

(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

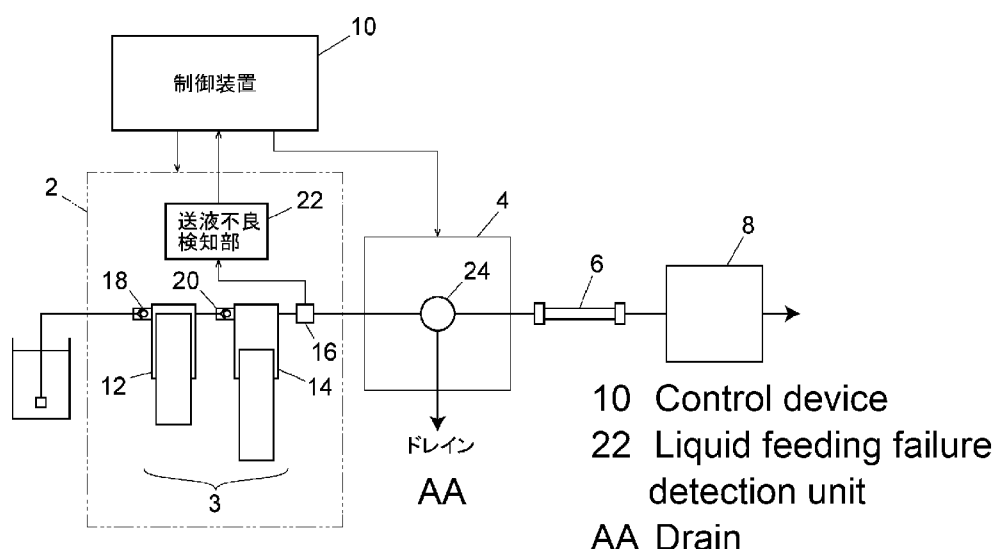
WO 2020/183774 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 30/32 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/040649
- (22) 国際出願日: 2019年10月16日(16.10.2019)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2019-045544 2019年3月13日(13.03.2019) JP
- (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); 〒5720823 大阪府寝屋川市下木田町14番5号 倉敷紡績株式会社 技術研究所内 Osaka (JP). 日光 政隆 (NIKKO Masataka); 〒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). 軍司 昌秀 (GUNJI Masahide); 〒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).

(54) Title: LIQUID FEEDING SYSTEM FOR LIQUID CHROMATOGRAPHY

(54) 発明の名称: 液体クロマトグラフ用送液システム



(57) Abstract: A liquid feeding system (2) for liquid chromatography is provided with: a liquid feeding mechanism (3) configured to continuously feed a liquid by means of at least one plunger pump (12, 14) for feeding a liquid by reciprocating driving of a plunger; a pressure sensor (16) for detecting the pressure of a liquid being fed by the liquid feeding mechanism (3); and a liquid feeding failure detection unit (22) configured to cyclically obtain the pressure of the liquid being fed, detected by the pressure sensor (16) at a cycle enabling reading of a variation in one drive cycle of the liquid feeding mechanism (3), and detect failure in liquid feeding in the liquid feeding mechanism (3) by using the obtained pressure of

(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, 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:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

the liquid being fed. The liquid feeding failure detection unit (22) is configured to execute, in order: a pulsation detection step for obtaining the variation range of the pressure of the liquid being fed within a prescribed drive cycle of the liquid feeding mechanism (3), and detecting pulsation on condition that the number of continuous occurrence of the cycles in which the variation range exceeds a prescribed reference value has exceeded a prescribed reference number; and a liquid feeding failure detection step for detecting failure in liquid feeding in the liquid feeding mechanism (3) when the pulsation has been detected in the pulsation detection step.

(57) 要約: 送液システム (2) は、プランジャを往復駆動することにより送液を行なう少なくとも 1 つのプランジャポンプ (12; 14) によって液を連続的に送液するように構成された送液機構 (3) と、前記送液機構 (3) による送液圧力を検出するための圧力センサ (16) と、前記圧力センサ (16) により検出される送液圧力を前記送液機構 (3) の 1 駆動周期内の変動が読み取れるような周期で取り込み、取り込んだ送液圧力を用いて前記送液機構 (3) の送液不良を検出するように構成された送液不良検知部 (22) と、を備えた液体クロマトグラフ用送液システム (2) であって、前記送液不良検知部 (22) は、前記送液機構 (3) の一定駆動周期内の前記送液圧力の変動幅を求め、前記変動幅が所定の基準値を超えている周期の連続数が所定の基準回数を超えたことを条件として脈動を検出する脈動検出ステップと、前記脈動検出ステップで前記脈動を検出したときに、前記送液機構 (3) の送液不良を検知する送液不良検知ステップと、をその順に実行するように構成されている。

明 細 書

発明の名称：液体クロマトグラフ用送液システム

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おいて移動相を連続的に送液するための送液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用の送液システムには、設定された流量で移動相となる溶媒を安定して送液する性能が求められている。送液システムの送液機構として、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機構が採用されている。

[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] 本発明は上記問題に鑑みてなされたものであり、送液中の気泡の発生に起因する送液不良を検知する機能を備えた送液システムを提供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

[0007] 本発明に係る送液システムは、プランジャを往復駆動することにより送液を行なう少なくとも1つのプランジャポンプによって液を連続的に送液するように構成された送液機構と、前記送液機構による送液圧力を検出するための圧力センサと、前記圧力センサにより検出される送液圧力を前記送液機構の1駆動周期内の変動が読み取れるような周期で取り込み、取り込んだ送液圧力を用いて前記送液機構の送液不良を検出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用送液システムであって、前記送液機構の一定駆動周期内の前記送液圧力の変動幅を求め、前記変動幅が所定の基準値を超えている周期の連続数が所定の基準回数を超えたことを条件として脈動を検出する脈動検出ステップと、前記脈動検出ステップで前記脈動を検出したときに、前記送液機構の送液不良を検知する送液不良検知ステップと、をその順に実行するように構成されている。

[0008] ここで、本発明において、「前記送液機構の一定駆動周期内の前記送液圧力の変動幅」とは、前記送液機構の1駆動周期内の前記送液圧力の変動幅であってもよいが、前記送液機構の複数駆動周期内の前記送液圧力の変動幅、又は前記送液機構の複数駆動周期内の前記送液圧力の変動幅の平均値であってもよい。

[0009] プランジャポンプ内に気泡が混入すると、混入した気泡の圧縮が完了するまでは液の吐出がなされないために送液圧力が急激に降下し、気泡の圧縮が完了した後は送液圧力が上昇するため、プランジャポンプの駆動と同期するような送液圧力の変動が周期的に発生するためである。したがって、プランジャポンプ内に気泡が混入したか否かは、プランジャポンプの駆動周期と同

期した送液圧力の変動の有無によって検知することができる。

発明の効果

[0010] 本発明に係る送液システムでは、送液機構の一定駆動周期内の送液圧力の変動幅を求め、変動幅が所定の基準値を超えている周期の連続数が所定の基準回数を超えたことを条件として脈動を検出し、脈動を検出したときに送液機構の送液不良を検知するように構成されているので、送液中の気泡の発生に起因する送液不良を検知する機能を備えた送液システムが提供される。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]液体クロマトグラフ用の送液システムの一実施例を示す液体クロマトグラフの概略構成図である。

[図2]プランジャポンプにおいて気泡が発生したときの送液圧力の波形の一例である。

[図3]同実施例における送液不良の検知動作を示すフローチャートである。

[図4]トリガー検出のアルゴリズムの一例を説明するためのフローチャートである。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明に係る送液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。

[0013] 図1に示されているように、液体クロマトグラフは、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。

[0014] この実施例の送液システム2は、互いに直列に接続された2つのプランジャポンプ12（第1のプランジャポンプ）、プランジャポンプ14（第2のプランジャポンプ）からなる直列型ダブルプランジャ方式の送液機構3と、その送液機構3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。前段側のプランジャポンプ12の入口部に逆止弁18が設けられ、前段側のプランジャポンプ12の出口部と後段側のプランジャポンプ14の入口部との間に逆止弁20が設けられている。プランジャポンプ12と14は互いに相補的に動作して安定的に送液するように構成されている。具体的には

、プランジャポンプ１２が吐出動作を行なっている間はプランジャポンプ１４が吸入動作を行ない、プランジャポンプ１２が吸入動作を行なっている間にプランジャポンプ１４が吐出動作を行なう。

[0015] 送液システム２はまた、送液不良検知部２２を備えている。送液不良検知部２２は、送液システム２の一部を構成する電子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る。送液不良検知部２２は、圧力センサ１６によって検出される送液圧力を読み取り、その送液圧力の変動によって送液機構３による送液不良、具体的には、プランジャポンプ１２又は１４内への気泡の混入に起因する送液不良を検知するように構成されている。なお、送液不良検知部２２は、制御装置１０の機能として設けることもできる。送液不良の検知の詳細については後述する。

[0016] 試料注入部４は送液機構３の下流に接続されている。試料注入部４は送液機構３によって送液される移動相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は切替バルブ２４を備えており、切替バルブ２４の切替えによって送液システム２からの移動相を分離カラム６へ導くか、又は、ドレインへ排出するかを切り替えることができるように構成されている。なお、送液システム２からの移動相を分離カラム６へ導くか、又は、ドレインへ排出するかを切り替えるための切替バルブは、必ずしも試料注入部４に設けられている必要はなく、試料注入部４とは別に設けられていてもよい。また、送液不良の検知のためには、必ずしも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によって移動相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、例えばこの液体クロマトグラフ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 がプランジャポンプ 12、14 からなる送液機構の送液不良を検知した場合、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プランジャポンプ 12 及び 14 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、プランジャポンプ 12 及び 14 内の気泡がドレインへ排出される。

[0019] ここで、プランジャポンプ 12 又は 14 内に気泡が混入したときの送液圧力の変動について、図 2 を用いて説明する。

[0020] 移動相を安定的に送液できる状態では、図 2 の圧力波形の左側部分のように、送液圧力は、プランジャポンプ 12 及び 14 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。いずれかのプランジャポンプ 12 又は 14 内に気泡が混入すると、気泡が混入した一方のプランジャポンプ 12 又は 14 の吐出動作の際に、発生した気泡の圧縮により液が正常に吐出されないため送液圧力が急激に降下する。他方のプランジャポンプ 14 又は 12 の吐出動作の際には液の吐出が正常になされるため送液圧力が上昇する。その結果、図 2 の圧力波形の右側部分のように、送液機構 3 の駆動周期と同期するような送液圧力の変動（脈動）が発生する。したがって、送液不良検知部 22 は、脈動を検出することによって送液不良を検知するように構成されている。

[0021] ここで、プランジャポンプ 12 又は 14 内への気泡の混入に起因する脈動の周期は、プランジャポンプ 12 又は 14 からなる送液機構 3 の駆動周期と同期する。そのため、脈動を検出するためには、送液機構 3 の 1 駆動周期内における送液圧力の変動を読み取ることができるとような頻度で圧力センサ 16 の信号を取り込む必要がある。そのため、送液不良検知部 22 が圧力センサ 16 から信号を取り込む頻度は、プランジャポンプ 12 又は 14 の駆動速度に応じて調整されるようになっていてもよい。その場合、圧力センサ 16

から信号を読み込む周期は、送液流量が決定されたときに計算によって決定することができる。

[0022] 送液不良検知部 22 による脈動検出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。

[0023] 図 3 の例は、送液機構 3 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効である。そのような高頻度で送液圧力を読み取ることができる場合、プランジャポンプ 12 の吐出動作の開始点と終了点における送液圧力、プランジャポンプ 14 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、送液機構 3 の駆動の 1 周期とは、プランジャポンプ 12 及び 14 のうちの一方のプランジャポンプ 12 又は 14 の吐出動作が開始した時点から、プランジャポンプ 12 及び 14 のうちの他方のプランジャポンプ 14 又は 12 の吐出動作が終了した時点までをいう。

[0024] 送液機構 3 が送液を開始すると、送液不良検知部 22 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、プランジャポンプ 12 及び 14 のうちの一方のプランジャポンプ 12 又は 14 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 101）、プランジャポンプ 12 及び 14 のうちの他方のプランジャポンプ 14 又は 12 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 102）。いずれか一方のプランジャポンプ 12 又は 14 で気泡の混入が発生している場合、気泡の混入が発生している一方のプランジャポンプ 12 又は 14 の吐出動作中に送液圧力が降下し、気泡の混入が発生していない他方のプランジャポンプ 14 又は 12 の吐出動作中に送液圧力が上昇するため、送液機構 3 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

、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ことができる（ステップ103）。

[0025] 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機構3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104）。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。

[0026] 送液不良検知部22は、上記の変動値を所定の基準値と比較し、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。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106、107）。脈動を検出すると、送液不良検知部22は、送液機構3による送液不良を検知し（ステップ108）、制御装置10へ警告信号を発信する（ステップ109）。

[0027] ここで、プランジャポンプ12又は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。ダンパ C [uL/MPa]は、液体クロマトグラフを構成する各モジュールや配管の内部容量 V [uL]と移動相の圧縮率 β [GPa⁻¹]に依存する値である。例えば、プランジャポンプ12又は14へ気泡が混入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、プランジャポンプ12又は

14への気泡の混入に起因した脈動を検出するための基準値は、上記式によって求められる ΔP を考慮して計算により決定することができる。

[0028] 送液不良検知部22は、送液圧力を読み取る度に、上記アルゴリズムを用いて基準値を計算し、脈動の検出に用いることができる。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。なお、基準値は、必ずしも計算によって決定する必要はなく、予め設定された固定値としてもよい。

[0029] また、脈動と判定するための変動周期の連続数の基準回数は、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。

[0030] 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、送液機構3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、その変動幅を上記のように決定された基準値と比較することによって、脈動の検出を行なうことができる。

[0031] 上記のアルゴリズムは、プランジャポンプ12及び14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、送液機構3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、一方のプランジャポンプ12又は14への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説明する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。

[0032] 送液機構3による送液を開始すると、送液不良検知部22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201）、送液圧力（移動平均値）を算出する（ステップ202）。送液不良検知部22は、送液機構3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203）。そして、算出した降下幅を所定の基準値と比較し（ステップ204）、降下幅が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（ステップ205）。

[0033] 送液不良検知部22は、トリガーを検知した後、上述の脈動検出のアルゴリズムを用いて脈動の検出を行なう（ステップ206）。脈動が検出された場合は、送液不良を検知し（ステップ207、208）、警告信号を制御装置10へ送信する（ステップ209）。脈動が検出されなかった場合は、上記ステップ201へ戻る（ステップ207）。

[0034] ここで、圧力センサ16からの信号の読み込み周期、脈動検出のための基準値をそれぞれ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読み込み周期や基準値を決定するための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。

[0035] 以上において説明した実施例では、直列型のダブルプランジャ方式の送液機構3を備えた送液システム2を例に挙げて説明したが、本発明はこれに限定されるものではなく、気泡の混入によってプランジャポンプの駆動周期に同期した圧力変動が発生する送液機構、すなわち、並列型のダブルプランジャ方式の送液機構やシングルプランジャ方式の送液機構を備えた送液システムに対しても同様に適用することができる。すなわち、上記実施例は本発明に係る送液システムの実施形態の一例を示したに過ぎない。本発明に係る送液システムの実施形態は以下のとおりである。

[0036] 本発明に係る送液システムの実施形態は、プランジャを往復駆動することにより送液を行なう少なくとも1つのプランジャポンプによって液を連続的に送液するように構成された送液機構と、前記送液機構による送液圧力を検

出するための圧力センサと、前記圧力センサにより検出される送液圧力を前記送液機構の1駆動周期内の変動が読み取れるような周期で取り込み、取り込んだ送液圧力を用いて前記送液機構の送液不良を検出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用送液システムであって、前記送液不良検知部は、前記送液機構の一定駆動周期内の前記送液圧力の変動幅を求め、前記変動幅が所定の基準値を超えている周期の連続数が所定の基準回数を超えたことを条件として脈動を検出する脈動検出ステップと、前記脈動検出ステップで前記脈動を検出したときに、前記送液機構の送液不良を検知する送液不良検知ステップと、をその順に実行するように構成されている。

[0037] 本発明に係る送液システムの実施形態の第1態様では、前記送液機構は、相補的に駆動される第1のプランジャポンプ及び第2のプランジャポンプを備えており、前記送液不良検知部は、前記脈動検出ステップにおいて、前記第1のプランジャポンプ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、前記第2のプランジャポンプ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。

[0038] 上記第1態様において、前記送液不良検知部は、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所定の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。そうすれば、第1のプランジャポンプ又は第2のプランジャ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。

[0039] 本発明に係る送液システムの実施形態の第2態様では、前記基準回数は可変である。前記基準回数を可変とすることで、脈動の検出感度を調節することが可能になる。なお、この第2態様は上記第1態様と組み合わせることができる。

[0040] 本発明に係る送液システムの実施形態の第3態様では、前記送液不良検知

部は、前記脈動検出ステップの前に、少なくとも前記送液圧力に基づいて前記基準値を計算により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。このような態様により、脈動の検出をより高精度に行なうことができる。この第3態様は、上記第1態様及び／又は第2態様と組み合わせることができる。

[0041] 上記第3態様において、前記基準値決定ステップにおいて前記基準値の計算に用いられる係数は可変であってよい。そうすれば、脈動の検出のための基準値をより適した値へ調整することが可能になる。

[0042] 本発明に係る送液システムの実施形態の第4態様では、前記送液不良検知部は、前記脈動検出ステップの前に、前記送液機構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所定の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、を実行するように構成され、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、脈動判定ステップを実行するように構成されている。このような態様により、前記送液機構の1駆動周期内の送液圧力の変動を詳細に読み取ることができないような場合でも、第1のプランジャポンプ又は第2のプランジャ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。この第4態様は、上記第1態様から第3態様の一部又は全部と自在に組み合わせることができる。

[0043] 本発明に係る送液システムの実施形態の第5態様では、前記送液不良検知部が前記圧力センサから送液圧力を取り込む周期は可変である。

符号の説明

[0044]	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

1 2, 1 4 プランジャポンプ

1 6 圧力センサ

1 8, 2 0 逆止弁

2 2 送液不良検知部

2 4 切替バルブ

請求の範囲

- [請求項1] プランジャを往復駆動することにより送液を行なう少なくとも1つのプランジャポンプによって液を連続的に送液するように構成された送液機構と、
- 前記送液機構による送液圧力を検出するための圧力センサと、
- 前記圧力センサにより検出される送液圧力を前記送液機構の1駆動周期内の変動が読み取れるような周期で取り込み、取り込んだ送液圧力を用いて前記送液機構の送液不良を検出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用送液システムであって、
- 前記送液不良検知部は、
- 前記送液機構の一定駆動周期内の前記送液圧力の変動幅を求め、前記変動幅が所定の基準値を超えている周期の連続数が所定の基準回数を超えたことを条件として脈動を検出する脈動検出ステップと、
- 前記脈動検出ステップで前記脈動を検出したときに、前記送液機構の送液不良を検知する送液不良検知ステップと、をその順に実行するように構成されている、液体クロマトグラフ用送液システム。
- [請求項2] 前記送液機構は、相補的に駆動される第1のプランジャポンプ及び第2のプランジャポンプを備えており、
- 前記送液不良検知部は、前記脈動検出ステップにおいて、前記第1のプランジャポンプ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、前記第2のプランジャポンプ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1に記載の液体クロマトグラフ用送液システム。
- [請求項3] 前記送液不良検知部は、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

を前記変動幅が所定の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2に記載の液体クロマトグラフ用送液システム。

[請求項4] 前記基準回数は可変である、請求項1に記載の液体クロマトグラフ用送液システム。

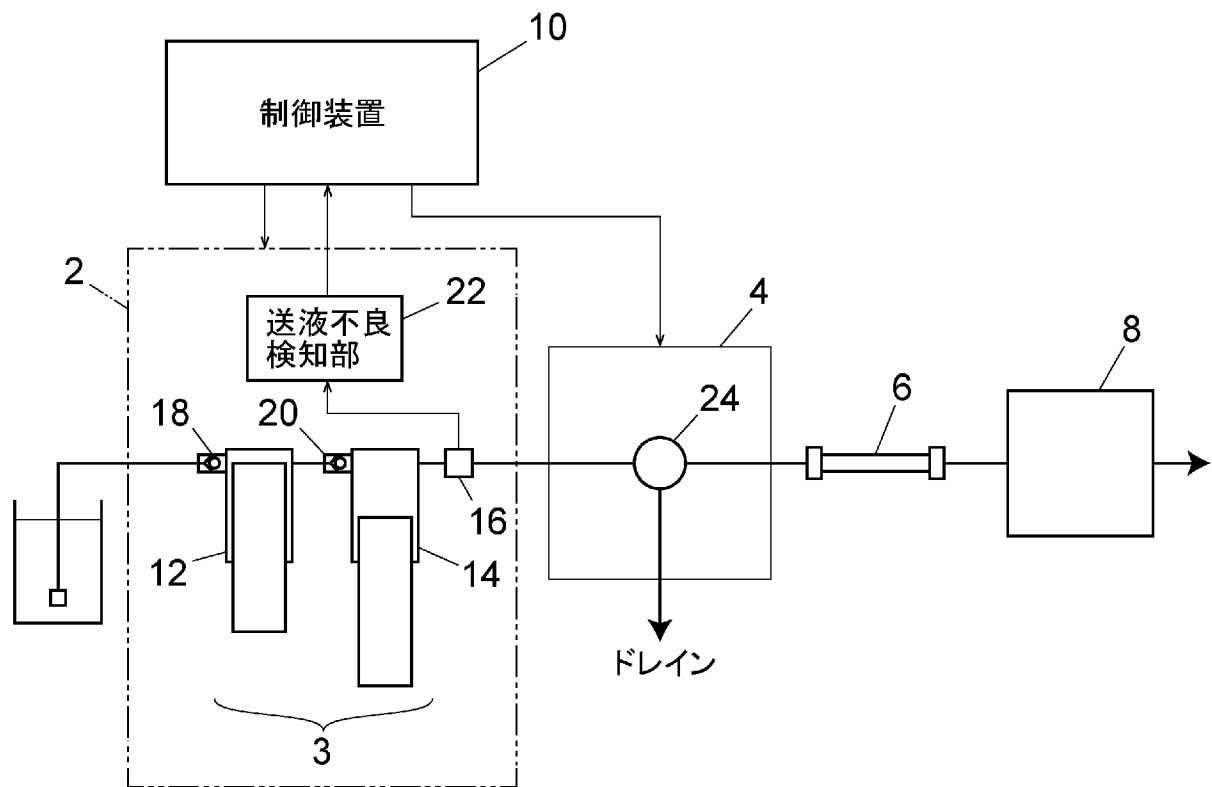
[請求項5] 前記送液不良検知部は、前記脈動検出ステップの前に、少なくとも前記送液圧力に基づいて前記基準値を計算により決定する基準値決定ステップを実行するように構成されている、請求項1に記載の液体クロマトグラフ用送液システム。

[請求項6] 前記基準値決定ステップにおいて前記基準値の計算に用いられる係数は可変である、請求項5に記載の液体クロマトグラフ用送液システム。

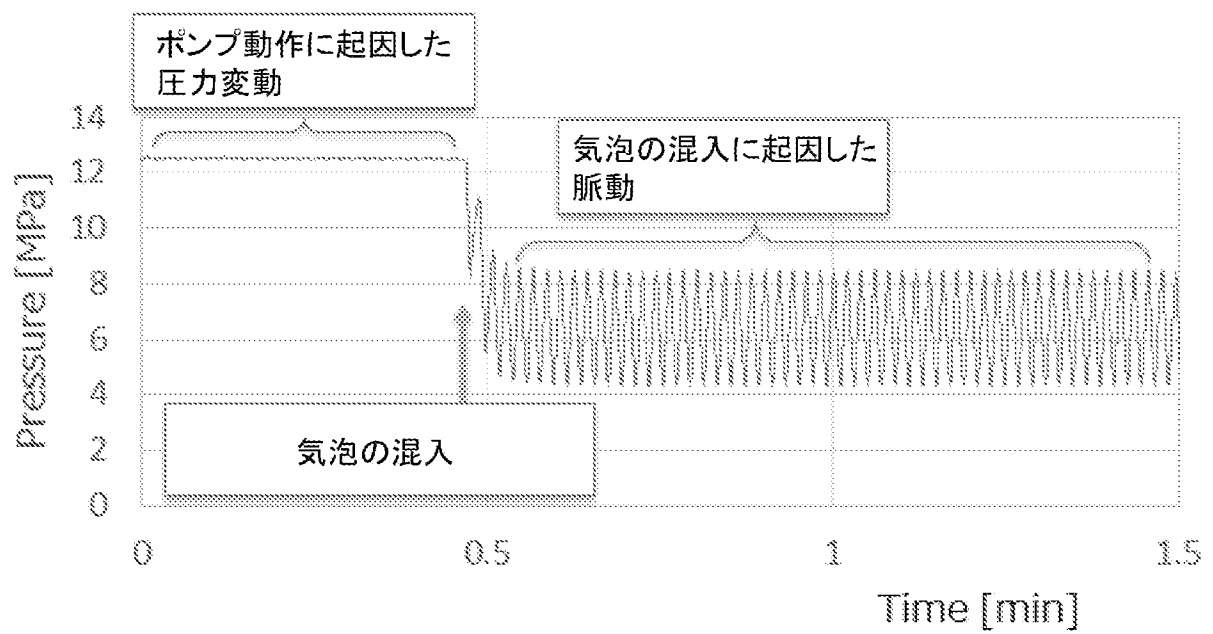
[請求項7] 前記送液不良検知部は、前記脈動検出ステップの前に、
前記送液機構の前記駆動周期に基づいて設定された時間当たりの送液圧力の降下幅を算出する圧力降下算出ステップと、
前記圧力降下算出ステップで算出した降下幅が所定の基準値を超えたときに脈動発生トリガーとして検出するトリガー検出ステップと、
を実行するように構成され、
前記トリガー検出ステップで前記トリガーを検出した後で、脈動判定ステップを実行するように構成されている、請求項1に記載の液体クロマトグラフ用送液システム。

[請求項8] 前記送液不良検知部が前記圧力センサから送液圧力を取り込む周期は可変である、請求項1に記載の液体クロマトグラフ用送液システム。

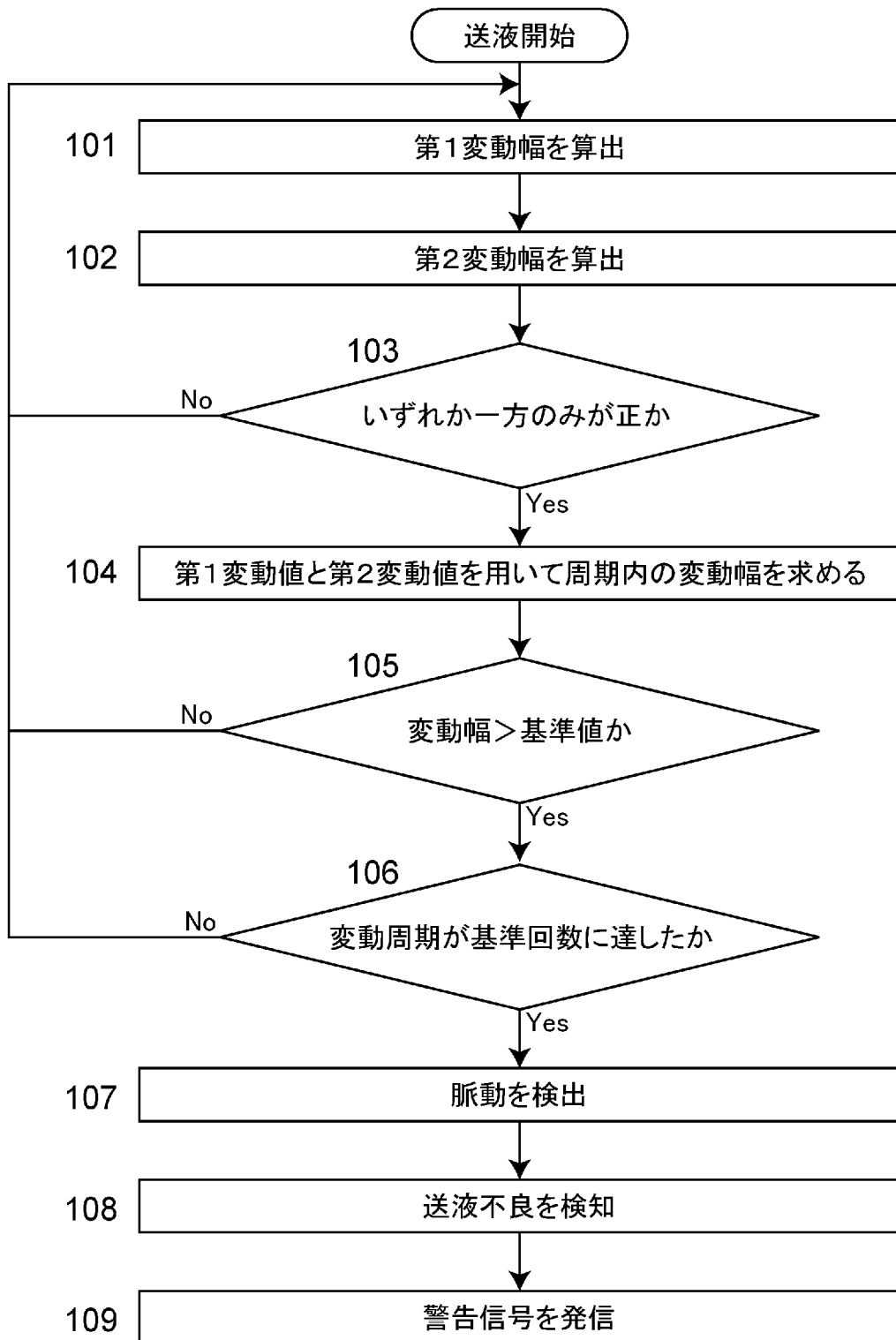
[図1]



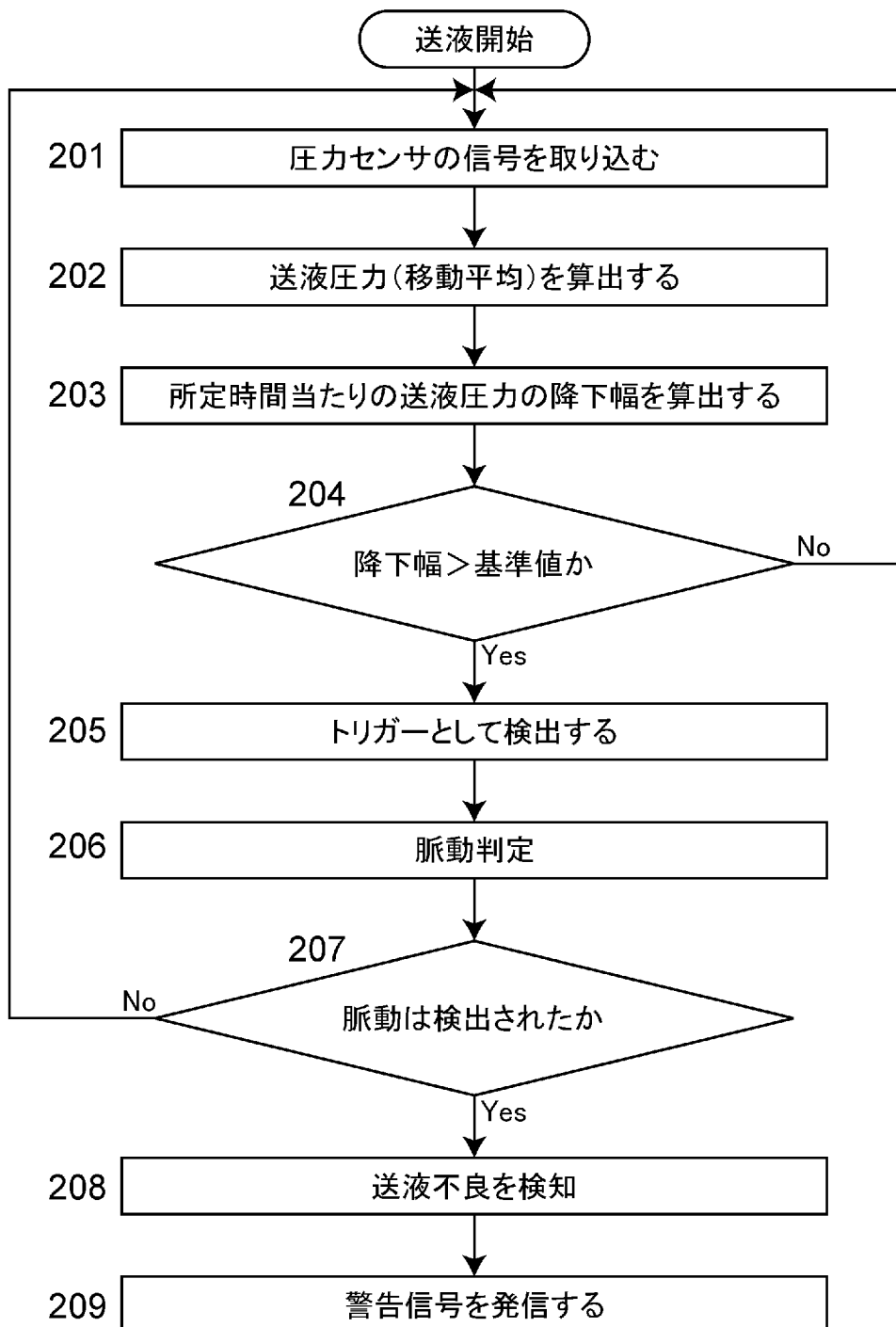
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/040649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. G01N30/32 (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		
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 2000-130353 A (SHIMADZU CORP.) 12 May 2000,	1, 4, 7
Y	claim 1, paragraphs [[0010]-[0016], fig. 1, 2	8
A	(Family: none)	2-3, 5-6
Y	JP 60-011690 A (SHIMADZU CORP.) 21 January 1985,	8
	claims, page 2, lower left column, line 17 to	
	upper right column, line 15 (Family: none)	
A	WO 2017/090184 A1 (SHIMADZU CORP.) 01 June 2017	1-8
	(Family: none)	
A	US 2016/0327514 A1 (SHOYKHET, K. et al.) 10	1-8
	November 2016, & GB 2538103 A	
☐ 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 17.12.2019		Date of mailing of the international search report 07.01.2020
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. G01N30/32(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（I P C））

Int.Cl. G01N30/32

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

国際調査で利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 Y A	JP 2000-130353 A（株式会社島津製作所）2000.05.12, [請求項1], [[0010]-[0016], [図1]-[図2]（ファミリーなし）	1, 4, 7 8 2-3, 5-6
Y	JP 60-011690 A（株式会社島津製作所）1985.01.21, [特許請求の範囲], 公報第2頁左下欄17行-右上欄15行（ファミリーなし）	8
A	WO 2017/090184 A1（株式会社島津製作所）2017.06.01, （ファミリーなし）	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

17.12.2019

国際調査報告の発送日

07.01.2020

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A/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

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

2J

9812

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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	US 2016/0327514 A1 (SHOYKHET, K. et al.) 2016. 11. 10, & GB 2538103 A	1-8