

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6035603号
(P6035603)

(45) 発行日 平成28年11月30日(2016.11.30)

(24) 登録日 平成28年11月11日(2016.11.11)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 27/62 (2006.01)

GO 1 N 27/62 F

GO 1 N 35/08 (2006.01)

GO 1 N 27/62 V

GO 1 N 30/06 (2006.01)

GO 1 N 35/08 B

GO 1 N 30/20 (2006.01)

GO 1 N 30/06 Z

GO 1 N 30/26 (2006.01)

GO 1 N 30/20 J

請求項の数 11 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-276356 (P2012-276356)
 (22) 出願日 平成24年12月19日(2012.12.19)
 (65) 公開番号 特開2014-119400 (P2014-119400A)
 (43) 公開日 平成26年6月30日(2014.6.30)
 審査請求日 平成27年10月14日(2015.10.14)

(73) 特許権者 501387839
 株式会社日立ハイテクノロジーズ
 東京都港区西新橋一丁目2 4 番 1 4 号
 (74) 代理人 100100310
 弁理士 井上 学
 (74) 代理人 100098660
 弁理士 戸田 裕二
 (74) 代理人 100091720
 弁理士 岩崎 重美
 (72) 発明者 伊藤 伸也
 茨城県ひたちなか市大字市毛8 8 2 番地
 株式会社 日立ハイ
 テクノロジーズ 那珂事業所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 試料導入装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

検出器に試料を導入する試料導入装置であって、
液体を保持するサンプルループと、
送液溶媒を収容する収容部と、
試料を吸引する吸引部と、
液体を送液する送液部と、
送液溶媒とサンプルループを繋ぐ第 1 の流路と、
吸引部とサンプルループを繋ぐ第 2 の流路と、
第 1 の流路と第 2 の流路を切り替える流路切替部と、を備え、
 両端に空気層を挟んだ試料を送液部によりサンプルループから空気層ごと検出器へ導入
 するように制御し、
検出器から空気層を検出した信号を基に、送液部の送液速度を上げることを特徴とする
、試料導入装置。

【請求項 2】

請求項 1 において、
試料を検出器へ導入するとき、空気層の後に洗浄液を配置させ、洗浄液ごと検出器へ導
 入することを特徴とする、試料導入装置。

【請求項 3】

請求項 1 において、

10

20

検出器は、質量分析器であることを特徴とする、試料導入装置。

【請求項 4】

検出器と、検出器に試料を導入する試料導入装置とを備えた自動分析装置であって、
液体を保持するサンプルループと、

送液溶媒を収容する収容部と、

試料を吸引する吸引部と、

液体を送液する送液部と、

送液溶媒とサンプルループを繋ぐ第 1 の流路と、

吸引部とサンプルループを繋ぐ第 2 の流路と、

第 1 の流路と第 2 の流路を切り替える流路切替部と、を備え、

両端に空気層を挟んだ試料を送液部によりサンプルループから空気層ごと検出器へ導入
するように制御し、

検出器が空気層を検出した信号を基に、送液部の送液速度を上げることを特徴とする、
自動分析装置。

10

【請求項 5】

請求項 4 において、

試料を検出器へ導入するとき、空気層の後に洗浄液を配置させ、洗浄液ごと検出器へ導
入することを特徴とする、自動分析装置。

【請求項 6】

請求項 4 において、

検出器は、質量分析器であることを特徴とする、自動分析装置。

20

【請求項 7】

請求項 4 において、

検出器が空気層を検出した信号を基に、データ収集の開始および終了を判定する、自動
分析装置。

【請求項 8】

検出器に試料を導入する試料導入方法であって、

両端に空気層を挟んだ試料を空気層ごと検出器へ導入し、

検出器から空気層を検出した信号を基に、送液部の送液速度を上げることを特徴とする
、試料導入方法。

30

【請求項 9】

請求項 8 において、

試料を検出器へ導入するとき、空気層の後に洗浄液を配置させ、洗浄液ごと検出器へ導
入することを特徴とする、試料導入方法。

【請求項 10】

請求項 8 において、

検出器が空気層を検出した信号を基に、データ収集の開始および終了を判定する、試料
導入方法。

【請求項 11】

請求項 8 において、

サンプルループに空気層を挟んだ試料を配置させ、流路を切替バルブを用いて、流路を
切り替え、上記試料を洗浄液を用いて検出器側へ送液することを特徴とする、試料導入方
法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、質量分析計に試料を導入する試料導入装置に関するものであり、特に試料液
を送液溶媒を用いて導入するフローインジェクション法による質量分析計の試料導入装置
に関する。

【背景技術】

50

【0002】

質量分析計 (Mass Spectrometer, MS) は、液体あるいは気体成分中の微量化学種成分を高感度に測定できる分析装置である。生体試料 (血清、尿、組織抽出液など)、環境試料 (河川水、工業排水など) など、様々な試料液中の微量化学種の定性および定量分析に利用されている。

【0003】

一般に溶液試料を MS を用いて測定する場合、試料導入装置に高速液体クロマトグラフ (High Performance Liquid Chromatograph, HPLC) やキャピラリー電気泳動 (Capillary Electrophoresis, CE) のような分離手段とオンラインで接続する LC-MS あるいは CE-MS が多用される。LC や CE などの分離手段では、連続的に溶媒が流れる流路内に試料液を導入する。試料液中の目的とする化学種は、流路の後段にある分離部で夾雑成分と分離された後に MS に導入される。MS に導入された化学種は、イオン源にてイオン化され、質量に基づいて分離検出される。また MS で目的化学種をイオン化するイオン源には、エレクトロスプレーイオン化法 (Electrospray Ionization, ESI) に代表される大気圧イオン化法が用いられる。これら分離手段とオンラインで接続された MS は、目的化学種は夾雑成分と分離されるため、高感度かつ精度の高い分析が可能である。

【0004】

生体試料を分析する場合、試料液は微量であることが多い。微量の試料液を LC-MS に導入する場合、容量の小さなサンプルループを用いて試料液でサンプルループを満たして計量する方法があるが、この場合はサンプルループ容量の数倍の試料液を必要とする。また試料導入装置に設置されたシリンジを用いて試料液を計量して、サンプルループに導入する方法も用いられるが、導入する過程で試料液前後にある溶媒と混ざって希釈されてしまい、測定成分が含まれる液量が増加してしまう。これは測定成分の濃度が低くなるため、MS のような濃度感应型の検出器にとって検出感度の低下につながるだけでなく、測定時間もそれだけ長くなる。

【0005】

そこで微量の試料液を効率よく HPLC あるいは LC-MS に導入する手段として、試料液の前後を気泡ではさみサンプルループに送ることで、溶媒による試料液の希釈を抑える方式が提案されている。例えば特許文献 1 および特許文献 2 では、試料液の前後に気泡を挟み、試料液のみをサンプルループに送るように設定することで、試料液の拡散による損失を減らしている。

【0006】

一方、分離を伴わずに短時間で分析可能な分析法として、フローインジェクション分析法 (Flow Injection Analysis, FIA) がある。FIA は、0.5 mm 程度の細管に反応試薬溶液を定常的に流し、その連続した流れの中に溶液試料を注入し、下流に設置された検出器にて反応生成物である目的の化学種やその誘導体を検出する分析法である (例えば非特許文献 1、非特許文献 2 など)。分析装置を安価に構成できる、簡単な操作で迅速な高感度測定が可能、自動化が容易などの特長を有する。検出には吸光度計が用いられることが多いが、高感度分析を要する環境分野や、生体成分の測定などでは MS を用いた FIA-MS も用いられる。FIA で微量の液体試料を導入する方法として、例えば特許文献 3 では試料液と空気を細管内に交互に配置して検出部であるフローセルに導入することで、導入途中で発生する試料液の拡散や洗浄液による希釈を抑えている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】特開昭 62-50659 号

【特許文献 2】特許公報 2573678 号

10

20

30

40

50

【特許文献3】特開平7-159415号

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】H. B. Kim et al.; Analytical Science, 16, 871-876, 2000.

【非特許文献2】K. Kameyama et al.; Biophysical Journal, 90, 2164-2169, 2006.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

10

LC-MSやCE-MSの場合、カラムによる成分分離や電気泳動を行う分離部に気泡が混入すると、分離能が低下し、電気泳動が正しく行えなくなるため、分析に支障が生じる。そのため、特許文献1あるいは特許文献2では、試料液の前後の気泡はサンプルループ内には留めず、分析を行う流路に気泡を入れないようにしている。これはすなわち、サンプルループの外側にも試料液の一部が存在するが、サンプルループ外側の試料液は分析には使われずに洗浄され、廃液として捨てられることになる。また特許文献3の場合、試料液の置換は効率的に行われているものの、空気層に挟まれた試料液はやはり分析には用いられず無駄になっている。

【0010】

本発明の目的は、微量な試料液の全量導入と測定時間短縮を両立する、MSへの試料導入方法を実現することである。

20

【課題を解決するための手段】

【0011】

上記目的を達成するために、本発明は、試料吸引手段とサンプルループと流路切り替え手段と溶媒輸送手段から構成され溶媒の流れに乗せて試料を検出器へ導入する試料導入装置において、試料吸引時に試料の前後を空気層で挟んでサンプルループ内に導入し、前後の空気層ごと試料全量を検出器に導入することにより実現したものである。

【発明の効果】

【0012】

本発明によれば、試料を空気層で挟むことにより、流路内での試料拡散が抑えられ、検出部での試料の信号強度が増加する。また空気層による信号強度変化を検知することで、洗浄工程への移行を容易にし、測定にかかる時間が短縮される。

30

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本発明の一実施例を示す自動分析装置の構成図

【図2】本発明の一実施例を示す試料導入部の流路図

【図3】抽出試料液と空気層が導入されたサンプルループ内部の模式図

【図4】本発明の一実施例を用いた測定結果

【図5】従来法による測定結果

【図6】本発明の別の実施例を示す自動分析装置の構成図

40

【図7】本発明の別の実施例を示す試料導入部の流路図

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の実施例を、以下に詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施例のみに限定されるものではない。

【実施例1】

【0015】

本発明の一実施例に係る自動分析装置について図1を用いて説明する。具体的には、血清、尿などの生体試料中に含まれる微量成分を自動で連続的に分析するために、固相抽出による前処理を行う固相抽出機構、抽出試料を送液する試料導入装置、ESIイオン源を

50

備えたMS、からなる自動分析装置であり、より具体的には全試料中に含まれる免疫抑制剤タクロリムスの分析例について説明する。

【0016】

図1に示す自動分析装置は、固相抽出処理を受ける生体試料が分注された試料容器101が配置される試料設置部102、固相抽出カートリッジ103を用いて順次固相抽出処理を行う処理部104、抽出処理に使用する洗浄液203や溶出液等の各種試薬容器105を配置する試薬配置部106、これら試料容器101に分注された生体試料を固相抽出カートリッジ103に分注する試料分注機構107、試薬容器105内の各種試薬を固相抽出カートリッジ103に分注する試薬分注機構108、固相抽出処理を行う固相抽出処理部109、抽出容器110が配置される抽出容器設置部111、固相抽出カートリッジ103および抽出容器110などの消耗品の設置部112、抽出容器110内の抽出試料を分注し、イオン源114への送液を行う試料導入部113、イオン源114でイオン化された成分を質量分析する質量分析部115、により構成される。

10

【0017】

次に、自動分析装置による生体試料分析の手順について説明する。試料容器101に分注された状態で試料設置部102に設置された生体試料から、あらかじめ設定された一定量を試料分注機構107により固相抽出カートリッジ103に分注する。生体試料が分注された固相抽出カートリッジ103は、処理部104の回転により固相抽出処理部109の位置に移動する。固相抽出処理部109では、試料が分注された固相抽出カートリッジ103に通液処理を行うことで、分注された試料が固相抽出カートリッジ103の固相に保持する。試薬分注機構108により試薬容器105に準備された洗浄液203を固相抽出カートリッジ103に分注し、通液処理を行うことで固相抽出カートリッジ103を洗浄する。洗浄後、同様に試薬分注機構108により溶出液を試料が分注された固相抽出カートリッジ103に分注し、通液処理を行うことで固相抽出カートリッジ103の固相に保持された測定対象成分を溶出させ、抽出試料液として抽出容器110に回収する。

20

【0018】

抽出試料液を回収した抽出容器110を、抽出容器設置部111の回転により試料導入部113の位置に移動する。抽出容器110内の抽出試料液は試料導入部113によりイオン源114に導入される。イオン源114で測定対象成分がイオン化され、質量分析部115にて成分が検出される。

30

【0019】

試料導入部113の詳細について、図2を用いて説明する。試料導入部113は、送液溶媒201を輸送する送液ポンプ202、抽出容器110内の抽出試料液および洗浄液203を吸引するシリンジポンプ204、抽出試料液および洗浄液203を吸引し、流路に送るニードル205、吸引された抽出試料液を蓄えるサンプルループ206、送液ポンプ202とシリンジポンプ204とニードル205とサンプルループ206の両端とイオン源114を接続しサンプルループ206に蓄えた抽出試料液をイオン源114に送液するために流路を切り替えることが可能な流路切り替えバルブ207、ニードル205内部の液を吐出するときに液を回収する廃液受け208、から構成される。図2には、イオン源114にてイオン化された成分を検出する質量分析部115も記載してある。

40

【0020】

流路切り替えバルブ207は、6箇所の流路接続部を有し、隣接する2箇所のいずれかと接続するように流路を切り替えることが出来る。流路切り替えバルブ207内には切り替え可能な2種類の流路InjectとLoadがある。図2で実線で示す流路がInjectである。流路をInjectにすることにより、送液ポンプ202とサンプルループ206、サンプルループ206とイオン源114、ニードル205とシリンジポンプ204がそれぞれ接続された状態となる。同様に図2に点線で示す流路がLoadである。ニードル205は、抽出容器110に回収された抽出試料液あるいは洗浄液203のいずれかの液中に先端部を移動して浸し、シリンジポンプ204の動作により液をニードル2

50

05の内部に吸引させる。あるいは、ニードル205は、廃液受け208の位置に移動して、ニードル205および流路内の液を吐出させる。

【0021】

ここで、本実施例における試料導入部113の動作について、図2および図3を用いて説明する。試料導入部113に抽出試料液を回収した抽出容器110が送られる前は準備状態であり、送液ポンプ202はあらかじめ定められた一定の流速で送液溶媒201をイオン源114に送る。このとき流路切り替えバルブ207の流路はInjectの位置にあり、送液溶媒201はサンプルループ206を通過してイオン源114に送られる。シリンジポンプ204は、洗浄液203の吸引と廃液受け208への吐出を繰り返すことで、シリンジポンプ204からニードル205までの流路を液体（洗浄液203）で満たし空気を除く。

10

【0022】

準備状態の試料導入部113に抽出試料液を回収した抽出容器110が送られると、試料導入部113への試料注入動作が開始される。はじめに、流路切り替えバルブ207の流路をInjectからLoad（図2の点線）に切り替える。これにより、シリンジポンプ204とニードル205は、その間にサンプルループ206を挟んで接続される。次に、ニードル205は抽出容器110の上方の液体の無い場所に移動し、シリンジポンプ204が一定量吸引動作をすることで、ニードル205の先端から空気が導入される（第一の空気層）。次に、ニードル205を下降させて先端を抽出試料液内に移動し、シリンジポンプ204が一定量吸引動作をすることで、ニードル205の先端から抽出試料液が導入される。次に、ニードル205を上昇させて先端を抽出試料液から外に移動し、シリンジポンプ204が一定量吸引動作をすることで、ニードル205の先端から空気が導入される（第二の空気層）。次に、ニードル205の先端を洗浄液203内に移動し、シリンジポンプ204を一定量吸引することで、ニードル205の先端から空気が導入されると同時に、二つの空気層に挟まれた抽出試料液がサンプルループ206に導入される。図3は試料注入動作が行われた後のサンプルループ206内部の模式図である。

20

【0023】

試料注入動作終了後、流路切り替えバルブ207の流路をLoadからInjectに切換えることによって、送液ポンプ202の動作により抽出試料液がイオン源114に送られる。イオン源114では、抽出試料液中の各成分はイオン化されて質量分析部115に送られる。質量分析部115では、イオン化された成分は質量対電荷（ m/z ）毎に分離され検出される。

30

【0024】

図4に、本実施例を用いて質量分析部115にて検出された信号強度の時間変化を示す。図4の横軸は流路切り替えバルブ207の流路をInjectに切り替えてからの時間、縦軸はイオン化されたタクロリムスの信号強度である。送液溶媒201には10mmol/L濃度の酢酸アンモニウムを含む70%メタノール水溶液を用い、送液ポンプ202の流量は毎分100 μ L、サンプルループ206の容量は60 μ L、サンプルループ206の内部には第一の空気層5 μ L、抽出試料液の注入量10 μ L、第二の空気層15 μ L、洗浄液203として2-プロパノール30 μ Lが試料注入動作により導入された。

40

【0025】

流路切り替えバルブ207の流路を切り替えてから、抽出試料液中に含まれるタクロリムスが質量分析部115で最初に検出されるまでに約16秒かかり、信号強度はほぼ垂直に増加した。流路切り替え約21秒後に、信号強度は急速に低下し一旦0カウントにまで低下した。その後すぐに再度信号が検出され、約10秒かけて信号は徐々に低下し、流路切り替え約35秒後に信号は検出されなくなった。流路切り替え後16秒から21秒の6秒間は、二つの空気層に挟まれた抽出試料液由来の信号が検出されており、流路切り替え後22秒以降は、サンプルループ206やイオン源114および配管に残留した抽出試料液が洗浄液203により洗い流されたものが検出されたものである。

【0026】

50

信号強度が急速に増加あるいは減少したのは、抽出試料液を二つの空気層で挟んだために抽出試料液が送液溶媒 201 あるいは洗浄液 203 と交わらず、その結果として抽出試料液が希釈されなかったためである。空気層がイオン源 114 に送られているとき、抽出試料液はイオン源 114 に存在していないため、信号強度は 0 カウントにまで低下した。質量分析で得られる信号から成分の定量分析をする場合、信号強度の積算値すなわちピーク面積を用いることが通常である。本実施例で得られた信号強度の波形から、信号強度が 0 カウントに低下した点を判定基準としてピーク面積を用いることにすることで、測定時間の更なる短縮化が実現できる。すなわち、信号強度が 0 カウントに低下したことを判定した時点から、送液ポンプ 202 の流量を大きくすることで送液溶媒 201 の送液速度を上げ、流路の洗浄にかかる時間を短縮することが可能である。送液ポンプ 202 の流量が変化すると、イオン源 114 でのイオン化効率が変化するため、質量分析部 115 で得られる信号強度は変動するが、ピーク面積の計算には信号強度が 0 カウントになっている点（空気層）から、信号強度が 0 カウントに低下した点までの信号強度のみ用いるため定量結果には影響を与えない。

10

【0027】

図 5 に比較として、本実施例の測定条件から二つの空気層を無くした従来法による試料注入方法、すなわち抽出試料液と送液溶媒 201 および洗浄液 203 が接触した状態で抽出試料液をイオン源 114 まで送液したときの信号強度の時間変化を示す。図 5 では、流路切り替え約 10 秒後から徐々に信号強度が増加し、約 24 秒後を最大としたピーク波形を示し、約 45 秒後に信号が検出されなくなった。ここで図 4 と図 5 の測定結果を比較すると、本実施例である図 4 の結果は、信号強度が 2 倍以上大きく、また成分の信号強度が検出されなくなるまでの時間は約 10 秒短縮された。

20

【実施例 2】

【0028】

本発明による別の実施例を、図 6 および図 7 を用いて説明する。

【0029】

図 6 は、血清、尿などの生体試料中に含まれる微量成分を自動で連続的に分析するために、固相抽出による前処理を行う固相抽出機構、抽出試料を送液する試料導入装置、ESI イオン源を備えた MS、からなる自動分析装置であり、より具体的には全血試料中に含まれる免疫抑制剤タクロリムスの分析例である。試料導入部 301 の構成が異なり、試料導入部 301 以外の構成は実施例 1 と同様である。

30

図 7 は、試料導入部 301 の詳細を示したものである。試料導入部 301 は、送液溶媒 201 を輸送する送液ポンプ 202、抽出容器内 110 の抽出試料液および洗浄液 203 を吸引するシリンジポンプ 204、抽出試料液および洗浄液 203 を吸引するときに液中に送られるニードル 205、吸引された抽出試料液を蓄えるサンプルループ 206、送液ポンプ 202 とシリンジポンプ 204 とニードル 205 とサンプルループ 206 とイオン源 114 を接続しサンプルループ 206 に蓄えた抽出試料液をイオン源 114 に送液するために流路を切り替えることが可能な流路切り替えバルブ 207、ニードル 205 内部の液を吐出するときに液を回収する廃液受け 208、洗浄液 302 を輸送する洗浄ポンプ 303、送液ポンプ 202 と洗浄ポンプ 303 と流路切り替えバルブ 207 の流路を接続する三方ジョイント 304、から構成される。図 7 には、イオン源 114 にてイオン化された成分を検出する質量分析部 115 も記載してある。流路切り替えバルブ 207 の構成は実施例 1 と同様である。

40

【0030】

ここで、本実施例における試料導入部 301 の動作について説明する。試料導入部 113 に抽出試料液を回収した抽出容器 110 が送られる前は準備状態であり、送液ポンプ 202 はあらかじめ定められた一定の流量で送液溶媒 201 をイオン源 114 に送る。洗浄ポンプ 303 は洗浄液 302 を三方ジョイント 304 までの流路を満たした状態で停止している。このとき流路切り替えバルブ 207 の流路は Inject にすることによって、送液溶媒 201 はサンプルループ 206 を通過してイオン源 114 に送られる。シリンジ

50

ポンプ 204 は、洗浄液 203 の吸引と廃液受け 208 への吐出を繰り返すことで、シリンジポンプ 204 からニードル 205 までの流路を液体で満たし空気を除く。

【0031】

準備状態の試料導入部 301 に抽出試料液 110 が送られると、試料注入動作が開始される。はじめに、流路切り替えバルブ 207 の流路を *Inject* (図 7 の実線) から *Load* (図 7 の点線) に切り替える。これにより、シリンジポンプ 204 とニードル 205 は、その間にサンプルループ 206 を挟んで接続される。次に、ニードル 205 は抽出容器上方の液体の無い場所へ移動し、シリンジポンプ 204 が一定量吸引動作をすることで、ニードル 205 の先端から空気が導入される (第一の空気層)。次に、ニードル 205 を下降させて先端を抽出試料液内に移動し、シリンジポンプ 204 が一定量吸引動作をすることで、ニードル 205 の先端から抽出試料液が導入される。次に、ニードル 205 を上昇させて先端を抽出試料液から外に移動し、シリンジポンプ 204 が一定量吸引動作をすることで、ニードル 205 の先端から空気が導入される (第二の空気層)。次に、ニードル 205 の先端を洗浄液 203 内に移動し、シリンジポンプ 204 を一定量吸引することで、ニードル 205 の先端から空気が導入されると同時に、二つの空気層に挟まれた抽出試料液がサンプルループ 206 に導入される。

10

【0032】

試料注入動作が終了すると、流路切り替えバルブ 207 の流路を *Load* から *Inject* に切換え、送液ポンプ 202 の動作により抽出試料液がイオン源 114 に送られる。イオン源 114 では、抽出試料液中の各成分はイオン化されて質量分析部 115 に送られる。質量分析部 115 では、イオン化された成分は質量対電荷 (m/z) 毎に分離され検出される。

20

【0033】

抽出試料液は 2 つの空気層で挟まれた状態でイオン源 114 に送られる。そのため、信号強度は図 4 に示したようにイオン源において空気層から抽出試料液に移行した際急速に信号強度が急速に増加し、一定時間後、抽出試料液から空気層に移行したところで急速に低下する。信号強度が急速に低下したことを信号処理により判断することで、流路の洗浄を開始する。すなわち、洗浄ポンプ 303 を動作させることで洗浄液 302 の送液を行う。洗浄液 302 は流路切り替えバルブ 207、サンプルループ 206 を通りイオン源 114 に到達する。洗浄液 302 には、抽出試料液に含まれる全血中の夾雑成分や薬剤に対して溶解力の強い溶媒を用いることが望ましい。本実施例において全血の夾雑成分は脂質が主であり、またタクロリムスは脂溶性の高い薬剤であるため、洗浄液 302 には 2 - プロパノールあるいはアセトンなどの有機溶媒が使用可能である。

30

【0034】

流路の途中から洗浄ポンプ 303 と三方ジョイント 304 を用いて洗浄液 302 を導入することで、三方ジョイント 304 以降の流路に対して流量が大きくなることから洗浄液 302 の送液速度が上がり、実施例 1 における送液ポンプ 202 の流量を大きくすることによって洗浄液送液速度を上げることと同じ洗浄時間の短縮が期待できる。洗浄液 302 と送液溶媒 201 とが混合されてイオン源 114 に導入されると、イオン源 114 でのイオン化効率が増加するため、質量分析部 115 で得られる信号強度は変動するが、ピーク面積の計算には信号強度が 0 カウントになっている点 (空気層) から、信号強度が 0 カウントに低下した点までの信号強度のみを用いるため定量結果には影響を与えない。

40

【0035】

本実施例では三方ジョイント 304 を送液ポンプ 202 と流路切り替えバルブ 207 の間に設置したが、夾雑成分あるいは薬剤が残留する個所がイオン源 114 であることが明確な場合は、三方ジョイント 304 を流路切り替えバルブ 207 とイオン源 114 の間に設置することで、洗浄に要する時間をより短縮することもできる。

【符号の説明】

【0036】

101・・・試料容器

50

1 0 2 . . . 試料設置部	
1 0 3 . . . 固相抽出カートリッジ	
1 0 4 . . . 処理部	
1 0 5 . . . 試薬容器	
1 0 6 . . . 試薬配置部	
1 0 7 . . . 試料分注機構	
1 0 8 . . . 試薬分注機構	
1 0 9 . . . 固相抽出処理部	
1 1 0 . . . 抽出容器	
1 1 1 . . . 抽出容器設置部	10
1 1 2 . . . 設置部	
1 1 3 . . . 試料導入部	
1 1 4 . . . イオン源	
1 1 5 . . . 質量分析部	
2 0 1 . . . 送液溶媒	
2 0 2 . . . 送液ポンプ	
2 0 3 . . . 洗浄液	
2 0 4 . . . シリンジポンプ	
2 0 5 . . . ニードル	
2 0 6 . . . サンプルループ	20
2 0 7 . . . 流路切り替えバルブ	
2 0 8 . . . 廃液受け	
3 0 1 . . . 試料導入部	
3 0 2 . . . 洗浄液	
3 0 3 . . . 洗浄ポンプ	
3 0 4 . . . 三方ジョイント	

【図 1】

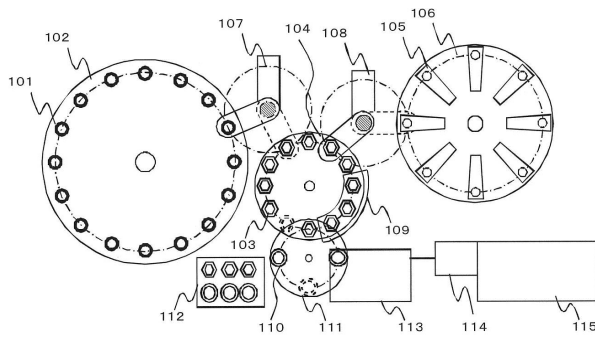


図 1

【図 2】

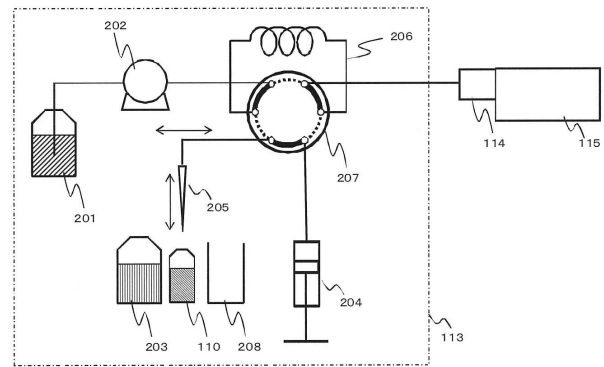


図 2

【図 3】

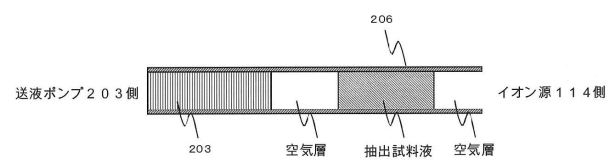


図 3

【図 4】

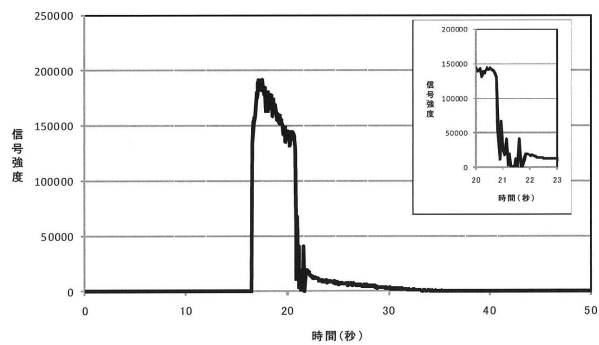


図 4

【図 6】

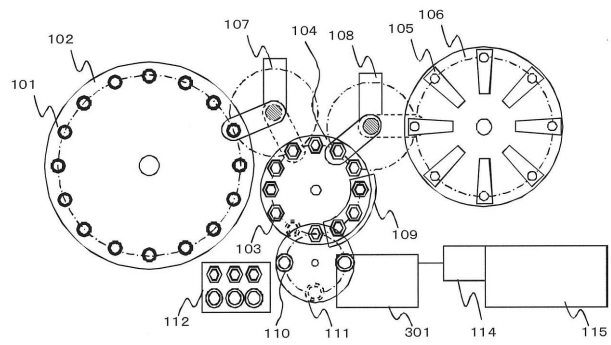


図 6

【図 5】

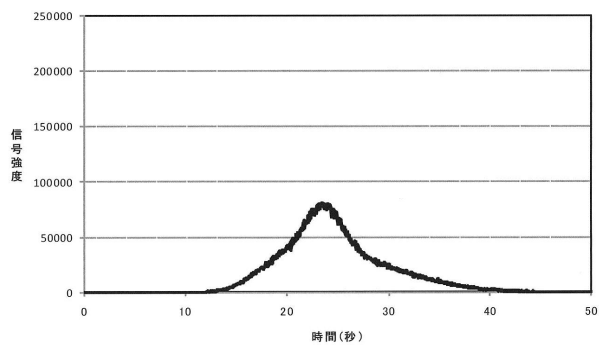


図 5

【図 7】

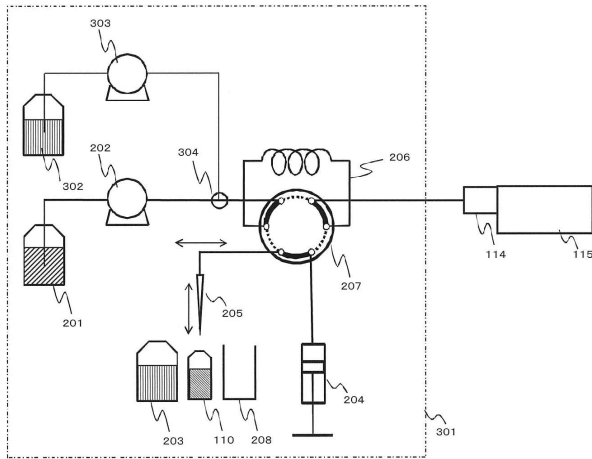


図 7

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
G 0 1 N 30/32	(2006.01)	G 0 1 N 30/26	E
G 0 1 N 30/60	(2006.01)	G 0 1 N 30/26	H
		G 0 1 N 30/26	M
		G 0 1 N 30/32	C
		G 0 1 N 30/60	P

(72)発明者 武藤 茂雄
 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
 ズ 那珂事業所内

株式会社 日立ハイテクノロジー

審査官 藤田 都志行

(56)参考文献 特許第 2 5 7 3 6 7 8 (J P , B 2)
 特開平 0 7 - 3 1 1 1 8 7 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 0 / 1 1 9 8 0 1 (W O , A 1)
 特開 2 0 1 0 - 0 1 4 5 5 9 (J P , A)
 特開 2 0 0 7 - 3 0 9 9 3 8 (J P , A)
 特開 2 0 0 4 - 2 8 3 0 8 3 (J P , A)
 米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 1 0 8 9 0 6 (U S , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G 0 1 N 2 7 / 6 2
 G 0 1 N 3 5 / 0 8
 G 0 1 N 3 0 / 0 6
 G 0 1 N 3 0 / 2 0
 G 0 1 N 3 0 / 2 6
 G 0 1 N 3 0 / 3 2
 G 0 1 N 3 0 / 6 0
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C i N i i