

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-161335

(P2017-161335A)

(43) 公開日 平成29年9月14日(2017.9.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 30/32 (2006.01)	GO 1 N 30/32	A
GO 1 N 30/46 (2006.01)	GO 1 N 30/46	E

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2016-45512 (P2016-45512)  
 (22) 出願日 平成28年3月9日 (2016.3.9)

(71) 出願人 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 100205981  
 弁理士 野口 大輔  
 (74) 代理人 100085464  
 弁理士 野口 繁雄  
 (72) 発明者 尾和 道晃  
 京都府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

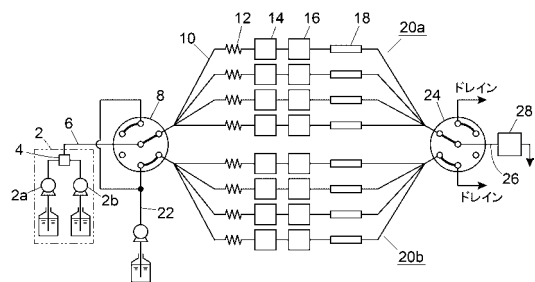
(54) 【発明の名称】 流体クロマトグラフ

(57) 【要約】

【課題】 目的成分の分離に適した分離カラムと移動相の組合せの探索を高効率かつ正確に行なうことができるようにする。

【解決手段】 流体クロマトグラフは、移動相を送液する移動相送液部と、前記移動相送液部の下流側で前記移動相送液部からの移動相が流れる流路中に試料を注入する試料注入部と、前記試料注入部により注入された試料を成分ごとに分離する分離カラムをそれぞれ有し、前記試料注入部の下流側において互いに並列に接続された複数のカラム流路と、前記各カラム流路上に設けられ、そのカラム流路の流路抵抗を調節するための圧力調節弁と、前記各カラム流路上における前記圧力調節弁よりも上流側に設けられ、そのカラム流路内の圧力を検出する圧力センサと、前記分離カラムよりも下流側に設けられ、前記分離カラムで分離された試料成分を検出する検出器と、を備えている。

【選択図】 図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

移動相を送液する移動相送液部と、

前記移動相送液部の下流側で前記移動相送液部からの移動相が流れる流路中に試料を注入する試料注入部と、

前記試料注入部により注入された試料を成分ごとに分離する分離カラムをそれぞれ有し、前記試料注入部の下流側において互いに並列に接続された複数のカラム流路と、

前記各カラム流路上に設けられ、そのカラム流路の流路抵抗を調節するための圧力調節弁と、

前記各カラム流路上における前記圧力調節弁よりも上流側に設けられ、そのカラム流路内の圧力を検出する圧力センサと、

前記分離カラムよりも下流側に設けられ、前記分離カラムで分離された試料成分を検出する検出器と、を備えた流体クロマトグラフ。

**【請求項 2】**

前記各カラム流路上における前記圧力センサよりも上流側に、当該圧力センサに対する他の前記カラム流路内の圧力による干渉を防止する流路抵抗が設けられている請求項 1 に記載の流体クロマトグラフ。

**【請求項 3】**

前記圧力調節弁は前記圧力センサにより検出される圧力値が設定された値となるように前記カラム流路の流路抵抗を自動的に調節するものである請求項 1 又は 2 に記載の流体クロマトグラフ。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、例えば液体クロマトグラフや超臨界流体クロマトグラフ等、移動相の流れる分析流路中に試料を注入し、その試料を分離カラムで成分ごとに分離して検出する流体クロマトグラフに関し、特に試料を同時に複数のカラムに導入する機能を有する流体クロマトグラフに関するものである。

**【背景技術】****【0002】**

例えば、液体クロマトグラフによるキラル化合物の分析条件を検討するためには、目的分析種の分離に適した分離カラムと移動相の組合せをトライアンドエラーにより見つける必要がある。従来では、試料を分析流路中に注入する試料注入部の後段側に、切替バルブを介して複数の分離カラムを接続して使用する分離カラムを切替バルブによって選択的に切り替えることができるように装置を構成し、各分離カラムを用いた分離分析を順次実行していた。

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

上記の方法では、1つの分離カラムを用いて分析を行なっている間は他の分離カラムが使用されないまま待機しているだけであるため、効率が悪く、分析条件の検討に長時間を要するという問題があった。そこで、複数の分離カラムを並列に接続して複数の分離カラムで同時に分析を行なうようにすれば、分析条件の検討に要する時間を短縮することができる。

**【0004】**

しかし、各カラム流路に設けられる分離カラムの流路抵抗が分離カラムの種類や個体差によって異なるため、各カラム流路で移動相の流量にばらつきが生じ、各分離カラムに均等に試料が導入されず、流路によって検出感度にばらつきが発生することや、移動相の流量が小さい流路では分離カラムでの保持時間が長くなって分析に長時間を要することなどの問題がある。

10

20

30

40

50

## 【0005】

そこで、本発明は、目的成分の分離に適した分離カラムと移動相の組合せの探索を高効率かつ正確に行なうことができるようにすることを目的とするものである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

本発明に係る流体クロマトグラフは、移動相を送液する移動相送液部と、前記移動相送液部の下流側で前記移動相送液部からの移動相が流れる流路中に試料を注入する試料注入部と、前記試料注入部により注入された試料を成分ごとに分離する分離カラムをそれぞれ有し、前記試料注入部の下流側において互いに並列に接続された複数のカラム流路と、前記各カラム流路上に設けられ、そのカラム流路の流路抵抗を調節するための圧力調節弁と、前記各カラム流路上における前記圧力調節弁よりも上流側に設けられ、そのカラム流路内の圧力を検出する圧力センサと、前記分離カラムよりも下流側に設けられ、前記分離カラムで分離された試料成分を検出する検出器と、を備えている。

10

## 【0007】

各カラム流路上における圧力センサよりも上流側に、当該圧力センサに対する他のカラム流路内の圧力による干渉を防止する流路抵抗が設けられていることが好ましい。そうすれば、各カラム流路の圧力センサが他のカラム流路の干渉を受けて当該カラム流路内の圧力を正確に検出することができなくなることを防止することができる。

## 【0008】

圧力調節弁は圧力センサにより検出される圧力値が設定された値となるようにカラム流路の流路抵抗を自動的に調節するものであることが好ましい。そうすれば、各カラム流路の流路抵抗を調節することが容易である。

20

## 【発明の効果】

## 【0009】

本発明の流体クロマトグラフでは、分離カラムをそれぞれ有し互いに並列に接続された複数のカラム流路上に、そのカラム流路の流路抵抗を調節するための圧力調節弁とそのカラム流路内の圧力を検出する圧力センサを備えているので、圧力センサが検出する圧力値に基づいて圧力調節弁により各カラム流路の流路抵抗を調節することができる。これにより、各カラム流路の流路抵抗を略同一にすることが容易になり、互いに並列に接続された各カラム流路を流れる移動相の流量を略同一にすることができる。したがって、複数の分離カラムを用いた分析を正確に行なうことができ、目的成分の分離に適した分離カラムと移動相の組合せの探索を高効率かつ正確に行なうことができる。

30

## 【0010】

上記のように、各カラム流路に圧力調節弁を設けない場合、各カラム流路を流れる移動相の流量を略同一にするために、各カラム流路上に、そのカラム流路の分離カラムに応じた流路抵抗を設けることで、各カラム流路の流路抵抗を略同一に調節することが考えられる。しかし、分離カラムは同種の分離カラムであってもその流路抵抗に個体差があるため、分離カラムを交換した場合には、その都度、新たな分離カラムに応じた流路抵抗を用意して配管を組み直す必要がある。

## 【0011】

これに対し、本発明では、分離カラムを交換した場合でも、圧力調節弁によってそのカラム流路の流路抵抗を調節することができるため、分離カラムに応じて配管を組み直す必要がない。

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0012】

【図1】流体クロマトグラフの一実施例である液体クロマトグラフを概略的に示す流路図である。

【図2】同実施例において流路構成を切り替えた状態を概略的に示す流路図である。

【図3】圧力調節弁の有無による各カラム流路の流量の違いを検証するための構成を概略的に示す流路図である。

50

【図4】圧力調節弁の有無による移動相流量への影響を検証するための実験装置を示す流路構成図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、図面を参照しながら流体クロマトグラフの一実施例である液体クロマトグラフについて説明する。なお、以下において、本発明を液体クロマトグラフに適用した例について説明するが、本発明は超臨界流体クロマトグラフに適用することもできる。

【0014】

図1に示されているように、この実施例の液体クロマトグラフは、移動相を送液する移動相送液部2、その移動相送液部2からの流路6が接続されたポートを中央に有する切替バルブ8、切替バルブ8に設けられた複数のポートのうち互いに異なるポートにそれぞれ一端が接続されたカラム流路グループ20a、20b、カラム流路グループ20a、20bの他端がそれぞれ接続されたポートを有する切替バルブ24、及び切替バルブ24の中央のポートに流路26を介して接続された検出器28を備えている。

10

【0015】

移動相送液部2は互いに異なる種類の溶媒を送液する送液ポンプ2a、2bを有し、それらのポンプ2a、2bによって送液される溶媒をミキサ4で混合し、その混合液を移動相として流路6を介して送液する。

【0016】

切替バルブ8は、流路6が接続された中央のポート（以下、中央ポートと称する。）とその中央ポートの周囲に均等に配置された6つのポート（以下、選択ポートと称する。）を有する。切替バルブ8の選択ポートのうちの一つにはカラム流路グループ20aの一端が接続され、カラム流路グループ20aが接続されている選択ポートと隣り合う選択ポートのうち的一方に、カラム流路グループ20bの一端が接続されている。

20

【0017】

切替バルブ8において、カラム流路グループ20aの一端が接続されている選択ポートと隣り合う他方の選択ポートに、分離カラムの平衡化処理を行なうための移動相を送液する流路22が接続されている。流路22は、カラム流路グループ20bの一端が接続されている選択ポートと隣り合う選択ポートにも接続されている。流路22が接続されている2つの選択ポートとそれぞれ隣り合う2つの選択ポートは閉じられたポートとなっている。

30

【0018】

切替バルブ8は、中央ポートと選択ポートのいずれか一つとの間を連通させる一つの流路と、互いに隣り合う2つの選択ポートの間を接続する2つ流路を備えている。これにより、切替バルブ8は、流路6とカラム流路グループ20aとの間を接続すると同時に流路22とカラム流路グループ20bとの間を接続した状態（図1の状態）、又は流路6とカラム流路グループ20bとの間を接続すると同時に流路22とカラム流路グループ20aとの間を接続した状態（図2の状態）のいずれか一方の状態に切り替える。

【0019】

切替バルブ24は、流路26が接続された中央ポートとその中央ポートの周囲に均等に配置された6つの選択ポートを有する。選択ポートのうちの一つにはカラム流路グループ20aの他端が接続され、カラム流路グループ20aが接続されている選択ポートと隣り合う選択ポートのうち的一方に、カラム流路グループ20bの他端が接続されている。

40

【0020】

カラム流路グループ20a、20bが接続されている選択ポートとそれぞれ隣り合う2つの選択ポートはいずれもドレインに通じており、それらの選択ポートと隣り合う残りの2つの選択ポートにはいかなる流路も接続されていない。

【0021】

切替バルブ24は、中央ポートと選択ポートのいずれか一つとの間を連通させる一つの流路と、互いに隣り合う2つの選択ポートの間を接続する2つ流路を備えている。これに

50

より、切替バルブ 24 は、流路 26 とカラム流路グループ 20 a との間を接続すると同時にカラム流路グループ 20 b をドレインに接続した状態（図 1 の状態）、又は流路 26 とカラム流路グループ 20 b との間を接続すると同時にカラム流路グループ 20 a をドレインに接続した状態（図 2 の状態）のいずれか一方の状態に切り替える。

#### 【0022】

カラム流路グループ 20 a , 20 b は、それぞれ 4 つのカラム流路 10 が並列に接続されて構成されている。すなわち、この液体クロマトグラフは合計 8 つカラム流路 10 を有する。各カラム流路 10 上には、切替バルブ 8 側（図 1 及び図 2 において左側）から、抵抗管 12、圧力センサ 14、圧力調節弁 16 及び分離カラム 18 が設けられている。

#### 【0023】

この実施例の液体クロマトグラフは、移動相送液部 2 カラム流路グループ 20 a 検出器 28 を接続すると同時に流路 22 カラム流路グループ 22 b ドレインを接続した状態（図 1 の状態）、又は移動相送液部 2 カラム流路グループ 20 b 検出器 28 を接続すると同時に流路 22 カラム流路グループ 22 a ドレインを接続した状態（図 2 の状態）のいずれか一方の状態に切り替えられる。図 1 の状態では、カラム流路グループ 20 a を用いて試料の分析を行なうと同時に、カラム流路グループ 20 b の各分離カラム 18 の平衡化を行なう。図 2 の状態では、カラム流路グループ 20 b を用いて試料の分析を行なうと同時に、カラム流路グループ 20 a の各分離カラム 18 の平衡化を行なう。

#### 【0024】

各圧力センサ 14 は各カラム流路 10 内の圧力を検出するものである。各圧力調節弁 16 は各カラム流路 10 の流路抵抗を調節するものである。この実施例において、圧力調節弁 16 は、例えば W0 / 2015 / 029251 に開示されているような背圧制御バルブである。各圧力調節弁 16 の動作は、図 3 に示されているように、制御部 30 によって制御される。

#### 【0025】

図 3 では、各カラム流路 10 に設けられている圧力センサ 14 と圧力調節弁 16 をそれぞれ圧力センサ 14 - 1 , 14 - 2 , . . . 14 - 8、圧力調節弁 16 - 1 , 16 - 2 , . . . 16 - 8 として示している。制御部 30 には、各カラム流路 10 の流路抵抗を略同一にするために必要な各カラム流路 10 内の圧力値が予め設定されており、制御部 30 は各圧力センサ 14 - 1 , 14 - 2 , . . . 14 - 8 によって検出される圧力値がその設定値となるように、圧力調節弁 16 - 1 , 16 - 2 , . . . 16 - 8 の動作をフィードバック制御する。

#### 【0026】

制御部 30 はこの液体クロマトグラフに設けられた専用のコンピュータであってもよいし、汎用のパーソナルコンピュータであってもよい。

#### 【0027】

なお、この実施例では、各圧力調節弁 16 - 1 , 16 - 2 , . . . 16 - 8 が共通の制御部 30 によって制御されるようになっているが、各圧力調節弁 16 - 1 , 16 - 2 , . . . 16 - 8 が独自に制御部をもち、各圧力センサ 14 - 1 , 14 - 2 , . . . 14 - 8 の検出値が各圧力調節弁 16 - 1 , 16 - 2 , . . . 16 - 8 に設定されたそれぞれの設定値となるように、個別にフィードバック制御を行なうようになっていてもよい。

#### 【0028】

また、圧力調節弁 16 としては、ユーザが手動で栓を締めることによって流路幅を変更するような手動バルブ方式のものであってもよい。

#### 【0029】

図 1 に戻って、各カラム流路 10 において圧力センサ 14 の上流側に設けられている抵抗管 12 は、圧力センサ 14 が同じカラム流路グループ 20 a 又は 20 b 内の他のカラム流路 10 内の圧力の干渉を受けることを防止するためのものである。各カラム流路グループ 20 a , 20 b のカラム流路 10 は並列に接続されているため、抵抗管 12 がなければ、同じカラム流路グループ 20 a 又は 20 b 内の各カラム流路 10 における圧力センサ

10

20

30

40

50

14よりも上流側部分は同じ圧力になりやすく、圧力センサ14が他のカラム流路10内の圧力の干渉を受けてそれぞれのカラム流路10内の圧力を正確に検出できなくなることがある。

【0030】

例えば、ある圧力センサ14の設定値が30MPaであった場合に、そのカラム流路10内の圧力が実際には30MPaに達しているにも拘わらず、別のカラム流路10内の圧力がそれよりも低いために別のカラム流路10内の圧力の干渉を受けて30MPaよりも低い圧力を検出してしまい、圧力調節弁16がその検出値に基づいてさらに流路抵抗を高めるように動作する結果、移動相がそのカラム流路10をほとんど流れないようになるという現象が生じる。

10

【0031】

各カラム流路10の圧力センサ14の上流側にそれぞれ抵抗管12を設けることで、抵抗管12よりも下流側の圧力がその抵抗管12よりも上流側の圧力の影響を受けるまでに時間差が生じ、その時間差によって各圧力センサ14がカラム流路10内の実際の圧力を検出することができ、圧力調節弁16を正しく動作させることができる。

【0032】

上記実施例では、各カラム流路10が切替バルブ24を介して共通の検出器28に接続されるように構成されているが、各カラム流路10に検出器が設けられていてもよい。

【0033】

互いに並列に接続された流路に圧力調節弁を設けることによる効果についての検証結果について説明する。この検証は、図4に示される流路構成の実験装置を用いて行なった。図4の実験装置は、移動相を送液するポンプ32の下流側に2つの流路34a, 34bが並列に接続され、それぞれの流路34a, 34b上に上流側から、抵抗管36a, 36b、圧力センサ38a, 38b、圧力制御バルブ40a, 40b、分離カラム42a, 42b、検出器44a, 44bが設けられている。

20

【0034】

この検証では、分離カラム42aと42bとして同種のカラムを用い、移動相として水を1mL/minで送液し、送液を開始してから移動相が検出器44a, 44bに到達するまでの時間を測定した。圧力制御バルブ40a, 40bの駆動をオフにして検証を行った結果、各検出器44a, 44bが移動相を検出するまでの時間は、検出器44aで0.362分、検出器44bで0.547分であった。これに対し、圧力制御バルブ40a, 40bの駆動をオンにし、それぞれの圧力の設定値を11.2MPa、11.1MPaにして検証を行った結果、各検出器44a, 44bが移動相を検出するまでの時間は、検出器44aで0.414分、検出器44bで0.477分であった。このことから、圧力制御バルブ44a, 44bによって各流路34a, 34bの流路抵抗を調節することにより、各流路44a, 44bを流れる移動相の流量を均一化することができることがわかった。

30

【0035】

なお、図4の構成において抵抗管36a, 36bを取り外した状態で同じ検証を行なったが、圧力センサ38bが流路34a内の圧力に干渉されて流路34b内の圧力を正確に検出することができなくなり、圧力調節弁40bが流路34bを閉じてしまい、流路34bを移動相がほとんど流れない状態となることが確認された。

40

【符号の説明】

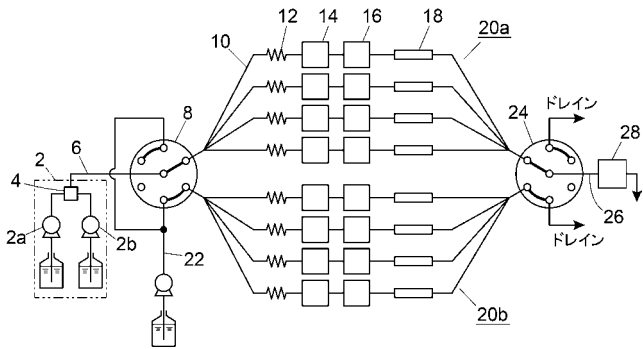
【0036】

2	移動相送液部
2a, 2b	送液ポンプ
4	ミキサ
6, 22, 26	流路
8, 24	切替バルブ
10	カラム流路

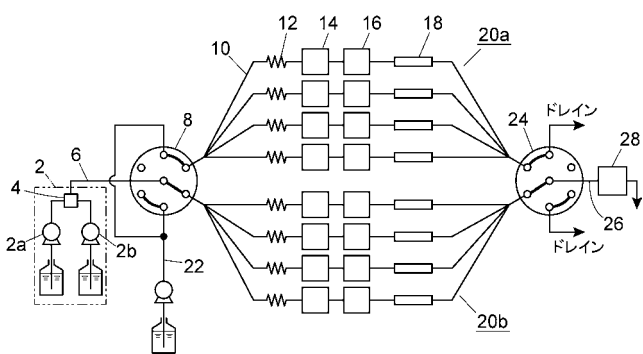
50

- 1 2 抵抗管
- 1 4 圧力センサ
- 1 6 圧力調節弁
- 1 8 分離カラム
- 2 0 a , 2 0 b カラム流路グループ
- 2 8 検出器
- 3 0 制御部

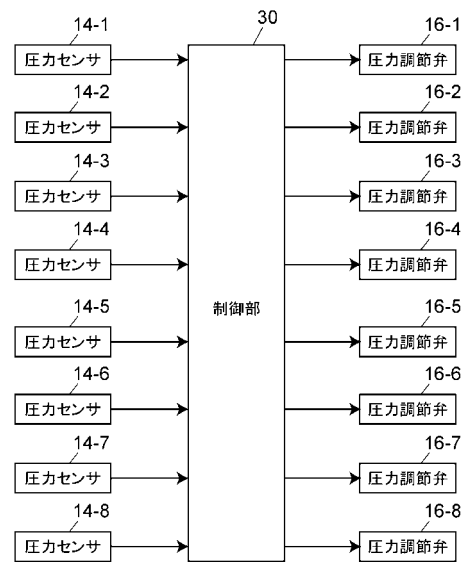
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】

