

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6269146号
(P6269146)

(45) 発行日 平成30年1月31日(2018.1.31)

(24) 登録日 平成30年1月12日(2018.1.12)

(51) Int.Cl.

F 1

GO 1 N 30/86 (2006.01)

GO 1 N 30/86

30/86

V

GO 1 N 30/62 (2006.01)

GO 1 N 30/62

30/62

G

GO 1 N 30/62

30/62

J

請求項の数 5 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2014-29628 (P2014-29628)
 (22) 出願日 平成26年2月19日 (2014.2.19)
 (65) 公開番号 特開2015-152567 (P2015-152567A)
 (43) 公開日 平成27年8月24日 (2015.8.24)
 審査請求日 平成28年12月6日 (2016.12.6)

(73) 特許権者 000001993
 株式会社島津製作所
 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地
 (74) 代理人 110001069
 特許業務法人京都国際特許事務所
 (72) 発明者 柳沢 年伸
 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

審査官 黒田 浩一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】クロマトグラフ稼働状態監視装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分析対象の試料の特性に依存しない外部条件に起因したクロマトグラフの稼働状態の異常の有無を監視する装置であって、

a) 前記外部条件を時系列で測定して外部条件関連データを取得する外部条件測定手段と、

b) 同一条件による分析を繰り返し行う場合において、1回又は複数回の分析毎に得られた複数の前記外部条件関連データに基づいて、1回の分析における分析開始時からの複数の時間における外部条件関連データと、該分析の直前に行われた分析における分析開始時からの同時間における外部条件関連データを比較することにより得られる値であって、複数の該外部条件関連データよりもデータ量が少ない指標値を算出する指標値算出手段と、

c) 1回又は複数回の分析毎に、該分析に係るデータと関連づけて、前記指標値を保存する指標値保存手段と

を備えることを特徴とするクロマトグラフ稼働状態監視装置。

【請求項 2】

前記指標値が、n回目の分析における分析開始時からのN個の時間 $t_i = t_1, t_2, \dots, t_N$ において得られる外部条件関連データを $P_n(t_i) = P_n(t_1), P_n(t_2), \dots, P_n(t_N)$ 、その直前の分析である(n-1)回目の分析において得られる外部条件関連データを $P_{n-1}(t_i) = P_{n-1}(t_1), P_{n-1}(t_2), \dots, P_{n-1}(t_N)$ とし、

(i) 差の最大値 $R_n = |P_n(t_{max}) - P_{n-1}(t_{max})|$ (ここで t_{max} は $|P_n(t_i) - P_{n-1}(t_i)|$ が最大とな

る時間)

【数 1】

$$(ii) \text{ 差の平均値 } x_n = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |P_n(t_i) - P_{n-1}(t_i)|$$

【数 2】

$$(iii) \text{ 類似度 } S_n = \frac{\sum_{i=1}^N P_n(t_i) \cdot P_{n-1}(t_i)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N P_n^2(t_i)} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^N P_{n-1}^2(t_i)}}$$

10

のいずれか1つ又は複数であることを特徴とする請求項1に記載のクロマトグラフ稼働状態監視装置。

【請求項 3】

前記指標値が、前記 $P_{n-1}(t_i)$ に代えて、(n-m)回目からn-1回目までの合計m回(mは自然数。1を含む。)の分析を通じた外部条件関連データの平均値

【数 3】

$$P_{n-1, m}(t_i) = \frac{1}{m} \sum_{j=n-m}^{n-1} P_j(t_i)$$

20

を用いて得られたものであることを特徴とする請求項2に記載のクロマトグラフ稼働状態監視装置。

【請求項 4】

前記指標値が所定の異常値の範囲にあるときに、所定の措置を行う指標値異常対策措置手段を備えることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のクロマトグラフ稼働状態監視装置。

【請求項 5】

前記外部条件関連データが、移動相の圧力、移動相の流量、室温、カラムオープンの温度のいずれか1つ又は複数であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載のクロマトグラフ稼働状態監視装置。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、クロマトグラフが正常に稼働しているか否かを監視するクロマトグラフ稼働状態監視装置に関する。

【背景技術】

【0002】

クロマトグラフ(液体クロマトグラフ、及びガスクロマトグラフ)では、分析中に何らかの事情によって、移動相の圧力、室温、カラムオープンの温度等、試料の特性に依存しない外部条件が変化すると、保持時間等のデータを正確に得ることができない。そのため、分析中にそれら外部条件を継続的に測定し、測定値が正常な範囲を逸脱した場合には、ユーザに音や光などで警告を発する、自動的に分析を中断する、あるいは自動的に異常を解消する処置を行ったうえで分析を再開する等、異常な状態で分析が継続されることを防止する措置が取られている(例えば特許文献1参照)。

40

【0003】

近年、食品検査、新医薬品の開発・評価などの分野において、測定結果の信頼性を確保するために、GLP(Good Laboratory Practice)やGMP(Good Manufacturing Practice)と呼ばれる基準(ガイドライン)が導入されている。GLP/GMPでは、試験・検査の設定条件やその結果等を含むデータの管理に厳しい基準が設けられており、測定に使用された分

50

析システムの妥当性の証明が要求される。クロマトグラフを用いた分析においても、単に異常な状態での分析を防止するだけでは足りず、正常な分析が行われたことの証拠を残す必要がある。そのために、上述の外部条件のデータを、各分析で試料から得られたデータやその他の情報と関連づけて保存することが行われている。

【0004】

このように保存された外部条件のデータは、正常な分析が行われたことの証拠だけでなく、当該データの時間変化に基づいて異常を未然に防止するために用いることもできる。例えば、移動相の圧力がカラムの劣化に伴って変動することから、当該圧力のデータは、正常な範囲内において徐々に異常値に近づくという時間変化を示す。この時間変化から、カラムの交換時期を見積もることができる。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開平11-326300号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

外部条件は分析中に継続的に測定されるため、外部条件のデータは膨大な量となる。外部条件の妥当性を検証するためには、それら膨大な量のデータから情報を読み取る必要があり、労力を要するうえに、データを見誤ってしまうおそれもある。異常の未然防止のためのデータ解析の際も同様である。

20

【0007】

本発明が解決しようとする課題は、分析中に装置が正常に稼働していたことを示す証拠を、少ないデータ量で記録することができるクロマトグラフ稼働状態監視装置を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記課題を解決するために成された本発明に係るクロマトグラフ稼働状態監視装置は、分析対象の試料の特性に依存しない外部条件に起因したクロマトグラフの稼働状態の異常の有無を監視する装置であって、

30

a) 前記外部条件を時系列で測定して外部条件関連データを取得する外部条件測定手段と、

b) 同一条件による分析を繰り返し行う場合において、1回又は複数回の分析毎に得られた複数の前記外部条件関連データに基づいて、1回の分析における分析開始時からの複数の時間における外部条件関連データと、該分析の直前に行われた分析における分析開始時からの同時間における外部条件関連データを比較することにより得られる値であって、複数の該外部条件関連データよりもデータ量が少ない指標値を算出する指標値算出手段と、

c) 1回又は複数回の分析毎に、該分析に係るデータと関連づけて、前記指標値を保存する指標値保存手段と

を備えることを特徴とする。

40

【0009】

本発明に係るクロマトグラフ稼働状態監視装置によれば、1回又は複数回の分析毎に得られた複数の前記外部条件関連データに基づいて算出される指標値を指標値保存手段に保存するため、外部条件関連データをそのまま保存する場合よりも、保存されるデータの量が少なくなる。

【0010】

クロマトグラフにおいては、同種の試料を複数連続して分析する場合には、同一条件による分析が繰り返し行われる。この場合、外部条件は、装置に異常が生じていない限り、各分析においてほぼ同じ時間履歴を辿る。そこで、同一条件による分析を繰り返し行う場合において、前記指標値には、1回の分析における分析開始時からの複数の時間における

50

外部条件関連データと、該分析の直前に行われた分析における分析開始時からの同時間における外部条件関連データを比較することにより得られる値を用いる。例えば、n回目の分析における分析開始時からのN個の時間 $t_1, t_2, \dots t_N$ において得られる外部条件関連データを $P_n(t_i)=P_n(t_1), P_n(t_2), \dots P_n(t_N)$ 、その直前の分析である(n-1)回目の分析において得られる外部条件関連データを $P_{n-1}(t_i)=P_{n-1}(t_1), P_{n-1}(t_2), \dots P_{n-1}(t_N)$ とし、(i) 差の最大値 $R_n=|P_n(t_{max})-P_{n-1}(t_{max})|$ (ここで t_{max} は $|P_n(t_i)-P_{n-1}(t_i)|$ が最大となる時間)

【数1】

$$(ii) \text{ 差の平均値 } x_n = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |P_n(t_i) - P_{n-1}(t_i)|$$

10

【数2】

$$(iii) \text{ 類似度 } S_n = \frac{\sum_{i=1}^N P_n(t_i) \cdot P_{n-1}(t_i)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N P_n^2(t_i)} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^N P_{n-1}^2(t_i)}}$$

のいずれか1つ又は複数を指標値として用いることができる。なお、以下では差の平均値の記号を「 x_n 」と略記する。

20

【0011】

また、前記指標値の計算において、 $P_{n-1}(t_i)$ の代わりに、(n-m)回目から(n-1)回目までの合計m回(mは自然数。1を含む。)の分析を通した外部条件関連データの平均値 $P_{n-1,m}(t_i)$ を用いてもよい。そのような平均値 $P_{n-1,m}(t_i)$ は、

【数3】

$$P_{n-1,m}(t_i) = \frac{1}{m} \sum_{j=n-m}^{n-1} P_j(t_i)$$

で表される。

【0012】

30

前記外部条件関連データには、移動相の圧力、移動相の流量、室温、カラムオープンの温度のいずれか1つ又は複数を用いることができる。

【0013】

本発明に係るクロマトグラフ稼働状態監視装置において、前記指標値が所定の異常値の範囲にあるときに、所定の措置を行う指標値異常対策措置手段を設けてもよい。所定の措置には、警告を発信するもの、分析を停止する措置を行うもの、異常を解消する措置を行う(例えば上記特許文献1に記載の)ものが挙げられる。

【発明の効果】

【0014】

40

本発明に係るクロマトグラフ稼働状態監視装置では、複数の前記外部条件関連データに基づいて算出される指標値を指標値保存手段に保存するため、外部条件関連データをそのまま保存する場合よりも、分析中に装置が正常に稼働していたことを示す証拠を少ないデータ量で記録することができる。そのため、外部条件の妥当性を検証することや異常の未然防止のためのデータ解析を行うことが容易になる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】本発明に係るクロマトグラフ稼働状態監視装置の一実施例を用いた液体クロマトグラフの概略構成図。

【図2】本実施例のクロマトグラフ稼働状態監視装置において、外部条件関連データの差の最大値 R_n を算出及び保存する過程を示すフローチャート。

50

【図3】本実施例のクロマトグラフ稼働状態監視装置において、外部条件関連データの差の平均値 x_n を算出及び保存する過程を示すフローチャート。

【図4】本実施例のクロマトグラフ稼働状態監視装置において、外部条件関連データの類似度 S_n を算出及び保存する過程を示すフローチャート。

【図5】本実施例のクロマトグラフ稼働状態監視装置において、m回の分析を通じた外部条件関連データの平均値 $P_{n-1,m}(t_i)$ を算出する過程を示すフローチャート。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明に係るクロマトグラフ稼働状態監視装置の実施例を、図1～図5を用いて説明する。

10

【実施例】

【0017】

図1は、本実施例のクロマトグラフ稼働状態監視装置が組み込まれた液体クロマトグラフ1の概略構成図である。液体クロマトグラフ1は、分析装置部10とデータ処理部20を有する。分析装置部10は、移動相容器11、送液ポンプ12、オートインジェクタ13、カラム14、カラムオープン15、及び検出器16を有する。移動相容器11には移動相が貯留されており、この移動相が送液ポンプ12によってオートインジェクタ13、カラム14、検出器16の順に通過するよう送液される。カラム14はカラムオープン15に収容され、カラムオープン15が正常に動作している限り、一定の温度に維持される。検出器16では、カラム14を通過した各成分が検出され、その検出信号が分析用データとしてデータ処理部20に送信される。検出器16は分光光度計であり、一般的な液体クロマトグラフで広く用いられているものであるため、詳細な説明は省略する。

20

【0018】

送液ポンプ12とオートインジェクタ13の間の流路には、移動相の圧力を測定する圧力センサ19Aが設けられている。また、カラムオープン15の内部に、該内部の温度を測定するカラムオープン温度計19Bが設けられている。さらに、分析装置部10の外に、室温を測定する室温温度計19Cが設けられている。

【0019】

データ処理部20は、分析用データに関する処理を行う分析用データ保存処理部21、外部条件関連データに基づく処理を行う外部条件関連データ取得部22及び指標値算出部23、並びに分析用データ保存処理部21で処理された分析用データと指標値算出部23で算出された指標値を保存するデータ保存部24を有する。分析用データ保存処理部21では、検出器16の検出信号に対して後述のようにデータ保存部24に保存するための処理を行う。外部条件関連データ取得部22では、圧力センサ19A、カラムオープン温度計19B及び室温温度計19Cにより得られる外部条件関連データを収集し、指標値算出部23に送信する。指標値算出部23では、これらの外部条件関連データに対して後述の処理を行うことにより指標値を算出する。指標値算出部23には、指標値の算出の際に用いるデータを一時的に保存する一時データ保存部231が設けられている。

30

【0020】

また、データ処理部20には、指標値異常対策措置部25が設けられている。指標値異常対策措置部25は、指標値算出部23で算出された指標値を取得し、この指標値が所定の異常値の範囲にあるときに、警告音を発するものである。なお、警告音と共に、又はその代わりに、警告灯を発光させたり、異常が発生している旨を後述の表示部27に表示したりすることにより警告するようにしてもよい。あるいは、これら警告と共に、又はその代わりに、分析を停止する措置を取るようにしてよい。

40

【0021】

データ処理部20は上記各部の他に、該各部及び液体クロマトグラフ1を制御する制御部26、表示部(ディスプレイ)27、及びキーボードやマウスなどの入力部28を有する。

【0022】

50

上記構成のうち、圧力センサ 19 A、カラムオーブン温度計 19 B 及び室温温度計 19 C（外部条件測定手段）、外部条件関連データ取得部 22 及び指標値算出部 23（指標値算出手段）、データ保存部 24（指標値保存手段）、並びに指標値異常対策措置部 25を合わせたものにより、クロマトグラフ稼働状態監視装置 100 が構成されている。

【0023】

次に、液体クロマトグラフ 1 の動作を説明する。ここでは、試料の数が n_{max} であって、それらの試料に対する分析を順次行う場合について述べる。

移動相容器 11 内の移動相が送液ポンプ 12 によってオートインジェクタ 13 に継続的に送液されている状態において、オートインジェクタ 13 は試料を移動相に注入する。その際、試料は、1試料の全ての成分がカラム 14 を通過するのに十分な時間間隔を空けて、所定の時間毎に、合計 n_{max} 回注入される。これにより、注入される試料毎に、カラム 14 を通過する間に各成分が時間的に分離され、検出器 16 において、分析用データの信号が時間変化をもって得られる。本実施例では検出器 16 に分光光度計を用いていることから、1つの時刻（保持時間）の分析用データは、多数の波長に関するスペクトルが、波長毎にアナログ信号として得られる。これらアナログ信号は、分析用データ保存処理部 21 に送信される。分析用データ保存処理部 21 では、スペクトルのアナログ信号をデジタル信号に変換して数値化する。そして、1つの試料毎に、試料の識別情報、保持時間、及び各保持時間におけるスペクトルの数値化されたデータをデータ保存部 24 に保存する。

【0024】

上記のように検出器 16 で分析用データを取得している間、圧力センサ 19 A、カラムオーブン温度計 19 B 及び室温温度計 19 C ではそれぞれ、外部条件関連データである移動相の圧力、カラムオーブン内部の温度、及び室温が測定される。これら外部条件関連データは、所定の時間間隔で、1試料の分析毎に N 回、外部条件関連データ取得部 22 に送信される。これにより、外部条件関連データ取得部 22 では、 $n(1 \dots n_{max})$ 回目にオートインジェクタ 13 から注入された試料に対する分析（以下、「 n 回目の分析」とする）に関して N 回、時刻 $t_1 = t_1, t_2, \dots t_N$ において圧力 $P_n(t_i)$ 、カラムオーブン内部の温度 $Tc_n(t_i)$ 、及び室温 $Tr_n(t_i)$ という外部条件関連データが得られる。

$$P_n(t_i) = P_n(t_1), P_n(t_2), \dots P_n(t_N)$$

$$Tc_n(t_i) = Tc_n(t_1), Tc_n(t_2), \dots Tc_n(t_N)$$

$$Tr_n(t_i) = Tr_n(t_1), Tr_n(t_2), \dots Tr_n(t_N)$$

【0025】

こうして得られた外部条件関連データに基づいて、指標値算出部 23 では、以下のように n 回目の分析に対する指標値の算出を行う。ここで、一時データ保存部 231 には、 n 回目の分析よりも m 回前までの分析における外部条件関連データが一時的に保存されており、この指標値の算出には一時保存データを用いる。この指標値の一時保存データは、各データが保存された分析の m 回後の分析が終了した後に、消去されるか、又は新しい外部条件関連データが上書きされる。なお、以下の説明では圧力 $P_n(t_i)$ に基づく指標値の算出方法を示すが、カラムオーブン内部の温度 $Tc_n(t_i)$ 、及び室温 $Tr_n(t_i)$ の場合も同様である。

【0026】

(i) 外部条件関連データの差の最大値 R_n の算出（図 2 のフローチャート）

まず、 n 回目の分析が開始されると、指標値算出部 23 は初期値として $k=1, R_n=0$ を設定する（ステップ S1）。ここで k は、 n 回目の分析中に得られる圧力 $P_n(t_i)$ のデータの順番を示す。次いで、指標値算出部 23 は外部条件関連データ取得部 22 から圧力 $P_n(t_k)$ のデータが入力されるまで待機し（ステップ S2）、当該データが入力されれば、ステップ S3 に移る。

【0027】

一時データ保存部 231 には、前回、すなわち $(n-1)$ 回目の分析における圧力 $P_{n-1}(t_1) = P_{n-1}(t_1), P_{n-1}(t_2), \dots P_{n-1}(t_N)$ が保存されている。ステップ S3 では、指標値算出部 23 は一時データ保存部 231 より、 $(n-1)$ 回目の分析における k 番目（上記初期値の段階では 1 番目）の圧力のデータ $P_{n-1}(t_k)$ を取得する。そして、指標値算出部 23 は $R = |P_n(t_k) - P_{n-1}(t_k)|$ を算出する。

10

20

30

40

50

$|P_{n-1}(t_k)|$ を算出し(ステップS4)、Rの値が既存の R_n の値よりも大きければ(ステップS5)、 R_n の値をここで得られたRの値に置き換える(ステップS6)。

【0028】

また、指標値算出部23は、 $P_n(t_k)$ の値を一時データ保存部231に保存する(ステップS7)。なお、この操作はステップS2において $P_n(t_k)$ の値が得られた後の、どの段階で行ってもよい。こうして一時データ保存部231に保存された $P_n(t_k)$ の値は、(n+1)回目の分析における指標値の算出に用いられる。ここまでで、 $P_n(t_k)$ に関する処理が終了する。

【0029】

続いて、ステップS8においてkの値がNに達していない場合には、kの値を1増加させた(ステップS9)うえで、ステップS2に戻り、ステップS2～S7において $P_n(t_{k+1})$ に関する処理を行う。一方、ステップS8においてkの値がNに達した場合には、この時点における R_n が、n回目の分析における指標値である「差の最大値 R_n 」の値となる。ここで、指標値異常対策措置部25は、 R_n が異常値の範囲内にあるか否かを判定し(ステップS10)、異常値の範囲内にあれば、警報の発報、及び/又は分析の停止の措置を取る(ステップS11)。 R_n が異常値の範囲内になければ、指標値算出部23は、n回目の分析のデータと関連づけて、 R_n の値をデータ保存部24に保存する(ステップS12)。これにより、n回目の分析における一連の処理が完了する。

【0030】

なお、ここでは外部条件関連データ取得部22から圧力のデータ $P_n(t_k)$ が入力される度に $R=|P_n(t_k)-P_{n-1}(t_k)|$ を算出したが、全ての圧力のデータ $P_n(t_i)=P_n(t_1), P_n(t_2), \dots P_n(t_N)$ が入力された後に、各データ $P_n(t_i)$ における $R=|P_n(t_i)-P_{n-1}(t_i)|$ を算出し、それらRのうちの最大値を R_n と決定するようにしてもよい。

【0031】

(ii) 外部条件関連データの差の平均値 x_n の算出(図3のフローチャート)

外部条件関連データの差の平均値 x_n の算出の操作は、差の最大値 R_n の算出と共に操作を含むため、以下では共通の操作についてはその旨のみを記載する。まず、指標値算出部23は初期値として $k=1, R_{sum}=0$ を設定する(ステップS101)。ここで R_{sum} は、1番目からk番目までのRの値の和をとったものである。ステップS2～S4では上記同様の操作を行い、ステップS106に移る。ステップS106では、ステップS4で得られた $i=k$ におけるRの値を R_{sum} に加算することにより、新たな R_{sum} の値を得る。ステップS7～S9においても上記同様の操作を行う。ここで、ステップS8においてkがNに達したときは、ステップS2～S4、S106、S7までの一連の操作がN回繰り返されたこととなり、ステップS108において R_{sum} をNで除することにより、

【数4】

$$x_n = \frac{R_{sum}}{N} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |P_n(t_i) - P_{n-1}(t_i)|$$

が算出される。

【0032】

その後、指標値異常対策措置部25は、 x_n が異常値の範囲内にあるか否かを判定し(ステップS110)、異常値の範囲内にあれば上記同様の措置を取る(ステップS11)。 x_n が異常値の範囲内になければ、指標値算出部23は、n回目の分析のデータと関連づけて、 x_n の値をデータ保存部24に保存する(ステップS112)。これにより、n回目の分析における一連の処理が完了する。

【0033】

(iii) 外部条件関連データの類似度 S_n の算出(図4のフローチャート)

外部条件関連データの類似度 S_n の算出の操作も、差の最大値 R_n の算出と共に操作を含むため、以下では共通の操作についてはその旨のみを記載する。まず、指標値算出部23は初期値として $k=1, y1=0, y2=0$ を設定する(ステップS201)。y1及びy2については

10

20

30

40

50

後述する。ステップ S 2 及び S 3 では、差の最大値 R_n の算出と同様の操作を行い、ステップ S 206 に移る。ステップ S 206 では、k-1回目までに得られていた y_1 の値に、k回目における $P_n(t_k) \cdot P_{n-1}(t_k)$ を加算することにより、 y_1 の値を $\{y_1 + P_n(t_k) \cdot P_{n-1}(t_k)\}$ の値に置き換える。同様に、 y_2 の値を $\{y_2 + P_n^2(t_k)\}$ に置き換える。ステップ S 7 ~ S 9 では、差の最大値 R_n の算出と同様の操作を行う。ここで、ステップ S 8 において k が N に達したときには、ステップ S 2、S 3、S 206、S 7 までの一連の操作が N 回繰り返されたこととなり、ステップ S 206 において

【数 5】

$$y_1 = \sum_{i=1}^N P_n(t_i) \cdot P_{n-1}(t_i)$$

$$y_2 = \sum_{i=1}^N P_n^2(t_i)$$

10

の算出を行ったこととなる。

【0034】

次に、ステップ S 208 において、 y_1 及び y_2 を用いて、類似度 S_n を

【数 6】

$$S_n = \frac{\sum_{i=1}^N P_n(t_i) \cdot P_{n-1}(t_i)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N P_n^2(t_i)} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^N P_{n-1}^2(t_i)}} = \frac{y_1}{\sqrt{y_2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^N P_{n-1}^2(t_i)}}$$

20

により算出する。ここで、分母中の $P_{n-1}^2(t_i)$ に関する和は、一時データ保存部 231 に保存された $P_{n-1}(t_i)$ の値を用いて算出する。

【0035】

その後、指標値異常対策措置部 25 は、 S_n が異常値の範囲内にあるか否かを判定し（ステップ S 210）、異常値の範囲内にあれば上記同様の措置を取る（ステップ S 11）。 S_n が異常値の範囲内になければ、指標値算出部 23 は、n 回目の分析のデータと関連づけて、 S_n の値をデータ保存部 24 に保存する（ステップ S 212）。これにより、n 回目の分析における一連の処理が完了する。

30

【0036】

(iv) m 回の分析を通じた外部条件関連データの平均値 $P_{n-1,m}(t_k)$ の算出（図 5 のフローチャート）

平均値 $P_{n-1,m}(t_k)$ の算出の操作を図 5 で説明する。平均値 $P_{n-1,m}(t_k)$ を用いた指標値の算出は、(i) ~ (iii)（図 2 ~ 図 4）のステップ S 3 において、 $P_{n-1}(t_k)$ を $P_{n-1,m}(t_k)$ に置き換えればよいので、以下では $P_{n-1,m}(t_k)$ の算出の操作のみを記載する。まず、データ一時保存部 231 より、(n-m) 回目から (n-1) 回目の分析における k 番目の圧力データを取得する。（ステップ S 301）。

40

【0037】

ステップ S 302 において、

【数 7】

$$P_{n-1,m}(t_k) = \frac{1}{m} \sum_{j=n-m}^{n-1} P_j(t_k)$$

を計算する。

【0038】

その後、最大値 R_n 、差の平均値 x_n 、類似度 S_n の算出は、(i) ~ (iii)（図 2 ~ 図 4）の各ステップの処理に従う。これにより、n 回目の分析における一連の処理が完了する。

50

【0039】

以上のように、外部条件関連データの差の最大値 R_n 、差の平均値 x_n 、類似度 S_n 、及び m 回の分析を通じた外部条件関連データの平均値 $P_{n-1,m}(t_k)$ を用いた、 n 回目の分析における指標値が、 n 回目の分析のデータと関連づけてデータ保存部24に保存される。これらの指標値は、 n 回目の分析が正常に行われたことの証拠となるうえに、カラムの劣化等に起因した将来の異常の発生を予測するためのデータとして用いることもできる。

【0040】

なお、上記の説明では、(i)～(iii)の3つの操作を互いに独立に説明したが、実際には、これら3つの操作は同時並行で行うことができる。具体的には、まず、初期値の設定を行うステップS1、S101及びS201を同時並行で行い、次いで、(i)～(iii)に共通のステップS2及びS3を行い、その次に、(i)及び(ii)に共通のステップS4を行う((iii)は休止)。(i)のステップS5を行った後、ステップS6、S106及びS206を同時並行で行う。そして、(i)～(iii)に共通であるステップS7～S9を行う。その後は、(ii)のステップS108と(iii)のステップ208を同時並行で行い、次いでステップS10、S110及びS210を同時並行で行う。必要であれば(i)～(iii)に共通のステップS11を行う。最後に、S12、S112及びS212を同時並行で行う。

10

【0041】

本発明は、上記実施例には限定されない。

例えば、上記実施例では3種の指標値を算出して保存したが、これら3種のうちの1～2種を算出して保存するようにしてもよい。また、上記実施例では圧力センサ19Aを用いて移動相の圧力を測定したが、流量計を用いて移動相の流量を外部条件として測定してもよい。

20

上記実施例では指標値異常対策措置部25を用いたが、これは本発明に必須の構成ではない。

上記実施例ではクロマトグラフ稼働状態監視装置を液体クロマトグラフに組み込んだ例を示したが、ガスクロマトグラフに組み込んでもよい。

【符号の説明】

【0042】

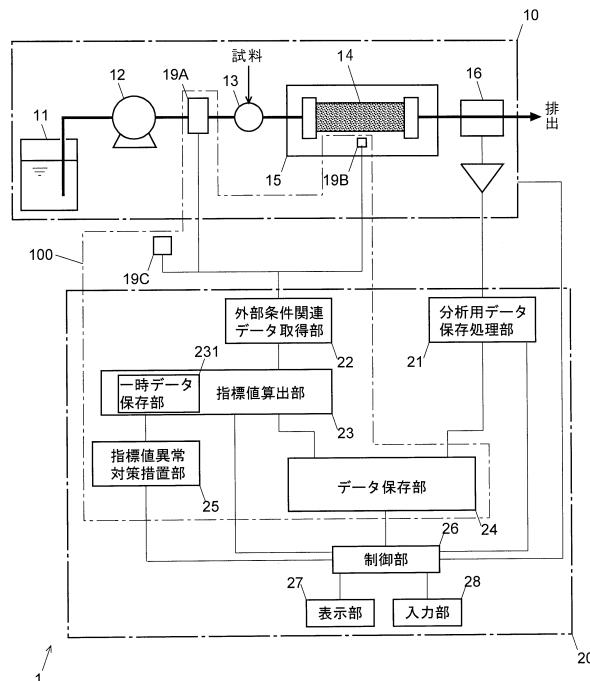
- 1 ... 液体クロマトグラフ
- 1 0 0 ... クロマトグラフ稼働状態監視装置
- 1 0 ... 分析装置部
- 1 1 ... 移動相容器
- 1 2 ... 送液ポンプ
- 1 3 ... オートインジェクタ
- 1 4 ... カラム
- 1 5 ... カラムオーブン
- 1 6 ... 検出器
- 1 9 A ... 圧力センサ
- 1 9 B ... カラムオーブン温度計
- 1 9 C ... 室温温度計
- 2 0 ... データ処理部
- 2 1 ... 分析用データ保存処理部
- 2 2 ... 外部条件関連データ取得部
- 2 3 ... 指標値算出部
- 2 3 1 ... 一時データ保存部
- 2 4 ... データ保存部
- 2 5 ... 指標値異常対策措置部
- 2 6 ... 制御部
- 2 7 ... 表示部
- 2 8 ... 入力部

30

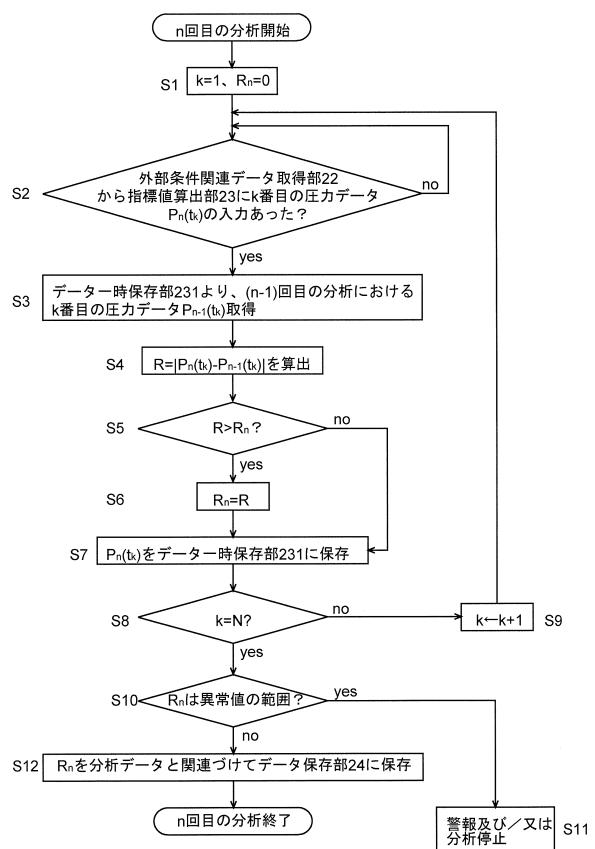
40

50

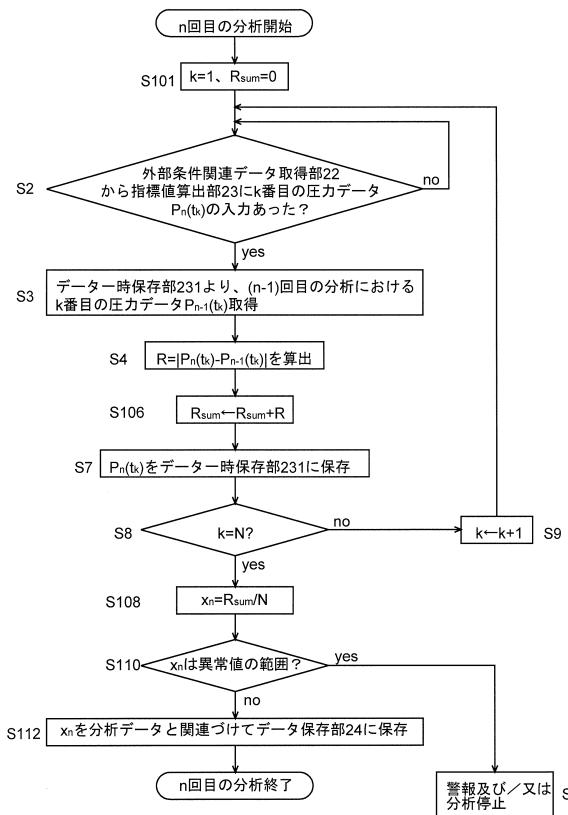
【図1】



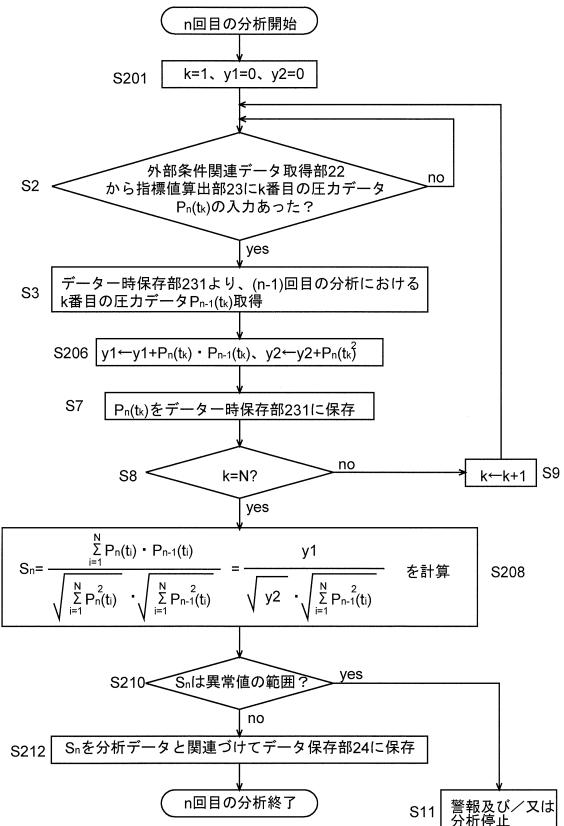
【図2】



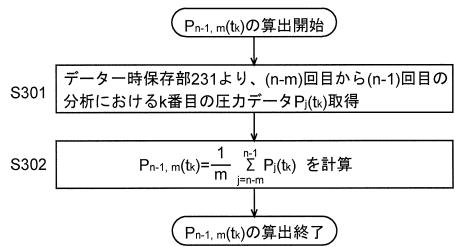
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開平10-274647(JP, A)
特開平01-161123(JP, A)
特開昭61-111425(JP, A)
特開2011-099764(JP, A)
特開2002-005940(JP, A)
国際公開第2013/080333(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 30/00 - 30/96