



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113167771 B

(45) 授权公告日 2023.09.29

(21) 申请号 201980076368.7

(74) 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243

(22) 申请日 2019.11.19

专利代理人 范胜杰 曹鑫

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113167771 A

(51) Int.CI.

G01N 30/24 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.07.23

G01N 30/46 (2006.01)

(30) 优先权数据

G01N 30/86 (2006.01)

2018-217157 2018.11.20 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.05.20

(56) 对比文件

CN 107490632 A, 2017.12.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2019/045240 2019.11.19

CN 101855548 A, 2010.10.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/105624 JA 2020.05.28

US 2002084222 A1, 2002.07.04

(73) 专利权人 株式会社日立高新技术

JP 2008224559 A, 2008.09.25

地址 日本东京都

JP 2017138248 A, 2017.08.10

(72) 发明人 秋枝大介 野上真 铃木岩
河原井雅子 緒方泉 伊藤伸也

CN 103675172 A, 2014.03.26

CN 108604525 A, 2018.09.28

JP 2003161725 A, 2003.06.06

JP 2015141141 A, 2015.08.03

US 2002107652 A1, 2002.08.08

US 2016139095 A1, 2016.05.19

审查员 张钰

权利要求书4页 说明书9页 附图10页

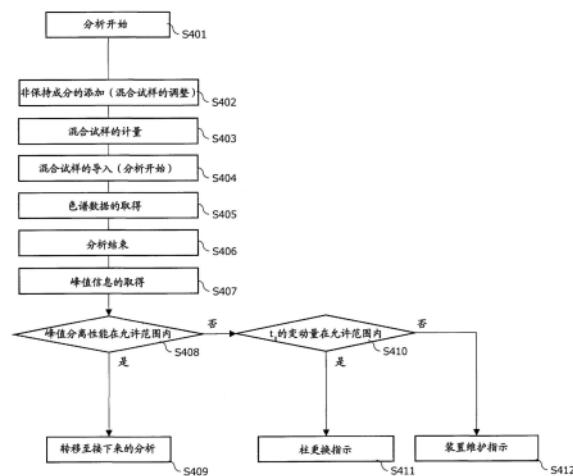
(54) 发明名称

具有多个液相色谱仪的分析装置及其分析方法

(57) 摘要

本发明提供一种具有多个液相色谱仪的分析装置及其分析方法。分析装置具有能够在适当的定时判定分离性能等并在早期提高分析性能的多个液相色谱仪。开始分析，向测定对象试样添加非保持成分，调整混合试样并导入分析流路(S401～S404)。通过分离柱分离为各成分，用检测器输出为色谱数据，分析结束(S404～S406)。根据从检测器输出的色谱图取得保持时间、峰值信息，判定测定结果是否在允许范围内，如果在允许范围内则转移到接下来的分析(S407～S409)。如果在步骤S408中分离性能处于允许范围外则确认非保持分量的通过时间 t_0 从允许值

起的偏移量，如果通过时间 t_0 的变动量在允许范围内则将分离柱更换指示输出到输出部(S410、S411)。如果在S410中变动量在允许范围外，则将装置的维护的指示输出到输出部(S412)。



1. 一种具有多个液相色谱仪的分析装置,所述分析装置具备:具有导入试样并将所导入的试样分离成各成分的分离柱的多个液相色谱仪;检测器,其检测从所述液相色谱仪送液的试样的成分;数据处理部,其处理由所述检测器检测出的检测数据;以及装置控制部,其控制所述液相色谱仪和所述检测器,其特征在于,

所述装置控制部通过所述检测器检测被导入到所述多个液相色谱仪中的任一个的不保持于所述分离柱的非保持成分试样和测定对象试样,按照由所述数据处理部处理过的数据,根据所述测定对象试样的峰值分离性能和所述非保持成分试样的保持时间的变动来判定所述多个液相色谱仪的装置状态,

所述分析装置具备输出部,所述装置控制部判定所述测定对象试样的峰值分离性能是否在峰值分离允许范围内,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内的情况下,如果所述非保持成分试样的保持时间的变动量在变动量允许范围内,则将分离柱更换指示输出到所述输出部,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内且所述非保持成分试样的保持时间的变动量不在变动量允许范围内的情况下,将装置维护指示输出到所述输出部。

2. 一种具有多个液相色谱仪的分析装置,所述分析装置具备:具有导入试样并将所导入的试样分离成各成分的分离柱的多个液相色谱仪;检测器,其检测从所述液相色谱仪送液的试样的成分;数据处理部,其处理由所述检测器检测出的检测数据;以及装置控制部,其控制所述液相色谱仪和所述检测器,其特征在于,

所述装置控制部通过所述检测器检测被导入到所述多个液相色谱仪中的任一个的不保持于所述分离柱的非保持成分试样,按照由所述数据处理部处理过的数据来判定所述多个液相色谱仪的装置状态,

所述数据处理部基于所述非保持成分试样的保持时间,计算所述非保持成分试样被导入所述多个液相色谱仪中的任一个后直到所述检测器为止的容量,根据计算出的所述容量与基准容量值的差值计算校正值,所述装置控制部根据所述校正值,调整所述非保持成分试样和测定对象试样向所述多个液相色谱仪的导入定时以及所述数据处理部的数据收集定时,

所述分析装置具备输出部,所述装置控制部判定所述测定对象试样的峰值分离性能是否在峰值分离允许范围内,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内的情况下,如果所述非保持成分试样的保持时间的变动量在变动量允许范围内,则将分离柱更换指示输出到所述输出部,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内且所述非保持成分试样的保持时间的变动量不在变动量允许范围内的情况下,将装置维护指示输出到所述输出部。

3. 一种具有多个液相色谱仪的分析装置,所述分析装置具备:具有导入试样并将所导入的试样分离成各成分的分离柱的多个液相色谱仪;检测器,其检测从所述液相色谱仪送液的试样的成分;数据处理部,其处理由所述检测器检测出的检测数据;以及装置控制部,其控制所述液相色谱仪和所述检测器,其特征在于,

所述装置控制部通过所述检测器检测被导入到所述多个液相色谱仪中的任一个的不保持于所述分离柱的非保持成分试样和测定对象试样,按照由所述数据处理部处理过的数据,根据所述测定对象试样的峰值分离性能和所述非保持成分试样的保持时间的变动来判定所述多个液相色谱仪的装置状态,

所述分析装置具备输出部,所述装置控制部将所述测定对象试样导入所述多个液相色

谱仪中的任一个,判定所述测定对象试样的峰值分离性能是否在峰值分离允许范围内,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内的情况下,将所述非保持成分试样和所述测定对象试样导入所述多个液相色谱仪中的任一个,如果所述非保持成分试样的保持时间的变动量在变动量允许范围内,则将分离柱更换指示输出到所述输出部,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内且所述非保持成分试样的保持时间的变动量不在变动量允许范围内的情况下,将装置维护指示输出到所述输出部。

4. 一种具有多个液相色谱仪的分析装置,所述分析装置具备:具有导入试样并将所导入的试样分离成各成分的分离柱的多个液相色谱仪;检测器,其检测从所述液相色谱仪送液的试样的成分;数据处理部,其处理由所述检测器检测出的检测数据;以及装置控制部,其控制所述液相色谱仪和所述检测器,其特征在于,

所述装置控制部通过所述检测器检测被导入到所述多个液相色谱仪中的任一个的不保持于所述分离柱的非保持成分试样,按照由所述数据处理部处理过的数据来判定所述多个液相色谱仪的装置状态,

所述数据处理部基于所述非保持成分试样的保持时间,计算所述非保持成分试样被导入所述多个液相色谱仪中的任一个后直到所述检测器为止的容量,根据计算出的所述容量与基准容量值的差值计算校正值,所述装置控制部根据所述校正值,调整所述非保持成分试样和测定对象试样向所述多个液相色谱仪的导入定时以及所述数据处理部的数据收集定时,

所述分析装置具备输出部,所述装置控制部将所述测定对象试样导入所述多个液相色谱仪中的任一个,判定所述测定对象试样的峰值分离性能是否在峰值分离允许范围内,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内的情况下,将所述非保持成分试样和所述测定对象试样导入所述多个液相色谱仪中的任一个,如果所述非保持成分试样的保持时间的变动量在变动量允许范围内,则将分离柱更换指示输出到所述输出部,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内且所述非保持成分试样的保持时间的变动量不在变动量允许范围内的情况下,将装置维护指示输出到所述输出部。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的具有多个液相色谱仪的分析装置,其特征在于,
所述分析装置具备:

连接有所述多个液相色谱仪中的1个或多个的多个客户PC;以及
连接有所述多个客户PC的服务器PC。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的具有多个液相色谱仪的分析装置,其特征在于,
所述检测器是质谱仪。

7. 一种多个液相色谱仪的分析方法,具备:具有导入试样并将所导入的试样分离成各成分的分离柱的多个液相色谱仪;检测器,其检测从所述液相色谱仪送液的试样的成分;数据处理部,其处理由所述检测器检测出的检测数据;以及装置控制部,其控制所述液相色谱仪和所述检测器,其特征在于,

通过所述检测器检测被导入所述多个液相色谱仪中的任一个的不保持于所述分离柱的非保持成分试样和测定对象试样,按照检测出的数据来判定所述多个液相色谱仪的装置状态,

判定所述测定对象试样的峰值分离性能是否在峰值分离允许范围内,在所述峰值分离

性能不在峰值分离允许范围内的情况下,如果所述非保持成分试样的保持时间的变动量在变动量允许范围内,则将分离柱更换指示输出到输出部,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内且所述非保持成分试样的保持时间的变动量不在变动量允许范围内的情况下,将装置维护指示输出到所述输出部。

8.一种多个液相色谱仪的分析方法,具备:具有导入试样并将所导入的试样分离成各成分的分离柱的多个液相色谱仪;检测器,其检测从所述液相色谱仪送液的试样的成分;数据处理部,其处理由所述检测器检测出的检测数据;以及装置控制部,其控制所述液相色谱仪和所述检测器,其特征在于,

通过所述检测器检测被导入所述多个液相色谱仪中的任一个的不保持于所述分离柱的非保持成分试样,按照检测出的数据来判定所述多个液相色谱仪的装置状态,

基于所述非保持成分试样的保持时间,计算所述非保持成分试样被导入所述多个液相色谱仪中的任一个后直到所述检测器为止的容量,根据计算出的所述容量与基准容量值的差值计算校正值,所述装置控制部根据所述校正值,调整所述非保持成分试样和测定对象试样向所述多个液相色谱仪的导入定时以及数据收集定时,

判定所述测定对象试样的峰值分离性能是否在峰值分离允许范围内,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内的情况下,如果所述非保持成分试样的保持时间的变动量在变动量允许范围内,则将分离柱更换指示输出到输出部,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内且所述非保持成分试样的保持时间的变动量不在变动量允许范围内的情况下,将装置维护指示输出到所述输出部。

9.一种多个液相色谱仪的分析方法,具备:具有导入试样并将所导入的试样分离成各成分的分离柱的多个液相色谱仪;检测器,其检测从所述液相色谱仪送液的试样的成分;数据处理部,其处理由所述检测器检测出的检测数据;以及装置控制部,其控制所述液相色谱仪和所述检测器,其特征在于,

通过所述检测器检测被导入到所述多个液相色谱仪中的任一个的不保持于所述分离柱的非保持成分试样和测定对象试样,按照检测出的数据来判定所述多个液相色谱仪的装置状态,

将所述测定对象试样导入所述多个液相色谱仪中的任一个,判定所述测定对象试样的峰值分离性能是否在峰值分离允许范围内,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内的情况下,将所述非保持成分试样和所述测定对象试样导入所述多个液相色谱仪中的任一个,如果所述非保持成分试样的保持时间的变动量在变动量允许范围内,则将分离柱更换指示输出到输出部,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内且所述非保持成分试样的保持时间的变动量不在变动量允许范围内的情况下,将装置维护指示输出到所述输出部。

10.一种多个液相色谱仪的分析方法,具备:具有导入试样并将所导入的试样分离成各成分的分离柱的多个液相色谱仪;检测器,其检测从所述液相色谱仪送液的试样的成分;数据处理部,其处理由所述检测器检测出的检测数据;以及装置控制部,其控制所述液相色谱仪和所述检测器,其特征在于,

通过所述检测器检测被导入到所述多个液相色谱仪中的任一个的不保持于所述分离柱的非保持成分试样,按照检测出的数据来判定所述多个液相色谱仪的装置状态,

基于所述非保持成分试样的保持时间,计算所述非保持成分试样被导入所述多个液相色谱仪中的任一个后直到所述检测器为止的容量,根据计算出的所述容量与基准容量值的差值计算校正值,所述装置控制部根据所述校正值,调整所述非保持成分试样和测定对象试样向所述多个液相色谱仪的导入定时以及数据收集定时,

将所述测定对象试样导入所述多个液相色谱仪中的任一个,判定所述测定对象试样的峰值分离性能是否在峰值分离允许范围内,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内的情况下,将所述非保持成分试样和所述测定对象试样导入所述多个液相色谱仪中的任一个,如果所述非保持成分试样的保持时间的变动量在变动量允许范围内,则将分离柱更换指示输出到输出部,在所述峰值分离性能不在峰值分离允许范围内且所述非保持成分试样的保持时间的变动量不在变动量允许范围内的情况下,将装置维护指示输出到所述输出部。

11. 根据权利要求7至10中任一项所述的多个液相色谱仪的分析方法,其特征在于,
将所述多个液相色谱仪中的1个或多个与多个客户PC连接,将所述多个客户PC与服务器PC连接。

具有多个液相色谱仪的分析装置及其分析方法

技术领域

[0001] 本发明涉及具有多个液相色谱仪的分析装置及其分析方法。

背景技术

[0002] 液相色谱仪 (LC、Liquid Chromatograph:LC) 是向分离试样的分离柱送出的移动相使用了液体的色谱仪,是将包含测定对象的液体试样通过移动相送液至分离柱,使用填充于分离柱的固定相与移动相的亲和性的差来分离成试样所包含的各成分,并使用紫外可见吸光光度计、荧光光度计、质谱仪等检测器对分离出的各成分进行检测的分析装置。

[0003] 液相色谱仪的测定数据以表示试样的分离时间(保持时间)与检测器的检测信号强度的关系的峰值来进行显示,保持时间为峰顶的时间,若分析条件相同则对每个试样成分示出大致相同的值,因此被用作用于鉴定分离成分的信息。

[0004] 另一方面,检测信号强度与试样浓度存在相关关系,被用作用于计算分离成分的浓度的信息,在液相色谱仪中,能够以分离出的成分的峰值的保持时间和信号强度来决定分离成分的鉴定和浓度。

[0005] 被称为高性能液相色谱仪 (High Performance Liquid Chromatograph:HPLC) 的液相色谱仪,以缩短分析时间、提高分离性能为目的,擅长减小分离柱的填充材料的粒径,并使用由送液装置进行了高压压缩的溶剂进行分析,以提高HPLC的分析性能和缩短分析时间为目的,也存在利用使用了粒径2μm以下的填充材料的分离柱的被称为超高性能液相色谱仪 (UHPLC、Ultra High Performance Liquid Chromatograph) 的液相色谱仪。

[0006] 近年来,在HPLC或UHPLC上连接了作为检测器的质谱仪 (Mass Spectrometry:MS) 的液相色谱质谱仪 (Liquid Chromatograph-Mass Spectrometry:LC-MS) 被用于生物体试样中的药剂成分、代谢物的测定等临床检查领域的机会逐渐增加。作为这样的测定目的的分析,要求更高的灵敏度、再现性、吞吐量性能等,例如提出了将专利文献1所记载的质谱仪作为检测器,通过使多个液相色谱仪并联连接来实现吞吐量提高的系统。

[0007] 但是,在以LC-MS系统所要求的送液流量小的送液条件进行分析的情况下,有时在相同结构的不同的分析装置之间将目标试样的分离性能的差确认为设备误差,这些设备误差的主要原因除了由从送液装置到检测器的配管公差引起的容量的偏差、送液装置的送液性能的设备误差、高耐压部件的消耗以外,还被认为是柱之间的性能差、分析装置的周围环境的影响等。

[0008] 如上所述,在液相色谱仪中,保持时间等分离性能被用作用于对分离成分进行鉴定、定量的信息,因此,优选不存在装置或柱之间的设备误差,为了稳定地运用装置,在较多的情况下,根据测定目的设定所允许的设备误差或分离性能的差,为了能够实现其性能而实施装置维护,根据需要设置校正参数等,并且根据分析结果来判断柱更换定时。

[0009] 例如,在专利文献2中,提示了对装置间的保持时间的偏差进行校正的手段。

[0010] 现有技术文献

[0011] 专利文献

[0012] 专利文献1:日本专利第4372419号

[0013] 专利文献2:日本特开2017-138248号公报

发明内容

[0014] 发明所要解决的课题

[0015] 然而,在专利文献2所记载的技术中,作为解决保持时间的设备误差的一个手段,向分析条件输入根据流路体积的差值或测定结果计算出的分离成分的保持时间的差值来调整分析开始定时,但在该方法中,由于根据流路体积的差值或测定结果不考虑偏差的原因就进行校正,因此例如包含将高耐压部件的密封消耗或柱的性能变化等应该改善的系统的不良状况带入校正值的可能性。

[0016] 另外,假设即使在装置是健全的状态下取得了校正值的情况下,在使用液相色谱系统的过程中,不仅因分离柱的性能变化、装置的部件消耗而产生设备误差,还考虑由于分离柱的变更、装置的维护作业而使校正值不适当的情况。

[0017] 因此,为了适当地管理设备误差并运用装置,不仅以适当的方法和定时取得校正值,还要求准确地掌握分离柱性能、装置状态并维持适当的状态。因此,优选的是,使用者持续监视分离柱的分离性能的变化,在发生如丧失分析结果的可靠性这样的分离性能变化之前,在适当的定时进行柱或消耗部件的更换,根据需要更新校正值。

[0018] 特别是在并联连接有多个液相色谱仪或液相色谱仪的分离部的LC系统中,若存在并联连接的液相色谱仪间的设备误差,则有可能在1个测定装置内输出不同的分析结果。

[0019] 本发明的目的在于实现能够在适当的定时判定分离性能等并在早期提高分析性能的具有多个液相色谱仪的分析装置及其分析方法。

[0020] 用于解决课题的手段

[0021] 为了达到上述目的,本发明如以下那样构成。

[0022] 在具有多个液相色谱仪的分析装置中,所述分析装置具备:具有导入试样并将所导入的试样分离成各成分的分离柱的多个液相色谱仪;检测器,其检测从所述液相色谱仪送液的试样的成分;数据处理部,其处理由所述检测器检测出的检测数据;以及装置控制部,其控制所述液相色谱仪和所述检测器,其中,所述装置控制部通过所述检测器检测被导入到所述多个液相色谱仪中的任一个的不保持于所述分离柱的非保持成分试样,按照由所述数据处理部处理过的数据来判定所述多个液相色谱仪的装置状态。

[0023] 另外,在多个液相色谱仪的分析方法中,具备:导入试样并将所导入的试样分离成各成分的分离柱的多个液相色谱仪;检测器,其检测从所述液相色谱仪送液的试样的成分;数据处理部,其处理由所述检测器检测出的检测数据;装置控制部,其控制所述液相色谱仪和所述检测器,其中,通过所述检测器检测被导入所述多个液相色谱仪中的任一个的不保持于所述分离柱的非保持成分试样,按照检测出的数据来判定所述多个液相色谱仪的装置状态。

[0024] 发明效果

[0025] 根据本发明,能够实现在适当的定时判定分离性能等而能够在早期提高分析性能的具有多个液相色谱仪的分析装置及其分析方法。

附图说明

- [0026] 图1是应用本发明的LC系统的整体概略结构图。
- [0027] 图2是针对分离柱有无非保持成分的色谱图的概略图。
- [0028] 图3A是针对色谱图的各峰值的保持时间假设为判定装置状态的参数时的概略图。
- [0029] 图3B是针对色谱图的各峰值的保持时间假设为判定装置状态的参数时的概略图。
- [0030] 图4是根据添加分离柱的非保持成分而取得的色谱图来判定装置状态的过程的一例的流程图。
- [0031] 图5是根据添加分离柱的非保持成分而取得的色谱图来判定装置状态的过程的另一例的流程图。
- [0032] 图6是在实施例2中对装置间设备误差进行校正的校正参数的取得过程的流程图。
- [0033] 图7是使用通过图6所示的流程图计算出的装置容量的校正值来自动调整试样注入定时的过程的流程图。
- [0034] 图8是将图7所示的自动调整过程作为色谱图上的概略来进行表示的图。
- [0035] 图9是实施例3的概略结构图,是表示通过客户机PC以及服务器PC将位于相互远离的场所的多个LC系统相互连接的例子的图。

具体实施方式

- [0036] 以下,作为本发明的具有多个液相色谱仪的分析装置及其分析方法的实施方式,对具有预处理功能的LC系统进行说明。
- [0037] 另外,本发明的实施方式并不限定于实施例,在其技术思想的范围内可以应用例如使用可见紫外吸光度检测器、光电二极管阵列检测器、荧光检测器、质谱仪等作为检测器等。
- [0038] 实施例
- [0039] (实施例1)
 - [0040] 图1是应用了本发明的实施例1的LC系统的整体概略结构图。
 - [0041] 在图1中,LC系统具备:由对移动相进行高压送液的送液装置107、108及109;试样导入部110、111及112;以及将试样分离成各成分的分离柱113、114及115构成的多个LC单元(液相色谱仪)101、102及103。另外,LC系统具备:向各LC单元101、102、103的试样导入部110、111、112导入试样的试样分注机构104;通过流路与LC单元101、102、103连接的切换阀105;以及在切换阀105的下游侧通过流路连接的检测器即检测器106。检测器106检测从LC单元101、102、103送液的试样的成分。
 - [0042] 另外,LC系统具备:装置控制部116,其控制各LC单元101、102、103、试样分注机构104、切换阀105、检测器106;以及数据处理部121,其处理从检测器106输出的测定结果(检测数据)。
 - [0043] 将LC单元101、102及103与检测器106连接的流路以设计上的配管容量相等的方式连接。试样分注机构104针对分离柱113、114、115将作为非保持成分(不被保持的成分)的非保持成分试样添加到测定对象试样中,并将调整后的混合试样从试样导入部110、111、112导入LC单元(液相色谱仪)101、102、103的分析流路,导入的混合试样在分离柱113、114、115中由于化学特性而分离成各成分。此时,分离柱113、114、115有时为了将柱内温度保持为恒

定而被收容于柱温箱。

[0044] 另外,装置控制部116具备系统容量计算部117、注入定时调整部118、梯度定时调整部119以及维护定时判定部120。另外,数据处理部121具备峰值信息取得部122,连接有输出部123。

[0045] 图2是针对分离柱113、114、115有无非保持成分的色谱图的概略图,纵轴表示信号强度,横轴表示时间。图2中的(a)表示不添加非保持成分时的色谱图,通过检测器106对测定对象试样因与分离柱的相互作用而分离出的每个成分的保持时间 t_{R1} 和 t_{R2} 进行检测。

[0046] 与此相对,图2中的(b)表示添加了非保持成分时的色谱图,所添加的柱非保持成分由于没有与分离柱的相互作用,因此以通过流路和分离柱的死体积的体积的时间(t_0)被检测。

[0047] 这样,由于非保持成分不与分离柱相互作用,因此只要配管、分离柱的死体积、溶剂的送液流量不变,则时间 t_0 或非保持成分的峰形状不变化,因此可以作为判定液相色谱仪的装置状态的参数使用。

[0048] 图3A以及图3B是针对色谱图的各峰值的保持时间假定为判定装置状态的参数的情况的概略图。图3A表示使用时间的经过不同,而针对每个经过时间测定的3个色谱图。对于3个色谱图所示的测定结果而言,测定对象试样的分离成分 t_R 的保持时间 t_{R1} 发生变动,且各自不同,但非保持成分的分离柱的通过时间 t_0 在3个色谱中没有发生变动。这暗示了并非送液流量的变化、来自配管的液体泄漏等在装置侧存在问题,而是有可能分离柱的性能发生了变化。

[0049] 相对于图3A,在图3B所示的例子中,由于测定对象试样的分离成分 t_R 的保持时间 t_{R1} 与非保持成分的通过时间 t_0 全部相互发生了变动,因此能够判断为有可能存在送液流量的变化、来自配管的液体泄漏等,需要装置的维护。另外,在本申请说明书中,非保持成分的通过时间 t_0 也表现为非保持成分的保持时间 t_0 。

[0050] 在图3A以及图3B中,将各峰值的保持时间以及通过时间假定为用于判断装置状态的指标,但通过使用除此以外的峰值的分离信息、例如峰值面积、高度、对称性系数、理论塔板数等,能够实现更准确的判定。

[0051] 图4是将针对分离柱113、114、115的非保持成分(例如尿嘧啶)添加到测定对象试样中,并导入到多个LC单元(液相色谱仪)101、102、103中的任一个,根据所取得的色谱图判定液相色谱仪的装置状态的过程的一例的流程图。

[0052] 在图4中,分析开始的信号被输入到装置控制部116(步骤S401)。试样分注机构104向要导入分离柱113、114、115的测定对象试样添加非保持成分,调整混合试样(步骤S402)。此时,混合试样的调整作业也可以是向收纳有测定试样的容器添加非保持成分并进行混合的方式、将测定试样与非保持成分分注于不同的容器中并进行混合的方法。非保持成分相对于测定对象试样例如可以为10~20%。

[0053] 在混合试样的调整结束后,混合试样通过试样分注机构104计量分析所需的容量(步骤S403),从试样导入部110、111、112向分析流路导入(步骤S404)。通过分离柱113、114、115分离成各成分后,通过检测器106作为色谱数据输出到数据处理部121(步骤S405),分析结束(步骤S406)。

[0054] 数据处理部121的峰值信息取得部122在从检测器106输出的色谱图中取得以保持

时间为首先的各成分的峰值信息(步骤S407),装置控制部116判定这些测定结果是否处于设定的峰值分离允许范围内(所分离的每个成分的保持时间 t_{R1} 与 t_{R2} 的分离时间是否在允许范围内等)(步骤S408),如果在允许范围内,则通过装置控制部116转移到下一个分析(步骤S409)。

[0055] 在允许范围的判定作业(步骤S408)中,峰值的分离性能在允许范围外的情况下,装置控制部116确认所添加的非保持成分的通过时间 t_0 从所设定的允许值的偏移量(步骤S410)。

[0056] 如果在步骤S410中,通过时间(保持时间) t_0 的变动量在变动量允许范围内,则装置控制部116判断为LC单元101、102、103的装置状态正常,并将分离柱更换的指示输出(显示等)到输出部123(步骤S411)。

[0057] 在步骤S410中,装置控制部116在通过时间 t_0 的变动量在允许范围外的情况下,将装置的维护的指示向输出部123输出(显示等)(步骤S412)。

[0058] 在图4所示的过程中,出于监视装置状态的目的,需要添加非保持成分,有可能成为增加分析成本的主要原因之一。因此,优选仅在必要的定时添加在通常的分析过程中不需要的试样即柱非保持成分。

[0059] 图5是基于与图4所示的流程不同的流程的判定装置状态的过程的流程图。

[0060] 图5所示的例子是仅在判定为测定对象试样的峰值分离性能在允许范围外的情况下,转移到使用柱非保持成分作为添加剂的性能确认模式的过程。在该过程中,在装置处于正常状态时,例如需要在装置导入时或实施装置维护后取得成为基准的通过时间 t_0 。

[0061] 在图5中,在通常的分析过程中不添加非保持成分,因此从装置控制部116输入的分析开始信号被输入到装置的各部(步骤S501)。试样分注机构104对分析所需的容量的测定对象试样进行计量(步骤S502)。所计量的试样从试样导入部110、111、112导入分析流路并开始分析(步骤S503),通过分离柱113、114、115分离成各成分后,由检测器106作为色谱数据输出到数据处理部121(步骤S504),分析结束(步骤S505)。

[0062] 数据处理部121的峰值信息取得部122在从检测器106输出的色谱图中取得以保持时间为首先的各成分的峰值信息(步骤S506),装置控制部116判定它们的测定结果(峰值分离性能)是否在所设定的允许范围内(步骤S507),如果在允许范围内,则通过装置控制部116转移到下一个分析(步骤S508)。

[0063] 在步骤S507中,在判定为峰值分离性能在允许范围外的情况下,LC系统转移到性能确认模式(步骤S509),试样分注机构104将柱非保持成分添加到测定对象试样中,调整混合试样(步骤S510)。

[0064] 在图5所示的过程中,非保持成分根据需要进行添加,因此优选将测定试样与非保持成分分注于不同的容器中进行混合的方式。试样分注机构104对调整过的混合试样计量分析所需的容量(步骤S511),从试样导入部110、111、112导入分析流路,开始分析(步骤S512)。

[0065] 然后,通过检测器106作为色谱数据输出到数据处理部121(步骤S513),在数据处理部121的峰值信息取得部122中取得峰值信息(步骤S514)。装置控制部116对根据计算出的峰值信息得到的通过时间 t_0 和预先取得并存储的成为基准的通过时间 t_0 进行比较,判定变动量是否在允许范围内(步骤S515)。在成为测定值的通过时间 t_0 的变动量在允许范围内

的情况下,判定为装置状态正常,并将柱更换指示输出到输出部123(步骤S516)。

[0066] 在步骤S515中,在成为测定值的通过时间 t_0 相对于基准值的通过时间 t_0 的变动量在允许范围外的情况下,判断为装置状态不适当,将装置维护指示输出到输出部123(步骤S517)。

[0067] 如上所述,根据本发明的实施例1,能够判定测定对象试样的峰值分离性能和非保持成分的通过时间的变动量,在早期适当地进行分离柱的更换指示、LC系统的装置维护的指示。

[0068] 因此,能够实现在适当的定时判定分离性能等的劣化而具有能够在早期提高分析性能的多个液相色谱仪的分析装置及其分析方法。

[0069] (实施例2)

[0070] 接着,对本发明的实施例2进行说明。

[0071] 实施例1和实施例2中,LC系统为相同的结构,因此省略图示和详细的说明。

[0072] 实施例2是如下例子:在连接有图1所示的多个LC的LC系统中,构成LC系统的装置正常,根据分离柱的非保持成分的保持时间即通过时间 t_0 来校正无论通过相同种类的分离柱实施分析与否都产生的装置间的保持时间的设备误差。

[0073] 需要在装置正常状态下取得校正参数,因此优选在LC系统的装置导入时或维护实施后取得。

[0074] 图6是在实施例2中对装置间设备误差进行校正的校正参数的取得过程的流程图。

[0075] 在图6中,当开始校正参数取得过程时(步骤S601),装置控制部116转移到校正参数计算模式(步骤S602),试样导入部104向测定对象试样添加非保持成分并调整混合试样(步骤S603)。

[0076] 对在步骤S603中调整过的混合试样计量取得校正参数所需的容量所对应的量(步骤S604),并从试样导入部110、111、112向分析流路导入(步骤S605)。然后,通过分离柱113、114、115分离成各成分,由检测器106检测为色谱数据(步骤S606),分析结束(步骤S607)。

[0077] 数据处理部121根据取得的色谱数据计算柱非保持成分的保持时间(通过时间) t_0 (步骤S608),通过使用将在分析中使用了的送液流量Q作为计算条件的以下的公式(1),计算从试样导入部110、111、112到作为检测部(检测器)的检测器106的容量(V_{RS})(步骤S609)。由于容量 V_{RS} 需要校正所连接的LC单元101、102、103的设备误差,因此针对各LC单元101、102、103取得色谱图并进行计算。使用以下的公式(2),根据预先由装置结构和所使用的分离柱所确定的容量的基准值 V_S 与计算出的 V_{RS} 的差值来计算校正参数 V_C (步骤S610)。

[0078] $V_{RS} = t_0 [\text{min}] \times Q [\text{mL/min}] \cdots (1)$

[0079] $V_C = V_S [\text{mL}] - V_{RS} [\text{mL}] \cdots (2)$

[0080] 通过装置控制部116,将计算出的校正参数 V_C 与预先设定的允许值进行比较,判定是否在允许范围内(步骤S611),仅在允许范围内的情况下,存储为利用了取得参数取得时所使用的分离柱时的装置容量的校正值(校正参数)(步骤S612),结束校正参数取得过程(步骤S613)。

[0081] 在步骤S611中,在计算出的校正参数 V_C 成为允许值范围外的值的情况下,判断为装置或者分离柱处于不适当的状态,从输出部123输出错误(步骤S614)。作为装置或分离柱不适当的状态的例子,存在流路配管的连接错误。

[0082] 图7是关于使用通过图6所示的流程图计算出的装置容量的校正值 V_c 而通过装置控制部116自动调整(控制)试样注入定时(试样导入定时)的过程的流程图。

[0083] 在图7中,当输入分析开始的信号时,作为分析开始准备(步骤S701),装置控制部116开始所存储的各LC单元101、102、103的校正值 V_c 的读入,判定校正值 V_c 是否处于预先设定的规格范围内(步骤S702)。

[0084] 在步骤S702中,在判定为校正值 V_c 处于规格范围内的情况下,判断为不需要试样导入定时校正(步骤S703),开始试样导入和数据收集并开始分析(步骤S704)。

[0085] 在步骤S702中,在判定为校正值 V_c 处于设定的规格范围外的情况下,判定为需要进行试样导入定时的校正,开始试样导入定时的校正过程(步骤S707)。在试样导入定时的校正过程中,首先对校正值 V_c 进行正负的判定(步骤S708),在校正值 V_c 为比0大的值的情况下,由于示出了容量 V_{RS} 比成为基准的系统容量小且保持时间 t_0 被检测于较早的时间段,因此使试样导入定时延迟(步骤S709),在开始所设定的数据收集(步骤S710)之后导入试样(步骤S711)。由此,实施调整。

[0086] 在步骤S708中,在校正值 V_c 为0以下的值的情况下,由于示出了容量 V_{RS} 比成为基准的系统容量大且保持时间 t_0 被检测于较晚的时间段,因此使试样导入定时提前(步骤S712),在开始所设定的数据收集(步骤S714)之前导入试样(步骤S713)。由此,实施保持时间的调整。

[0087] 然后,在步骤S704、S711、S714结束后进行色谱数据的取得(步骤S705),结束分析(步骤S706)。

[0088] 在本实施例2中,通过调整试样注入定时来进行保持时间的设备误差调整,但在送液装置107、108、109以一边变更送液溶剂的浓度比一边进行送液的梯度送液来进行动作的情况下,通过调整梯度送液开始点(浓度比变更的开始点),能够同样地实现保持时间的设备误差调整。

[0089] 图8是将图7所示的自动调整过程表示为色谱图上的概略的图。

[0090] 在图8中,图8中的(a)表示校正值 V_c 超过0的情况下,图8中的(b)表示校正值 V_c 为0以下的情况下。

[0091] 相对于预先设定的分析开始点801、分析结束点802和分析区间803,在校正值 V_c 超过0的情况下,将试样导入定时804设定在分析开始点801之后。另外,在校正值 V_c 为0以下的情况下,通过将试样导入定时805设定在分析开始点801之前,实现保持时间的设备误差调整。

[0092] 根据本发明的实施例2,由于构成为根据非保持成分的通过时间 t_0 来校正多个LC单元101、102、103之间的保持时间的设备误差,因此能够提高分析性能。

[0093] 因此,与实施例1同样地,能够实现在适当的定时判定分离性能等的劣化而能够在早期提高分析性能的具有多个液相色谱仪的分析装置及其分析方法。

[0094] 另外,能够将上述的实施例1和实施例2组合。即,根据实施例2,对保持时间的设备误差进行校正,对于校正了设备误差的LC单元,也可以如实施例1那样,判定测定对象试样的峰值分离性能和非保持成分的通过时间的变动量,并进行分离柱的更换指示、LC系统的装置维护的指示。

[0095] 另外,在本实施例2中,将在连接了分离柱113、114、115的状态下取得的柱非保持

成分的保持时间用作校正值(校正参数) V_c ,因此在校正值 V_c 中考虑了分离柱113、114、115的死体积,但也可以在不连接分离柱113、114、115的状态下取得保持时间,由此计算排除了分离柱113、114、115的死体积的装置固有的校正参数。

[0096] (实施例3)

[0097] 接着,对本发明的实施例3进行说明。

[0098] 图9是实施例3的概略结构图,是表示通过客户端PC以及服务器PC将位于相互远离的场所的多个LC系统(液相色谱仪)910、923、928相互连接的例子的图。

[0099] 即,相对于以往独立的LC系统,经由服务器PC901和多个客户端PC902、915来控制多个LC系统910、923、928,由此能够实现实施例1的LC系统状态确认以及实施例2的设备误差的校正值的计算。

[0100] 在本实施例3的系统中,在用于保管、共享数据的服务器PC901上连接有用于操作独立的LC系统910、923、928的客户端PC902、915,客户端PC902、915也能够连接多个LC系统。

[0101] LC系统910与用于操作该LC系统910的装置控制部903连接,LC系统923以及928与用于操作它们的装置控制部916连接。

[0102] 另外,客户PC 902包括数据处理部908,客户PC 915包括数据处理部921。LC系统910由用于对移动相进行送液的送液装置911、具有用于将测定试样导入分析流路的导入部的试样分注机构912、根据化学特性将测定试样分离成各成分的分离柱913、检测分离出的成分的检测器914构成。

[0103] 另外,LC系统923由用于对移动相进行送液的送液装置924、具有用于将测定试样导入分析流路的导入部的试样分注机构925、根据化学特性将测定试样分离成各成分的分离柱926、检测分离出的成分的检测器927构成。

[0104] 另外,LC系统928由用于对移动相进行送液的送液装置929、具有用于将测定试样导入分析流路的导入部的试样分注机构930、根据化学特性将测定试样分离成各成分的分离柱931、检测分离出的成分的检测器932构成。

[0105] 分离柱913、926、931为了将柱内温度保持为恒定而被收容于柱温箱,检测器914、927、932能够选择可见紫外吸光度检测器、光电二极管阵列检测器、荧光检测器、质谱仪等。

[0106] 装置控制部903具有系统容量计算部904、注入定时调整部905、梯度定时调整部906、维护定时判定部907,数据处理部908具有峰值信息取得部909。

[0107] 装置控制部916具有系统容量计算部917、注入定时调整部918、梯度定时调整部919、维护定时判定部920,数据处理部921具有峰值信息取得部922。

[0108] 在本实施例3的系统结构中,客户端PC902、915与实施例1同样地进行使用了柱非保持分量的系统状态的确认过程,与实施例2同样地进行用于校正设备误差的校正值的取得过程、试样导入定时的调整过程。另外,服务器PC901对在不同的客户端PC902、915间控制的LC系统910、932、928的测定数据进行保管,并且对客户端PC902、915判定柱更换或装置维护的定时所需的判定基准值、峰值分离性能的允许范围、通过时间 t_0 的变动量的允许范围、计算校正值时所需的基准值 V_s 进行保管。

[0109] 客户端PC902、915在计算对分离柱913、926、931的保持时间的设备误差进行校正的校正值时,从服务器PC901取得基准值 V_s ,进行校正值的计算,通过调整试样分注机构912、925、930的试样导入定时、由送液装置911、924、929进行的梯度送液的开始定时来实施

保持时间的调整。

[0110] 另外,客户端PC902、915从服务器PC901取得判定柱更换、装置维护的定时所需要的判定基准值、峰值分离性能的允许范围、通过时间 t_0 的变动量的允许范围,并进行柱更换、装置维护的指示。通过与数据处理部908、921连接的输出部进行柱更换、装置维护的指示。虽然在图9中未图示,但与图1所示的输出部123同样的输出部被连接于数据处理部908、921。

[0111] 如上所述,根据本发明的实施例3,位于相互远离的场所的多个LC系统910、923、928的客户端PC902、915与服务器PC901连接,构成为使用对保管于服务器PC901的柱更换、装置维护的定时进行判定所需要的判定基准值、峰值分离性能的允许范围、通过时间 t_0 的变动量的允许范围、计算校正值时所需的基准值 V_s ,进行保持时间的调整等。

[0112] 因此,通过在位于相互远离的场所的多个LC系统910、923、928中统一的允许范围等,能够进行分离柱的更换指示等,在位于相互远离的场所的多个LC系统910、923、928中,能够在适当的定时判定分离性能等的劣化而在早期提高分析性能。

[0113] 此外,多个LC系统910、923、928可以分别与其他的客户端PC连接,也可以是任意的多个LC系统与一个客户端PC连接。

[0114] 附图标记说明

[0115] 101、102、103:LC单元;104:试样分注机构;105:切换阀;106:检测器;107、108、109、911、924、929:送液装置;110、111、112:试样导入部;113、114、115、913、926、931:分离柱;116、903、916:装置控制部;117、904、917:系统容量计算部;118、905、918:注入定时调整部;119、906、919:梯度定时调整部;120、907、920:维护定时判定部;121、908、921:数据处理部;122、909、922:峰值信息取得部;123:输出部;901:服务器PC;902、915:客户机PC;910、923、928:LC系统。

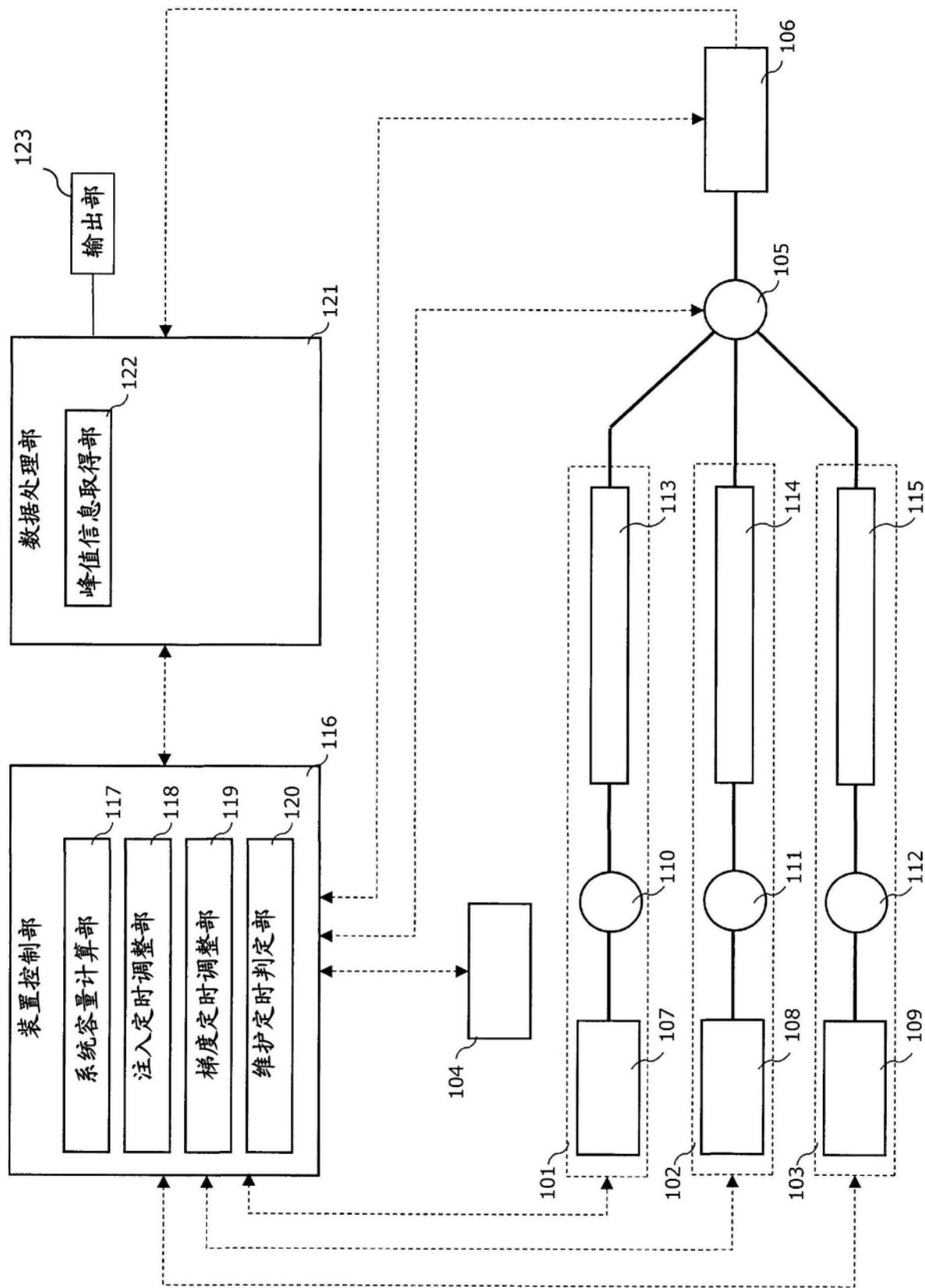


图1

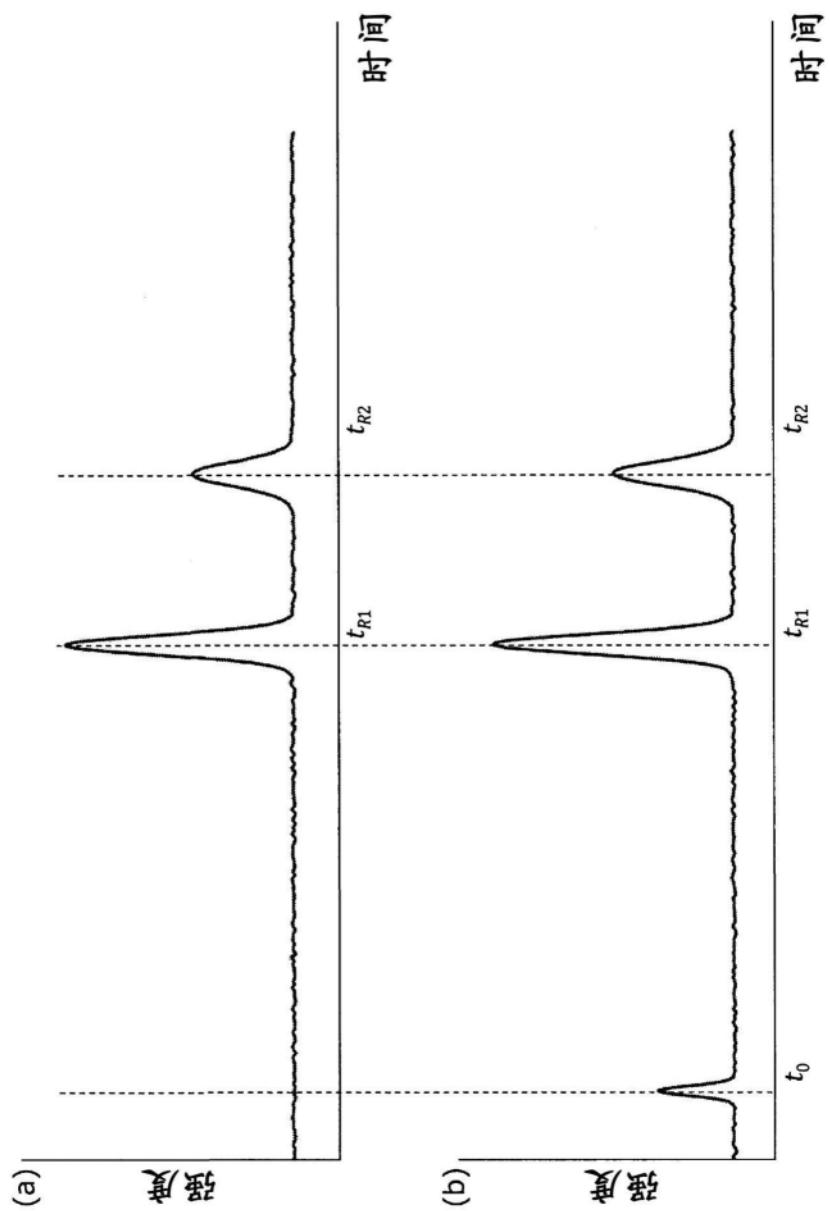


图2

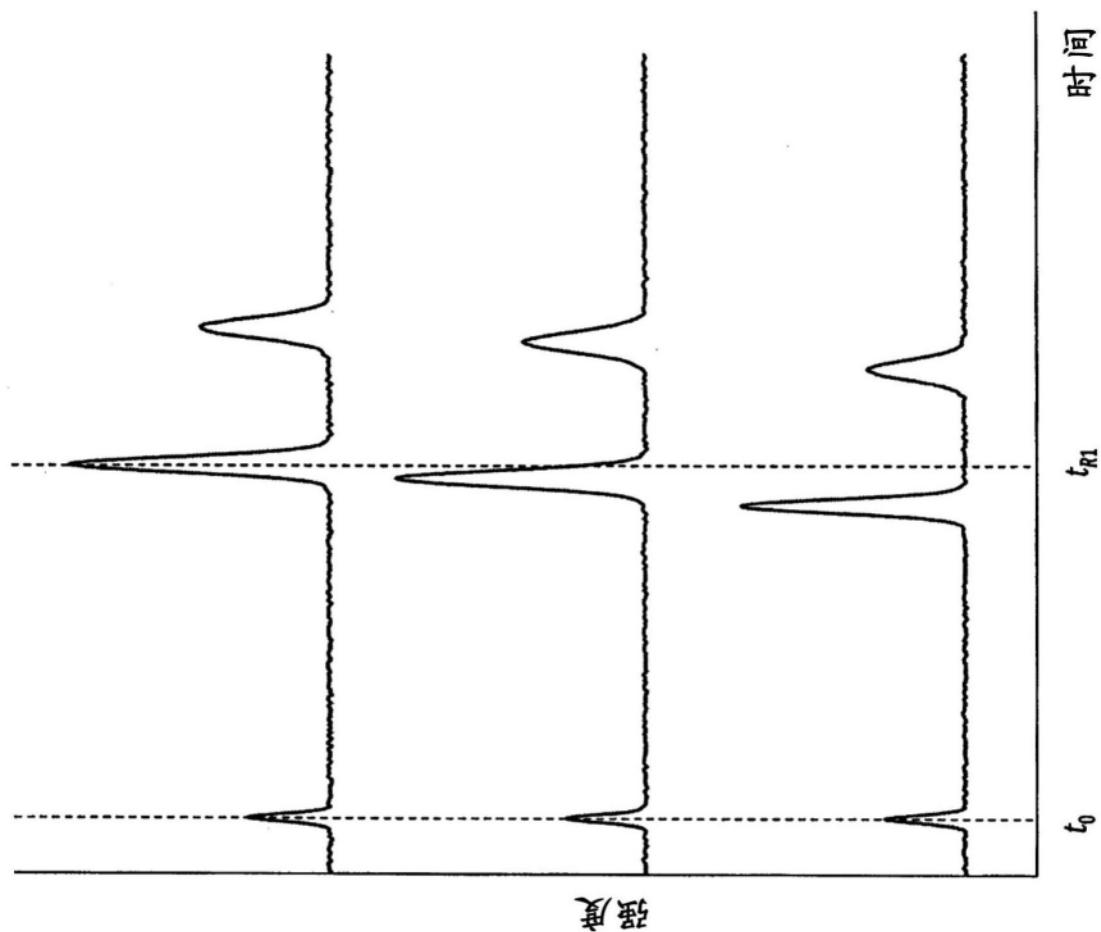


图3A

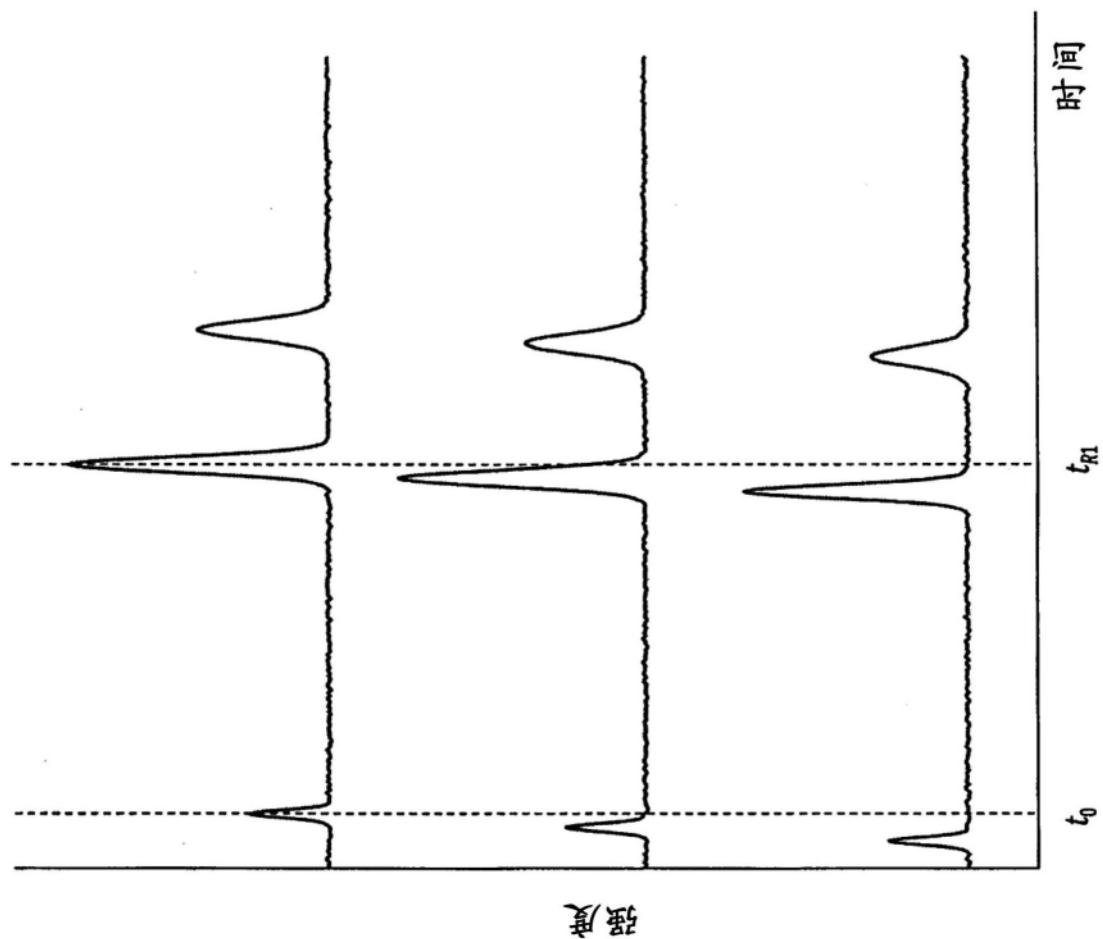


图3B

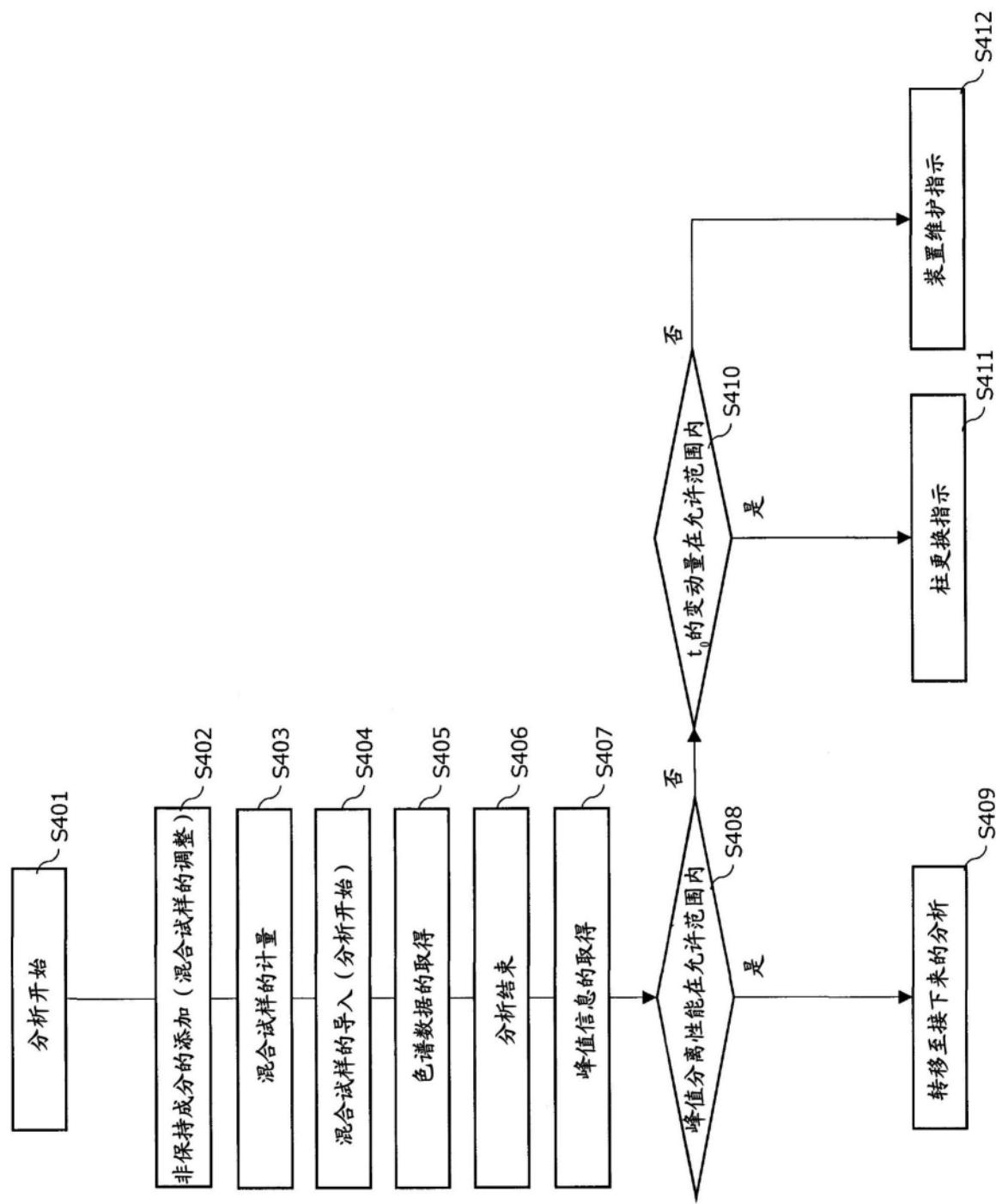


图4

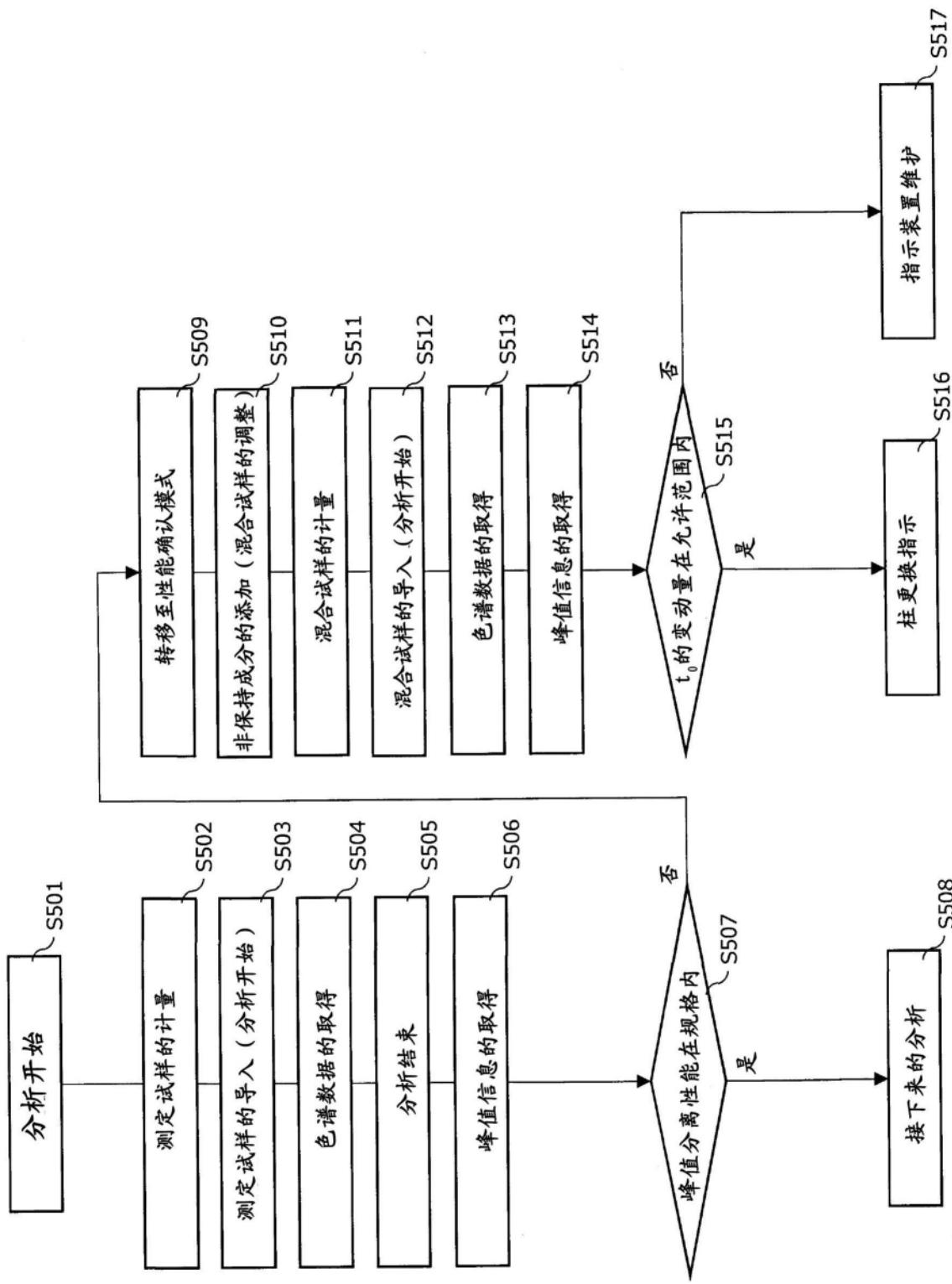


图5

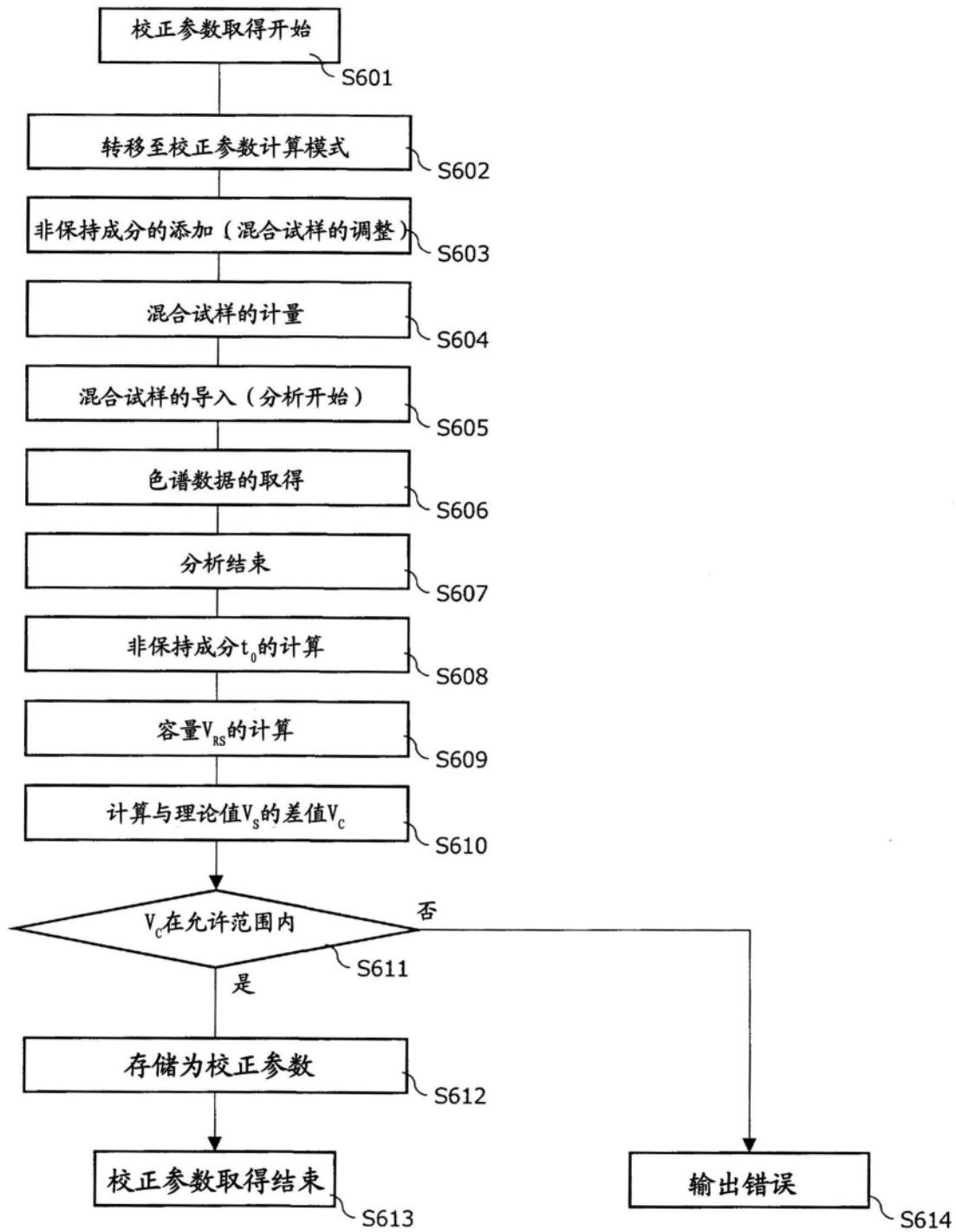


图6

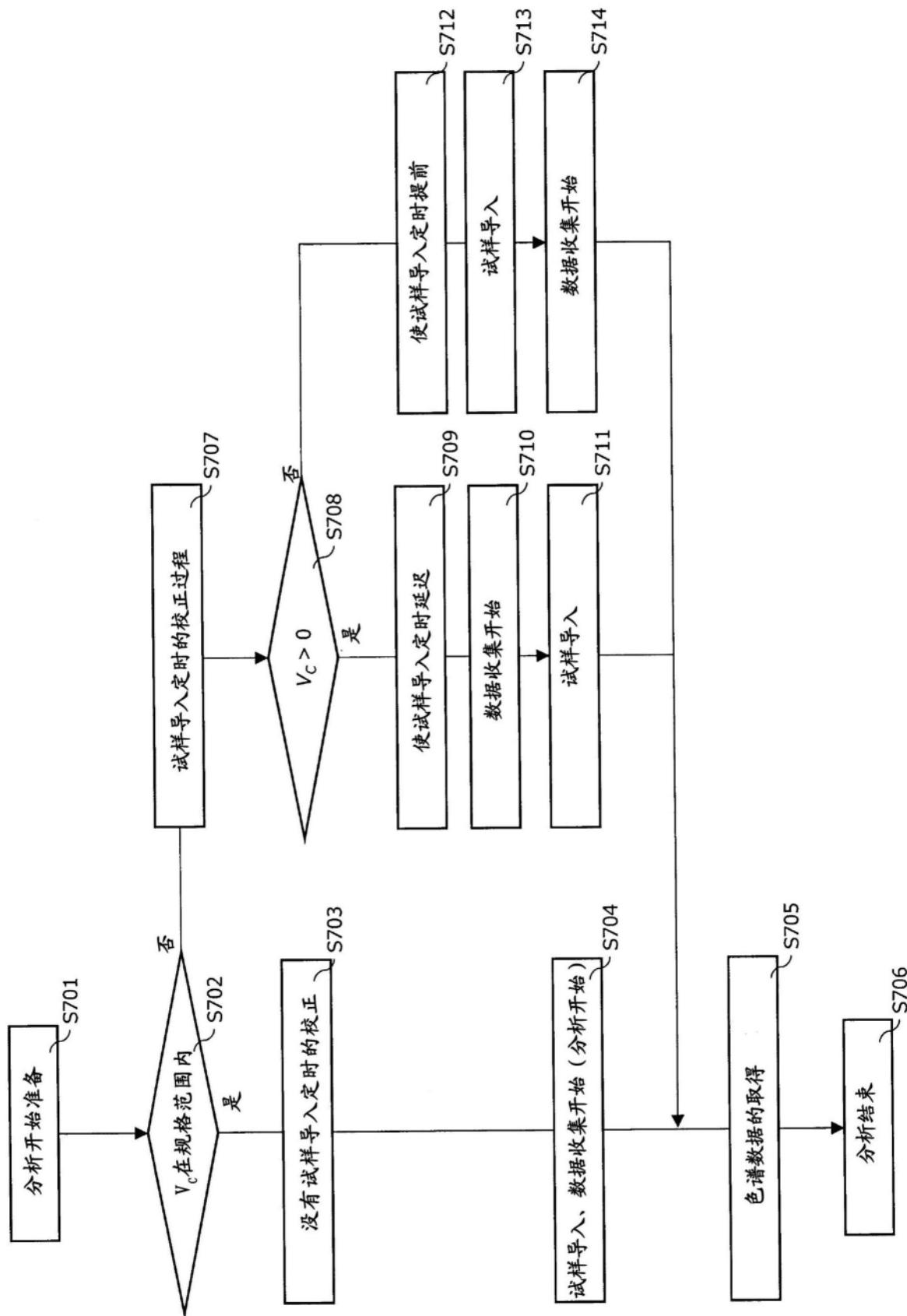


图7

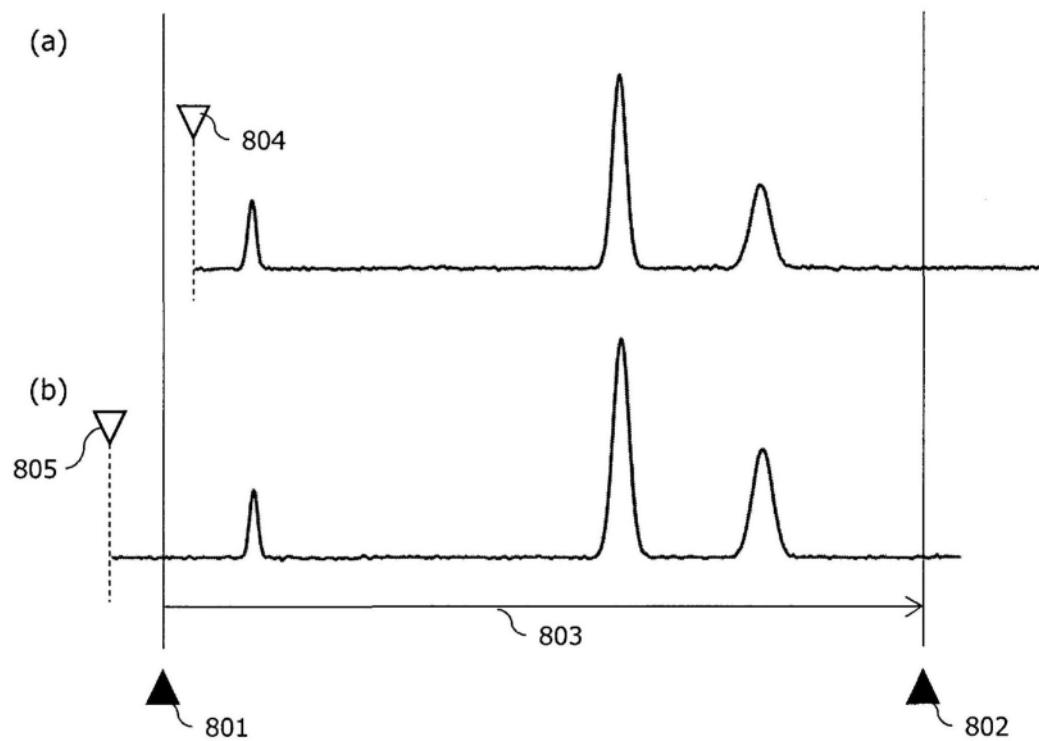


图8

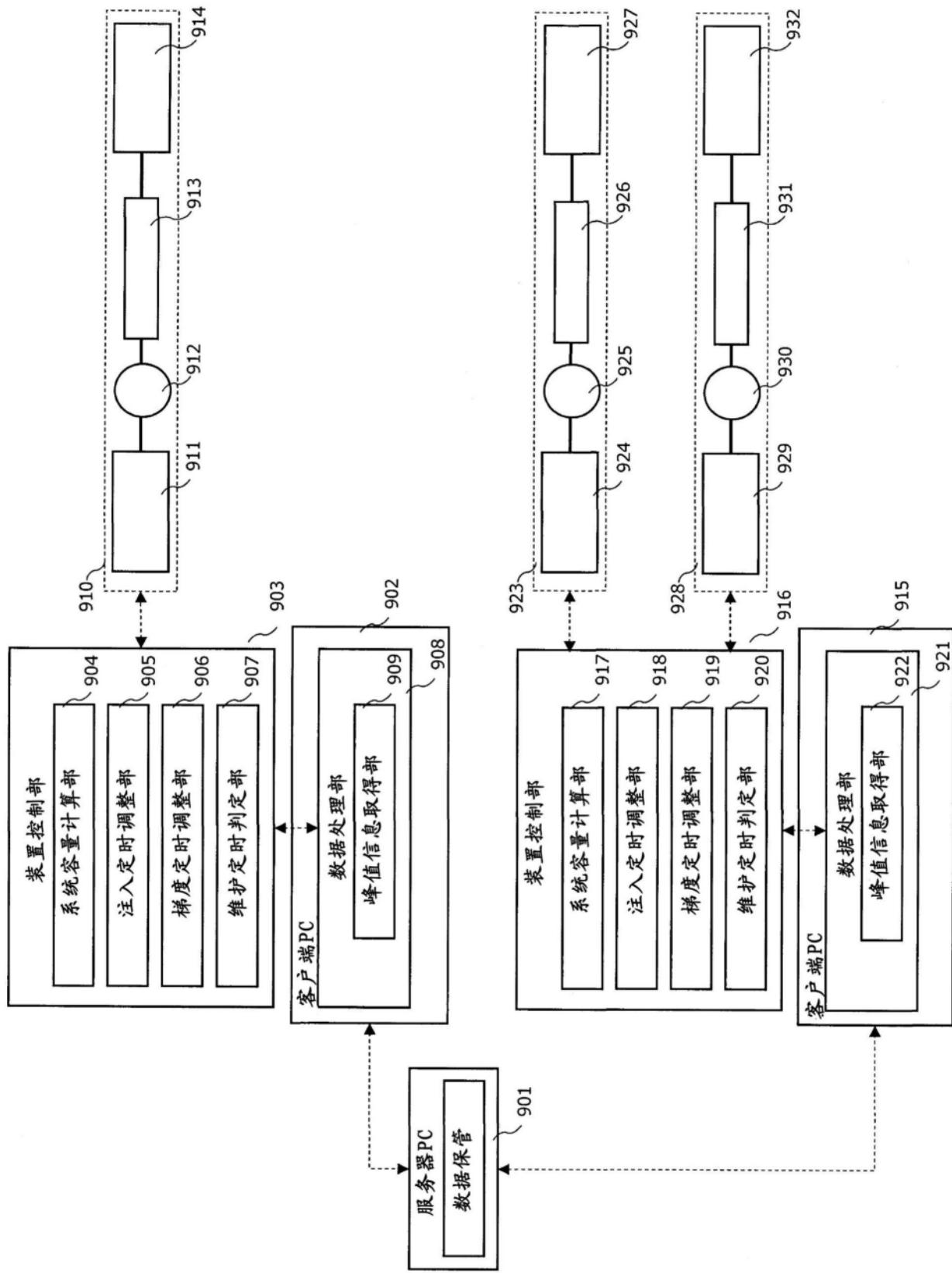


图9