

(19) 日本国特許庁 (JP)

再 公 表 特 許 (A1)

(11) 国際公開番号

W02020/105661

発行日 令和3年9月30日 (2021.9.30)

(43) 国際公開日 令和2年5月28日 (2020.5.28)

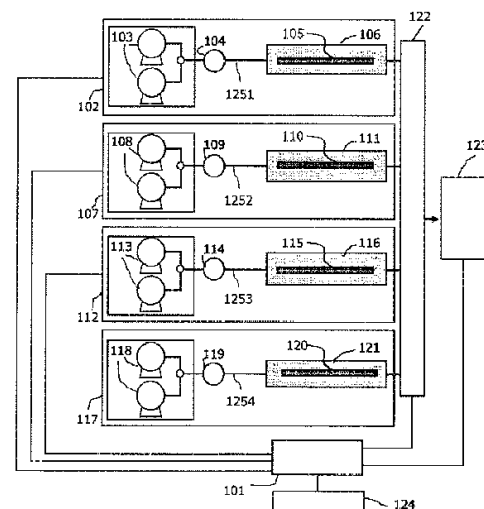
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G O 1 N 30/46 (2006.01)	G O 1 N 30/46	E
G O 1 N 30/24 (2006.01)	G O 1 N 30/24	A
G O 1 N 30/26 (2006.01)	G O 1 N 30/26	M
G O 1 N 30/72 (2006.01)	G O 1 N 30/72	C
G O 1 N 30/54 (2006.01)	G O 1 N 30/54	F
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)		

出願番号	特願2020-557580 (P2020-557580)	(71) 出願人	501387839
(21) 国際出願番号	PCT/JP2019/045363		株式会社日立ハイテク
(22) 国際出願日	令和1年11月20日 (2019.11.20)		東京都港区虎ノ門一丁目17番1号
(31) 優先権主張番号	特願2018-217175 (P2018-217175)	(74) 代理人	110001829
(32) 優先日	平成30年11月20日 (2018.11.20)		特許業務法人開知国際特許事務所
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)	(72) 発明者	緒方 いずみ
			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	杉目 和之
			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
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 複数のクロマトグラフを有する分析装置及びその制御方法

(57) 【要約】

分析装置は、複数のクロマトグラフを有する分析装置において、分離カラムの寿命による交換の必要性が発生しても、スループットの低減を抑制可能な複数のクロマトグラフを有する。制御部101は液体クロマトグラフ107で使用中のカラム110が寿命到達を予測すると液体クロマトグラフ107が測定不可となるタイミングに液体クロマトグラフ117が測定準備完了となるように時間を逆算し液体クロマトグラフ117の準備運転を開始する。準備運転が完了すると液体クロマトグラフ117は予備の新品カラム120の初期化、平衡化、標準試料注入、溶離プロセス、洗浄プロセスを実施する。制御部101は液体クロマトグラフ107のカラム110が寿命到達後速やかに液体クロマトグラフ117の新品カラム120の正常性評価を実施し、液体クロマトグラフ102、112、117による連続分析が行われる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

移動相を分析流路に送出する送液部と、前記分析流路に試料を注入する試料注入部と、試料成分と相互作用する充填剤を内包する分離カラムと、前記分離カラムを安定化するためのカラム恒温槽とを有するクロマトグラフ分離部を複数備え、前記複数のクロマトグラフ分離部が並列に接続される検出器と、前記複数のクロマトグラフ分離部から溶出する測定対象成分を選択的に前記検出器に導入する流路切替部と、前記複数のクロマトグラフ分離部、前記検出器及び前記流路切替部を制御する制御部とを備えた複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置において、

前記複数のクロマトグラフ分離部は少なくとも一つの待機状態のクロマトグラフ分離部を有することを特徴とする複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置において、

前記待機状態のクロマトグラフ分離部は、通常使用可能な分離カラムを有することを特徴とする複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置において、

前記待機状態のクロマトグラフ分離部は、前記送液部及び前記カラム恒温槽の温度制御を停止した状態で待機させることを特徴とする複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置。

20

【請求項 4】

請求項 3 に記載の複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置において、

前記制御部は、前記複数のクロマトグラフ分離部のうちの前記待機状態のクロマトグラフ分離部以外のクロマトグラフ分離部が有する前記分離カラムが寿命に到達することを予測し、前記分離カラムが寿命となるタイミングに合わせて、前記待機状態のクロマトグラフ分離部の準備運転、初期化、平衡化、標準試料溶離、洗浄を行うタイミングを調整することを特徴とする複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置。

【請求項 5】

請求項 1、2、3、4 のうちのいずれか一項に記載の複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置において、

30

前記複数のクロマトグラフ分離部は、液体クロマトグラフであり、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クロマトグラフ分離部を有する分析装置。

【請求項 6】

移動相を分析流路に送出する送液部と、前記分析流路に試料を注入する試料注入部と、試料成分と相互作用する充填剤を内包する分離カラムと、前記分離カラムを安定化するためのカラム恒温槽とを有するクロマトグラフ分離部を複数備え、前記複数のクロマトグラフ分離部が並列に接続される検出器と、前記複数のクロマトグラフ分離部から溶出する測定対象成分を選択的に前記検出器に導入する流路切替部と、前記複数のクロマトグラフ分離部、前記検出器及び前記流路切替部を制御する制御部とを備えた複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置の制御方法において、

40

前記複数のクロマトグラフ分離部の少なくとも一つを、前記送液部及びカラム恒温槽の温度制御を停止した状態として、通常使用可能な分離カラムを有する状態で待機状態とし、

前記複数のクロマトグラフ分離部のうちの前記待機状態のクロマトグラフ分離部以外のクロマトグラフ分離部が有する前記分離カラムが寿命となることを予測し、

前記分離カラムが寿命となるタイミングに合わせて、前記待機状態のクロマトグラフ分離部を使用できる状態とすることを特徴とする複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置の制御方法。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置の制御方法において、

50

前記分離カラムが寿命となるタイミングに合わせて、前記待機状態のクロマトグラフ分離部の準備運転、初期化、平衡化、標準試料溶離、洗浄を行うタイミングを調整することを特徴とする複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置の制御方法。

【請求項 8】

請求項 6 または 7 に記載の複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置において、前記複数のクロマトグラフ分離部は、液体クロマトグラフであり、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クロマトグラフを有する分析装置の制御方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は複数のクロマトグラフから成る分析装置及びその制御方法に関する。

【背景技術】

【0002】

液体クロマトグラフは、送液ポンプが連続的に溶媒を送液する分離カラムに測定対象成分を含む混合試料溶液を注入すると、試料中の成分は化学的性質ごとに分離カラムの充填剤および溶媒と相互作用し、成分ごとの相互作用の差によって異なる時間で検出へ到達する性質を利用して成分を同定する分析装置である。

【0003】

液体クロマトグラフの検出器には、分析目的や資料に応じて光度計や質量分析計などが適宜選択されて用いられる。

20

【0004】

送液ポンプは、一般的に、複数の異なる溶媒の混合比を変えながら分離カラムへ送液するグラジエント溶離を行う。グラジエント溶離では、初めに送液ポンプは試料溶出力の低い組成で溶媒を分離カラムへ送液するので、分離カラムに注入された混合試料溶液中の成分は、ほぼ分離カラムへ吸着する。

【0005】

次に、ポンプは送液する溶媒の混合比を徐々に溶出力の高い組成へと変化させるため、分離カラムへ吸着した試料中の成分は、成分ごとに分離カラムから脱離して順に検出器へ溶出する。測定対象成分が検出された後、送液ポンプは分離カラムから脱離しにくい成分を洗い流すために溶媒の混合比をもっとも溶出力の高い組成へと変化させる。

30

【0006】

このように、グラジエント溶離では 1 回の分析で分離カラム内の溶媒組成は変わる。

【0007】

グラジエント溶離で連続分析を行う場合は、1 回の分析終了後には次の分析を開始するために分離カラム内の溶媒を初期濃度へ戻すための平衡化が必要である。つまり、液体クロマトグラフのグラジエント溶離には、測定毎に平衡化、溶離、洗浄のプロセスが必要である。これらのプロセスのうち、検出器が分析結果を取得する時間は、溶離プロセス、さらには溶離プロセスのうち測定対象成分が溶出する時間のみであり、平衡化と洗浄のプロセス時には検出器は分析の待機状態である。

【0008】

40

この待機時間が存在するために、液体クロマトグラフの連続分析では、単位時間当たりの分析試料数であるスループットが低いことが課題であった。

【0009】

液体クロマトグラフのスループットを向上させるための手段に、マルチストリーム液体クロマトグラフシステムがある。これは、並列に備えられた複数の液体クロマトグラフで検出器を共有し、各液体クロマトグラフが平衡化、溶離、洗浄プロセスをずらして処理し、検出器へ連続的に測定対象成分を溶出させる装置である。

【0010】

このシステムの一例として、特許文献 1 に記載されたマルチカラム・クロマトグラフ装置が挙げられる。

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】特許第437419号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

液体クロマトグラフの分離カラムは消耗品であり、一般的には規定回数分析した後、または分離カラムの圧力や性能が寿命判定閾値により寿命と判断された場合には、連続分析の途中でも交換する必要がある。新品の分離カラムを使用開始する際、通常は分離カラム内部を一定時間通液する初期化や、分離カラムが正常であることを確認する標準物質の測定が必要である。

10

【0013】

連続分析時のスループットを向上させるためのマルチストリーム液体クロマトグラフシステムにおいても、分離カラムが寿命と判断された場合には、連続分析の途中でも分離カラムを交換する必要がある。

【0014】

このため、マルチストリーム液体クロマトグラフシステムにおいて、分析中に分離カラムを交換する際に必要な上記の工程は、分離カラム交換が発生したストリームが一時的に分析不可となりスループットを低減させていた。

20

【0015】

本発明の目的は、複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置において、分離カラムの寿命による交換の必要性が発生しても、スループットの低減を抑制可能な複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置及びその制御方法を実現することである。

【課題を解決するための手段】

【0016】

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。

【0017】

溶媒を分析流路に送出する送液部と、前記分析流路に試料を注入する試料注入部と、試料成分と相互作用する充填剤を内包する分離カラムと、前記分離カラムを安定化するためのカラム恒温槽とを有するクロマトグラフ分離部を複数備え、前記複数のクロマトグラフ分離部が並列に接続される検出器と、前記複数のクロマトグラフ分離部から溶出する測定対象成分を選択的に前記検出器に導入する流路切替部と、前記複数のクロマトグラフ分離部、前記検出器及び前記流路切替部を制御する制御部とを備えた複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置において、前記複数のクロマトグラフ分離部は少なくとも一つの待機状態のクロマトグラフ分離部を有する。

30

【0018】

また、溶媒を分析流路に送出する送液部と、前記分析流路に試料を注入する試料注入部と、試料成分と相互作用する充填剤を内包する分離カラムと、前記分離カラムを安定化するためのカラム恒温槽とを有するクロマトグラフ分離部を複数備え、前記複数のクロマトグラフ分離部が並列に接続される検出器と、前記複数のクロマトグラフ分離部から溶出する測定対象成分を選択的に前記検出器に導入する流路切替部と、前記複数のクロマトグラフ分離部、前記検出器及び前記流路切替部を制御する制御部とを備えた複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置の制御方法において、前記複数のクロマトグラフ分離部の少なくとも一つを、前記送液部及びカラム恒温槽の温度制御を停止した状態として、通常使用可能な分離カラムを有する状態で待機状態とし、前記複数のクロマトグラフ分離部のうちの前記待機状態のクロマトグラフ分離部以外のクロマトグラフ分離部が有する前記分離カラムが寿命となることを予測し、前記分離カラムが寿命となるタイミングに合わせて、前記待機状態のクロマトグラフ分離部を使用できる状態とする。

40

【発明の効果】

50

【0019】

本発明によれば、複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置において、分離カラムの寿命による交換の必要性が発生しても、スループットの低減を抑制可能な複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置及び制御方法を実現することができる。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】本発明による一実施例のマルチストリーム液体クロマトグラフシステムの概略構成図である。

【図2A】一実施例における液体クロマトグラフが試料を溶離するためのグラジエントプログラムの例を説明するグラフである。

10

【図2B】一実施例における液体クロマトグラフが試料を溶離するためのグラジエントプログラムの例を説明するグラフである。

【図3】一実施例におけるマルチストリーム液体クロマトグラフシステムが連続測定を行う場合の各ストリームのプロセスの説明図である。

【図4】本発明とは異なる例であり、マルチストリーム液体クロマトグラフシステムで予備ストリームが存在しない場合のカラム交換プロセスの例を説明する図である。

【図5】一実施例における予備ストリームが存在する場合のカラム交換プロセスの例を説明する図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

20

以下、本発明の実施形態について添付図面を参照して説明する。

【0022】

なお、本発明の実施様態は実施例に限定されるものではなく、技術思想の範囲において応用が可能である。

【0023】

本発明の実施例ではマルチストリーム液体クロマトグラフシステムの検出器として質量分析計を使用した構成について記載しているが、質量分析計以外の検出器、たとえば可視・紫外吸光度検出器やフォトダイオードアレイ検出器、蛍光検出器等においても本発明は適用可能である。

【0024】

30

また、本発明の実施例では分離カラム数は各ストリームに1つずつとしているが、分離カラム数は1以上の任意の数でも本発明は適用可能である。

【0025】

また、本発明の実施例では液体クロマトグラフを用いているが、ガスクロマトグラフを用いても本発明は適用可能である。

【実施例】

【0026】

図1は本発明による一実施例のマルチストリーム液体クロマトグラフシステムの概略構成図である。

【0027】

40

また、図2A及び図2Bは一実施例における液体クロマトグラフが試料を溶離するためのグラジエントプログラムの例を説明するグラフである。

【0028】

また、図3は一実施例におけるマルチストリーム液体クロマトグラフシステムが連続測定を行う場合の各ストリームのプロセスの説明図である。

【0029】

また、図4は、本発明とは異なる例であり、マルチストリーム液体クロマトグラフシステムで予備ストリームが存在しない場合のカラム交換プロセスの例を説明する図である。

【0030】

また、図5は一実施例における予備ストリームが存在する場合のカラム交換プロセスの

50

例を説明する図である。

【0031】

図1において、マルチストリーム液体クロマトグラフシステムは、複数の液体クロマトグラフ分離部102、107、112、117を備える。液体クロマトグラフ分離部102はストリーム1、液体クロマトグラフ分離部107はストリーム2、液体クロマトグラフ分離部112はストリーム3、液体クロマトグラフ分離部117はストリーム4と定義することができる。

【0032】

液体クロマトグラフ分離部102は、複数の異なる溶媒の濃度を変えながら送液する送液ポンプ（送液部（送出部））103と、試料を分析流路1251へ導入する試料注入バルブ（試料注入部）104と、分離カラム105と、分離カラム105の性能を安定させるためのカラム恒温槽106とを備える。

10

【0033】

液体クロマトグラフ分離部107も液体クロマトグラフ分離部102と同様な構成となっており、複数の異なる溶媒の濃度を変えながら分析流路1252に送液する送液ポンプ（送液部（送出部））108と、試料を分析流路1252へ導入する試料注入バルブ（試料注入部）109と、分離カラム110と、分離カラム105の性能を安定させるためのカラム恒温槽111とを備える。

【0034】

また、液体クロマトグラフ分離部112も液体クロマトグラフ分離部102、107と同様な構成となっており、複数の異なる溶媒の濃度を変えながら分析流路1253に2送液する送液ポンプ（送液部（送出部））113と、試料を分析流路1253へ導入する試料注入バルブ（試料注入部）114と、分離カラム115と、カラム恒温槽116とを備える。

20

【0035】

さらに、液体クロマトグラフ分離部117も液体クロマトグラフ分離部102、107、112と同様な構成となっており、複数の異なる溶媒の濃度を変えながら分析流路1254に送液する送液ポンプ（送液部（送出部））118と、試料を分析流路1254へ導入する試料注入バルブ（試料注入部）119と、分離カラム120と、カラム恒温槽121とを備える。

30

【0036】

液体クロマトグラフ分離部102、107、112及び117は互いに並列に接続され、流路切替バルブ（流路切替部）122により、1つの質量分析計（検出器）123に接続されている。

【0037】

制御部101は、各液体クロマトグラフ分離部102、107、112、117と、流路切替バルブ122と、質量分析計123の動作を制御する。

【0038】

制御部101には、表示部124が接続されている。

【0039】

図2A、図2Bに、本実施例で液体クロマトグラフが試料を溶離するためのグラジエントプログラムの例を2つ（図2AのプログラムAの例及び図2BのプログラムBの例）を示す図である。

40

【0040】

図2A及び図2Bにおいて、グラジエントプログラムAとBは、異なる測定対象成分の分析に用いられる。いずれのグラジエントプログラムも、大きく、「カラム平衡化」201、「測定対象成分溶離」202、「カラム洗浄」203の3つのプロセスで構成される。図2A及び図2Bの縦軸はポンプの溶媒組成を示し、横軸は時間を示す。

【0041】

初めに、送液ポンプ103、108、113、118は、試料溶出力の弱い溶媒混合比

50

でカラム内部を初期状態に平衡化する（カラム平衡化 201）。カラム平衡化 201 に十分な時間（t1）で試料注入バルブ 104、109、114、119 は試料溶液を各液体クロマトグラフ 102、107、112、117 内の流路へ注入する。

【0042】

試料溶液が注入されると、送液ポンプ 103、108、113、118 は測定対象成分がその他の試料中の成分と分離されるよう混合溶液の組成を徐々に変えながら送液する。測定対象成分は溶離されて検出器である質量分析計 123 で検出される。

【0043】

測定対象成分の溶離 202 が完了すると（t2）、送液ポンプ 103、108、113、118 は混合溶液の溶媒組成を溶出力の強い混合比へ変更し、分離カラム 105、110、115、120 に吸着したその他の夾雑成分を洗浄する（カラム洗浄 203）。

10

【0044】

分離カラム 105、110、115、120 の内部の洗浄に十分な時間（t3）で 1 回の分析は終了する。連続分析を行う場合はこのプロセスを繰り返す。

【0045】

グラジエントプログラム A と B に示したように、各プロセスの溶媒混合比は測定対象成分に応じて異なるが、連続分析ではカラム平衡化 201 によってその前の分析条件が次の分析に影響を及ぼすことを回避する。

【0046】

また、カラム洗浄 203 によってその前の試料溶液中の夾雑成分が次の分析に影響を及ぼすことを回避する。

20

【0047】

ここで、このグラジエントプログラム A、B のプロセスのうち、検出器 123 が測定成分を検出するために稼働しているのは測定対象成分溶離 202 である。

【0048】

図 1 に示したマルチストリーム液体クロマトグラフシステムでは、制御部 101 はこの検出器 123 が稼働する測定対象成分溶離（測定対象成分溶離プロセス）202 が、液体クロマトグラフ分離部 102、107、112、117 のストリーム 1～4 間で重複しないように試注入タイミングを調整する。

【0049】

図 3 は、図 1 のマルチストリーム液体クロマトグラフシステムが図 2 A 及び図 2 B で示したグラジエントプログラム A または B で測定する測定試料をランダムに連続分析する際の、各ストリームおよび検出器 123 のプロセスの一例を示す。

30

【0050】

通常分析時は、図 1 のマルチストリーム液体クロマトグラフシステムを構成する 4 つの液体クロマトグラフ分離部 102、107、112、117 のストリーム 1～4 のうち、例えば 102、107、112 の 3 つのストリーム 1、2、3 が順に連続稼働して分析を実行する。

【0051】

はじめに、図 1 に示した制御部 101 が第一のストリーム（ストリーム 1）に第一の試料の測定に必要なグラジエントプログラム情報によりスケジューリングする。第一のストリームはグラジエントプログラム A の平衡化プロセス 301 を開始する。第一のストリームの平衡化プロセス 301 が完了すると、第一のストリームの試料注入バルブ（試料注入部）104 は第一の試料を注入し、グラジエントプログラム A の溶離プロセス 302 を開始する。

40

【0052】

測定対象試料成分は、このときカラム 105 から溶離して流路切替バルブ 122 を経由して質量分析計である検出器 123 で検出される。このとき、同時に、制御部 101 は第二の試料の測定に必要なグラジエントプログラム情報により第二のストリーム（ストリーム 2）にスケジューリングし、第二のストリームはグラジエントプログラム A の平衡化プ

50

ロセス 301 を開始する。

【0053】

次に、第一のストリームはグラジエントプログラム A の洗浄プロセス 303 に移る。同時に、第二のストリームの試料注入バルブ（試料注入部）109 は第二の試料を注入する。第二のストリームはグラジエントプログラム A の溶離プロセス 302 を開始し、測定対象成分が第二のストリームのカラム 110 から流路切替バルブ 122 を経由して検出器 123 で検出される。さらに、制御部 101 は第三の試料の測定を必要なグラジエントプログラム情報により第三のストリーム（ストリーム 3）にスケジューリングし、第三のストリームはグラジエントプログラム B の平衡化プロセス 311 を開始する。

【0054】

次に、制御部 101 は、第四の試料の測定を必要なグラジエントプログラム情報により、測定が完了した第一のストリームにスケジューリングし、第一のストリームはグラジエントプログラム B の平衡化プロセス 311 を開始する。同時に、第二のストリームはグラジエントプログラム A の洗浄プロセス 303 を実行する。

【0055】

第三のストリームはグラジエントプログラム B の溶離プロセス 312 を開始し、測定対象成分が第三のストリームのカラム 115 から流路切替バルブ 122 を経由して検出器 123 で検出される。

【0056】

以後、第一のストリームはグラジエントプログラム B による測定、第二のストリームはグラジエントプログラム A による測定、第三のストリームはグラジエントプログラム B による測定を行う。

【0057】

このとき、検出器 123 は各ストリームが溶離プロセス 302 または 312 実行時に溶出する測定対象成分を順に検出し、絶え間なく連続してデータ取得する。

【0058】

稼働していない残りの 1 つのストリーム 4 は、後述する分離カラムの交換が必要となった場合に稼働する予備ストリームである。この予備ストリーム 4 は、通常分析時においては、待機状態であるが、分離カラム 120 の劣化を防ぐために、送液ポンプ 118 は停止、カラム恒温槽 121 は温調制御停止状態または室温やカラム保存用温度状態（通常使用可能な状態）にて待機させる。つまり、予備ストリーム 4 である液体クロマトグラフ分離部 117 は待機状態のクロマトグラフ分離部であり、通常使用可能な分離カラム 120 を有するように構成されている。

【0059】

図 4 に、本発明とは異なり、マルチストリーム液体クロマトグラフシステムで予備ストリームが存在しない場合のカラム交換プロセスの一例を示す。

【0060】

連続分析を実行中に、制御部 101 は第二のストリーム（ストリーム 2）で使用中の分離カラム 110 の使用回数が寿命に到達することを予測すると、次の試料の測定を第二のストリームにスケジューリングしない。第二のストリームの分離カラム 110 が寿命に到達する分析の洗浄プロセス 303 が終了すると、分離カラム 110 は新品の分離カラムに切り替わる。このとき、新品カラムに切り替える準備工程として、使用済みカラム内の溶媒を廃棄上問題のない溶媒に置換したり、使用済みカラム内部に残存する液体の圧力を逃がすために送液ポンプ 108 を停止したり、使用済み分離カラムをユーザが取り外す際に触れても安全な温度にカラム温度を変えるなどの処理を行う場合もある。

【0061】

また、新品カラムに切替る方法には、送液ポンプ 108 を一時的に停止してユーザやシステムが分離カラムの脱着を実施する方法や、切替バルブを用いて予め接続された予備のカラムに流路を切替える方法がある。

【0062】

10

20

30

40

50

第二のストリームの分離カラム 110 を新品カラムに切替後、第二のストリームの送液ポンプ 108 は新品カラム内部に特定の溶媒組成で通液する初期化 401 や、新品カラムの性能が正常であることを確認するために、平衡化 411、溶離 412、洗浄 413 のプロセスから成る特定の標準試料の測定を行う。

【0063】

これらのカラム交換プロセス 401、411、412、413 の間、第二のストリームは測定試料を分析できないため、制御部 101 は測定試料を第一のストリームおよび第三のストリームのみにスケジューリングする。この場合、第二にストリーム 107 は稼働できないので、稼働ストリーム数は減少する。

【0064】

そのため、図 4 の例では第一のストリームに待機時間が発生し、スループットは図 3 に示した通常の連続分析の場合と比べ低下する。

【0065】

図 5 に本発明の一実施例として、予備ストリームが存在する場合のカラム交換プロセスの一例を示す。

【0066】

図 3 で示した連続分析を実行中に、制御部 101 は第二のストリーム（ストリーム 2）で使用中のカラム 110 の使用回数が寿命に到達することを予測すると、第二のストリーム（ストリーム 2）が測定不可となるタイミングに予備ストリームである第四のストリーム（ストリーム 4）が測定準備完了となるように所要時間を逆算して、第四のストリーム（ストリーム 4）の送液ポンプ 118 を送液開始やカラム恒温槽 121 の温調開始などの準備運転 501 を開始する。

【0067】

この準備運転 501 には、例えば送液開始時の流路パージ、送液の安定化、カラム恒温槽 121 の温度安定化が含まれる。

【0068】

準備運転 501 が完了すると、第四のストリーム（ストリーム 4）は予備の新品カラム 120 の初期化 502 を実施する。

【0069】

初期化 502 が完了すると、制御部 101 は、第四のストリーム（ストリーム 4）の分離カラム 120 の正常性評価のための平衡化 511 を実施する。平衡化 511 の完了後、制御部 101 は第四のストリーム（ストリーム 4）の試料注入バルブ（試料注入部）119 から標準試料を注入し、第四のストリーム（ストリーム 4）は標準試料の溶離プロセス 512 を開始する。

【0070】

標準試料は分離カラム 120 から溶出し、流路切替バルブ 122 を経由して検出器 123 で検出される。検出器 123 による標準試料の検出後、第四のストリーム（ストリーム 4）は分離カラム 120 の洗浄プロセス 513 を実施する。

【0071】

制御部 101 は、準備運転 501 と初期化 502 を、第二のストリーム（ストリーム 2）の分離カラム 110 の寿命到達前であり第一のストリーム（ストリーム 1）、第二のストリーム（ストリーム 2）、第三のストリーム（ストリーム 3）が連続分析を実行中にスケジューリングする。この処理により、第二のストリーム（ストリーム 2）の分離カラム 110 が寿命到達後速やかに予備ストリームである第四のストリーム（ストリーム 4）の新品分離カラム 120 の正常性評価を実施する。以降、第一のストリーム（ストリーム 1）、第三のストリーム（ストリーム 3）、第四のストリーム（ストリーム 4）による連続分析が可能である。

【0072】

したがって、連続分析中における分離カラム交換によるスループット低減を防ぐことができる。

10

20

30

40

50

【0073】

制御部101は、分離カラムが寿命となる液体クロマトグラフ分離部がどの液体クロマトグラフ分離部であるかを表示部124に表示させる。また、予備ストリームの準備運転が開始され、現在どのような状態であるかを表示部124に表示させる。

【0074】

上記内容を表示部124に表示させることにより、操作者が分離カラムの交換を行う必要性及びタイミングを認識できる。

【0075】

なお、第二のストリームは、分離カラム110が寿命に到達する直前の洗浄プロセス303が完了すると、制御部101は使用済み分離カラム110に対して必要に応じて後処理521を行う。この後処理521には、使用済み分離カラム110内の溶媒を廃棄上問題のない溶媒に置換したりする処理が含まれる。

【0076】

以上のように、本発明の実施例によれば、複数の液体クロマトグラフ分離部を有する分析装置に、他の液体クロマトグラフ分離部の分離カラムが寿命に到達するまで待機する予備ストリームを備え、制御部が、待機状態の液体クロマトグラフ分離部以外の他の液体クロマトグラフ分離部における分離カラムの使用回数が一定以上となり、寿命に到達すると予測すると、その液体クロマトグラフ分離部の分離カラムが寿命となるタイミングに合わせて、予備ストリームである液体クロマトグラフ分離部の準備運転、初期化、平衡化、標準試料溶離、洗浄を行うタイミングを調整し、使用できる状態となるように制御する構成となっている。

【0077】

よって、寿命となった分離カラムを交換する必要性が生じて、分析を連続して実行することができ、スループットの低減を抑制可能な複数のクロマトグラフ分離部を有する分析装置及びその制御方法を実現することができる。

【0078】

なお、寿命となった分離カラムを新たな分離カラムに交換した液体クロマトグラフ分離部は、それまで、予備（待機）の液体クロマトグラフ分離部に代えて、新たな予備の液体クロマトグラフ分離部とすることができる。

【0079】

また、寿命となった分離カラムを新たな分離カラムに交換した液体クロマトグラフ分離部を再び常時使用する液体クロマトグラフ分離部とし、元々予備であった液体クロマトグラフ分離部を再び予備の液体クロマトグラフ分離部とすることもできる。

【0080】

また、上述した例は、予備の液体クロマトグラフ分離部を一つとした例であるが、複数種類の溶媒に対応させて、複数の予備の液体クロマトグラフ分離部を設けるように構成することも可能である。

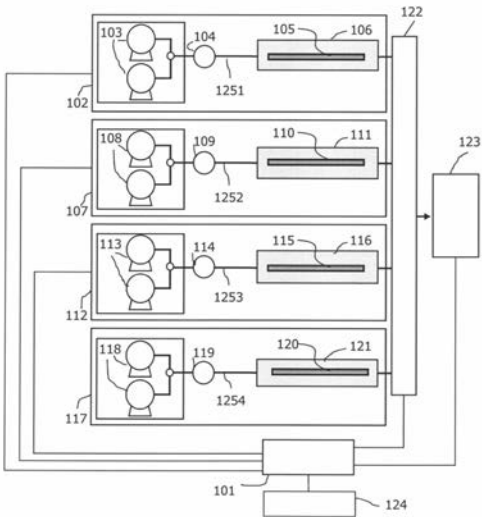
【符号の説明】

【0081】

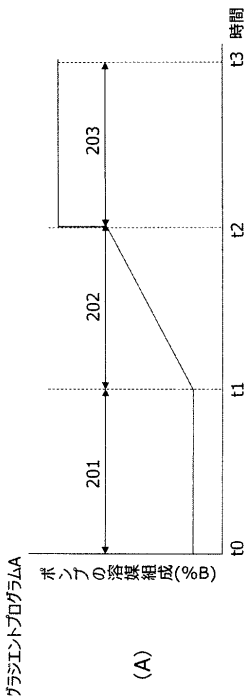
101・・・制御部、102、107、112、117・・・液体クロマトグラフ分離部、103、108、113、118・・・送液ポンプ、104、109、114、119・・・試料注入バルブ（試料注入部）、105、110、115、120・・・分離カラム、106、111、116、121・・・カラム恒温槽、122・・・流路切替バルブ、123・・・質量分析計（検出器）、124・・・表示部、201・・・カラム平衡化、202・・・測定対象成分溶離プロセス、203・・・カラム洗浄、301・・・平衡化プロセス、302・・・溶離プロセス、303・・・洗浄プロセス、311・・・平衡化プロセス、312・・・溶離プロセス、313・・・洗浄プロセス、401、502・・・新品カラムの初期化プロセス、411、511・・・平衡化プロセス、412、512・・・溶離プロセス、413、513・・・洗浄プロセス、501・・・予備ストリームの準備運転、521・・・後処理プロセス、1251、1252、1253、125

4 . . . 分析流路

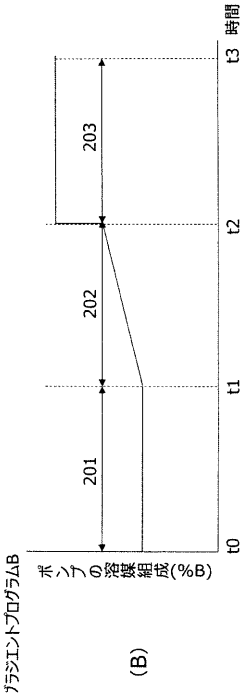
【図 1】



【図 2 A】



【図 2 B】



【図 4】

ストリーΔ1	...	303	311	312	313	待機	301	302	303	...
ストリーΔ2	...	302	303	401	411	412	413	301	...	
ストリーΔ3	...	311	312	313	311	312	313	301	302	...
検出器	...	302	312	312	待機	312	412	302	302	...

【図 3】

ストリーム1 ...	301	302	303	311	312	313	301	...
ストリーム2 ...	待機	301	302	303	301	302	303	...
ストリーム3 ...	待機	待機	311	312	313	311	312	...
ストリーム4 ...	待機	待機	待機	待機	待機	待機	待機	...
検出器 ...	待機	302	302	312	312	302	312	...

【図 5】

ストリーム1	...	313	301	302	303	311	312	313	301	...
ストリーム2	...	312	313	301	302	303	521	停止	...	
▲カラム寿命到達										
ストリーム3	...	301	302	303	311	312	313	311	312	...
ストリーム4	...	待機	501	502	511	512	513	...		
▲送液、温調開始										
検出器	...	312	302	302	302	312	312	512	312	...

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2019/045363																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 30/24(2006.01)i; G01N 30/26(2006.01)i; G01N 30/46(2006.01)i; G01N 30/54(2006.01)i; G01N 30/72 (2006. 01) i FI: G01N30/46 E: G01N30/24 A; G01N30/26 M; G01N30/72 C; G01N30/54 F; G01N30/46 A																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N30/24; G01N30/26; G01N30/46; G01N30/54; G01N30/72 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Registered unexamined utility model applications of Japan 1971-2020 Registered utility model specifications of Japan 1996-2020 Published registered utility model applications of Japan 1994-2020 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2018-169350 A (SHIMADZU CORPORATION) 01.11.2018 (2018-11-01) fig. 1-5, claim 1, paragraphs [0011]-[0037]</td> <td>1-2, 5</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>3-4, 6-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2000-304751 A (SHIMADZU CORPORATION) 02.11.2000 (2000-11-02) paragraph [0004]</td> <td>3-4, 6-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 6-324027 A (HITACHI, LTD.) 25.11.1994 (1994-11-25) claims 1, 7</td> <td>4, 6-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6641783 B1 (PIDGEON, Charles) 04.11.2003 (2003-11-04) entire text</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	JP 2018-169350 A (SHIMADZU CORPORATION) 01.11.2018 (2018-11-01) fig. 1-5, claim 1, paragraphs [0011]-[0037]	1-2, 5	Y		3-4, 6-8	Y	JP 2000-304751 A (SHIMADZU CORPORATION) 02.11.2000 (2000-11-02) paragraph [0004]	3-4, 6-8	Y	JP 6-324027 A (HITACHI, LTD.) 25.11.1994 (1994-11-25) claims 1, 7	4, 6-8	A	US 6641783 B1 (PIDGEON, Charles) 04.11.2003 (2003-11-04) entire text	1-8
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	JP 2018-169350 A (SHIMADZU CORPORATION) 01.11.2018 (2018-11-01) fig. 1-5, claim 1, paragraphs [0011]-[0037]	1-2, 5																		
Y		3-4, 6-8																		
Y	JP 2000-304751 A (SHIMADZU CORPORATION) 02.11.2000 (2000-11-02) paragraph [0004]	3-4, 6-8																		
Y	JP 6-324027 A (HITACHI, LTD.) 25.11.1994 (1994-11-25) claims 1, 7	4, 6-8																		
A	US 6641783 B1 (PIDGEON, Charles) 04.11.2003 (2003-11-04) entire text	1-8																		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "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 "I" 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 "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 "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 "&" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 03 February 2020 (03.02.2020)		Date of mailing of the international search report 10 February 2020 (10.02.2020)																		
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/045363

Patent referred in the Report	Documents in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2018-169350 A		01 Nov. 2018	US 2018/0284079 A1 fig. 1-5, claim 1, paragraphs [0015], [0051] (Family: none)	
JP 2000-304751 A		02 Nov. 2000	(Family: none)	
JP 6-324027 A		25 Nov. 1994	AU 2986400 A	
US 6641783 B1		04 Nov. 2003	entire text	

国際調査報告

国際出願番号

PCT/JP2019/045363

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01N 30/24(2006.01)i; G01N 30/26(2006.01)i; G01N 30/46(2006.01)i; G01N 30/54(2006.01)i; G01N 30/72(2006.01)i FI: G01N30/46 E; G01N30/24 A; G01N30/26 M; G01N30/72 C; G01N30/54 F; G01N30/46 A										
B. 調査を行った分野										
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） G01N30/24; G01N30/26; G01N30/46; G01N30/54; G01N30/72										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2020年									
日本国実用新案登録公報	1996-2020年									
日本国登録実用新案公報	1994-2020年									
国際調査でを使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
X	JP 2018-169350 A (株式会社島津製作所) 01.11.2018 (2018-11-01) 図1-5, 請求項1, [0011]-[0037]	1-2, 5								
Y		3-4, 6-8								
Y	JP 2000-304751 A (株式会社島津製作所) 02.11.2000 (2000-11-02) [0004]	3-4, 6-8								
Y	JP 6-324027 A (株式会社日立製作所) 25.11.1994 (1994-11-25) 請求項1, 7	4, 6-8								
A	US 6641783 B1 (PIDGEON, Charles) 04.11.2003 (2003-11-04) 全文	1-8								
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “I” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “Z” 同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 03.02.2020		国際調査報告の発送日 10.02.2020								
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 高田 亜希 2J 5705 電話番号 03-3581-1101 内線 3252								

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/045363

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2018-169350	A	01.11.2018	US 2018/0284079 A1 図1-5, 請求項1, [0015]- [0051]	
JP	2000-304751	A	02.11.2000	(ファミリーなし)	
JP	6-324027	A	25.11.1994	(ファミリーなし)	
US	6641783	B1	04.11.2003	AU 2986400 A 全文	

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(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 秋枝 大介

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

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。