(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
2025年1月9日(09.01.2025)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2025/009299 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 30/86 (2006.01) *G01N 30/02* (2006.01)
G01M 3/26 (2006.01) *G01N 30/26* (2006.01)
G01M 3/28 (2006.01) *G01N 35/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/020268

(22) 国際出願日： 2024年6月3日(03.06.2024)

(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 2023-111777 2023年7月6日(06.07.2023) JP

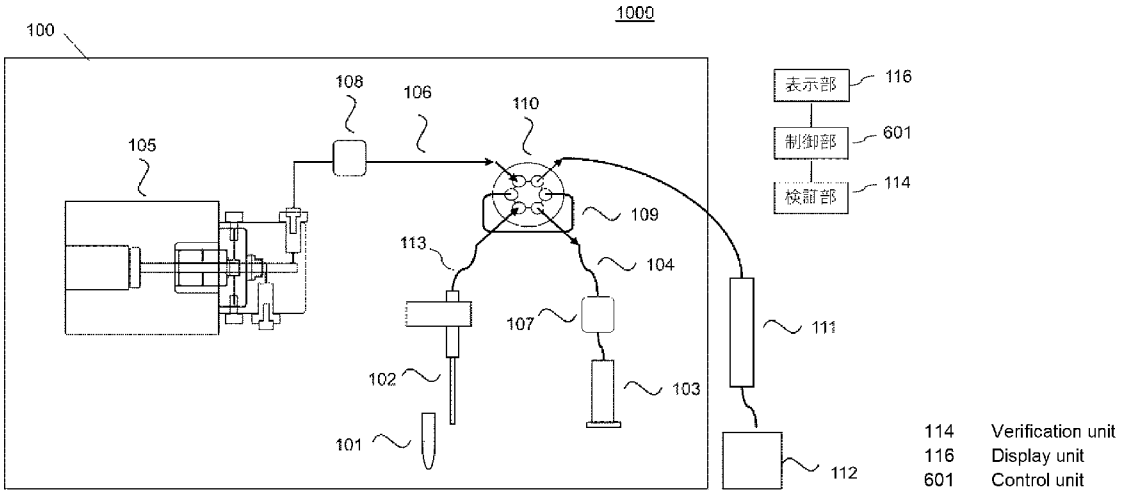
(71) 出願人: 株式会社日立ハイテク (HITACHI HIGH-TECH CORPORATION) [JP/JP]; 〒1056409 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 野上 真(NOGAMI Makoto); 〒1056409 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 Tokyo (JP). 飛田 翠(TOBITA Midori); 〒1056409 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 Tokyo (JP). 原田 裕至(HARADA Yushi); 〒1056409 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 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人開知 (KAICHI IP); 〒1030022 東京都中央区日本橋室町四丁目3番16号 Tokyo (JP).

(54) **Title:** LIQUID CHROMATOGRAPH DEVICE AND METHOD FOR DETECTING ABNORMALITY THEREOF

(54) 発明の名称： 液体クロマトグラフ装置、及び、その異常検知方法



(57) **Abstract:** Provided is a liquid chromatograph device in which sudden stops due to a failure or the like of the device, economic damage due to opportunity loss, and a user injury are minimized. A liquid chromatograph device comprises a sipper 102 that suctions a specimen, a syringe 103 that generates a negative pressure in a first pipe 104 communicating with the sipper 102 to cause the specimen to be suctioned by the sipper 102, a pump 105 that pressure feeds a diluent for diluting the specimen, a mixing part 109 that houses and mixes the diluent pressure-fed by the pump 105 and the specimen suctioned by the sipper 102, a second pipe 106 that communicates the pump 105 with the mixing part, a first pressure sensor 107 which is disposed in the first pipe 104 and detects the pressure in the first pipe 104, a second pressure sensor 108 which is disposed in the second pipe 106 and detects the pressure in the second pipe 106, and a verification part 114 that verifies abnormality on the basis of the pressure detected by the second pressure sensor 108 when the first pressure sensor 107 detects an abnormality in the pressure.

WO 2025/009299 A1

[続葉有]

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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)）

(57) 要約：装置の故障等による突発停止、機会損失による経済的損害、利用者の損害を最小限に抑える液体クロマトグラフ装置が提供される。液体クロマトグラフ装置は、検体を吸引するシッパ１０２、シッパ１０２に検体を吸引するためシッパ１０２が連通する第一の配管１０４に負圧を発生させるシリンジ１０３、検体を希釈する希釈液を圧送するポンプ１０５、ポンプ１０５で圧送された希釈液とシッパ１０２で吸引された検体とが収容されて混合される混合部１０９、ポンプ１０５と混合部を連通する第二の配管１０６、第一の配管１０４に配置され、第一の配管１０４内の圧力を検出する第一の圧力センサ１０７、第二の配管１０６に配置され、第二の配管１０６内の圧力を検出する第二の圧力センサ１０８、及び第一の圧力センサ１０７が圧力の異常を検出した場合は、第二の圧力センサ１０８が検出した圧力に基づき、異常を検証する検証部１１４を備える。

明　細　書

発明の名称 ： 液体クロマトグラフ装置、及び、その異常検知方法

技術分野

[0001]　本発明は、液体クロマトグラフ装置、及び、その異常検知方法に関する。

背景技術

[0002]　検査センタや大学病院等では、液体クロマトグラフ質量分析装置（ＨＰＬＣ／ＭＳ）を用いて、免疫抑制剤、抗がん剤、新生児代謝異常検査及びＴＤＭ（Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｄｒｕｇ　Ｍｏｎｉｔｏｒｉｎｇ）等の検査が行われている。検査結果のばらつきを抑えるために、液体クロマトグラフ質量分析装置に導入する試料導入（インジェクション）工程の再現性、正確性が重要になる。ここで、特許文献１には、流路内の圧力を監視するポンプ圧力センサと、ポンプからの送液流路とシリンジから流路を切り替えるインジェクションバルブと、インジェクションバルブに接続されたサンプルループと、試料を吸引／吐出するシリンジと、シリンジの吸引／吐出状態を監視するシリンジ圧力センサを備え、流路の詰まり、リーク等の圧力異常検知の技術が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：ＷＯ２０２２／２３０２８２号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004]　特許文献１では、流路内の圧力を監視するポンプ圧力センサが圧力異常を検出した場合に、シリンジの吸引／吐出状態を監視するシリンジ圧力センサの圧力値に基づき、異常を検証する検証部を備えていない。

[0005]　本発明の目的は、予兆診断により、装置または部品の故障や不具合による突発停止や、機会損失による経済的な損害、または、作業者や製品の利用者への健康ないし損害を最小限に抑えることが可能な液体クロマトグラフ装置

及び液体クロマトグラフ装置の異常検知方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 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。

[0007] 液体クロマトグラフ装置は、検体を吸引するシッパと、前記シッパに検体を吸引するため、前記シッパが連通する第一の配管に負圧を発生させる負圧発生源であるシリンジと、前記検体を希釈する希釈液を圧送するポンプと、前記ポンプで圧送された前記希釈液と前記シッパで吸引された前記検体とが収容されて混合される混合部と、前記ポンプと前記混合部を連通する第二の配管と、前記第一の配管に配置され、前記第一の配管内の圧力を検出する第一の圧力センサと、前記第二の配管に配置され、前記第二の配管内の圧力を検出する第二の圧力センサと、 前記第一の圧力センサが圧力の異常を検出した場合は、前記第二の圧力センサが検出した圧力に基づき、異常を検証する検証部と、を備える。

[0008] また、シッパが連通する第一の配管に負圧を発生させ、前記シッパに検体を吸引し、ポンプと混合部を連通する第二の配管とを介して前記ポンプで圧送された希釈液とシッパで吸引された前記検体とを前記混合部で混合し、混合した前記希釈液と前記検体とを分離部に送液する液体クロマトグラフ装置の異常検知方法において、前記第一の配管内の圧力を検出する第一の圧力センサが圧力の異常を検出した場合は、前記第二の配管内の圧力を検出する第二の圧力センサが検出した圧力に基づき、異常を検証する。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、予兆診断により、装置または部品の故障や不具合による突発停止や、機会損失による経済的な損害、または、作業者や製品の利用者への健康ないし損害を最小限に抑えることが可能な液体クロマトグラフ装置及び液体クロマトグラフ装置の異常検知方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]液体クロマトグラフ質量分析装置の概略図。

[図2]サンプル吸引時の異常検知処理の概略図。

[図3]Ｓｍｏｏｔｈｉｎｇ処理前後の圧力プロファイルを示す図。

[図4]ベースライン補正の概略図。

[図5]検体インジェクション時の異常検知処理のフローチャート図。

[図6]検体インジェクション時の異常検知の概略図。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明の実施形態について図面を用いて参照し説明する。

実施例

[0012] 図１は、液体クロマトグラフ質量分析装置（ＨＰＬＣ／ＭＳ）１０００の概略図である。

[0013] 液体クロマトグラフ質量分析装置１０００は、インジェクション部１００、検体を分離する分離部１１１、検出部１１２、検証部１１４、制御部６０１及び表示部１１６を備えている。分離部１１１はカラムを含んでいる。

[0014] 制御部６０１は、表示部１１６、インジェクション部１００、分離部１１１及び検出部１１２の動作を制御する。検証部１１４は、後述する圧力センサ１０７（第一の圧力センサ）及び圧力センサ１０８（第二の圧力センサ）が検知した圧力に基づいて、インジェクション部１００の構成部分の異常検知を行い、故障の発生等の予想を行う。

[0015] インジェクション部１００は、シッパ１０２、シリンジ１０３、第一の配管１０４、ポンプ１０５、第二の配管１０６、第一の配管１０４に設けられ、第一の配管１０４内の圧力を検出する圧力センサ１０７、第二の配管１０６に設けられ、第二の配管１０６内の圧力を検出する圧力センサ１０８、サンプルループ１０９及びバルブ１１０から構成される。シリンジ１０３は、第一の配管１０４に負圧を発生させる負圧発生源である。第一の配管１０４には、シッパ１０２が連通し、シッパ１０２に検体を吸引するために、第一の配管１０４に負圧が発生される。

[0016] 検体１０１は、シッパノズル１０２で吸引される。バルブ１１０には第三の配管１１３を介してシッパ１０２が接続される。また、バルブ１１０には、第二の配管１０４、圧力センサ１０７を介してシリンジ１０３が接続され

ている。また、バツブ１１０にはサンプルループ１０９が接続されている。

[0017] バルブ１１０の切り替えポジションはポジション１とポジション２とがあり、ポジション１ではシッパ１０２がサンプルループ１０９（混合部）とシリンジ１０３とに接続される。

[0018] ポジション２ではポンプ１０５からの流路とサンプルループ１０９と分離部１１１が接続される。

[0019] ポジション１ではシリンジ１０３が駆動し、シッパ１０２から検体１０１が吸引され、サンプルループ１０９に導入される。

[0020] ポジション２ではポンプ１０５からの流路とサンプルループ１０９が接続されるため、ポジション１でサンプルループ１０９に導入された検体１０１が分離部１１１に導入される。ポンプ１０５は、試料を希釈する希釈液を圧送する。

[0021] 液体クロマトグラフ装置は、インジェクション部１００と、制御部６０１と、検証部１１４と、表示部１１６と、分離部１１１から構成される。

[0022] 第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７を用いたサンプル吸引時の異常検知について図２及び図３を用いて説明する。図２は、サンプル吸引時の異常検知の概略図（第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７が検知した圧力値の時間変化）である。

[0023] 図２のサンプル吸引時の異常検知は、前述で説明したバルブ１１０のポジション１のときに実施される。シリンジ１０３の動作２０１のうちの吸引動作には４工程がある。１つめの工程は希釈することを防ぐために、検体１０１と配管内溶液と隔てるための「エア吸引２０２」、２つめの工程は検体１０１を配管に導入する「検体吸引２０３」、３つめの工程はエアを吸引し配管に導入した検体１０１をサンプルループ１０９に移送する「ループ吸引２０４」及び４つめの工程は配管内に残存した検体１０１を配管外に押し出す「残液吐出２０５」の４工程からなる。このうち、検証部１１４は、２つのタイミングの圧力プロファイルに基づき、詰まり及び空吸いを検知する。１つめのタイミングは「エア吸引２０２」開始前の５００ｍｓｅｃの範囲αで

あり、２つめのタイミングは「ループ吸引２０４」開始後の１０００ｍｓｅｃから１５００ｍｓｅｃの範囲βである。

[0024] 各タイミングで取得した圧力データｖ$_i$は４つの手順で解析が実施される。４つの手順は圧力値変換、Ｓｍｏｏｔｈｉｎｇ、Ｂａｓｅｌｉｎｅ（ベースライン）補正及び各検知用のデータ処理である。圧力値変換処理では、取得した圧力データｖ$_i$をｋＰａ単位の圧力値ｐ$_{ei}$に変換する。

[0025] 図２において、細かい点線２０６は、正常時の圧力プロファイルを示し、通常の点線２０７は空吸い時の圧力プロファイルを示し、一点鎖線２０８は詰まり時のプロファイルを示す。

[0026] Ｓｍｏｏｔｈｉｎｇ処理では、次式（１）を用いて、圧力値ｐ$_{ei}$の移動平均ｐ$_{si}$を算出する。Ｓｍｏｏｔｈｉｎｇ処理の概要について図３に示す。図３には、Ｓｍｏｏｔｈｉｎｇ処理後の圧力プロファイル３０１と、Ｓｍｏｏｔｈｉｎｇ処理前の圧力プロファイル３０２と、が示されている。対象点及び前後１０点（計２１点）の平均値を算出する。ｉ＝ａとしたとき、ａ≧１１かつｉ$_{max}$－ａ≧１０の場合にＳｍｏｏｔｈｉｎｇ処理を実施する。ただし、条件を満たさない圧力値ｐ$_{ei}$に対してはＳｍｏｏｔｈｉｎｇ処理を実施せず、当該領域のデータを解析から除外する。

[0027] [数1]

$$p_{ei} = \frac{1}{21}\sum_{i=a-10}^{a+10} p_{ei} \qquad \cdots (1)$$

[0028] Ｂａｓｅｌｉｎｅ補正処理ではＢａｓｅｌｉｎｅ区間における圧力値の誤差を補正する。Ｂａｓｅｌｉｎｅ補正処理について図４を用いて説明する。図４は、Ｂａｓｅｌｉｎｅ補正処理前の圧力プロファイル４０１と、Ｂａｓｅｌｉｎｅ補正処理後の圧力プロファイル４０２を示している。

[0029] トリガ点をｉ＝ｂとしたとき、Ｂａｓｅｌｉｎｅ補正を実施する。具体的には次式（２）に示すＢａｓｅｌｉｎｅ区間（ベースライン区間）の圧力平均値を算出し、Ｓｍｏｏｔｈｉｎｇ後の各データｐ$_{si}$から圧力平均値を引い

て補正処理し補正後圧力p_{bi}を算出する。ただし、Ｂａｓｅｌｉｎｅ区間の圧力平均値が異常値（１０ｋＰａ以上または－１０ｋＰａ未満）である場合、当該領域のデータを解析から除外する。

[0030] [数2]

$$p_{bi} = p_{si} - \frac{1}{100}\sum_{i=b-100}^{b-1} p_{si} \quad \cdots (2)$$

[0031] 各検知用のデータ処理について説明する。ループ吸引２０４開始後の１０００ｍｓｅｃから１５００ｍｓｅｃの範囲βで異常検知データ領域内の圧力平均値Z_{CA}を算出する。Ｂａｓｅｌｉｎｅデータ領域の圧力平均値を０ｋＰａとしたとき、圧力平均値Z_{CA}＜－５０ｋＰａとなる場合、詰まりと判定する。圧力平均値が－５０ｋＰａ≦Z_{CA}≦－１０ｋＰａとなる場合、正常吸引と判定する。圧力平均値Z_{CA}＞－１０ｋＰａとなる場合、空吸いと判定する。閾値については、気温及び気圧等の環境条件によって適宜変更可能である。

[0032] 残液吐出開始後から１０００ｍｓｅｃの範囲で異常検知データ領域内の圧力平均値Z_Fを算出する。Ｂａｓｅｌｉｎｅデータ領域の圧力平均値を０ｋＰａとしたとき、圧力平均値Z_F＞１００ｋＰａとなる場合、正常と判定する。Z_F＜１００ｋＰａとなる場合はギアポンプであるポンプ１０５の電磁弁故障と判定する。閾値については、気温及び気圧等の環境条件によって適宜変更可能である。

[0033] このように、第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７を用いたサンプル吸引時の異常検知を実施することで、詰まり、空吸いまたはポンプ１０５の電磁弁故障を判定することができる。このうち空吸い異常の場合の第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７の閾値はZ_{CA}＞－１０ｋＰａであり、平常時の閾値は、－５０ｋＰａ＜Z_{CA}＜－１０ｋＰａである。平常時の典型的な圧力値は、－３０ｋＰａ＜Z_{CA}＜－２０ｋＰａであり、約－２０ｋＰａ＜Z_{CA}＜－１０ｋＰａの算出値の場合、第一の配管１０４内の溶液が完全に空になった場合の空吸い異常ではないが、第一の配管１０４内に若

干の気泡が混入している可能性がある。

[0034] そのため、第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７を用いたサンプル吸引時の異常検知のみではなく、他の方法でも異常検知を実施することで異常検知の精度が向上する。他の方法については第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８を用いた方法について説明する。

[0035] 第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８を用いた検体インジェクション時（サンプルプローブ（混合部）に収容された検体の分離部１１１への供給時）の異常検知処理について図５及び図６を用いて説明する。図５は、検体インジェクション時の異常検知処理（第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８）のフローチャート図である。図６は、検体インジェクション時の異常検知の概略図（第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８）である。図５の検体インジェクション時の異常検知処理のフローチャートは、第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８の圧力値に基づいて、異常検知処理を実施する。圧力センサ１０８が圧力を検出する圧力測定区間は、混合部であるサンプルループ１０９に収容された検体の、分離部１１１への供給時に開始される。

[0036] 図５のステップＳ１にて、検体測定が開始されると、ステップＳ２において、圧力測定コマンドが制御部６０１からインジェクション部１００に指令される。そして、ステップＳ７において、圧力センサ１０８からの圧力値情報が検証部１１４に送信される。次に、ステップＳ３において、圧力センサ１０８からの圧力情報に基づいて圧力値の計算が行われる。

[0037] 次に、ステップＳ４において、検証部１１４は、計算した圧力値が閾値内か否かを判定する。閾値以内でなければ、ステップＳ８に進み、検証部１１４は圧力値が閾値内でないことの情報を制御部６０１に伝達する。制御部６０１は検証部１１４からの情報に従って、検体インジェクション時に異常が発生したことを知らせるアラームを表示部１１６に表示させる。そして、処理はステップＳ５に進む。

[0038] ステップＳ４において、計算した圧力値が閾値以内であれば、ステップＳ

５に進み、インジェクション圧力値を出力する。そして、ステップＳ６に進み、サンプルの測定を完了する。

[0039] 具体的な動作について説明する。

[0040] バルブ１１０がポジション１の状態ではシリンジ１０３が駆動し、シッパ１０２から検体１０１がサンプルループ１０９に導入されたのちに、バルブ１１０がポジション２に切り替わり検体測定開始される。検体測定開始されたタイミングで、本自動分析装置の制御部６０１からポンプのファームウェア６０２へ圧力測定コマンド６０３が任意に設定した圧力測定区間と圧力測定時間とともに発信される。ポンプのファームウェア６０２は圧力測定コマンド６０３を受信したのち、圧力測定区間（１）６０６、圧力測定区間（２）６０７、圧力測定区間（３）６０８、圧力測定区間（４）６０９、圧力測定区間（５）６１０のそれぞれの区間で圧力の最大値、最小値、平均値を計算して、全区間終了後に５セット分をまとめて、制御部６０１へ返送される。制御部６０１へ返答された５セット分の最大値、最小値、平均値の中で、測定区間（ｐｍｔｉｍｅ１）６０６に相当するデータセットを計算対象とし、次式（３）を用いて圧力値Z_Gを算出する。

[0041] 最大値－最小値＝Z_G ・・・（３）

算出した圧力値Z_G＞１５ＭＰａの場合は、検体インジェクション時の異常と判定する。本異常が発生するときは、サンプル吸引時に空吸い異常がおこり、サンプルループ１０９内に気泡が残存した状態でバルブ１１０がポジション２に切り替えた場合におこる現象である。閾値については、気温及び気圧等の環境条件によって適宜変更可能である。

[0042] 第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８による検体インジェクション時に異常と判定された場合、制御部６０１のＧＵＩ画面（表示部１１６）に異常状態を掲示し、ユーザに検体インジェクション時の異常をシステムアラームとして知らせる。同時に、ＧＵＩ画面に該当の検体の検査結果にデータアラームを付加する。検査データに異常があることをユーザが認識し、再検査やデータの棄却を行うことになる。

[0043] 一方、第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７によるサンプル吸引時の異常検知と判定された場合、制御部６０１のＧＵＩ画面に異常状態を掲示し、ユーザにサンプル吸引時の異常をシステムアラームとして知らせる。

[0044] 第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７でサンプル吸引時の異常検知と、第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８で検体インジェクション時の異常検知を実施することで、空吸い発生の有無を判断できる。第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７の圧力算出値は１００ｋＰａ以下で、第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８の圧力算出値は数ＭＰａ以下であり、約１０倍程度の圧力差があり、より明確に異常の有無を判断できる。

[0045] 第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７及び第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８で取得された圧力情報は制御部６０１のデータベースに格納される。２つの種類の異なる圧力センサ１０７、１０８の情報を用いて圧力トレンド解析を実施することで、長期的に異常トレンド解析を実施することで、一時的な詰り、空吸いを検知できるだけでなく、早期に動作異常や故障状態を診断することができる。

[0046] 具体的には、１）第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７から取得された圧力情報による異常のみの場合、２）第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８から取得された圧力情報による異常のみの場合、３）第一の配管１０４に設けられた圧力センサ１０７及び第二の配管１０６に設けられた圧力センサ１０８による両方の異常の場合を解析することで、液体クロマトグラフ装置１０００内の不具合部位の特定を容易になる。

[0047] 例えば、３）の２つの圧力センサ１０７、１０８から取得された圧力情報による異常の場合は、第一の配管１０４及び第二の配管１０６の共通部分であるサンプルループ１０９またはバルブ１１０が不具合箇所であることがわかる。

[0048] また、液体クロマトグラフ質量分析装置１０００を構成する液体クロマト

グラフ装置において、前処理工程で内部標準物質が分注される。分注される内部標準物質は検体１０１に含まれる測定対象物質ごとに準備され、既知濃度の内部標準物質が検体１０１に規定量分注される。検査時には定期的にＱｕａｌｉｔｙ　Ｃｏｎｔｒｏｌのために、既知濃度の測定対象物質が含まれたＱＣ検体を用いたＱＣ測定が実施される。

[0049] このことから空吸い異常検知については、ＱＣ測定時に出力された測定対象物質及び内部標準物質のクロマトグラムのピーク強度からも判断することができる。サンプル吸引時に空吸い異常がおこり、サンプルループ１０９内に気泡が残存した状態でバルブ１１０がポジション２に切り替えた場合に得られた測定対象物質及び内部標準物質の両方のクロマトグラムのピーク強度は正常値よりも低値になる。測定対象物質または内部標準物質がどちらかは正常なクロマトグラム強度が得られる場合は、前処理工程の分注時の異常であると判断することができる。

[0050] 本実施例は、以上のように構成されているので、予兆診断により、装置または部品の故障や不具合による突発停止や、機会損失による経済的な損害、または、作業者や製品の利用者への健康ないし損害を最小限に抑えることが可能な液体クロマトグラフ装置及び液体クロマトグラフ装置の異常検知方法を提供することができる。

[0051] このような予兆診断により、装置または部品の故障や不具合による突発停止や、機会損失による経済的な損害、または、作業者や製品の利用者への健康ないし損害を最小限に抑えることができる。

[0052] また、圧力センサ１０７によるシリンジ吸引のアルゴリズムの特徴として、ループ吸引時の圧力情報と吸引前のベースライン圧力情報の差異を比較することで、詰まり及び空吸いの吸引異常を検知可能である。同時に、ポンプ１０５の圧力センサ１０８においてインジェクション時に得られた最大値及び最小値の差異を正常時の圧力情報を比較することで、インジェクション異常を検知することができる。

[0053] また、２つの圧力センサ１０７、１０８から取得される圧力情報をデータ

ベースに蓄積し、長期的に異常トレンド解析を実施することで、一時的な詰り、空吸いを検知できるだけでなく、早期に動作異常や故障状態を診断することができる。

[0054] また、これら機能を用いることで、液体クロマトグラフ装置の原価低減に寄与する、また、異常発生時の原因の推定も可能である。

[0055] なお、本発明は上記の実施の形態に限定されるものではなく、その要旨を逸脱しない範囲の様座な変形例や組み合わせが含まれる。

[0056] また、本発明は、上記の実施の形態で説明した全ての構成を備えるものに限定されず、その構成の一部を削除したものも含まれる。

[0057] また、上記の各構成、機能等は、それらの一部又は全部を、例えば集積回路で設計する等により実現してもよい。

[0058] また、上記の各構成、機能等は、プロセッサがそれぞれの機能を実現するプログラムを解釈し、実行することによりソフトウェアで実現してもよい。

符号の説明

[0059] １００・・・インジェクション部、１０１・・・検体、１０２・・・シッパ、１０３・・・シリンジ、１０４・・・第一の配管、１０５・・・ポンプ、１０６・・・第二の配管、１０７・・・第一の配管に設けられた圧力センサ、１０８・・・第二の配管に設けられた圧力センサ、１０９・・・サンプルループ（混合部）、１１０・・・バルブ、１１１・・・分離部、１１２・・・検出部、１１３・・・第三の配管、１１４・・・検証部、１１６・・・表示部、２０１・・・シリンジ吸引、２０２・・・エア吸引時、２０３・・・検体吸引時、２０４・・・ループ吸引時、２０５・・・残液吐出時、２０６・・・正常時の圧力プロファイル、２０７・・・空吸い時の圧力プロファイル、２０８・・・詰まり時の圧力プロファイル、３０１・・・ｓｍｏｏｔｈｉｎｇ前の圧力プロファイル、３０２・・・ｓｍｏｏｔｈｉｎｇ後の圧力プロファイル、４０１・・・ｂａｓｅｌｉｎｅ補正前の圧力プロファイル、４０２・・・ｂａｓｅｌｉｎｅ補正前後の圧力プロファイル、６０１・・・制御部、６０２・・・ポンプファームウェア、６０３・・・圧力測定コマン

ド、６０４・・・圧力結果コマンド、６０５・・・圧力プロファイル、６０６・・・圧力測定区間１、６０７・・・圧力測定区間２、６０８・・・圧力測定区間３、６０９・・・圧力測定区間４、６１０・・・圧力測定区間５、１０００・・・液体クロマトグラフ質量分析装置

請求の範囲

[請求項1] 検体を吸引するシッパと、

前記シッパに検体を吸引するため、前記シッパが連通する第一の配管に負圧を発生させる負圧発生源であるシリンジと、

前記検体を希釈する希釈液を圧送するポンプと、

前記ポンプで圧送された前記希釈液と前記シッパで吸引された前記検体とが収容されて混合される混合部と、

前記ポンプと前記混合部を連通する第二の配管と、

前記第一の配管に配置され、前記第一の配管内の圧力を検出する第一の圧力センサと、

前記第二の配管に配置され、前記第二の配管内の圧力を検出する第二の圧力センサと、

前記第一の圧力センサが圧力の異常を検出した場合は、前記第二の圧力センサが検出した圧力に基づき、異常を検証する検証部と、

を備えることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

[請求項2] 請求項１に記載の液体クロマトグラフ装置において、

前記検証部は、前記第一の圧力センサのベースタライン区間の圧力平均値と、前記混合部への検体導入時の圧力平均値と、の差圧に基づいて異常を検証することを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

[請求項3] 請求項１または請求項２に記載の液体クロマトグラフ装置において、

前記検証部は、前記第二の圧力センサの圧力測定区間の圧力値の最大値と、圧力値の最小値と、の差圧に基づいて異常を検証することを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

[請求項4] 請求項１に記載の液体クロマトグラフ装置において、

前記検証部は、前記第一の圧力センサのベースタライン区間の圧力平均値と前記混合部への検体導入時の圧力平均値との差圧と、前記第

二の圧力センサの圧力測定区間の圧力値の最大値と圧力値の最小値との差圧と、に略１０倍の圧力差があることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

[請求項5] 請求項３に記載の液体クロマトグラフ装置において、

前記検証部は、前記第一の圧力センサのベースタライン区間の圧力平均値と前記混合部への検体導入時の圧力平均値との差圧と、前記第二の圧力センサの圧力測定区間の圧力値の最大値と圧力値の最小値との差圧と、に略１０倍の圧力差があることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

[請求項6] 請求項１に記載の液体クロマトグラフ装置において、

検体を分離する分離部を備え、前記第二の圧力センサが圧力を検出する圧力測定は、前記混合部に収容された前記検体の、前記分離部への供給時に開始されることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

[請求項7] 請求項１に記載の液体クロマトグラフ装置において、

前記検証部は、前記第一の圧力センサが検出した圧力値から、検体の空吸いまたは前記第一の配管内の詰まりを検知し、前記第二の圧力センサが検出した圧力から、検体の空吸いを検知することを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

[請求項8] 請求項１に記載の液体クロマトグラフ装置において、

前記検証部からの情報に従って、異常が発生したことを知らせるアラームを表示する表示部を備えることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

[請求項9] シッパが連通する第一の配管に負圧を発生させ、前記シッパに検体を吸引し、

ポンプと混合部を連通する第二の配管とを介して前記ポンプで圧送された希釈液とシッパで吸引された前記検体とを前記混合部で混合し、

混合した前記希釈液と前記検体とを分離部に送液する液体クロマト

グラフ装置の異常検知方法において、

前記第一の配管内の圧力を検出する第一の圧力センサが圧力の異常を検出した場合は、前記第二の配管内の圧力を検出する第二の圧力センサが検出した圧力に基づき、異常を検証することを特徴とする液体クロマトグラフ装置の異常検知方法。

[請求項10] 請求項９に記載の液体クロマトグラフ装置の異常検知方法において、

前記第一の圧力センサのベースタライン区間の圧力平均値と、前記混合部への検体導入時の圧力平均値と、の差圧に基づいて異常を検証することを特徴とする液体クロマトグラフ装置の異常検知方法。

[請求項11] 請求項９または請求項１０に記載の液体クロマトグラフ装置の異常検知方法において、

前記第二の圧力センサの圧力測定区間の圧力値の最大値と、圧力値の最小値と、の差圧に基づいて異常を検証することを特徴とする液体クロマトグラフ装置の異常検知方法。

[請求項12] 請求項９に記載の液体クロマトグラフ装置の異常検知方法において、

前記第一の圧力センサのベースタライン区間の圧力平均値と前記混合部への検体導入時の圧力平均値との差圧と、前記第二の圧力センサの圧力測定区間の圧力値の最大値と圧力値の最小値との差圧と、に略１０倍の圧力差があることを特徴とする液体クロマトグラフ装置の異常検知方法。

[請求項13] 請求項１１に記載の液体クロマトグラフ装置の異常検知方法において、

前記第一の圧力センサのベースタライン区間の圧力平均値と前記混合部への検体導入時の圧力平均値との差圧と、前記第二の圧力センサの圧力測定区間の圧力値の最大値と圧力値の最小値との差圧と、に略１０倍の圧力差があることを特徴とする液体クロマトグラフ装置の異

常検知方法。

[請求項14] 請求項９に記載の液体クロマトグラフ装置の異常検知方法において、

前記第二の圧力センサが圧力を検出する圧力測定は、前記混合部に収容された前記検体の、検体を分離する分離部への供給時に開始されることを特徴とする液体クロマトグラフ装置の異常検知方法。

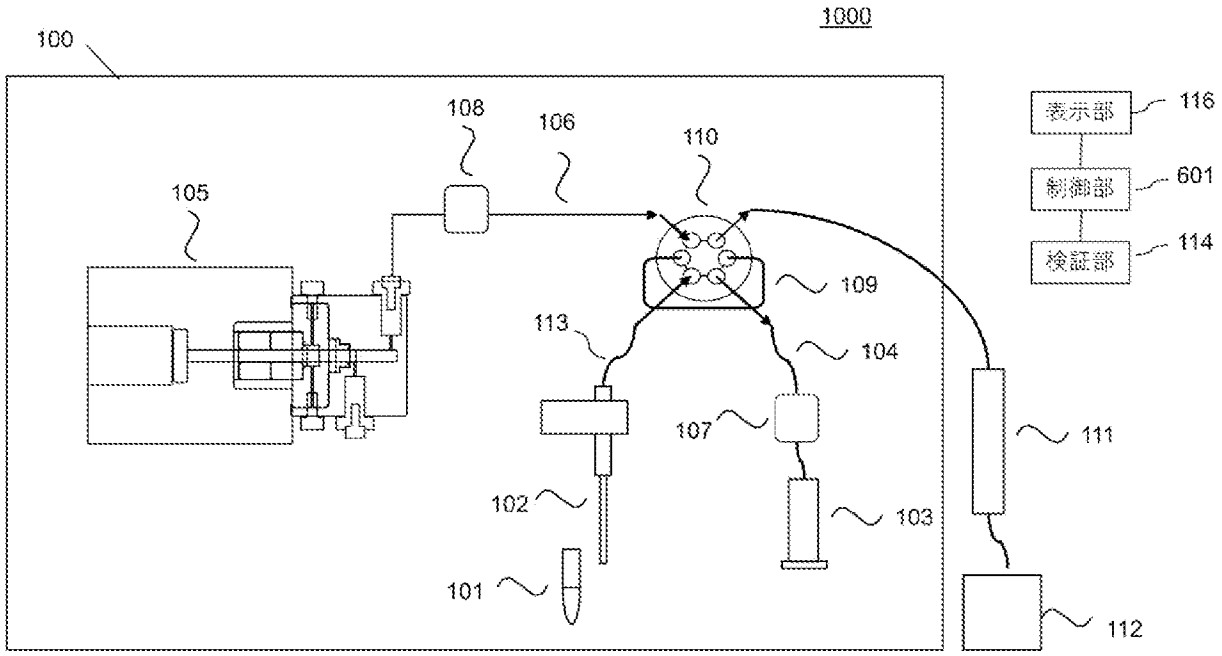
[請求項15] 請求項９に記載の液体クロマトグラフ装置の異常検知方法において、

前記第一の圧力センサが検出した圧力値から、検体の空吸いまたは前記第一の配管内の詰まりを検知し、前記第二の圧力センサが検出した圧力から、検体の空吸いを検知することを特徴とする液体クロマトグラフ装置の異常検知方法。

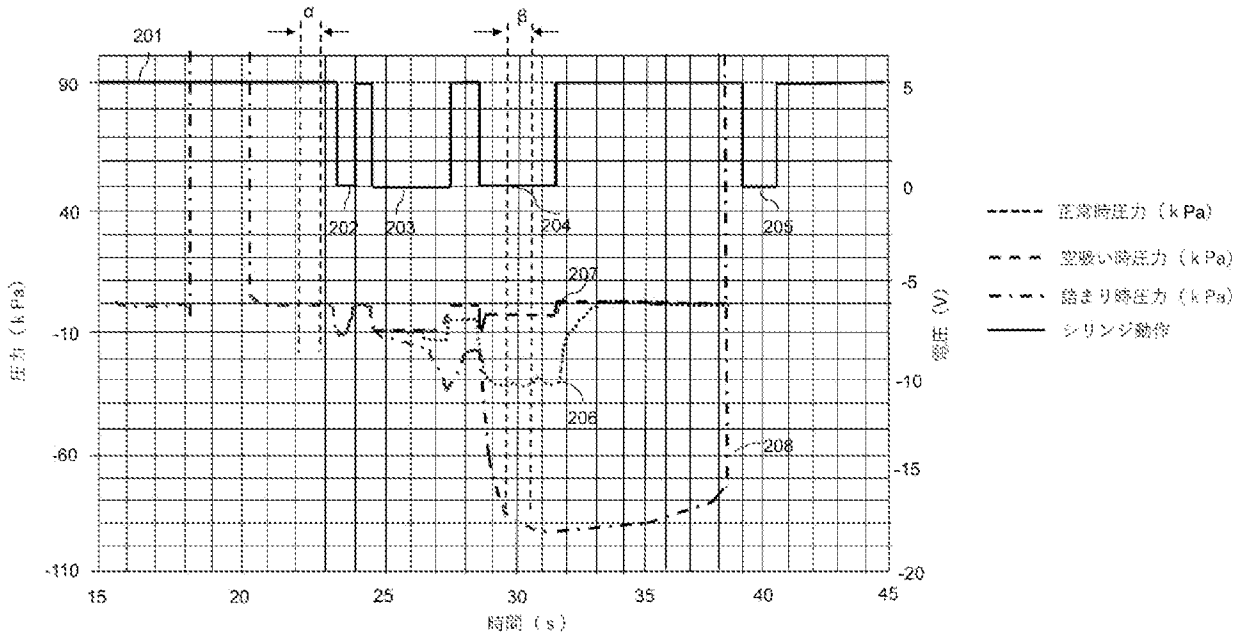
[請求項16] 請求項９に記載の液体クロマトグラフ装置の異常検知方法において、

異常が発生したことを知らせるアラームを表示することを特徴とする液体クロマトグラフ装置の異常検知方法。

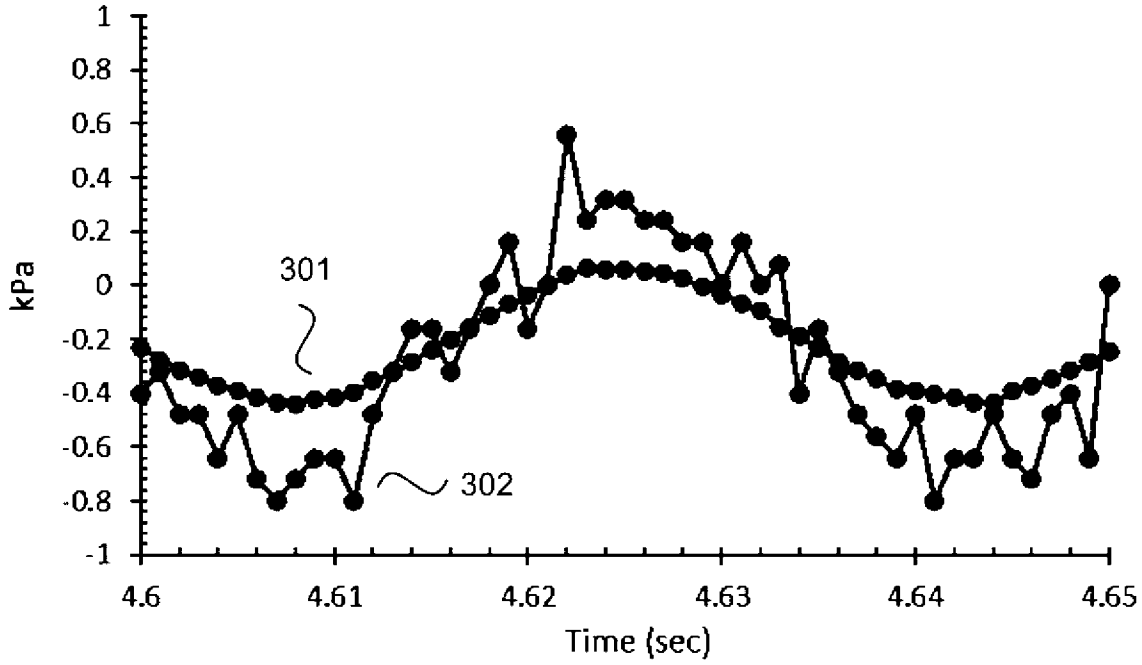
[図1]


1000
100
108
106
110
105
表示部
116
制御部
601
検証部
114
109
113
104
107
111
102
103
101
112

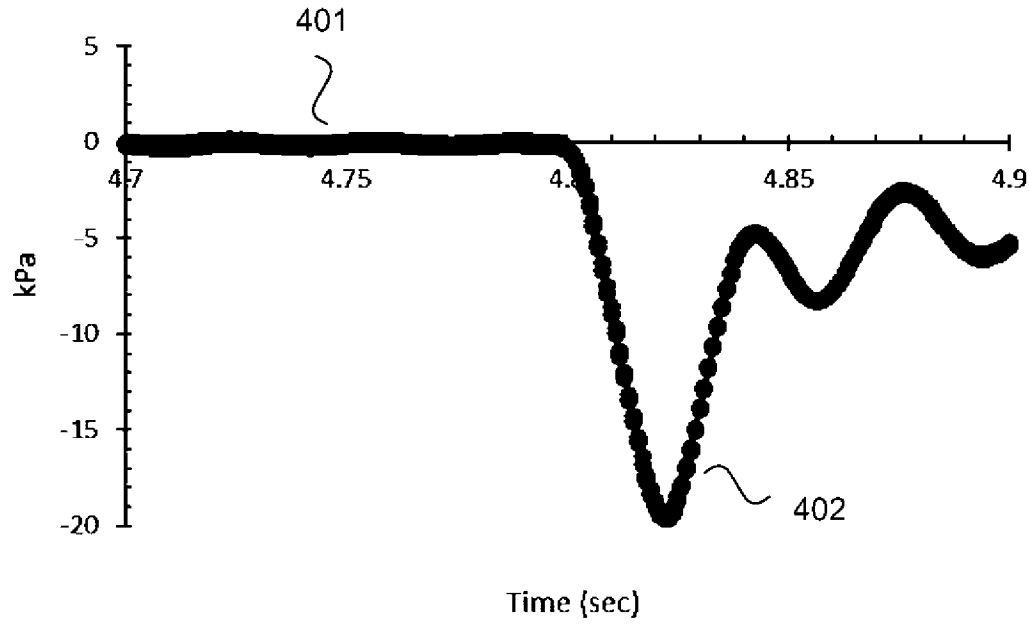
[図2]


α
β
201
90
40
-10
-60
-110
5
0
-5
-10
-15
-20
202
203
204
205
206
207
208
15
20
25
30
35
40
45
時間（s）
圧力（kPa）
筋電（V）
正常時圧力（kPa）
逆流い時圧力（kPa）
詰まり時圧力（kPa）
シリンジ動作

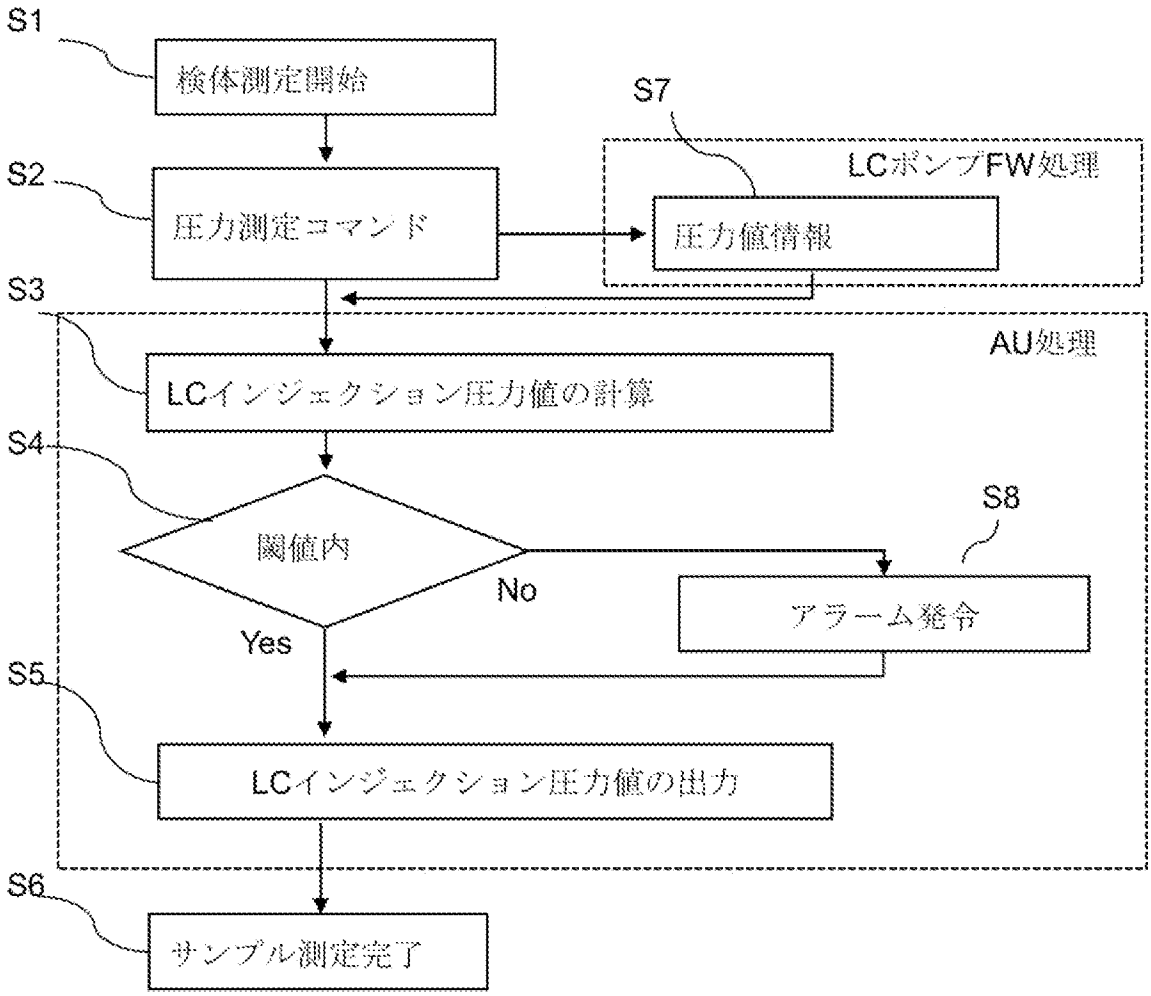
[図3]


1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1
kPa
301
302
4.6
4.61
4.62
4.63
4.64
4.65
Time (sec)

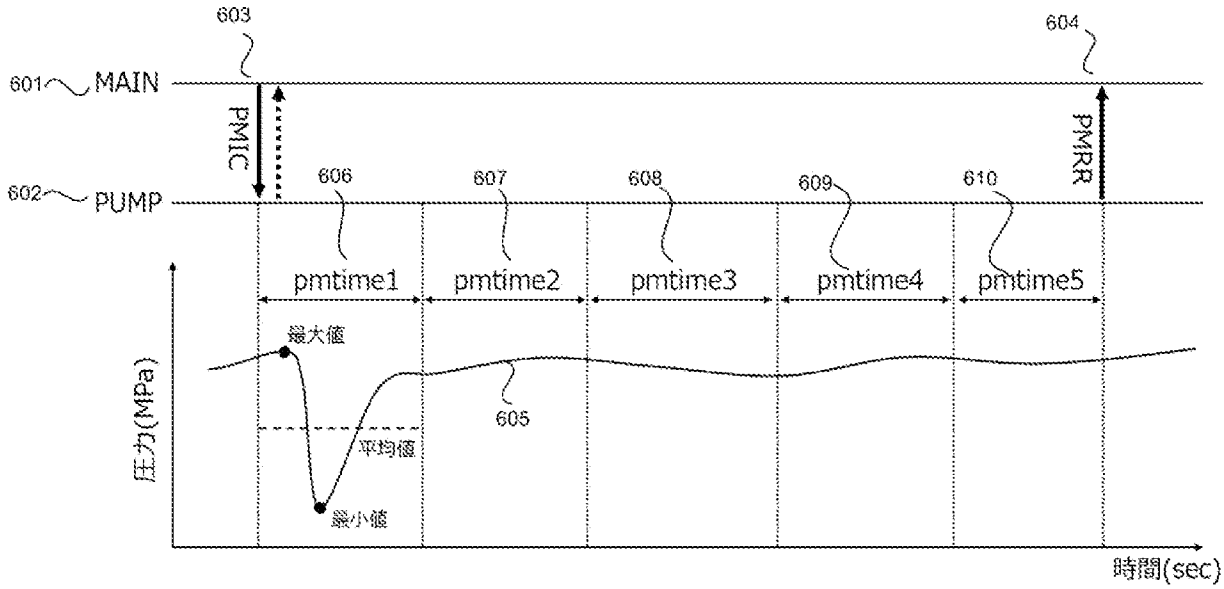
[図4]


401
5
0
-5
-10
-15
-20
kPa
4.75
4.85
4.9
402
Time (sec)

[図5]


S1
検体測定開始
S2
圧力測定コマンド
S7
LCポンプFW処理
圧力値情報
S3
AU処理
LCインジェクション圧力値の計算
S4
閾値内
No
S8
アラーム発令
Yes
S5
LCインジェクション圧力値の出力
S6
サンプル測定完了

[図6]


603
604
601
MAIN
PMIC
PMRR
602
PUMP
606
607
608
609
610
pmtime1
pmtime2
pmtime3
pmtime4
pmtime5
最大値
605
平均値
最小値
圧力(MPa)
時間(sec)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/020268

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 30/86(2006.01)i; ***G01M 3/26***(2006.01)i; ***G01M 3/28***(2006.01)i; ***G01N 30/02***(2006.01)i; ***G01N 30/26***(2006.01)i; ***G01N 35/00***(2006.01)i
FI: G01N30/86 V; G01M3/26 N; G01M3/28 A; G01N30/02 Z; G01N30/26 L; G01N30/86 D; G01N35/00 F

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)

G01N30/86; G01M3/26; G01M3/28; G01N30/02; G01N30/26; G01N35/00

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 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2022/230282 A1 (HITACHI HIGH-TECH CORPORATION) 03 November 2022 (2022-11-03) paragraphs [0002], [0023]-[0025], [0049], [0053]-[0055], [0059]-[0062], [0068], [0070], [0073], fig. 3	1-16
A	JP 2015-114120 A (HITACHI ALOKA MEDICAL LTD.) 22 June 2015 (2015-06-22) paragraphs	1-16
A	US 2010/0024906 A1 (WATERS INVESTMENTS LTD.) 04 February 2010 (2010-02-04) entire text, all drawings	1-16
A	US 2013/0327692 A1 (BRANN, J. E.) 12 December 2013 (2013-12-12) entire text, all drawings	1-16
A	JP 2021-81213 A (SHIMADZU CORPORATION) 27 May 2021 (2021-05-27) entire text, all drawings	1-16

☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
08 July 2024	**16 July 2024**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/020268

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2022/0229028 A1 (DIONEX SOFTRON GMBH) 21 July 2022 (2022-07-21) entire text, all drawings	1-16
A	WO 2021/187172 A1 (HITACHI HIGH-TECH CORPORATION) 23 September 2021 (2021-09-23) entire text, all drawings	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/020268

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022/230282 A1	03 November 2022	EP 4332579 A1 paragraphs [0002], [0023]-[0025], [0051], [0056]-[0058], [0062]-[0065], [0071], [0073], [0076], fig. 3 CN 117321421 A	
JP 2015-114120 A	22 June 2015	(Family: none)	
US 2010/0024906 A1	04 February 2010	WO 2007/051113 A2	
US 2013/0327692 A1	12 December 2013	US 2014/0299542 A1 WO 2012/058516 A1 WO 2013/062624 A1 CN 103189119 A CN 103907020 A	
JP 2021-81213 A	27 May 2021	US 2021/0146362 A1 entire text, all drawings CN 112798801 A	
US 2022/0229028 A1	21 July 2022	DE 102021100915 A1 CN 114814058 A	
WO 2021/187172 A1	23 September 2021	US 2023/0123459 A1 entire text, all drawings EP 4122572 A1 CN 115176153 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/020268

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

G01N 30/86(2006.01)i; G01M 3/26(2006.01)i; G01M 3/28(2006.01)i; G01N 30/02(2006.01)i;
G01N 30/26(2006.01)i; G01N 35/00(2006.01)i
FI: G01N30/86 V; G01M3/26 N; G01M3/28 A; G01N30/02 Z; G01N30/26 L; G01N30/86 D; G01N35/00 F

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））

G01N30/86; G01M3/26; G01M3/28; G01N30/02; G01N30/26; G01N35/00

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	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４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）

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
A	WO 2022/230282 A1 (株式会社日立ハイテク) 03.11.2022 (2022-11-03) 段落[0002],[0023]-[0025],[0049],[0053]-[0055],[0059]-[0062],[0068],[0070],[0073],図3	1-16
A	JP 2015-114120 A (日立アロカメディカル株式会社) 22.06.2015 (2015-06-22) 段落	1-16
A	US 2010/0024906 A1 (WATERS INVESTMENTS LIMITED) 04.02.2010 (2010-02-04) 全文,全図	1-16
A	US 2013/0327692 A1 (BRANN JOHN E.) 12.12.2013 (2013-12-12) 全文,全図	1-16
A	JP 2021-81213 A (株式会社島津製作所) 27.05.2021 (2021-05-27) 全文,全図	1-16
A	US 2022/0229028 A1 (DIONEX SOFTRON GMBH) 21.07.2022 (2022-07-21) 全文,全図	1-16

☑ 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
"D" 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
"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
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
08.07.2024	16.07.2024

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）
小澤　理 2J 1762
電話番号 03-3581-1101 内線 3250

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
A	WO 2021/187172 A1 (株式会社日立ハイテク) 23.09.2021 (2021-09-23) 全文,全図	1-16

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/JP2024/020268

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2022/230282 A1	03.11.2022	EP 4332579 A1 段落[0002],[0023]-[0025], [0051],[0056]-[0058], [0062]-[0065],[0071], [0073],[0076],図3 CN 117321421 A	
JP 2015-114120 A	22.06.2015	（ファミリーなし）	
US 2010/0024906 A1	04.02.2010	WO 2007/051113 A2	
US 2013/0327692 A1	12.12.2013	US 2014/0299542 A1 WO 2012/058516 A1 WO 2013/062624 A1 CN 103189119 A CN 103907020 A	
JP 2021-81213 A	27.05.2021	US 2021/0146362 A1 全文,全図 CN 112798801 A	
US 2022/0229028 A1	21.07.2022	DE 102021100915 A1 CN 114814058 A	
WO 2021/187172 A1	23.09.2021	US 2023/0123459 A1 全文,全図 EP 4122572 A1 CN 115176153 A	