

(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2019-82437
(P2019-82437A)

(43) 公開日 令和1年5月30日(2019.5.30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 30/34 (2006.01)	GO 1 N 30/34 E	
GO 1 N 30/26 (2006.01)	GO 1 N 30/26 M	
	GO 1 N 30/34 A	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2017-210772 (P2017-210772)
(22) 出願日 平成29年10月31日 (2017.10.31)

(71) 出願人 000141897
 アークレイ株式会社
 京都府京都市南区東九条西明田町57
 (74) 代理人 100079049
 弁理士 中島 淳
 (74) 代理人 100084995
 弁理士 加藤 和詳
 (74) 代理人 100099025
 弁理士 福田 浩志
 (72) 発明者 倉持 美恵
 京都府京都市上京区岩栖院町59番地 擁
 翠園内 アークレイ株式会社 京都研究所
 内

最終頁に続く

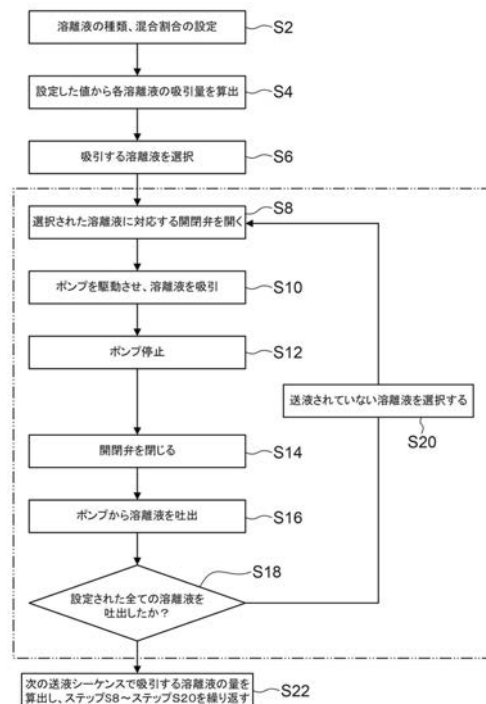
(54) 【発明の名称】 送液方法

(57) 【要約】

【課題】開閉弁の性能に依存せず、液体の混合を正確に制御できる送液方法を提供する。

【解決手段】送液方法は、種類の異なる液体が貯留された複数の貯留部と、前記貯留部に貯留された液体を吸引し下流側流路へ吐出するポンプと、前記ポンプと前記貯留部とをつなぐ上流側流路にそれぞれ設けられた複数の開閉弁と、を備えた送液機構に用いられ、一の前記開閉弁を開放し、一の前記上流側流路から前記ポンプで液体を吸引する工程と、前記ポンプを停止し、開放状態の前記開閉弁を閉じる工程と、前記下流側流路へ、前記ポンプで吸引した液体を吐出する工程と、を備えている。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

種類の異なる液体が貯留された複数の貯留部と、前記貯留部に貯留された液体を吸引し下流側流路へ吐出するポンプと、前記ポンプと前記貯留部とをつなぐ上流側流路にそれぞれ設けられた複数の開閉弁と、を備えた送液機構に用いられ、

一の前記開閉弁を開放し、一の前記上流側流路から前記ポンプで液体を吸引する工程と

、前記ポンプを停止し、開放状態の前記開閉弁を閉じる工程と、

前記下流側流路へ、前記ポンプで吸引した液体を吐出する工程と、

を備えた送液方法。

10

【請求項 2】

前記開閉弁を閉じる工程と前記液体を吐出する工程との間に、前記閉じた開放弁とは異なる前記開放弁を開放し、前記上流側流路から前記ポンプで液体を吸引する工程をさらに備えた、請求項 1 に記載の送液方法。

【請求項 3】

所定の混合濃度の液体を生成するときの前記ポンプの吸引量を前記ポンプの上限吸引量とした請求項 2 に記載の送液方法。

20

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本開示は、低圧リニアグラジエント方式における溶離液の送液方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

高速液体クロマトグラフでは、溶離液を変化させながら溶出させるグラジエント溶離が用いられている。ポンプが吸引を行っている間にポンプよりも上流側にある各液体に接続された複数の電磁弁を切り替えて、複数の液体を混合する低圧グラジエント方式が知られている。(例えば、特許文献 1 参照)。

30

【先行技術文献】**【特許文献】****【0003】**

【特許文献 1】特開平 2 - 238358 号公報

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

ところで、低圧リニアグラジエント方式において小容量のポンプを用いた場合、電磁弁を短時間に切り替えねばならず、電磁弁の性能に溶液混合の再現性が左右され、液体の正確な濃度調整が困難であった。

40

【0005】

本開示は、開閉弁の性能に依存せず、液体の混合を正確に制御できる送液方法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】**【0006】**

本開示の一態様の送液方法は、種類の異なる液体が貯留された複数の貯留部と、前記貯留部に貯留された液体を吸引し下流側流路へ吐出するポンプと、前記ポンプと前記貯留部とをつなぐ上流側流路にそれぞれ設けられた複数の開閉弁と、を備えた送液機構に用いられ、一の前記開閉弁を開放し、一の前記上流側流路から前記ポンプで液体を吸引する工程と、前記ポンプを停止し、開放状態の前記開閉弁を閉じる工程と、前記下流側流路へ、前

50

記ポンプで吸引した液体を吐出する工程と、を備えている。

【発明の効果】

【0007】

本開示によれば、開閉弁の性能に依存せず、液体の混合を正確に制御できる送液方法を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】本開示の一実施形態に係る送液方法を用いた測定装置の概略構成を示す模式図である。

【図2】図1に示す測定装置の送液シーケンスを説明するフロー図である。

10

【図3】図2に示す送液シーケンスにおける各電磁弁の開閉時間と送液ポンプ内の流量とを示すグラフである。

【図4】図2に示す送液シーケンスによって得られるクロマトパターンである。

【図5】図4に示すクロマトパターンを補正した場合のクロマトパターンを示す。

【図6】その他の実施形態に係る送液方法を用いた測定装置の送液シーケンスを説明するフロー図である。

【図7】実施例の測定装置を用いた場合の一の溶離液の設定値と実測値の濃度と時間の関係を示すグラフである。

【図8】比較例の測定装置を用いた場合の一の溶離液の設定値と実測値の濃度と時間の関係を示すグラフである。

20

【発明を実施するための形態】

【0009】

以下、本開示の一実施形態である送液方法について説明する。

【0010】

図1には、本実施形態の送液方法を用いる測定装置20の概略構成が示されている。

【0011】

まず、測定装置20について説明する。

図1に示されるように、測定装置20は、測定試料に含まれているヘモグロビン類を測定するための低圧グラジエント方式の測定装置である。この測定装置20は、溶離液タンク23、溶離液タンク24、電磁弁25、電磁弁26、送液ポンプ28、制御部29、ミキサ30、ダンパ32、インジェクションバルブ34、オートサンプラ36、分離用カラム38、検出器40および廃液容器42を備えている。

30

【0012】

溶離液タンク23は、溶離液を貯留するためのタンクであり、溶離液が貯留されている。

【0013】

溶離液タンク24は、溶離液を貯留するためのタンクであり、溶離液タンク23内の溶離液とは異なる溶離液が貯留されている。

【0014】

電磁弁25は、溶離液タンク23と送液ポンプ28との間の流路に設けられている。この電磁弁26の開閉は制御部29によって制御されている。

40

【0015】

電磁弁26は、溶離液タンク24と送液ポンプ28との間の流路に設けられている。この電磁弁26の開閉は制御部29によって制御されている。

なお、電磁弁25および電磁弁26は、本開示の開閉弁の一例である。

【0016】

送液ポンプ28は、溶離液タンク23及び溶離液タンク24に貯溜された各溶離液を吸引し、下流側（ミキサ30側）の流路へ吐出する。この送液ポンプ28の駆動および停止は、制御部29によって制御されている。なお、送液ポンプ28としては、例えば、プランジャポンプを用いてもよい。

50

【 0 0 1 7 】

これら溶離液タンク 2 3、溶離液タンク 2 4、電磁弁 2 5、電磁弁 2 6 および送液ポンプ 2 8 によって、送液機構 2 2 が構成されている。

【 0 0 1 8 】

制御部 2 9 は、後述する送液シーケンスに基づいて、電磁弁 2 5 および電磁弁 2 6 の開閉と、送液ポンプ 2 8 の駆動・停止とを制御している。

【 0 0 1 9 】

ミキサ 3 0 は、送液ポンプ 2 8 から吐出された溶離液を混合する装置である。このミキサ 3 0 で混合された溶離液は、下流側のダンパ 3 2 へ送られる。

【 0 0 2 0 】

ダンパ 3 2 は、ミキサ 3 0 から送られる溶離液の圧力変動（脈動）を抑制する装置である。例えば、ダイヤフラム式のダンパなどを用いてもよい。

【 0 0 2 1 】

オートサンプラ 3 6 は、測定試料を分離用カラム 3 8 へ送る装置である。このオートサンプラ 3 6 の駆動・停止は、制御部 2 9 によって制御されている。

【 0 0 2 2 】

インジェクションバルブ 3 4 は、オートサンプラ 3 6 と分離用カラム 3 8 との間の流路に設けられている。このインジェクションバルブ 3 4 の開閉は制御部 2 9 によって制御されている。

【 0 0 2 3 】

分離用カラム 3 8 は、内部でヘモグロビン類の分離を行う部材である。この分離用カラム 3 8 には、ダンパ 3 2 を通った溶離液と、インジェクションバルブ 3 4 を通った測定試料とが送られるようになっている。分離用カラム 3 8 の内部には充填材が充填されており、送液された溶離液による溶出力の差に応じてヘモグロビン類が分離され、分離用カラム 3 8 から流出する。

【 0 0 2 4 】

分離用カラム 3 8 から流出したヘモグロビン類は、所定の波長の光が照射され、紫外・可視吸光度計などの検出器 4 0 によって検出される。検出器 4 0 の検出結果に基づき、クロマトグラムが描画され、表示装置（図示せず）に表示される。

【 0 0 2 5 】

廃液容器 4 2 は、検出器 4 0 による検出後、ヘモグロビン類を含む液体を廃液として回収する。

【 0 0 2 6 】

次に、送液機構 2 2 を用いた制御部 2 9 による第 1 送液シーケンスについて説明する。

図 2 に示されるように、第 1 送液シーケンスは、ステップ S 2 ~ S 2 2 を含む。

【 0 0 2 7 】

まず、ステップ S 2 では、制御部 2 9 へ図示しない入力装置を用いて選択された測定シーケンスに基づき、溶離液の種類および溶離液の混合割合を設定する。

【 0 0 2 8 】

次に、ステップ S 4 では、ステップ S 2 で設定した値から各溶離液の送液ポンプ 2 8 による吸引量を算出する。

【 0 0 2 9 】

次に、ステップ S 6 では、複数の溶離液の中から吸引する溶離液を選択する。

【 0 0 3 0 】

次に、ステップ S 8 では、ステップ S 6 で選択された溶離液に対応する電磁弁を開く。例えば、溶離液タンク 2 3 の溶離液が選択された場合には、電磁弁 2 5 を開く。

【 0 0 3 1 】

次に、ステップ S 1 0 では、送液ポンプ 2 8 を駆動させ、ステップ S 8 で電磁弁が開いた側の溶離液タンクから溶離液を吸引する。例えば、ステップ S 8 で電磁弁 2 5 が開いている場合には、溶離液タンク 2 3 から溶離液を吸引する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 2 】

次に、ステップ S 1 2 では、送液ポンプ 2 8 を停止させる。この送液ポンプ 2 8 の停止は、所定時間経過後に実施される。

【 0 0 3 3 】

次に、ステップ S 1 4 では、ステップ S 8 で開いた電磁弁を閉じる。例えば、ステップ S 8 で電磁弁 2 5 を開いた場合には、ステップ S 1 4 では、電磁弁 2 5 を閉じる。

【 0 0 3 4 】

次に、ステップ S 1 6 では、送液ポンプ 2 8 を駆動させて送液ポンプ 2 8 内（ポンプヘッド内）の溶離液を下流側（ミキサ側）の流路へ吐出させる。

【 0 0 3 5 】

次に、ステップ S 1 8 では、ステップ S 2 で設定された全ての溶離液が送液ポンプ 2 8 からミキサ 3 0 へ送液処理されたか判断する。設定された全ての溶離液がミキサ 3 0 へ送液処理された場合には、ステップ S 2 2 へ処理が移行する。一方、まだ、ミキサ 3 0 へ送液処理されていない溶離液がある場合には、ステップ S 2 0 へ処理が移行する。

【 0 0 3 6 】

ステップ S 2 0 では、送液処理されていない溶離液を選択し、ステップ S 8 へ処理を移行する。

【 0 0 3 7 】

なお、本実施形態では、ステップ S 8 からステップ S 2 0 までを 1 シーケンスとしている。

【 0 0 3 8 】

ステップ S 2 2 では、次の送液シーケンスで吸引する溶離液の量を算出し、ステップ S 8 からステップ S 2 0 を繰り返す。

【 0 0 3 9 】

次に、第 1 送液シーケンスを設定したときの送液機構 2 2 の動作の一例を図 3 に基づいて具体的に説明する。なお、最初の設定条件では溶離液の混合割合を溶離液タンク 2 3 の溶離液 1 0 0 %（すなわち、混合しない）とし、次の設定条件では溶離液の混合割合を溶離液タンク 2 3 の溶離液 3 3 %、溶離液タンク 2 4 の溶離液 6 6 %とした。

【 0 0 4 0 】

まず、図 3 に示されるように、電磁弁 2 5 を開いて送液ポンプ 2 8 を駆動し、溶離液タンクから溶離液を吸引する（本開示における液体を吸引する工程（液体吸引工程）の一例）。このとき送液ポンプ 2 8 の上限吸引量（1 0 0 %）まで溶離液を吸引する。その後、送液ポンプ 2 8 を停止させ、電磁弁 2 5 を閉じる（本開示における開閉弁を閉じる工程（弁閉じ工程））。そして、送液ポンプ 2 8 を駆動させてミキサ 3 0 側へ溶離液を吐出する（本開示における液体を吐出する工程（液体吐出工程））。これにより、最初の設定条件に基づく送液シーケンスが完了する。

【 0 0 4 1 】

次に、電磁弁 2 5 を開いた後、送液ポンプ 2 8 を駆動し、溶離液タンク 2 3 から溶離液を吸引する。このとき送液ポンプ 2 8 の上限吸引量の 3 3 %まで溶離液を吸引する。次に、送液ポンプ 2 8 を停止させ、電磁弁 2 5 を閉じる。そして、送液ポンプ 2 8 を駆動させてミキサ 3 0 側へ溶離液を吐出する。なお、吐出された溶離液は、ミキサ 3 0 へ送られる。

【 0 0 4 2 】

次に、電磁弁 2 6 を開いた後、送液ポンプ 2 8 を駆動し、溶離液タンク 2 4 から溶離液を吸引する。このとき送液ポンプ 2 8 の上限吸引量の 6 6 %まで溶離液を吸引する。次に、送液ポンプ 2 8 を停止させ、電磁弁 2 6 を閉じる。そして、送液ポンプ 2 8 を駆動させてミキサ 3 0 側へ溶離液を吐出する。なお、吐出された溶離液は、ミキサ 3 0 へ送られる。これにより、次の設定条件に基づく送液シーケンスが完了する。

【 0 0 4 3 】

次に本実施形態の作用効果について説明する。

10

20

30

40

50

本実施形態の送液方法では、電磁弁 2 5 又は電磁弁 2 6 を開いて送液ポンプ 2 8 側で駆動時間を変化させる等して溶離液の吸引量を制御するため、吸引量の制御が電磁弁 2 5 および電磁弁 2 6 の性能に依存しない。このため、例えば送液ポンプ 2 8 を駆動した状態で電磁弁を切替えて吸引量を制御する方法と比較すると、液体の吸引量の変動せず、正確に液体を吸引できる。これにより、送液ポンプ 2 8 の下流側流路に設けられたミキサ 3 0 で複数の種類の異なる溶離液の混合濃度を正確に制御することができる。

【 0 0 4 4 】

前述の実施形態では、電磁弁の切り替え時と溶離液タンクから送液ポンプ内に液を吸引する際に、ミキサ側への溶離液の吐出が停止するため、検出器 4 0 で観測されるクロマトパターンには、図 4 に示されるように、流速の変動による段差（連続性が低下した部分）が形成される。この段差は、送液シーケンスの 1 シーケンスを非常に短い時間で繰り返すことで小さくすることができる（図 5 参照）。また、送液ポンプ 2 8 の吸引量は任意の値に設定可能であるが、送液ポンプ 2 8 の各溶離液の吸引量の合計を送液ポンプが 1 回あたりに送液できる上限量に等しくすれば、流速の変動によるクロマトパターンへの影響を小さくすることができ好適である（図 5 参照）。

10

【 0 0 4 5 】

また、あらかじめ送液ポンプ 2 8 の駆動・停止するタイミングを算出しておき、実際に送液ポンプ 2 8 が送液しているタイミングに合わせて、検出器 4 0 での測定値のサンプリングを実施する。この算出データと測定データから、クロマトパターンの連続性が低下する部分に補正をかけたり、測定値のサンプリングのタイミングを調整したりすることで、クロマトパターンの連続性を確保し、正確性を向上させることができる。

20

【 0 0 4 6 】

前述の実施形態の送液方法における第 1 送液シーケンスでは、溶離液を送液ポンプ 2 8 に吸引後、都度、ミキサ 3 0 へ溶離液を吐出する構成としているが、本開示はこの構成に限定されない。例えば、図 6 に示される他の実施形態の送液方法における第 2 送液シーケンスのように、複数の溶離液を送液ポンプ 2 8 に吸引後、ミキサ 3 0 へ吐出する構成としてもよい。具体的な内容については、以下に説明する。

【 0 0 4 7 】

図 6 に示される第 2 送液シーケンスのステップ S 3 2 からステップ S 4 4 までは、図 2 に示される第 1 送液シーケンスのステップ S 2 からステップ S 1 4 にそれぞれ対応している。ステップ S 4 6 では、ステップ S 3 2 で設定された全ての溶離液が溶離液タンクから送液ポンプ 2 8 内に吸引されたか判断する。設定された全ての溶離液が送液ポンプ 2 8 内に吸引された場合には、ステップ S 5 0 へ処理が移行する。一方、まだ、送液ポンプ 2 8 内に吸引されていない溶離液がある場合には、ステップ S 4 8 へ処理が移行する。

30

【 0 0 4 8 】

ステップ S 4 8 では、次のシーケンスで吸引する溶離液の量を算出し、ステップ S 3 8 からステップ S 4 8 を繰り返す。

【 0 0 4 9 】

ステップ S 5 0 では、送液ポンプ 2 8 を駆動させて送液ポンプ 2 8 内（ポンプヘッド内）の複数の溶離液を下流側（ミキサ 3 0 側）の流路へ吐出させる。

40

【 0 0 5 0 】

ステップ S 5 2 では、次の送液シーケンスで吸引する溶離液の量を算出し、ステップ S 3 8 からステップ S 5 0 を繰り返す。

【 0 0 5 1 】

次に、第 2 送液シーケンスを設定したときの送液機構 2 2 の動作の一例を説明する。

まず、電磁弁 2 5 を開いた後、送液ポンプ 2 8 を駆動し、溶離液タンク 2 3 から溶離液を吸引する（液体吸引工程）。次に、送液ポンプ 2 8 を停止させ、電磁弁 2 5 を閉じる（弁閉じ工程）。

【 0 0 5 2 】

次に、電磁弁 2 6 を開いた後、送液ポンプ 2 8 を駆動し、溶離液タンク 2 4 から溶離液

50

を吸引する（本開示における開閉弁を閉じる別の工程（別の液体吸引工程））。

【0053】

これにより、送液ポンプ28内で吸引された溶離液同士が混合する。

【0054】

そして、送液ポンプ28を駆動させてミキサ30側へ溶離液を吐出する（液体吐出工程）。なお、吐出された溶離液は、ミキサ30へ送られる。

【0055】

以上により、他の実施形態の送液方法では、電磁弁25又は電磁弁26を開いて送液ポンプ28側で駆動時間を変化させる等して溶離液の吸引量を制御するため、吸引量の制御が電磁弁25および電磁弁26の性能に依存しない。このため、例えば送液ポンプ28を駆動した状態で電磁弁を切替えて吸引量を制御する方法と比較すると、液体の吸引量が変動せず、正確に液体を吸引できる。また、送液ポンプ28で一の溶離液と他の溶離液を続けて吸引し内部に貯留するため、溶離液同士を送液ポンプ28内で混合することができる。これにより、送液ポンプ28の下流側流路に設けられたミキサ30で複数の種類の異なる溶離液の混合濃度をさらに均一に制御することができる。

【0056】

前述の実施形態の送液方法では、それぞれの溶離液送液ラインに電磁弁を備えた2種類の溶離液を混合しているが、本開示はこの構成に限定されない。複数種類の溶離液を混合してもよい。

【実施例】

【0057】

次に、本開示の実施例について説明する。なお、本開示は、下記の実施例により制限されない。

【0058】

（実施例）

本開示の測定装置の送液機構を第1送液シーケンスで動作させた場合の一の溶離液の濃度を測定した。

【0059】

<測定装置>

実施例として、前述の実施形態の測定装置を準備した。

また、送液シーケンスは、第1送液シーケンスに設定し、溶離液の濃度を検出器40での吸光度の変化として測定した。比較例として、第2送液シーケンスのステップS42を省略し、送液ポンプ28を稼働した状態で、ステップS44及びステップS48（電磁弁25及び電磁弁26の開閉を切り替え）を行い、2つの溶離液を混合させ、実施例と同様に検出器40での吸光度の変化を測定した。

混合された溶離液の濃度に対応する吸光度の設定値（理論値）と実施例での実測値を図7に、比較例での実測値を図8に示す。

【0060】

図7と図8を比較して分かるように、実施例での実測値は、比較例での実測値よりも設定値に近似している。このことから、本開示における送液シーケンスを用いることで、種類の異なる溶離液の混合濃度を正確に制御できていることが分かる。

【符号の説明】

【0061】

- 20 測定装置
- 22 送液機構
- 23 溶離液タンク（貯留部）
- 24 溶離液タンク（貯留部）
- 25 電磁弁（開閉弁）
- 26 電磁弁（開閉弁）
- 28 送液ポンプ（ポンプ）

10

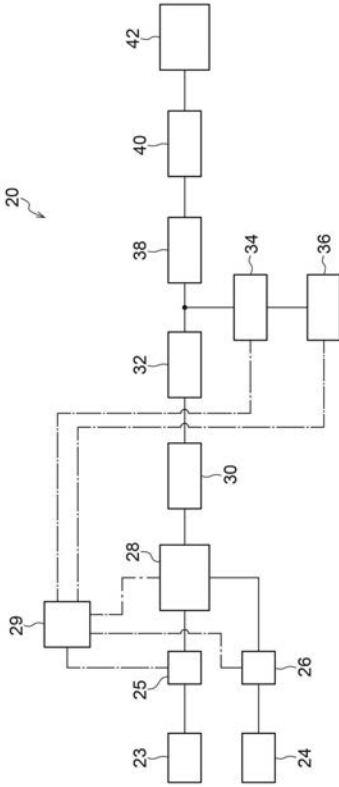
20

30

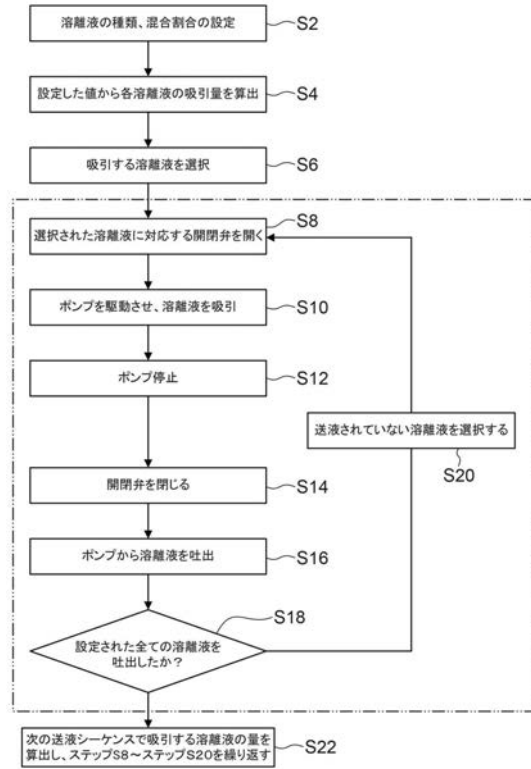
40

50

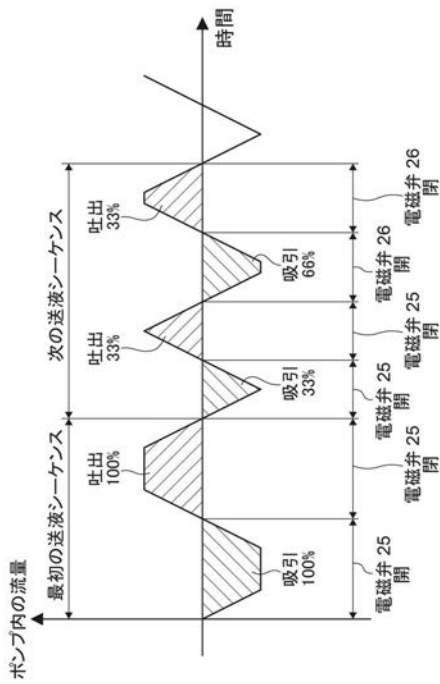
【図1】



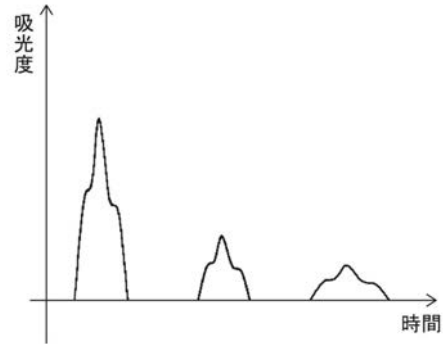
【図2】



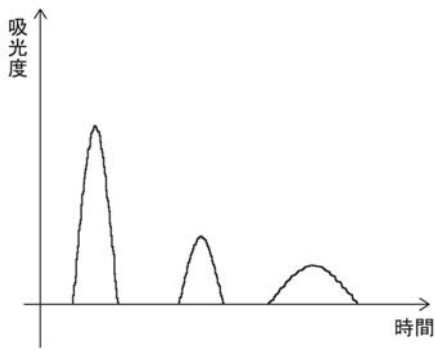
【図3】



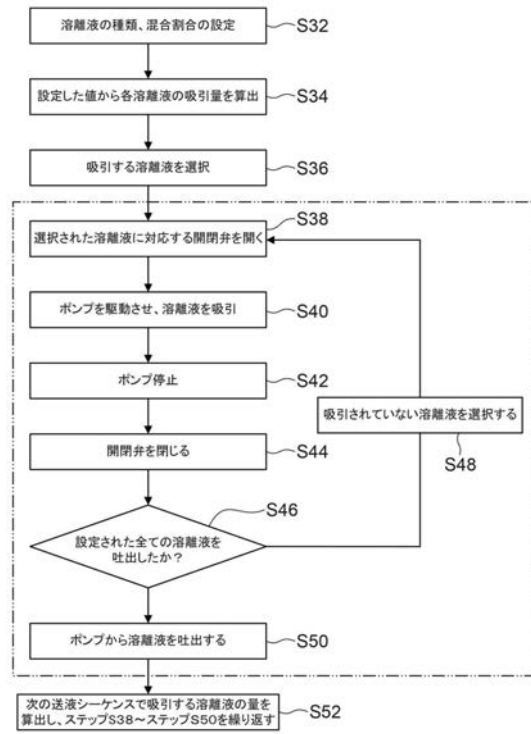
【図4】



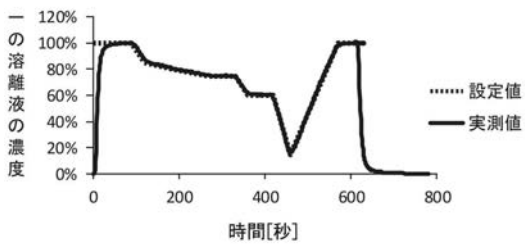
【 図 5 】



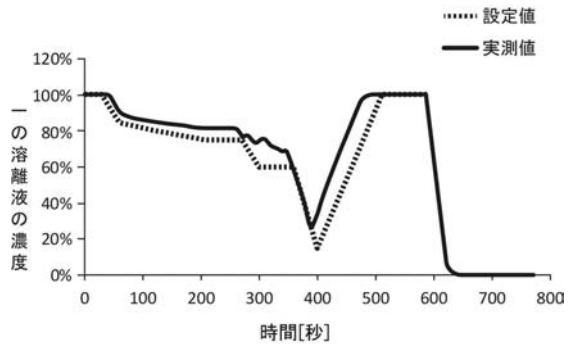
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



フロントページの続き

(72)発明者 白木 裕章

京都府京都市上京区岩栖院町5-9番地 擁翠園内 アークレイ株式会社 京都研究所内