(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4376871号
(P4376871)

(45)発行日　平成21年12月2日(2009.12.2)　(24)登録日　平成21年9月18日(2009.9.18)

(51)Int.Cl.		F I		
G01N 30/56	***(2006.01)***	G01N	30/56	A
G01N 30/60	***(2006.01)***	G01N	30/60	E

請求項の数 20　(全 12 頁)

(21)出願番号	特願2006-56178(P2006-56178)
(22)出願日	平成18年3月2日(2006.3.2)
(65)公開番号	特開2006-242956(P2006-242956A)
(43)公開日	平成18年9月14日(2006.9.14)
審査請求日	平成18年3月2日(2006.3.2)
(31)優先権主張番号	11/072081
(32)優先日	平成17年3月4日(2005.3.4)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　390019585
ミリポア・コーポレイション
ＭＩＬＬＩＰＯＲＥ　ＣＯＲＰＯＲＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国０１８２１マサチューセッツ州ビレリカ、コンコード・ロード２９０
(74)代理人　100067817
弁理士　倉内　基弘
(74)代理人　100126527
弁理士　遠藤　朱砂
(74)代理人　100130465
弁理士　吉田　匠
(74)代理人　100129333
弁理士　中島　拓

最終頁に続く

(54)【発明の名称】クロマトグラフィーカラムの自動圧縮

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

クロマトグラフィーシステムであって、

入口を備え、かつ、流体が流れるように適合される媒体ベッドを含むカラムと、

カラムを支持するベースと、

カラム内を移動可能で、かつ、媒体ベッドに力を作用させるように適合される調整可能ベッドサポートと、

調整可能ベッドサポートに作用する力を測定するためのロードセルと、

ロードセルによって測定した前記力に応じて調整可能ベッドサポートを移動させるためのアクチュエータと、

アクチュエータが取り付けられるヨークと、

ヨークをベースに連結する支柱と、

ベースに通されて支柱をベースに固定する締結具と、

前記ロードセルと通信し、かつ前記アクチュエータに対する出力を発生させるように適合されるコントローラとを備え、

前記ロードセルは、前記締結具と前記ベースの下面との間に設置されるクロマトグラフィーシステム。

【請求項２】

前記カラムに入る前記流体の圧力を測定するためのセンサーを更に備えた請求項１のクロマトグラフィーシステム。

【請求項３】
前記センサーは圧力変換器からなる請求項２のクロマトグラフィーシステム。
【請求項４】
前記コントローラは、前記センサーと通信し、かつ、ロードセル及びセンサーに応答してアクチュエータに対する出力を発生させるように適合される請求項２のクロマトグラフィーシステム。
【請求項５】
前記調整可能ベッドサポートは、アクチュエータに連結される軸を更に備え、アクチュエータの作動がカラム内における前記軸の移動を引き起こすようになされる請求項２のクロマトグラフィーシステム。
【請求項６】
前記ベースに取り付けられる少なくとも二本の支柱を更に備えた請求項１のクロマトグラフィーシステム。
【請求項７】
前記調整可能ベッドサポートに取り付けられる複数の軸を更に備えた請求項１のクロマトグラフィーシステム。
【請求項８】
前記コントローラは、比例制御アルゴリズムを実行する請求項４のクロマトグラフィーシステム。
【請求項９】
前記コントローラは、比例微分制御アルゴリズムを実行する請求項４のクロマトグラフィーシステム。
【請求項１０】
前記コントローラは、比例積分制御アルゴリズムを実行する請求項４のクロマトグラフィーシステム。
【請求項１１】
前記コントローラは、比例積分微分制御アルゴリズムを実行する請求項４のクロマトグラフィーシステム。
【請求項１２】
前記アクチュエータは、電気モーターを含む請求項１のクロマトグラフィーシステム。
【請求項１３】
前記アクチュエータは、液体圧装置を含む請求項１のクロマトグラフィーシステム。
【請求項１４】
前記カラムに対する前記入口は、調整可能ベッドサポート内に配置される請求項１のクロマトグラフィーシステム。
【請求項１５】
前記調整可能ベッドサポートの端部とは反対側のカラムの端部に配置された固定ベッドサポートを更に備え、
前記固定ベッドサポートはカラムからの出口を備えた請求項１のクロマトグラフィーシステム。
【請求項１６】
クロマトグラフィーシステムにおける媒体ベッドに対する圧縮を維持する方法であって、
該クロマトグラフィーシステムは、入口を有し、かつ、流体が流れるように適合される媒体ベッドを含むカラムと、カラムを支持するベースと、カラム内を移動可能で、かつ、媒体ベッドに力を作用させるように適合される調整可能ベッドサポートと、カラムに入る前記流体の圧力を測定するためのセンサーと、調整可能ベッドサポートに作用する力を測定するためのロードセルと、ロードセルによって測定した前記力に応じて調整可能ベッドサポートを移動させるためのアクチュエータと、アクチュエータが取り付けられるヨークと、ヨークをベースに連結する支柱と、ベースに通されて支柱をベースに固定する締結具

とを備え、
該方法は、
前記締結具と前記ベースの下面との間に前記ロードセルを配置する工程と、
ロードセルを用いて調整可能ベッドサポートに作用する力を測定する工程と、
センサーを用いて前記流体の圧力を測定する工程と、
ロードセル及びセンサーからの測定値に基づいて、媒体ベッドにかかる圧縮力を計算する工程と、
該計算した圧縮力と最適圧縮力とを比較する工程と、
該比較に基づいて、アクチュエータを用いて調整可能ベッドサポートを移動させる工程とを含む方法。
【請求項１７】
前記全工程は、各分離サイクル間に行われる請求項１６の方法。
【請求項１８】
前記全工程は、連続的に行われる請求項１６の方法。
【請求項１９】
前記全工程は、規則的な時間間隔で行われる請求項１６の方法。
【請求項２０】
流体の導入前にクロマトグラフィーシステムにおける媒体ベッドにかかる圧縮力を調整する方法であって、
該クロマトグラフィーシステムは、入口を有し、かつ、流体が流れるように適合される媒体ベッドを含むカラムと、カラムを支持するベースと、カラム内を移動可能で、かつ、媒体ベッドに力を作用させるように適合される調整可能ベッドサポートと、調整可能ベッドサポートに作用する力を測定するためのロードセルと、ロードセルによって測定した前記力に応じて調整可能ベッドサポートを移動させるためのアクチュエータと、アクチュエータが取り付けられるヨークと、ヨークをベースに連結する支柱と、ベースに通されて支柱をベースに固定する締結具と、を備え、
該方法は、
前記締結具と前記ベースの下面との間の接続部に前記ロードセルを配置する工程と、
ロードセルを用いて調整可能ベッドサポートに作用する力を測定する工程と、
ロードセルからの測定値に基づいて、媒体ベッドにかかる圧縮力を計算する工程と、
該計算した圧縮力と最適圧縮力とを比較する工程と、
該比較に基づいて、アクチュエータを用いて調整可能ベッドサポートを移動させる工程とを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、クロマトグラフィーカラムに関し、更に詳しくは、クロマトグラフィーカラム内の媒体ベッドの最適なもしくは均一な圧縮を圧縮して維持するクロマトグラフィーカラムシステム及び方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
しばしば、一又は複数の有用な成分を、有用ではないかもしくは価値がより低いかもしれない他の成分を含む流体混合物から分離することが望まれる。これを実現するため、そのような流体混合物を分別（分溜）して、有用なもしくは望ましい成分を分離することがしばしば必要であるかもしくは望まれる。これは、液体クロマトグラフィーを使用して行われ得る。液体クロマトグラフィーは、成分の物理的もしくは化学的特性の違いに基づく混合物の成分の分別と評され得る。種々の液体クロマトグラフィーシステムは、分別マトリックスにより成分を分別する。いくつかの液体クロマトグラフマトリックスシステムは、分子量等の物理的パラメータを用いて混合物の成分を分別する。更に別の液体クロマトグラフシステムは、イオン電荷、疎水性、及び、成分における抗原決定基もしくはレクチ

ン結合部位等の特定の化学的部分の存在といった化学的基準に基づいて、混合物の成分を分別する。

【０００３】

種々の寸法のクロマトグラフィーシステムが、実験分析操作及び工業規模生産作業の両方で使用され、工業規模生産作業では、人間の血液から一部を分離したり、調合薬から不純物を分離するといった分離工程がバッチプロセスで大規模に行われ得る。

【０００４】

クロマトグラフ媒体で満たされたクロマトグラフィーカラムを用いる分離は、長年行われている。クロマトグラフ媒体は、一般に、直径５～１００μｍの粒子からなる。カラムの効率を最大にするため、可能な限り密でかつ一様に配列することが望ましい。このプロセスは、パッキング（充填）として知られ、媒体内の空隙及びチャネル（経路）を除去する。しかしながら、クロマトグラフィーカラムパッキングは、特に大型の（複数の）カラムが関与する場合、非常にむらがあり、分離効率に劇的に影響を与え得る。均質に充填されたカラムを実現するため、多くのセットアッププロセスパラメータが円滑に全体調整されなければならない。カラムの寸法により、パッキングプロセスは、数時間の範囲でかなりの時間をとり得る。けれども、カラムの充填に費やされる時間にかかわらず、しばしば、これらの充填されたカラムの５０％未満のみが仕様に従って機能する。

【０００５】

クロマトグラフィーのパッキング及び操作中、クロマトグラフ媒体の圧縮（ぎっしり詰めること）は、カラムの性能及び再現性に著しい影響を与える。カラムの充填において、一般に、媒体は、媒体を詰めるためにカラムに液体を流す工程と、次の、媒体を機械的に圧縮するために調整組立体を降下させる工程の交互のプロセスによって圧縮させられる。

【０００６】

一旦カラムが充填されたら、次に、分別されるべき流体がカラムに通される。長時間にわたる操作の間、充填された媒体ベッドは、媒体についての種々の問題を経験する。

【０００７】

ある媒体では、媒体がパッキング及び／又はプロセス流体によって湿潤するにつれて膨潤する。これは、媒体の過度な圧縮を引き起こし得、これが、場合によっては、媒体を損傷し、又は、媒体間隙径の低減もしくはプロセス流に対する媒体の有効性（利用度）の低減のため、分離効率の低下につながる。

【０００８】

また、わずかではあるが目に見えて分かる累積的なベッド圧縮が生じる。これは、多くの充填されたベッドカラムに対して本質的なものである。この更なる圧縮の源は、主としてプロセスに依存し、また、一般に、処理の水力抵抗（hydraulic drag）、プロセスサイクル中の流れの乱れ、流れの速度（流量）、粘度及び濃度等の移動相特性、支持（サポート）マトリックス膨潤、及び、充填されたベッド上部構造における固有ビーズ（bead）移動度に起因する。圧縮の規模はまた、媒体粒子の寸法、形状及び剛性に関連する。例えば、ＰＲＯＳＥＰ（登録商標）マトリックス等の不規則な形状の粒子は、間隙を埋めず（de-bridging）、上記随伴圧縮する傾向がある。

【０００９】

長期の結果は、充填されたベッドが繰り返し使用されるにつれ、該ベッドが徐々にぎっしり詰まる。この圧縮は、ベッドと上部ベッドサポートとの間に裂け目（断絶）が生じるまでベッドの上部での媒体ベッド密度の連続的な低下につながる。迅速な実行の影響は、分離効率の低下であり、一般に、よりテーリングするより広い溶離ピークによって特徴付けられる。最後に、この低下したベッド密度は、ベッドを通る優先流れチャネルの形成につながり得、カラムの有効寿命を短縮し、これにより、より頻繁な再パッキングを必要とする。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

そのため、操作中、充填されたクロマトグラフィーカラム内に適切な圧縮を維持する改善された方法であって、カラムの性能を高め、その耐用年数を延ばす方法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

先行技術の問題は、クラマトグラフィーカラム内の媒体ベッドの圧縮を維持することにより、媒体ベッドの効率の向上を保つ自動式のシステム及び方法を提供する本発明によって克服された。好ましい実施形態において、調整組立体が、カラムの主軸線に沿って移動可能となるようにカラムの一端部内部にスライド可能に係合される。利用されていない場合、この端部に作用する力は、媒体ベッドの圧縮に等しい。カラムが積極的に処理する場合、この作用する力は、媒体の圧縮と処理中の流体の力との合計として表すことができる。この力の総計と流体圧力は、ロードセル及び圧力センサーを用いてそれぞれ監視される。媒体ベッドに作用する圧縮力は、次に、これらの測定値に基づいて計算され、望ましいもしくは好ましい最適値と比較される。カラム内の調整組立体の位置は、次いで、媒体ベッドの一定の圧縮を維持するため、測定した圧縮力の変化に応じて修正される。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１２】

クラマトグラフィーカラムの繰り返し処理は、一般に、以前に充填した媒体の更なる圧縮をもたらす。この圧縮は著しくなり得る。例えば、一つの試みにおいて、媒体を用いて、大腸菌タンパク質の繰り返しの分離が行われた。第１回目の分離プロセス中、ベッド高は５６ｃｍと測定された。第４０回目の分離後、ベッド高は、わずか４８ｃｍの硬さへと圧縮された。この圧縮は、媒体ベッドの上面と上部ベッドサポートとの間の裂け目（断絶）、及び効率の低下につながった。

【００１３】

ベッド高に関連する第２の問題もある。媒体において用いられる樹脂の支持マトリックスは、容積が変化し得る。各マトリックスは、それ自体の膨潤挙動を有し、デキストランベースの樹脂及びセルロース樹脂は、ｐＨ変化にされされた際、膨潤が最も疑わしい。イオン強度はまた、イオン交換体等のセルロースクロマトグラフィー媒体、アガロースクロマトグラフィー媒体及びデキストランベースのクロマトグラフィー媒体の膨潤に著しく影響を与える。一般に、この膨潤は、溶出、再生中、更に詳しくは、クロマトグラフ分離サイクルの洗浄段階中、最も顕著となる。従って、カラムは、カラムの過度な加圧又は媒体の過度な応力を防ぐため、媒体ベッドにおける膨潤誘導変化に適応することができなければならない。

【００１４】

図３は、本発明の好ましい実施形態を例示する。使用前において、クラマトグラフィーカラム１１０は、当業者に知られている態様で媒体スラリーで満たされる。カラム１１０の壁に沿って緊密なシールを形成する調整可能なベッドサポート１１２は、その際、カラム管１１０内部を下方に移動させられる。一般に、調整可能なベッドサポートは、カラムの形状に合致する断面形状を有する。好ましくは、ベッドサポートはまた、シールの締まりを確実にするため、その外周に沿ってガスケットもしくは他のシーリング手段を有する。これは、カラム１１０内のバッファーが底部流れ口１１３から流出することを許容する。一般に、一方のベッドサポートが所定の位置に固定され、他方が自由に移動する。あるいは、所望により両サポートが移動することできる。図示の実施形態において、底部ベッドサポート１１４は、カラムに対して所定の位置に固定される。このパッキングプロセス中、媒体ベッド１２０ができ、調整可能なベッドサポートがベッド１２０に力をかけ続けるので、媒体ベッド１２０には該ベッドサポートが接触する。従って、ベッド１２０が十分に圧縮されると、ベッド１２０は調整可能なベッドサポート１１２に力を作用させる。

【００１５】

調整可能なベッドサポート１１２は、好ましくはねじが切られている軸１３０に連結される。軸１３０はヨーク１４０の開口１４１を通る。開口１４１も、このましくはねじ切

りされる。ヨーク１４０は、支柱１５０によって所定の位置に保たれ、支柱１５０は、カラム１１０が好ましくはその上に置かれるベース１６０に取り付けられる。好ましい実施形態において、支柱１５０は、ボルト等の締結具１６１の使用によってベースと接触するように保たれ、締結具１６１は、ベースの開口１６４を通って延び、これもねじ切りされる、支柱にあけられたスロット１５１を介して支柱と係合する。締結具は、好ましくはねじ切りされるある一定の直径の軸１６２と、該軸よりも径が大きいヘッド１６３とを有する。ベース１６０の開口１６４は、締結具の軸が開口１６４を通って自由に動くことを許容するため、好ましくは、締結具の軸１６２の直径よりも大きいが、締結具のヘッド１６３の直径よりは小さい。締結具１６１は、締結具の軸１６２が支柱１５０のスロット１５１と係合するようにベース１６０の下面から開口１６４に挿入される。

【００１６】

ヨーク１４０は、複数本の支柱１５０に取り付けられる。二本の支柱は、一般に、より小径のカラムに対して必要な構造上の安定性を与えるが、より大径のカラムに対して追加の支柱が使用され得る。これらの支柱１５０は、好ましくは、カラム１１０と同心でより大経の円の周囲に互いに等距離に配置される。支柱１５０は、カラム１１０の高さに等しい高さを有し、好ましくは、カラム１１０の高さよりも高い高さを有する。

【００１７】

一実施形態において、ヨーク１４０は、二本以上の支柱に連結され、カラム１１０の幅及びセンターラインに及ぶ。ヨーク１４０は、ヨーク１４０を所定の位置に確実に保持できるスロット１５２、リングもしくは他の機構等の手段によって支柱１５０に保持される。ヨーク１４０は、支柱１５０に恒久的に取り付けられ得、より好ましくは、ボルト、Ｕリンクピン、コッターピン、クランプ等によって支柱１５０に取外し可能に連結され得る。好ましい一実施形態において、ヨーク１４０は、ボルトにより一方の支柱１５０に取り付けられ、Ｕリンクピンによって他方の支柱に取り付けられる。これは、調整可能なベッドサポート１１２がカラムから取り外される際、ヨーク１４０がボルトを含む支柱１５０周りに垂直に旋回され、上方であってカラム内部への容易なアクセスを許容するのに邪魔にならない所へと動かされ得るようにするためである。図４は、旋回された位置における上記実施形態を示す。

【００１８】

別の実施形態において、ヨーク１４０はまた、カラム１１０の開口部から離れる方へと水平円運動で回転し得る。

【００１９】

ヨーク１４０の頂部にアクチュエータ１７０があり、アクチュエータ１７０は、ヨークとは独立に軸を垂直方向に移動させるように適合される。このアクチュエータは、空気圧、電気もしくは液圧（水圧もしくは油圧）により制御され得る。好ましい実施形態において、モータ、好ましくは電気モータは、ねじ付き軸１３０と接触する歯車を備えている。該モータの運動は、歯車の回転をもたらし、これが、次いで、ねじ付き軸１３０の回転を引き起こす。結果として生じたねじ付き軸１３０の回転は、ヨーク１４０のねじ付き開口１４１を通じて、軸１３０を、ヨーク１４０に対して垂直方向に移動させる。

【００２０】

調整可能なベッドサポート１１２、軸１３０及びアクチュエータ１７０は、調整組立体を構成する。これらの構成要素は、カラム１１０内における調整可能なベッドサポート１１２の位置を調整するために調和して動作し、これにより、媒体ベッドにかかる圧力をも制御する。

【００２１】

ヨーク１４０及び支柱１５０は支持構造体１５５を構成する。この構造体は、調整可能なベッドサポート１１２にかかるいかなる力も軸１３０及び支持構造体１５５を通って、支持構造体１５５とベース１６０との間の接続点へと伝達されるように、軸１３０及びベース１６０に堅く連結されて取り付けられる。

【００２２】

この実施形態は、二本の支柱を有する単一の軸が用いられる好ましい実施形態を構成するが、本発明はこれに限定されない。当業者は、複数の軸及びより多い支柱を用いることは本発明の範囲内であることを認識する。例えば、非常に大径のカラムは、調整可能なベッドサポートが均一かつ平らに媒体床上へと降下することを保証するため、より多い軸及び支柱を必要とし得る。

【００２３】

あるいは、他の構造体が利用され得る。クロマトグラフィーカラムは、三つの基本的な構成要素、すなわち、カラム管と底固定端部と上可動端部とから形成される。米国特許第４，３５０，５９５号及び同第６，１３９，７３２号参照。上端部は、管内へのクロマトグラフィー媒体の導入のための移動及び該媒体の除去のための移動が可能になると共に、使用のために該媒体を圧縮するように管内の軸方向への移動が可能となるように該管に対して移動する。

【００２４】

しかしながら、この上端部は、カラムに対して移動するため、カラムにある箇所で固定される必要がある。

【００２５】

これを実現するための第１の手段は、高強度材料からなる管を形成することである。該高強度材料は、ステンレススチール等の金属、又は、アクリル、もしくは日本の三井石油化学工業株式会社から市販されるＴＰＸ（登録商標）プラスチック等のポリメチルペンテンといった剛性構造プラスチックを含む。該管は、カラムに対して、上板が取り付けられる上端部におけるフランジと、固定底端部が取り付けられる下端部におけるフランジとを有する。可動上端部は、次いで、この上板に取り付けられ、これに対して及び管外部へと移動する。

【００２６】

図１に示す一実施形態において、管２は底板４を有し、底板４は、管２のフランジ８に取り付けられるボルト６で所定の位置に固定される。上板１０は、止めねじ１３によって管２の上部フランジ１２に固定される。可動端部１４は、上板１０の中心に位置付けられ、ロッド１６の運動によって管２内外へと移動することができる。端部１４が管２内へと移動して媒体ベッド１８を使用のために圧縮するにつれ、軸方向の力が端部１４からロッド１６、更に上板１０へと伝達され、次いで、管２自体へと伝えられる。

【００２７】

別の選択肢が図２に示される。これは、軸方向の力を管自体の壁の代わりに伝達するため、管２４の外側周囲に近接して整列される一連のロッド２０もしくはねじを使用する。これは、ガラスもしくはプラスチック等、好ましくはアクリルもしくはスチレン等のより構造的剛性が低い材料を使用することを許容すると共に、より薄い壁の管を使用することも許容する。このすべては、装置の重量及びコストを低減する。

【００２８】

図２の管２４のほとんどの構成要素は、図１のものと同様である。一実施形態は、可動上端部板２２と、固定底板２７に取り付けられた底板２６と、固定上板３０及び底板２６を管に取り付けるための、管２４の一部としての又はこの例では別個の部材としてのフランジ２８とを有する。ロッド３２は、板３０を通って延び、ハンドル３４で移動可能な端部２２に連結される。クロマトグラフィー媒体３６のロッドは、端部２２の移動によって圧縮される。図２にはまた、一連の案内ロッド３８が示され、これらロッド３８は、端部２２を移動中に水平に保つためにより大型のカラムで使用される。板３０は、フランジ３３上に通常取り付けられ、多くの機械的締結具３１によって取り付けられる。

【００２９】

好ましい実施形態において、ロードセル１８０が締結機構のヘッド１６３とベース１６０の下面との間に設置される。しかしながら、ロードセル１８０は、該セルが媒体ベッドにかかる力を測定可能ないかなる位置にも配置され得る。例えば、ロードセルは、図１においてボルト６と底板４の間に設置され得る。同様に、ロードセルは、図２において機械

的締結具３１と板３０の間又は機械的締結具３１と板２６の間に設置され得る。ロードセルは、該セルに作用する荷重を、電圧もしくは電流等のアナログ電気出力へと変換する機器である。ロードセルが経た正確な荷重がその電気出力を監視することによって求められ得るように、作用する荷重と電気出力との間の関係が十分に確立され、厳しく管理される。用度「ロードセル」は、本明細書中、この機能を実行するいかなる機器をも含むように用いられる。

【００３０】

図３を参照して、ロードセル１８０は、好ましくは、同心開口を中央に有する円形であり、該開口の直径は軸１６２が該開口を通ってスライド可能な程度に大きい。しかしながら、該開口の直径は、好ましくは、締結具のヘッド１６３の直径よりも小さい。これは、該ヘッドが開口を通過できないようにし、これにより、従来のワッシャーと同様の態様でロードセルを締結具と相互連結させるようにする。従って、該締結具は、ロードセル１８０の同心開口及びベース１６０の開口を通って支柱１５０のスロット内に挿入される。好ましくは、支柱の数にかかわらず、一つのロードセルが使用される。しかしながら、複数のロードセル、すなわち、各支柱に対して一つのロードセルも、本発明の実施形態として想定される。

【００３１】

好ましい実施形態は、調整可能な上部ベッドサポートと、固定下方ベッドサポートとを備えているが、本発明はこれに限定されないことを当業者は認識する。該装置は、上部サポートが固定され、かつ下方ベッドサポートが調整可能なようにも構成され得る。

【００３２】

好ましい実施形態において、カラム１１０で処理されるべき流体は、軸１３０内の中空空洞を通る導管内を調整可能なベッドサポート１１２へと移動する。あるいは、該流体はまた、軸と平行な導管を移動し、次いで、該軸の基部に形成された中空アーチ下の調整可能なベッドサポートに入り得る。調整可能なベッドサポート１１２はまた、フローセルを備え得る。フローセルは、流体が媒体ベッドに均一に入るように流体を均等に分配する。処理された流体は、次に、底部流れ口１１３を通ってカラムを出る。当業者は、流体の移動の方向が上から下に限定されないことを認識する。流体はまた、カラムの底部内へと押し込まれ、上面から抜き取られ得る。同様に、流体の導入と可動サポートがカラムの同じ端部に配置される必要はない。

【００３３】

カラムに入る流体の圧力は監視される。この監視を実行するための多くの方法が技術的に知られている。例えば、バブルトラップ（bubble trap）が、流体源と軸１３０に対する入口との間に挿入され得る。バブルトラップと関連する圧力源が、測定流体圧力を供給するために使用され得る。好ましい実施形態において、圧力センサー１９０、好ましくは変換器は、軸１３０に近接するＴ字形接続部を用いて流体流と連通する。圧力変換器は、圧力測定値を、電圧もしくは電流等のアナログ又はデジタル電気信号に変換する。この場合、変換器１９０は、導管を通ってカラム１１０内へと追いやられている流体の圧力を測定する。

【００３４】

本発明の構成要素を定義したので、次に操作が記述される。まず、カラム内の媒体が圧縮され、媒体ベッドを形成する。このプロセスは、当業者に技術的に知られている多種多様な方法で実現され得、本発明は、特定のパッキング方法体系に限定されない。一旦カラムが充填されたら、調整可能なベッドサポート１１２は、ベッド１２０の上部と直接接触し、該ベッドが圧縮されたままであることを保証するのに十分なある程度の力で該ベッドを保持する。媒体ベッド１２０は、調整可能なベッドサポート１１２に反力を作用させる。調整可能なベッドサポート１１２は軸１３０に、軸はヨーク１４０に、更にヨーク１４０は支柱１５０にしっかりと取り付けられるので、この作用した力は、支柱１５０をベース１６０に対して固定する締結具１６１へと直接伝達される。従って、媒体ベッド１２０が及ぼす該力は、締結具１６１とベース１６０の下面との間に設置されたロードセル１８

０によって測定可能である。好ましい実施形態において、単一のロードセルが利用され、従って、このロードセルは、媒体ベッドが及ぼす力の総計のほんのわずかな部分（何分の１）のみを経験する。この部分は、１／支柱の＃（数）と定義される。従って、もし二本の支柱が利用されるなら、ロードセルは、媒体ベッド１２０が及ぼす力の総計の１／２を経験する。あるいは、複数のロードセルが各支柱に関連して配置され得る。この場合、力の総計は、各ロードセルが経験する力の総計として定義されるであろう。同様に、ロードセルが、支柱の一部のみに配置されるなら、総荷重は、次のように表すことができる。すなわち、

（ロードセルのΣ（総和））＊（支柱の＃）／（ロードセルの＃）である。

【００３５】

圧力センサー１９０及びロードセル１８０からの出力は、コントローラ１００と通信する。コントローラ１００はまた、アクチュエータ１７０へと出力を発生させ、アクチュエータ１７０が調整可能なベッドサポートの位置を変えるように仕向ける。コントローラ１００と共にロードセル１８０からの出力を用いることにより、制御システムを作り出すことが可能であり、これにより、ロードセルが経験する荷重は、アクチュエータ１７０を用いて軸１３０の位置を調整するためにコントローラ１００によって用いられる。当業者は、コントローラが、比例、比例微分（ＰＤ）、比例積分（ＰＩ）、比例積分微分（ＰＩＤ）を含むがこれに限定されない種々のタイプであり得ること、及び、本発明はコントローラの選択によって限定されないことを認識する。同様に、コントローラ１００からアクチュエータ１７０への出力は、アナログ電圧、アナログ電流、デジタル信号すなわちパルスを含むがこれらに限定されない種々の形式であり得る。

【００３６】

媒体ベッド１２０に適用されるべき最適な力は、多くの異なる方法を用いて決定され得、例えば、限定はされないが、カラムが充填された際の経験的測定値、又は、使用している媒体の量及び種類に基づいた固定値等である。媒体ベッド１２０に適切な圧縮を作り出すのに要求される最適な力が一旦決定すると、ロードセル１８０、アクチュエータ１７０及びコントローラ１００を備えた制御システムがこの力を維持するために作動する。この最適な力を決定する方法は、本発明とは無関係であり、従って、この値を決めるどのような方法も適している。

【００３７】

媒体ベッド１２０に対する適切な圧縮を確立したら、カラムは流体を受け入れる準備ができる。カラムに入る流体も圧力下にあり、この圧力もまた、調整可能なベッドサポートに作用する。従って、調整可能なベッドサポートに作用する力の総計は、次式で与えられる。

$F_{総計}＝F_{流体}＋F_{媒体圧縮}$

$F_{流体}$は、次式で与えられる。

$F_{流体}＝P_{流体}＊面積_{調整可能なベッドサポート}$

これらを組み合わせると、調整可能なベッドサポートおける力の総計は、

$F_{総計}＝P_{流体}＊面積_{調整可能なベッドサポート}＋F_{媒体圧縮}$となる。

力の総計がロードセルを介して測定され得ると共に、流体圧力が圧力センサー１９０を介して測定され得るので、媒体ベッドに適用されている力の量を求めることが可能である。

$F_{媒体圧縮}＝F_{総計}－P_{流体}＊面積_{調整可能なベッドサポート}$

この計算$F_{媒体圧縮}$は、次に、最適圧縮力と比較される。ロードセル１８０及び圧力センサー１９０からの測定値に基づいて軸１３０の位置を調整することにより、媒体ベッド１２０に一定の最適な圧力を維持することが可能である。例えば、媒体ベッドが圧縮されるにつれ、該ベッドは、より小さい力を調整可能なベッドサポート１１２に作用させる。この低減は、力の総計における減少としてロードセルによって測定される（一定の流体圧力と仮定）。コントローラは、この低減した力を検出し、媒体ベッドにかかっている力が低減したことを特定する。これを補償するため、コントローラは、アクチュエータ１７０

を作動させて軸１３０を調整し、媒体圧縮力が最適値に戻るまでカラムを更に圧縮する。従って、媒体ベッドが拡大すると、コントローラは力の総計の増加を検出し、媒体圧縮力が最適値に戻るまでアクチュエータ１７０を作動させ、軸１３０をカラム外へ向かう方向に引っ込めさせる。

【００３８】

本発明の制御システムは、多くの異なる方法で利用され得る。第１実施形態において、制御システムは、分離サイクル間でのみ用いられ、先のサイクル中に生じた媒体ベッド１２０の高さのいかなる変化をも補正する。この実施形態において、シリンダー内の調整可能なベッドサポートの位置は、分離サイクル中ずっと一定に保たれ、その際、その高さはサイクルの終了後に調整される。

【００３９】

第２実施形態において、制御システムは連続的に稼働し、そのため、シリンダー内の調整可能なベッドサポートの位置を変えることにより、媒体ベッドに作用する圧力を常に調整する。必要な正確さのため、この実施形態は、ＰＩＤコントローラを好ましく利用する。連続的な制御システムがサンプルシステムを用いて近似され得、これにより、ロードセル及び圧力変換器が周期的なインターバルで試され、また、調整可能なベッドサポートの垂直位置に対する調整が、これらの試された測定値に応じてなされることを当業者は認識する。

【図面の簡単な説明】

【００４０】

【図１】本発明の第１実施形態の断面図である。

【図２】本発明の第２実施形態の断面図である。

【図３】本発明の好ましい実施形態の断面図である。

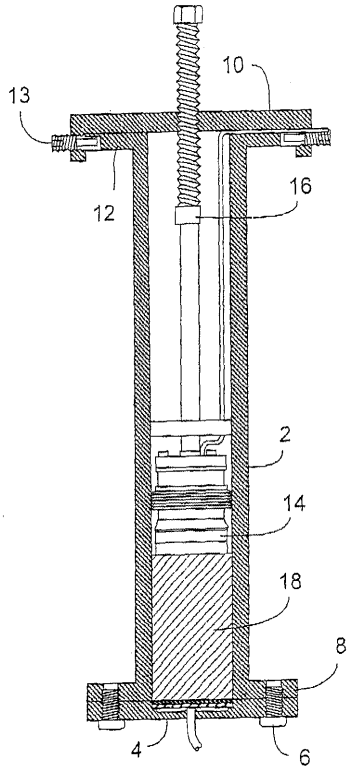
【図４】旋回した位置の図３の実施形態を示す。

【符号の説明】

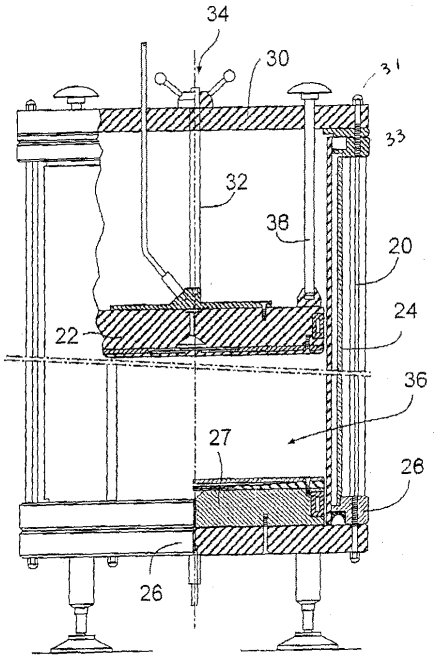
【００４１】

１１０　クロマトグラフィーカラム
１１２　調整可能なベッドサポート
１１３　底部流れ口
１１４　底部ベッドサポート
１２０　媒体ベッド
１３０　軸
１４０　ヨーク
１４１　開口
１５０　支柱
１６０　ベース

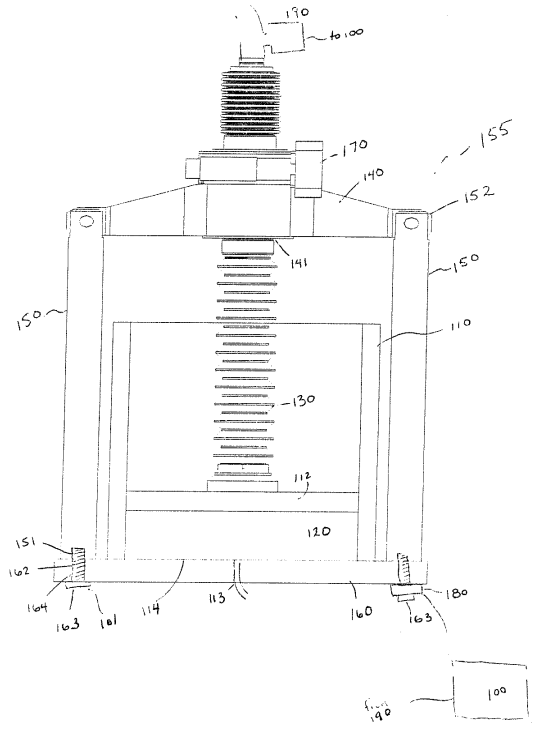
【図１】


10
13
12
16
2
14
18
8
4
6

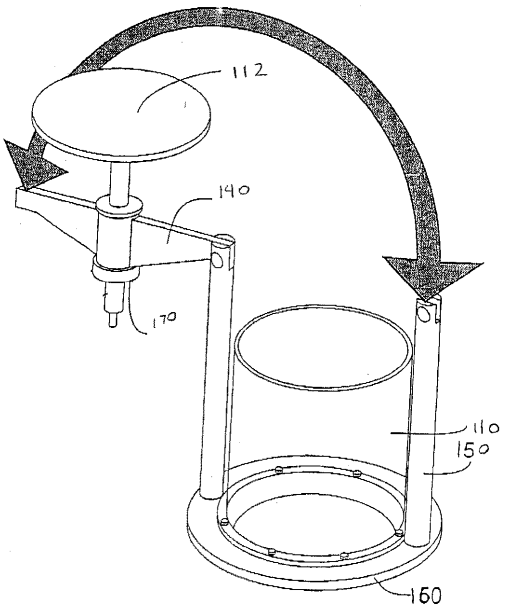
【図２】


34
30
31
33
32
38
20
24
22
36
27
26
26

【図３】


190
to 100
170
155
140
152
141
150
150
110
130
112
120
151
162
164
163
101
114
113
160
163
180
100

【図４】


112
140
170
110
150
160

フロントページの続き

(72)発明者　ジェレミ・ペレオールト
アメリカ合衆国マサチューセッツ州レミンスター、グスターバス・ストリート２８
(72)発明者　アーロン・ノイズ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州ケンブリッジ、ハワード・ストリート９
(72)発明者　マーク・キャロル
アメリカ合衆国ニューハンプシャー州ロンドンデリー、アンソニー・ドライブ３５

審査官　河野　隆一朗

(56)参考文献　特開昭６３－０６２５０６（ＪＰ，Ａ）
特開平０１－２９９４６０（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５００７５０（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００４／００９９６０４（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第０３／０７６９２３（ＷＯ，Ａ１）
特開平０１－１９５３６３（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－１２８１５８（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－１３４５６２（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－２４３９５８（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－１３４９５２（ＪＰ，Ａ）
特開２００４－０４５３０９（ＪＰ，Ａ）
特開２００３－２７９５５４（ＪＰ，Ａ）
特開２０００－３４６８３３（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０３４１０１３５（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ０１Ｎ　３０／５６
Ｇ０１Ｎ　３０／６０
Ｇ０１Ｎ　３０／３２