



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116507910 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 28

(21) 申请号 202180077014.1

(22) 申请日 2021.12.02

(30) 优先权数据

2020-205571 2020.12.11 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/044230 2021.12.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/124187 JA 2022.06.16

(71) 申请人 株式会社日立高新技术

地址 日本东京都

(72) 发明人 片野敏明 杉目和之 坂本直人

(74) 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243

专利代理师 许静 范胜杰

(51) Int.Cl.

G01N 30/86 (2006.01)

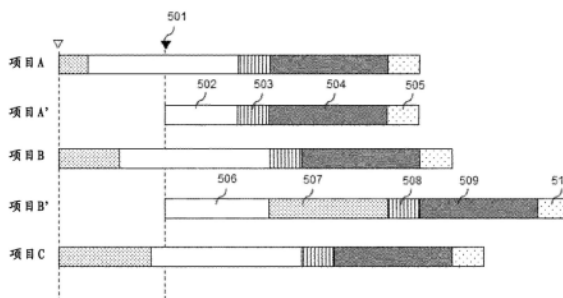
权利要求书1页 说明书6页 附图5页

(54) 发明名称

自动分析装置的控制方法

(57) 摘要

具备:预处理部,其对试样进行提纯;分离部,其利用具有多个流路的液相色谱仪对试样进行分离;以及检测部,其对分离出的试样进行检测,基于分析计划对分离部及检测部中的试样的处理时期进行控制,在分析计划设定后检测到流路异常的情况下,检索是否存在可替代的替代流路,在存在替代流路的情况下,以将计划了向检测到异常的流路的导入的试样向该替代流路导入的方式,且以使经过了该替代流路的试样与经过其他正常的流路的试样在检测部的处理定时不重复的方式,对分析计划进行修正。由此,提供一种在液相色谱仪具备多流路的状况下,即使在流路不能使用的情况下也使处理继续的自动分析装置的控制方法。



1. 一种自动分析装置的控制方法,其特征在于,
该自动分析装置具备:
预处理部,其通过对检体进行预处理来对试样进行提纯;
分离部,其通过具有多个流路的液相色谱仪分离所述试样;以及
检测部,其对分离出的试样进行检测,
该自动分析装置基于分析计划来控制所述分离部及所述检测部中的所述试样的处理时期,
在该控制方法中,
在设定所述分析计划之后检测到所述流路的异常的情况下,搜索是否存在可替代的替代流路,
在存在替代流路的情况下,修正所述分析计划,以使得将计划了向检测到异常的流路的导入的试样向该替代流路导入,并且使经过了该替代流路的试样与经过了其他正常的流路的试样在所述检测部中的处理定时不重复。
2. 根据权利要求1所述的自动分析装置的控制方法,其特征在于,
在存在所述替代流路的情况下,根据检体的优先度来修正所述分析计划。
3. 根据权利要求1所述的自动分析装置的控制方法,其特征在于,
作为检测到异常而不能使用的流路恢复之前的待机场所,使用所述预处理部的试样设置位置内的空闲位置。
4. 根据权利要求1所述的自动分析装置的控制方法,其特征在于,
作为检测到异常而不能使用的流路恢复之前的待机场所,在所述预处理部设置退避专用位置,使用所述退避专用位置。
5. 根据权利要求1所述的自动分析装置的控制方法,其特征在于,
将替代流路预先定义在装置内,并且基于该定义进行替代流路的使用判断。
6. 根据权利要求1所述的自动分析装置的控制方法,其特征在于,
显示接受来自用户的替代流路的设定的设定画面。

自动分析装置的控制方法

技术领域

[0001] 本发明涉及自动分析装置的控制方法。

背景技术

[0002] 液相色谱仪是一种向分离试样的色谱柱输送的移动相加入含有成为测定对象的成分的试样,用固定相进行试样的成分分离,用检测器检测分离为不同的时间成分的各成分,确定试样的成分的分析装置。

[0003] 例如,在将溶剂用于移动相的高性能液相色谱仪(HPLC)中,送液装置对溶剂进行高压输送,从设置于送液装置的下流的试样注入部向分析流路注入的试样通过填充有固定相的分离色谱柱分离成各成分。然后,使用紫外/可见吸光光度计、荧光光度计、质谱仪等检测器进行检测,确定成分。在该情况下,根据分析目的和试样而适当选择检测器。

[0004] 将取得测定对象的质谱信息的质谱分析计和液相色谱仪组合而得的液相色谱质谱分析装置是将在液相色谱仪中从测定试样分离为时间成分的各成分导入质谱分析计并取得质谱信息的分析装置。该液相色谱质谱分析装置被广泛用于进行定性分析和定量分析。

[0005] 近年来,为了对生物体试样中的试剂成分、代谢物、环境试样中的残留物进行定量测定,使用液相色谱质谱分析装置的机会增加,由此期待应用于临床检查领域。

[0006] 作为在临床检查领域中应用液相色谱质谱分析装置的情况下的课题,有迅速地进行结果报告的所谓吞吐量的提高。

[0007] 另外,在临床检查领域中,从防止感染症和可用性的观点出发,要求处理的自动化。

[0008] 因此,提出了使从血清、尿等来源人体的检体提纯试样的预处理工序自动化,将通过预处理得到的试样自动导入液相色谱仪的液相色谱质谱分析装置。

[0009] 在这样的液相色谱质谱分析装置中,相对于分析项目数 n 个而具备液相色谱仪的分离色谱柱的流路(stream)数为3~5,向检测器的试样导入口为1个,因此,重要的是生成分析计划(schedule),使得不仅在接受了检体的定时向流路导入试样,还使向检测器的试样导入定时不重复。

[0010] 专利文献1涉及生成具有多个流路的多流路液相色谱质谱分析装置的分析计划的技术。该文献中记载了如下技术“多个液体色谱图的各流路并行动作,以质谱仪能够在各个成分溶出的定时收集数据的方式预先生成分析计划。控制部进行如下控制:将分析多个液体色谱系统各自的试样所需的时间分割为收集前时间、收集中时间、收集后时间,搜索并分配液体色谱部的收集中时间不重复的时间位置,决定多个液体色谱部的开始时刻,由此生成分析计划,然后进行分析。此外,控制部存储可变成成分溶出时间的参数组,调整分析参数以成为适于生成分析计划的数据收集定时,变更成分溶出时间”(参照摘要)。

[0011] 现有技术文献

[0012] 专利文献

[0013] 专利文献1:W02017/216934

发明内容

[0014] 发明所要解决的课题

[0015] 多流路液相色谱质谱分析装置中的各流路至少由送液泵和分离色谱柱构成。

[0016] 由于在液相色谱仪中使用的分离色谱柱反复进行测定,其性能劣化,因此需要定期的更换。在多流路液相色谱质谱分析装置中,在需要更换任意一个流路的分离色谱柱的情况下,该流路不能使用。此时,如果能够使用其他流路,则多流路液相色谱质谱分析装置能够继续进行检体的分析。

[0017] 但是,在进行检体的预处理,将通过预处理得到的试样导入液相色谱仪后,自动地进行由检测器检测的一系列的处理的液相色谱质谱分析装置中,如上所述,需要在接受了检体的定时适当地设定向各流路的试样导入以及向检测器的试样导入定时。

[0018] 因此,在分析计划生成后由于某种原因在流路中发生异常而不能使用的情况下,即使液相色谱仪具备多个流路,在进行按照分析计划的处理的基础上也不能进行应该使用该流路的试样的分析,导致检体的损失、结果报告的延迟。

[0019] 本发明的目的在于解决所述问题,提供一种在液相色谱仪具备多流路的状况下,即使在流路不能使用的情况下也使处理继续的自动分析装置的控制方法。

[0020] 用于解决课题的手段

[0021] 为了解决所述课题,例如采用请求专利保护的技术方案所记载的结构。本申请包括多个解决所述课题的手段,举出其一例,为一种自动分析装置的控制方法,该自动分析装置具备:预处理部,其通过对检体进行预处理来对试样进行提纯;分离部,其通过具有多个流路的液相色谱仪对所述试样进行分离;以及检测部,其对分离出的试样进行检测,该自动分析装置基于分析计划对所述分离部以及所述检测部中的所述试样的处理时期进行控制,该自动分析装置的控制方法的特征在于,在设定所述分析计划之后检测出所述流路异常的情况下,搜索是否存在能够替代的替代流路,在存在替代流路的情况下,以将计划了向检测到异常的流路的导入的试样向该替代流路导入的方式、且以使经过了该替代流路的试样与经过其他正常的流路的试样在所述检测部中的处理定时不重复的方式,对所述分析计划进行修正。

[0022] 发明效果

[0023] 根据本发明,能够提供一种在液相色谱仪具备多流路的状况下,即使在流路不能使用的情况下也使处理继续的自动分析装置的控制方法。所述以外的课题、结构及效果通过以下的实施例的说明而变得明确。

附图说明

[0024] 图1是实施例的多流路液相色谱质谱分析装置的概念图。

[0025] 图2是使用一个流路的检体的分析调度(scheduling)的概念图。

[0026] 图3是分别使用不同的流路的3个分析项目的时序图。

[0027] 图4是表示实施例的再调度的流程图。

[0028] 图5是实施例的再调度后的分析时序图。

[0029] 图6是表示流路设定表的图。

[0030] 图7是流路定义画面的例子。

具体实施方式

[0031] 以下,使用附图对实施例进行说明。

[0032] 在以下的实施例中,记载了使用液相色谱仪(HPLC)作为色谱仪,但对于使用其他色谱仪、例如气相色谱仪(GC)的GC质谱分析装置也能够应用本发明。

[0033] 另外,在本发明的实施例中,作为液相色谱仪的检测器,记载了使用了质谱分析计的液相色谱质谱分析装置,但本发明也能够应用于质谱分析计以外的检测器,例如可见/紫外吸光度检测器、光电二极管阵列检测器、荧光检测器等。

[0034] 图1是实施例的多流路液相色谱质谱分析装置的概念图,图2是使用一个流路的检体的分析调度的概念图。图3表示在考虑图2的基础上分别使用不同的流路的不同的分析项目A~C的各分析的时序图的概略。

[0035] 如图1所示,多流路液相色谱质谱分析装置具备:预处理系统102,其对检体进行预处理来对试样进行提纯;流路103;流路107;流路111;液相色谱仪切换阀115,其对流路103、流路107、流路111分注通过预处理系统102得到的试样;检测器流路切换阀116;检测器117;以及控制部101,其对预处理系统102、液相色谱仪切换阀115、流路103、流路107、流路111、检测器流路切换阀116以及检测器117进行控制。

[0036] 流路103具有:送液装置(Pump、泵(送出装置))104,其向分析流路高压输送成为移动相的溶剂;注入阀105,其与送液装置104连接,将试样向分析流路导入;分离色谱柱(Column)106,其与注入阀105的下游连接,从注入阀105经由分析流路供给试样,将供给的试样分离成各成分。

[0037] 另外,流路107具有与流路103相同的结构,具有:送液装置(Pump,泵)108,其对成为移动相的溶剂进行高压输送;注入阀109,其与送液装置108连接,将试样向分析流路导入;分离色谱柱(Column)110,其与注入阀109的下游连接,将试样分离成各成分。

[0038] 另外,流路111也成为与流路103相同的结构,具有:送液装置(Pump,泵)112,其对成为移动相的溶剂进行高压输送;注入阀113,其与送液装置112连接,将试样向分析流路导入;分离色谱柱(Column)114,其与注入阀113的下游连接,将试样分离成各成分。

[0039] 流路103的分离色谱柱106、流路107的分离色谱柱110、流路111的分离色谱柱114经由检测器流路切换阀116与1个检测器(质谱分析装置)117并联连接。

[0040] 预处理系统102在进行了检体的预处理后,经由液相色谱仪切换阀115向与流路103、107、111的分析流路连接的注入阀105、109、113分注试样。通过检测器流路切换阀116将试样导入检测器117。

[0041] 在图1中,示出了1个液相色谱仪切换阀115,但液相色谱仪切换阀115也可以不是多个或者阀,而是以能够向各个流路导入试样的方式设置喷嘴。

[0042] 另外,在图1中示出了1个检测器流路切换阀116,但检测器流路切换阀116也可以多个。

[0043] 将具备流路103、107以及111的装置作为多流路液相色谱仪。

[0044] 在图2中,循环201是由控制部101生成的分析计划的最小单位。

[0045] 控制部101以基于成为分析对象的项目的性质的预处理的過程、向分离部的导入以及导入时所需要的移动相的准备、分离完成的试样向检测器的导入为循环的单位,且在多个检体之间特别是向检测器的导入定时不重复的方式生成分析计划。

[0046] 作为例子,在使用流路103及流路107的分析的情况下,控制部101必须以考虑了在使用流路的检体中向分离色谱柱106导入试样之前对成为移动相的溶剂进行高压输送的液装置104和在使用流路107的检体中向分离色谱柱110导入试样之前对成为移动相的溶剂进行高压输送的送液装置108的动作定时的、向液相色谱仪切换阀115的导入定时以及将这些试样向检测器流路切换阀116和检测器117导入的定时不重复的方式进行调度。

[0047] 在图3中,调度定时313表示分析计划的生成定时,准备循环314、315、316表示将检体预先分注到预处理所需的容器中的准备时间。预处理循环301、305、309表示预处理系统102中的检体的预处理,试样导入循环302、306、310表示试样向液相色谱仪切换阀115及注入阀105、109、113的导入。

[0048] 另外,分离循环303、307、311表示分离色谱柱106、110、114中的试样的分离以及检测器切换阀115中的检测器导入。

[0049] 此外,检测循环304、308、312表示检测器117中的检测定时。

[0050] 控制部101基于附图,识别在调度定时313应该分析的检体,在这些检体之间处理预处理循环301、试样导入循环302、分离循环303、检测循环304的一系列,并且生成在各个检体之间检测器117中的检测循环304、308、312不重叠的分析计划,进行以后的分析动作。

[0051] 接着,使用图3以及图4和图5对作为本发明的实施例的主要部分的再调度进行说明。图4是发生了再调度的情况下的流程图。图5表示再调度后的分析时序图。

[0052] 在此,使用图1中例示的3个流路结构的情况进行说明。本发明能够应用于具有2个以上的流路的多流路液相色谱质谱分析装置。

[0053] 在图3的调度定时313中,通过控制部101进行项目A、项目B以及项目C的分析计划生成。在此,设项目A和项目B的分离色谱柱能够分别测定同一项目。

[0054] 然后,在经过了准备循环314、315、316后,预处理循环301、305、309并行地进行。

[0055] 控制部101在生成分析计划后开始预处理循环后,按每个循环取得流路的状态(步骤S1)。

[0056] 接着,在步骤S2中,检查是否能够使用流路103,在能够使用的情况下继续处理。

[0057] 在步骤S2中检测到流路103的异常的情况下,检查是否存在成为替代的流路(步骤S3)。在不存在替代流路的情况下,不进行该检体的处理。

[0058] 在步骤S3中存在成为替代的流路107的情况下,对项目A进行再调度以使用流路107(步骤S4)。

[0059] 接收到对项目A的再调度的情况,控制部101在调度定时313的时间点进行是否存在预定使用流路107的检体的检查(步骤S5)。

[0060] 在存在预定使用流路107的检体的情况下,由于通过项目A的再调度,如分析开始时的调度那样在流路107中的处理定时发生竞争,所以对于预定使用流路107的项目B,也进行重新调度,使得向流路107的试样导入以及向检测器流路切换阀116与检测器117的试样导入定时不重复。

[0061] 由此,在进行了再调度的测试A的向流路的试样导入之后,依次进行针对测试B的

试样导入。

[0062] 通过再调度,变更了从预处理完成到流路导入的定时的测试B的试样发生待机循环。关于该待机循环中的待机方法,也可以使用在预处理系统102内的空闲位置、或者在预处理系统102内设置待机专用的位置。

[0063] 在图5中,在再调度定时501的再调度的结果是,项目A作为项目A' 而成为再调度后预处理循环502、再调度后试样导入循环503、再调度后分离循环504、再调度后检测循环505,项目B作为项目B' 在经过再调度后预处理循环506、再调度后待机循环513之后,成为再调度后试样导入循环508、再调度后分离循环509、再调度后检测循环510,在使用同一流路的测试A'、测试B' 以及使用其他流路的测试C之间进行向检测器117的导入定时不重复的调度。

[0064] 另外,也能够在再调度时考虑优先级。

[0065] 通常,临床用分析装置中有按照接受检体的顺序进行处理的一般样本测定和优先进行样本处理的紧急检体测定。

[0066] 作为例子,在进行一般检体的处理的期间接受紧急检体的委托时,对一般检体的处理暂时中断,在进行紧急检体的测定之后再次继续进行一般检体的测定。

[0067] 在本发明的情况下,特别是在向检测器的试样导入的顺序与测定结果报告顺序相关联的液相色谱质谱分析装置中,在再调度的定时取得测定中检体的优先级,在存在优先级高的检体的情况下,以优先处理该检体的方式进行再调度,由此与迅速的测定结果的报告相关联。

[0068] 接下来,将使用图6和图7说明替代流路的定义。

[0069] 液相色谱仪的流路取决于填充剂和色谱柱主体的材质、长度这样的色谱柱的种类与分析项目的组合、或者作为移动相使用的洗脱液的组成和分析项目的组合。

[0070] 即,能够基于分析项目和色谱柱、分析项目和洗脱液的组合来判断流路的替代标准。

[0071] 关于流路的替代,既可以预先在装置内定义为表格,或者用户也可以在操作画面上任意地设定。

[0072] 图6表示流路定义表的例子。

[0073] 分析项目601的测试A通过洗脱液602、色谱柱603在初始流路604中被定义为流路1。

[0074] 接着,分析项目601的测试B通过洗脱液602、色谱柱603的组合而在初始流路604中被定义为流路2,但通过分析项目601、洗脱液602、色谱柱603的组合而将替代流路605定义为流路1,另外,分析项目601的测试A也同样地将替代流路定义为流路2,在测试A和测试B均定义为替代流路。

[0075] 另一方面,分析项目601的测试C、测试D、测试E与洗脱液602、色谱柱603的组合不匹配,由此初始流路604分别不同,另外,也没有替代流路605。

[0076] 图7表示流路定义画面的例子。

[0077] 分析项目切换按钮701、洗脱液切换按钮702、色谱柱切换按钮703、初始流路切换按钮704、替代流路切换按钮705分别能够由用户进行操作,通过选择输入各个项目,能够设定初始流路、替代流路。由于替代流路可以被切换,所以可以设置为即使满足条件也不替代

的设定。

[0078] 在本画面中设定的内容通过按下设定保存按钮706而被保存在系统中,另外,在不进行设定的情况下,通过按下取消按钮707而被废弃。

[0079] 如以上说明的那样,本实施例涉及一种自动分析装置的控制方法,该自动分析装置具备:预处理部,其通过对检体进行预处理来对试样进行提纯;多个液相色谱仪,其具备多个液相色谱仪,该液相色谱仪具备将移动相向分析流路送出的送出装置、与该送出装置连接,将由所述预处理部得到的所述试样向所述分析流路导入的注入阀和与该注入阀的下游连接,将所述试样分离成各成分的分离子谱柱;至少一个试样分注机构,其向所述多色谱的所述注入阀分注所述试样;检测器,其对所述试样进行分析;流路切换阀,其将由所述多个色谱装置中的任意一个所述分离色谱柱分离出的试样经由所述分析流路导入所述检测器;以及控制部,其控制所述多路色谱仪、所述试样分注机构、所述流路切换阀以及所述检测部的动作,所述控制部在所述预处理部的检体处理开始时,进行分析计划的生成,以使所述多个色谱各自的向所述分离色谱柱的试样导入以及向所述检测器的试样导入的定时不重复,该自动分析装置的控制方法在生成接受检体时的分析计划后检测出任意的流路的异常的情况下,搜索是否存在能够替代的流路,在存在能够替代的流路的情况下,以将计划了向检测到异常的流路的导入的试样向该替代流路导入的方式,并且,以使经过了该替代流路的试样与经过了其他正常的流路的试样在所述检测部中的处理定时不重复的方式,对所述分析计划进行修正。

[0080] 由此,即使在分析计划生成后预定使用的流路由于异常而不能使用,在存在可替代的流路的情况下,通过进行分析计划的再设定以使用该替代流路,也能够避免检体的损失以及结果报告时间延迟。

[0081] <其他>

[0082] 此外,本发明并不限定于所述的实施例,包括各种变形例。例如,所述的实施例是为了容易理解地说明本发明而详细地进行了说明的例子,并不限定于必须具备所说明的全部结构。

[0083] 附图标记的说明

[0084] 101:控制部、102:预处理系统、103、107、111:液相色谱仪、104、108、112:送液装置、105、109、113:注入阀、106、110、114:分离色谱柱、115:液相色谱仪切换阀、116:检测器流路切换阀、117:检测器、201:循环、301、305、309:预处理循环、302、306、310:试样导入循环、303、307、311:分离循环、304、308、312:检测循环、313:调度定时、314、315、316:准备循环、501:再调度定时、502、506:再调度后预处理循环、503、508:再调度后试样导入循环、513:再调度后待机循环、504、509:再调度后分离循环、505、510:再调度后检测循环、601:分析项目、602:洗脱液、603:色谱柱、604:初始流路、605:替代流路、701:分析项目切换按钮、702:洗脱液切换按钮、703:色谱柱切换按钮、704:初始流路切换按钮、705:替代流路切换按钮、706:设定保存按钮、707:取消按钮。

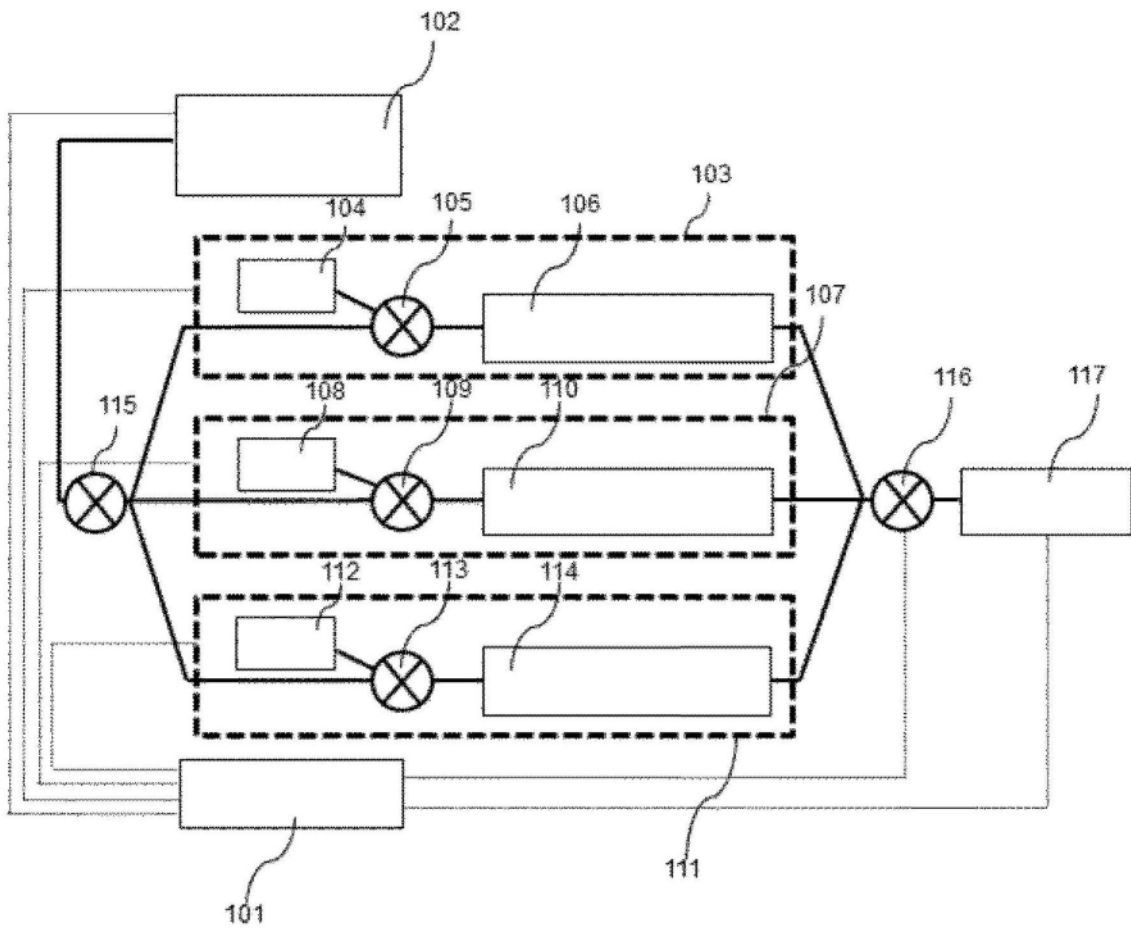


图1

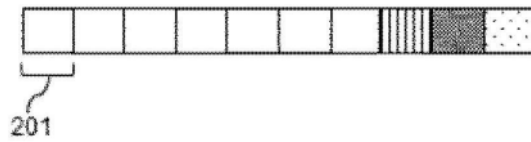


图2

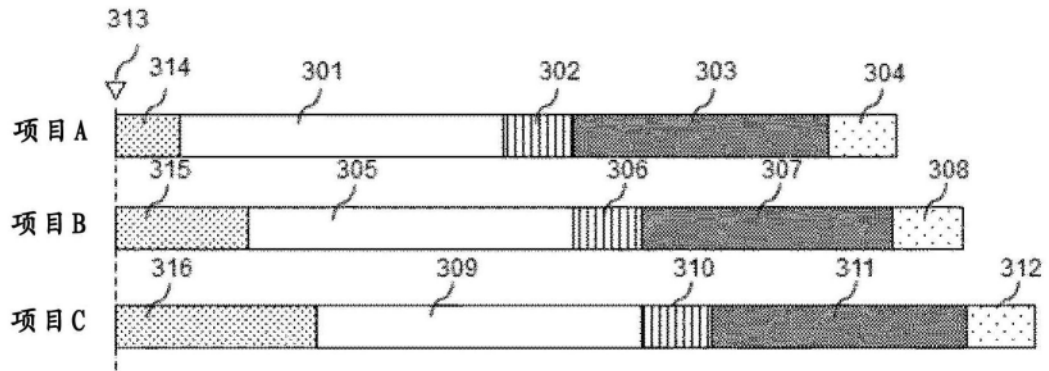


图3

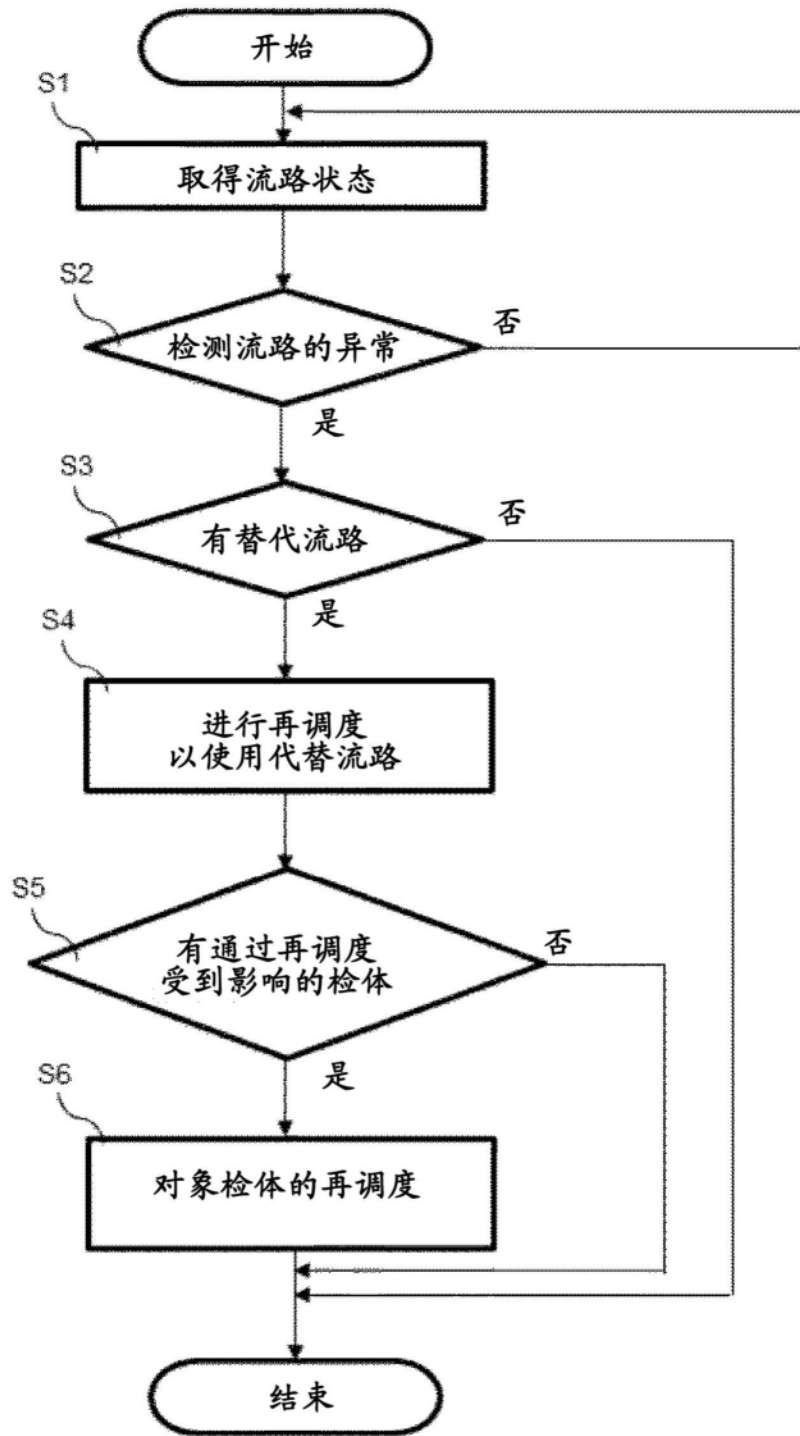


图4

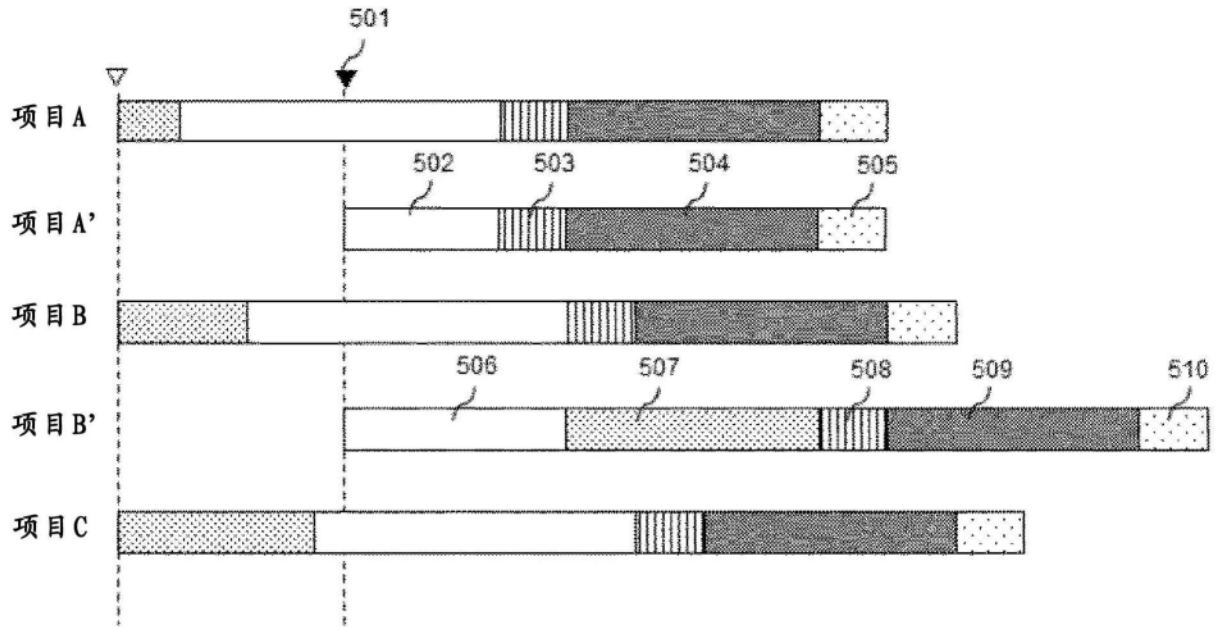


图5

601 分析项目	602 洗脱液	603 色谱柱	604 初始流路	605 替代流路
测试A	溶液A	色谱柱X	流路1	流路2
测试B	溶液A	色谱柱X	流路2	流路1
测试C	溶液B	色谱柱X	流路3	无
测试D	溶液C	色谱柱Y	流路4	无
测试E	溶液D	色谱柱Z	流路5	无

图6

	701	702	703	704	705
分析项目	洗脱液	色谱柱	初始流路	替代流路	
测试A	▼ 溶液A	▼ 色谱柱X	▼ 流路1	▼ 流路2	▼
测试B	▼ 溶液A	▼ 色谱柱X	▼ 流路2	▼ 流路1	▼
测试C	▼ 溶液B	▼ 色谱柱X	▼ 流路3	无	▼
测试D	▼ 溶液C	▼ 色谱柱Y	▼ 流路4	无	▼
测试E	▼ 溶液D	▼ 色谱柱Z	▼ 流路5	无	▼

706 707

图7