(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7578809号
(P7578809)

(45)発行日　令和6年11月6日(2024.11.6)

(24)登録日　令和6年10月28日(2024.10.28)

(51)国際特許分類

		FI		
G01N 30/32 (2006.01)		G01N	30/32	A
G01N 30/26 (2006.01)		G01N	30/26	M

請求項の数　12　（全9頁）

(21)出願番号　特願2023-520966(P2023-520966)
(86)(22)出願日　令和4年4月27日(2022.4.27)
(86)国際出願番号　PCT/JP2022/019008
(87)国際公開番号　WO2022/239652
(87)国際公開日　令和4年11月17日(2022.11.17)
審査請求日　令和5年11月2日(2023.11.2)
(31)優先権主張番号　特願2021-81638(P2021-81638)
(32)優先日　令和3年5月13日(2021.5.13)
(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ク
東京都港区虎ノ門一丁目１７番１号
(74)代理人　110000350
ポレール弁理士法人
(72)発明者　青柳 翔大
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　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ク内
(72)発明者　岩佐 翔
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

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　圧力センサの調整方法および液体クロマトグラフ分析装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

カラム設置部と、前記カラム設置部に設置されたカラムに移動相を送液する送液装置と、前記送液装置から前記カラム設置部に設置されたカラムに至る流路の圧力を検出する圧力センサとを備える液体クロマトグラフ分析装置における圧力センサの調整方法において、

前記流路を大気開放状態にして、または、前記カラム設置部に充填剤が充填されていない第１のカラムを設置して測定した前記圧力センサの第１出力値Ｐ１を取得する第１の工程と、

前記カラム設置部に既知の圧力抵抗Ｐｓを有する第２のカラムを設置して測定した前記圧力センサの第２出力値Ｐ２を取得する第２の工程と、

前記第１出力値Ｐ１及び前記第２出力値Ｐ２を用いて、前記圧力センサのゲインを更新するゲイン更新工程とを有する圧力センサの調整方法。

【請求項２】

請求項１において、

前記ゲイン更新工程は、前記第２出力値Ｐ２と前記第１出力値Ｐ１の差分と前記圧力抵抗Ｐｓとの差が許容範囲を超える場合に実行される圧力センサの調整方法。

【請求項３】

請求項１において、

前記圧力センサは検知した圧力値P_rを圧力補正式により補正して、補正後出力値P_mとして出力する圧力センサであり、

前記圧力センサのゲインK_G、オフセットK_Oとして、前記圧力補正式は$P_m = K_G(P_r - K_O)$と表される圧力センサの調整方法。

【請求項４】

請求項３において、

前記第１の工程において、前記圧力センサのオフセットK_Oを更新する圧力センサの調整方法。

【請求項５】

請求項４において、

前記ゲイン更新工程において、更新前の前記圧力センサのゲインK_GをK_1、更新後の前記圧力センサのゲインK_GをK_2とするとき、

$$K_2 = K_1 \times P_s / (P_2 - P_1)$$

とする圧力センサの調整方法。

【請求項６】

請求項５において、

前記ゲイン更新工程の実行後に、再度前記第１の工程と前記第２の工程を実行し、再度の前記第１の工程及び前記第２の工程により得られた前記第２出力値Ｐ２と前記第１出力値Ｐ１の差分と前記圧力抵抗Ｐｓとの差が許容範囲を超える場合には異常を報知する圧力センサの調整方法。

【請求項７】

請求項１において、

前記液体クロマトグラフ分析装置は、複数の前記カラム設置部と、複数の前記カラム設置部に設置されたカラムのいずれか一つを前記流路に接続するカラム切替バルブとを備えるカラムユニットを備え、

前記カラムユニットのある前記カラム設置部には充填剤が充填された第３のカラムが、他の前記カラム設置部には前記第２のカラムが少なくとも設置されている圧力センサの調整方法。

【請求項８】

カラム設置部と、

前記カラム設置部に設置されたカラムに移動相を送液する送液装置と、

前記送液装置から前記カラム設置部に設置されたカラムに至る流路の圧力を検出する圧力センサと、

前記圧力センサの調整を行う制御部とを有し、

前記制御部は、

前記流路を大気開放状態にして、または、前記カラム設置部に充填剤が充填されていない第１のカラムを設置して測定された前記圧力センサの第１出力値Ｐ１を取得し、

前記カラム設置部に既知の圧力抵抗Ｐｓを有する第２のカラムを設置して測定された前記圧力センサの第２出力値Ｐ２を取得し、

前記第１出力値Ｐ１及び前記第２出力値Ｐ２を用いて、前記圧力センサのゲインを更新する液体クロマトグラフ分析装置。

【請求項９】

請求項８において、

前記圧力センサは検知した圧力値P_rを圧力補正式により補正して、補正後出力値P_mとして出力する圧力センサであり、

前記圧力センサのゲインK_G、オフセットK_Oとして、前記圧力補正式は$P_m = K_G(P_r - K_O)$と表される液体クロマトグラフ分析装置。

【請求項１０】

請求項９において、

前記制御部は、更新前の前記圧力センサのゲインK_GをK_1、更新後の前記圧力センサのゲインK_GをK_2とするとき、

$$K_2 = K_1 \times P_s / (P_2 - P_1)$$

とする液体クロマトグラフ分析装置。
【請求項１１】
請求項８において、
複数の前記カラム設置部と、複数の前記カラム設置部に設置されたカラムのいずれか一つを前記流路に接続するカラム切替バルブとを備えるカラムユニットを有する液体クロマトグラフ分析装置。
【請求項１２】
請求項１１において、
前記カラムユニットのある前記カラム設置部には充填剤が充填された第３のカラムが、他の前記カラム設置部には前記第２のカラムが少なくとも設置され、
前記制御部は、前記第２出力値Ｐ２を取得するために、前記カラム切替バルブを、前記流路が前記第２のカラムに接続されるよう切り替える液体クロマトグラフ分析装置。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は圧力センサの調整方法および液体クロマトグラフ分析装置に関する。
【背景技術】
【０００２】
液体クロマトグラフ（ＬＣ：Liquid Chromatograph）は、試料を分離するカラムに送出される移動相として液体を用いるクロマトグラフである。注入部から分析流路に導入される測定対象を含む液体試料は、移動相によってカラムまで送液される。カラムに充填された固定相（充填剤）と移動相との親和性の差を用いて、液体試料が複数の成分に分離される。分離された各成分は、紫外・可視吸光光度計、蛍光光度計、質量分析計などの検出器を用いて検出される。
【０００３】
高性能液体クロマトグラフ（ＨＰＬＣ：High Performance Liquid Chromatograph）と呼ばれる液体クロマトグラフは、分析時間の短縮や分離性能の向上を目的として、カラムの充填材の粒子径を小さくし、送液装置により高圧で圧縮された液体を用いて分析を行う。特に粒子径2 μm以下の充填材を使用したカラムを用いた液体クロマトグラフは、超高性能液体クロマトグラフ（ＵＨＰＬＣ：Ultra High Performance Liquid Chromatograph）と呼ばれている。
【０００４】
液体クロマトグラフは、カラムの充填材の粒子径を微小化することによる性能向上に対応した結果、液体クロマトグラフを構成する装置や流路、特にカラム上流側の装置と流路において高い耐圧性能が求められている。装置の高圧化が進むに伴い、高圧環境下における送液装置や分析流路からの圧力リークが分析性能に与える影響が大きくなるためである。そのため、送液装置や分析流路の圧力を検出する圧力センサの信頼性が求められる。
【０００５】
圧力センサの性能が経時変化や故障により劣化すると、送液装置が所望の性能を満たさないおそれがあるため、定期的な検査・調整を行うことが望ましい。従来、装置使用者が圧力センサのメンテナンスとして行うのは主にオフセット調整である（特許文献１）。これに対して、圧力センサのゲイン調整は専門知識を有した技術者が、外付けの圧力計等の専用設備を使用して作業を行っており、実施が容易ではなかった。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００６】
【文献】国際公開第２０１５／０３３６６４号
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】

圧力センサの検査・調整を、複雑な機構を追加することなく、容易に実行することを可能にする。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

カラム設置部と、カラム設置部に設置されたカラムに移動相を送液する送液装置と、送液装置からカラム設置部に設置されたカラムに至る流路の圧力を検出する圧力センサとを備える液体クロマトグラフ分析装置における圧力センサの調整方法において、

流路を大気開放状態にして、または、カラム設置部に充填剤が充填されていない第１のカラムを設置して測定した圧力センサの第１出力値Ｐ１を取得する第１の工程と、カラム設置部に既知の圧力抵抗Ｐｓを有する第２のカラムを設置して測定した圧力センサの第２出力値Ｐ２を取得する第２の工程と、第１出力値Ｐ１及び第２出力値Ｐ２を用いて、圧力センサのゲインを更新するゲイン更新工程とを有する。

【発明の効果】

【０００９】

本発明によれば、圧力センサの検査・調整を複雑な機構を追加することなく容易に実行することを可能にした液体クロマトグラフ分析装置、及び圧力センサの調整方法を提供する。

【００１０】

その他の課題と新規な特徴は、本明細書の記述および添付図面から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】実施例１に係る液体クロマトグラフ分析装置の概略構成図である。

【図２】圧力センサ検査・調整手順のフローチャートである。

【図３】圧力補正式ゲイン更新処理を説明するための図である。

【図４】実施例２に係る液体クロマトグラフ分析装置の概略構成図である。

【発明を実施するための形態】

【実施例１】

【００１２】

図１の概略図を参照して、液体クロマトグラフ分析装置１００の構成例を説明する。液体クロマトグラフ分析装置１００は、移動相タンク１０１、送液部１０２、試料導入部１０３、カラム設置部１０４、検出器１０５、制御部１１２、操作部１１３、及び表示部１１４から大略構成されている。

【００１３】

送液部１０２は、一例として、送液装置１０６と、圧力センサ１０７と、流路切替バルブ１０８と、送液流路Ｃ０と、分析流路Ｃ１と、排液流路Ｃ２とを備える。送液装置１０６は、試料の搬送や分離に使用される移動相を移動相タンク１０１から吸引し、高圧圧縮して吐出する。送液部１０２として、１台の送液装置１０６により１種類の移動相または複数種の移動相を混ぜて送液する構成例を示している。

【００１４】

圧力センサ１０７は、送液部１０２の移動相を送液する送液流路Ｃ０からカラム設置部に設置されたカラムに至る配管内の圧力を検出する。流路切替バルブ１０８は、送液装置１０６の下流側に接続され、送液流路Ｃ０を、試料導入部１０３へと接続された分析流路Ｃ１、または排液流路Ｃ２に選択的に接続する。

【００１５】

カラム設置部１０４は、分析時には分離カラム１０９、圧力センサ１０７の検査・調整時には空カラム１１０あるいは圧力抵抗が既知であるカラム１１１に取り換え可能になっている。分離カラム１０９、空カラム１１０、圧力抵抗が既知であるカラム１１１はいずれも試料導入部１０３と分析流路Ｃ３を介して接続される。カラム１１１の圧力抵抗値はＰｓである。分析時には、カラム設置部１０４に設置された分離カラム１０９は、試料導

入部１０３から移動相により導入された試料を各成分に分離させる。検出器１０５は、カラム設置部１０４の下流に接続され、分離カラム１０９において分離された試料の各成分を検出する。

【００１６】

制御部１１２は、送液部１０２、試料導入部１０３、カラム設置部１０４、及び検出器１０５を制御して、液体クロマトグラフデータの取得、及び圧力センサ検査・調整のためのデータ処理を行う。操作部１１３は、例えばキーボード、テンキー、マウス等の入力装置を含み、ユーザは、装置に関する各種の指示を制御部１１２に入力する。表示部１１４は、分析条件や分析結果を表示させるための装置であり、例えば液晶ディスプレイや有機ＥＬディスプレイなどから構成される。

【００１７】

図２のフローチャートを参照して、制御部１１２が実行する実施例１の圧力センサ１０７の検査・調整手順について説明する。

【００１８】

第１工程（ステップＳ２０１、ステップＳ２０５）では、流路切替バルブ１０８を排液流路Ｃ２側に切り替え、圧力センサ１０７が設けられた流路を大気開放状態とした状態で圧力センサ１０７の出力値Ｐ１を取得する。または、カラム設置部１０４に圧力抵抗が限りなくゼロに近いカラム内に充填剤が充填されていない空カラム１１０を設置し、規定の送液条件で送液したときの圧力センサ１０７の出力値Ｐ１を取得する。規定の送液条件とは液体クロマトグラフ分析装置１００で分析を行うときの送液条件とする。後述する第２工程においても同じである。いずれの場合も、出力値Ｐ１の真値は０である。

【００１９】

第２工程（ステップＳ２０２、ステップＳ２０６）では、カラム設置部１０４に圧力抵抗が既知（Ｐｓ）であるカラム１１１を設置し、規定の送液条件で送液したときの圧力センサ１０７の出力値Ｐ２を取得する。

【００２０】

圧力センサ出力値判定（ステップＳ２０３、ステップＳ２０７）では、（式１）により許容範囲（±Ｐｄ）内であるかを判定する。

$$-Pd < (P2 - P1) - Ps < +Pd \quad \text{（式１）}$$

（式１）は、第２工程で取得した圧力センサ１０７の出力値Ｐ２と第１工程で取得した圧力センサ１０７の出力値Ｐ１の差分（Ｐ２－Ｐ１）が真の値（Ｐｓ－０）に対して、許容範囲（±Ｐｄ）内であるか判定するものである。

【００２１】

ステップＳ２０３において、圧力センサの出力値が許容範囲内の場合は正常終了し、圧力センサの出力値が許容範囲外であると判定された場合には、圧力補正式のゲインを更新する。

【００２２】

図３を用いて圧力補正式ゲイン更新（ステップＳ２０４）の処理を説明する。圧力センサ１０７は検知した圧力値を圧力補正式により補正して出力する。圧力センサ１０７の圧力補正式は、補正前の圧力センサ１０７出力値（検知した値）をP_r、補正後の圧力センサ１０７出力値をP_m、ゲインをK_G、オフセットをK_Oとして以下の（式２）で表される。

$$P_m = K_G(P_r - K_O) \quad \text{（式２）}$$

補正前の圧力センサ１０７の出力値P_rが（式２）で表される圧力補正式により補正された出力値P_mが真値を示すように、ゲインK_Gを更新する。なお、オフセットK_Oについては、第１工程において$0 = P_m = P_r - K_O$を満たすよう算出され、更新されている。

【００２３】

第２工程における補正前出力値$P_r = P0$とする。第２工程（ステップＳ２０２）では更新前の圧力補正式により出力値Ｐ２が算出されている。更新前の圧力補正式におけるゲイン$K_G = K1$とすると、

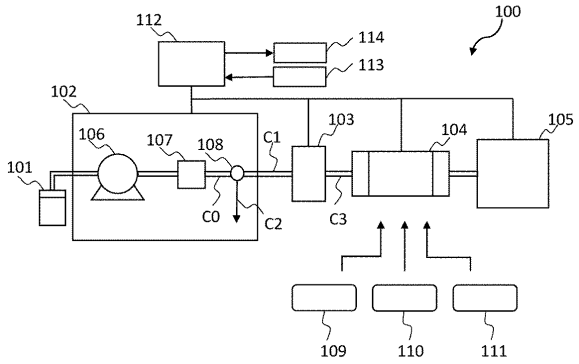
（Ｐ２－Ｐ１）＝Ｐｍ＝Ｋ１（Ｐ０－Ｋｏ）　（式３）
となっている。
【００２４】
圧力補正式ゲイン更新では、更新後の圧力補正式におけるゲインＫＧ＝Ｋ２とすると、カラム１１１の圧力抵抗値の真値がＰｓであるから、
（Ｐｓ－０）＝Ｐｍ＝Ｋ２（Ｐ０－Ｋｏ）　（式４）
となるように、ゲインＫＧを定めればよい。
【００２５】
したがって、更新後ゲインＫ２とは（式５）を用いて更新することができる。
Ｋ２＝Ｋ１×Ｐｓ／（Ｐ２－Ｐ１）　（式５）
（式５）は（式３）と（式４）より、導くことができる。
【００２６】
圧力補正式ゲイン更新（ステップＳ２０４）後に、第１工程（ステップＳ２０５）、第２工程（ステップＳ２０６）、圧力センサ出力値判定（ステップＳ２０７）を再度実施し、圧力センサ出力値判定（ステップＳ２０７）が許容範囲内の場合は正常終了する。許容範囲外の場合は圧力センサ異常を報知する。この場合は、圧力センサ１０７に異常が発生している可能性と、送液装置１０６におけるリークなどの異常が生じている可能性が考えられる。
【００２７】
なお、第１工程で大気開放または空カラム１１０を使用する例を示したが、圧力補正は２点補正のため、低圧時の圧力センサ１０７の出力値と、高圧時の圧力センサ１０７の出力値と、それぞれの基準となる圧力値があれば補正可能である。そのため、空カラム１１０の代わりに、第２工程（ステップＳ２０２、ステップＳ２０６）で使用する圧力抵抗が既知であるカラム１１１よりも圧力抵抗が小さい、圧力抵抗が既知のカラムを使用しても圧力補正は可能である。
【００２８】
このように、カラム設置部に取り付けてある分離カラムを空カラムや圧力抵抗が既知であるカラムに取り換えるのみで、専門の知識を必要とせず、複雑な機構を追加することなく、圧力センサ１０７のゲイン調整を容易に実行することができる。
【実施例２】
【００２９】
次に、実施例２の液体クロマトグラフ分析装置１００Ａを、図４を参照して説明する。図４において、実施例１と同一の構成要素については同一の参照符号を付し、以下において重複する説明は省略する。液体クロマトグラフ分析装置１００Ａは、移動相タンク１０１、送液部１０２、試料導入部１０３、カラムユニット１１６、検出器１０５、制御部１１２、操作部１１３、及び表示部１１４から大略構成されている。
【００３０】
カラムユニット１１６は、分離カラム１０９、空カラム１１０、圧力抵抗が既知であるカラム１１１を選択的に分析流路に接続するためのカラム切替バルブ１１５Ａ、１１５Ｂをカラム設置部１０４Ａ～Ｃの上流側と下流側に備えている。
【００３１】
圧力センサ１０７の検査・調整は実施例１と同様の手順で行われる。ただし、第１工程（ステップＳ２０１、ステップＳ２０５）を行う際には、カラムユニット１１６において空カラム１１０を分析流路に接続し、第２工程（ステップＳ２０２、ステップＳ２０６）を行う際には、カラムユニット１１６において圧力抵抗が既知であるカラム１１１を分析流路に接続する。
【００３２】
これにより、カラムの切り替えをカラム切替バルブ１１５Ａ、１１５Ｂによる流路の選択により行うことができるため、人手によるカラムの切り替え作業を不要とし、圧力センサ１０７検査・調整を制御部１１２が自動で行うことが可能になる。

【符号の説明】
【００３３】
１００、１００Ａ…液体クロマトグラフ分析装置、１０１…移動相タンク、１０２…送液部、１０３…試料導入部、１０４、１０４Ａ、１０４Ｂ、１０４Ｃ…カラム設置部、１０５…検出器、１０６…送液装置、１０７…圧力センサ、１０８…流路切替バルブ、１０９…分離カラム、１１０…空カラム、１１１…圧力抵抗が既知であるカラム、１１２…制御部、１１３…操作部、１１４…表示部、１１５Ａ、１１５Ｂ…カラム切替バルブ、１１６…カラムユニット。

【図面】

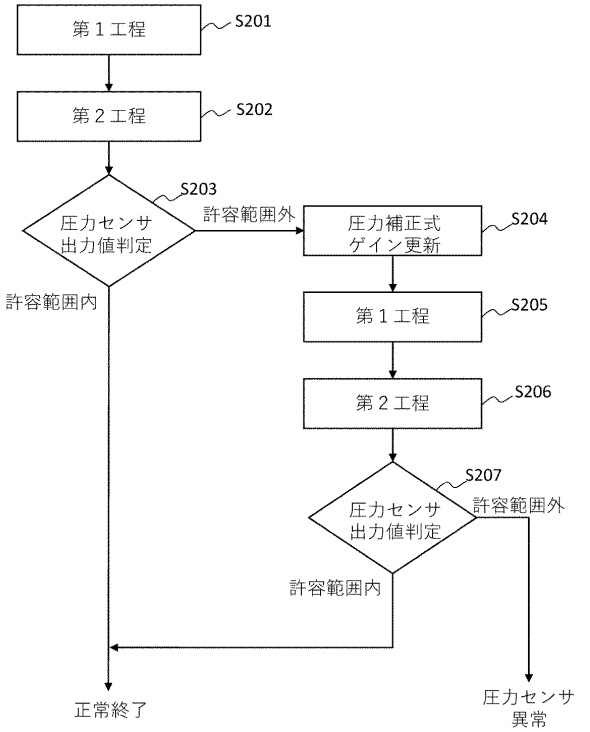
【図１】

図1



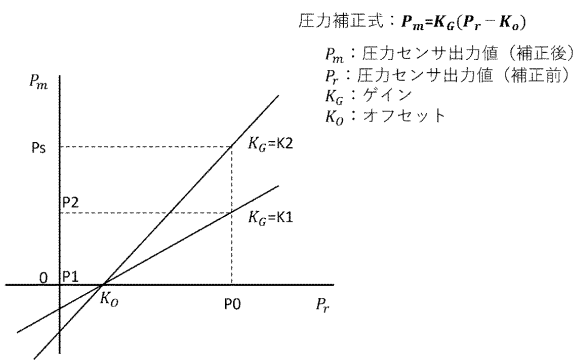
【図２】

図2



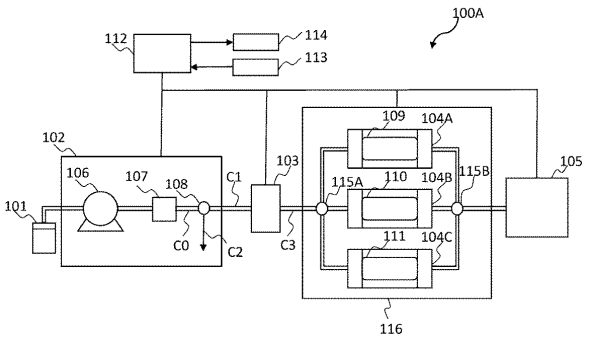
【図３】

図3



【図４】

図4



フロントページの続き

(56)参考文献　国際公開第２０２０／１７１２４０（WO，Ａ１）
特開２０２０－９４８１７（ＪＰ，Ａ）
特開２０１８－３１６３０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／０３３６６４（WO，Ａ１）
特開２００１－１７４４４５（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－１４８６３１（ＪＰ，Ａ）
特開平８－２４０５７８（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１５／０１６８９５６（ＵＳ，Ａ１）
米国特許出願公開第２００４／００２０３０８（ＵＳ，Ａ１）

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