して、例えば 1 0 ~ 2 0 % でよい。

30

#### 【 0 0 3 6 】

混合試料の調整が終了した後に、混合試料は試料分注機構 1 0 4 により分析に必要な容量が計量され（ステップ S 4 0 3）、試料導入部 1 1 0、1 1 1、1 1 2 から分析流路へ導入される（ステップ S 4 0 4）。分離カラム 1 1 3、1 1 4、1 1 5 により各成分に分離された後に、検出器 1 0 6 にてクロマトグラムデータとしてデータ処理部 1 2 1 に出力され（ステップ S 4 0 5）、分析が終了する（ステップ S 4 0 6）。

#### 【 0 0 3 7 】

データ処理部 1 2 1 のピーク情報取得部 1 2 2 は、検出器 1 0 6 から出力されたクロマトグラムから保持時間を始めとする各成分のピーク情報を取得し（ステップ S 4 0 7）、装置制御部 1 1 6 は、それらの測定結果が設定されたピーク分離許容範囲内であるか（分離した成分ごとの保持時間  $t_{R1}$  と  $t_{R2}$  との分離時間が許容範囲内か否か等）を判定し（ステップ S 4 0 8）、許容範囲内であれば装置制御部 1 1 6 により次の分析へ移行される（ステップ S 4 0 9）。

40

#### 【 0 0 3 8 】

許容範囲の判定作業（ステップ S 4 0 8）においてピークの分離性能が許容範囲外であった場合は、装置制御部 1 1 6 は、添加した非保持成分の通過時間  $t_0$  が設定された許容値からのシフト量を確認する（ステップ S 4 1 0）。

50

## 【 0 0 3 9 】

ステップ S 4 1 0 において、装置制御部 1 1 6 は、通過時間（保持時間） $t_0$  の変動量が、変動量許容範囲内であれば LC ユニット 1 0 1、1 0 2、1 0 3 の装置状態は正常と判断し分離カラム交換の指示を出力部 1 2 3 に出力（表示等）する（ステップ S 4 1 1）。

## 【 0 0 4 0 】

ステップ S 4 1 0 において、装置制御部 1 1 6 は、通過時間  $t_0$  の変動量が許容範囲外であった場合は、装置のメンテナンスの指示を出力部 1 2 3 に出力（表示等）する（ステップ S 4 1 2）。

## 【 0 0 4 1 】

図 4 に示したプロセスでは、装置状態を監視する目的で非保持成分を添加する必要があり分析コストを増大させる要因の 1 つになる可能性がある。このため、通常の分析プロセスにおいては不要な試料であるカラム非保持成分は必要なタイミングでのみ添加されることが望ましい。

10

## 【 0 0 4 2 】

図 5 は、図 4 に示したフローとは異なるフローによる装置状態を判定するプロセスのフローチャートである。

## 【 0 0 4 3 】

図 5 に示した例は、測定対象試料のピーク分離性能が許容範囲外と判定された場合にのみ、カラム非保持成分を添加剤として用いた性能確認モードへ移行するプロセスである。このプロセスでは装置が正常状態であるとき、例えば、装置導入時や装置メンテナンスを実施した後に基準となる通過時間  $t_0$  を取得しておく必要がある。

20

## 【 0 0 4 4 】

図 5 において、通常の分析プロセスでは非保持成分を添加しないため、装置制御部 1 1 6 から入力される分析開始信号が装置の各部に入力される（ステップ S 5 0 1）。試料分注機構 1 0 4 は分析に必要な容量の測定対象試料を計量する（ステップ S 5 0 2）。計量された試料は試料導入部 1 1 0、1 1 1、1 1 2 から分析流路へ導入されて分析が開始され（ステップ S 5 0 3）、分離カラム 1 1 3、1 1 4、1 1 5 により各成分に分離された後に検出器 1 0 6 にてクロマトグラムデータとしてデータ処理部 1 2 1 に出力され（ステップ S 5 0 4）、分析が終了する（ステップ S 5 0 5）。

## 【 0 0 4 5 】

データ処理部 1 2 1 のピーク情報取得部 1 2 2 は、検出器 1 0 6 から出力されたクロマトグラムから保持時間を始めとする各成分のピーク情報を取得し（ステップ S 5 0 6）、装置制御部 1 1 6 は、それらの測定結果（ピーク分離性能）が設定された許容範囲内であるかを判定し（ステップ S 5 0 7）、許容範囲内であれば装置制御部 1 1 6 により次の分析へ移行される（ステップ S 5 0 8）。

30

## 【 0 0 4 6 】

ステップ S 5 0 7 において、ピーク分離性能が許容範囲外と判定された場合、LC システムは、性能確認モードへ移行し（ステップ S 5 0 9）、試料分注機構 1 0 4 はカラム非保持成分を測定対象試料に添加し混合試料を調整する（ステップ S 5 1 0）。

## 【 0 0 4 7 】

図 5 に示したプロセスでは非保持成分は必要に応じて添加するため、測定試料と非保持成分を異なる容器に分注し混合する方式が望ましい。試料分注機構 1 0 4 は調整された混合試料については分析に必要な容量を計量し（ステップ S 5 1 1）、試料導入部 1 1 0、1 1 1、1 1 2 から分析流路に導入されて分析を開始する（ステップ S 5 1 2）。

40

## 【 0 0 4 8 】

そして、検出器 1 0 6 にてクロマトグラムデータとしてデータ処理部 1 2 1 に出力され（ステップ S 5 1 3）、データ処理部 1 2 1 のピーク情報取得部 1 2 2 においてピーク情報が取得される（ステップ S 5 1 4）。装置制御部 1 1 6 は、算出されたピーク情報から得られた通過時間  $t_0$  とあらかじめ取得し記憶しておいた基準となる通過時間  $t_0$  とを比較し変動量が許容範囲内か否かを判定する（ステップ S 5 1 5）。測定値となる通過時間

50

$t_0$ の変動量が許容範囲内である場合は、装置状態は正常であると判定しカラム交換の指示を出力部123に出力する(ステップS516)。

【0049】

ステップS515において、基準値の通過時間 $t_0$ に対して測定値となる通過時間 $t_0$ の変動量が許容範囲外である場合は、装置状態が適切ではないと判断し装置メンテナンス指示を出力部123に出力する(ステップS517)。

【0050】

以上のように、本発明の実施例1によれば、測定対象試料のピーク分離性能と、非保持成分の通過時間の変動量とを判定して、分離カラムの交換指示、LCシステムの装置メンテナンスの指示を早期に適切に行うことができる。

【0051】

よって、適切なタイミングで、分離性能等の劣化を判定して早期に分析性能を向上可能な複数の液体クロマトグラフを有する分析装置およびその分析方法を実現することができる。

【0052】

(実施例2)

次に、本発明の実施例2について説明する。

【0053】

LCシステムは、実施例1と実施例2は同様な構成となっているので、図示及び詳細な説明は省略する。

【0054】

実施例2は、図1に示す複数のLCが接続されたLCシステムにおいて、LCシステムを構成する装置が正常であり、同じ種類の分離カラムにより分析を実施しているにもかかわらず発生する装置間の保持時間の機差を分離カラムの非保持成分の保持時間である通過時間 $t_0$ から補正する例である。

【0055】

補正パラメータは、装置が正常状態で取得する必要があるため、LCシステムの装置導入時またはメンテナンス実施後に取得するのが望ましい。

【0056】

図6は、実施例2において、装置間機差を補正する補正パラメータの取得プロセスのフローチャートである。

【0057】

図6において、補正パラメータ取得プロセスが開始されると(ステップS601)、装置制御部116は、補正パラメータ算出モードへ移行し(ステップS602)、試料導入部104は測定対象試料に非保持成分を添加し混合試料を調整する(ステップS603)。

【0058】

ステップS603にて調整された混合試料は補正パラメータ取得に必要な容量分を計量され(ステップS604)、試料導入部110、111、112から分析流路へ導入される(ステップS605)。そして、分離カラム113、114、115にて各成分に分離され、検出器106にてクロマトグラムデータとして検出されて(ステップS606)、分析が終了する(ステップS607)。

【0059】

データ処理部121は取得したクロマトグラムデータからカラム非保持成分の保持時間(通過時間) $t_0$ を算出し(ステップS608)、分析に用いた送液流量 $Q$ を算出条件とした次式(1)を用いることで試料導入部110、111、112から検出部(検出器)である検出器106までの容量( $V_{RS}$ )を算出する(ステップS609)。容量 $V_{RS}$ は、接続されたLCユニット101、102、103の機差を補正する必要があるため、各LCユニット101、102、103についてクロマトグラムを取得し算出する。補正パラメータ $V_C$ は、次式(2)を用いてあらかじめ装置構成と使用する分離カラムによって定められた容量の基準値 $V_S$ と算出された $V_{RS}$ との差分から算出される(ステップS61

10

20

30

40

50

0)。

$$V_{RS} = t_0 [min] \times Q [mL/min] \cdots (1)$$

$$V_C = V_S [mL] - V_{RS} [mL] \cdots (2)$$

【0060】

装置制御部116により、算出された補正パラメータ $V_C$ は、あらかじめ設定された許容値と比較され許容範囲内か否か判定され(ステップS611)、許容範囲内の場合にのみ、パラメータ取得時に使用した分離カラムを用いた際の装置容量の補正值(補正パラメータ)として記憶され(ステップS612)、補正パラメータ取得プロセスを終了する(ステップS613)。

【0061】

ステップS611において、算出された補正パラメータ $V_C$ が許容値範囲外の値となった場合は、装置または分離カラムが不適切な状態にあると判断し、エラーが出力部123から出力される(ステップS614)。装置または分離カラムが不適切な状態の例としては、流路配管の接続ミスがある。

【0062】

図7は、図6に示したフローチャートにより算出された装置容量の補正值 $V_C$ を用いて試料注入タイミング(試料導入タイミング)を装置制御部116により自動調整(制御)するプロセスについてのフローチャートである。

【0063】

図7において、分析開始の信号が入力されると、装置制御部116は分析開始準備として(ステップS701)、記憶された各LCユニット101、102、103の補正值 $V_C$ の読み込みを開始し、補正值 $V_C$ があらかじめ設定されている仕様範囲内にあるかどうかを判定する(ステップS702)。

【0064】

ステップS702において、補正值 $V_C$ が仕様範囲内にあると判定した場合は、試料導入タイミング補正の必要なしと判断し(ステップS703)、試料導入及びデータ収集を開始し分析を開始する(ステップS704)。

【0065】

ステップS702において、補正值 $V_C$ が設定された仕様範囲外にあると判定した場合は、試料導入タイミングの補正が必要と判定し試料導入タイミングの補正プロセスを開始させる(ステップS707)。試料導入タイミングの補正プロセスでは、最初に補正值 $V_C$ について正負の判定を行い(ステップS708)、補正值 $V_C$ が0より大の値である場合は、容量 $V_{RS}$ は基準となるシステム容量よりも小さく保持時間 $t_0$ が早い時間帯に検出されていることを示しているため、試料導入タイミングを遅くし(ステップS709)、設定されたデータ収集の開始(ステップS710)した後試料を導入する(ステップS711)。これにより、調整を実施する。

【0066】

ステップS708において、補正值 $V_C$ が0以下の値である場合は、容量 $V_{RS}$ は基準となるシステム容量よりも大きく保持時間 $t_0$ が遅い時間帯に検出されていることを示しているため、試料導入タイミングを早くして(ステップS712)、設定されたデータ収集が開始(ステップS714)される前に試料を導入する(ステップS713)。これにより、保持時間の調整を実施する。

【0067】

そして、ステップS704、S711、S714の終了後にクロマトグラムデータの取得が行われ(ステップS705)、分析が終了される(ステップS706)。

【0068】

本実施例2では試料注入タイミングを調整することで保持時間の機差調整を行っているが、送液装置107、108、109が送液溶媒の濃度比を変更しながら送液するグラジエント送液で動作する場合、グラジエント送液開始点(濃度比変更の開始点)を調整することで同じように保持時間の機差調整を実現することができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 9 】

図 8 は、図 7 に示した自動調整プロセスをクロマトグラム上の概略として示した図である。

## 【 0 0 7 0 】

図 8 において、図 8 の ( a ) は、補正值  $V_c$  が 0 を超える場合であり、図 8 の ( b ) は、補正值  $V_c$  が 0 以下の場合を示す。

## 【 0 0 7 1 】

あらかじめ設定された分析開始点 8 0 1 と分析終了点 8 0 2 と分析区間 8 0 3 に対し、補正值  $V_c$  が 0 を超える場合は、試料導入タイミング 8 0 4 が分析開始点 8 0 1 よりも後に設定される。また、補正值  $V_c$  が 0 以下の場合は、試料導入タイミング 8 0 5 が分析開始点 8 0 1 よりも前に設定されることで、保持時間の機差調整が実現される。

## 【 0 0 7 2 】

本発明の実施例 2 によれば、非保持成分の通過時間  $t_0$  から、複数の LC ユニット 1 0 1、1 0 2、1 0 3 間の保持時間の機差を補正するように構成したので、分析性能を向上することができる。

## 【 0 0 7 3 】

よって、実施例 1 と同様に、適切なタイミングで、分離性能等の劣化を判定して早期に分析性能を向上可能な複数の液体クロマトグラフを有する分析装置およびその分析方法を実現することができる。

## 【 0 0 7 4 】

なお、上述した実施例 1 と実施例 2 とを組み合わせることが可能である。つまり、実施例 2 に基いて、保持時間の機差を補正し、記載が補正された LC ユニットについて、実施例 1 のように、測定対象試料のピーク分離性能と、非保持成分の通過時間の変動量とを判定して、分離カラムの交換指示、LC システムの装置メンテナンスの指示を行うことも可能である。

## 【 0 0 7 5 】

また、本実施例 2 では分離カラム 1 1 3、1 1 4、1 1 5 を接続した状態で取得したカラム非保持成分の保持時間を補正值 ( 補正パラメータ )  $V_c$  として用いているため、補正值  $V_c$  には分離カラム 1 1 3、1 1 4、1 1 5 のデッドボリュームが考慮されているが、分離カラム 1 1 3、1 1 4、1 1 5 を接続しない状態で保持時間を取得することで分離カラム 1 1 3、1 1 4、1 1 5 のデッドボリュームを排除した装置固有の補正パラメータを算出することも可能である。

## 【 0 0 7 6 】

( 実施例 3 )

次に、本発明の実施例 3 について説明する。

## 【 0 0 7 7 】

図 9 は、実施例 3 の概略構成図であり、互に離れた場所に位置する複数の LC システム ( 液体クロマトグラフ ) 9 1 0、9 2 3、9 2 8 がクライアント PC 及びサーバー PC によって互いに接続される例を示す図である。

## 【 0 0 7 8 】

つまり、従来独立していた LC システムに対してサーバー PC 9 0 1 と、複数のクライアント PC 9 0 2、9 1 5 を介在して、複数の LC システム 9 1 0、9 2 3、9 2 8 を制御することで、実施例 1 による LC システムの状態確認および実施例 2 による機差の補正値を算出することが可能になる。

## 【 0 0 7 9 】

本実施例 3 によるシステムでは、データを保管・共有するためのサーバー PC 9 0 1 に、独立した LC システム 9 1 0、9 2 3、9 2 8 を操作するためのクライアント PC 9 0 2、9 1 5 が接続されており、クライアント PC 9 0 2、9 1 5 は複数の LC システムを接続することも可能である。

## 【 0 0 8 0 】

ＬＣシステム９１０は、このＬＣシステム９１０を操作するための装置制御部９０３に接続され、ＬＣシステム９２３及び９２８は、それぞれを操作するための装置制御部９１６に接続されている。

【００８１】

また、クライアントＰＣ９０２はデータ処理部９０８を有し、クライアントＰＣ９１５はデータ処理部９２１を有する。ＬＣシステム９１０は、移動相を送液するための送液装置９１１、測定試料を分析流路に導入するための導入部を有する試料分注機構９１２、測定試料を化学的特性に応じて各成分に分離する分離カラム９１３、分離した成分を検出する検出器９１４で構成されている。

【００８２】

また、ＬＣシステム９２３は、移動相を送液するための送液装置９２４、測定試料を分析流路に導入するための導入部を有する試料分注機構９２５、測定試料を化学的特性に応じて各成分に分離する分離カラム９２６、分離した成分を検出する検出器９２７で構成されている。

【００８３】

また、ＬＣシステム９２８は、移動相を送液するための送液装置９２９、測定試料を分析流路に導入するための導入部を有する試料分注機構９３０、測定試料を化学的特性に応じて各成分に分離する分離カラム９３１、分離した成分を検出する検出器９３２で構成されている。

【００８４】

分離カラム９１３、９２６、９３１はカラム内温度を一定に保つためにカラムオープンに收容されることがあり、検出器９１４、９２７、９３２は可視・紫外吸光度検出器やフोटダイオードアレイ検出器、蛍光検出器、質量分析計等を選択することができる。

【００８５】

装置制御部９０３は、システム容量算出部９０４、注入タイミング調整部９０５、グラジエントタイミング調整部９０６、保守タイミング判定部９０７を有し、データ処理部９０８はピーク情報取得部９０９を有する。

【００８６】

装置制御部９１６は、システム容量算出部９１７、注入タイミング調整部９１８、グラジエントタイミング調整部９１９、保守タイミング判定部９２０を有し、データ処理部９２１はピーク情報取得部９２２を有する。

【００８７】

本実施例３によるシステム構成では、クライアントＰＣ９０２、９１５が、実施例１と同様にカラム非保持成分を使用したシステム状態の確認プロセスや実施例２と同様に機差を補正するための補正值の取得プロセスと試料導入タイミングの調整プロセスを行う。また、サーバーＰＣ９０１は、異なるクライアントＰＣ９０２、９１５間で制御されるＬＣシステム９１０、９２３、９２８の測定データを保管すると共に、クライアントＰＣ９０２、９１５がカラム交換や装置メンテナンスのタイミングを判定するのに必要な判定基準値、ピーク分離性能の許容範囲、通過時間 $t_0$ の変動量の許容範囲や、補正值を算出する際に必要な基準値 $V_S$ を保管する。

【００８８】

クライアントＰＣ９０２、９１５は、分離カラム９１３、９２６、９３１の保持時間の機差を補正する補正值を算出する際に、サーバーＰＣ９０１から基準値 $V_S$ を取得し、補正值の算出を行い、試料分注機構９１２、９２５、９３０による試料導入タイミングや送液装置９１１、９２４、９２９によるグラジエント送液の開始タイミングを調整することで保持時間の調整を実施する。

【００８９】

また、クライアントＰＣ９０２、９１５は、サーバーＰＣ９０１から、カラム交換や装置メンテナンスのタイミングを判定するのに必要な判定基準値、ピーク分離性能の許容範囲、通過時間 $t_0$ の変動量の許容範囲を取得し、カラム交換や装置メンテナンスの指示を

10

20

30

40

50

行う。カラム交換や装置メンテナンスの指示は、データ処理部 908、921 に接続された出力部により行う。図 9 には図示していないが、図 1 に示した出力部 123 と同様な出力部がデータ処理部 908、921 に接続されている。

【0090】

以上のように、本発明の実施例 3 によれば、互に離れた場所に位置する複数の LC システム 910、923、928 のクライアント PC 902、915 が、サーバー PC 901 に接続され、サーバー PC 901 に保管されたカラム交換や装置メンテナンスのタイミングを判定するのに必要な判定基準値、ピーク分離性能の許容範囲、通過時間  $t_0$  の変動量の許容範囲や、補正値を算出する際に必要な基準値  $V_S$  を用いて、保持時間の調整等を行うように構成されている。

10

【0091】

したがって、互に離れた場所に位置する複数の LC システム 910、923、928 で統一した許容範囲等により、分離カラムの交換指示等を行うことができ、互に離れた場所に位置する複数の LC システム 910、923、928 において、適切なタイミングで、分離性能等の劣化を判定して早期に分析性能を向上可能となる。

【0092】

なお、複数の LC システム 910、923、928 のそれぞれが、別箇のクライアント PC に接続されていてもよいし、任意の複数の LC システムが一つのクライアント PC に接続されていてもよい。

【符号の説明】

20

【0093】

101、102、103・・・LC ユニット、104・・・試料分注機構、105・・・切替バルブ、106・・・検出器、107、108、109、911、924、929・・・送液装置、110、111、112・・・試料導入部、113、114、115、913、926、931・・・分離カラム、116、903、916・・・装置制御部、117、904、917・・・システム容量算出部、118、905、918・・・注入タイミング調整部、119、906、919・・・グラジエントタイミング調整部、120、907、920・・・保守タイミング判定部、121、908、921・・・データ処理部、122、909、922・・・ピーク情報取得部、123・・・出力部、901・・・サーバー PC、902、915・・・クライアント PC、910、923、928・・・LC システム

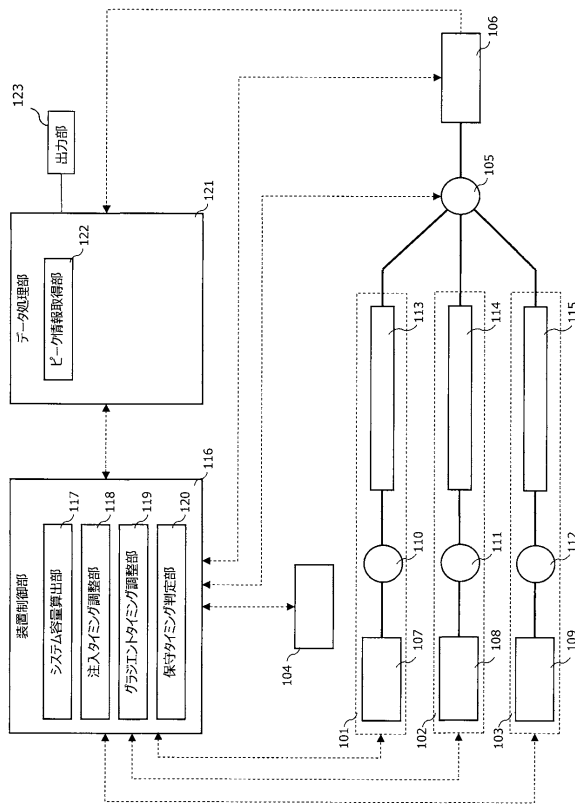
30

40

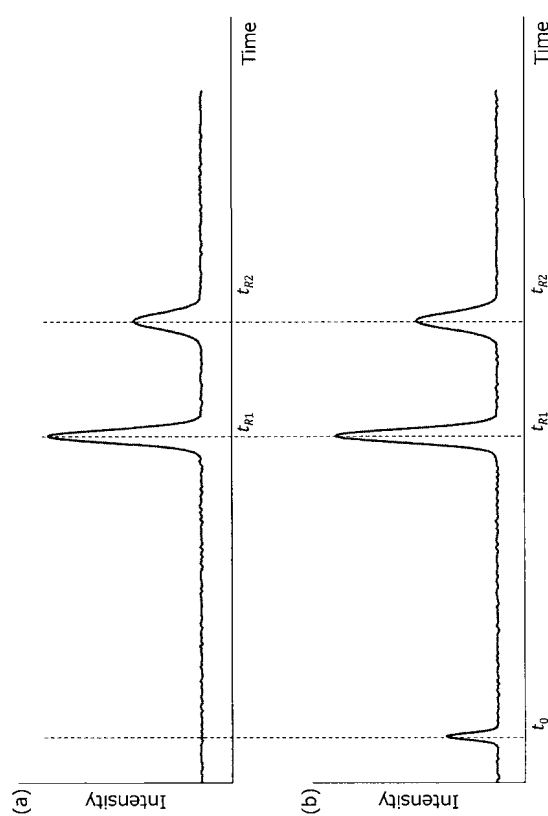
50

【図面】

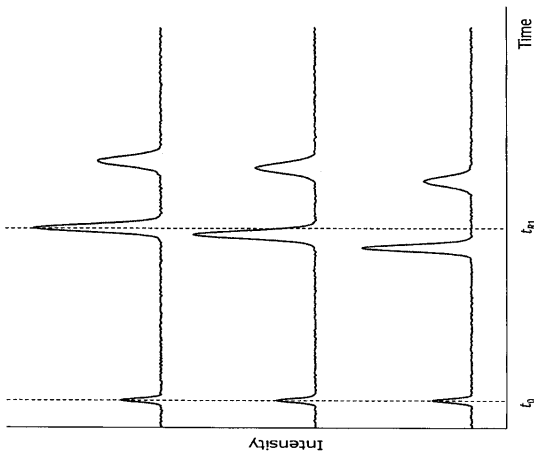
【図 1】



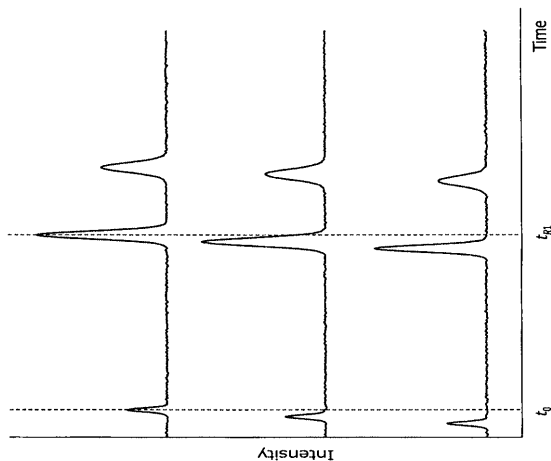
【図 2】



【図 3 A】



【図 3 B】



10

20

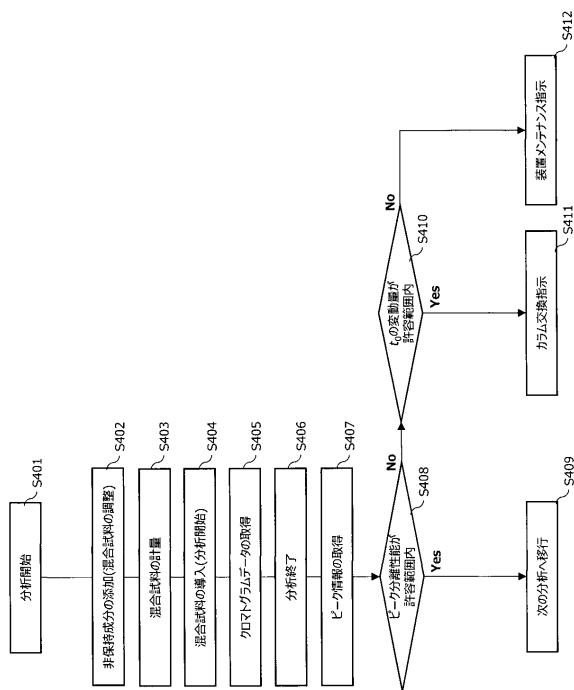
30

40

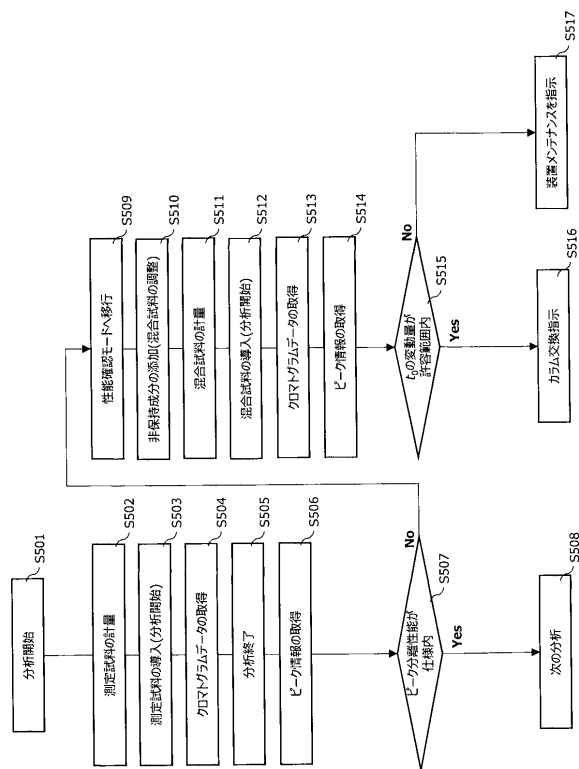
50



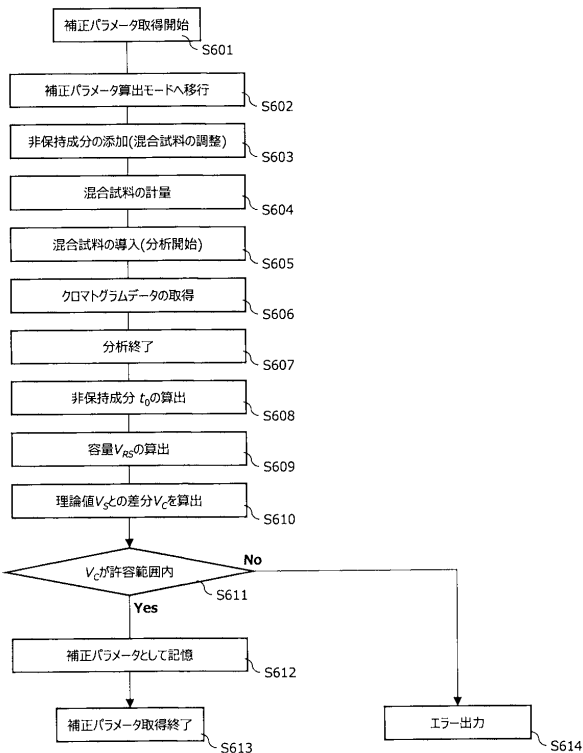
【図 4】



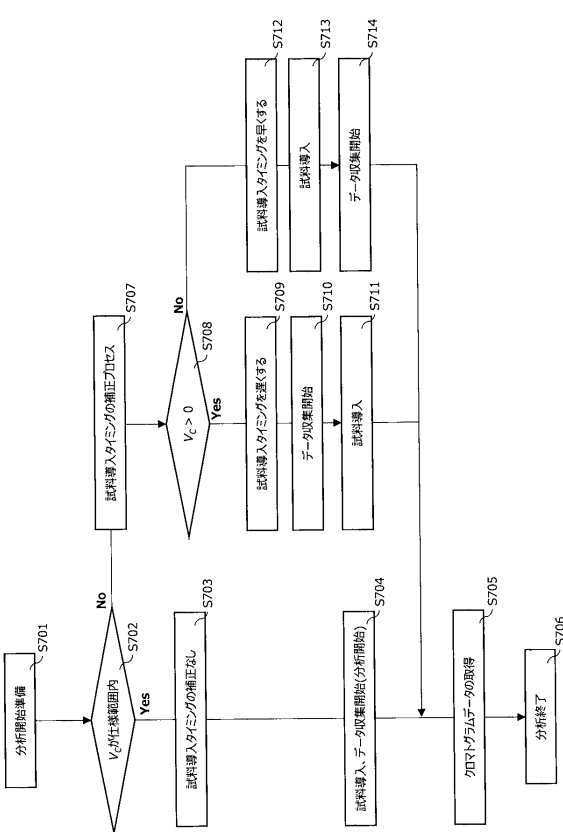
【図 5】



【図 6】



【図 7】



10

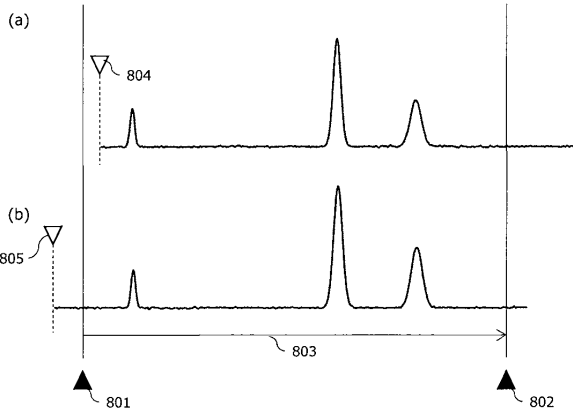
20

30

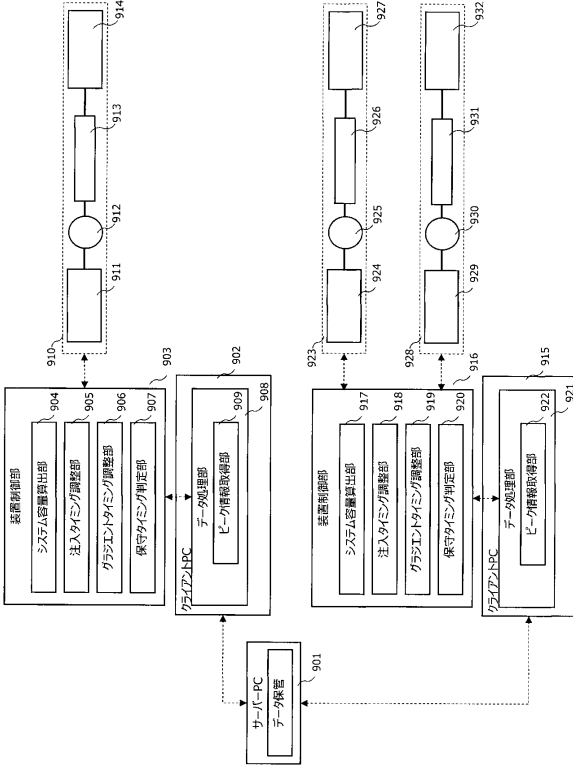
40

50

【図 8】



【図 9】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

	東京都港区虎ノ門一丁目 1 7 番 1 号	株式会社日立ハイテク内
(72)発明者	緒方 いずみ	
	東京都港区虎ノ門一丁目 1 7 番 1 号	株式会社日立ハイテク内
(72)発明者	伊藤 伸也	
	東京都港区虎ノ門一丁目 1 7 番 1 号	株式会社日立ハイテク内
審査官	大瀧 真理	
(56)参考文献	特開 2 0 0 8 - 2 2 4 5 5 9 ( J P , A )	
	特開 2 0 1 7 - 1 3 8 2 4 8 ( J P , A )	
	特表 2 0 0 4 - 5 2 4 5 1 8 ( J P , A )	
	特表 2 0 0 4 - 5 1 5 7 7 0 ( J P , A )	
	特開 2 0 0 6 - 0 8 4 3 0 8 ( J P , A )	
	国際公開第 1 7 / 2 1 6 9 3 4 ( W O , A 1 )	
	米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 3 3 7 9 3 ( U S , A 1 )	
	液クロ虎の巻 誰にも聞けなかったHPLC Q&A, 筑波出版会, 2001年11月22日, 第8頁, Question 5	
	液クロ犬の巻 誰にも聞けなかったHPLC Q&A, 筑波出版会, 2004年12月10日, 第145頁, Question 74	
	液クロ龍の巻 誰にも聞けなかったHPLC Q&A, 筑波出版会, 2002年11月30日, 第42-43頁, Question 23	
(58)調査した分野	(Int.Cl., D B 名)	
	G 0 1 N 3 0 / 0 0 - 3 0 / 9 6	