

(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
2017 年 1 月 12 日(12.01.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/006410 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 30/26 (2006.01) *G01N 30/24* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/069389
- (22) 国際出願日: 2015 年 7 月 6 日(06.07.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (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: 保永 研彦 (YASUNAGA Kenichi); 〒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 繁雄 (NOGUCHI Shigeo); 〒5560016 大阪府大阪市浪速区元町 2 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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.

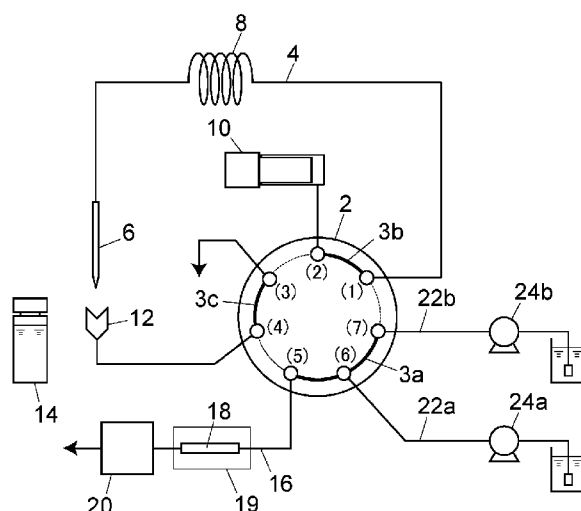
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, 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:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: AUTOSAMPLER AND LIQUID CHROMATOGRAPH

(54) 発明の名称: オートサンプラ及び液体クロマトグラフ



(57) Abstract: An autosampler is provided with a needle, syringe pump, needle drive mechanism, sample loop, and flow path switching mechanism. The flow path switching mechanism has a plurality of solvent delivery flow paths that each deliver a different solvent, an analysis flow path that is in communication with an analysis column for separating a sample, and a plurality of connection ports to which the ends of the sample loop are individually connected, and switches, by switching the connection state between the connection ports, to either a loading mode for connecting all the solvent delivery flow paths to the analysis flow path without interposing the sample loop or an injecting mode for interposing the sample loop between all the solvent delivery flow paths and the analysis flow path.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2017/006410 A1



ニードル、シリンジポンプ、ニードル駆動機構、サンプルループ及び流路切替機構を備えている。流路切替機構は、互いに異なる溶媒を送液する複数の溶媒送液流路、試料の分離を行なう分析カラムに通じる分析流路、及びサンプルループの一端のそれぞれが個別に接続された複数の接続ポートを有し、それらの接続ポート間の接続状態を切り替えることによって、溶媒送液流路のすべてをサンプルループを介することなく分析流路に接続するためのローディングモードと、溶媒送液流路のすべてと分析流路との間にサンプルループを介挿するためのインジェクティングモードのいずれか一方のモードに切り替える。

明 細 書

発明の名称：オートサンブラ及び液体クロマトグラフ

技術分野

[0001] 本発明は、液体クロマトグラフの分析流路に試料を自動的に導入するオートサンブラ、及びそのオートサンブラを用いた液体クロマトグラフに関するものである。

背景技術

[0002] 液体クロマトグラフを用いた分析では、複数の試料を所定の順序で自動的に分析カラムに導入するためにオートサンブラが使用される。オートサンブラには、全量注入方式と呼ばれるものと部分注入方式と呼ばれるものが存在する。

[0003] 全量注入方式のオートサンブラは、シリンジポンプが接続されたニードルを用いて試料容器から所定量の試料を吸入し、ニードルの基端に接続されたサンプルループ内に滞留させる。その後、ロータリー式の高圧バルブの一つのポートとして設けられたインジェクションポートにニードル先端を挿入し、高圧バルブを切り替えることで、移動相を送液する送液ポンプと分析カラムに通じる分析流路との間にサンプルループを介挿する。これにより、サンプルループに滞留していた試料が送液ポンプからの移動相によって搬送され、分析カラムに導入される。

[0004] 部分注入方式のオートサンブラは、シリンジポンプが接続されたニードルを用いて試料を吸入した後、ニードルを高圧バルブに設けられたインジェクションポートに挿入し、両端がその高圧バルブのポートに接続されたサンプルループ内に、インジェクションポートを通じて所定量の試料を注入する。その後、高圧バルブを切り替えて、移動相を送液する送液ポンプと分析流路との間にサンプルループを介挿することで、サンプルループ内に注入した試料を分析カラムに導入する。

[0005] 液体クロマトグラフによる分析においては、移動相として2種類以上の溶

媒を混合して送液し、その混合濃度の比率を徐々に変化させるグラジエント分析と呼ばれる分析方法がある（特許文献1参照。）。グラジエント分析を用いることで、分析カラムからの試料の溶出時間を制御し、試料の溶出時間を早めて分析時間の短縮を図ったり、ピーク形状をシャープにしたりすることができる。

- [0006] グラジエント分析には、高圧グラジエント分析と低圧グラジエント分析の2種類がある。高圧グラジエント分析は、1種類の溶媒につき1台の送液ポンプを使用し、複数種類の溶媒をミキサに同時に送液しながら、各送液ポンプの送液流量を制御することによってミキサで混合される各溶媒濃度の比率を調節する方式である。他方、低圧グラジエント分析は、複数種類の溶媒を1台の送液ポンプによって送液するものであり、ミキサで混合される各溶媒濃度の比率は、ミキサの前段側に設けられた流路切替バルブの切替えタイミングの制御によって調節される。一般に、分析時間を短くしたい場合には、より「遅れ容量」の短い高圧グラジエント分析が用いられる。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：特許第5 2 6 3 1 9 7号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 高圧グラジエント分析における「遅れ容量」とは、送液ポンプで送液する各溶媒を混合するミキサから分析カラムまでに存在する容量のことをいう。この「遅れ容量」が大きい場合は、分析カラムを流れる移動相の組成にグラジエントが反映するまでの時間が長くなり、それだけ分析カラムから試料が溶出する速度が遅くなる。特に、送液ポンプの流量が小さい場合（例えば、 $100\mu\text{L}/\text{min}$ 以下）は、分析時間の増加が顕著になる。
- [0009] そこで、本発明は、高圧グラジエント分析における遅れ容量が小さく、短時間での分析を可能にするオートサンプラ及び液体クロマトグラフを提供す

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

[0010] 本発明に係るオートサンプラの一実施形態は、ニードル、シリンジポンプ、ニードル駆動機構、サンプルループ及び流路切替機構を備えている。シリンジポンプは、ニードルを介して試料の吸入と吐出を行なう。ニードル駆動機構は、ニードルを移動させるものである。サンプルループは、シリンジポンプにより吸入された試料を保持するものである。流路切替機構は、互いに異なる溶媒を送液する複数の溶媒送液流路が合流することなく個別に接続された複数の溶媒供給ポート、試料の分離を行なう分析カラムに通じる分析流路が接続された分析ポート、及び前記サンプルループの一端が接続されたループ一端側ポートを含む複数の接続ポートを有し、それらの接続ポート間の接続状態を切り替えることによって、溶媒送液流路のすべてをサンプルループを介することなく分析流路に接続するためのローディングモードと、溶媒送液流路のすべてと分析流路との間にサンプルループを介挿するためのインジェクティングモードのいずれか一方のモードに切り替える。

[0011] 本発明に係る液体クロマトグラフの一実施形態は、上記オートサンプラ、溶媒送液流路、送液ポンプ、分析流路、分析カラム、検出器及び送液管理部を備えている。溶媒送液流路は複数あり、それぞれが個別にオートサンプラに接続されている。送液ポンプは、各溶媒送液流路を通じて互いに異なる溶媒を送液する。分析流路はオートサンプラに接続され、分析流路上に、試料を成分ごとに分離する分析カラム及び分析カラムで分離された試料成分を検出する検出器が設けられている。送液管理部は、送液ポンプの動作を制御し、オートサンプラによる分析流路への試料の注入が終了した後、予め設定されたプログラムにしたがって分析流路へ供給する移動相の組成を時間変化させるグラジエント送液を開始するように構成されている。

発明の効果

[0012] 本発明に係るオートサンプラの一実施形態では、流路切替機構が、互いに異なる溶媒を送液する複数の溶媒送液流路が合流することなく個別に接続さ

れた複数の溶媒供給ポート、試料の分離を行なう分析カラムに通じる分析流路が接続された分析ポート、及び前記サンプルループの一端が接続されたループ一端側ポートを含む複数の接続ポートを有するので、互いに異なる溶媒を送液する複数の溶媒送液流路を、ミキサを介することなく、流路切替機構に接続することができる。これにより、グラジエント分析における「遅れ容量」が小さくなる。そして、流路切替機構は、それらの接続ポート間の接続状態を切り替えることによって、溶媒送液流路のすべてをサンプルループを介することなく分析流路に接続するためのローディングモードと、溶媒送液流路のすべてと分析流路との間にサンプルループを介挿するためのインジェクティングモードのいずれか一方のモードに切り替えるようになっているので、種類の異なる複数種類の溶媒がミキサを介さずに分析流路に導入され、分析流路を流れる移動相にグラジエントが反映されるまでの時間が短縮される。

[0013] 本発明に係る液体クロマトグラフの一実施形態では、グラジエント分析における「遅れ容量」の小さい上記オートサンブラを用いるため、分析カラムに供給される移動相にグラジエントが反映されるまでの時間が短く、分析時間が短くなる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]液体クロマトグラフの一実施例を概略的に示す流路構成図である。

[図2]同実施例の構成を概略的に示すブロック図である。

[図3]同実施例の試料吸入時の流路構成図である。

[図4]同実施例の試料導入時の流路構成図である。

[図5]同実施例の分析時の流路構成図である。

[図6]同実施例の動作の一例を示すフローチャートである。

[図7]液体クロマトグラフの他の実施例を概略的に示す流路構成図である。

[図8]同実施例の構成を概略的に示すブロック図である。

[図9]同実施例の試料吸入時の流路構成図である。

[図10]同実施例の試料注入時の流路構成図である。

[図11]同実施例の試料導入時の流路構成図である。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明に係るオートサンプラの一例の実施形態における流路切替機構として、接続ポート間を連通させる流路を有するロータを回転させることによって各接続ポート間の接続状態を切り替えるロータリー式バルブを挙げることができる。この場合、溶媒供給ポートは互いに隣接して配置されて一連の溶媒供給ポートを構成し、ループ一端側ポートは一連の溶媒供給ポートの一端側のポートに配置され、分析ポートは一連の溶媒供給ポートの他端側のポートに配置され、ローディングモードにおいて、ロータに設けられた1本の流路により一連の溶媒供給ポート及び分析ポートの間が連通し、インジェクティングモードにおいて、1本の流路により一連の溶媒供給ポート及びループ一端側ポートの間が連通するように構成されていることが好ましい。流路切替機構をかかる構成にすることで、オートサンプラの流路構成が簡単になり、コストの増大を抑制できる。

[0016] 上記実施形態を全量注入方式のオートサンプラに適用することができる。その場合、サンプルループの他端はニードルの基端に接続されている。流路切替機構は、接続ポートとして、ニードル先端を挿入させてニードルを接続するインジェクションポートを分析ポートと隣接する位置に、シリンジポンプが接続されたシリンジポートをループ一端側ポートと隣接する位置に、それぞれ備えている。ロータは、ローディングモードにおいてループ一端側ポートとシリンジポートとの間を連通させる流路、及びインジェクティングモードにおいて分析ポートとインジェクションポートとの間を連通させる流路を備えている。

[0017] また、部分注入方式のオートサンプラに適用することもできる。その場合、流路切替機構は、接続ポートとして、サンプルループの他端が接続されたループ他端側ポートを分析ポートと隣接する位置に、ニードル先端を挿入させてニードルを接続するインジェクションポートをループ一端側ポート又はループ他端側ポートと隣接する位置に、それぞれ備えている。ロータは、ロ

ーディングモードにおいてループ一端側ポート又はループ他端側ポートとインジェクションポートとの間を連通させる流路、及びインジェクティングモードにおいて分析ポートとループ他端側ポートとの間を連通させる流路を備えている。

[0018] 本発明に係る液体クロマトグラフにおいては、オートサンプラが、（１）流路切替機構をローディングモードにしてサンプルループに試料を保持する試料保持動作、（２）試料保持動作が終了した後、流路切替機構をインジェクティングモードに切り替え、すべての溶媒送液流路と分析カラムとの間にサンプルループを介挿し、サンプルループに保持された試料が分析流路に導入されるまでに要する時間として予め設定された時間が経過するまで待機する試料導入動作、（３）試料導入動作が終了した後、流路切替機構をローディングモードに切り替える分析動作を実行するように構成された制御部を有し、送液管理部は、オートサンプラにおいて分析動作が実行された後でグラジエント送液を開始するように構成されていることが好ましい。オートサンプラの流路切替機構がローディングモードに切り替えられると、各溶媒送液流路がサンプルループを介することなく分析流路に接続されるようになる。したがって、上記（２）の試料導入動作により試料が分析流路に導入されたタイミングで、（３）の分析動作によって流路切替機構をローディングモードに切り替え、それからグラジエント送液を開始することで、試料の導入された分析流路に対してサンプルループを介さずにグラジエント送液を行なうことができる。これにより、送液ポンプから分析カラムまでの遅れ容量がさらに小さくなり、分析時間のさらなる短縮を図ることができる。

[0019] 本発明に係るオートサンプラ及び液体クロマトグラフの一実施例について、図面を用いて説明する。まず、図１を用いて、全量注入方式のオートサンプラを備えた液体クロマトグラフの一実施例の流路構成について説明する。

[0020] 接続ポート（１）－（７）（以下、ポート（１）－（７））を有するロータリー式の高圧バルブ２（流路切替機構）が設けられている。高圧バルブ２の各ポート（１）－（７）は同一円周上に均等に配置されている。

[0021] 高圧バルブ 2 のポート (1) にはサンプリング流路 4 の基端が接続され、サンプルループ 8 の一端に通じるループ一端側ポートである。ポート (1) に隣接するポート (2) は、シリンジポンプ 10 の吸入吐出口が接続されたシリンジポートである。ポート (2) に隣接するポート (3) はドレインに通じるドレインポートである。接続ポート (3) に隣接するポート (4) にはインジェクションポート 12 が設けられている。ポート (4) に隣接するポート (5) は、分析流路 16 が接続された分析ポートである。ポート (5) に隣接する一連のポート (6) 及び (7) は溶媒送液流路 22 a、22 b が接続された溶媒供給ポートである。この一連の溶媒供給ポート (6)、(7) は後述する流路 3 a によって常時連通している。ポート (7) はポート (1) とも隣接している。

[0022] 高圧バルブ 2 のロータには、互いに隣接した接続ポート間を連通させるための流路 3 a、3 b、3 c が互いに間隔をもって設けられている。流路 3 a は 3 つの接続ポート間を連通させる長さを有し、流路 3 b 及び 3 c は 2 つの接続ポート間を連通させる長さを有する。高圧バルブ 2 は 2 ポジションバルブであり、流路 3 a によってポート (5) - (6) - (7) 間、流路 3 b によってポート (1) - (2) 間、流路 3 c によってポート (3) - (4) 間をそれぞれ連通させた「ローディングモード」と、流路 3 a によって接続ポート (6) - (7) - (1) 間、流路 3 b によってポート (2) - (3) 間、流路 3 c によってポート (4) - (5) 間をそれぞれ連通させた「インジェクティングモード」のいずれかのモードとなる。

[0023] サンプリング流路 4 の先端にニードル 6 が接続され、サンプリング流路 4 上でニードル 6 の基端側にサンプルループ 8 が設けられている。ニードル 6 は先端が鉛直下方向を向いた状態で保持されており、ニードル駆動機構 (図 2 参照) によって水平面内方向と鉛直方向に移動させられる。分析流路 16 上に、高圧バルブ 2 側から分析カラム 18、検出器 20 が設けられている。分析カラム 18 は試料を成分ごとに分離するものであり、分析カラム 18 で分離された試料成分が検出器 20 において検出される。分析カラム 18 はカ

ラムオープン 19 内に收容されており、その温度が一定に制御されている。

[0024] 溶媒送液流路 22 a、22 b はそれぞれ送液ポンプ 24 a、24 b によって互いに異なる溶媒を送液する流路である。これらの溶媒送液流路 22 a、22 b と高圧バルブ 2 との間にはミキサが介在せず、各溶媒送液流路 22 a、22 b を送液される溶媒は、高圧バルブ 2 の流路 3 a 内で合流し、混合される。

[0025] この実施例の液体クロマトグラフにおいて、高圧バルブ 2、サンプリング流路 4、ニードル 6、シリンジポンプ 10 及びインジェクションポート 12 はオートサンプラ 1（図 2 参照）を構成するものである。試料を收容した試料容器 14 はオートサンプラ 1 内に設置され、試料容器 14 の試料がニードル 6 によって自動的に採取され、オートサンプラ 1 に接続された分析流路 16 に導入される。

[0026] 次に、この実施例の動作について図 3 から図 5 の各流路構成図とともに図 6 のフローチャートを用いて説明する。

[0027] まず、試料の採取を行なう前の待機状態について説明すると、待機状態とは、図 4 に示されているように、ニードル 6 の先端がインジェクションポート 12 に挿入され、高圧バルブ 2 はインジェクティングモードになっている状態である。この待機状態では、溶媒送液流路 22 a 及び 22 b が高圧バルブ 2 の流路 3 を介してサンプリング流路 4 と接続され、さらにインジェクションポート 12 が流路 3 c を介して分析流路 16 と接続されている。溶媒送液流路 22 a、22 b からグラジエント分析における初期の組成をもつ移動相（例えば、水系の溶媒のみ）が、図 4 の太線で示されているように、サンプリング流路 4 を介して分析流路 16 に送液され、サンプリング流路 4 内及び分析流路 16 内が初期の組成をもつ移動相で満たされている。

[0028] 試料を採取するタイミングになると、図 3 に示されているように、高圧バルブ 2 をローディングモードに切り替え、シリンジポンプ 10 とサンプリング流路 4 との間を流路 3 b によって接続する。この状態で、ニードル 6 を移動させて吸入対象の試料容器 14 内に先端を挿入して試料を吸入し、その試

料をサンプルループ 8 内に滞留させる。これが試料吸入動作である。

[0029] 試料吸入動作の後、ニードル 6 を移動させ、ニードル 6 の先端をインジェクションポート 1 2 に挿入し、高圧バルブ 2 をインジェクティングモードに切り替える。高圧バルブ 2 をインジェクティングモードにすると、溶媒送液流路 2 2 a、2 2 b、サンプリング流路 4 の一端が流路 3 a によって接続され、インジェクションポート 1 2 と分析流路 1 6 との間が流路 3 c によって接続される。これにより、溶媒送液流路 2 2 a、2 2 b と分析流路 1 6 との間にサンプリング流路 4 が介挿された状態となる。この状態で、図 4 の太線で示されているように、溶媒送液流路 2 2 a、2 2 b からグラジエント分析における初期の組成をもつ移動相を送液し、サンプルループ 8 に滞留した試料を移動相によって分析流路 1 6 に導入する。これが試料導入動作である。

[0030] 高圧バルブ 2 をインジェクティングモードに切り替えてから、サンプルループ 8 に滞留した試料のすべてが分析流路 1 6 に導入されるまでに要する時間（以下、試料導入時間という。）は、インジェクションポート 1 2 から分析流路 1 6 までの内部容量、ニードル 6 の先端からの試料吸入量、及び移動相の送液流量によって決まるものである。したがって、試料吸入量の設定値や移動相の送液流量の設定値に基づいて予め計算で求めることができる。オートサンプラ 1（図 2 参照）に設けられた制御部 2 6（図 2 参照）は、予め計算により求められた試料導入時間を保持し、その試料導入時間が経過するまで試料導入動作を継続するように高圧バルブ 2 の切替えタイミングを管理するバルブ切替管理部 2 8（図 2 参照）を備えている。

[0031] 試料導入動作を開始してから所定の試料導入時間が経過した後、図 5 に示されているように、高圧バルブ 2 をローディングモードに切り替え、このタイミングでグラジエント分析を行なうためのグラジエント送液を開始する。グラジエント送液とは、送液ポンプ 2 4 a と 2 4 b の送液速度を相対的に時間変化させることによって、移動相の組成を時間変化させる送液方法である。

[0032] 図 5 の流路構成では、溶媒送液流路 2 2 a、2 2 b から分析流路 1 6 まで

の間に、ミキサ及びサンプリング流路4が介在しないため、溶媒送液流路22a、24bと分析カラム18との間の遅れ容量が小さくなり、グラジエント送液による移動相の組成が分析カラム18を流れる移動相に反映されるまでの時間が短くなる。これにより、移動相の送液流量が小さい（例えば、 $100\mu\text{L}/\text{min}$ 以下）場合でも、短時間での分析が実現できる。

[0033] なお、この実施例では、上記のように、分析流路16に試料を導入した後、高圧バルブ2をローディングモードに切り替えてからグラジエント送液を開始するようにしているが、必ずしもかかる動作を行なう必要はない。すなわち、ニードル6の先端をインジェクションポート12に挿入し、高圧バルブ2をインジェクティングモードに切り替えた直後からグラジエント送液を開始し、そのまま試料の分析を行なうようにしてもよい。この場合、高圧バルブ2をローディングモードにしてグラジエント送液を開始するのに比べて、溶媒送液流路22a、22bと分析流路16との間にサンプリング流路4が介在する分だけ、グラジエント送液が反映されるまでの遅れ時間が発生するが、送液ポンプ24a、24bにより送液される溶媒を混合するためのミキサが存在しないため、従来の装置よりも、遅れ時間が短くなる。

[0034] この実施例の全体的な構成を、図2のブロック図を用いて説明する。

[0035] オートサンプラ1は、高圧バルブ2、ニードル駆動機構7及びシリンジポンプ10の動作を制御する制御部26を備えている。制御部26は、上記の試料吸入動作、試料導入動作及び分析動作を実行するために高圧バルブ2の切替えタイミングを管理するバルブ切替管理部28を備えている。

[0036] オートサンプラ1、カラムオープン19、検出器20、送液ポンプ24a、24bはそれぞれ共通の演算制御装置30と電氣的に接続されている。演算制御装置30は、例えばシステムコントローラなどの専用のコンピュータ又は汎用のパーソナルコンピュータにより実現される。演算制御装置30は、オートサンプラ1、カラムオープン19、送液ポンプ24a及び24bの動作を制御する。

[0037] 演算制御装置30には、送液管理部32と演算部34が設けられている。

送液管理部 32 は、送液ポンプ 24 a, 24 b の動作を制御することによって分析流路 16 に供給する移動相の組成を、予め設定されたグラジエントプログラムに基づいて管理する。演算部 34 は、検出器 20 で得られた検出信号に基づいてクロマトグラムを作成するなど種々の演算を行なう。送液管理部 32 及び演算部 34 は、演算制御装置 30 に設けられたマイクロコンピュータが、該装置 30 の記憶装置に格納されたプログラムを実行することによって得られる機能である。

[0038] 次に、部分注入方式のオートサンプラを備えた液体クロマトグラフの一実施例について、図面を用いて説明する。まず、同実施例の流路構成について、図 7 を用いて説明する。

[0039] ポート (1) - (7) を有するロータリー式の高圧バルブ 102 (流路切替機構) が設けられている。高圧バルブ 102 の各ポート (1) - (7) は同一円周上に均等に配置されている。

[0040] 高圧バルブ 102 のポート (1) は、試料保持流路 104 の一端が接続され、サンプルループ 108 の一端に通じるループ一端側ポートである。試料保持流路 104 の他端はポート (4) に接続されている。ポート (4) はループ他端側ポートを構成する。試料保持流路 104 にはサンプルループ 108 が設けられている。ポート (1) に隣接するポート (2) はドレインポートである。ポート (2) に隣接するポート (3) にはインジェクションポート 112 が設けられている。ポート (4) に隣接するポート (5) は分析流路 16 が接続された分析ポートである。ポート (5) に隣接する一連のポート (6) 及び (7) は、溶媒送液流路 22 a, 22 b が接続された溶媒供給ポートである。一連のポート (6) 及び (7) は後述する流路 103 a によって常時連通している。分析流路 16、溶媒送液流路 22 a 及び 22 b は上記実施例と同じである。

[0041] 高圧バルブ 102 のロータには、互いに隣接した接続ポート間を連通させるための流路 103 a, 103 b, 103 c が互いに間隔をもって設けられている。流路 103 a は 3 つの接続ポート間を連通させる長さを有し、流路

103b及び103cは2つの接続ポート間を連通させる長さを有する。高圧バルブ102は2ポジションバルブであり、流路103aによって接続ポート(5)－(6)－(7)間、流路103bによってポート(1)－(2)間、流路103cによってポート(3)－(4)間をそれぞれ連通させた「ローディングモード」と、流路103aによって接続ポート(6)－(7)－(1)間、流路103bによってポート(2)－(3)間、流路103cによってポート(4)－(5)間をそれぞれ連通させた「インジェクティングモード」のいずれかのモードとなる。

[0042] オートサンプラ100(図8参照)内に設置された試料容器14から試料を吸入するためのニードル106が設けられている。ニードル106は先端が鉛直下方を向いた状態で、ニードル駆動機構105(図8参照)によって水平面内方向と鉛直方向へ移動させられる。ニードル106の基端にサンプリング流路107が接続されている。サンプリング流路107は電磁弁140を介してシリンジポンプ110と接続されている。電磁弁140には洗浄液用の洗浄液供給流路142も接続されており、電磁弁140によってシリンジポンプ110の接続先がサンプリング流路107と洗浄液供給流路142との間で切り替えられる。サンプリング流路107上には、ニードル106先端から吸入された試料を保持するためのサンプルループ109が設けられている。

[0043] 分析流路16、溶媒送液流路22a、22bは図1から図6を用いて説明した上記実施例と同じであり、ここでの説明は省略する。

[0044] この実施例の動作について図9から図11を用いて説明する。

[0045] まず、図9に示されているように、ニードル106の先端を試料容器14に挿入し、シリンジポンプ110を吸入駆動することによって試料をサンプルループ109に滞留させる。このとき、高圧バルブ102はインジェクティングモードにしておき、試料保持流路104内をグラジエント分析の初期の組成をもつ移動相で満たしておく。

[0046] 次に、ニードル106の先端をインジェクションポート112に挿入する

とともに高圧バルブ１０２をローディングモードに切り替え、図１０において太線で示されているように、シリンジポンプ１１０を吐出駆動することによって、所定量の試料をサンプルループ１０８内に注入する。これが試料吸入動作である。

[0047] サンプルループ１０８に試料を注入した後、高圧バルブ１０２をインジェクティングモードに切り替える。これにより、溶媒送液流路２２ａ、２２ｂと分析流路１６との間に試料保持流路１０４が介挿された状態となり、図１１において太線で示されているように、溶媒送液流路２２ａ、２２ｂからの移動相によってサンプルループ１０８の試料が分析流路１６に導入される。これが試料導入動作である。

[0048] ここで、この実施例に用いられている部分注入方式のオートサンプラ１００（図８参照）は、サンプルループ１０８の容量が全量注入方式のサンプルループ（図１におけるサンプルループ８）に比べて極めて小さい。そのため、上記試料導入動作において、高圧バルブ１０２をインジェクティングモードに切り替えると同時にグラジエント送液を開始しても、試料保持流路１０４が介在することによるグラジエント送液が反映されるまでの遅れ時間は短い。

[0049] また、この実施例でも全量注入方式の場合と同様に、上記試料導入動作を開始してから、試料が分析流路１６に導入されるまでに要する所定の時間が経過した後で、高圧バルブ１０２をローディングモードに切り替えてグラジエント送液を開始するようにしてもよい。そうすれば、溶媒送液流路２２ａ、２２ｂからの移動相を、試料保持流路１０４を介さずに分析流路１６へ送液することができ、遅れ時間のさらなる短縮を図ることができる。

[0050] この実施例の全体的な構成は、上述の全量注入方式の実施例と同様である。すなわち、図８に示されているように、オートサンプラ１００は、高圧バルブ１０２、ニードル駆動機構１０５及びシリンジポンプ１１０の動作を制御する制御部１２６を備えている。制御部１２６は、上記動作を実行するために高圧バルブ１０２の切替えタイミングを管理するバルブ切替管理部１２

8を備えている。

[0051] オートサンプラ100、カラムオープン19、検出器20、送液ポンプ24a、24bはそれぞれ共通の演算制御装置130と電氣的に接続されている。演算制御装置130には送液管理部132と演算部134が設けられており、分析流路16に供給する移動相の組成の管理や、検出器20で得られた検出信号に基づく種々の演算が、演算制御装置130によって行われる。

符号の説明

[0052] 1, 100 オートサンプラ
 2, 102 高圧バルブ（流路切替機構）
 3a, 3b, 3c, 103a, 103b, 103c ロータに設けられた流路
 4, 107 サンプリング流路
 6, 106 ニードル
 7, 105 ニードル駆動機構
 8, 108, 109 サンプルループ
 10, 110 シリンジポンプ
 12, 112 インジェクションポート
 14 試料容器
 16 分析流路
 18 分析カラム
 19 カラムオープン
 20 検出器
 22a, 22b 溶媒送液流路
 24a, 24b 送液ポンプ
 26, 126 制御部
 28, 128 バルブ切替管理部
 30, 130 演算制御装置
 32, 132 送液管理部

3 4 , 1 3 4 演算部

請求の範囲

[請求項1]

ニードルと、
前記ニードルを介して試料の吸入と吐出を行なうシリンジポンプと、
、
前記ニードルを移動させるニードル駆動機構と、
前記シリンジポンプにより吸入された試料を保持するサンプルループと、
互いに異なる溶媒を送液する複数の溶媒送液流路が合流することなく個別に接続された複数の溶媒供給ポート、試料の分離を行なう分析カラムに通じる分析流路が接続された分析ポート、及び前記サンプルループの一端が接続されたループ一端側ポートを含む複数の接続ポートを有し、それらの接続ポート間の接続状態を切り替えることによって、前記溶媒送液流路のすべてを前記サンプルループを介することなく前記分析流路に接続するためのローディングモードと、前記溶媒送液流路のすべてと前記分析流路との間に前記サンプルループを介挿するためのインジェクティングモードのいずれか一方のモードに切り替える流路切替機構と、を備えているオートサンブラ。

[請求項2]

前記流路切替機構は、前記接続ポート間を連通させる流路を有するロータを回転させることによって各接続ポート間の接続状態を切り替えるロータリー式バルブであって、前記溶媒供給ポートは互いに隣接して配置されて一連の溶媒供給ポートを構成し、前記ループ一端側ポートは前記一連の溶媒供給ポートの一端側のポートに配置され、前記分析ポートは前記一連の溶媒供給ポートの他端側のポートに配置され、前記ローディングモードにおいて、前記ロータに設けられた1本の流路により前記一連の溶媒供給ポート及び前記分析ポートの間が連通し、前記インジェクティングモードにおいて、前記1本の流路により前記一連の溶媒供給ポート及び前記ループ一端側ポートの間が連通するように構成されている請求項1に記載のオートサンブラ。

[請求項3] 前記サンプルループの他端は前記ニードルの基端に接続されており、

前記流路切替機構は、前記接続ポートとして、前記ニードル先端を挿入させて前記ニードルを接続するインジェクションポートを前記分析ポートと隣接する位置に、前記シリンジポンプが接続されたシリンジポートを前記ループ一端側ポートと隣接する位置に備え、前記ロータは、前記ローディングモードにおいて前記ループ一端側ポートと前記シリンジポートとの間を連通させる流路、及び前記インジェクティングモードにおいて前記分析ポートと前記インジェクションポートとの間を連通させる流路を備えている請求項2に記載のオートサンプルラ。

[請求項4] 前記流路切替機構は、前記接続ポートとして、前記サンプルループの他端が接続されたループ他端側ポートを前記分析ポートと隣接する位置に、前記ニードル先端を挿入させて前記ニードルを接続するインジェクションポートを前記ループ一端側ポート又は前記ループ他端側ポートと隣接する位置に備え、前記ロータは、前記ローディングモードにおいて前記ループ一端側ポート又は前記ループ他端側ポートと前記インジェクションポートとの間を連通させる流路、及び前記インジェクティングモードにおいて前記分析ポートとループ他端側ポートとの間を連通させる流路を備えている請求項2に記載のオートサンプルラ。

[請求項5] 請求項1から4のいずれか一項に記載のオートサンプルラと、
前記オートサンプルラに接続された複数の溶媒送液流路と、
前記各溶媒送液流路を通じて互いに異なる溶媒を送液する複数の送液ポンプと、
前記オートサンプルラに接続された分析流路と、
前記分析流路上に設けられ、試料を成分ごとに分離する分析カラムと、

前記分析流路上における前記分析カラムの下流側に設けられ、前記分析カラムで分離された試料成分を検出する検出器と、

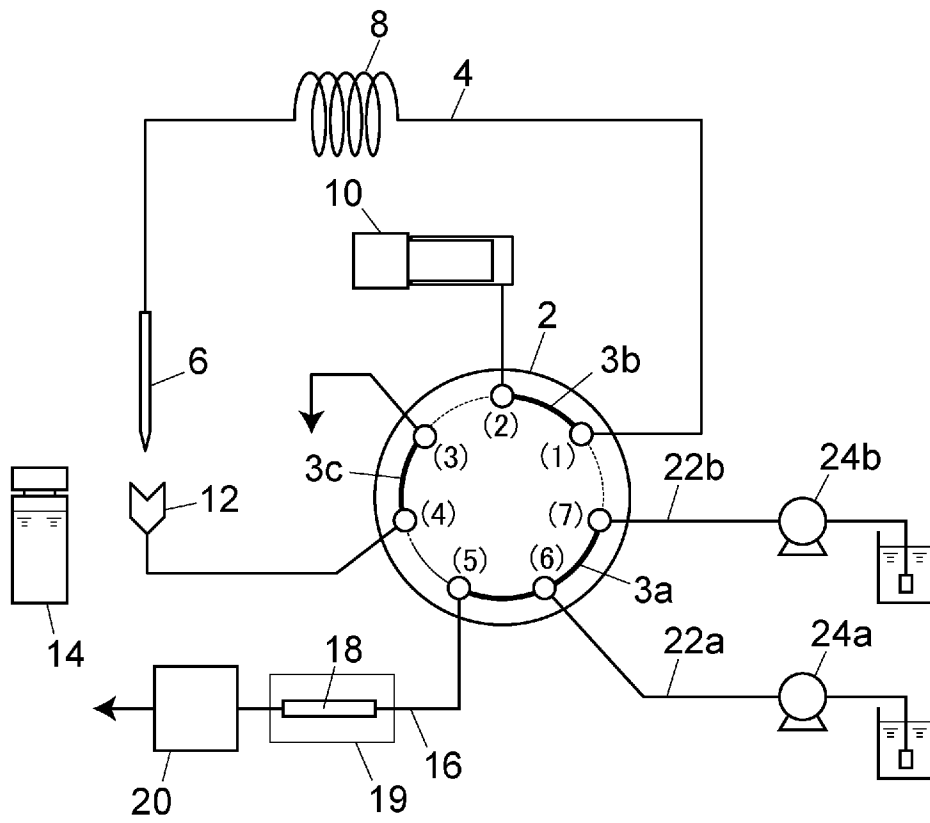
前記送液ポンプの動作を制御し、前記オートサンプラによる前記分析流路への試料の注入が終了した後、予め設定されたプログラムにしたがって前記分析流路へ供給する移動相の組成を時間変化させるグラジエント送液を開始するように構成された送液管理部と、を備えた液体クロマトグラフ。

[請求項6]

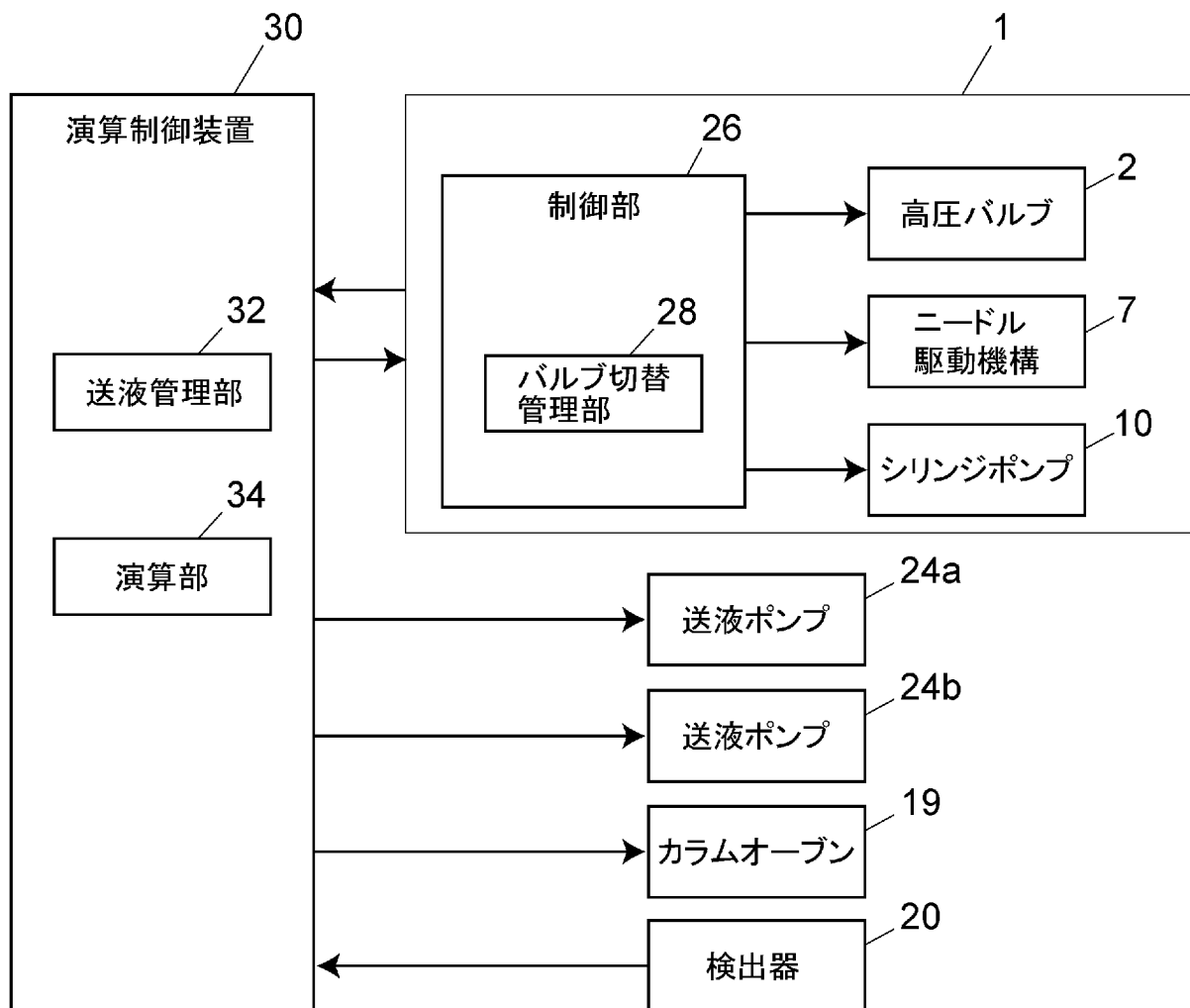
前記オートサンプラは、前記流路切替機構を前記ローディングモードにして前記サンプルループに試料を保持する試料保持動作、試料保持動作が終了した後、前記流路切替機構を前記インジェクティングモードに切り替えてすべての前記溶媒送液流路と前記分析カラムとの間に前記サンプルループを介挿し、前記サンプルループに保持された試料が前記分析流路に導入されるまでに要する時間として予め設定された時間が経過するまで待機する試料導入動作、前記試料導入動作が終了した後、前記流路切替機構を前記ローディングモードに切り替える分析動作を実行するように構成された制御部を有し、

前記送液管理部は、前記オートサンプラにおいて前記分析動作が行われた後で前記グラジエント送液を開始するように構成されている請求項5に記載の液体クロマトグラフ。

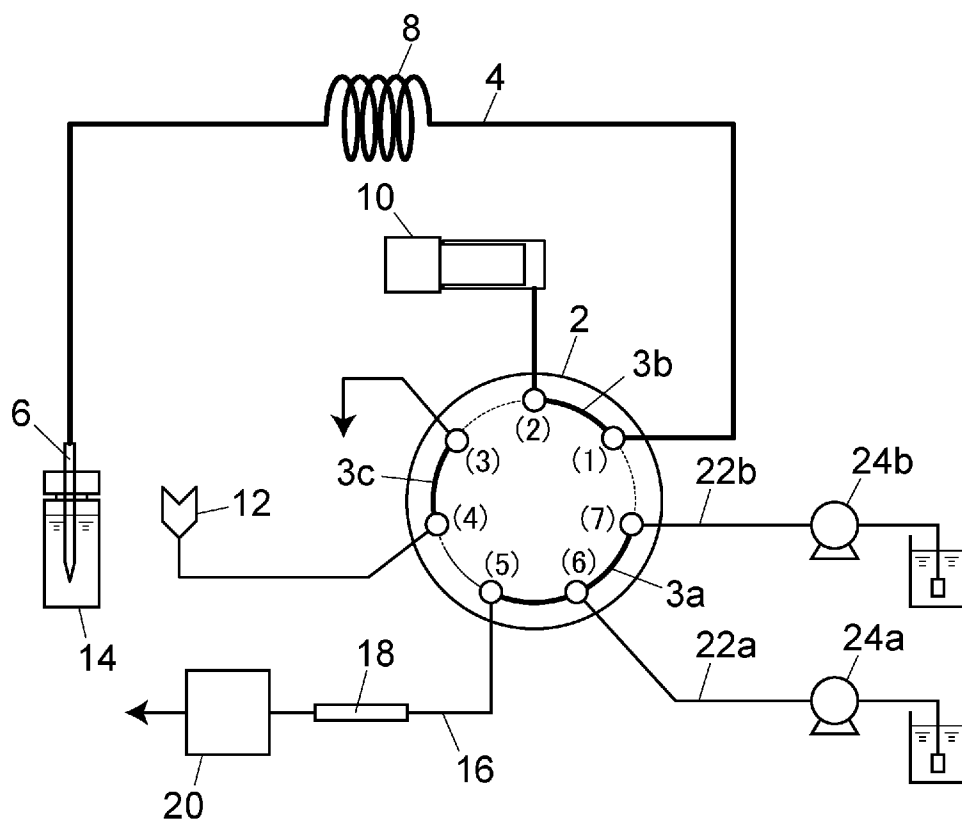
[図1]



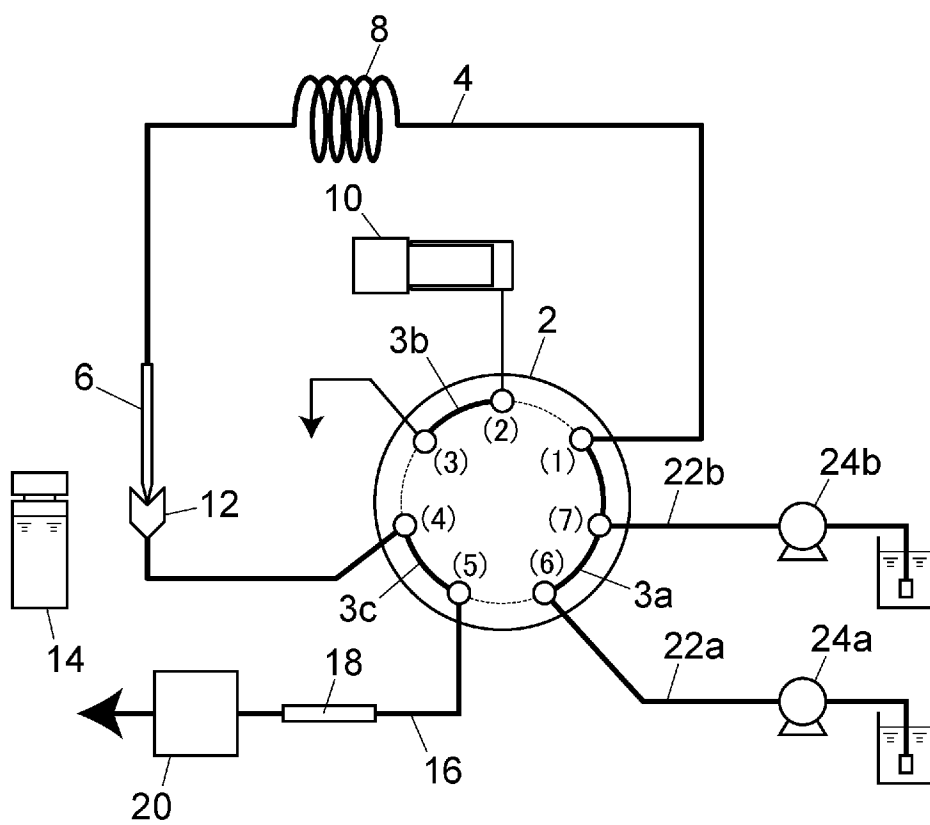
[図2]



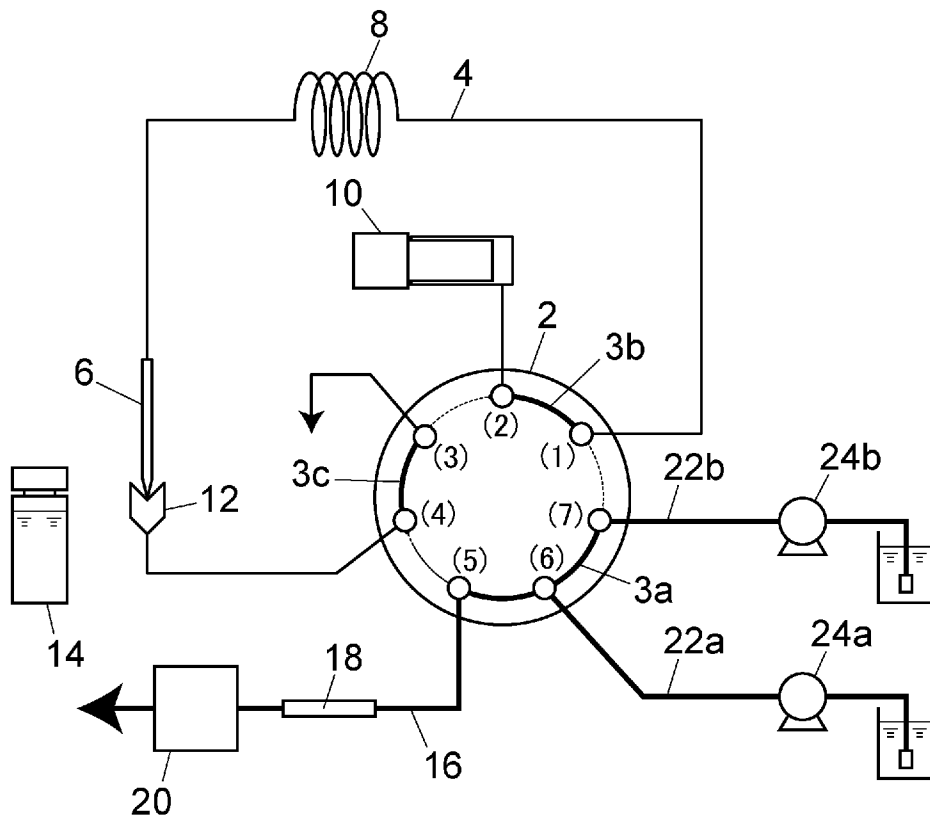
[図3]



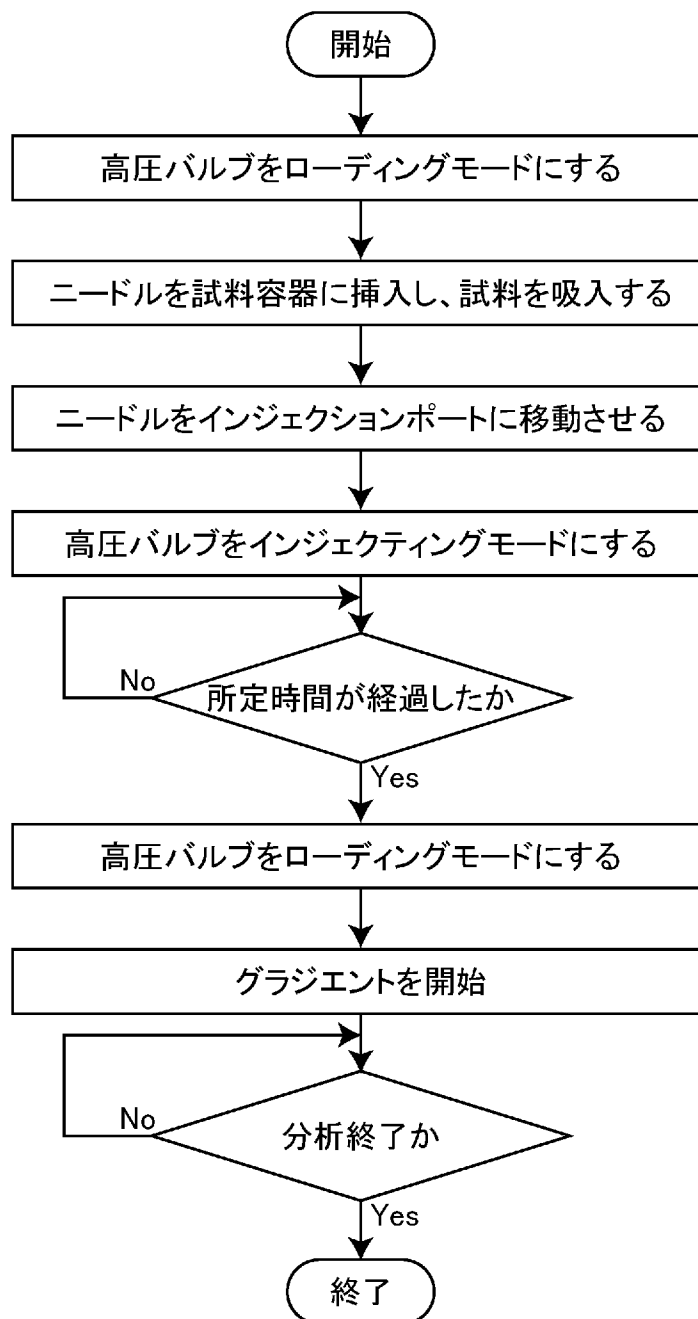
[図4]



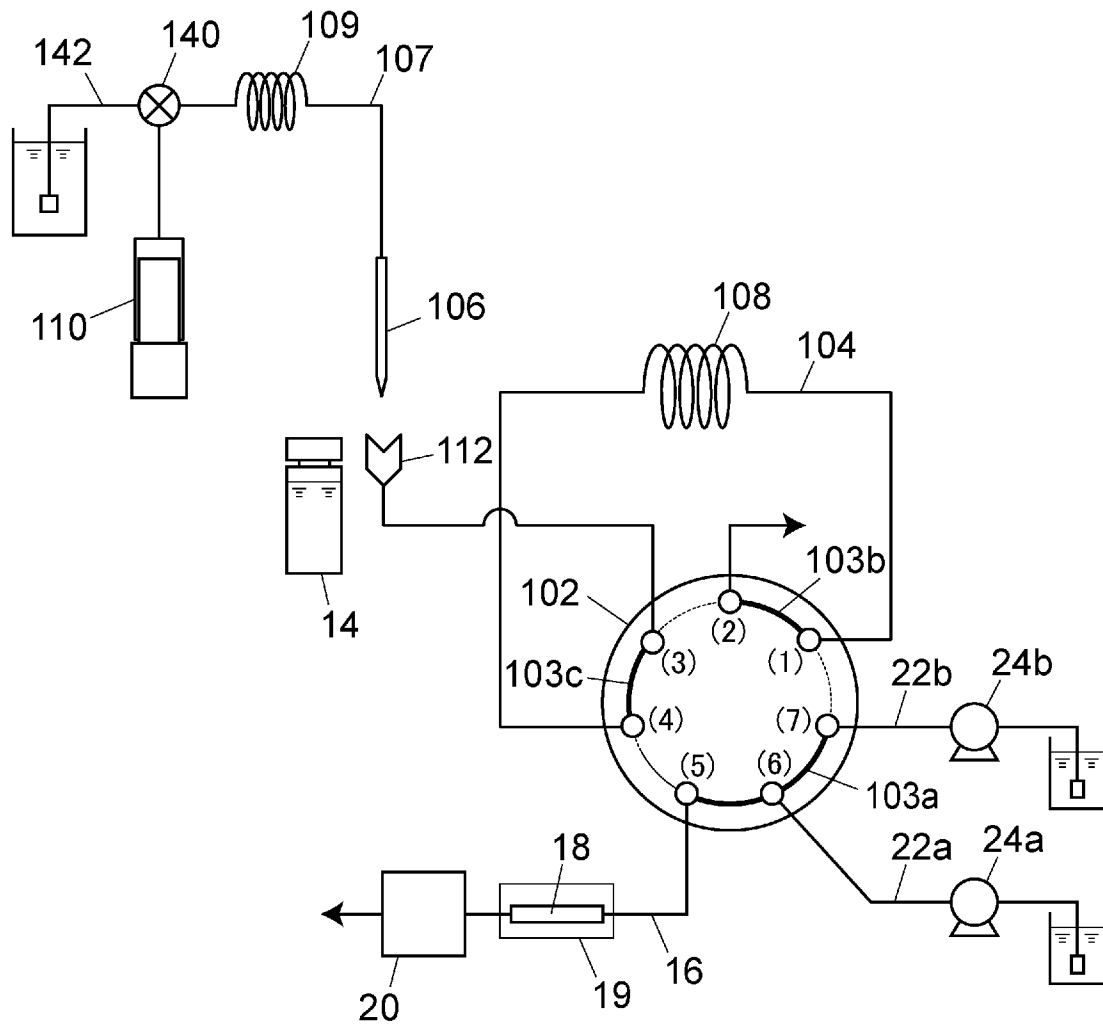
[図5]



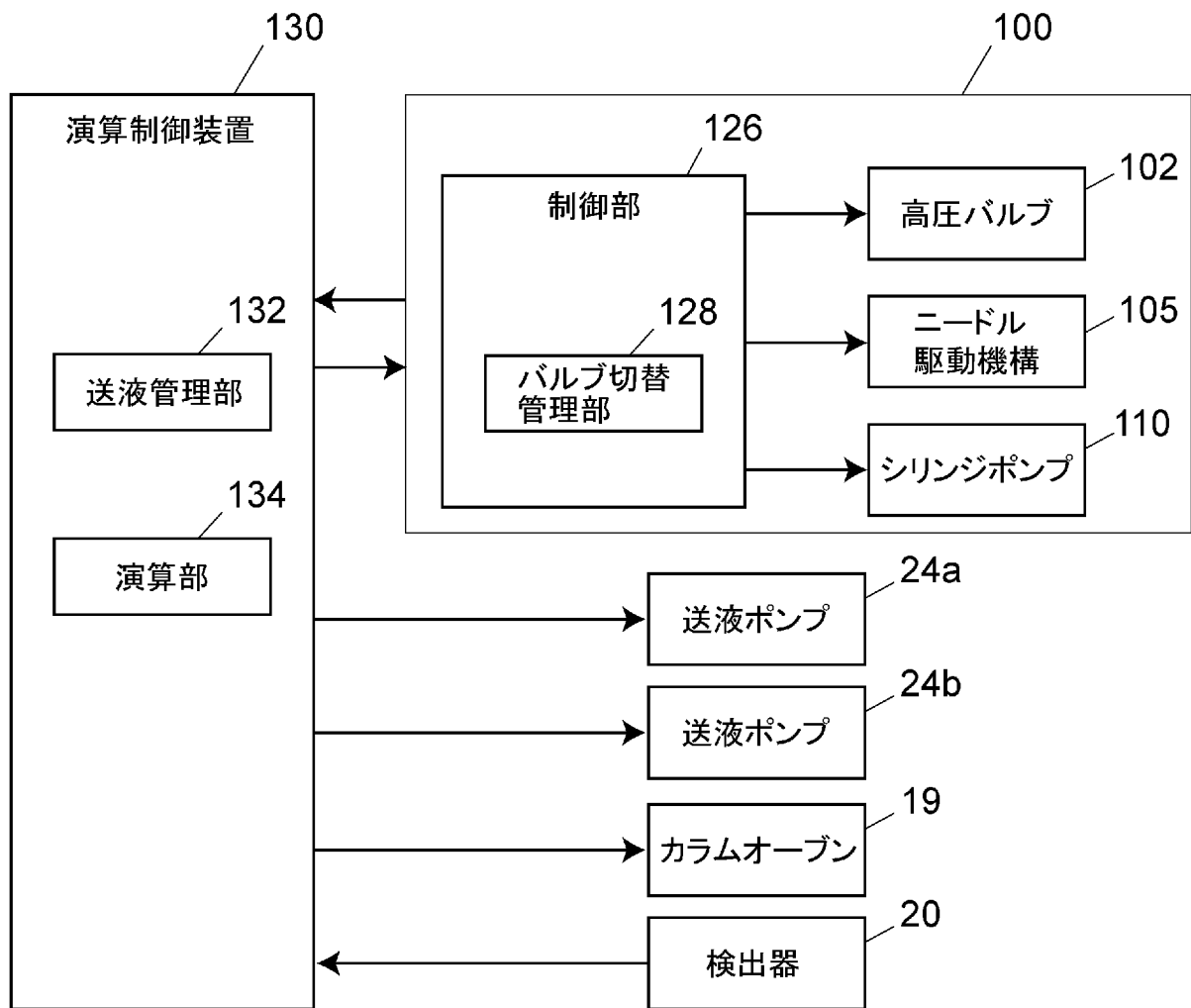
[図6]



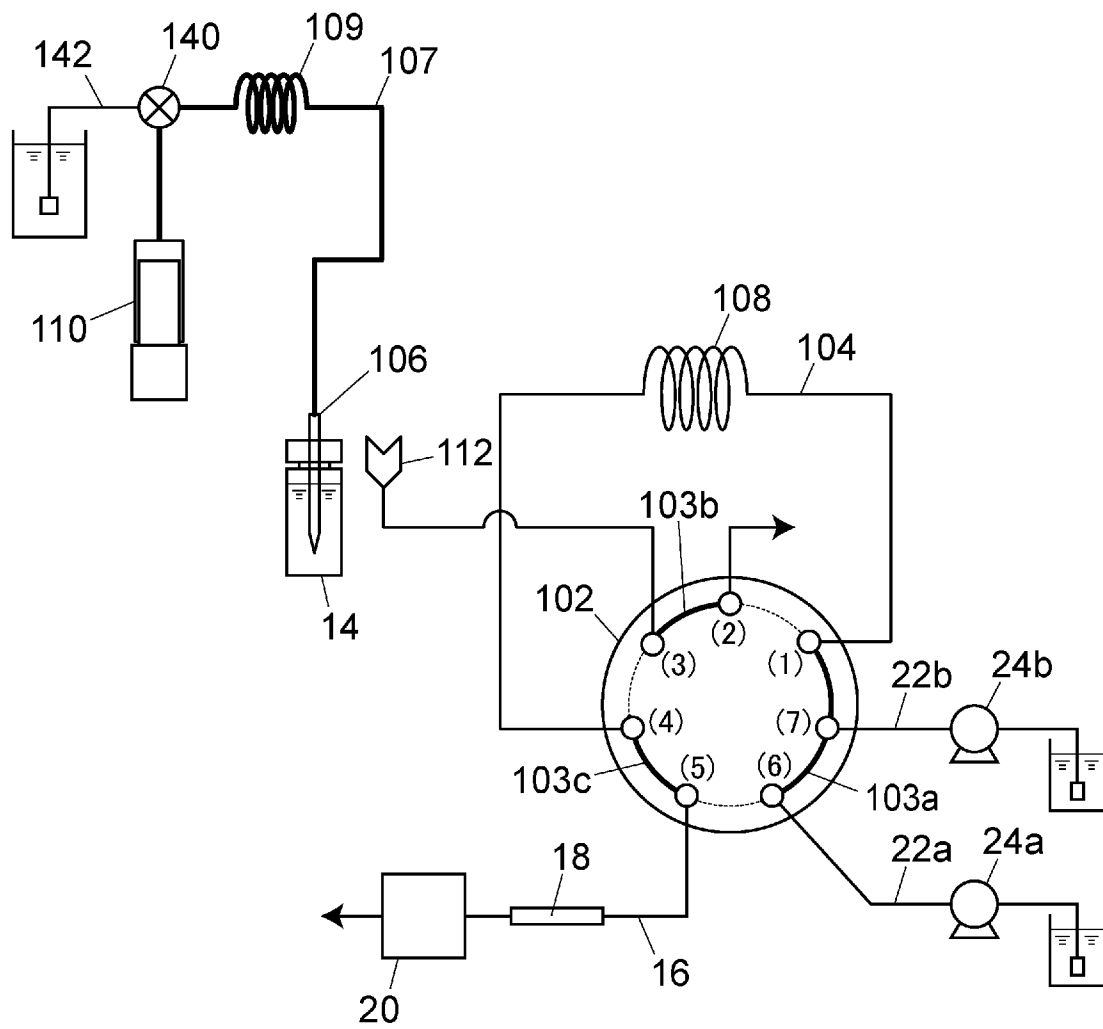
[図7]



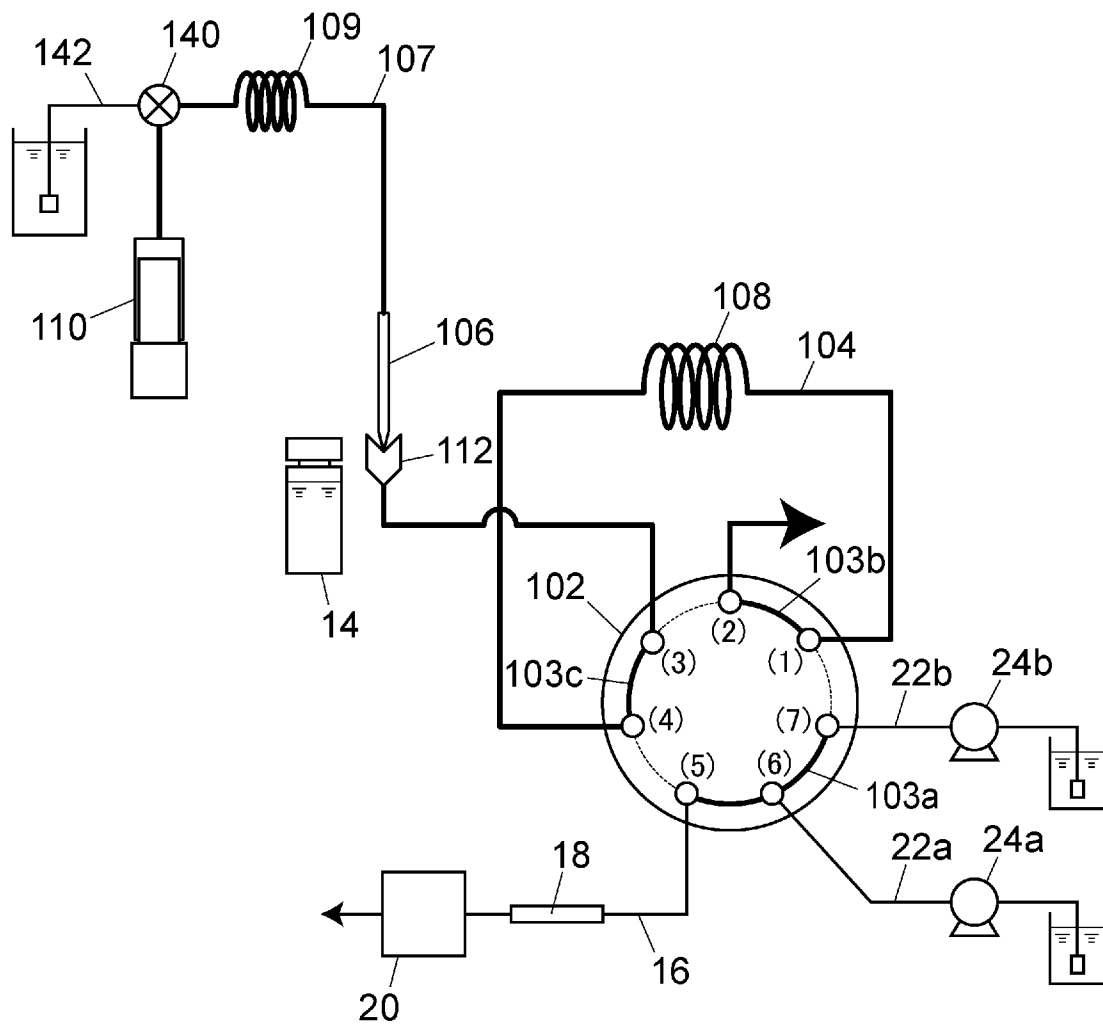
[図8]



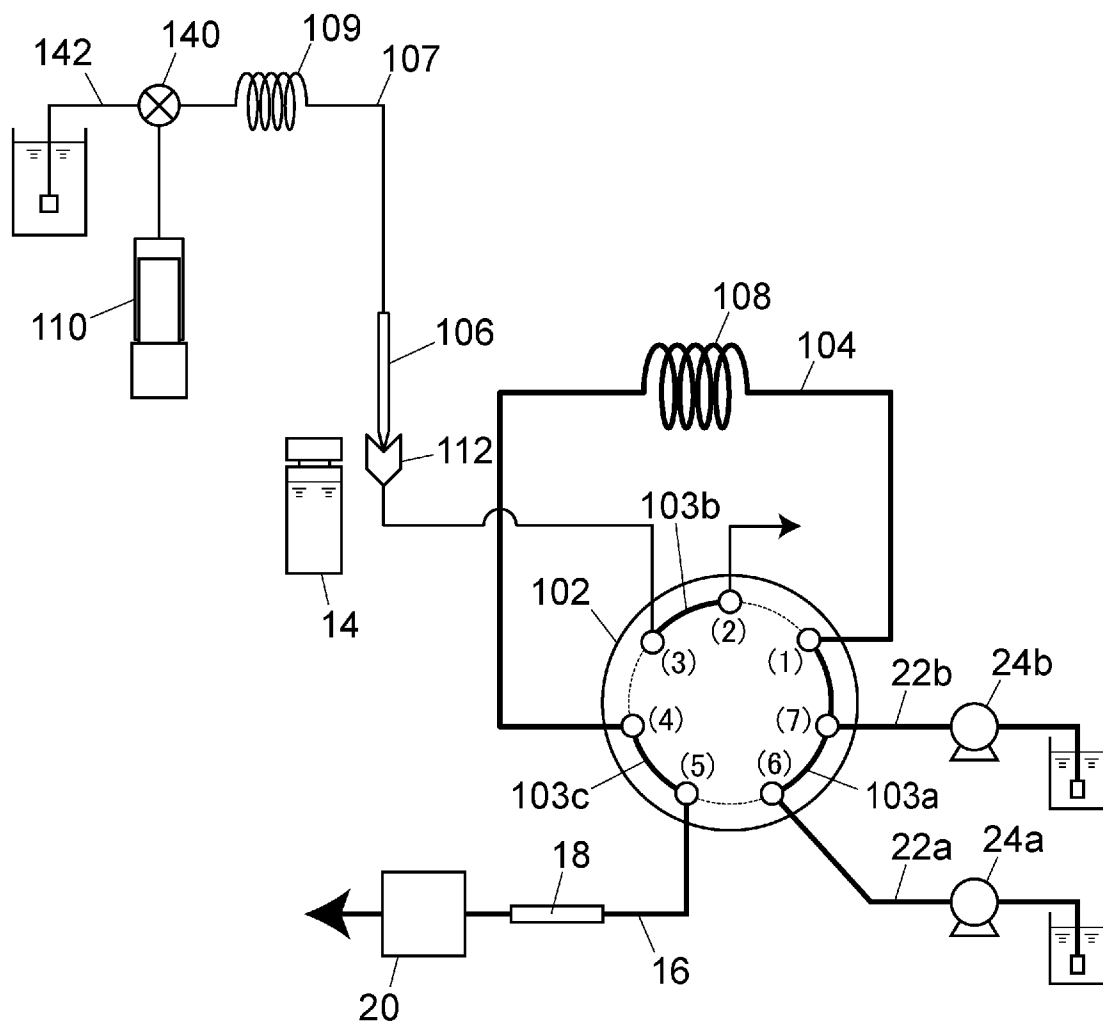
[図9]



[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/069389

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N30/26(2006.01) i, G01N30/24(2006.01) i

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)

G01N30/26, G01N30/24

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 3172222 U (Shimadzu Corp.), 08 December 2011 (08.12.2011), paragraphs [0023] to [0027]; fig. 2 to 3 (Family: none)	1-6
Y	JP 2007-327846 A (GL Science Inc.), 20 December 2007 (20.12.2007), paragraph [0028]; fig. 1 (Family: none)	1-6
A	JP 2011-179826 A (Shimadzu Corp.), 15 September 2011 (15.09.2011), paragraphs [0020] to [0021]; fig. 2 to 3 & US 2011/0209532 A1 & CN 102253150 A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "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)
 "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

"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
 "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
 "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
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 September 2015 (18.09.15)

Date of mailing of the international search report
06 October 2015 (06.10.15)

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（I P C））

Int.Cl. G01N30/26(2006.01)i, G01N30/24(2006.01)i

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（I P C））

Int.Cl. G01N30/26, G01N30/24

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 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）

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
Y	JP 3172222 U (株式会社島津製作所) 2011. 12. 08, 【0023】 - 【0027】, 図 2-3 (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 2007-327846 A (ジーエルサイエンス株式会社) 2007. 12. 20, 【0028】, 図 1 (ファミリーなし)	1-6
A	JP 2011-179826 A (株式会社島津製作所) 2011. 09. 15, 【0020】 - 【0021】, 図 2-3 & US 2011/0209532 A1 & CN 102253150 A	1-6

☐ 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

1 8 . 0 9 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

0 6 . 1 0 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

福田 裕司

2 J

5 7 0 5

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 5 2