

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5597203号  
(P5597203)

(45) 発行日 平成26年10月1日(2014.10.1)

(24) 登録日 平成26年8月15日(2014.8.15)

(51) Int.Cl.	F 1
GO 1 N 30/02 (2006.01)	GO 1 N 30/02 N
GO 1 N 30/80 (2006.01)	GO 1 N 30/80 A
GO 1 N 1/18 (2006.01)	GO 1 N 1/18
GO 1 N 1/10 (2006.01)	GO 1 N 1/10 J

請求項の数 20 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2011-536318 (P2011-536318)
(86) (22) 出願日	平成21年11月12日 (2009.11.12)
(65) 公表番号	特表2012-508882 (P2012-508882A)
(43) 公表日	平成24年4月12日 (2012.4.12)
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/006059
(87) 国際公開番号	W02010/056313
(87) 国際公開日	平成22年5月20日 (2010.5.20)
審査請求日	平成24年11月8日 (2012.11.8)
(31) 優先権主張番号	61/199,026
(32) 優先日	平成20年11月12日 (2008.11.12)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	509131764 ウォーターズ・テクノロジーズ・コーポレーション
(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口國際特許事務所
(72) 発明者	シドウ, ハルバクシユ アメリカ合衆国、ペンシルベニア・15101、アリソン・パーク、ウエルワース・コート・4657

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】浄化フローストリームの採取システム

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

超臨界流体クロマトグラフィシステムを出るフローストリームからフラクションを連続的に採取するための採取システムであって、

(i) 超臨界流体クロマトグラフィシステムを出る際のフローストリーム上の第1の背圧調整器と、

(ii) フローストリームを気体-液体分離器内へ気体-液体分離器の壁に対して接線方向の角度で導入する、気体-液体分離器のボトムキャップに向かって増大する内径を有するテーパ状にされかつ傾斜されたドリッパを有する気体-液体分離器と、

(iii) 1つまたは複数のフラクションコレクタとを備え、フラクションコレクタが、100バールと大気圧との間の低減された圧力の採取ポイントに存在する、採取システム。

## 【請求項 2】

第1の背圧調整器に続いてフローストリーム上に溶剤補給ポンプをさらに備える、請求項1に記載の採取システム。

## 【請求項 3】

第1の背圧調整器に続いてフローストリーム上に熱交換器をさらに備える、請求項1に記載の採取システム。

## 【請求項 4】

気体-液体分離器から出るガスライン上に置かれる第2の背圧調整器をさらに備える、

10

20

請求項 1 に記載の採取システム。

【請求項 5】

分離器洗浄ポンプをさらに備える、請求項 1 に記載の採取システム。

【請求項 6】

ドリッパの角度が垂直線より 10 度から 80 度までの間である、請求項 1 に記載の採取システム。

【請求項 7】

ドリッパ出口直径のドリッパ入口直径に対する比が 2 から 100 までの間である、請求項 1 に記載の採取システム。

【請求項 8】

10  
気体 - 液体分離器の内圧が 1 バール から 100 バールまでに保持される、請求項 1 に記載の採取システム。

【請求項 9】

気体 - 液体分離器容積のドリッパ容積に対する比が 10 対 1 から 1000 対 1 までの間である、請求項 1 に記載の採取システム。

【請求項 10】

フローストリームの流量が 100 グラム / 分までである、請求項 1 に記載の採取システム。

【請求項 11】

フローストリームの流量が 400 グラム / 分までである、請求項 1 に記載の採取システム。20

【請求項 12】

フローストリームの流量が 10 グラム / 分から 1000 グラム / 分までの間である、請求項 10 に記載の採取システム。

【請求項 13】

高速流体クロマトグラフィシステムを出るフローストリームから試料を採取するための採取システムであって、

( i ) 溶剤補給ポンプと、

( i i ) フローストリームを気体 - 液体分離器内へ気体 - 液体分離器の壁に対して接線方向の角度で導入する、気体 - 液体分離器のボトムキャップに向かって増大する内径を有するテーパ状にされかつ傾斜されたドリッパを有する気体 - 液体分離器と、30

( i i i ) 1つまたは複数のフラクションコレクタとを備え、フラクションコレクタが、100 バールと大気圧との間の低減された圧力の採取ポイントに存在する採取システム。

【請求項 14】

気体 - 液体分離器の内圧が 1 バール から 100 バールまでの間に保持される、請求項 1 3 に記載の採取システム。

【請求項 15】

フローストリームの流量が 10 グラム / 分から 1000 グラム / 分までの間である、請求項 1 3 に記載の採取システム。40

【請求項 16】

超臨界流体クロマトグラフィシステムからのフローストリームにおいて試料を採取するためのプロセスであって、フローストリームが気体成分および液体成分を有し、

i i ) フローストリームの圧力を、システム圧力と大気圧との間の圧力まで低減するステップと、

i i i ) 場合により、フローストリームを加熱するステップと、

i v ) 気体 - 液体分離器のボトムキャップに向かって増大する内径を有するテーパ状にされかつ傾斜したドリッパを有する気体 - 液体分離器内で気体成分と液体成分とを分離するステップと、

v ) 大気圧からシステム圧力より低い圧力までの間の圧力下にある採取容器内で試料を

50

採取するステップとを含むプロセス。

【請求項 17】

気体 - 液体分離器がシステム圧力より下の圧力に保持される、請求項 16 に記載のプロセス。

【請求項 18】

フローストリームの流量が 10 グラム / 分から 1000 グラム / 分までの間である、請求項 16 に記載のプロセス。

【請求項 19】

気体 - 液体分離器が加熱される、請求項 16 に記載のプロセス。

【請求項 20】

気体 - 液体分離器が加熱される、請求項 1 に記載のシステム。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

浄化システムの出力ストリームから溶解溶質を回収するための連続採取システムが開発されてきている。このシステムは、超臨界流体クロマトグラフィ (SFC) または超臨界流体抽出 (SFE) または他の高圧システムを基礎とするか、またはこれらのシステムと共に使用されるかの何れかである場合がある。また採取システムは、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 等の順相または逆相クロマトグラフィシステムと共に使用される場合がある。

20

【背景技術】

【0002】

超臨界流体クロマトグラフィにおいて、液体の補助溶剤は、その溶剤としての強度を変えるために CO<sub>2</sub> 等の超臨界ガスと混合される。しかしながら、高圧システムの使用は、気体液体混合溶出溶剤ストリームのフラクションを採取する間の補助溶剤の望ましくないエアロゾル化に繋がる。このエアロゾル化は、減圧用の単一のフラクション採取デバイスを用いて連続ストリームから分離された化合物を採取することを試みる際に交差汚染の原因となる。超臨界流体クロマトグラフィのための先行技術による採取システムは、採取容器が高圧下に保たれる採取システムを提供することによってこの問題に対処した。例えば、米国特許第 6,632,353 号明細書、米国特許第 6,685,828 号明細書、米国特許第 6,413,428 号明細書および米国特許第 6,656,354 号明細書を参考されたい。これらの特許は各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】米国特許第 6,632,353 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 6,685,828 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 6,413,428 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 6,656,354 号明細書

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

最小保持時間により分離される単一の連続ストリームからのフラクション間の交差汚染を回避することによってエアロゾル化問題を実質的に低減し、かつ大気圧で、または大気圧に近い圧力で動作可能な採取システムを有することが望ましいものと思われる。また所望される採取システムは、採取され得るフラクションの数の制限もなくするものである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

ある態様において、本発明は、超臨界流体クロマトグラフィシステムを出るフローストリームから試料を採取するための採取システムを提供する。この採取システムは：

50

(i) クロマトグラフィシステムを出る際のフローストリーム上の第1の背圧調整器と、  
 (ii) 流れを分離器内へ分離器の壁に対して接線方向の角度で導入する、先細にされかつ傾斜されたドリッパを有する気体-液体分離器と、  
 (iii) 1つまたは複数のフラクションコレクタとを備え、フラクションコレクタは、100バールと大気圧との間の低減された圧力の採取ポイントに存在する。

## 【0006】

別の態様において、本発明は、高速流体クロマトグラフィシステムを出るフローストリームから試料を採取するための採取システムを提供し、この採取システムは：

(i) 溶剤補給ポンプと、

10

(ii) 流れを分離器内へ分離器の壁に対して接線方向の角度で導入する、先細にされかつ傾斜されたドリッパを有する気体-液体分離器と、

(iii) 1つまたは複数のフラクションコレクタとを備え、フラクションコレクタは、100バールと大気圧との間の低減された圧力の採取ポイントに存在する。

## 【0007】

ある追加の態様において、本発明は、超臨界流体クロマトグラフィシステムからのフローストリームにおいて試料を採取するためのプロセスを提供し、フローストリームは気体および液体成分を有する。このプロセスは：

(i) フローストリームの圧力を、システム圧力と大気圧との間の圧力まで低減するステップと、

20

(ii) 場合により、フローストリームを加熱するステップと、

(iv) 傾斜したドリッパを有する分離器内で気体成分と液体成分とを分離するステップと、

(v) 大気圧からシステム圧力より低い圧力までの間の圧力下にある採取容器内で試料を採取するステップとを含む。

## 【0008】

本発明のこれらの態様および他の態様は、以下の図面、詳細な説明および添付の請求の範囲からより容易に明らかとなるであろう。

## 【0009】

本発明は、下記の図面によってさらに例示される。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0010】

【図1】本発明の一実施形態における装置を示すフロー図である。

【図2】本発明の気体-液体分離器の一実施形態を示す図である。

【図3】本発明のドリッパの一実施形態を示す図である。

【図4】単一のストリームから本発明の単一の気体-液体分離器へと採取されているフラクションを示すクロマトグラムである。

【図5】単一のストリームから本発明の単一の気体-液体分離器へと採取されているフラクションを示すクロマトグラムである。

【図6】単一のストリームから本発明の単一の気体-液体分離器へと採取されているフラクションを示すクロマトグラムである。

【図7】本発明の方法およびシステムを用いたフラクションの捕捉を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0011】

例における使用を含み、かつ別段の明白な指定のない限り、本明細書および請求の範囲において、全ての数字は、明示的に現出していなくても「約」という用語が前に付けられているものとして読み取られてもよい。また、本明細書に記載されている数値的範囲は何れも、前記範囲に包含される全ての部分的範囲を含むことが意図されている。

## 【0012】

本明細書に開示される特有の組成、成分またはプロセスステップは変わるものあり、

50

よって本発明がこれらに限定されることは理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語法は単に具体的な実施形態を説明するためのものであって、限定的であることを意図されるものではない点も理解されるべきである。

#### 【0013】

図1から図3を参照すると、本発明のシステムおよび方法において、クロマトグラフィシステムから出力されるフローストリーム5は、自動化された背圧調整器10を介してフラクションコレクタ15へ向かって流れ、フラクションコレクタ15は、低減された（クロマトグラフィまたは抽出システムに使用される圧力に比べて低減された）圧力設定に、好適には大気圧に保持される。好適には、フラクションコレクタはオープンベッドコレクタであるが、大気圧より高い、例えば約100バールであるシステム圧力より下までの圧力を必要とするコレクタである。本明細書において、「システム圧力より下」という言い回しは、大気圧より高く100バールまでの圧力を指す。フローストリームは、1) 1種または複数種の非圧縮性液体、これと溶液を成す2) 1種または複数種の高溶解ガス、液化ガスまたは超臨界流体、および3) 対象とされる溶解溶質から成る高圧の単相流体を含む。到来する流れは、典型的には100バールまたはそれ以上であるシステム動作圧力からシステム圧力より下へと大気圧まで低減される。最初の圧力降下は、フローストリームが第1の背圧調整器10を出るにつれて大気圧（1バールまたは14psi）において、または大気圧より上で発生し、100バール未満のレベルまで下がる。例えば、圧力の下限は大気圧または5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90または95バールであり、圧力の上限は100バール未満であって、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10または5バールである。

10

20

30

#### 【0014】

場合により、溶剤補給ポンプ20は、フローストリームが背圧調整器10を出る際に必要に応じてフローストリームへ溶剤を追加するために使用されることが可能である。完全に近い試料回収を可能にするために、フローストリーム内の溶剤レベルを監視しつつ最低レベルの溶剤の流れを維持することを目的としてソフトウェアが使用される。溶剤流量を所定のレベル以内に保持すること、例えば全流量の少なくとも10%、通常は全流量の約10%から50%までの間から最大システム溶剤流量までに保持することは、システムを介するピーク流量の予測可能な遅延を提供し、かつピークが散開して互いに重なり合うことを防止する手助けをする。補給溶剤は、分離に使用される補助溶剤に類似する、または補助溶剤と同じものであることが可能であり、または採取されている化合物の極性に類似するものであることが可能である。またこの調整プロセスは、フローストリーム内のエアロゾルの存在をさらに最小化する。補給溶剤レベルの決定は、クロマトグラフィシステムの当業者の能力の範囲内にあり、対象とされる溶質の溶解性、流量、ハードウェア考慮事項および他の因子を基礎とする。

#### 【0015】

フローストリームが第1の背圧調整器10を出るにつれて、気体は圧力降下によって冷え、フローストリームは通常、（超臨界流体が使用される場合には）氷の形成を防止するために加熱を必要とする。フローストリームは熱交換器25を介して加熱されるが、熱交換器25は、フローストリームの温度を監視し、かつ気相および液相から成るフローストリームを達成するために流れを制御された方法で加熱する。典型的には、フローストリームは約25から約100までの温度に保持されるが、この温度はアプリケーションに依存して変わる。例えば、溶質が熱的に不安定であれば、より低い温度が必要とされる場合があり、一方でより高い氷点を有する溶質はより高い温度を必要とする場合がある。気相は、大部分の元の溶解または液化した気体または超臨界成分、並びに僅かな部分の気化された液体から成る。液相は、主たる高圧単相ストリームの元の液体成分（補助溶剤）および溶解溶質、並びに気相からの少量の溶解ガスから成る。

40

#### 【0016】

好適には、フローストリームは単一の円筒形の蒸気液体分離器30へ導入され、大部分

50

の気相および液相は別々の経路 3 2、3 4 によってこの蒸気液体分離器 3 0 を出る。或いは、直列または並列に置かれる 2 つ以上の分離器が使用されることも可能である。しかしながら、気相および液相の分離を可能にすべく複数の気体 - 液体分離器を使用する先行技術による採取システムとは対照的に、液体が重力によって下方へ出て行き、かつ気体が圧力によって上方へ出て行く場合、本発明の採取システムは単一の気体 - 液体分離器しか必要としない。

#### 【 0 0 1 7 】

気体 - 液体分離器は、図 2 にさらに詳しく示されている。この分離器は、入口流れポート 5 0 と、ガス通気孔 5 5 と、トップキャップ 6 0 と、外側容器 7 0 と、内管 7 5 と、ボトムキャップ 8 0 と、液体流出ポート 8 5 と、ドレインポート 9 0 とを備える。分離器内へは、ドリッパ 6 5 と称される、増大する内径を有する特別に先細にされた管が挿入される。ドリッパ 6 7 の口（流れはこの口を通って分離器へとドリッパを出る、出口）は、流れがドリッパ 6 6 へ入るドリッパの直径（入口）より広い。ドリッパのサイズはシステムの流量に合わせて最適化され、これがエアロゾルの一体化された液体ストリームへの統合を支援する。概して、出口直径の入口直径に対する比は、2 対 1 から 1 0 0 対 1 までの間である。約 1 0 0 グラム / 分までの流量の場合、出口直径の入口直径に対する比は 2 対 1 から 4 対 1 までの間、好適には約 3 対 1 である。この比は、1 0 0 0 グラム / 分までの流量に対応するように調整されることが可能である。

#### 【 0 0 1 8 】

進入時、フローストリーム混合体は、ドリッパの内壁 7 8 へ分離器の衝撃壁 7 6 に対して接線方向の角度で、好適には 45 度未満の角度で突き当たるように方向づけられる。これは、衝撃壁上の衝撃点における接平面に対するドリッパ出口の角度である。この角度は必ずしも垂直方位ではなく、接線角である。分離器の下向きの垂直軸に対するドリッパの角度は、10 度から 80 度までの間である。言い替えれば、ドリッパの出口は真っ直ぐ下でも真っ直ぐ横でもなく、どちらかと言えばその間である。この角度は垂直方位にあり、かつ接線角ではなく、かつ好適には 45 度未満である。

#### 【 0 0 1 9 】

凝集はドリッパ内部で始まり、ストリームの液滴の衝撃点において継続する。ドリッパは分離器内を分離器の長さの半分を超えて下がるに至り、分離器内の液体流路の長さを最小化する。衝撃点および衝撃の角度は、液体ストリームを下向き螺旋内から液体出口点 8 5 へ向かって方向づける働きをする。液体は、次に分離器底部へと流出してフラクションコレクタ 1 5 および試験管等の採取容器 4 7 へ入り、一方で気体成分は分離器頂部に近いガス通気出口 5 5 へと上昇する。第 2 の背圧調整器 4 5 は、分離器の内圧を制御して、気体が分離器を出る際の気体の圧力を制御し、かつ溶剤をフラクションコレクタへと駆動するための力を提供する。

#### 【 0 0 2 0 】

ドリッパ 6 5 の容積は、実質的に分離器の内管 6 5 の容積より少なく、流量 1 0 0 g / 分の場合は約 5 0 ~ 1 0 0 分の 1 である。分離器およびドリッパ双方のサイズはシステム流量に合わせて最適化され、その結果、死容積は少くなり、かつ交差汚染は少なくなる。分離器の内部空洞は、固定式または調整可能な流量制限器（気体のフローストリームが通過する第 2 の背圧調整器 4 5 ）によって上昇された圧力に、例えば約 1 バールから 1 0 0 バールまでの間に保持される。内部加圧は、2 つの重大な機能を提供する。第 1 に、これは、分離器へ進入する気体成分の運動エネルギーを低減する。これは、進入するストリームの蒸気および液体成分間に生じる剪断力を弱める。液相上の剪断力がより少ないことの利点には、1) 分離器の壁上の液滴の衝撃速度が低減され、これにより、液相の再エアロゾル化が劇的に低減すること、および 2) 分離器に進入する気体および液体の任意の所定の組成においてチャンバ内で保持される液体の定常状態容積を低減する分離器の全体容積要件が低減されること、が含まれる。内部加圧はさらに、容器底部の近くを起点とする第 2 の抑制経路を介して液体を除去するための駆動力を提供する。液体流路の抑制は、システム流量により決定されるような分離器への所望される最大流量より僅かに速い排流を

10

20

30

40

50

可能にするように選択される。この抑制は、進入する気相成分の大部分がガス通気孔フローストリームを介して流出することを保証する。

#### 【0021】

図2および図3に描かれている実施形態は、約100グラム/分までの流量に関して設計されたものである。当業者には認識されるように、システムは、ユーザのニーズに依存してスケールアップまたはダウンされることが可能である。例えば、システムは、10グラムから1,000グラム/分までの間の何れかの流量で使用するように修正されることが可能である。ある具体的な流量で作動するシステムを設計する目的は、フローストリームの液体部分のエアロゾル化を最小限に抑えるために、分離器へ進入する際のフローストリームの速度を適切に低減することにある。採取システム内のエレメントを最適化する実験は、当業者によって日常的に実行されている。10

#### 【0022】

またドリッパの使用は、分離器の壁に沿って上へ運ばれる液体がほとんどないことから、ガス通気孔の近くにバッフルエレメントを設ける必要性もなくする。分離器を出る液体フローストリームは、バルブによって様々な採取リザーバへ転送されることが可能である。このような採取リザーバは、液相における所望される溶質の回収用またはフローストリームからの望ましくない溶質および溶剤の貯蔵ポイントの何れかとして意図されてもよい。10

#### 【0023】

採取システムは、幾つかの方法で容易に自動化されることが可能である。マルチポートバルブまたは一連のバルブの選択は、複数の離散するフローセグメントを別々の採取容器へ方向づけることができる。また、フローストリームは、主としてこれが同伴ガスの量が少ない液体であることに起因して、僅かな修正によりHPLCシステムで使用されるもの等の市販のフラクション採取システムへと適合化されることが可能である。場合により、試料採取または試料走行の合間に分離器を清掃するために、洗浄ポンプを介して分離チャンバ内へ洗浄溶剤がポンピングされることが可能である。20

#### 【0024】

システムはまた、追加的な方法で修正されかつ最適化されることも可能である。例えば、ある実施形態において、分離器圧力制御の自動化は、現行流量の圧力および気体/液体比を動的に最適化することにより、液体経路を介して出る過剰なガスを最小限に抑えるために使用されることが可能である。30

#### 【0025】

ある追加の実施形態では、分離器は、溶解ガスを外部へとさらに駆動しかつ残留エアロゾルをさらに最小化するために、流れの熱交換容量により決定されるレベルまで赤外線または抵抗加熱エレメントによって加熱されることが可能である。

#### 【0026】

さらなる実施形態では、個々の試料間の持ち越しを最小限に抑えるために、チャンバ壁の自動洗浄が実装されることが可能である。またシステムは、ユーザのニーズに依存して、並行または順次的採取用の複数の分離器へと拡張されることも可能である。40

#### 【0027】

図3には、本発明によるドリッパの三次元図が示されている。

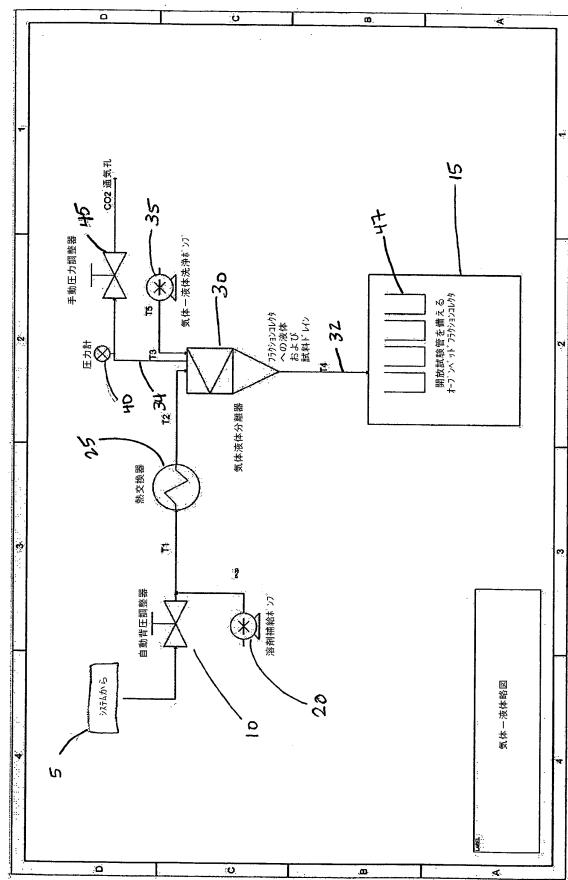
#### 【0028】

さらなる実施形態では、ガス流量が高いシステムの場合、最初の分離器は、大部分の気相を分離し、液相および残りの気相部分を第2の分離器へ転送するように最適化される可能性もある。第2の分離器はより低いガス流量用に最適化され、かつ気相と液相との分離を完了させる。

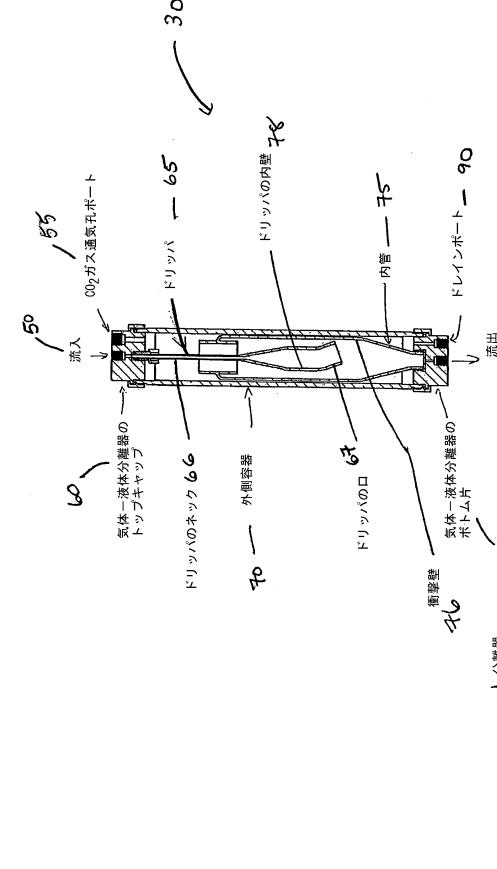
#### 【0029】

以上、本発明の特定の実施形態について例示を目的として説明したが、添付の請求の範囲に記載されている本発明の範囲から逸脱することなく本発明の詳細に対して多くの変更を行い得ることは、当業者にとって明白であろう。50

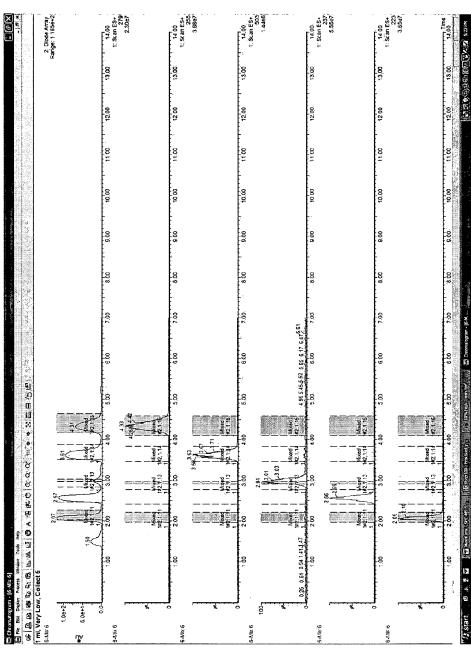
【図1】



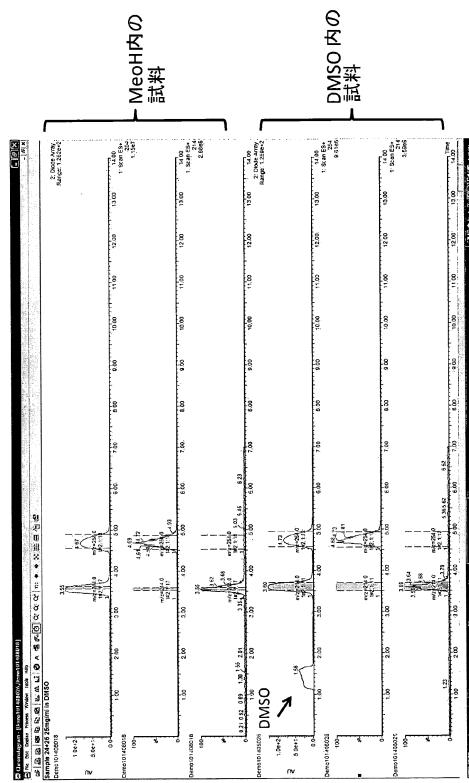
【図2】



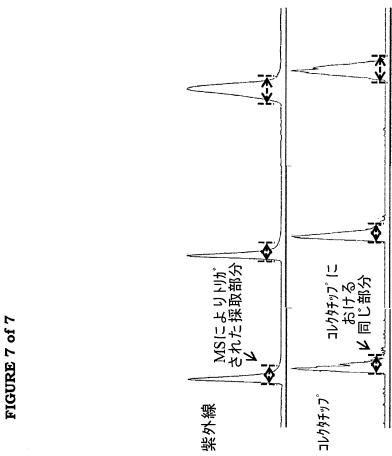
【 四 5 】



〔 四 6 〕



【圖 7】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ワン , ズーチアン

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19446、ランズデール、カントリー・レイン・116

(72)発明者 ツリ , スティーブン・エル

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・19352、デン・ロード・130、リンクーン・ユニバーシティ

審査官 土岐 和雅

(56)参考文献 特開2007-120972(JP, A)

特開2002-071534(JP, A)

特開2008-093572(JP, A)

特開平02-190761(JP, A)

特開2006-136838(JP, A)

特開昭62-065703(JP, A)

特開2005-074279(JP, A)

国際公開第2008/066861(WO, A1)

実開平04-134402(JP, U)

特開平10-277570(JP, A)

特開平02-194802(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

G01N1/00~1/44、30/00~30/96、B01D11/00~12/00、45/00