

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6989622号
(P6989622)

(45) 発行日 令和4年1月5日(2022.1.5)

(24) 登録日 令和3年12月6日(2021.12.6)

(51) Int.Cl.		F I	
GO 1 N 30/24	(2006.01)	GO 1 N 30/24	Z
GO 1 N 30/46	(2006.01)	GO 1 N 30/46	E
GO 1 N 30/26	(2006.01)	GO 1 N 30/26	M
GO 1 N 30/34	(2006.01)	GO 1 N 30/34	A
GO 1 N 30/86	(2006.01)	GO 1 N 30/86	Q

請求項の数 5 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2019-564333 (P2019-564333)
 (86) (22) 出願日 平成30年11月30日(2018.11.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2018/044165
 (87) 国際公開番号 W02019/138725
 (87) 国際公開日 令和1年7月18日(2019.7.18)
 審査請求日 令和3年2月2日(2021.2.2)
 (31) 優先権主張番号 特願2018-2849 (P2018-2849)
 (32) 優先日 平成30年1月11日(2018.1.11)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)

(73) 特許権者 501387839
 株式会社日立ハイテック
 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号
 (74) 代理人 110001829
 特許業務法人開知国際特許事務所
 (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ック内
 (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ック内

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

(57) 【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出装置と、この送出装置に接続され、試料を分析流路に導入する注入バルブと、この注入バルブの下流に接続され、上記試料を各成分に分離する分離カラムとを有するクロマトグラフを複数備えるマルチクロマトグラフ装置と、

上記マルチクロマトグラフ装置の上記注入バルブに試料を分注する少なくとも一つの試料分注機構と、

試料を分析する検出器と、

上記マルチクロマトグラフの上記分離カラムに接続され、複数の上記クロマトグラフのいずれかの上記分離カラムにより分離された試料を、上記分析流路を介して上記検出器に導入する流路切換バルブと、

上記複数の上記クロマトグラフ、上記試料分注機構、上記流路切換バルブ及び上記検出器の動作を制御する制御部と、

を備え、上記制御部は、上記複数のクロマトグラフのそれぞれの試料分析項目における上記検出器のデータ収集区間が、互いに重複せず、かつ、上記データ収集区間が互いに接近するように、上記試料の上記分析流路への導入動作を制御し、

上記複数のクロマトグラフは、グラジエント溶出法により上記分離カラムにて試料分離させるグラジエント分析を実行し、上記制御部は、上記グラジエント溶出法による試料分離時間を調整して、上記複数のクロマトグラフのそれぞれの試料分析項目における上記検出器のデータ収集区間が、互いに重複せず、かつ、上記データ収集区間が互いに接近する

ように、上記試料の上記分析流路への導入動作と上記グラジエント溶出法の開始時間とを制御す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。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の複数のクロマトグラフを有する分析装置において、

上記送出装置は液体を送出する送液装置であり、上記試料は液体であり、上記クロマトグラフは液体クロマトグラフであって、上記制御部は、上記試料の注入バルブへの分注動作と上記流路切換バルブによる上記検出器への試料の導入動作との間に待機時間を追加して、上記試料の上記分析流路への導入動作を制御す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。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の複数のクロマトグラフを有する分析装置において、

上記制御部は、上記グラジエント溶出法による試料分離時間を調整するとともに、上記試料の注入バルブへの分注動作と上記流路切換バルブによる上記検出器への試料の導入動作との間に待機時間を追加して、上記試料の上記分析流路への導入動作を制御す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。

【請求項 4】

移動相を分析流路に送出する送液装置と、この送出装置に接続され、液体試料を分析流路に導入する注入バルブと、この注入バルブの下流に接続され、上記試料を各成分に分離する分離カラムとを有する液体クロマトグラフを複数備えるマルチクロマトグラフ装置と

、
上記マルチクロマトグラフ装置の上記注入バルブに試料を分注する少なくとも一つの試料分注機構と、

液体試料を分析する検出器と、

上記マルチクロマトグラフ装置の上記分離カラムに接続され、上記マルチクロマトグラフ装置のいずれかの上記分離カラムにより分離された試料を、分析流路を介して上記検出器に導入する流路切換バルブと、

上記マルチクロマトグラフ装置、上記試料分注機構、上記流路切換バルブ及び上記検出器の動作を制御する制御部と、

を備え、上記試料の分析を行う分析区間は、基準時間の整数倍で分割され規格化されており、

複数の上記液体クロマトグラフは、グラジエント溶出法により上記分離カラムにて試料分離させるグラジエント分析を実行し、上記制御部は、上記グラジエント溶出法による試料分離時間を調整して、上記複数の上記液体クロマトグラフのそれぞれの試料分析項目における上記検出器のデータ収集区間が、互いに重複せず、かつ、上記データ収集区間が互いに接近するように、上記基準時間を追加して、上記試料の上記分析流路への導入動作と上記グラジエント溶出法の開始時間とを制御す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。

【請求項 5】

移動相を分析流路に送出する送液装置と、この送出装置に接続され、液体試料を分析流路に導入する注入バルブと、この注入バルブの下流に接続され、上記試料を各成分に分離する分離カラムとを有する液体クロマトグラフを複数備えるマルチクロマトグラフ装置と

、
上記マルチクロマトグラフ装置の上記注入バルブに試料を分注する少なくとも一つの試料分注機構と、

液体試料を分析する検出器と、

上記マルチクロマトグラフ装置の上記分離カラムに接続され、上記マルチクロマトグラフ装置のいずれかの上記分離カラムにより分離された試料を、分析流路を介して上記検出器に導入する流路切換バルブと、

上記マルチクロマトグラフ装置、上記試料分注機構、上記流路切換バルブ及び上記検出器の動作を制御する制御部と、

10

20

30

40

50

を備え、上記試料の分析を行う分析区間は、基準時間の整数倍で分割され規格化されており、

上記制御部は、上記複数の液体クロマトグラフのそれぞれの試料分析項目における上記検出器のデータ収集区間が、互いに重複せず、かつ、上記データ収集区間が互いに接近するように、上記注入バルブと上記流路切換バルブの動作に上記基準時間を追加して、上記試料の上記分析流路への導入動作を制御す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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、複数のクロマトグラフと検出器を組み合わせたクロマトグラフを有する分析装置に関する。

【背景技術】

【0002】

クロマトグラフは、試料を分離するカラムに送られる移動相に、測定対象となる成分を含む試料を加え、固定相で試料の成分分離を行い、異なる時間成分に分離された各成分を検出器にて検出し、試料の成分を特定する分析装置である。

【0003】

例えば、移動相に溶媒を用いた高性能液体クロマトグラフ（HPLC）では、送液装置が溶媒を高圧送液し、送液装置の下流に設置された試料注入部から分析流路に注入された試料が固定相を充填した分離カラムにて各成分に分離される。そして、紫外・可視吸光度計、蛍光光度計、質量分析計などの検出器を用いて検出し、成分が特定される。

【0004】

この場合、検出器は分析目的や試料に応じて適宜選択される。

【0005】

測定対象の質量情報を取得する質量分析計とクロマトグラフを組み合わせたクロマトグラフ質量分析装置は、クロマトグラフで測定試料から時間成分に分離された各成分を質量分析計に導入し質量情報を取得する分析装置である。このクロマトグラフ質量分析装置は、定性分析や定量分析を行うために広く用いられている。

【0006】

近年では、生体試料中の薬剤成分や代謝物、環境試料中の残留物を定量測定するためにクロマトグラフ質量分析装置を使用する機会が増えている。

【0007】

このようなクロマトグラフ質量分析装置は特定の分析条件を用いた連続分析用として使用されることが多く、分析装置として高い処理能力（スループット性能）が望まれる。

【0008】

しかしながら、従来のクロマトグラフ質量分析装置では、質量分析計のデータ収集時間に対しクロマトグラフにおける測定対象を分離する時間の方が長いため、質量分析計がデータを取得していない非稼働状態が多くスループット性能が低いという課題があった。

【0009】

そこで、特許文献1では、上記課題に対し、複数のクロマトグラフを1台の質量分析計に接続させ、各クロマトグラフで分離された測定対象試料を連続して質量分析計に導入することで質量分析計の稼働率を改善し、スループット性能を向上させたシステムが提案されている。

【0010】

このような複数のクロマトグラフを1台の質量分析計に接続したマルチクロマトグラム質量分析装置では、クロマトグラムで分離した試料の各成分を効率的に質量分析計へ導入することが重要になる。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

【特許文献 1】特許第 4 3 7 2 4 1 9 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 2 】

クロマトグラフ、例えば H P L C において、その分析工程は、カラムの平衡化、試料注入、試料の成分溶出、カラム洗浄で構成されるが、質量分析計のデータ収集工程は、試料の成分溶出工程の一定区間のみで実施される。

【 0 0 1 3 】

そのため、複数の H P L C を並列に接続したマルチ H P L C 質量分析装置では、質量分析計における分離された試料のデータ収集工程が重ならないように各 H P L C の分析開始タイミングをスケジューリングすることが重要になる。

10

【 0 0 1 4 】

しかしながら、H P L C を用いた分析法では、測定対象物質の優れた分離性能を得るために、カラムの種類や分析流量、移動相組成比の変化量（グラジエント変化量）、カラムの平衡化時間等の分析条件を分析種毎に最適化することが一般的である。このため、同一試料の分析では同じ分析条件で分析することが可能だが、測定対象が異なる場合では、分析条件だけではなく試料分離時間や全体の分析時間についても一樣になることはない。

【 0 0 1 5 】

よって、異なる分析時間または試料分離時間をもつ分析項目を複数サイクル繰り返すような分析を行う場合、単に、試料の質量分析計への導入タイミングが重ならないようにスケジューリングしただけでは、質量分析計の稼働率改善は期待できても分析装置の全稼働時間が長くなり、分析項目ごとのスループットが悪化するという問題が発生する場合がある。

20

【 0 0 1 6 】

また、前述の H P L C を用いた分析法の特徴から、分離成分の溶出タイミングを調整するために、流量やグラジエント変化量などの分析条件を変更することは、分離性能が悪化する原因となる可能性があるため困難である。

【 0 0 1 7 】

本発明の目的は、異なる分析時間または試料分離時間をもつ分析項目を複数サイクル繰り返すような分析を行う場合であっても、全体の稼働効率を向上可能な複数のクロマトグラフを有する分析装置を実現することである。

30

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 8 】

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。

【 0 0 1 9 】

複数のクロマトグラフを有する分析装置において、移動相を分析流路に送出する送出装置と、この送出装置に接続され、試料を分析流路に導入する注入バルブと、この注入バルブの下流に接続され、上記試料を各成分に分離する分離カラムとを有するクロマトグラフを複数備えるマルチクロマトグラフ装置と、上記マルチクロマトグラフの上記注入バルブに試料を分注する少なくとも一つの試料分注機構と、試料を分析する検出器と、上記マルチクロマトグラフの上記分離カラムに接続され、上記複数のクロマトグラフ装置のいずれかの上記分離カラムにより分離された試料を、上記分析流路を介して上記検出器に導入する流路切換バルブと、上記マルチクロマトグラフ、上記試料分注機構、上記流路切換バルブ及び上記検出器の動作を制御する制御部と、を備え、上記制御部は、上記複数のクロマトグラフのそれぞれの試料分析項目における上記検出器のデータ収集区間が、互いに重複せず、かつ、上記データ収集区間が互いに接近するように、上記試料の上記分析流路への導入動作を制御する。

40

【 0 0 2 0 】

また、本発明は次のように構成される。

50

【0021】

複数のクロマトグラフを有する分析装置において、移動相を分析流路に送出する送液装置と、この送出装置に接続され、液体試料を分析流路に導入する注入バルブと、この注入バルブの下流に接続され、上記試料を各成分に分離する分離カラムとを有する液体クロマトグラフを複数備えるマルチクロマトグラフ装置と、上記マルチクロマトグラフの上記注入バルブに試料を分注する少なくとも一つの試料分注機構と、液体試料を分析する検出器と、上記マルチクロマトグラフの上記分離カラムに接続され、上記複数のクロマトグラフ装置のいずれかの上記分離カラムにより分離された試料を上記検出器に導入する流路切換バルブと、上記マルチクロマトグラフ、上記試料分注機構、上記流路切換バルブ及び上記検出器の動作を制御する制御部と、を備え、上記試料の分析を行う分析区間は、基準時間の整数倍で分割され規格化されている。

10

【発明の効果】

【0022】

本発明によれば、異なる分析時間または試料分離時間をもつ分析項目を複数サイクル繰り返すような分析を行う場合であっても、全体の稼働効率を向上可能な複数のクロマトグラフを有する分析装置を実現することができる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】本発明1が適用されるマルチHPLC質量分析装置の概念を示す図である。

【図2】液体クロマトグラムの測定データの概念図である。

20

【図3】実施例1におけるマルチHPLC質量分析装置で分析される項目のスケジューリングプロセス例を示す動作フローチャートである。

【図4A】実施例1における各分析項目の連続分析のタイムチャート及び実施例1が適用されない場合の各分析項目の連続分析のタイムチャートを示す図である。

【図4B】実施例1における各分析項目の連続分析のタイムチャート及び実施例1が適用されない場合の各分析項目の連続分析のタイムチャートを示す図である。

【図5】実施例2における液体クロマトグラムの分析区間を規格化した測定データ概念図である。

【図6】実施例2におけるマルチHPLC質量分析装置で分析される規格化された各分析項目のスケジューリングプロセス例を示す図である。

30

【図7A】実施例2における分析時間が規格化された各分析項目の連続分析のタイムチャート例を示す図である。

【図7B】実施例2における分析時間が規格化された各分析項目の連続分析のタイムチャート例を示す図である。

【図7C】実施例2における分析時間が規格化された各分析項目の連続分析のタイムチャート例を示す図である。

【図8】実施例3におけるグラジエント溶出法を用いて実施した分析における溶媒の混合比率の変化と待機時間の追加によるグラジエントカーブの変更概略を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

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。

40

【0025】

なお、本発明は以下に説明する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。

【0026】

また、本発明の実施例ではクロマトグラフとしてHPLCを用いて記載しているが、その他のクロマトグラフ、例えばガスクロマトグラフ(GC)を用いたGC質量分析装置についても試料導入タイミングを調整することで本発明は適用可能である。

【0027】

また、HPLCの検出器として質量分析計を使用したHPLC質量分析装置について記

50

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。

【実施例】

【0028】

(実施例1)

図1は、本発明の実施例1が適用されるマルチHPLC質量分析装置の概念図であり、図2は液体クロマトグラム装置の測定データの概念図である。そして、図3は、実施例1におけるマルチHPLC質量分析装置で分析される項目のスケジューリングプロセス例を示す動作フローチャートであり、図4は実施例1における各分析項目の連続分析のタイムチャート及び実施例1が適用されない場合の各分析項目の連続分析のタイムチャートを示す図である。

10

【0029】

図1に示すように、マルチHPLC分析装置は、HPLCシステム(クロマトグラフ)102と、HPLCシステム106と、HPLCシステム110と、HPLCシステム102に試料を分注する試料分注機構(Sampler)114と、流路切り換えバルブ115と、検出器(Detector)116と、HPLCシステム102、試料分注機構114、流路切換バルブ115及び検出器116を制御する制御部(Controller)101とを備える。

【0030】

HPLCシステム102は、移動相となる溶媒を分析流路に高圧送液する送液装置(Pump、ポンプ)103と、送液装置103に接続され試料を分析流路へ導入する注入バルブ104と、注入バルブ104の下流に接続され、注入バルブ104から分析流路を介して試料が供給され、供給された試料を各成分に分離する分離カラム(Column)105とを有する。

20

【0031】

また、HPLCシステム106は、HPLCシステム102と同様な構成となっており、移動相となる溶媒を高圧送液する送液装置(Pump、ポンプ)107と、送液装置107に接続され、試料を分析流路へ導入する注入バルブ108と、注入バルブ108の下流に接続され、試料を各成分に分離する分離カラム(Column)109とを有する。

【0032】

また、HPLCシステム110も、HPLCシステム102と同様な構成となっており、移動相となる溶媒を高圧送液する送液装置(Pump、ポンプ)111と、送液装置111と接続され、試料を分析流路へ導入する注入バルブ112と、注入バルブ112の下流に接続され、試料を各成分に分離する分離カラム(Column)113とを有する。

30

【0033】

HPLCシステム102の分離カラム105、HPLCシステム106の分離カラム109及びHPLCシステム110の分離カラム113は、流路切換バルブ115を介して1つの検出器(質量分析装置)116に並列接続されている。

【0034】

試料分注機構(サンプラー)114はHPLCシステム102、106、110の分析流路に接続した注入バルブ104、108、112へ試料を分注する。流路切換バルブ115により試料が検出器116に導入される。

40

【0035】

図1には、1つの試料分注機構114を示したが、試料分注機構114は複数であってもよい。

【0036】

また、図1には、1つの流路切換バルブ115を示したが、流路切換バルブ115は、複数であってもよい。

【0037】

HPLCシステム102、106及び110を備える装置をマルチクロマトグラフ装置

50

とする。

【0038】

図2に示したグラフの横軸は時間を示し、縦軸は信号強度を示している。図2において、試料分注装置114の試料分注動作区間201は、試料の注入バルブ104、108、112のいずれかへの導入動作202と、注入バルブ104、108、112のいずれかが分離カラム105、109、113のいずれかへの分析流路へ接続するために切り換え動作203がある。

【0039】

マルチHPLCシステム102、106、110の制御部101は試料が分析流路に導入されたと同時に、分析開始点204から分析工程を開始し、分離された測定対象成分のピーク205を含むデータ収集区間206のみを検出器116に導入するように流路切換バルブ115を切り換えて、検出器116にてデータ収集を実施する。

10

【0040】

このとき、移動相の濃度比を変更しながら成分を分離するグラジエント溶出法が用いられる場合、試料が導入された後にグラジエント溶出が開始されるのが一般的である。

【0041】

図2において、目的成分を検出器116に導入したHPLCシステム102、106、110は、分離カラム105、109、113の洗浄および平衡化の工程207を経て、次の試料導入に備える。

【0042】

マルチHPLCシステムにおいて、制御部101はデータ収集区間206が検出器116に導入され、検出器116にてデータ収集される時間が複数のHPLCシステム102、106、110間で重ならないように調整する。

20

【0043】

実施例1は、複数のHPLCシステム102、106、110が流路切換バルブ115を介して1つの質量分析計116に接続されたマルチHPLC質量分析装置において、測定対象試料が試料分注機構114により注入バルブ104、108、112に導入されてから試料を分析流路に導入させるために注入バルブ104、108、112が切り換わるまでの待機時間を調整することで、最適な分析項目のスケジューリングを実現する例である。

30

【0044】

図3に示した動作フローチャートは、複数のHPLCシステム102、106、110で分離された測定対象成分が検出器である質量分析装置116に導入されてデータ収集される際に、データ収集タイミングが重ならず、かつ、スループット性能が低減しないように、分析流路への試料導入タイミングを調整するためのプロセス例である。

【0045】

図3において、マルチHPLC質量分析装置では、分析要求S301が入ると各分析項目のスケジューリングを開始する(ステップS302)。

【0046】

スケジューリング第1段階として、制御部101は分析要求に従い各分析項目の分析順番を決定する(ステップS303)。

40

【0047】

次に、ステップS304では、スケジューリングに必要な各分析項目の分注動作時間、分注開始時間、導入開始時間、分析時間、データ収集時間情報が抽出される。

【0048】

ステップS304にて抽出された情報をもとにステップS305において、各分析項目の分析開始から質量分析計116によるデータ収集開始までに要する時間(t_{s_a})を算出する。

【0049】

i 番目の時間 $t_{s_a}(i)$ が $i-1$ 番目 $t_{s_a}(i-1)$ の時間よりも小さいとき、 i

50

番目のデータ収集開始時にひとつ前の $i - 1$ 番目のデータ収集は終わっていない状態が発生する可能性があるため、ステップ S 3 0 6 では試料を分析流路へ導入するタイミングを調整するために必要な i 番目の $t_{s a}(i)$ と $i - 1$ 番目 $t_{s a}(i - 1)$ の差分を算出する。

【 0 0 5 0 】

ステップ S 3 0 6 での算出結果が正であった場合は、ステップ S 3 0 8 に進む。

【 0 0 5 1 】

ステップ S 3 0 6 での算出結果が負であった場合には、 i 番目の分析において、試料分注後から注入バルブ 1 0 4、1 0 8 または 1 1 2 を切り換えて試料を分析流路に導入するまでの間に待機時間 (t_w) を追加する (ステップ S 3 0 7)。

10

【 0 0 5 2 】

ステップ S 3 0 6、S 3 0 7 のプロセスが終了後に、制御部 1 0 1 は分析項目の分析時間に応じて、質量分析計 1 1 6 の空き時間にデータ収集時間の割り当てを実行する (ステップ S 3 0 8)。

【 0 0 5 3 】

質量分析計 1 1 6 のデータ収集時間を割り当てる際は、質量分析計 1 1 6 の空き時間が極力少なくなるように割り当てるのが望ましい。

【 0 0 5 4 】

ステップ S 3 0 8 にて、データ収集時間の割り当てが終了した後、ステップ S 3 0 3 にて決定した分析順番に対して試料分注機構 1 1 4 の分注順番が一致しているか否かを確認する (ステップ S 3 0 9)。

20

【 0 0 5 5 】

ステップ S 3 0 9 において、決定した分析順番に対して試料分注機構 1 1 4 の分注順番が一致していない場合、つまり、分析時間の長さにより分注順番が変わってしまった場合は、分注順番と分析順番が一致するようにデータ収集時間の再割り当てを実行する (ステップ S 3 1 0)。そして、ステップ S 3 0 9 に戻る。

【 0 0 5 6 】

ステップ S 3 0 9 において、決定した分析順番に対して試料分注機構 1 1 4 の分注順番が一致している場合は、ステップ S 3 1 1 に進む。

【 0 0 5 7 】

ステップ S 3 1 1 において、制御部 1 0 1 は各分析項目の分注区間が重複していないかを確認する。ステップ S 3 1 1 において、重複する分析が存在する場合は、データ収集時間の再割り当てを実行する (ステップ S 3 1 2)。

30

【 0 0 5 8 】

ステップ S 3 1 1 において、重複する分析が存在しない場合は、スケジューリング終了となる (ステップ S 3 1 3)。

【 0 0 5 9 】

上述したように、ステップ S 3 0 1 において、分析要求後、ステップ S 3 0 2 から S 3 1 1 のプロセスを経てスケジューリング作業が終了される (ステップ S 3 1 3)。

【 0 0 6 0 】

図 4 A は、異なる分析時間をもつ分析項目 A ~ C の各分析のタイムチャートの概略を示している。

40

【 0 0 6 1 】

図 4 A において、タイムチャートは、試料分注動作区間 2 0 1 と分析区間 4 0 2 とで構成され、試料分注動作区間 2 0 1 は、試料の注入バルブ 1 0 4、1 0 8、1 1 2 への分注動作 2 0 2、試料の分析流路への導入 2 0 3 を含み、分析区間 4 0 2 は、分離した成分のデータ収集区間 2 0 6 の情報を含んでいる。

【 0 0 6 2 】

そして、図 4 A に示した例では、分析項目 C の分析区間 4 0 2 が最も長く、分析項目 B の分析区間 4 0 2 が最も短い。

50

【 0 0 6 3 】

図 4 B の (b) は、本発明とは異なる例であり、本発明との比較のための図である。図 4 B の (b) は、単に、各分析項目 A、B 及び C の分注動作区間 2 0 1 とデータ収集区間 2 0 6 が重複しないようにスケジューリングした例を示している。

【 0 0 6 4 】

これに対して、図 4 B の (c) は、本発明の実施例 1 を適用した場合の例であり、スケジューリングする際に待機区間 4 0 6 を設けて最適化した例を示している。

【 0 0 6 5 】

図 4 B の (b) に示した例において、第 1 回目における分析項目 A (i t e m A) に続く分析項目 B においては、先の分析項目 A におけるデータ収集区間の次に分析項目 B のデータ収集区間を実行しなければならない関係上、図示のようなスケジュールとなる。

10

【 0 0 6 6 】

次に、分析項目 C においては、先の分析項目 B のデータ収集区間の後に、分析項目 C のデータ収集区間を設定し、かつ、分析項目 B の試料の注入バルブへの分注動作 2 0 2 の後に、分析項目 C の試料の注入バルブへの分注動作 2 0 2 を実行するように設定する必要がある。分析項目 C は、分析項目 B より全体の分析時間が長いことから、分析項目 B のデータ収集区間終了後、ある期間をおいて分析項目 C のデータ収集を開始しなければならない。

【 0 0 6 7 】

第 2 回目における、分析項目 A の動作は、前回の分析項目 C の次に実行されるが、分析項目 A の全体の分析時間は、分析項目 C の全体の分析時間より短く、データ収集区間を分析項目 C の終了直後に開始しても、分析項目 A の分注動作 2 0 2 は、分析項目 C の分注動作 2 0 2 の後となる。第 2 回目における分析項目 B については、第 1 回目と同様にして、実行の設定を行うことができる。

20

【 0 0 6 8 】

第 2 回目における分析項目 C は、第 1 回目の設定と同様に、分析項目 B より全体の分析時間が長いことから、分析項目 B のデータ収集区間終了後、ある期間をおいて分析項目 C のデータ収集を開始しなければならない。

【 0 0 6 9 】

この結果、分析項目 B と C とにおける全体の分析時間の長短の関係から分析項目 B のデータ収集区間と、分析項目 C のデータ収集区間との間に、時間を置かねばならず、2 回繰り返して分析を行うスケジュールでは、全体として時間 T b が必要である。

30

【 0 0 7 0 】

これに対して、図 4 B の (c) に示した実施例 1 におけるスケジューリングにおいては、最も長い分析時間の分析項目 C の直前に実行する分析項目 B ' の分注動作 2 0 2 と試料の分析流路への導入 2 0 3 との間に待機区間 4 0 6 を設け、試料の分析流路への導入 2 0 3 は、分析項目 A のデータ収集区間 2 0 6 の直前としたままで、分注動作 2 0 2 を分析項目 A の試料分注動作区間 2 0 1 より後の早期に開始している。

【 0 0 7 1 】

これによって、分析項目 C の試料分注動作区間 2 0 1 を、早期に開始するように調整した分析項目 B ' の試料分析動作区間 2 0 1 の直後まで、早期に開始するように分析項目 C の分析時間を移動することができる。

40

【 0 0 7 2 】

そして、第 2 回目の分析項目 A については、第 1 回目の分析項目 C が早期に開始された時間分だけ早期に開始することができる。第 2 回目の分析項目 C については、第 2 回目の分析項目 B ' に第 1 回目と同様に待機区間 4 0 6 を設けることにより、早期に開始することができる。

【 0 0 7 3 】

よって、図 4 B の (c) の実施例 1 によるスケジューリングにおける全体処理時間 T c は、本発明とは異なる図 4 B の (b) によるスケジューリングにおける全体処理時間 T b

50

より短縮することが可能となる。

【0074】

つまり、実施例1によれば、分析項目B'の分注動作202から試料を導入203の間に待機区間406を設けることで、質量分析計でのデータ収集区間をずらすと同時に、分析項目B'の試料分注区間の終了と同時に分析項目Cの分注を開始することで、検出器116のデータ収集区間が適切に互いに接近させることにより、全体のデータ収集区間の時間を短縮し、分析項目A、B'、Cを効率的に実施することを可能にしている。

【0075】

待機時間406の算出及び複数の分析項目の試料分注動作等のスケジューリング及びその実行は、制御部101の制御動作によって実行される。

10

【0076】

以上のように、本発明の実施例1によれば、異なる分析時間または試料分離時間をもつ分析項目を複数サイクル繰り返すような分析を行う場合であっても、全体の稼働効率を向上可能な複数のクロマトグラフを有する分析装置を実現することができる。

【0077】

(実施例2)

次に、実施例2について説明する。

【0078】

実施例2は、複数のHPLCシステムが流路切換バルブを介して1つの質量分析計に接続されたマルチHPLC質量分析装置において、分析項目の分析区間があるひとつの基準時間の整数倍で規格化されている例である。

20

【0079】

実施例2について、図5～図7A、図7B、図7Cを参照して説明する。図5は実施例2における液体クロマトグラムの分析区間を規格化した測定データ概念図、図6は実施例2におけるマルチHPLC質量分析装置で分析される規格化された各分析項目のスケジューリングプロセス例を示す図、図7A、図7B、図7Cは実施例2における分析時間が規格化された各分析項目の連続分析のタイムチャート例を示す図である。全体構成は、図1に示した例と同様となっているので、図示及び詳細な説明は省略する。

【0080】

また、実施例2は、分析区間が規格化された分析条件を用いる場合、試料が試料分注機構114により注入バルブ104、108、112に導入されてから試料を分析流路に導入させるために注入バルブ104、108、112が切り換えるまでのサイクル数を調整することで、より簡便なプロセスで最適な分析項目のスケジューリングを実現することが可能になる例である。

30

【0081】

図5において、注入バルブ101、108、112への分注動作504と分析流路への導入505を含む試料分注動作区間502と規格化された分析区間503とで構成されており、データ収集区間507は測定対象成分ピーク501を含む規格化された時間範囲で定義される。規格化された分析区間503は、基準時間506で分割されている。図5に示した例では、分析区間503は、3つの基準時間506で分割されている。

40

【0082】

図6は、実施例2の動作フローチャートである。図6に示した例は、規格化された分析条件を用いて、マルチHPLCシステムで分離された測定対象成分を検出器である質量分析装置に導入しデータ収集される際に、データ収集タイミングが重ならず、かつ、スループット性能が低減しないように、分析流路への試料導入タイミングを調整するためのプロセス例である。

【0083】

図6において、分析要求が入り(ステップS601)、各分析項目のスケジューリングが開始されると(ステップS602)、制御部101はスケジューリングの第1段階として分析要求に従い各分析項目の分析順番を決定する(ステップS603)。

50

【 0 0 8 4 】

ステップ S 6 0 4 では、スケジューリングに必要な各分析項目の分注動作区間 5 0 4、導入開始時間 5 0 5、データ収集区間 5 0 7、分析サイクル数に関わる情報が抽出される。ステップ S 6 0 4 にて抽出された情報をもとに各分析項目の分析サイクル数を比較し、最も長い分析数のサイクル数と同じサイクル数になるように各分析項目の分析サイクル数の差分を算出する（ステップ S 6 0 5）。

【 0 0 8 5 】

算出された差分サイクル数を、分注動作 5 0 4 から分析流路への試料導入 5 0 5 までの待機サイクルとして分注区間後に追加する（ステップ S 6 0 6）。

【 0 0 8 6 】

ステップ S 6 0 6 までのプロセス終了後に、制御部 1 0 1 は分析項目の実施順番とデータ収集区間 5 0 7 に応じて、質量分析計 1 1 6 の空き時間にデータ収集時間の割り当てを実行する（ステップ S 6 0 7）。

【 0 0 8 7 】

質量分析計 1 1 6 のデータ収集区間 5 0 7 を割り当てる際は、質量分析計 1 1 6 の空き時間が極力少なくなるように割り当てるのが望ましい。

【 0 0 8 8 】

ステップ S 6 0 7 のプロセス終了後に、制御部 1 0 1 は各分析項目の分注動作区間 5 0 2 が重複していないかを確認し（ステップ S 6 0 8）、重複する分析が存在する場合は、データ収集区間（データ収集時間）5 0 7 の再割り当てを実行する（ステップ S 6 0 9）。

【 0 0 8 9 】

ステップ S 6 0 3 ~ S 6 0 9 のプロセスを経てスケジューリング作業を終了させる（ステップ S 6 1 0）。

【 0 0 9 0 】

図 7 A は、異なる分析時間をもつ分析項目 A ~ C について規格化された各分析のタイムチャートの概略図を示している。

【 0 0 9 1 】

図 7 A に示したタイムチャートは、試料分注動作区間 5 0 2 と規格化された分析区間 5 0 3 で構成され、試料の注入バルブへの分注動作 5 0 4、試料の分析流路への導入 5 0 5、分離した成分のデータ収集区間 5 0 7 の情報を含んでいる。

【 0 0 9 2 】

図 7 A に示した例では、分析項目 C の分析区間 5 0 3 の規格化された基準時間 5 0 6 の単位数は 5 で最も長く、分析項目 B の分析区間 5 0 3 の規格化された基準時間 5 0 6 の単位数（分析サイクル数）は 3 で最も短い。分析項目 A の分析区間 5 0 3 の規格化された基準時間 5 0 6 の単位数は 4 である。

【 0 0 9 3 】

図 7 B は、図 7 A で示した各分析項目について、最も分析サイクル数が多い（分析区間 5 0 3 が長い）分析項目 C に合わせて分析サイクル数を調整した概略図である。

【 0 0 9 4 】

ここで、分析項目 A' と B' は、分析サイクル数が分析項目 C と同じサイクル数である 5 となるように、分注区間 5 0 2 の終了後に試料導入開始 5 0 5 までの間に基準時間 5 0 6 が追加され、待機サイクル 7 0 6 が設定されている。つまり、分析項目 A' は、一つの基準時間 5 0 6 が追加されて待機時間 7 0 6 が形成され、分析項目 B' は、二つの基準時間 5 0 6 が追加されて待機時間 7 0 6 が形成されている。

【 0 0 9 5 】

図 7 C の (b) は、本発明とは異なる例であり、本発明との比較のための図である。図 7 C の (b) は、分析区間 5 0 3 を基準時間 5 0 6 で単に分割し、分析項目 A、B 及び C は、分析区間 5 0 3 が互いに異なっており、長短関係は調整されていない。そして、各分析項目 A、B 及び C の分注動作区間 5 0 2 とデータ収集区間 5 0 7 とが重複しないように

10

20

30

40

50

スケジュールリングした例を示している。

【0096】

これに対して、図7Cの(c)に示した実施例2におけるスケジュールリングにおいては、分析項目A'の分注動作504と試料の分析流路への導入505との間に一つの基準時間506からなる待機区間706を設け、最も長い分析時間の分析項目Cの直前に実行する分析項目B'の分注動作504と試料の分析流路への導入505との間に二つの基準時間506からなる待機区間706を設けている。

【0097】

図7Cの(c)に示した例では、最も長い分析時間の分析項目Cの直前に実行する分析項目B'の分注動作504と試料の分析流路への導入505との間に待機区間706を設け、試料の分析流路への導入505は、分析項目A'のデータ収集区間507の直前としたままで、分注動作504を分析項目A'の試料分注動作区間502より後の早期に開始している。

10

【0098】

これによって、分析項目Cの試料分注動作区間502を、早期に開始するように調整した分析項目B'の試料分析動作区間502の直後まで、早期に開始するように分析項目Cの分析区間503を移動することができる。

【0099】

そして、第2回目の分析項目A'については、第1回目の分析項目Cが早期に開始された時間分だけ早期に開始することができる。第2回目の分析項目Cについては、第2回目の分析項目B'に第1回目と同様に待機区間706を設けることにより、早期に開始することができる。

20

【0100】

よって、図7Cの(c)の実施例2によるスケジュールリングにおける全体処理時間Teは、本発明とは異なる図7Cの(b)によるスケジュールリングにおける全体処理時間Tdより短縮することが可能となる。

【0101】

実施例2においても、実施例1と同様な効果を得ることができる。実施例2においては、複数の分析項目A、B、Cの分析区間503を基準時間506で分割し、待機時間706を追加して、分析区間503が互いに等しい、複数の分析項目A'、B'、Cとした上で、スケジュールリングを行っているため、スケジュールリングを容易に実行することができるという効果がある。

30

【0102】

(実施例3)

次に、実施例3について説明する。

【0103】

実施例3は、本発明における複数のHPLCシステム102、106、110が流路切替バルブ115を介して、検出器116である一つの質量分析計に接続されたマルチHPLC質量分析装置において、測定対象試料を分離手法としてグラジエント溶出法を実行して成分分離する例に適用した例である。

40

【0104】

実施例3においては、実施例1及び実施例2で示した測定試料の分析流路への導入タイミングを調整する代わりに、測定対象試料を分析流路に導入されてから、グラジエント溶出を開始するまでの時間を調整することで、最適な分析項目のスケジュールリングを実現する例である。

【0105】

グラジエント溶出法では、測定対象試料をカラムに固定化させる溶媒と、カラムから分離させる溶媒との濃度比を変化させることで、固定相であるカラムと移動相である溶媒との間の親和性を調整することで成分分離を実現させる。

【0106】

50

一般的に、グラジエント溶出法では分離開始と共にグラジエント溶出を開始するが、試料を固定する溶媒を送液し続けるとカラムから測定対象成分が分離・溶出しない。

【0107】

この特性を利用し、分析開始からグラジエント溶出開始の間に試料固定時に使用した溶媒の送液を続けるグラジエント待機時間を設けることで溶出時間を調整することができる。

【0108】

実施例3で示すスケジューリングの調整に必要な待機時間は、実施例1の図3及び実施例2の図6で示したプロセスと同様のプロセスで、試料導入までの待機時間ではなくグラジエント溶出開始までの待機時間として算出される。

10

【0109】

図8は、実施例3におけるグラジエント溶出法を用いて実施した分析における溶媒の混合比率の変化と待機時間の追加によるグラジエントカーブの変更概略を示す図である。

【0110】

図8において、実施例3による分析プロセスは、試料導入機構による注入バルブ104、108、112への試料分注802および分析流路への導入803を有する試料分注プロセス（試料分注区間）801と、試料分注後に開始される試料分析プロセスとで構成され、グラジエント溶出は分析開始後の任意の時間から開始される。

【0111】

分析区間に算出された待機時間808を追加することで、グラジエント溶出の開始時間を再設定し、従来技術におけるグラジエントカーブ804（破線で示す）から再設定後のグラジエントカーブ806（実線で示す）まで変更することが可能になり、再設定前の試料の溶出時間805から、調整された溶出時間807まで変更（調整）される。

20

【0112】

これにより、質量分析計116におけるデータ収集区間809を任意の時間に設定させることが可能になり、制御部101は、複数の分析項目について質量分析計の空き時間に合わせたスケジューリングを実行することができる。

【0113】

また、実施例1または実施例2と同様に、複数の分析項目に対する待機時間を追加し、スケジューリングを行うこともできる。つまり、上述のように溶出時間を調整して、分析処理時間を短縮するのみならず、待機時間を追加して、さらに、分析処理時間を短縮することができる。

30

【0114】

実施例3においても、グラジエント溶出方法の特性を利用し、実施例1と同様な効果を得ることができる他、上述のような効果を得ることができる。

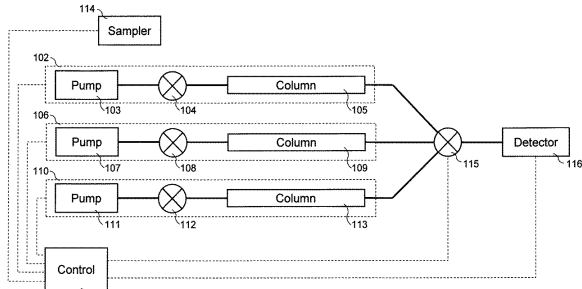
【符号の説明】

【0115】

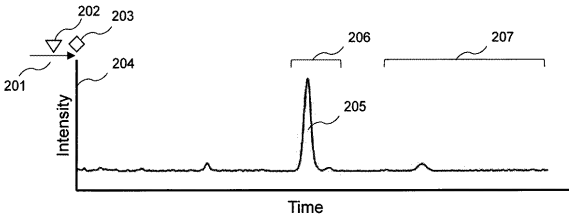
101・・・制御部、102、106、110・・・HPLCシステム、103、107、111・・・送液装置（ポンプ）、104、108、112・・・注入バルブ、105、109、113・・・分離カラム、114・・・試料分注機構（サンプラー）、115・・・流路切換バルブ、116・・・検出器、201、502、801・・・試料分注動作区間、202、504、802・・・注入バルブへの分注動作、203、505、803・・・分析流路への導入、204・・・分析開始点、206、507、809・・・データ収集区間、207・・・カラムの洗浄および平衡化工程、402、503・・・分析区間、406、706、808・・・待機区間、506・・・基準時間、806・・・グラジエントカーブ、807・・・試料の溶出時間

40

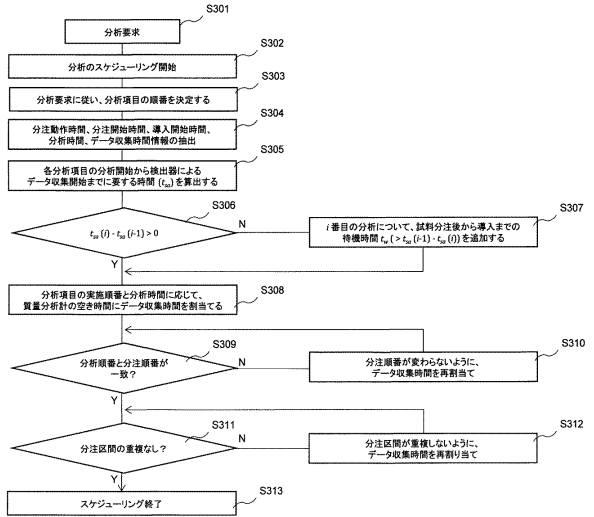
【図1】



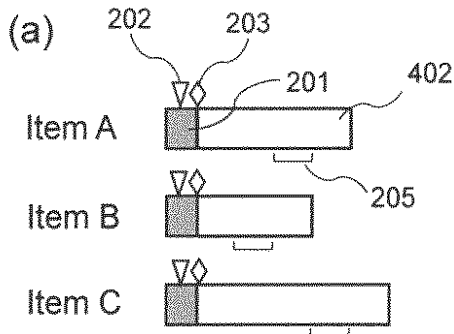
【図2】



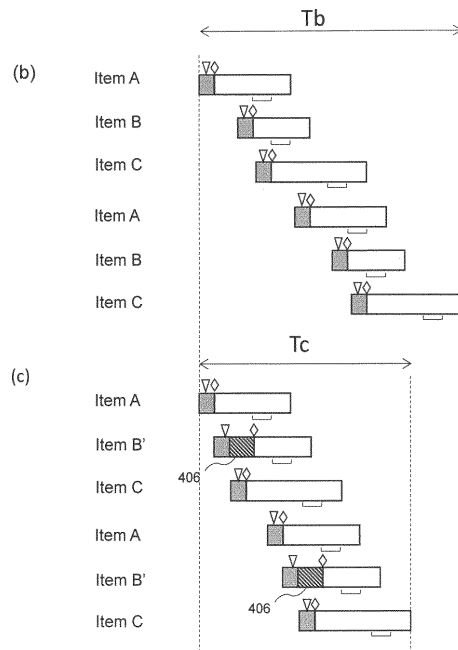
【図3】



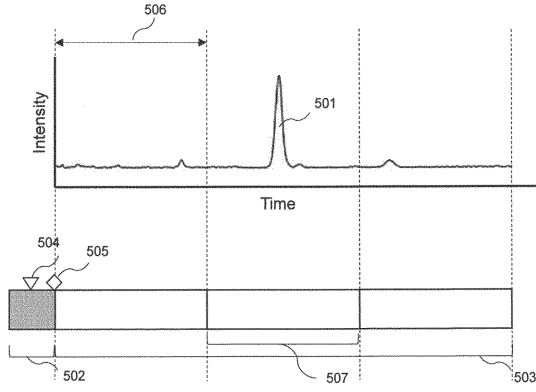
【図4A】



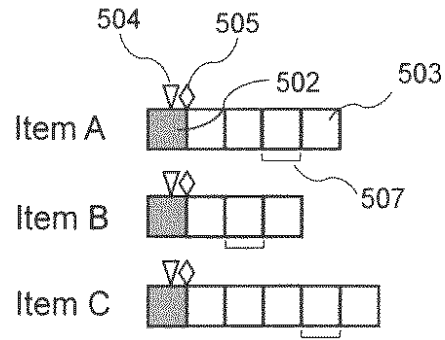
【図4B】



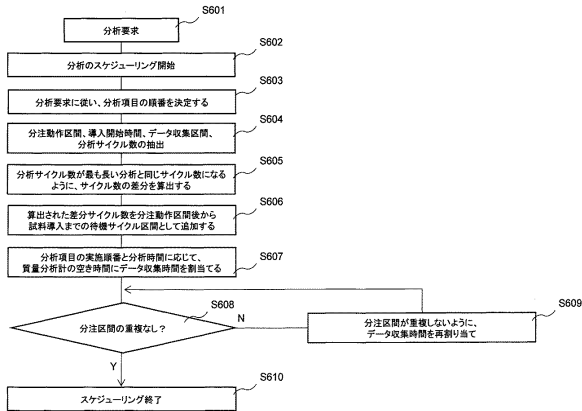
【図5】



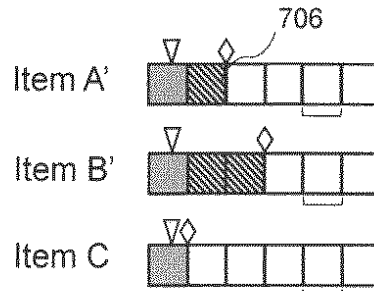
【図7A】



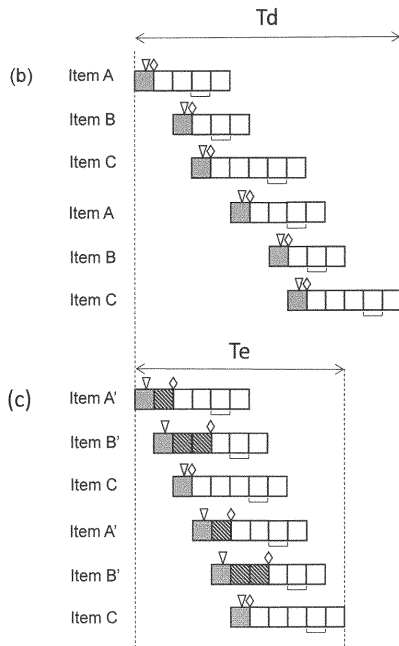
【図6】



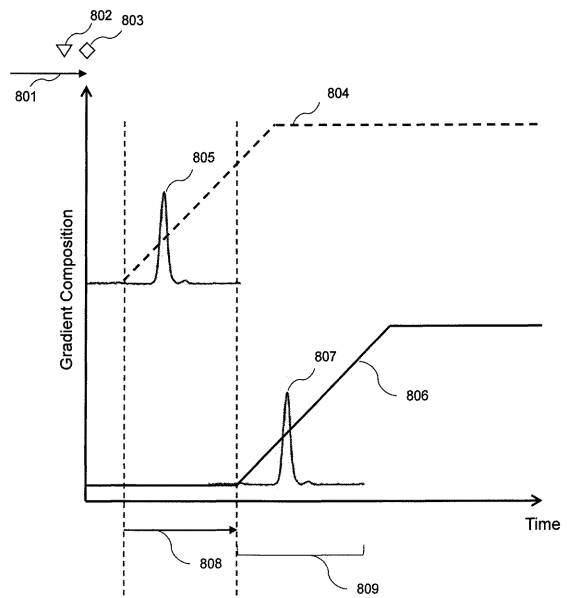
【図7B】



【図7C】



【図8】



フロントページの続き

- (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 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

審査官 大瀧 真理

- (56)参考文献 国際公開第2017/216934(WO, A1)
特開2005-257575(JP, A)
特開平1-131457(JP, A)
国際公開第2014/049823(WO, A1)
特開2010-014559(JP, A)
特表2004-524518(JP, A)
特開2002-168842(JP, A)
米国特許出願公開第2013/0014566(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 30/00 - 30/96