

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年9月17日(17.09.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/183638 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 30/32 (2006.01) G01N 30/86 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/010217
- (22) 国際出願日: 2019年3月13日(13.03.2019)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社島津製作所 (SHIMADZU CORPORATION) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 五味 朋寛 (GOMI Tomohiro); 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP). 北林 大介

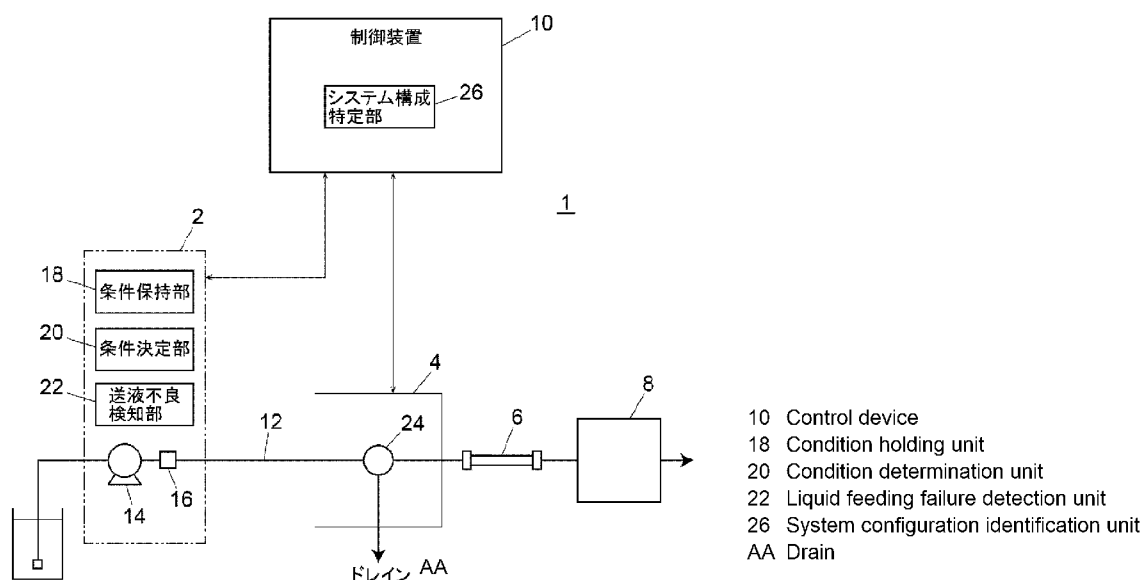
(KITABAYASHI Daisuke); 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP). 今村 信也 (IMAMURA Shinya); 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP). 小川 佳祐 (OGAWA Keisuke); 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 中川 雅博, 外 (NAKAGAWA Masahiro et al.); 〒5640052 大阪府吹田市広芝町4番1号 江坂・ミタカビル3階 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

(54) Title: LIQUID CHROMATOGRAPH ANALYSIS SYSTEM

(54) 発明の名称: 液体クロマトグラフ分析システム



(57) Abstract: This liquid chromatograph analysis system (1) is provided with: an analysis flow channel (12) that is connected to one or more liquid feeding pumps (14), and through which a liquid fed by the liquid feeding pumps (14) flows; a sample injection part (4) for injecting a sample into the analysis flow channel (12); a separation column (6) that is provided on the analysis flow channel (12) and that is for separating the sample injected into the analysis flow channel (12) into components; a detector (8) that is provided on the analysis flow channel (12) and that is for detecting the sample components separated in the separation column (6); a system configuration identification unit (26) that identifies, as a system configuration, the number of the liquid feeding pumps (14) connected to the analysis flow channel (12) and the

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, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告(条約第21条(3))

connection structure thereof; a condition holding unit (18) that holds conditions which are for detecting a liquid feeding failure in the liquid feeding pumps (14) and which are previously set for respective types of system configurations; a condition determination unit (20) configured to determine, from among the conditions held by the condition holding unit (18), a condition corresponding to the system configuration identified by the system configuration identification unit (26); and a liquid feeding failure detection unit (22) configured to detect a liquid feeding failure in the liquid feeding pumps (14) by using the condition determined by the condition determination unit (20).

(57) 要約: 液体クロマトグラフ分析システム(1)は、少なくとも1台の送液ポンプ(14)が接続され、前記送液ポンプ(14)により送液される液が流れる分析流路(12)と、前記分析流路(12)中に試料を注入する試料注入部(4)と、前記分析流路(12)上に設けられ、前記分析流路(12)中に注入された試料を成分ごとに分離するための分離カラム(6)と、前記分析流路(12)上に設けられ、前記分離カラム(6)で分離された試料成分を検出するための検出器(8)と、前記分析流路(12)に接続されている前記送液ポンプ(14)の台数及びその接続構造をシステム構成として特定するシステム構成特定部(26)と、前記送液ポンプ(14)の送液不良を検知するための条件であって前記システム構成の種類ごとに予め設定された前記条件を保持する条件保持部(18)と、前記システム構成特定部(26)により特定されたシステム構成に対応した前記条件を前記条件保持部(18)に保持されている条件の中から決定するように構成された条件決定部(20)と、前記条件決定部(20)により決定された前記条件を用いて前記送液ポンプ(14)の送液不良を検知するように構成された送液不良検知部(22)と、を備えている。

明 細 書

発明の名称：液体クロマトグラフ分析システム

技術分野

[0001] 本発明は、液体クロマトグラフ分析システムに関するものである。

背景技術

[0002] 液体クロマトグラフでは、少なくとも1台の送液ポンプによって分析流路中で移動相を設定された流量で安定して送液する性能が求められている。送液ポンプとして、単一のプランジャポンプを備えたシングルプランジャ方式、2つのプランジャポンプを備えたダブルプランジャ方式のものが採用されている。

[0003] プランジャポンプが溶媒を吐出する際、溶媒の圧縮、逆止弁からの液漏れ、流路への微細な気泡の混入、溶媒の枯渇などによって送液圧力が低下することで、所謂、脈動と呼ばれる送液圧力の周期的な大きな変動が発生することがある。脈動が発生すると、移動相の流量が乱れて分析結果に悪影響を与え、ユーザの損失となる。そのため、プランジャポンプの動作を制御することによって脈動を抑制したり（特許文献1参照）、脱気ユニットを使用することによって気泡を除去したり、分析を開始する前に溶媒を高流量で送液することによって流路内の気泡を外部へ排出したりするなどの対策が採られている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2001-147222号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 上記のような対策を施したとしても、例えば、溶媒の中に残存した気体成分がプランジャポンプ内で気泡となったり、溶媒中の溶存酸素が温度変化によって飽和して気泡が発生したりするなどの理由により、送液中のプランジ

ャポンプ内に気泡が混入し、そのまま分析が継続されてしまう場合があった。そのような場合、ユーザは無駄な分析データを取り続けることになる。

[0006] そこで、何らかの条件を用いて送液ポンプの送液不良を自動的に検知する機能が分析システム自体に搭載されていることが好ましい。しかし、液体クロマトグラフの分析システムは多種多様であり、送液ポンプを2台、3台、4台と拡張することができる。送液ポンプの台数を拡張する際の送液ポンプの接続構造も様々であり、送液ポンプの台数や接続の仕方によって各送液ポンプの送液不良による分析システムへの影響の大きさは異なる。そのため、システム構成の異なる分析システム間で同じ条件を用いて送液不良を検知しようとする、送液不良の検知の精度が悪くなる。

[0007] 本発明は上記問題に鑑みてなされたものであり、システム構成に応じた条件で送液ポンプの送液不良を正確に検知できるようにすることを目的とするものである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明に係る液体クロマトグラフ分析システムは、少なくとも1台の送液ポンプが接続され、前記送液ポンプにより送液される液が流れる分析流路と、前記分析流路中に試料を注入する試料注入部と、前記分析流路上に設けられ、前記分析流路中に注入された試料を成分ごとに分離するための分離カラムと、前記分析流路上に設けられ、前記分離カラムで分離された試料成分を検出するための検出器と、前記分析流路に接続されている前記送液ポンプの台数及びその接続構造をシステム構成として特定するシステム構成特定部と、前記送液ポンプの送液不良を検知するための条件であって前記システム構成の種類ごとに予め設定された前記条件を保持する条件保持部と、前記条件保持部に保持されている条件の中から前記システム構成特定部により特定されたシステム構成に対応した前記条件を決定するように構成された条件決定部と、前記条件決定部により決定された前記条件を用いて前記送液ポンプの送液不良を検知するように構成された送液不良検知部と、を備えている。

発明の効果

[0009] 本発明に係る液体クロマトグラフ分析システムでは、送液ポンプの送液不良を検知するための条件であってシステム構成の種類ごとの条件を保持しており、それらの条件の中からシステム構成に対応した条件を決定し、決定した条件を用いて送液ポンプの送液不良を検知するように構成されているので、システム構成に適した条件で送液ポンプの送液不良を精度よく検知することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]液体クロマトグラフ分析システムの一実施例を示す概略構成図である。

[図2]同実施例における条件の決定までの動作の一例を示すフローチャートである。

[図3]同実施例における脈動検出のアルゴリズムを説明するためのフローチャートである。

[図4]同実施例におけるトリガー検出のアルゴリズムを説明するためのフローチャートである。

[図5]送液ポンプで気泡の混入が発生したときの送液圧力の波形の一例である。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明に係る液体クロマトグラフ分析システムの一実施例について、図面を参照しながら説明する。

[0012] 図1に示されているように、液体クロマトグラフ分析システム1（以下、分析システム1と称する）は、送液システム2、試料注入部4、分離カラム6、検出器8及び制御装置10を備えている。

[0013] 送液システム2は、分析流路12中で移動相を送液する送液ポンプ14と送液ポンプ14による送液圧力を検出するための圧力センサ16を備えている。なお、図1では1台の送液ポンプ14のみが設けられている例を示しているが、2台以上の送液ポンプが設けられる場合もある。

[0014] 図示は省略されているが、送液ポンプ14は、例えば、互いに相補的に駆動される2台のプランジャポンプを有して連続的な送液を行なうものである。

。このような送液ポンプ 14 は、プランジャポンプのポンプ室内に気泡が混入することによって送液流量の不安定化を招く送液不良が発生する。

[0015] 送液システム 2 には、送液ポンプ 14 による送液不良の発生を検知するための機能として、条件保持部 18、条件決定部 20 及び送液不良検知部 22 が設けられている。条件決定部 20 及び送液不良検知部 22 は、送液システム 2 の一部を構成しているコンピュータ回路において所定のプログラムが実行されることによって得られる機能であり、条件保持部 18 は送液システム 2 に設けられた記憶装置の一部の記憶領域によって実現される機能である。条件保持部 18、条件決定部 20 及び送液不良検知部 22 の詳細については後述する。

[0016] 試料注入部 4 は送液ポンプ 14 の下流に接続されている。試料注入部 4 は分析流路 12 中に試料を注入するためのものである。この実施例では、試料注入部 4 は流路の接続状態を切り替えるための切替バルブ 24 を備えており、切替バルブ 24 によって送液システム 2 からの移動相を分離カラム 6 側へ流す状態とドレインへ排出する状態に切り替えられる。なお、試料注入部 4 の切替バルブ 24 は、必ずしも送液システム 2 からの移動相を分離カラム 6 側へ流す状態とドレインへ排出する状態に切り替える機能を備えていなくてもよい。その場合、試料注入部 4 とは別に、送液システム 2 からの移動相を分離カラム 6 側へ流す状態とドレインへ排出する状態に切り替えるための切替バルブが設けられていてもよいし、そのような切替バルブが設けられていなくてもよい。

[0017] 分離カラム 6 は分析流路 12 上における試料注入部 4 の下流に接続され、検出器 8 は分離カラム 6 のさらに下流に接続されている。分離カラム 6 は、試料注入部 4 によって分析流路 12 中に注入された試料を成分ごとに分離するためのものであり、分離カラム 6 で分離された試料成分が検出器 8 により検出される。

[0018] 制御装置 10 は、少なくとも送液システム 2 及び試料注入部 4 の動作管理を行なうためのものであり、例えばこの分析システム 1 専用のシステムコン

トローラ及び／又は汎用のパーソナルコンピュータによって実現されるものである。送液システム 2 の送液不良検知部 22 が送液ポンプ 14 の送液不良を検知したときは、送液不良を検知したことを示す信号が制御装置 10 へ送信される。その場合、制御装置 10 は、送液不良を解消するためのパージ動作を実行するように予め設定されているときには、試料注入部 4 に対して切替バルブ 24 をドレイン側へ切り替えるように指令を送信し、送液システム 2 に対して送液流量を所定の高流量まで上昇させるように指令を送信する。これにより、送液ポンプ 14 に混入した気泡がドレインへ排出される。

[0019] また、制御装置 10 はシステム構成特定部 26 を備えている。システム構成特定部 26 は、制御装置 10 において所定のプログラムが実行されることによって得られる機能である。システム構成特定部 26 は、分析流路 12 に接続されている送液ポンプの台数及びその接続構造をシステム構成として特定するように構成されている。分析流路 12 のどのような位置にどのようにして何台の送液ポンプが接続されているかといった情報は、分析システム 1 が構築される際に作業者によって制御装置 10 に入力される。システム構成特定部 26 は、入力された情報に基づき分析システム 1 のシステム構成を特定する。

[0020] 送液システム 2 の条件保持部 18 は、送液ポンプ 14 の送液不良を検知するための複数の条件であって、分析システム 1 のシステム構成及び送液ポンプ 14 の送液モードに応じて予め設定された条件を保持している。

[0021] 条件保持部 18 に保持される複数の条件とは、以下の表 1 に示されるような条件テーブルであってよい。

[表1]

システム構成 (ポンプ台数)	送液モード	条件
1	ISO	条件A
	LPGE	条件B
2	ISO + ISO	条件C
	ISO + LPGE	条件D
	LPGE + LPGE	条件E
	B.GE	条件F
3	ISO + ISO + ISO	条件G
	T.GE	条件H
	.	.
	.	.
	.	.

[0022] 上記条件テーブルでは、送液ポンプの台数と各台数のときに設定され得る送液モードに対してそれぞれ送液不良を検知するための条件が設定されている。例えば、送液ポンプの台数が1台であれば、送液モードとしてISOモードとLPGEモード（低圧グラジエントモード）のいずれかが設定され得る。ISOモードは、単一組成の移動相を送液するモードである。LPGEモードでは、送液ポンプによって送液される溶媒を切替バルブによって切り替え、溶媒の混合比率を変化させながら送液するモードである。ISOモードでは、分析流路中を流れる移動相の組成が変化しないので送液圧力もほぼ一定である。そのため、送液圧力に基づいて送液不良を検知する場合には、送液圧力を評価するための基準値を常時計算によって求める必要がない。一方で、LPGEモードでは、分析流路中を流れる移動相の組成が時間とともに変化するので、送液圧力も時間とともに変化する。そのため、送液圧力に基づいて送液不良を検知する場合には、送液圧力を評価するための基準値を

常時計算によって求めるほうがよい。したがって、ISOモードとLPGモードのそれぞれに対して互いに異なる条件（条件Aと条件B）が設定されている。送液ポンプの台数が2台以上の場合は、さらに多様な送液モードが存在し、それらの送液モードに対してそれぞれ条件が設定されている。

[0023] なお、送液ポンプ14の送液モードは、例えば、分析を開始する前にユーザが制御装置10に対して設定する。送液モードが設定されると、制御装置10は送液システム2に対してその送液モードで動作するための情報を送信する。

[0024] 条件決定部20は、制御装置10からシステム構成及び送液モードに関する情報を受け取ったときに、条件保持部18に保持されている条件の中から実際のシステム構成及び送液モードに対応した条件を決定するように構成されている。

[0025] 送液不良検知部22は、条件決定部20により決定された条件を用いて、送液ポンプ14の送液不良を検知するように構成されている。

[0026] 送液不良を検知するための条件が決定されるまでの動作の一例を図2のフローチャートに示す。

[0027] システム構成及び送液モードは、分析が開始される前にユーザによって設定される（ステップ101）。送液モードが設定されると、条件決定部20は制御装置10からシステム構成及び送液モードに関する情報を取得する（ステップ102）。なお、システム構成及び送液モードに関する情報を制御装置10が条件決定部20に対して通知してもよい。システム構成及び送液モードによっては、送液システム2の送液不良検知機能が対応していない場合も考えられる。そこで、条件決定部20は、条件保持部18に保持されている条件の中に制御装置10から取得したシステム構成及び送液モードに対応する条件が存在するか否か（送液不良検知機能が対応しているか）を確認し（ステップ103）、対応する条件が存在すれば、送液不良検知機能を有効化して送液不良検知のための条件を決定する（ステップ104、105）。その後、送液が開始されると（ステップ106）、送液不良検知部22は

、条件決定部20により決定された条件を用いて送液ポンプ14の送液不良の検知を実行する。他方、制御装置10から取得したシステム構成及び送液モードに対応する条件が存在しなければ、送液不良検知機能が無効化する（ステップ107）。その場合、送液が開始されても送液不良検知部22による送液不良の検知は行なわれない。

[0028] ここで、送液ポンプ14の送液不良を検知するための「条件」は、送液ポンプ14の一定駆動周期内における送液圧力の変動幅を所定の基準値と比較することによって、送液ポンプ14に気泡が混入したときに発生する脈動を検出するアルゴリズムを含んでよい。「送液ポンプ14の一定駆動周期内における送液圧力の変動幅」とは、送液ポンプ14の1駆動周期内における送液圧力の変動幅であってもよいが、送液ポンプ14の複数駆動周期内における送液圧力変動幅又はその平均値であってもよい。送液ポンプ14において気泡の混入が発生したときの送液圧力の変動について、図5の圧力波形を用いて説明する。

[0029] 送液ポンプ14が移動相を安定的に送液できている状態では、図5の圧力波形の左側のように、送液圧力は送液ポンプの動作等に起因した僅かな圧力変動はみられるものの安定している。送液ポンプ14の一方のプランジャポンプ内に気泡が混入すると、そのプランジャポンプの吐出動作中は発生した気泡の圧縮により液が正常に吐出されず、送液圧力が急激に降下し、他方のプランジャポンプの吐出動作中は液が正常に吐出されるために送液圧力が上昇する。その結果、送液ポンプ14において気泡の混入が発生したときには、図5の圧力波形の右側のように、送液圧力の周期的な変動（脈動）が発生する。したがって、気泡の混入に起因した送液ポンプ14の送液不良を検知するための条件には、送液ポンプ14の駆動周期と同期する脈動を検出するためのアルゴリズムを含むことができる。

[0030] 脈動を検出するためのアルゴリズムの一例について、図3のフローチャートを用いて説明する。以下に説明するアルゴリズムは、1台の送液ポンプに対して適用されるアルゴリズムであり、複数台の送液ポンプが分析流路12

に接続されている場合には、各送液ポンプに対して同様のアルゴリズムが適用される。また、ここで説明するアルゴリズムは、送液ポンプの駆動速度が時間とともに変化する送液モード、移動相の組成が時間とともに変化する送液モードに対して設定された条件に含まれるアルゴリズムであり、常時、基準値を決定するステップ（ステップ201）を含んでいる。

[0031] 図3のアルゴリズムは、送液ポンプ14の1駆動周期内の送液圧力の変動を数十分割で読み取ることができる場合に有利である。この場合、送液ポンプ14の各プランジャポンプの吐出動作の開始点と終了点における送液圧力を正確に読み取ることができる。ここで、送液ポンプ14の1駆動周期とは、送液ポンプ14を構成しているプランジャポンプのうち一方のプランジャポンプの吐出動作が開始する時点から、他方のプランジャポンプの吐出動作が終了する時点までをいう。

[0032] 送液不良検知部22を構成するコンピュータ回路は、圧力センサ16の信号を所定の頻度で取り込んで送液圧力（移動平均値）を読み取る。送液不良検知部22は、以下のステップ201～208を実行する。

[0033] 送液不良検知部22は、分析流路12中の送液流量に対する送液ポンプ14の寄与率（複数台の送液ポンプによって同時送液を行なう場合の全体流量に対する各送液ポンプの流量比率）、送液圧力などを考慮して基準値を決定する（ステップ201）。その後、送液不良検知部22は、送液ポンプ14を構成するプランジャポンプのうち一方のプランジャポンプの吐出動作の開始点と終了点における送液圧力を読み取ったときに、それらの差分（開始点の送液圧力－終了点の送液圧力）を第1変動値として求め（ステップ202）、他方のプランジャポンプの吐出動作の開始点と終了点における送液圧力を読み取ったときに、それらの差分（開始点の送液圧力－終了点の送液圧力）を第2変動値として求める（ステップ203）。送液ポンプ14を構成するプランジャポンプのうちのいずれかに気泡が混入している場合、気泡が混入している一方のプランジャポンプの吐出動作中に送液圧力が降下し、気泡が混入していない他方のプランジャポンプの吐出動作中に送液圧力が上昇

するため、送液ポンプ 14 において気泡の混入に起因した送液不良が発生しているのであれば、第 1 変動値と第 2 変動値のいずれか一方のみが正の値（他方は負の値）となる。したがって、送液不良検知部 22 は、第 1 変動値と第 2 変動値の符号が同じである場合には、気泡の混入に起因した脈動ではないと判定する（ステップ 204）。

[0034] 第 1 変動値と第 2 変動値のいずれか一方のみが正の値である場合、送液不良検知部 22 は、第 1 変動値と第 2 変動値を用いて送液ポンプ 14 の 1 駆動周期内における送液圧力の変動幅を求める（ステップ 205）。送液圧力の変動幅は、例えば次式により求めることができる。

$$\text{変動幅} = | \text{第 1 変動値} - \text{第 2 変動値} | / 2$$

なお、上記式は一例であり、

$$\text{変動幅} = | \text{第 1 変動値} - \text{第 2 変動値} |$$

又は

$$\text{変動幅} = (\text{第 1 変動値} - \text{第 2 変動値})^2$$

などの式を用いて変動幅を求めてもよい。

[0035] 送液不良検知部 22 は、上記の変動値を予め決定した基準値と比較し（ステップ 206）、変動値が基準値を超えている場合には、変動値が基準値を超えている駆動周期（変動周期）の連続数をカウントする（ステップ 207）。そして、変動周期の連続数が所定の基準回数に達したときに、脈動を検出する（ステップ 208）。

[0036] ここで、送液ポンプ 14 に混入した気泡に起因する送液圧力の変動幅 ΔP は、液体クロマトグラフの時定数 τ によって決まり、時定数 τ は全体の送液圧力 P [MPa]、ダンパ C [uL/MPa]、送液流量 Q [mL/min] に依存する値である。例えば、送液ポンプ 14 において気泡の混入が発生した後の経過時間を t 秒とすると、送液圧力の変動幅 ΔP は、

$$\Delta P \propto e^{-\frac{t}{\tau}} = f(P, C, Q, t)$$

によって決定され则认为られる。したがって、送液ポンプ 14 における気

泡の混入に起因した脈動か否かを判定するための基準値は、上記式によって求められる ΔP を考慮して決定することができる。ただし、上記式の引数 P 、 C 、 Q 、 t （又は、 P 、 V 、 β 、 Q 、 t ）のうちのいくつかを省略してより簡略的に基準値を決定してもよい。例えば、 P 、 C のみを引数として他の要素を固定値として求められる ΔP を基準としてもよい。

[0037] なお、複数台の送液ポンプによって共通の分析流路12中で移動相を送液している場合には、基準値の決定には、送液流量（送液圧力）に対する各送液ポンプの寄与率を考慮することが好ましい。したがって、分析流路12に接続されている送液ポンプの台数が1台の場合と複数台の場合とでは、少なくとも寄与率を考慮して基準値を決定するか否かにおいてアルゴリズムに違いがある。

[0038] ここで、脈動と判定するための圧力変動の連続数の基準となる基準回数は、可変に調整できるように構成されていてもよい。そうすれば、脈動検知の感度をどの程度にするかによって基準回数を調整することができる。

[0039] なお、脈動を検出するためのアルゴリズムは上記のものに限定されない。例えば、送液ポンプ14の1駆動周期ごとの送液圧力を監視し、1駆動周期内における送液圧力の変動幅を求め、その変動幅を所定の基準値と比較するアルゴリズムを用いて脈動の検出を行なうことができる。

[0040] 送液ポンプ14の1駆動周期ごとの送液圧力を監視する上記アルゴリズムは、送液ポンプ14を構成する各プランジャポンプの吐出動作の開始点及び終点における送液圧力を正確に読み取ることができないような場合に有効である。ただし、このアルゴリズムでは、送液ポンプ14の1駆動周期内に送液圧力の降下と上昇があったか否かを判別できないため、気泡の混入による圧力変動であるか否かを断定できない。そこで、脈動の検出のアルゴリズムを実行する前に、図4のフローチャートに示すようなトリガーの検出のアルゴリズムを導入してもよい。

[0041] 以下に、トリガーを検出するためのアルゴリズムについて、図4を用いて説明する。

[0042] 送液不良検知部 22 を構成するコンピュータ回路は、圧力センサ 16 の信号を所定の周期で読み込み（ステップ 301）、送液圧力（移動平均値）を算出する（ステップ 302）。送液不良検知部 22 は、送液ポンプ 14 の寄与率（複数台の送液ポンプが設けられている場合）、送液圧力などを考慮してトリガー検出のための基準値を決定する（ステップ 303）。トリガー検出のための基準値は、脈動検出のための基準値と同じであってもよいし、異なってもよい。送液不良検知部 22 は、送液ポンプ 14 の駆動周期に基づいて設定された時間当たり（例えば信号読み込み 10 回分）の送液圧力の降下幅を算出する（ステップ 304）。そして、算出した降下幅を基準値と比較し（ステップ 305）、降下幅が基準値を超えたときに脈動発生トリガーとして検出する（ステップ 306）。

[0043] 送液不良検知部 22 は、トリガーを検知した後、脈動検出のためのアルゴリズムを用いて脈動の検出を行なう（ステップ 307）。脈動が検出された場合は、送液不良を検知し（ステップ 308、309）、警告信号を制御装置 10 へ送信する（ステップ 310）。脈動が検出されなかった場合は、上記ステップ 301 へ戻る（ステップ 308）。

[0044] なお、圧力センサ 16 からの信号の読み込み周期、トリガー検出のための基準値、脈動検出のための基準値を計算により決定するための係数は、ユーザによる変更指示の入力によって、又は、実際の送液不良の検知の結果に対するユーザの評価に基づいて、可変に調整されるように構成されていてもよい。また、液体クロマトグラフの分析システムがインターネット回線などのネットワーク回線を通じて他の液体クロマトグラフの分析システムと共通のデータベースに接続されている場合、データベースに蓄積されたユーザによる送液不良の検知結果に対する評価に基づいて上記各係数が自動的に調整されるように構成されていてもよい。

[0045] 以上において説明した実施例では、送液システム 2 に条件保持部 18、条件決定部 20 及び送液不良検知部 22 の各機能が設けられているが、本発明はこれに限定されるものではなく、これらの機能の一部又は全部が制御装置

10に設けられていてもよい。

[0046] 上記実施例は本発明に係る液体クロマトグラフ分析システムの実施形態の一例を示したに過ぎない。本発明に係る液体クロマトグラフの実施形態は以下のとおりである。

[0047] 本発明に係る液体クロマトグラフ分析システムの実施形態は、少なくとも1台の送液ポンプが接続され、前記送液ポンプにより送液される液が流れる分析流路と、前記分析流路中に試料を注入する試料注入部と、前記分析流路上に設けられ、前記分析流路中に注入された試料を成分ごとに分離するための分離カラムと、前記分析流路上に設けられ、前記分離カラムで分離された試料成分を検出するための検出器と、前記分析流路に接続されている前記送液ポンプの台数及びその接続構造をシステム構成として特定するシステム構成特定部と、前記送液ポンプの送液不良を検知するための条件であって前記システム構成の種類ごとに予め設定された前記条件を保持する条件保持部と、前記システム構成特定部により特定されたシステム構成に対応した前記条件を前記条件保持部に保持されている条件の中から決定するように構成された条件決定部と、前記条件決定部により決定された前記条件を用いて前記送液ポンプの送液不良を検知するように構成された送液不良検知部と、を備えている。

[0048] 本発明に係る液体クロマトグラフ分析システムの上記実施形態の第1態様では、前記条件保持部は、前記システム構成の各種類の前記送液ポンプの送液モードごとの前記条件を保持しており、前記条件決定部は、前記システム構成特定部により特定されたシステム構成及び前記送液ポンプの送液モードに対応した前記条件を決定するように構成されている。これにより、システム構成及び送液モードに応じて最適な条件が送液不良の検知に用いられるので、送液不良の検知を精度よく行なうことができる。

[0049] 本発明に係る液体クロマトグラフ分析システムの実施形態の第2態様では、前記分析流路中の送液圧力を検出するための圧力センサを備え、前記条件は、前記圧力センサにより検出される送液圧力を用いて前記送液ポンプの送

液不良を検知するアルゴリズムを含み、前記送液不良検知部は、前記圧力センサにより検出される送液圧力を周期的に取り込み、取り込んだ送液圧力と前記条件決定部により決定された条件の前記アルゴリズムを用いて、前記送液ポンプの送液不良を検知するように構成されている。送液ポンプで送液不良が発生した場合には、送液圧力が周期的に変動する脈動が発生することが多いので、送液圧力に基づいて送液不良の検知を行なうことにより、送液不良の検知を精度よく行なうことができる。

[0050] 上記第2態様において、前記アルゴリズムは、前記送液ポンプの一定駆動周期内の送液圧力の変動幅を求め、求めた変動幅が所定の基準値を超えていることを条件として脈動を検出する脈動検出ステップと、前記脈動を検出したときに前記送液ポンプの送液不良を検知する送液不良検出ステップと、をその順に実行するように構成されていてもよい。これにより、前記送液ポンプへの気泡の混入に起因した脈動を検出することができる。

[0051] 上記の場合、さらに前記アルゴリズムは、前記脈動検出ステップの前に、前記変動幅と比較すべき前記基準値を決定する基準値決定ステップを実行するように構成されていてもよい。そうすれば、送液圧力が時間とともに変化する場合にも、適当な基準値が自動的に決定されるので、脈動の検出を精度よく行なうことができる。

[0052] 上記の場合、さらに、前記分析流路に複数台の送液ポンプが接続されているシステム構成に対応する前記条件の前記アルゴリズムは、前記基準値決定ステップにおいて、前記複数台の送液ポンプのそれぞれについて、前記分析流路中における送液流量に対する寄与率を考慮して前記基準値を決定するように構成されていてもよい。そうすれば、複数台の送液ポンプが分析流路に接続されている場合でも、そのシステム構成を考慮した基準値の決定がなされるので、脈動の検出を精度よく行なうことができる。

[0053] 上記第2態様において、前記送液ポンプは、互いに相補的に駆動される2台のプランジャポンプを備えたダブルプランジャポンプであってよい。その場合、前記アルゴリズムは、前記脈動検出ステップにおいて、前記2台のプ

ランジャポンプのうちの一方の吐出動作の開始点と終了点の前記送液圧力の差分を第1変動値として求め、前記2台のランジャポンプのうちの他方の吐出動作の開始点と終了点の前記送液圧力の差分を第2変動値として求め、前記第1変動値と前記第2変動値を用いて前記変動幅を求めるように構成されていてもよい。そうすれば、前記送液ポンプの一方のランジャポンプの吐出動作中の送液圧力の変動と、他方のランジャポンプの吐出動作中の送液圧力の変動を考慮して脈動の検出を行なうことができるので、より正確に気泡の混入に起因した脈動の検出を行なうことができる。

[0054] 上記の場合、前記アルゴリズムは、前記脈動検出ステップにおいて、前記第1変動値と前記第2変動値のどちらか一方のみが正の値である周期のみを前記変動幅が前記基準値を超えている周期としてカウントするように構成されていてもよい。ダブルランジャポンプのうち一方のランジャポンプに気泡が混入した場合、一方のランジャポンプの吐出動作中は送液圧力が低下し、他方のランジャポンプの吐出動作中は送液圧力が上昇するため、前記第1変動値と前記第2変動値は互いに異なる符号の値となる。したがって、前記第1変動値と前記第2変動値のどちらか一方のみが正の値である周期のみを脈動の1周期としてカウントすることで、より正確に脈動の検出を行なうことができる。

[0055] また、上記第2態様において、前記アルゴリズムは、前記脈動検出ステップの前に、前記送液ポンプの前記駆動周期に基づいて設定された時間当たりの送液圧力の降下幅を算出する圧力降下算出ステップと、前記圧力降下算出ステップで算出した降下幅が前記基準値を超えたときに脈動発生のトリガーとして検出するトリガー検出ステップと、を実行し、前記トリガー検出ステップで前記トリガーを検出した後で、前記脈動判定ステップを実行するように構成されていてもよい。これにより、前記送液ポンプの1駆動周期内における送液圧力の詳細な変動を読み取ることができないような場合でも、送液ポンプへの気泡の混入に起因した脈動を正確に検出することができる。

符号の説明

[0056]	1	液体クロマトグラフ
	2	送液システム
	4	試料注入部
	6	分離カラム
	8	検出器
	10	制御装置
	12	分析流路
	14	送液ポンプ
	16	圧力センサ
	18	条件保持部
	20	条件決定部
	22	送液不良検知部
	24	切替バルブ
	26	システム構成特定部

請求の範囲

- [請求項1] 少なくとも1台の送液ポンプが接続され、前記送液ポンプにより送液される液が流れる分析流路と、
- 前記分析流路中に試料を注入する試料注入部と、
- 前記分析流路上に設けられ、前記分析流路中に注入された試料を成分ごとに分離するための分離カラムと、
- 前記分析流路上に設けられ、前記分離カラムで分離された試料成分を検出するための検出器と、
- 前記分析流路に接続されている前記送液ポンプの台数及びその接続構造をシステム構成として特定するシステム構成特定部と、
- 前記送液ポンプの送液不良を検知するための条件であって前記システム構成の種類ごとに予め設定された前記条件を保持する条件保持部と、
- 前記システム構成特定部により特定されたシステム構成に対応した前記条件を前記条件保持部に保持されている条件の中から決定するように構成された条件決定部と、
- 前記条件決定部により決定された前記条件を用いて前記送液ポンプの送液不良を検知するように構成された送液不良検知部と、を備えた液体クロマトグラフ分析システム。
- [請求項2] 前記条件保持部は、前記システム構成の各種類の前記送液ポンプの送液モードごとの前記条件を保持しており、
- 前記条件決定部は、前記システム構成特定部により特定されたシステム構成及び前記送液ポンプの送液モードに対応した前記条件を決定するように構成されている、請求項1に記載の液体クロマトグラフ分析システム。
- [請求項3] 前記分析流路中の送液圧力を検出するための圧力センサを備え、
- 前記条件は、前記圧力センサにより検出される送液圧力を用いて前記送液ポンプの送液不良を検知するアルゴリズムを含み、

前記送液不良検知部は、前記圧力センサにより検出される送液圧力を周期的に取り込み、取り込んだ送液圧力と前記条件決定部により決定された条件の前記アルゴリズムを用いて、前記送液ポンプの送液不良を検知するように構成されている、請求項 1 に記載の液体クロマトグラフ分析システム。

[請求項4]

前記アルゴリズムは、

前記送液ポンプの一定駆動周期内の送液圧力の変動幅を求め、求めた変動幅が所定の基準値を超えていることを条件として脈動を検出する脈動検出ステップと、

前記脈動を検出したときに前記送液ポンプの送液不良を検知する送液不良検出ステップと、をその順に実行するように構成されている、請求項 3 に記載の液体クロマトグラフ分析システム。

[請求項5]

前記アルゴリズムは、前記脈動検出ステップの前に、

前記変動幅と比較すべき前記基準値を決定する基準値決定ステップを実行するように構成されている、請求項 4 に記載の液体クロマトグラフ分析システム。

[請求項6]

前記分析流路に複数台の送液ポンプが接続されているシステム構成に対応する前記条件の前記アルゴリズムは、前記基準値決定ステップにおいて、前記複数台の送液ポンプのそれぞれについて、前記分析流路中における送液流量に対する寄与率を考慮して前記基準値を決定するように構成されている、請求項 5 に記載の液体クロマトグラフ分析システム。

[請求項7]

前記送液ポンプは、互いに相補的に駆動される 2 台のプランジャポンプを備えたダブルプランジャポンプであり、

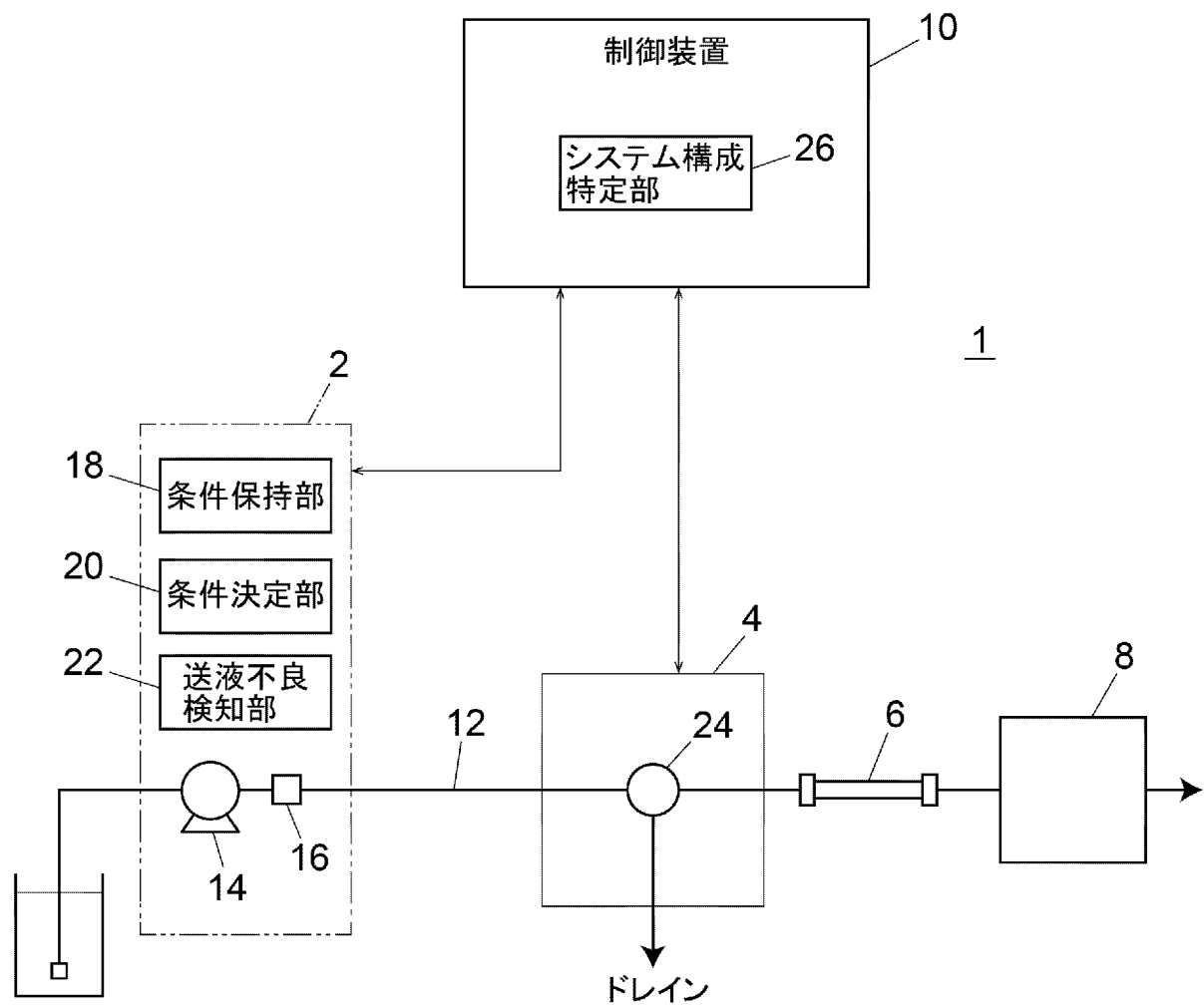
前記アルゴリズムは、前記脈動検出ステップにおいて、前記 2 台のプランジャポンプのうちの一方の吐出動作の開始点と終了点の前記送液圧力の差分を第 1 変動値として求め、前記 2 台のプランジャポンプのうちの他方の吐出動作の開始点と終了点の前記送液圧力の差分を第

2 変動値として求め、前記第 1 変動値と前記第 2 変動値を用いて前記変動幅を求めるように構成されている、請求項 3 に記載の液体クロマトグラフ分析システム。

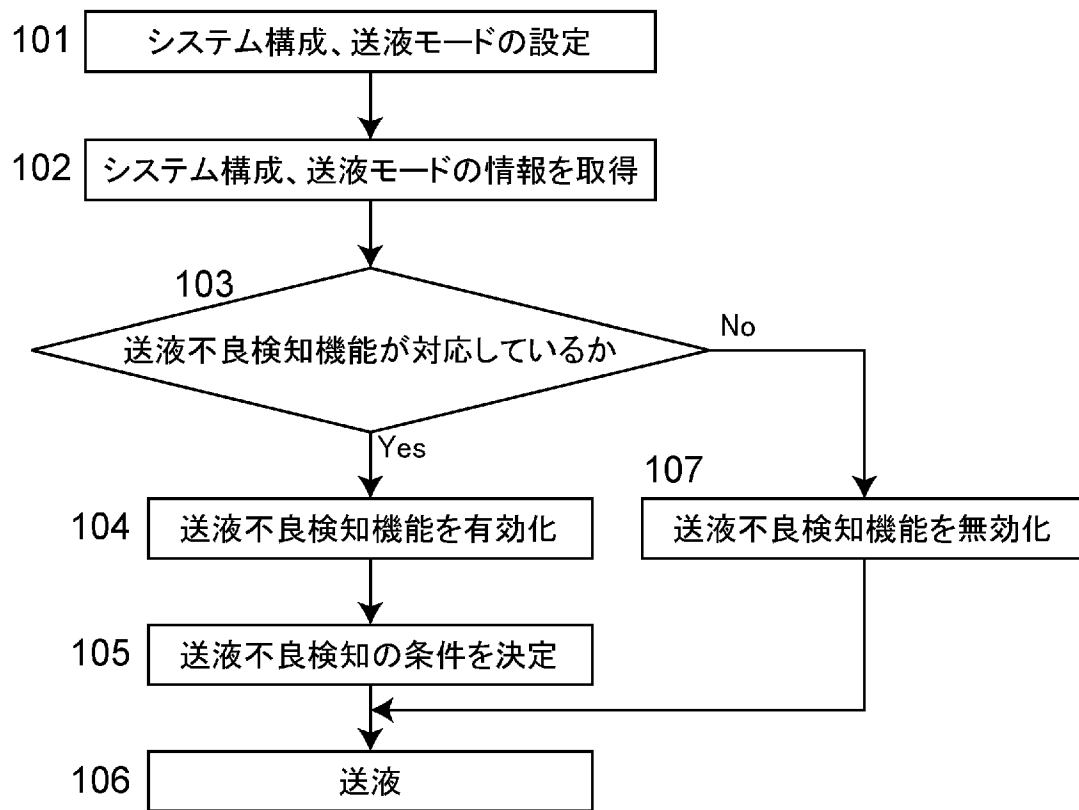
[請求項 8] 前記アルゴリズムは、前記脈動検出ステップにおいて、前記第 1 変動値と前記第 2 変動値のどちらか一方のみが正の値である周期のみを前記変動幅が前記基準値を超えている周期としてカウントするように構成されている、請求項 7 に記載の液体クロマトグラフ分析システム。

[請求項 9] 前記アルゴリズムは、前記脈動検出ステップの前に、
前記送液ポンプの前記駆動周期に基づいて設定された時間当たりの送液圧力の降下幅を算出する圧力降下算出ステップと、
前記圧力降下算出ステップで算出した降下幅が前記基準値を超えたときに脈動発生トリガーとして検出するトリガー検出ステップと、
を実行し、
前記トリガー検出ステップで前記トリガーを検出した後で、前記脈動判定ステップを実行するように構成されている、請求項 3 に記載の液体クロマトグラフ分析システム。

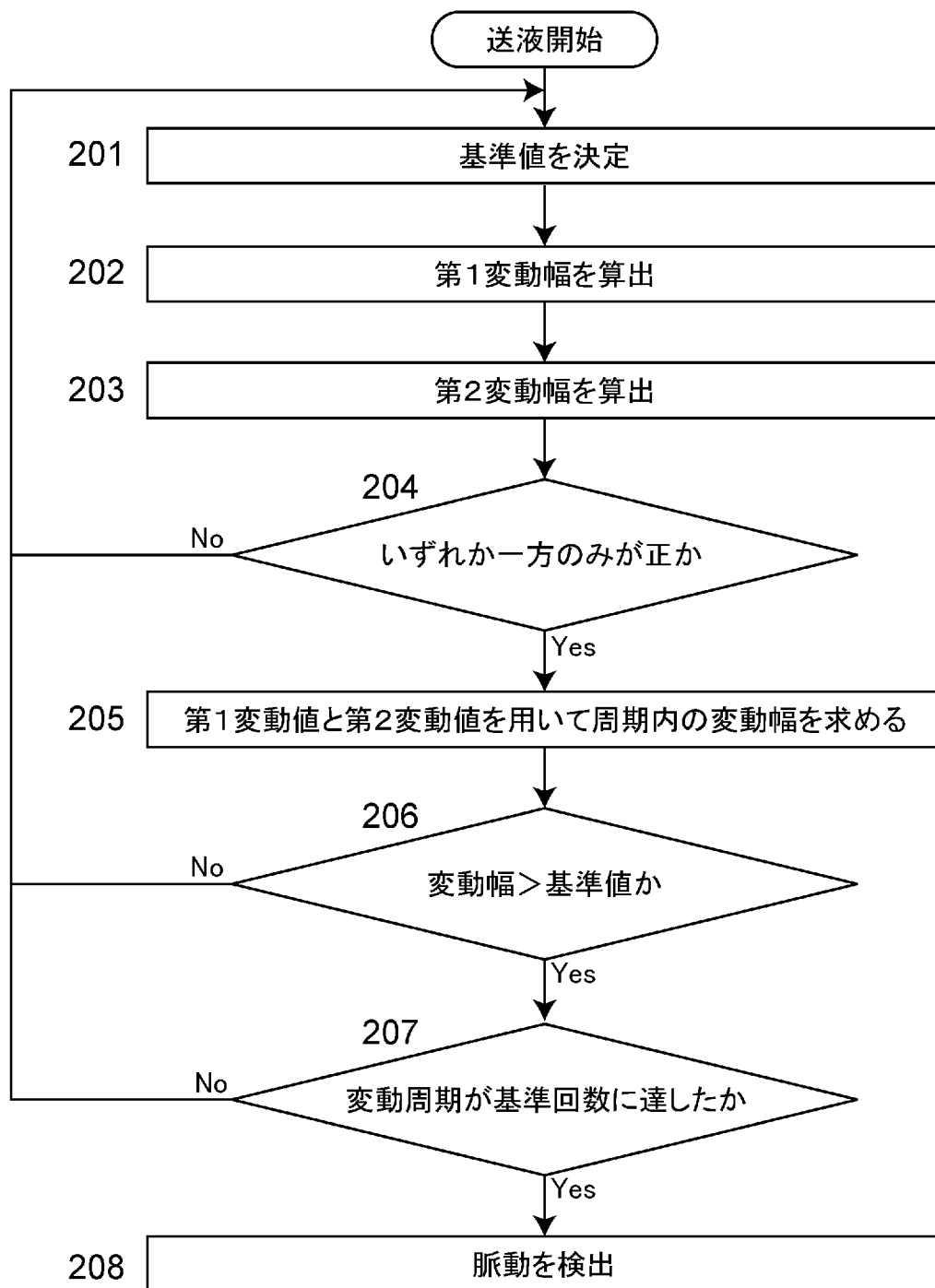
[図1]



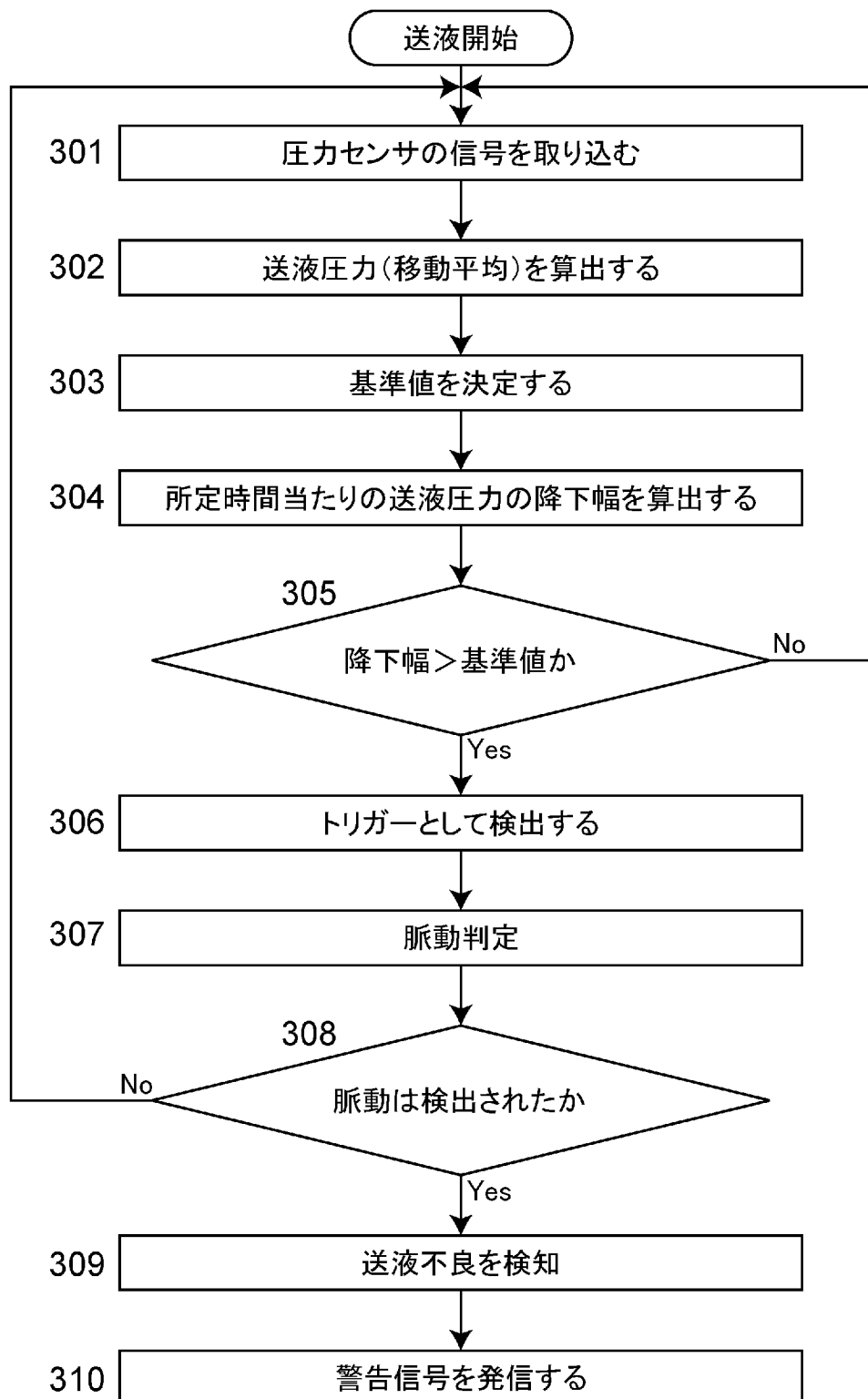
[図2]



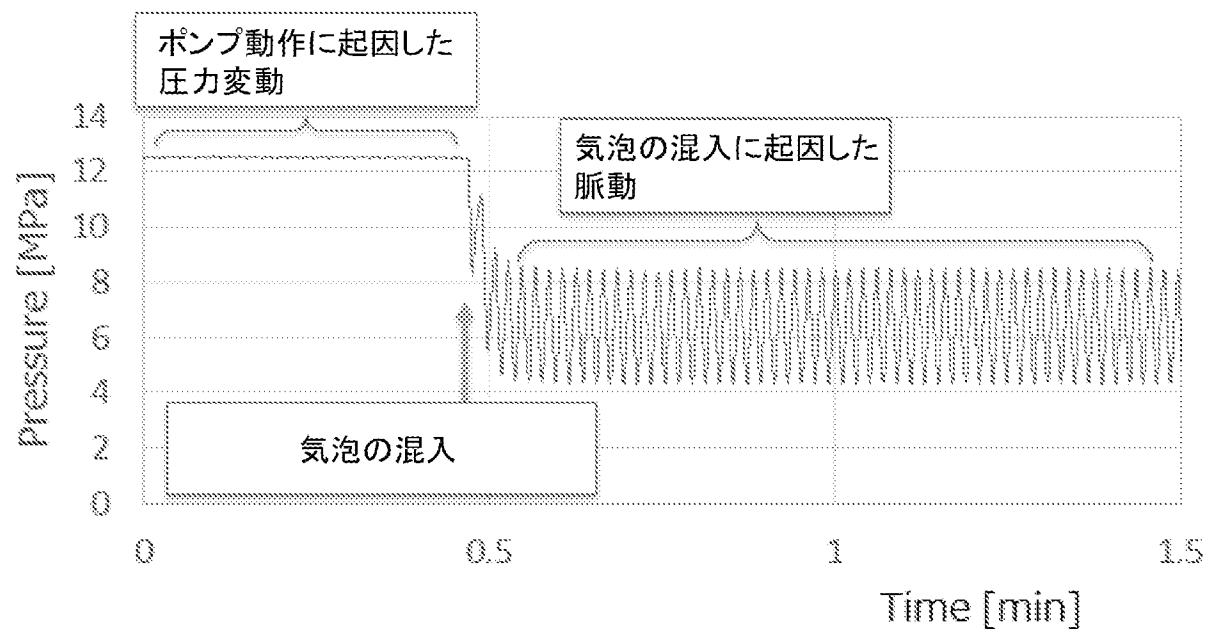
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/010217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. G01N30/32 (2006.01) i, G01N30/86 (2006.01) i

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)

Int. Cl. G01N30/32, G01N30/86

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
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019
Registered utility model specifications of Japan 1996-2019
Published registered utility model applications of Japan 1994-2019

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2004-524518 A (COHESIVE TECHNOLOGIES INC.) 12 August 2004, claims 1, 7-8, paragraphs [0016]-[0023], fig. 3, 4, 6-8 & WO 2002/053255 A1, claims 1, 7-8, page 9, line 6 to page 11, line 19, fig. 2, 3, 6-8 & US 2002/0084222 A1	1-3 4-9
A	JP 2015-194434 A (SHIMADZU CORP.) 05 November 2015, claims, fig. 1 & US 2015/0276688 A1, claims, fig. 1 & CN 104950059 A	1-9
A	JP 2004-507639 A (WATERS INVESTMENTS LIMITED) 11 March 2004, claims, fig. 1-5 & WO 2002/016770 A1, claims, fig. 1-5	1-9



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

"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

"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
05.06.2019

Date of mailing of the international search report
18.06.2019

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

International application No.
PCT/JP2019/010217

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-130353 A (SHIMADZU CORP.) 12 May 2000, claim 1, paragraphs [0014], [0015], fig. 1-3 (Family: none)	1-9
A	JP 1-182579 A (HITACHI, LTD.) 20 July 1989, claim 1, page 3, upper left column, line 17 to lower left column, line 11 (Family: none)	1-9
A	JP 63-106382 A (SHIMADZU CORP.) 11 May 1988, claims, page 2, upper right column, line 2 to page 3, upper right column, line 8, fig. 1-8 (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N30/32(2006.01)i, G01N30/86(2006.01)i

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))

Int.Cl. G01N30/32, G01N30/86

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019年

国際調査で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)

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 A	JP 2004-524518 A (コヒーシブ・テクノロジーズ・インコーポレイテッド) 2004.08.12, [請求項 1], [請求項 7]-[請求項 8], [0016]-[0023], [図 3]-[図 4], [図 6]-[図 8] & WO 2002/053255 A1, Claims1, 7-8, page9, line6-page11, line19, Figs2-3, Figs6-8 & US 2002/0084222 A1	1-3 4-9
A	JP 2015-194434 A (株式会社島津製作所) 2015.11.05, [特許請求の範囲], [図 1] & US 2015/0276688 A1, Claims, Fig.1 & CN 104950059 A	1-9

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
「L」 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矛盾するものではなく、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
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.06.2019

国際調査報告の発送日

18.06.2019

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大瀧 真理

2 J

9812

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C (続き) . 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
A	JP 2004-507639 A (ウォーターズ・インヴェストメンツ・リミテッド) 2004. 03. 11, [特許請求の範囲], [図 1]-[図 5] & WO 2002/016770 A1, Claims, Figs. 1-5	1-9
A	JP 2000-130353 A (株式会社島津製作所) 2000. 05. 12, [請求項 1], [0014]-[0015], [図 1]-[図 3] (ファミリーなし)	1-9
A	JP 1-182579 A (株式会社日立製作所) 1989. 07. 20, [特許請求の範囲], 公報第 3 頁左上欄 17 行-左下欄 11 行 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 63-106382 A (株式会社島津製作所) 1988. 05. 11, [特許請求の範囲], 公報第 2 頁右上欄第 2 行-第 3 頁右上欄 8 行, 第 1-8 図 (ファミリーなし)	1-9