

(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2012-159462

(P2012-159462A)

(43) 公開日 平成24年8月23日(2012.8.23)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|----------------------|--------------|-------------|
| GO1N 30/60 (2006.01) | GO1N 30/60 E | 4G070 |
| GO1N 30/56 (2006.01) | GO1N 30/56 A | |
| BO1J 8/02 (2006.01) | BO1J 8/02 A | |
| GO1N 30/50 (2006.01) | GO1N 30/50 | |

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2011-20846 (P2011-20846)
 (22) 出願日 平成23年2月2日(2011.2.2)

(71) 出願人 000001063
 栗田工業株式会社
 東京都新宿区西新宿3丁目4番7号
 (74) 代理人 100086911
 弁理士 重野 剛
 (72) 発明者 三輪 聡志
 東京都新宿区西新宿三丁目4番7号 栗田
 工業株式会社内
 Fターム(参考) 4G070 AA03 AB05 BB01 CA07 CA24
 CB30 DA21 DA30

(54) 【発明の名称】 液体クロマトグラフィー装置及び充填剤の充填方法

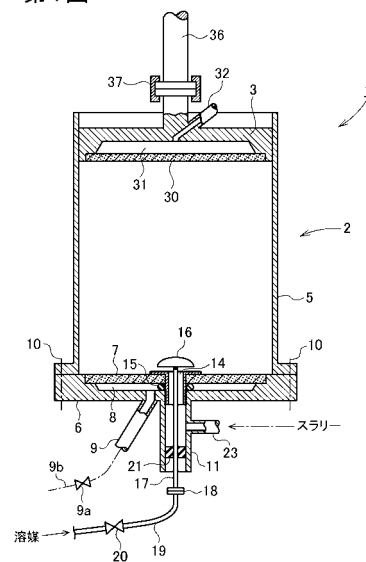
(57) 【要約】

【課題】 充填剤スラリーをクロマトカラムに供給して充填剤の充填層を形成する際の異物の混入が防止されるとともに、スラリーポンプを用いることなく、スムーズに充填剤スラリーをクロマトカラム内に導入可能な液体クロマトグラフィー装置と、充填剤の充填方法を提供する。

【解決手段】 充填剤を充填するには、可動栓3をクロマトカラム2内の底蓋6に対峙する下降限まで下降させておく。弁9a, 20は閉じておく。次いで、弁24を開とし、弁棒17を押し上げて弁体16を上昇させ、供給口14を開放する。そして、可動栓3を上昇させスラリーSをクロマトカラム2内に吸引導入する。次いで、弁棒17を引き下げて弁体16をフランジ12a上に着座させ、供給口14を閉鎖する。次いで、シリンダ装置4のピストンロッド36を突出させて可動栓3を下降させ、充填剤を加圧する。

【選択図】 図1

第1図



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

一端側に蓋部が設けられたクロマトカラムと、該クロマトカラム内を移動可能な可動栓とを有する液体クロマトグラフィー装置において、

該蓋部と可動栓との一方に該クロマトカラム内に充填剤スラリーを流入させるスラリー供給路が設けられており、

該クロマトカラム内に臨む該スラリー供給路末端の供給口に対しクロマトカラム内側から着座して該供給口を閉鎖可能な弁体が設けられていることを特徴とする液体クロマトグラフィー装置。

【請求項 2】

請求項 1 において、該スラリー供給路の前記供給口近傍に洗浄流体を供給して該スラリー供給路を洗浄するための洗浄流体供給路が設けられていることを特徴とする液体クロマトグラフィー装置。

【請求項 3】

請求項 2 において、前記弁体は管状の弁棒の先端に設けられており、

前記洗浄流体供給路は、該弁棒を通して該弁棒の先端部から洗浄流体を前記スラリー供給路に供給するように設けられていることを特徴とする液体クロマトグラフィー装置。

【請求項 4】

請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項の液体クロマトグラフィー装置のクロマトカラムに充填剤を充填する方法であって、

該充填剤スラリーをクロマトカラムに導入するに際し、前記スラリー供給路にスラリータンクを連通させておき、

前記可動栓をクロマトカラムの前記一端側に配置しておき、

前記弁体を離座させた状態で可動栓を他端側に後退させて充填剤スラリーを吸引してクロマトカラム内に導入し、

その後、該弁体を着座させ、可動栓を前進させることを特徴とするクロマトカラムへの充填剤の充填方法。

【請求項 5】

請求項 4 において、前記弁体を着座させた後、前記スラリー供給路の前記供給口近傍に洗浄流体を導入し、スラリー供給路を洗浄することを特徴とするクロマトカラムへの充填剤の充填方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、液体クロマトグラフィー装置に係り、特にクロマトカラム内の充填剤又はそのスラリーを可動栓で加圧するよう構成した液体クロマトグラフィー装置に関する。また、本発明は、このクロマトカラム内に充填剤の充填層を形成する方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

液体クロマトグラフィーは、天然物や発酵生産物、遺伝子組み替え等による培養生産物、合成反応物中の目的物質を目的の純度、精製速度で分離精製する手段として広く用いられている。

【0003】

クロマトカラム（液体クロマトグラフィー用カラム）へ充填剤を充填する場合、クロマトカラム内に充填剤スラリーを供給した後、可動栓を駆動手段で駆動させて該スラリーを加圧し、多孔板を有したクロマトカラム蓋又は該可動栓を介してスラリー中の溶媒をクロマトカラム外に押し出し、充填剤の充填層を形成することが行われている。充填終了後は、可動栓による充填層の加圧を維持する（特許文献 1，2）。

【先行技術文献】**【特許文献】**

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

【特許文献 1】特開 2 0 0 0 - 3 4 6 8 3 3

【特許文献 2】特開 2 0 0 5 - 3 2 1 3 0 2

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

上記特許文献 1 では、クロマトカラム内に充填剤スラリーを供給するときには、可動栓をクロマトカラム外に離脱させておき、充填剤スラリーを供給した後、可動栓をクロマトカラムに嵌合させ、前進させるようにしている。このように可動栓をクロマトカラム外に位置させて充填剤スラリーを供給する場合、クロマトカラム内に大気中から異物が混入するおそれ大きい。

10

【 0 0 0 6 】

特許文献 2 では、充填剤スラリー供給用のパイプをクロマトカラム内に進退させるようにしており、そのための駆動機構が必要となる。

【 0 0 0 7 】

また、特許文献 1 , 2 のいずれにおいても、充填剤スラリーをクロマトカラム内に供給するためのポンプが必要である。スラリーポンプを用いると、その分だけ設備コスト高となる。また、充填剤スラリーがスラリーポンプを通過する際に充填剤が変形又は損壊するおそれがある。

【 0 0 0 8 】

本発明は、充填剤スラリーをクロマトカラムに供給して充填剤の充填層を形成する際の異物の混入が防止されるとともに、スラリーポンプを用いることなく、スムーズに充填剤スラリーをクロマトカラム内に導入可能な液体クロマトグラフィー装置と、充填剤の充填方法を提供することを目的とする。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

請求項 1 の液体クロマトグラフィー装置は、一端側に蓋部が設けられたクロマトカラムと、該クロマトカラム内を移動可能な可動栓とを有する液体クロマトグラフィー装置において、該蓋部と可動栓との一方に該クロマトカラム内に充填剤スラリーを流入させるスラリー供給路が設けられており、該クロマトカラム内に臨む該スラリー供給路末端の供給口に対しクロマトカラム内側から着座して該供給口を閉鎖可能な弁体が設けられていることを特徴とするものである。

30

【 0 0 1 0 】

請求項 2 の液体クロマトグラフィー装置は、請求項 1 において、該スラリー供給路の前記供給口近傍に洗浄流体を供給して該スラリー供給路を洗浄するための洗浄流体供給路が設けられていることを特徴とするものである。

【 0 0 1 1 】

請求項 3 の液体クロマトグラフィー装置は、請求項 2 において、前記弁体は管状の弁棒の先端に設けられており、前記洗浄流体供給路は、該弁棒を通して該弁棒の先端部から洗浄流体を前記スラリー供給路に供給するように設けられていることを特徴とするものである。

40

【 0 0 1 2 】

請求項 4 のクロマトカラムへの充填剤の充填方法は、請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項の液体クロマトグラフィー装置のクロマトカラムに充填剤を充填する方法であって、該充填剤スラリーをクロマトカラムに導入するに際し、前記スラリー供給路にスラリータンクを連通させておき、前記可動栓をクロマトカラムの前記一端側に配置しておき、前記弁体を離座させた状態で可動栓を他端側に後退させて充填剤スラリーを吸引してクロマトカラム内に導入し、その後、該弁体を着座させ、可動栓を前進させることを特徴とするものである。

【 0 0 1 3 】

50

請求項 5 のクロマトカラムへの充填剤の充填方法は、請求項 4 において、前記弁体を着座させた後、前記スラリー供給路の前記供給口近傍に洗浄流体を導入し、スラリー供給路を洗浄することを特徴とするものである。

【発明の効果】

【0014】

本発明の液体クロマトグラフィー装置及び充填剤の充填方法では、充填剤スラリーをクロマトカラム内に導入するに際し、スラリータンクとスラリー供給路とを連通させると共に、可動栓をクロマトカラムの一端側の蓋部対峙位置に位置させておく。弁体を離座させて供給口を開放させた状態で、可動栓を他端側に向かって移動させ、スラリータンク内のスラリーをスラリー供給路からクロマトカラム内に吸引して導入する。その後、弁体を着座させて供給口を閉鎖し、可動栓を前進させてスラリー中の液分を搾り出すと共に充填剤を加圧して充填剤の充填層を形成する。このように、スラリーポンプを用いることなく、充填剤スラリーをクロマトカラム内に導入することができる。また、充填剤スラリーの導入から充填層の形成に至る間、可動栓がクロマトカラム内に位置するので、クロマトカラム内に異物が混入することが防止される。

10

【0015】

本発明では、クロマトカラム内に進退する充填剤スラリー供給用パイプ及びその進退用駆動機構が不要であり、設備コストが安い。

【0016】

本発明では、スラリー供給口に対し弁体がクロマトカラム内側から着座するので、可動栓を前進させたときに弁体がスラリー又は充填剤から可動栓に押し付けられるように押圧され、供給口が密閉される。

20

【0017】

本発明では、充填剤スラリーをクロマトカラム内に導入した後、弁体を着座させて供給口を閉鎖し、次いでスラリー供給口近傍に洗浄流体を供給し、該スラリー供給路を洗浄することができる。例えば、該スラリー供給路内に残留する充填剤スラリーをスラリータンク側へ押し出すことができる。

【0018】

本発明の一態様では、弁棒を管状とし、洗浄流体供給路を弁棒に設ける。これにより、弁棒が流体供給路の管路部と兼用されることになり、装置構成が簡易となる。

30

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図 1】実施の形態に係る液体クロマトグラフィー装置の断面図である。

【図 2】図 1 の液体クロマトグラフィー装置の一部の拡大図である。

【図 3】充填層の形成方法を示す説明図である。

【図 4】充填層の形成方法を示す説明図である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

以下、図面を参照して実施の形態について説明する。第 1 図～第 3 図は第 1 の実施の形態に係る液体クロマトグラフィー装置 1 を示しており、クロマトカラム 2 が筒軸心方向を上下方向（この実施の形態では鉛直方向）として設置されている。

40

【0021】

この液体クロマトグラフィー装置 1 は、該クロマトカラム 2 と、該クロマトカラム 2 内を上下動可能な可動栓 3 と、該可動栓 3 を進退（下降・上昇）させるためのシリンダ装置 4（第 3 図）等を備えている。クロマトカラム 2 は、円筒形のカラム本体 5 と、該カラム本体 5 の下端に着脱可能に取り付けられた蓋体としての底蓋 6 等を備えている。底蓋 6 の上面には、充填剤を通さない通液性の多孔板 7 が設けられており、この多孔板 7 の下側に形成された流路 8 が液取出口 9 に通じている。液取出口 9 からは弁 9 a 及び取出ライン 9 b を介して液が取り出される。底蓋 6 はボルト 10 によってカラム本体 5 に連結されている。

50

【 0 0 2 2 】

底蓋 6 から短い管体 1 1 が下方に突設されている。第 2 図に明示の通り、管体 1 1 の上部内周面に雌螺子が刻設されており、ジョイント管 1 2 の下部外周面の雄螺子が該雌螺子に螺合している。ジョイント管 1 2 は、管軸心方向を上下方向としており、多孔板 7 に設けられた開口 1 3 を通って多孔板 7 の上側にまで延在している。ジョイント管 1 2 の上端にフランジ 1 2 a が設けられており、該フランジ 1 2 a が多孔板 7 の該開口 1 3 の縁部上面にシールパッキン（図示略）を介して重なっている。このジョイント管 1 2 の上端部がスラリー供給口 1 4 となっている。ジョイント管 1 2 を取り巻くシールリング 1 5 が多孔板 7 と流路 8 の底面との間に介在されている。

【 0 0 2 3 】

フランジ 1 2 a の上面に着座可能に弁体 1 6 が多孔板 7 の上側に配置されている。この弁体 1 6 の下面には、スラリー供給口 1 4 を取り巻くように、該弁体 1 6 と同心状のリングなどのシール部材（図示略）が設けられている。

【 0 0 2 4 】

弁体 1 6 は弁棒 1 7 の上端に取り付けられている。弁棒 1 7 は、ジョイント管 1 2 及び管体 1 1 の軸心部を通って管体 1 1 の下方にまで延在している。この管体 1 1 は管状であり、その上端には溶媒の流出口 1 7 a が設けられている。

【 0 0 2 5 】

第 1 図の通り、該弁棒 1 7 の下端に継手 1 8 を介して溶媒供給用のホース 1 9 が接続されている。ホース 1 9 には弁 2 0 を介して溶媒タンク（図示略）から溶媒が供給可能とされている。

【 0 0 2 6 】

弁棒 1 7 と管体 1 1 の内周面とは摺動パッキン 2 1 によって水密的に封じられている。この摺動パッキン 2 1 は管体 1 1 の内周面に沿って摺動可能である。

【 0 0 2 7 】

管体 1 1 には、該摺動パッキン 2 1 よりも上位の位置から分岐管 2 3 が分岐しており、第 3 図の通り、該分岐管 2 3 が弁 2 4 及び配管 2 5 を介してスラリータンク 2 6 の底部に接続されている。

【 0 0 2 8 】

スラリータンク 2 6 には、スラリー S を攪拌するための攪拌機 2 7 が設けられている。スラリータンク 2 6 は、クロマトカラム 2 と略同レベルに配置されることが好ましい。

【 0 0 2 9 】

可動栓 3 の下面には、充填剤を通さない通液性の多孔板 3 0 が設けられ、この多孔板 3 0 の上側に流路 3 1 が形成されている。この流路 3 1 は、液流路 3 2 を介して可動栓 3 外に連通している。

【 0 0 3 0 】

前記シリンダ装置 4 は、シリンダと、該シリンダ内のピストンと、該ピストンに連なるピストンロッド 3 6 等を備えている。このピストンロッド 3 6 の下端が可動栓 3 に対しコネクタ 3 7 を介して着脱可能に連結されている。

【 0 0 3 1 】

次に、以上の構成を有する液体クロマトグラフィー装置 1 への充填剤の充填方法を第 3 図に基づいて説明する。なお、第 3 図はこの充填剤の充填方法をその工程順に示す模式的断面図である。

【 0 0 3 2 】

この充填方法ではまず第 3 図（ a ）の通り、可動栓 3 をクロマトカラム 2 内の底蓋 6 に対峙する下降限まで下降させておく。弁 9 a , 2 0 は閉じておく。次いで、弁 2 4 を開とし、弁棒 1 7 を手動等によって押し上げて第 2 図（ a ）のように弁体 1 6 を上昇させ、スラリー供給口 1 4 を開放する。そして、可動栓 3 を上昇させる。これにより、第 3 図（ b ）の通り、スラリータンク 2 6 内のスラリー S がクロマトカラム 2 内に吸引されて導入される。可動栓 3 を規定高さまで上昇させた後、第 3 図（ c ）の通り、弁棒 1 7 を引き下げ

10

20

30

40

50

て弁体 16 をフランジ 12 a 上に着座させ、スラリー供給口 14 を閉鎖する。

【0033】

次いで、弁 9 a を開とし、シリンダ装置 4 のピストンロッド 36 を突出させて可動栓 3 を下降させ、充填剤の充填層を加圧する。この際、液流路 32 に配管（第 3 図では図示略）を接続しておき、充填層から可動栓 3 側へ搾り出されたスラリー溶媒を抜き出す。底蓋 6 側へ搾り出された溶媒は液取出口 9 から流出する。可動栓 3 によって所定の圧力まで充填層を加圧することにより、充填層が形成される。

【0034】

なお、弁 16 を閉じた後に、第 3 図（c）の通り、弁 20 を開とし、溶媒を弁棒 17 及び流出口 17 a から管体 11、分岐管 23、弁 24、配管 25 内に流し、残留する充填剤スラリーをスラリートタンク 26 に押し返す。その後、弁 20、24 を閉とする。なお、この場合、溶媒としてはスラリー S の溶媒と同一の溶媒を用いる。

10

【0035】

充填層が形成されたクロマトカラム 2 に対し、試料液及び展開液を液流路 32 を介して可動栓 3 側から充填層に通液し、分画された画分を液取出口 9 から分取する。

【0036】

この実施の形態によると、スラリーポンプを用いることなくスラリートタンク 26 内のスラリーをクロマトカラム 2 内に導入することができ、スラリーポンプが不要となり、設備コストが安くなる。また、スラリーポンプを通過することによる充填剤粒子の変形や損壊が防止される。

20

【0037】

この実施の形態では、スラリー導入後に、スラリー供給路（管体 11、分岐管 23、弁 24、配管 25）を溶媒で洗浄するので、スラリー供給路の閉塞や、充填剤粒子のこびりつきが防止される。この実施の形態では、洗浄流体（溶媒）が弁体 16 の直下の流出口 17 a から流出するので、弁体 16 の下面も含めてスラリー供給路の全体が溶媒で洗浄される。

【0038】

上記実施の形態では、底蓋 6 側にスラリー供給路を設けているが、第 4 図のように、可動栓 3 側にスラリー供給路を設けてもよい。この場合、第 2 図を上下逆にしたスラリー供給路が可動栓 3 に設けられている。即ち、詳細な図示は省略するが、可動栓 3 の多孔板 30 を通過してジョイント管 12 が設けられ、管体 11 が可動栓 30 上面から上方に突設されている。この管体 11 が分岐管 23、弁 24、配管 25 を介してスラリートタンク 26 に接続されている。ジョイント管 12 を取り巻くシールパッキン 15 は多孔板 30 の上面と流路 31 の上面との間に配置される。

30

【0039】

スラリーの充填手順や、その後のスラリー供給路の溶媒による洗浄手順は第 3 図の場合と同様である。即ち、第 4 図（a）のように、弁 9 a、20 を閉じ、可動栓 3 を下降限まで下降させておく。第 4 図（b）のように、弁 24 を開とし、弁体 16 を離座させ、スラリー供給口 14 を開放させた状態で、可動栓 3 を上昇させる。これにより、スラリートタンク 26 内のスラリー S がクロマトカラム 2 内に吸引されて導入される。

40

【0040】

可動栓 3 を規定高さまで上昇させた後、第 4 図（c）の通り、弁体 16 をフランジ 12 a 上に着座させ、スラリー供給口 14 を閉鎖する。次いで、弁 9 a を開とし、シリンダ装置 4 のピストンロッド 36 を突出させて可動栓 3 を下降させ、充填剤の充填層を加圧する。この際、液流路 32 に配管（第 4 図では図示略）を接続しておき、充填層から可動栓 3 側へ搾り出されたスラリー溶媒を抜き出す。底蓋 6 側へ搾り出された溶媒は液取出口 9 から流出する。可動栓 3 によって所定の圧力まで充填層を加圧することにより、充填層が形成される。

【0041】

なお、弁 16 を閉じた後に、第 4 図（c）の通り、弁 20 を開とし、溶媒を弁棒 17 及

50

び流出口 17a から管体 11、分岐管 23、弁 24、配管 25 内に流し、残留する充填剤スラリーをスラリータンク 26 に押し返す。その後、弁 20, 24 を閉とする。

【0042】

上記実施の形態は本発明の一例であり、本発明は上記以外の構成とされてもよい。例えば、上記実施の形態では可動栓 3 を上側とし、底蓋 6 を下側としているが、逆に可動栓 3 を下側とし、蓋体をカラム頂部に設けてもよい。また、スラリー供給路の洗浄排液は系外に排出されてもよい。この場合、洗浄流体はスラリー溶媒とは異なってもよい。

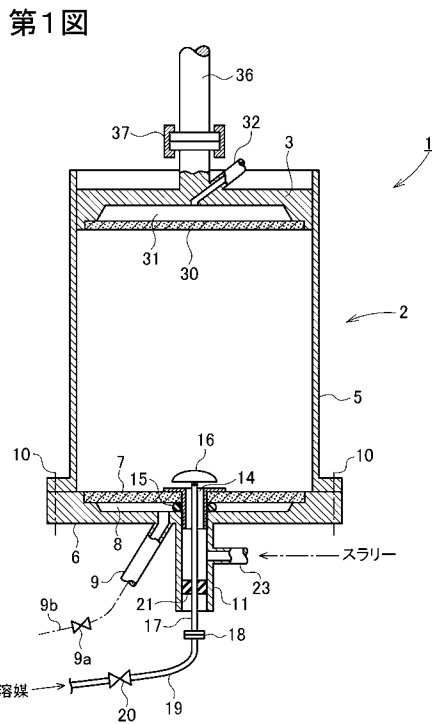
【符号の説明】

【0043】

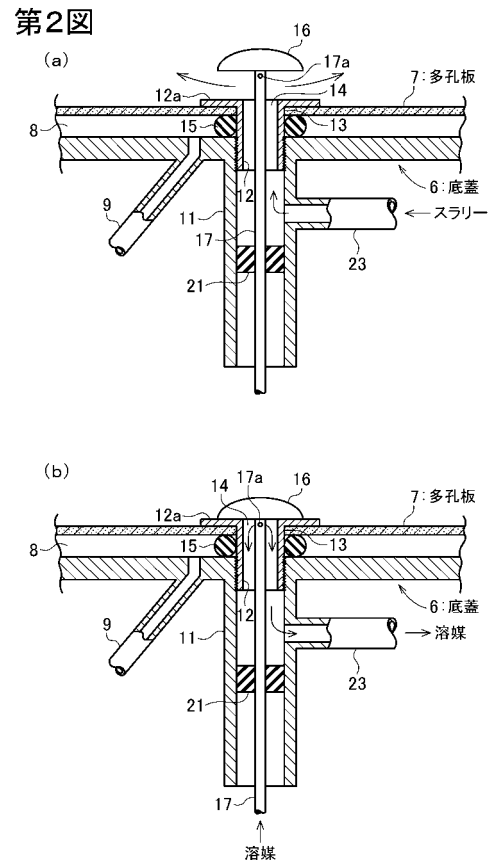
- 1 液体クロマトグラフィー装置
- 2 クロマトカラム
- 3 可動栓
- 5 カラム本体
- 11 管体
- 12 ジョイント管
- 14 供給口
- 16 弁体
- 17 弁棒
- 17a 流出口

10

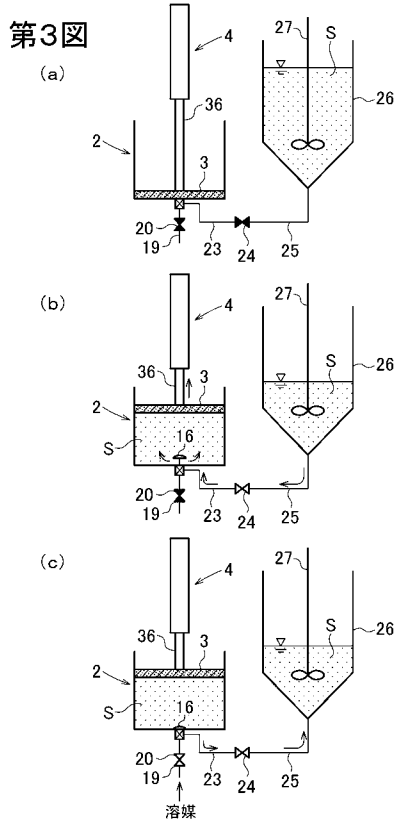
【図 1】



【図 2】



【 図 3 】



【 図 4 】

