

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年3月29日(29.03.2018)



(10) 国際公開番号

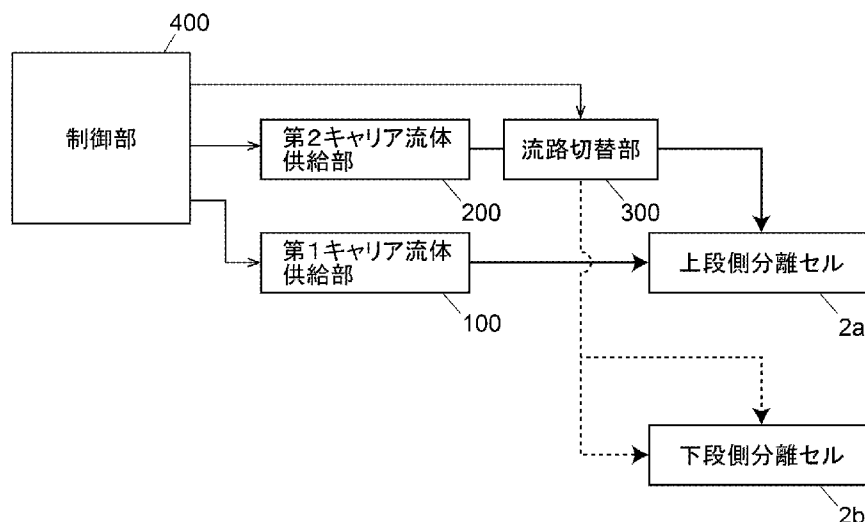
WO 2018/056166 A1

- (51) 国際特許分類:
B03B 5/62 (2006.01) G01N 15/00 (2006.01)
B03B 5/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/033264
- (22) 国際出願日: 2017年9月14日(14.09.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2016-182630 2016年9月20日(20.09.2016) JP
- (71) 出願人: 株式会社島津製作所 (SHIMADZU CORPORATION) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 老川 幸夫(OIKAWA Yukio); 〒6048511 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 Kyoto (JP). 堀池 重吉(HORIIKE Shigeyoshi); 〒6048511 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 Kyoto (JP). 中矢 麻衣子(NAKAYA Maiko); 〒6048511 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 Kyoto (JP). 叶井 正樹(KANAI Masaki); 〒6048511 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 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 野口 大輔 (NOGUCHI Daisuke); 〒5560016 大阪府大阪市浪速区元町2

(54) Title: FIELD FLOW FRACTIONATION DEVICE

(54) 発明の名称: フィールドフローフラクシヨネーション装置

[図1]



2a Upper end-side separation cell

2b Lower end-side separation cell

100 First carrier fluid supply unit

200 Second carrier fluid supply unit

300 Flow passage switching unit

400 Control unit

(57) **Abstract:** This field flow fractionation device is provided with a flow path switching unit which switches and connects a second carrier fluid supply unit to one port among a second inlet port of an upper end-side separation cell, an inlet port of a lower end-side separation cell, or a second inlet port of a lower end-side separation cell. In addition, the field flow fractionation device is configured such that: when focusing is performed to generates a carrier fluid flow against the carrier fluid flow from the inlet port in the upper end-side separation cell, the second carrier fluid supply unit is connected to the second inlet port of the upper end-side separation cell, and when the focusing in the upper end-side separation cell is

丁目 8 - 1 ラポール難波 9 階 野口
特許事務所 Osaka (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告(条約第21条(3))

completed, the second carrier fluid supply unit is connected to the inlet port or the second inlet port of the lower end-side separation cell.

(57) 要約: フィールドフローフラクシヨネーション装置は、第2キャリア流体供給部を、上段側分離セルの第2入口ポート、又は下段側分離セルの入口ポート若しくは下段側分離セルの第2入口ポートのいずれか一方のポートに切り替えて接続する流路切替部を備えている。そして、上段側分離セル内に入口ポートからのキャリア流体の流れと対向するキャリア流体の流れを生じさせるフォーカシングの際に、第2キャリア流体供給部を上段側分離セルの第2入口ポートに接続し、上段側分離セルでのフォーカシングが終了した後で、第2キャリア流体供給部を下段側分離セルの入口ポート又は第2入口ポートに接続するように構成されている。

明 細 書

発明の名称： フィールドフローフラクシヨネーション装置

技術分野

[0001] 本発明は、フィールドフローフラクシヨネーションを利用して流体に含まれる微粒子を分離・分取するためのフィールドフローフラクシヨネーション装置に関する。

背景技術

[0002] 溶液中に分散されている $1\text{ nm} \sim 50\text{ }\mu\text{m}$ 程度の広い範囲の粒径の微粒子を分離して検出したり分取したりするための手法として、従来から、いわゆるクロスフロー方式のフィールドフローフラクシヨネーションが知られている（例えば、特許文献 1 参照。）。

[0003] 非対称チャネル構造を採用したクロスフロー方式のフィールドフローフラクシヨネーション装置は、サンプルを分離するための分離チャネルを有する。分離チャネルを形成する壁面の 1 つは、RC（再生セルロース）や PES（ポリエーテルスルホン）など細孔のある半透膜（分離膜ともいう）となっており、さらにその半透膜の外側にフリットと呼ばれる多孔質の平板が設けられている。この壁面をチャネル内に導入されたキャリア流体が通過することにより、分離チャネルの入口ポートから出口ポートへ流れる順方向の流れ（チャネルフロー）に対して垂直な方向の流れ（クロスフロー）が生じる。

[0004] 分離チャネルには、チャネルフローに対向する流れ（フォーカスフロー）が必要に応じて形成される。分離チャネルの壁面をなす分離膜から通過したキャリア流体は、分離チャネルの出口ポートとは別の出口ポート（排出ポート）から排出される。フリットからの排出量は、排出ポート側に設けられた MFC（マスフローコントローラ）により制御される。

[0005] サンプルは入口ポートからサンプルインジェクターを介して分離チャネル内に導入される。このとき、分離チャネル内では、入口ポートから供給されるキャリア流体によるチャネルフローと入口ポートとは別の出口ポート側の

ポートから供給されるキャリア流体による対向流（フォーカスフロー）が形成されており、分離チャンネル内に導入されたサンプルはチャンネルフローとフォーカスフローとの境界部分に収集される。これをフォーカシングという。

[0006] フォーカシングにより、対向流の境界部分に収集されたサンプル粒子は、流体力学的半径の差により拡散係数の差が生じるので、拡散されやすいものほど分離チャンネルの上側に集められる。これをリラクゼーションという。その後、フォーカスフローが停止され、分離チャンネル内の流れがチャンネルフローとクロスフローのみになると、ストークス流れにより、小さいサンプル粒子から順に出口ポートを介して分離チャンネルから排出される。分離チャンネルの出口ポートには、紫外線吸光度検出器などの検出器が接続されており、例えば紫外線領域（190 nm～280 nm）での吸光度が小さいサンプル粒子から順に検出器によって測定されることで、フラクトグラムが得られる。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2008-000724号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 1台のフィールドフローフラクシヨネーション装置を用いてサンプルを逐次分析する場合には、あるサンプルの分析が終了してから次のサンプルの分析を開始する前に装置のコンディショニングを行なう必要がある。このコンディショニングには10分～15分程度の時間がかかり、このコンディショニングを含めると1つのサンプルの分析に30分以上の時間を要することとなる。そのため、1台のフィールドフローフラクシヨネーション装置を用いた逐次分析は効率が悪く、多数のサンプルの分析を行なう場合には長時間を要するという問題があった。

[0009] そこで、複数台のフィールドフローフラクシヨネーション装置による分析を並行して行なうことも考えられるが、そうするとキャリア流体として用い

る溶媒を大量に消費してしまうこととなる。また、複数台のフィールドフローフラクシヨネーション装置を用意すると、装置構成が大掛かりになり、コストも増大する。

[0010] そこで、本発明は、フィールドフローフラクシヨネーション装置の装置構成及びコストの増大を抑制しつつ分析効率を向上させ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

[0011] 本発明に係るフィールドフローフラクシヨネーション装置は、分離セル群、第1キャリア流体供給部、第2キャリア流体供給部、流路切替部及び制御部を備えている。分離セル群は複数の分離セルからなるものであって、上段側分離セルと下段側分離セルで構成される分離セル対を少なくとも一対有する。分離セルとは、キャリア流体が流れサンプルを分離するための分離チャンネル、前記分離チャンネルの一端に通じる入口ポート、前記入口ポートよりも前記分離チャンネルの他端側に通じる第2入口ポート、及びキャリア流体を通過させつつサンプルを通過させない性質をもつ分離膜を隔てて前記分離チャンネルと隣接する廃液チャンバを有するものである。第1キャリア流体供給部は、前記分離セル群の上段側分離セルの前記入口ポートに接続されて該上段側分離セルの前記分離チャンネルにキャリア流体を供給する。第2キャリア流体供給部は、前記第1キャリア流体供給部とは別途設けられ、前記第1キャリア流体供給部から独立してキャリア流体を送液する。

[0012] 既述のように、フィールドフローフラクシヨネーション装置では、入口ポートよりも分離チャンネルの他端側（出口ポート側）に通じる第2入口ポートからキャリア流体を供給することによって、入口ポートから供給されるキャリア流体によるチャンネルフローに対向するフォーカスフローを形成して、分離チャンネル内に導入されたサンプルをチャンネルフローとフォーカスフローとの境界部分に収集するフォーカシングという工程が実行される。従来では、フォーカシングが終了すると、第2入口ポートを介して分離チャンネルにキャリア流体を供給していた第2キャリア流体供給部の動作を停止していた。す

なわち、第2キャリア流体供給部は、次のフォーカシングが実行されるまで待機状態となっていた。

[0013] これに対し、本発明は、本来であれば次のフォーカシングが実行されるまで待機状態となる第2キャリア流体供給部を、別の分離セル（下段側分離セル）へのキャリア流体の供給に使用する。そのため、本発明に係るフィールドフローフラクショネーション装置は、前記第2キャリア流体供給部を、前記上段側分離セルの前記第2入口ポート、又は前記下段側分離セルの前記入口ポート若しくは前記下段側分離セルの第2入口ポートのいずれか一方のポートに切り替えて接続する切替部を備えているとともに、前記上段側分離セル内に前記入口ポートからのキャリア流体の流れと対向するキャリア流体の流れを生じさせるフォーカシングの際に、前記第2キャリア流体供給部を前記上段側分離セルの前記第2入口ポートに接続し、前記上段側分離セルでのフォーカシングが終了した後で、前記第2キャリア流体供給部を前記下段側分離セルの前記入口ポート又は前記第2入口ポートに接続するように、前記流路切替部の動作制御を少なくとも行なう制御部を備えている。

[0014] 前記流路切替部は、前記第2キャリア流体供給部を、前記上段側分離セルの前記第2入口ポート又は前記下段側分離セルの前記入口ポートのいずれか一方のポートに切り替えて接続するものであってもよい。その場合、前記制御部は、前記上段側分離セルでのフォーカシングが終了した後で、前記第2キャリア流体供給部を前記下段側分離セルの前記入口ポートに接続するように前記流路切替部の動作制御を行なう。

[0015] 上記の場合、分離セルは、前記廃液チャンバのキャリア流体を排出するための排出ポートをさらに備え、前記下段側分離セルのフォーカシングの際に、前記上段側分離セルの前記排出ポートからのキャリア流体が前記下段側分離セルの前記第2入口から該下段側分離セルの前記分離チャンネルに供給されるように構成されていることが好ましい。このように構成することで、上段側分離セルの排出ポートから排出されたキャリア流体を下段側分離セルのフォーカシング用のキャリア流体として再利用することができ、キャリア流体

としての溶媒の使用量を抑制することができる。

[0016] 前記流路切替部は、前記第2キャリア流体供給部を、前記上段側分離セルの前記第2入口ポート又は前記下段側分離セルの前記第2入口ポートのいずれか一方のポートに切り替えて接続するものであってもよい。その場合、制御部は、前記上段側分離セルでのフォーカシングが終了した後で、前記第2キャリア流体供給部を前記下段側分離セルの前記第2入口ポートに接続するように前記流路切替部の動作制御を行なう。

発明の効果

[0017] 本発明に係るフィールドフローフラクシヨネーション装置では、第2キャリア流体供給部を、上段側分離セルの第2入口ポート、又は下段側分離セルの入口ポート若しくは下段側分離セルの第2入口ポートのいずれか一方のポートに切り替えて接続する切替部を備えており、流路切替部の動作制御を行なう制御部が、上段側分離セル内に入口ポートからのキャリア流体の流れと対向するキャリア流体の流れを生じさせるフォーカシングの際に、第2キャリア流体供給部を上段側分離セルの第2入口ポートに接続し、上段側分離セルでのフォーカシングが終了した後で、第2キャリア流体供給部を前記下段側分離セルの前記入口ポート又は第2入口ポートに接続するように構成されているので、下段側分離セルの入口ポート又は第2入口ポートにキャリア流体を供給するための供給部を別途設けることなく、上段側分離セルと下段側分離セルを用いた分析を並行して行なうことができる。これにより、装置構成及びコストの増大を抑制しつつ、分析効率の向上を図ることができる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]フィールドフローフラクシヨネーション装置の一実施例を概略的に示すブロック図である。

[図2]同実施例の流路構成の一例を示す流路構成図である。

[図3]同実施例の流路構成の他の例を示す流路構成図である。

発明を実施するための形態

[0019] 以下、フィールドフローフラクシヨネーション装置の一実施例について、

図面を用いて説明する。

[0020] 図1を用いてこの実施例のフィールドフローフラクショネーション装置の概略的構成について説明する。

[0021] この実施例のフィールドフローフラクショネーション装置は、上段側分離セル2 a、下段側分離セル2 b、第1キャリア流体供給部100、第1キャリア流体供給部200、流路切替部300、及び制御部400を備えている。上段側分離セル2 aと下段側分離セル2 bは一对の分離セル対をなしている。フィールドフローフラクショネーション装置は、これらの分離セル対2 a、2 bを少なくとも含む複数の分離セルからなる分離セル群を備えている。

[0022] 図1では示されていないが、上段側分離セル2 aと下段側分離セル2 bはともに試料を分離するための分離チャンネルと、その分離チャンネルの一端側の位置から該分離チャンネル内にキャリア流体を導入するための入口ポート、分離チャンネルの入口ポートよりも他端側の位置から該分離チャンネル内にキャリア流体を導入するための第2入口ポートを備えている。

[0023] 第1キャリア流体供給部100は、上段側分離セル2 aの入口ポートを介して上段側分離セル2 aの分離チャンネル内にキャリア流体を供給するものである。第1キャリア流体供給部200は上段側分離セル2 aの第2入口ポートを介して上段側分離セル2 aの分離チャンネル内にキャリア流体を供給するものであるが、第1キャリア流体供給部200と上段側分離セル2 aの第2入口ポートとの間に流路切替部300が介在している。

[0024] 流路切替部300は、第1キャリア流体供給部200の接続先を、上段側分離セル2 aの第2入口ポートと、下段側分離セル2 bの入口ポート又は第2入口ポートとの間で切り替えるものである。すなわち、上段側分離セル2 aの第2入口ポートを介して上段側分離セル2 aの分離チャンネル内にキャリア流体を供給する第1キャリア流体供給部200を使って、下段側分離セル2 bの入口ポート又は第2入口ポートから下段側分離セル2 bの分離チャンネル内にキャリア流体を供給することができる。

- [0025] 第1キャリア流体供給部100、第1キャリア流体供給部200及び流路切替部300の動作は制御部400によって制御される。
- [0026] この実施例の具体的な構成の一例を、図1とともに図2を用いて説明する。
- [0027] 分離セル2aは、試料を分離するための分離チャネル4aを備え、その分離チャネル4aに入口ポート6a、出口ポート8a、及び第2入口ポート10aが通じている。入口ポート6aは分離チャネル4aの一端に通じており、出口ポート8aは分離チャネル4aの他端に通じている。第2入口ポート10aは入口ポート6aと出口ポート8aの間の位置に設けられている。図示は省略されているが、分離チャネル4aは、例えば複数の基板が積層されて構成されるブロックの内部に形成されており、各ポート6a、8a及び10aはそのブロックに設けられた孔によって構成されている。
- [0028] 分離チャネル4aは略菱形の形状を有する。分離チャネル4aの一端部と他端部は角部となっており、その平面形状における幅寸法は、一端側から他端側へ行くにしたがって一旦は広くなり、途中から他端側へ行くにしたがって幅が狭くなっていき、他端部において収束している。
- [0029] 廃液チャンバ14aが分離膜12aを隔てて分離チャネル4aと隣接するように設けられている。分離膜12aはキャリア流体を通過させつつ試料を通過させない多孔質膜である。廃液チャンバ14aには排出ポート16aが通じており、分離膜12aを通過して分離チャネル4aから廃液チャンバ14aに流入したキャリア流体は、排出ポート16aを介して廃液チャンバ14aから排出される。
- [0030] 分離セル2bも分離セル2aと同様に、分離チャネル4b、入口ポート6b、出口ポート8b、第2入口ポート10b、分離膜12b、廃液チャンバ14b及び排出ポート16bを備えている。
- [0031] 第1キャリア流体供給部4は、入口流路22を介して上段側分離セル2aの入口ポート6aに接続されている。第1キャリア流体供給部4は送液ポンプ17と流量計18を備えている。送液ポンプ17の動作は流量計18の測

定値に基づいて制御され、容器 20 内に貯留されたキャリア流体を所定の流量で送液する。第 1 キャリア流体供給部 4 と入口ポート 6 a との間の入口流路 22 上に試料注入部 24 が設けられている。試料注入部 24 において入口流路 22 内に注入された試料は、送液ポンプ 17 によって送液されるキャリア流体とともに分離チャネル 4 a 内に導入される。入口ポート 6 a から分離チャネル 4 a 内にキャリア流体が供給されると、分離チャネル 4 a 内では、入口ポート 6 a から出口ポート 8 a へ向かうキャリア流体の流れが形成される。

[0032] 以下において、分離チャネル 4 a 内における入口ポート 6 a から出口ポート 8 a へ向かうキャリア流体の流れを「チャネルフロー」、そのチャネルフローに対向する方向のキャリア流体の流れを「フォーカスフロー」、チャネルフローに対して垂直な方向の流れを「クロスフロー」と称する。分離セル 4 b 内においても同様に、入口ポート 6 b から出口ポート 8 b へ向かうキャリア流体の流れを「チャネルフロー」、そのチャネルフローに対向する方向のキャリア流体の流れを「フォーカスフロー」、チャネルフローに対して垂直な方向の流れを「クロスフロー」と称する。フォーカスフローは、各分離チャネル 4 a、4 b に第 2 入口ポート 10 a、10 b からキャリア流体が供給されることによって形成される流れである。クロスフローは、分離膜 12 a、12 b をキャリア流体が通過することによって形成される流れである。

[0033] 第 1 キャリア流体供給部 200 はキャリア流体供給流路 30 を介して流路切替部 300 に接続されている。流路切替部 300 は例えば三方電磁弁によって構成され、キャリア流体供給流路 30 をフォーカスフロー流路 32 又は第 1 リサイクル流路 34 のいずれか一方の流路に切り替える。フォーカスフロー流路 32 は上段側分離セル 2 a の第 2 入口ポート 10 a に接続されている。第 1 リサイクル流路 34 は下段側分離セル 2 b の入口ポート 6 b に接続されている。第 1 リサイクル流路 34 上に試料注入部 36 が設けられている。

[0034] 第 2 入口ポート 10 a を介して分離チャネル 4 a 内にキャリア流体が供給

されると、分離チャネル4 a内にフォーカスフローが形成される。また、入口ポート6 bを介して分離チャネル4 b内にキャリア流体が供給されると、分離チャネル4 b内にチャネルフローが形成される。

[0035] 上段側分離セル2 aの出口ポート8 aに検出流路4 4 aが接続されている。検出流路4 4 a上にチェック弁4 6と検出器4 8 aが設けられている。検出流路4 4 aは検出器4 8 aの下流側の三方ジョイント5 0において出口流路5 2と第2リサイクル流路5 4に分岐している。出口流路5 2はドレインに通じている。第2リサイクル流路5 4は下段側分離セル2 bの第2入口ポート1 0 bに接続されている。第2リサイクル流路5 4上には、マスフローコントローラ5 6及びチェック弁5 8が設けられている。

[0036] 上段側分離セル2 aの排出ポート1 6 aには排出流路3 8 aが接続されている。排出流路3 8 aは三方電磁弁4 3を介して下段側分離セル2 bの第2入口ポート1 0 bに接続されている。排出流路3 8 a上にはマスフローコントローラ4 0 a及びチェック弁4 2 aが設けられている。三方電磁弁4 3には排出流路3 8 a、第2入口ポート1 0 bに通じる流路のほかに、ドレインへ通じる流路又は容器2 0へ通じる流路のいずれかの流路が接続されている。

[0037] 排出流路3 8 aと第2リサイクル流路5 4が下段側分離セル2 bの第2入口ポート1 0 bに接続されていることで、上段側分離セル2 aの出口ポート8 aから流出したキャリア流体の少なくとも一部と排出ポート1 6 aから流出したキャリア流体を第2入口ポート1 0 bから分離チャネル4 b内に供給することができる。すなわち、上段側分離セル2 aからの廃液を利用して分離チャネル4 b内にフォーカスフローを形成することができる。

[0038] 下段側分離セル2 bの出口ポート8 bに検出流路4 4 bが接続されている。検出流路4 4 b上には検出器4 8 bが設けられている。また、下段側分離セル2 bの排出ポート1 6 bには排出流路3 8 bが接続されている。排出流路3 8 b上にはマスフローコントローラ4 0 b及びチェック弁4 2 bが設けられている。排出流路3 8 bはドレインへ通じていてもよいし、容器2 0に

キャリア流体を戻すようになっていてもよい。排出流路38bを介して容器20にキャリア流体が戻されるようになっていれば、キャリア流体の廃液量を低減することができる。

[0039] この実施例のフィールドフローフラクション装置の動作について説明する。

[0040] 上段側分離セル2aにおける試料の分析が下段側分離セル2bでの分析よりも先に開始される。まず、上段側分離セル2aの分離セル4a内に、第1流体供給部4からのキャリア流体が予め設定されたフォーカシング用の第1の流量（例えば、 0.05 mL/min ）で入口ポート6aを介して供給され、試料注入部24により注入された試料も入口ポート6aを介して分離チャンネル4a内に導入される。このとき、キャリア流体供給流路30はフォーカスフロー流路32と接続されており、第1キャリア流体供給部200からのキャリア流体が、予め設定されたフォーカシング用の第2の流量（例えば、 4.45 mL/min ）で第2入口ポート10aを介して分離チャンネル4a内に供給され、分離チャンネル4a内にフォーカスフローが形成される。このフォーカスフローにより、入口ポート6aから導入された試料は、入口ポート6aからのキャリア流体の流れと第2入口ポート10aからのキャリア流体の流れとの境界部分に収集（フォーカシング）される。分離チャンネル4a内では、分離膜12aを通過するキャリア流体によるクロスフローも生じており、入口ポート6aからのキャリア流体の流れと第2入口ポート10aからのキャリア流体の流れとの境界部分において試料のリラクゼーションが行われる。

[0041] フォーカシング及びリラクゼーションが終了した後、流路切替部300が切り替えられ、キャリア流体供給流路30が第1リサイクル流路34と接続されるとともに、第1キャリア流体供給部200によるキャリア流体の送液流量がフォーカシング用の第1の流量（例えば、 0.05 mL/min ）に変更される。これにより、下段側分離セル2bの入口ポート6bから分離チャンネル4a内にキャリア流体が供給され、下段側分離セル2bでの分析が開

始される。上段側分離セル 2 a と同様に、試料が試料注入部 3 6 によって第 1 リサイクル流路 3 4 内に注入され、第 1 リサイクル流路 3 4 を流れる第 1 キャリア流体供給部 2 0 0 からのキャリア流体によって分離チャンネル 4 b 内に導入される。

[0042] また、フォーカシング及びリラクゼーションが終了した後、第 1 キャリア流体供給部の流量が予め設定された分離用流量（例えば、 4.5 mL/min ）に変更され、上段側分離セル 2 a における試料の分離が開始される。分離チャンネル 4 a 内には、入口ポート 6 a から出口ポート 8 a へ流れるキャリア流体によるチャンネルフローと、分離膜 1 2 a を通過するキャリア流体によるクロスフローが生じる。フォーカシング及びリラクゼーションによって所定位置に収集された試料は、クロスフローによる影響を受けながら出口ポート 8 a 側へ流れ、その影響が少ない粒子から順に検出器 4 8 a に導入され、検出される。

[0043] 分離セル 2 a におけるクロスフローの流量はマスフローコントローラ 4 0 a によって調節される。クロスフローの流量、すなわち排出流路 3 8 a を流れる流量は、予め設定されたクロスフロー流量（例えば、 3.5 mL/min ）に調節される。同時に、第 2 リサイクル流路 5 4 を流れる流量は、予め設定されたリサイクル流量（例えば 0.95 mL/min ）に調節される。すなわち、下段側分離セル 2 a の分離チャンネル 4 b には、排出流路 3 8 a からのキャリア流体と第 2 リサイクル流路 5 4 からのキャリア流体が、合計流量（ 4.45 mL/min ）で第 2 入口ポート 1 0 b を介して供給され、分離チャンネル 4 b 内にフォーカスフローが形成される。これにより、下段側分離セル 2 b においてフォーカシングが開始される。

[0044] 下段側分離セル 2 b におけるフォーカシング及びリラクゼーションが終了した後は、三方電磁弁 4 3 が切り替えられて排出流路 3 8 a と第 2 入口ポート 1 0 b との間の接続が遮断されるとともに、マスフローコントローラ 5 6 によって第 2 リサイクル流路 5 4 を流れるキャリア流体の流量が 0 にされる。これにより、第 2 入口ポート 1 0 b から分離チャンネル 4 b 内へのキャリア

流体の供給が停止される。そして、第1キャリア流体供給部200からの送液流量が分離用流量（例えば、4.5 mL/min）に変更され、上段側分離セル2bにおける試料の分離が開始される。分離チャンネル4b内には、入口ポート6bから出口ポート8bへ流れるキャリア流体によるチャンネルフローと、分離膜12bを通過するキャリア流体によるクロスフローが生じる。フォーカシング及びリラクゼーションによって所定位置に収集された試料は、クロスフローによる影響を受けながら出口ポート8b側へ流れ、その影響が少ない粒子から順に検出器48bに導入され、検出される。

[0045] 以上において説明した実施例では、上段側分離セル2aの出口ポート8aから排出されるキャリア流体と排出ポート16aから排出されるキャリア流体を、下段側分離セル2bの分離チャンネル4b内にフォーカスフローを形成するためのキャリア流体として利用するように構成されているが、本発明はこれに限定されるものではなく、上段側分離セル2aの廃液を下段側分離セル2bに導入しないように構成されていてもよい。その場合、上段側分離セル2aの廃液のうち試料を含まない部分を容器20に戻すようになっていることがキャリア流体の廃液量の低減の観点から好ましいが、必ずしもそのように構成されている必要はない。

[0046] 上記実施例では、上段側分離セル2aでのフォーカシング及びリラクゼーションが終了した後で、第1キャリア流体供給部200からのキャリア流体を下段側分離セル2bの入口ポート6bから分離セル4b内に供給するように構成されているが、本発明はこれに限定されるものではない。要は、上段側分離セル2aでのフォーカシング及びリラクゼーションが終了した後、上段側分離セル2aにとっては不要となった第1キャリア流体供給部200を下段側分離セル2bのために使用するように構成されていればよい。

[0047] 図3は、上段側分離セル2aでのフォーカシング及びリラクゼーションが終了した後、第1キャリア流体供給部200からのキャリア流体を下段側分離セル2bの第2入口ポート10bから分離チャンネル4b内に供給するように構成した実施例を示している。この実施例では、リサイクル流路34が下

段側分離セル 2 b の第 2 入口ポート 1 0 b に接続されている。下段側分離セル 2 b の入口ポート 6 b には、第 2 入口流路 6 0 が接続されている。第 2 入口流路 6 0 上には、容器 2 0 内に貯留されたキャリア流体を送液する送液ポンプ 6 2、流量計 6 4 及び試料注入部 6 6 が設けられている。

[0048] 図 3 の実施例において、排出流路 3 8 a 及び 3 8 b は容器 2 0 に通じていて排出ポート 1 6 a 及び 1 6 b から排出されたキャリア流体を容器 2 0 に戻すように構成されていることが好ましいが、必ずしもそのように構成されていなくてもよい。

符号の説明

[0049]	2 a, 2 b	分離セル
	4 a, 4 b	分離チャネル
	6 a, 6 b	入口ポート
	8 a, 8 b	出口ポート
	1 0 a, 1 0 b	第 2 入口ポート
	1 2 a, 1 2 b	分離膜
	1 4 a, 1 4 b	廃液チャンバ
	1 6 a, 1 6 b	排出ポート
	1 7, 2 6, 6 2	送液ポンプ
	1 8, 2 8, 6 4	流量計
	2 0	キャリア流体用の容器
	2 2	入口流路
	2 4, 3 6, 6 6	試料注入部
	3 0	キャリア流体供給流路
	3 2	フォーカスフロー流路
	3 4	第 1 リサイクル流路
	3 8 a, 3 8 b	排出流路
	4 0 a, 4 0 b, 5 6	マスフローコントローラ
	4 2 a, 4 2 b, 4 6, 5 8	チェック弁

4 3, 3 0 0	三方電磁弁
4 4 a, 4 4 b	検出流路
4 8 a, 4 8 b	検出器
5 0	三方ジョイント
5 2	出口流路
5 4	第 2 リサイクル流路
1 0 0	第 1 キャリア流体供給部
2 0 0	第 2 キャリア流体供給部
4 0 0	制御部

請求の範囲

[請求項1]

キャリア流体が流れサンプルを分離するための分離チャンネル、前記分離チャンネルの一端に通じる入口ポート、前記入口ポートよりも前記分離チャンネルの他端側に通じる第2入口ポート、及びキャリア流体を通過させつつサンプルを通過させない性質をもつ分離膜を隔てて前記分離チャンネルと隣接する廃液チャンバを有する複数の分離セルからなり、上段側分離セルと下段側分離セルで構成される分離セル対を少なくとも一対有する分離セル群と、

前記分離セル群の上段側分離セルの前記入口ポートに接続されて該上段側分離セルの前記分離チャンネルにキャリア流体を供給する第1キャリア流体供給部と、

前記第1キャリア流体供給部とは別途設けられ、前記第1キャリア流体供給部から独立してキャリア流体を送液する第2キャリア流体供給部と、

前記第2キャリア流体供給部を、前記上段側分離セルの前記第2入口ポート、又は前記下段側分離セルの前記入口ポート若しくは前記下段側分離セルの第2入口ポートのいずれか一方のポートに切り替えて接続する流路切替部と、

前記上段側分離セル内に前記入口ポートからのキャリア流体の流れと対向するキャリア流体の流れを生じさせるフォーカシングの際に、前記第2キャリア流体供給部を前記上段側分離セルの前記第2入口ポートに接続し、前記上段側分離セルでのフォーカシングが終了した後で、前記第2キャリア流体供給部を前記下段側分離セルの前記入口ポート又は前記第2入口ポートに接続するように、前記流路切替部の動作制御を少なくとも行なう制御部と、を備えたフィールドフローフラクシヨネーション装置。

[請求項2]

前記流路切替部は、前記第2キャリア流体供給部を、前記上段側分離セルの前記第2入口ポート又は前記下段側分離セルの前記入口ポー

トのいずれか一方のポートに切り替えて接続するものであり、

前記制御部は、前記上段側分離セルでのフォーカシングが終了した後で、前記第2キャリア流体供給部を前記下段側分離セルの前記入口ポートに接続するように前記流路切替部の動作制御を行なうものである請求項1に記載のフィールドフローフラクシヨネーション装置。

[請求項3]

前記分離セルは、前記廃液チャンバのキャリア流体を排出するための排出ポートをさらに備え、

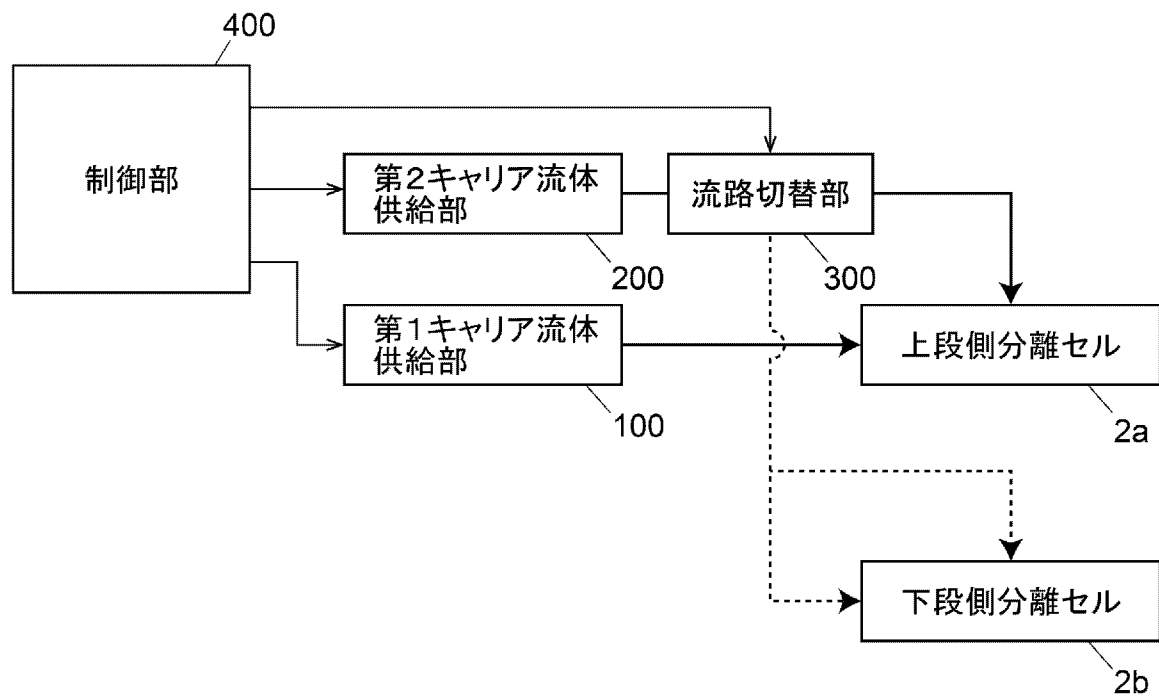
前記下段側分離セルのフォーカシングの際に、前記上段側分離セルの前記排出ポートからのキャリア流体が前記下段側分離セルの前記第2入口から該下段側分離セルの前記分離チャンネルに供給されるように構成されている請求項2に記載のフィールドフローフラクシヨネーション装置。

[請求項4]

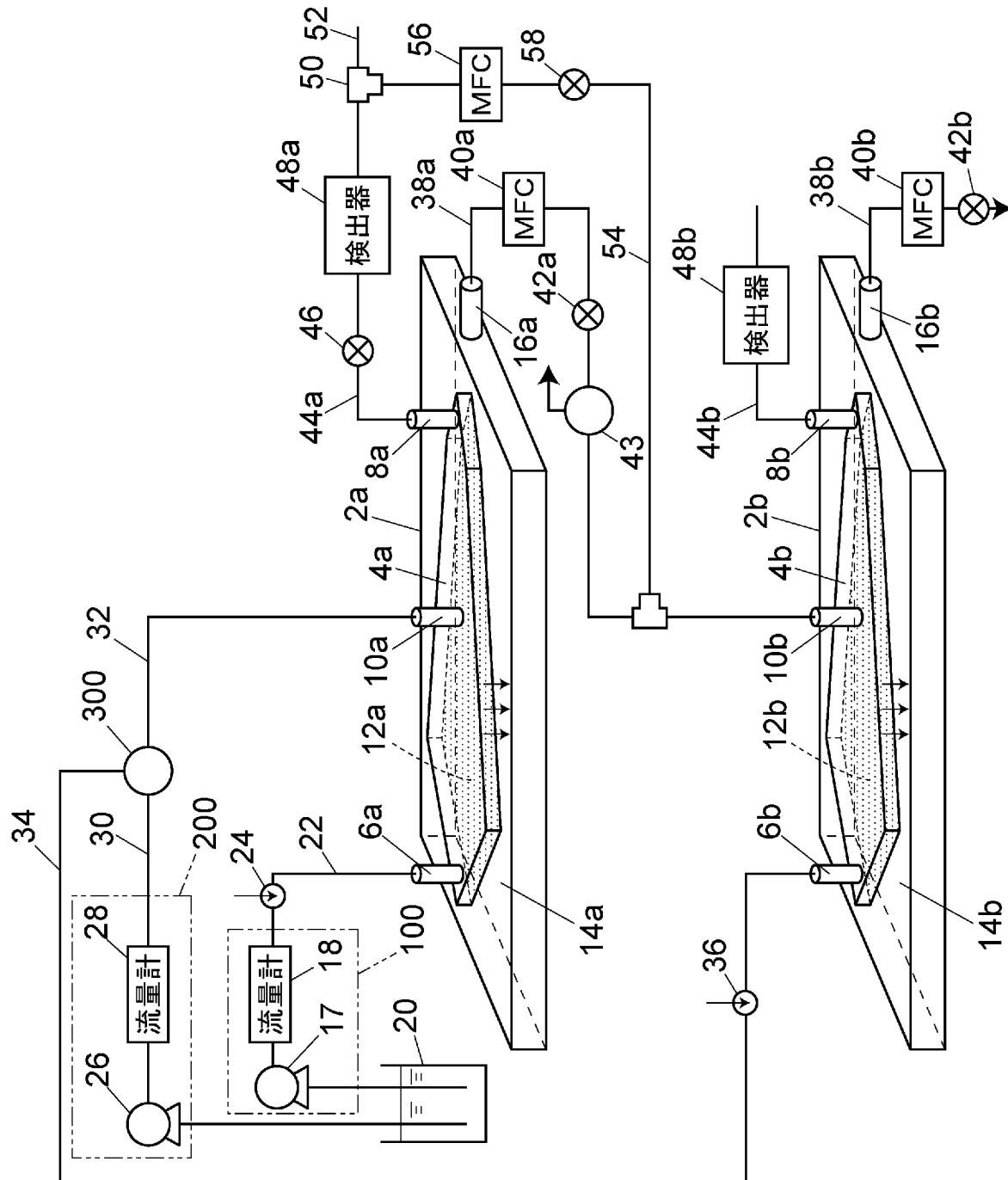
前記流路切替部は、前記第2キャリア流体供給部を、前記上段側分離セルの前記第2入口ポート又は前記下段側分離セルの前記第2入口ポートのいずれか一方のポートに切り替えて接続するものであり、

前記制御部は、前記上段側分離セルでのフォーカシングが終了した後で、前記第2キャリア流体供給部を前記下段側分離セルの前記第2入口ポートに接続するように前記流路切替部の動作制御を行なうものである請求項1に記載のフィールドフローフラクシヨネーション装置。

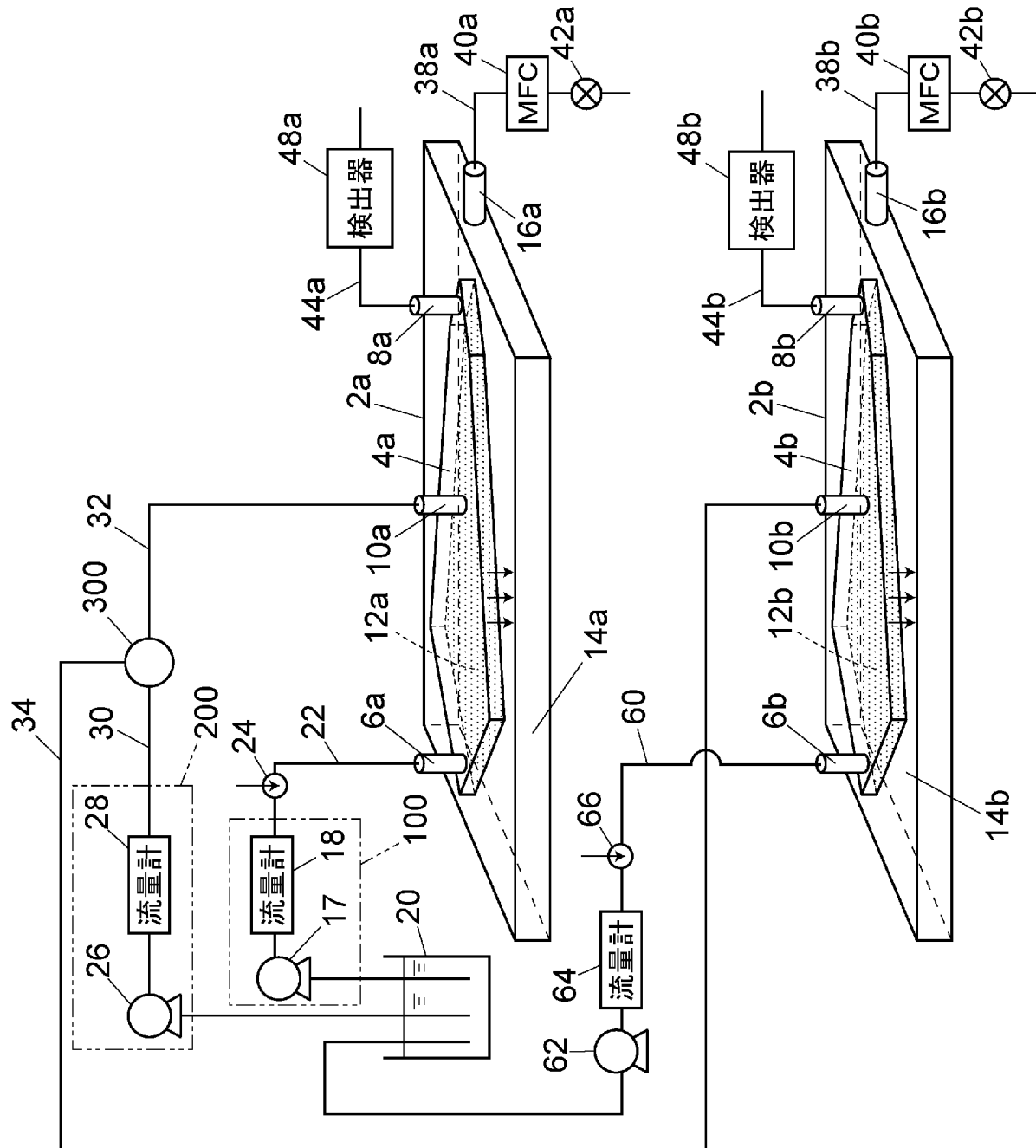
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/033264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. B03B5/62 (2006.01) i, B03B5/00 (2006.01) i, G01N15/00 (2006.01) n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. B03B5/62, B03B5/00, G01N15/00-15/02, G01N1/10, G01N30/02, B01D29/03, B01D63/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Japanese Published Examined Utility Model Applications	1922-1996
Japanese Published Unexamined Utility Model Applications	1971-2017
Japanese Examined Utility Model Registrations	1996-2017
Japanese Registered Utility Model Specifications	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2000/16907 A1 (THE UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 30 March 2000 & US 6136171 A & AU 4436299 A	1-4
A	US 6365050 B1 (AMGEN INC.) 02 April 2002 (Family: none)	1-4
A	US 6192764 B1 (FFFRACTIONATION, LLC) 27 February 2001 & US 6109119 A	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.	☐ See patent family annex.
---	---

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06 December 2017	Date of mailing of the international search report 19 December 2017
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. B03B5/62(2006.01)i, B03B5/00(2006.01)i, G01N15/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. B03B5/62, B03B5/00, G01N15/00-15/02, G01N1/10, G01N30/02, B01D29/03, B01D63/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2000/16907 A1 (THE UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 2000.03.30, & US 6136171 A & AU 4436299 A	1-4
A	US 6365050 B1 (AMGEN INC.) 2002.04.02, (ファミリーなし)	1-4
A	US 6192764 B1 (FFFRACTIONATION, LLC) 2001.02.27, & US 6109119 A	1-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.12.2017

国際調査報告の発送日

19.12.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

宮部 裕一

電話番号 03-3581-1101 内線 3468

4Q

3840