

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7006713号  
(P7006713)

(45)発行日 令和4年1月24日(2022.1.24)

(24)登録日 令和4年1月11日(2022.1.11)

|                         |               |  |   |  |
|-------------------------|---------------|--|---|--|
| (51)国際特許分類              | F I           |  |   |  |
| G 0 1 N 30/44 (2006.01) | G 0 1 N 30/44 |  |   |  |
| G 0 1 N 30/26 (2006.01) | G 0 1 N 30/26 |  | M |  |
|                         | G 0 1 N 30/26 |  | E |  |

請求項の数 14 (全32頁)

|          |                                  |          |   |
|----------|----------------------------------|----------|---|
| (21)出願番号 | 特願2020-36460(P2020-36460)        | (73)特許権者 | 000102212<br>ウシオ電機株式会社<br>東京都千代田区丸の内一丁目6番5号 |
| (22)出願日  | 令和2年3月4日(2020.3.4)               | (74)代理人  | 100109380<br>弁理士 小西 恵                       |
| (65)公開番号 | 特開2021-139697(P2021-139697<br>A) | (74)代理人  | 100109036<br>弁理士 永岡 重幸                      |
| (43)公開日  | 令和3年9月16日(2021.9.16)             | (72)発明者  | 阿部 亮二<br>東京都千代田区丸の内1丁目6番5号<br>ウシオ電機株式会社内    |
| 審査請求日    | 令和3年5月31日(2021.5.31)             | (72)発明者  | 鈴木 信二<br>東京都千代田区丸の内1丁目6番5号<br>ウシオ電機株式会社内    |
|          |                                  | 審査官      | 高田 亜希                                       |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 クロマトグラフおよび試料分析方法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

液体もしくは気体である試料を含む流体を送出するポンプと、  
前記流体が供給され、内部に保持された固定相との相互作用によって前記試料の成分を分離するカラムと、  
一端側から他端側に向かって、第1バッファ部と、第1切換えバルブと、前記カラムと、  
第2切換えバルブと、第2バッファ部とが介装された主流路と、  
前記カラムを迂回して前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間に接続されたバイパス流路と、  
前記カラムにおいて分離された成分を検出する検出器と、  
前記ポンプ、前記第1切換えバルブおよび前記第2切換えバルブを制御する制御部と、を  
備え、  
前記制御部は、  
前記第1切換えバルブおよび前記第2切換えバルブを切換えることで、前記主流路における前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間の流路を前記バイパス流路に切換え可能であり、  
前記ポンプ、前記第1切換えバルブおよび前記第2切換えバルブを制御して、前記第1バッファ部が保持する前記流体の少なくとも一部が、前記主流路を通過して前記第2バッファ部に流入する第1の経路と、前記第2バッファ部が保持する前記流体が、前記主流路における前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間を、前記バイパス流路を通過して

前記第 1 バッファ部に流入する第 2 の経路と、を切換えることを特徴とするクロマトグラフ。

【請求項 2】

前記検出器は、前記主流路上に配置されていることを特徴とする請求項 1 に記載のクロマトグラフ。

【請求項 3】

前記検出器は、前記カラムと前記第 2 切換えバルブとの間に配置されていることを特徴とする請求項 2 に記載のクロマトグラフ。

【請求項 4】

前記検出器は、前記主流路および前記バイパス流路の外に配置されていることを特徴とする請求項 1 に記載のクロマトグラフ。

10

【請求項 5】

前記第 1 の経路における前記第 2 バッファ部の下流側から前記流体を排出する排出流路をさらに備え、

前記検出器は、前記排出流路上に配置されていることを特徴とする請求項 4 に記載のクロマトグラフ。

【請求項 6】

前記第 1 の経路における前記カラムと前記第 2 バッファ部との間から前記流体を排出する排出流路をさらに備え、

前記検出器は、前記排出流路上に配置されていることを特徴とする請求項 4 に記載のクロマトグラフ。

20

【請求項 7】

前記カラムを迂回して前記第 1 切換えバルブと前記第 2 切換えバルブとの間に接続された第 2 のバイパス流路をさらに備え、

前記検出器は、前記第 2 のバイパス流路上に配置されていることを特徴とする請求項 4 に記載のクロマトグラフ。

【請求項 8】

試料槽に貯留された前記試料を採取する試料採取流路と、

移動相媒体槽に貯留された移動相媒体を採取する移動相媒体流路と、をさらに備え、

前記試料採取流路の一端および前記移動相媒体流路の一端は、それぞれ前記第 1 切換えバルブに接続されており、

前記ポンプは、前記第 1 の経路における前記第 1 バッファ部の上流側に配置され、

前記制御部は、

前記ポンプおよび前記第 1 切換えバルブを制御して、前記第 1 バッファ部への前記試料と前記移動相媒体との注入を切換え可能であることを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載のクロマトグラフ。

30

【請求項 9】

前記第 1 バッファ部および前記第 2 バッファ部は、所定の内容量を有する管路であることを特徴とする請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載のクロマトグラフ。

【請求項 10】

前記所定の内容量は、前記カラムにおける前記成分の分離に必要な流体量以上の容量であることを特徴とする請求項 9 に記載のクロマトグラフ。

40

【請求項 11】

液体もしくは気体である試料を含む流体を送出するポンプと、

前記流体が供給され、内部に保持された固定相との相互作用によって前記試料の成分を分離するカラムと、

一端側から他端側に向かって、第 1 バッファ部と、第 1 切換えバルブと、前記カラムと、第 2 切換えバルブと、第 2 バッファ部とが介装された主流路と、

前記カラムを迂回して前記第 1 切換えバルブと前記第 2 切換えバルブとの間に接続されたバイパス流路と、

50

前記カラムにおいて分離された成分を検出する検出器と、を備えるクロマトグラフにおける試料分析方法であって、

前記第1バッファ部が保持する前記流体の少なくとも一部を、前記主流路において前記第1切換えバルブを経由して前記カラムへ供給し、前記カラムによって前記試料中の成分を分離する分離ステップと、

前記カラムを通過した前記流体を、前記主流路において前記第2切換えバルブを経由して前記第2バッファ部に供給し、当該第2バッファ部で保持させる保持ステップと、

前記第1切換えバルブおよび前記第2切換えバルブを制御して、前記主流路における前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間の流路を前記バイパス流路に切換え、前記第2バッファ部が保持する前記流体を、前記カラムを迂回して前記第2切換えバルブ、  
前記第1切換えバルブを順に經由して前記第1バッファ部に戻す回収ステップと、

前記分離ステップ、前記保持ステップおよび前記回収ステップを繰り返し、少なくとも前記分離ステップを $N$  ( $N$ は、1よりも大きい整数) 回行った後、前記検出器による検出を行う検出ステップと、を含み、

$n$  ( $n$ は、1  $n$   $N$ の整数) 回目の前記分離ステップでは、

前記第1バッファ部から前記カラムへ、1回目に当該カラムが前記成分の分離を行うのに必要な流体量の $n$ 倍の前記流体を供給することを特徴とする試料分析方法。

【請求項12】

前記検出ステップでは、

前記分離ステップを行うたびに、前記検出器による検出を行うことを特徴とする請求項11に記載の試料分析方法。

【請求項13】

前記検出ステップでは、

前記 $N$ 回目の前記分離ステップの後のみ、前記検出器による検出を行うことを特徴とする請求項11に記載の試料分析方法。

【請求項14】

前記検出ステップでは、

$m$  ( $m$ は、1  $m < N$ の整数) 回目の前記分離ステップの後に、前記検出器による検出を行うことを特徴とする請求項11に記載の試料分析方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、クロマトグラフおよび試料分析方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、試料の成分分析を行う試料分析装置として、クロマトグラフが知られている。クロマトグラフは、移動相媒体をポンプなどによって加圧してカラムを通過させ、分析種を固定相及び移動相との相互作用の差を利用して高性能に分離して検出する分析方法である。気体試料の分析においては、移動相媒体としてキャリアガスと呼ばれる気体を用いるガスクロマトグラフ (Gas Chromatograph) などが使われる。一方、液体試料の分析においては、移動相媒体として溶離液と呼ばれる液体を用いる液体クロマトグラフ (Liquid Chromatograph) などが使われる。

【0003】

クロマトグラフにおける各成分の分離分解能を向上させるためには、固定相であるカラムの長さを長くして各成分の溶出時間を長くしたり、流路中にカラムを複数本、直列に配置したりすることが考えられる。

しかしながら、カラムの長さを長くしたり、複数本直列に配置したりすると、カラム自体が大型化する。また、カラムの長さを長くした分、当該カラムへ試料および移動相媒体を送出する際の送出圧力も高くする必要があるので、ポンプが大型化する。すなわち、クロマトグラフを採用した試料分析システムが大型化するとともにコストが嵩む。

10

20

30

40

50

## 【0004】

そこで、送出圧力を高くすることなく分離分解能の向上を実現するための技術として、例えば特許文献1には、リサイクル分離方式を採用した高速液体クロマトグラフィー（HPLC：High Performance Liquid Chromatography）が開示されている。この方式は、一度HPLCカラムを通過した液体試料と溶離液とを共に循環させ、同じHPLCカラムに通過させる動作を複数回行うことで、疑似的にHPLCカラムの長さを長くして分離分解能を高める方式である。

このように、同一HPLCカラムに複数回液体試料および溶離液を流すことで、送液圧力はHPLCカラム1本分と同等であって、HPLCカラム複数本分もしくは複数倍の長さのHPLCカラムを用いた場合と同等の分離分解能が得られる。

10

## 【0005】

しかしながら、上記のリサイクル分離方式を採用してリサイクル運転を繰返し行っていくと、液体試料中の各成分は互いに分離していくものの、早く溶出する成分が1回前のサイクルで分離している遅く溶出する成分に追いつくことが発生し、折角分離した成分同士が混合する場合がある。

このような不具合を解消するために、例えば特許文献2には、リサイクル運転時の閉流路において、その流路長を長くするための側路を設けた装置構成が開示されている。つまり、カラムから最後に溶出される成分が溶出されるまで、最初に溶出される成分がカラムに流入しないように、閉流路中に、液体試料と溶離液とを保持するためのバッファ部を設ける。これにより、多量の液体試料であっても精度良く分離させることができる。

20

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0006】

【文献】特開2006-201039号公報

特開2010-249588号公報

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

上記特許文献2に記載の技術では、例えばリサイクル分離のための循環を3回行い、4回目にカラムによって分離された各成分を検出することで、仮想的には、4倍の長さのカラムと同等の分離分解能が得られる。しかしながら、この場合、カラムには、毎回、カラムでの最後の分離に必要な液体試料および溶離液の総液量が送液される。つまり、1回目、2回目、3回目の測定では、測定に必要な液量に加え、測定に不要な液量の液体試料および溶離液がカラムに送液されることになる。そのため、不要な測定時間が生じる。

30

## 【0008】

そこで、本発明は、クロマトグラフおよび試料分析方法であって、測定時間を短縮しつつ各成分の分離分解能を向上させることができるクロマトグラフおよび試料分析方法を提供することを課題としている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

上記課題を解決するために、本発明に係るクロマトグラフの一態様は、液体もしくは気体である試料を含む流体を送出ポンプと、前記流体が供給され、内部に保持された固定相との相互作用によって前記試料の成分を分離するカラムと、一端側から他端側に向かって、第1バッファ部と、第1切換バルブと、前記カラムと、第2切換バルブと、第2バッファ部とが介装された主流路と、前記カラムを迂回して前記第1切換バルブと前記第2切換バルブとの間に接続されたバイパス流路と、前記カラムにおいて分離された成分を検出する検出器と、前記ポンプ、前記第1切換バルブおよび前記第2切換バルブを制御する制御部と、を備える。前記制御部は、前記第1切換バルブおよび前記第2切換バルブを切換えることで、前記主流路における前記第1切換バルブと前記第2切換バルブとの間の流路を前記バイパス流路に切換え可能であり、前記ポンプ、前記第1切換

40

50

バルブおよび前記第2切換えバルブを制御して、前記第1バッファ部が保持する前記流体の少なくとも一部が、前記主流路を通過して前記第2バッファ部に流入する第1の経路と、前記第2バッファ部が保持する前記流体が、前記主流路における前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間を、前記バイパス流路を通過して前記第1バッファ部に流入する第2の経路と、を切換える。

#### 【0010】

このように、カラムの前段と後段とに第1バッファ部と第2バッファ部とを設け、試料を含む流体が第1バッファ部から第1切換えバルブ、カラム、第2切換えバルブを経由して第2バッファ部に流入する第1の経路と、カラムによって成分分離された流体が第2バッファ部からカラムを迂回して第2切換えバルブ、第1切換えバルブを経由して第1バッファ部に流入する第2の経路とを切換え可能に構成する。これにより、一度カラムを通過した流体を再び第1バッファ部に戻し、同じカラムを複数回通過させることが可能となり、リサイクル分離方式を実現することができる。したがって、カラムを大型化することなく、また、ポンプの送出圧力を高くすることなく、分離分解能を向上させることができる。さらに、従来のリサイクル分離方式のように環状の閉流路を用いた構成とは異なり、第1バッファ部と第2バッファ部との間を流体が往復する構成であるため、流体をN回カラムに通す場合の1回目からN-1回目までにおいては、カラムに導入する流体量を分離に必要な流体量のみとすることができる。つまり、1回目からN-1回目までにおいて、分離には不要な流体を送り出さないようにすることができ、測定時間を短縮することができる。

10

#### 【0011】

また、上記のクロマトグラフにおいて、前記検出器は、前記主流路上に配置されていてもよい。

20

この場合、流体が第1の経路で流れるたびに、カラムにおいて分離された成分を検出することができる。例えば、検出器が第1の経路におけるカラムの下流側に配置されていれば、流体がカラムを通過するたびに分離成分を検出することができる。また、カラムを通過した流体に対して、都度、分離成分の検出を行うことができるので、例えば分離回数が少ない段階で完全分離したピークを検出できた場合には、そのピークをもとに成分の同定や定量を行うこともできる。

さらに、上記のクロマトグラフにおいて、前記検出器は、前記カラムと前記第2切換えバルブとの間に配置されていてもよい。この場合、カラムを通過した直後で分離成分を検出することができる。そのため、カラムにおいて成分分離した流体が検出器に導入される前に拡散されるのを抑制することができ、検出精度を向上させることができる。

30

#### 【0012】

また、上記のクロマトグラフにおいて、前記検出器は、前記主流路および前記バイパス流路の外に配置されていてもよい。この場合、流体が第1の経路や第2の経路を流れている間は、検出器による分離成分の検出は行わず、例えばリサイクル分離が終了した後、最後に分離成分の検出を行うことができる。成分分離した流体が不必要に検出器に導入されることがないため、検出精度を向上させることができる。

さらにまた、上記のクロマトグラフにおいて、前記第1の経路における前記第2バッファ部の下流側から前記流体を排出する排出流路をさらに備え、前記検出器は、前記排出流路上に配置されていてもよい。この場合、リサイクル分離が終了した後、第2バッファ部の下流側から流体を排出する際に分離成分の検出を行うことができる。

40

#### 【0013】

また、上記のクロマトグラフは、前記第1の経路における前記カラムと前記第2バッファ部との間から前記流体を排出する排出流路をさらに備え、前記検出器は、前記排出流路上に配置されていてもよい。この場合、リサイクル分離が終了した後、カラムと第2バッファ部との間から流体を排出する際に分離成分の検出を行うことができる。最後に不必要に第2バッファ部を通ることがないため、流体の拡散を抑制し、検出精度を向上させることができる。

さらに、上記のクロマトグラフは、前記カラムを迂回して前記第1切換えバルブと前記第

50

2 切換えバルブとの間に接続された第 2 のバイパス流路をさらに備え、前記検出器は、前記第 2 のバイパス流路上に配置されていてもよい。この場合、任意のタイミングで検出器による分離成分の検出を行い、その後、リサイクル分離を再開させることができる。例えば、検出器による検出結果に応じて残りのリサイクル分離の回数を決定したり、リサイクル分離を終了したりすることも可能である。

【 0 0 1 4 】

また、上記のクロマトグラフは、試料槽に貯留された前記試料を採取する試料採取流路と、移動相媒体槽に貯留された移動相媒体を採取する移動相媒体流路と、をさらに備え、前記試料採取流路の一端および前記移動相媒体流路の一端は、それぞれ前記第 1 切換えバルブに接続されており、前記ポンプは、前記第 1 の経路における前記第 1 バッファ部の上流側に配置され、前記制御部は、前記ポンプおよび前記第 1 切換えバルブを制御して、前記第 1 バッファ部への前記試料と前記移動相媒体との注入を切換え可能であってもよい。この場合、試料および移動相媒体を第 1 バッファ部に注入するためのポンプと、試料を含む流体（試料と移動相媒体との混合物）を送出するためのポンプとを、1 つのポンプで実現することができる。したがって、ポンプを複数個設ける必要がなく、その分の小型化およびコスト削減を実現することができる。また、ポンプを第 1 の経路および第 2 の経路の外に配置することができるので、リサイクル分離中は流体がポンプを通過しないようにすることができる。したがって、ポンプを通過することによる流体の分散を防止することができ、分離能の低下を防止することができる。

【 0 0 1 5 】

さらに、上記のクロマトグラフにおいて、前記第 1 バッファ部および前記第 2 バッファ部は、所定の内容量を有する管路であってもよい。

この場合、簡易な構成で流体を保持するバッファ部を構成することができる。また、バッファ部を管路により構成することで、バッファ部内における流体の拡散を抑制することができる。なお、拡散を適切に抑制するためには、管路の内径は細い方が好ましい。

【 0 0 1 6 】

また、上記のクロマトグラフにおいて、前記所定の内容量は、前記カラムにおける前記成分の分離に必要な流体量以上の容量とすることができる。

第 1 バッファ部の内容をカラムにおける成分の分離に必要な流体量以上の容量とすることで、第 1 バッファ部からカラムに成分分離に必要な量の流体を適切に供給することができる。また、第 2 バッファ部の内容をカラムにおける成分の分離に必要な流体量以上の容量とすることで、カラムにおける分離が全て終了するまで、当該カラムを通過した流体を第 2 バッファ部において保持することができる。したがって、適切にリサイクル分離を行うことができる。

【 0 0 1 7 】

さらに、本発明に係る試料分析方法の一態様は、液体もしくは気体である試料を含む流体を送液するポンプと、前記流体が供給され、内部に保持された固定相との相互作用によって前記試料の成分を分離するカラムと、一端側から他端側に向かって、第 1 バッファ部と、第 1 切換えバルブと、前記カラムと、第 2 切換えバルブと、第 2 バッファ部とが介装された主流路と、前記カラムを迂回して前記第 1 切換えバルブと前記第 2 切換えバルブとの間に接続されたバイパス流路と、前記カラムにおいて分離された成分を検出する検出器と、を備えるクロマトグラフにおける試料分析方法であって、前記第 1 バッファ部が保持する前記流体の少なくとも一部を、前記主流路において前記第 1 切換えバルブを経由して前記カラムへ供給し、前記カラムによって前記試料中の成分を分離する分離ステップと、前記カラムを通過した前記流体を、前記主流路において前記第 2 切換えバルブを経由して前記第 2 バッファ部に供給し、当該第 2 バッファ部で保持させる保持ステップと、前記第 1 切換えバルブおよび前記第 2 切換えバルブを制御して、前記主流路における前記第 1 切換えバルブと前記第 2 切換えバルブとの間の流路を前記バイパス流路に切換え、前記第 2 バッファ部が保持する前記流体を、前記カラムを迂回して前記第 2 切換えバルブ、前記第 1 切換えバルブを順に經由して前記第 1 バッファ部に戻す回収ステップと、前記分離ステッ

ブ、前記保持ステップおよび前記回収ステップを繰り返し、少なくとも前記分離ステップを $N$  ( $N$ は、1よりも大きい整数) 回行った後、前記検出器による検出を行う検出ステップと、を含む。 $n$  ( $n$ は、1  $n$   $N$ の整数) 回目の前記分離ステップでは、前記第1バッファ部から前記カラムへ、1回目に当該カラムが前記成分の分離を行うのに必要な流体量の $n$ 倍の前記流体を供給する。

【0018】

このように、分離ステップ、保持ステップ、回収ステップを行うことで、一度カラムを通過した流体を再び第1バッファ部に戻すことができ、これらのステップを繰り返すことでリサイクル分離方式を実現することができる。したがって、分離分解能を向上させることができる。

10

さらに、 $n$ 回目の分離ステップでは、第1バッファ部からカラムへ、1回目に当該カラムが成分の分離を行うのに必要な流体量の $n$ 倍の流体を供給するので、従来のリサイクル分離方式のように環状の閉流路を用いた場合とは異なり、1回目から $N-1$ 回目までにおいて、分離には不要な流体を送出しないようにすることができる。したがって、測定時間を短縮することができる。

【0019】

また、上記の試料分析方法の前記検出ステップでは、前記分離ステップを行うたびに、前記検出器による検出を行ってもよい。この場合、例えば、分離回数が少ない段階で完全分離したピークを検出できた場合には、そのピークをもとに成分の同定や定量を行うこともできる。

20

さらに、上記の試料分析方法の前記検出ステップでは、前記 $N$ 回目の前記分離ステップの後のみ、前記検出器による検出を行ってもよい。この場合、成分分離した流体が不必要に検出器に導入されることがないため、検出精度を向上させることができる。

また、上記の試料分析方法の前記検出ステップでは、 $m$  ( $m$ は、1  $m < N$ の整数) 回目の前記分離ステップの後に、前記検出器による検出を行ってもよい。すなわち、 $N$ 回の分離が行われるまでの任意のタイミングで検出器による分離成分の検出を行うことができる。この場合、例えば、検出器による検出結果に応じて残りのリサイクル分離の回数を決定したり、リサイクル分離を終了したりすることも可能である。

【発明の効果】

【0020】

本発明では、クロマトグラフィーを用いた測定において、測定時間を短縮しつつ各成分の分離分解能を向上させることができる。

30

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】第一の実施形態における液体分析装置の構造例を示す図である。

【図2】第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

【図3】第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

【図4】第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

【図5】第二の実施形態における液体分析装置の構造例を示す図である。

【図6】第二の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

40

【図7】第二の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

【図8】第三の実施形態における液体分析装置の構造例を示す図である。

【図9】第三の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

【図10】第三の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

【図11】第四の実施形態における液体分析装置の構造例を示す図である。

【図12】第四の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

【図13】第四の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

【図14】第四の実施形態における液体分析装置の動作の変形例を示す図である。

【図15】第四の実施形態における液体分析装置の動作の変形例を示す図である。

【図16】液体分析システムの基本構成例を説明するための図である。

50

【図 1 7】液体分析システムの基本構成例を説明するための図である。

【図 1 8】従来の液体分析装置の構造例を示す図である。

【図 1 9】検出器から得られる信号の一例である。

【図 2 0】従来のリサイクル分離方式の液体分析装置の構造例を示す図である。

【図 2 1】従来の液体分析装置の問題点を説明するための図である。

【図 2 2】本発明の実施形態における気体分析装置の構造例を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを採用した分析システムは、例えば、テロやパンデミックなどの対策として、毒ガスや爆発物、感染症などの対象物をより早期に発見するための検知システムや、上記対象物の拡大防止を目的として、複数個所での分析情報に基づく状況把握システムとして用いられる。これらのシステムにおける分析装置は、公共施設、交通機関など設置場所を選ばず設置可能で小型のものが望まれる。

10

【0023】

毒ガスや爆発物の検査のための分析は、ガスを液体に溶かし込む捕集装置と液体クロマトグラフィーとを組合せることで行うことができる。また、毒ガスや爆発物自体をガスクロマトグラフィーにより直接的に分析することも可能である。

【0024】

上記の毒ガスとしては、例えばサリン ( $C_4H_{10}FO_2$ )、ソマン ( $C_7H_{16}FO_2P$ )、VXガス ( $C_{11}H_{26}NO_2PS$ )、マスタードガス (bis(2-chloroethyl) sulfide,  $C_4H_8Cl_2S$ ) などがあり、爆発物としては、TNT (トリニトロトルエン)、DNT (ジニトロトルエン) などがある。

20

【0025】

また、感染症検査においては、対象病原菌やウイルスのRNAもしくはDNAを対象物として、直接的に液体クロマトグラフィーにて分析することも、PCRやLAMP法、ハイブリダイゼーション法、インタカレーター法のなど増感方法を介して液体クロマトグラフィーにて分析することも可能である。

【0026】

上記の感染症としては、例えば炭疽、鳥インフルエンザ、クリミア・コンゴ出血熱、デング熱、エボラ出血熱、ヘンドラウイルス感染症、肝炎、インフルエンザ、ラッサ熱、マールブルグ熱、髄膜炎症 (en:Meningococcal disease)、ニパウイルス感染症、ペスト、リフトバレー熱、重症急性呼吸器症候群 (SARS)、天然痘、野兔病、黄熱病などがある。

30

【0027】

以下、本発明の実施形態を図面に基づいて説明する。

(第一の実施形態)

本実施形態では、液体試料の成分分析を行うクロマトグラフとして高速液体クロマトグラフィー (HPLC: High Performance Liquid Chromatography) 装置を用いた液体分析システムについて説明する。

液体分析システムとしては、上記した例以外に例えば、飲料水等の製造工場において飲料水等の品質をモニタするシステムや、植物工場において植物 (野菜等の作物) に必要な養分を水に溶かした養液の成分分析を行うシステム等がある。

40

【0028】

図 1 6 は、飲料水等の製造工場における液体分析システムの例を示す図である。

この図 1 6 に示すように、飲料水等の製造工場においては、製造する飲料水等の品質をモニタするために、飲料水等を貯蔵する液体タンク 8 1 より分析対象の飲料水等の液体 8 2 の一部を採取する。そして、採取された液体 8 2 は、液体試料採取流路 8 3 を介して液体分析装置 8 4 に送液され、当該液体分析装置 8 4 により成分分析される。

【0029】

図 1 7 は、植物工場における液体分析システムの例を示す図である。

一般に、植物工場においては、植物 (野菜等の作物) に必要な養分を水に溶かした養液に

50

よる養液栽培が行われる。図 17 では、養液栽培として、養液 91 を循環させる循環式の水耕栽培の例を示している。

この図 17 に示すように、作物 92 が育成される栽培槽 93 に供給される養液 91 は、送液ポンプ 94 により、循環流路 95 を介して循環する。循環する養液 91 の一部は、循環流路 95 の一部から分岐した液体試料採取流路 96 を介して、例えば自動的に採取され、採取された養液 91 は液体分析装置 97 により成分分析される。

#### 【0030】

循環式の水耕栽培の場合、養液が循環するにつれ栽培槽に保持される養液の組成が変化する。植物の生育は養液成分に影響されるので、養液分析の結果に基づき、必要に応じて適宜、養液の調整が行われる。

10

#### 【0031】

液体分析装置 84、97 としては、液体試料に含まれる多項目の成分を簡易に分析することができる HPLC 装置を用いることができる。

図 18 は、従来 of HPLC 装置 200A の構成例を示す図である。

HPLC 装置 200A は、ポンプ 211 と、切換バルブ 212 と、HPLC カラム 213 と、を備える。制御部 232 は、ポンプ 211 および切換バルブ 212 の動作を制御して、試料槽 141 (図 16 の液体タンク 81、図 2 の栽培槽 93 に相当) に貯蔵されている液体試料 141a、および溶離液槽 142 に貯蔵されている溶離液 142a を、夫々液体試料採取流路 221、溶離液流路 222 を介して HPLC カラム 213 に導入する。

#### 【0032】

HPLC カラム 213 に導入された液体試料 141a は、HPLC カラム 213 により構成成分毎に分離される。そして、検出器 231 において分離成分が検出され、データ処理部 233 において検出部 231 からの検出データが解析され、養液成分の同定や定量が行われる。データ処理部 233 により分析された分析結果は、例えば、制御部 232 に送出される。

20

HPLC カラム 213 と検出器 231 とを通過した液体試料 141a および溶離液 142a は、排液流路 223 を介して排液槽 143 に排液 143a として保持される。

#### 【0033】

HPLC カラム 213 を溶離液 142a とともに液体試料 141a が流れると、液体試料 141a を構成する各成分は、固定相である HPLC カラム 213 と相互作用しながら移動する。この各成分と HPLC カラム 213 との相互作用の強さの相違により、HPLC カラム 213 から各成分が溶出する時間が決定される。すなわち、HPLC カラム 213 を通過する各成分の溶出時間の相違を利用して、液体試料 141a に含まれる各成分が分離される。

30

#### 【0034】

分離された成分は、検出器 231 により検出される。このとき、検出器 231 は、各成分の HPLC カラム 213 での保持時間に対応して、各成分に相当する信号を検出する。つまり、各成分に相当する信号は時間依存性を持つ。ここで、保持時間とは、HPLC カラム 213 に流入後、HPLC カラム 213 から溶出して、検出器 231 により検出されるまでの時間である。

40

例えば、液体試料 141a に物質 A、物質 B、物質 C が含まれており、HPLC カラム 231 を通過する物質 A、物質 B、物質 C の保持時間が  $t_1$ 、 $t_2$ 、 $t_3$  ( $t_1 < t_2 < t_3$ ) であるとき、検出器 231 からは、図 19 に示すように各成分 (物質 A、物質 B、物質 C) に相当する信号が得られる。

#### 【0035】

しかしながら、試料によっては、HPLC カラムを 1 回通過させただけでは十分に各成分を分離できない場合がある。そこで、各成分の分離分解能を向上させるために、従来、リサイクル分離方式を採用した HPLC 装置が提案されている。

図 20 は、従来 of リサイクル分離方式を採用した HPLC 装置 200B の構造例を示す図である。なお、図 18 に示す HPLC 装置 200A と同一の構成要素については、図 18

50

と同一符号を付し、以下、構成の異なる部分を中心に説明する。

【0036】

図20に示すHPLC装置200Bは、図18に示すHPLC装置200Aにリサイクル分離方式を適用したものであり、検出器231の下流側に第2切換えバルブ215が追加されている。切換えバルブ212と第2切換えバルブ215とを制御することで、切換えバルブ212、ポンプ211、HPLCカラム213、検出器231、第2切換えバルブ215およびバッファ部214を循環する循環経路(閉流路)224を形成することができる。

【0037】

液体試料141aおよび溶離液142aを循環経路224で循環させ、HPLCカラム213を複数回通過させることで、疑似的にHPLCカラムの長さを長くして分離分解能を高めることができる。

例えば、リサイクル分離のための循環を3回行う場合、HPLCカラム213には4回、液体試料141aおよび溶離液142aが流れる。これにより、仮想的には、循環しない場合のHPLCカラム213の4倍の長さと同等の分離分解能が得られる。

この従来のHPLC装置200Bでは、1回目、2回目、3回目の測定において、それぞれ4回目の測定と同量の液量の液体試料141aおよび溶離液142aがHPLCカラム213に送液される。ここで、4回目の測定では、循環しない場合のHPLCカラム213での分離に必要な液体試料141aおよび溶離液142aの総液量の4倍の総液量が必要となる。

【0038】

つまり、図21に示すように、1回目、2回目、3回目の測定では、測定に必要な液量に加え、測定に不要な液量の液体試料141aおよび溶離液142aをHPLCカラム213に送液することになる。そのため、不要な測定時間が生じる。例えば、1回目の測定の場合、図21に示すとおり、測定に不要な液体試料141aおよび溶離液142aの総液量が、測定に必要な液体試料141aおよび溶離液142aの総液量の3倍となり、測定時間は必要測定時間の4倍となってしまう。

【0039】

本実施形態におけるHPLC装置は、リサイクル分離方式を採用したHPLC装置であって、N(Nは2以上の整数)回の分離を行う場合、1回目~N-1回目においてHPLCカラムに導入する液体試料および溶離液の総液量を必要量のみとして、測定時間を短縮するものである。

【0040】

図1は、本実施形態における液体分析装置(HPLC装置)100を備える液体分析システムの構成例を示す図である。

HPLC装置100は、ポンプ11と、第1バッファ部12と、第1切換えバルブ13と、HPLCカラム14(本発明のカラムに相当)と、第2切換えバルブ15と、第2バッファ部16とを、この順番に備える。また、HPLC装置100は、液体試料採取流路21(本発明の試料採取流路に相当)と、溶離液流路22(本発明の移動相媒体流路に相当)と、主流路23と、バイパス流路24と、排液流路25(本発明の排出流路に相当)と、を備える。さらに、HPLC装置100は、検出器31と、制御部32と、データ処理部33と、を備える。

【0041】

液体試料採取流路21は、試料槽41に貯蔵されている液体試料41aをHPLCカラム14に導入するための流路であり、溶離液流路22は、溶離液槽42(本発明の移動相媒体槽)に貯蔵されている溶離液42a(本発明の移動相媒体に相当)をHPLCカラム14に導入するための流路である。液体試料採取流路21の一端と溶離液流路22の一端とは、第1切換えバルブ13に接続されている。

【0042】

主流路23は、一端側から他端側に向かって、第1バッファ部12と、第1切換えバルブ

10

20

30

40

50

13と、HPLCカラム14と、第2切換バルブ15と、第2バッファ部16とが介装され、液体試料41aを含む流体（液体試料41aと溶離液42aとの混合液）が流れる流路である。ここで、第1バッファ部12および第2バッファ部16は、例えば、所定の内容量を有する管路（チューブ）により構成されている。当該管路（チューブ）は、例えばコイル状であってもよい。

#### 【0043】

バイパス流路24は、第1切換バルブ13と第2切換バルブ15との間に接続された流路である。バイパス流路24は、HPLCカラム14を迂回して、一端が第1切換バルブ13に、他端が第2切換バルブ15に接続されている。

排液流路25は、液体分析システムの流路内の流体を、排液43aとして排液槽43に排出するための流路である。

10

#### 【0044】

ポンプ11は、HPLCカラム14に液体試料41aおよび/または溶離液42aを送液するための送液部であり、第1切換バルブ13および第1バッファ部12を介してHPLCカラム14に接続されている。

検出器31は、主流路23におけるHPLCカラム14と第2切換バルブ15との間に設けられている。

HPLCカラム14に導入された液体試料41aは、当該HPLCカラム14の内部に保持された固定相との相互作用によって構成成分毎に分離される。検出器31は、HPLCカラム14において分離された成分を検出し、検出された検出データをデータ処理部33に送出する。

20

#### 【0045】

データ処理部33は、検出部31によって検出された検出データを分析し、養液成分の同定や定量を行う。データ処理部33は、分析された分析結果を制御部32に送出する。

制御部32は、ポンプ11や第1切換バルブ13、第2切換バルブ15の動作を制御する。制御部32は、第1切換バルブ13および第2切換バルブ15を切換えることで、主流路23における第1切換バルブ13と第2切換バルブ15との間の流路をバイパス流路24に切換えることができる。また、制御部32は、ポンプ11を制御することで、液体分析システムの流路内を流れる流体の流れ方向を切換えることができる。

さらに、制御部32は、データ処理部33により分析された分析結果を受信し、必要に応じて外部に送信したり、不図示のモニタ等に結果を表示したりすることもできる。

30

#### 【0046】

以下、図2～図4を用いて、本実施形態の液体分析システムの動作例について説明する。本動作例では、HPLCカラム14を用いて液体試料に含まれる各成分をN回（ここでは4回）分離し、その度に分離された成分を検出する例を示す。

#### 〔STEP0：事前準備〕

まず、図1に示す制御部32は、ポンプ11、第1切換バルブ13および第2切換バルブ15を制御して、主流路23とバイパス流路24とに、溶離液槽42から溶離液42aを充填する。

#### 【0047】

40

具体的には、制御部32は、第1切換バルブ13を切換え、ポンプ11を制御して、溶離液槽42から溶離液42aを吸い上げ、吸い上げた溶離液42aを第1バッファ部12に供給する。次に制御部32は、第1切換バルブ13および第2切換バルブ15を切換え、ポンプ11を制御して、第1バッファ部12が保持する溶離液42aをHPLCカラム14側へ送出する。この溶離液42aは、HPLCカラム14、検出器31、第2バッファ部16の一部に充填される。次に制御部32は、第1切換バルブ13および第2切換バルブ15を切換え、ポンプ11を制御して、第1バッファ部12が保持する溶離液42aをバイパス流路24側へ送出する。

このようにして、第1バッファ部12の一部、HPLCカラム14、検出器31、第2バッファ部16の一部を含む主流路23と、バイパス流路24とに、溶離液42aが充填さ

50

れる。

その後、制御部 3 2 は、第 1 切換えバルブ 1 3 を切換え、ポンプ 1 1 を制御して、試料槽 4 1 から液体試料 4 1 a を吸い上げ、吸い上げた液体試料 4 1 a を第 1 バッファ部 1 2 に供給する。

【 0 0 4 8 】

ここで、第 1 バッファ部 1 2 への溶離液 4 2 a と液体試料 4 1 a との混合液の供給量は、第 1 バッファ部 1 2 が保持する溶離液 4 2 a と液体試料 4 1 a との混合液が、HPLC カラム 1 4 の N 本分（ここでは 4 本分）、もしくは HPLC カラム 1 4 の N 倍（ここでは 4 倍）の長さの HPLC カラムにおいて成分の分離に必要な液量以上となるように、調整される。

10

なお、図 2 の上段では、第 1 バッファ部 1 2 への混合液の供給量が、1 本の HPLC カラム 1 4 が 1 回目の成分分離に必要な流量の 4 倍である場合を示している。

【 0 0 4 9 】

〔 STEP 1 : 1 回目の分離 〕

制御部 3 2 は、第 1 切換えバルブ 1 3 および第 2 切換えバルブ 1 5 を制御して、第 1 バッファ部 1 2 と HPLC カラム 1 4 とを接続するとともに、検出部 3 1 と第 2 バッファ部 1 6 とを接続する。そして、制御部 3 2 は、ポンプ 1 1 を駆動し、第 1 バッファ部 1 2 に保持されている流体（溶離液 4 2 a と液体試料 4 1 a との混合液）の一部を、HPLC カラム 1 4 側へ供給する。これにより、第 1 バッファ部 1 2 に保持されている流体が HPLC カラム 1 4 に導入される。

20

このとき第 1 バッファ部 1 2 から送出され、HPLC カラム 1 4 に供給される流体の液量は、1 本の HPLC カラム 1 4 が 1 回目の成分分離に必要な液量である。

【 0 0 5 0 】

HPLC カラム 1 4 を、溶離液 4 2 a とともに液体試料 4 1 a が流れると、液体試料 4 1 a を構成する各成分は、固定相である HPLC カラム 1 4 と相互作用しながら移動する。この各成分と HPLC カラム 1 4 との相互作用の強さの相違により、HPLC カラム 1 4 から各成分が溶出する時間が決定される。すなわち、HPLC カラム 1 4 を通過する各成分の溶出時間の相違を利用して、液体試料 4 1 a に含まれる各成分が分離される。

そして、分離された成分は、HPLC カラム 1 4 の後段に配置された検出器 3 1 によって検出される。このとき、検出器 3 1 は、HPLC カラム 1 4 から溶出する各成分の溶出時間に対応して、各成分に相当する信号を得る。

30

【 0 0 5 1 】

検出器 3 1 から排出される流体は、第 2 切換えバルブ 1 5 を介して第 2 バッファ部 1 6 に供給され、当該第 2 バッファ部 1 6 で保持される。このとき第 2 バッファ部 1 6 には、HPLC カラム 1 4 による溶出時間が短い成分から順に（早く溶出された順に）供給される。第 2 バッファ部 1 6 は、1 回目の分離および測定（各成分の検出）が全て終了するまで、HPLC カラム 1 4 および検出器 3 1 を通過する流体を保持する。つまり、図 2 の中段に示すように、第 1 バッファ部 1 2 からは、1 本の HPLC カラム 1 4 が 1 回目の成分分離に必要な液量の流体が送出され、この流体が、HPLC カラム 1 4 および検出器 3 1 を経て第 2 バッファ部 1 6 に保持される。

40

このように、分離ステップにおける流体の経路は、第 1 バッファ部 1 2 から第 1 切換えバルブ 1 3、HPLC カラム 1 4、第 2 切換えバルブ 1 5 を順に経由して、第 2 バッファ部 1 6 に流入する第 1 の経路となる。

【 0 0 5 2 】

なお、この分離ステップにおいて第 2 バッファ部 1 6 に流入した流体の少なくとも一部が排液流路 2 5 を介して排液槽 4 3 に流入することを防止するために、第 2 バッファ部 1 6 と排液流路 2 5 との間に第 3 切換えバルブを設けてもよい。この場合、第 3 切換えバルブは、制御部 3 2 によって、第 2 バッファ部 1 6 と排液流路 2 5 とを接続する流路を開閉するように制御される。

【 0 0 5 3 】

50

## 〔STEP 2：1回目の回収〕

制御部32は、第1切換バルブ13および第2切換バルブ15を制御して、第1バッファ部12と第2バッファ部16とを、バイパス流路24を介して接続する。そして、制御部32は、ポンプ11を駆動し、図2の下段に示すように、第2バッファ部16に保持されている流体を、バイパス流路24を介して第1バッファ部12へ戻す。

このとき第2バッファ部16から送出され、第1バッファ部12に供給される流体の液量は、STEP1（1回目の分離ステップ）で第1バッファ部12から第2バッファ部16に供給した液量（1本のHPLCカラム14が1回目の成分分離に必要な液量）である。

## 【0054】

また、第2バッファ部16から送出される流体は、上記の分離ステップにおいて流体が流入された流入口から流出される。つまり、第2バッファ部16からは、分離ステップにおいて第2バッファ部16に流入された流体の先頭が後尾となって送出され、第1バッファ部12には、HPLCカラム14による溶出時間が長い成分から順に戻される。このとき第1バッファ部12に戻される流体は、分離ステップにおいて流体が流出された流出口から流入される。

このように、回収ステップにおける流体の経路は、第2バッファ部16から、HPLCカラム14を迂回して第2切換バルブ15、第1切換バルブ13を順に経由して、第1バッファ部12に流入する第2の経路となる。

## 【0055】

## 〔STEP 3：2回目の分離〕

上述したSTEP1と同様、制御部32は、ポンプ11、第1切換バルブ13および第2切換バルブ15を制御して、第1バッファ部12に保持されている溶離液42aおよび液体試料41aの混合液を、HPLCカラム14側へ供給する。

このとき第1バッファ部12から送出され、HPLCカラム14に供給される流体の液量は、2回目の分離であるので、1回目の分離ステップで必要であった液量の2倍となる。

## 【0056】

そして、STEP1における1回目の測定と同様、HPLCカラム14において液体試料に含まれる各成分が分離され、分離された成分が検出器31で検出される。

このSTEP3における2回目の測定は、実質的に1回目の測定で用いたHPLCカラム14を2本直列に配置した場合、あるいは1回目の測定で用いたHPLCカラム14の2倍の長さのHPLCカラムを用いた場合と同等の測定となる。よって、各成分に相当する信号の分離分解能は、1回目の測定（STEP1）と比較すると高くなる。

## 【0057】

検出器31から排出される流体は、第2切換バルブ15を介して第2バッファ部16に供給され、当該第2バッファ部16で保持される。

第2バッファ部16は、2回目の分離および測定（各成分の検出）が全て終了するまで、HPLCカラム14および検出器31を通過する流体を保持する。つまり、図3の上段に示すように、第1バッファ部12からは、1回目の分離ステップで必要であった液量の2倍の液量の流体が送出され、この流体が、HPLCカラム14および検出器31を経て第2バッファ部16に保持される。

## 【0058】

## 〔STEP 4：2回目の回収〕

上述したSTEP2と同様、制御部32は、ポンプ11、第1切換バルブ13および第2切換バルブ15を制御して、第1バッファ部12と第2バッファ部16とを、バイパス流路24を介して接続する。そして、制御部32は、ポンプ11を駆動し、図3の下段に示すように、第2バッファ部16に保持されている流体を、バイパス流路24を介して第1バッファ部12へ戻す。

つまり、このとき第2バッファ部16から送出され、第1バッファ部12に供給される流体の液量は、STEP3（2回目の分離ステップ）で第1バッファ部12から第2バッファ部16に供給した液量である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 9 】

## 〔 S T E P 5 : 3 回 目 の 分 離 〕

上述した S T E P 1、S T E P 3 と同様の手順で、第 1 バッファ部 1 2 に保持されている溶離液 4 2 a および液体試料 4 1 a の混合液を、H P L C カラム 1 4 側へ供給する。このとき第 1 バッファ部 1 2 から送出され、H P L C カラム 1 4 に供給される流体の液量は、3 回目の分離であるので、1 回目の分離ステップで必要であった液量の 3 倍となる。

## 【 0 0 6 0 】

H P L C カラム 1 4 に混合液が供給されると、当該 H P L C カラム 1 4 において液体試料に含まれる各成分が分離され、分離された成分が検出器 3 1 で検出される。このときの各成分に相当する信号の分離分解能は、1 回目の測定 ( S T E P 1 ) および 2 回目の測定 ( S T E P 3 ) と比較すると高くなる。

10

そして、検出器 3 1 から排出される流体は、第 2 切換えバルブ 1 5 を介して第 2 バッファ部 1 6 に供給され、当該第 2 バッファ部 1 6 で保持される。第 2 バッファ部 1 6 は、3 回目の分離および測定 ( 各成分の検出 ) が全て終了するまで、H P L C カラム 1 4 および検出器 3 1 を通過する流体を保持する。つまり、図 4 の上段に示すように、第 1 バッファ部 1 2 からは、1 回目の分離ステップで必要であった液量の 3 倍の液量の流体が送出され、この流体が、H P L C カラム 1 4 および検出器 3 1 を経て第 2 バッファ部 1 6 に保持される。

## 【 0 0 6 1 】

## 〔 S T E P 6 : 3 回 目 の 回 収 〕

上述した S T E P 2、S T E P 4 と同様、制御部 3 2 は、ポンプ 1 1、第 1 切換えバルブ 1 3 および第 2 切換えバルブ 1 5 を制御して、第 1 バッファ部 1 2 と第 2 バッファ部 1 6 とを、バイパス流路 2 4 を介して接続する。そして、制御部 3 2 は、ポンプ 1 1 を駆動し、図 4 の中段に示すように、第 2 バッファ部 1 6 に保持されている流体を、バイパス流路 2 4 を介して第 1 バッファ部 1 2 へ戻す。

20

つまり、このとき第 2 バッファ部 1 6 から送出され、第 1 バッファ部 1 2 に供給される流体の液量は、S T E P 5 ( 3 回目の分離ステップ ) で第 1 バッファ部 1 2 から第 2 バッファ部 1 6 に供給した液量である。

## 【 0 0 6 2 】

## 〔 S T E P 7 : 4 回 目 の 分 離 〕

上述した S T E P 1、S T E P 3、S T E P 5 と同様の手順で、第 1 バッファ部 1 2 に保持されている溶離液 4 2 a および液体試料 4 1 a の混合液を、H P L C カラム 1 4 側へ供給する。

30

このとき第 1 バッファ部 1 2 から送出され、H P L C カラム 1 4 に供給される流体の液量は、4 回目の分離であるので、1 回目の分離ステップで必要であった液量の 4 倍となる。

## 【 0 0 6 3 】

H P L C カラム 1 4 に混合液が供給されると、当該 H P L C カラム 1 4 において液体試料に含まれる各成分が分離され、分離された成分が検出器 3 1 で検出される。このときの各成分に相当する信号の分離分解能は、1 回目の測定 ( S T E P 1 )、2 回目の測定 ( S T E P 3 ) および 3 回目の測定 ( S T E P 5 ) と比較すると高くなる。

40

そして、検出器 3 1 から排出される流体は、第 2 切換えバルブ 1 5 を介して第 2 バッファ部 1 6 に供給され、第 2 バッファ部 1 6 から排液流路 2 5 を介して排液槽 4 3 に排出され、排液 4 3 a として保持される。つまり、図 4 の下段に示すように、第 1 バッファ部 1 2 からは、1 回目の分離ステップで必要であった液量の 4 倍の液量の流体が送出され、この流体が、この流体が、H P L C カラム 1 4、検出器 3 1 および第 2 バッファ部 1 6 を経て排液槽 4 3 に保持される。

このように、最後の分離ステップでは、流体は、第 1 バッファ部 1 2 から第 2 バッファ部 1 6 へ主流路 2 3 を通って流れた後、排液流路 2 5 から排出される。

## 【 0 0 6 4 】

なお、液体分析システムの流路における残液を排出する場合も、第 2 バッファ部 1 6 を経

50

由して排液流路 25 を介して排液槽 43 に排出される。

また、本実施形態では、分離ステップを 4 回行う場合について説明したが、分離ステップの回数は上記に限定されない。分離ステップの回数は、検出対象の物質に応じて適宜設定することが可能である。この点は、以降の実施形態についても同様である。

【0065】

以上説明したように、本実施形態における HPLC 装置 100 は、一端側から他端側に向かって、第 1 バッファ部 12 と、第 1 切換えバルブ 13 と、HPLC カラム 14 と、第 2 切換えバルブ 15 と、第 2 バッファ部 16 とが介装された主流路 23 と、HPLC カラム 14 を迂回して第 1 切換えバルブ 12 と第 2 切換えバルブ 15 との間に接続されたバイパス流路 24 と、を備える。また、HPLC カラム 14 において分離された成分を検出する検出器 31 と、ポンプ 11、第 1 切換えバルブ 13 および第 2 切換えバルブ 15 を制御する制御部 32 と、を備える。

10

【0066】

そして、制御部 32 は、第 1 切換えバルブ 13 および第 2 切換えバルブ 15 を切換えることで、主流路 23 における第 1 切換えバルブ 13 と第 2 切換えバルブ 15 との間の流路をバイパス流路 24 に切換えることができる。制御部 32 は、ポンプ 11、第 1 切換えバルブ 13 および第 2 切換えバルブ 15 を制御して、第 1 バッファ部 12 が保持する流体（液体試料 41a と溶離液 42a との混合液）の少なくとも一部が、主流路 23 を通って第 2 バッファ部 16 に流入する第 1 の経路と、第 2 バッファ部 16 が保持する流体が、主流路 23 における第 1 切換えバルブ 13 と第 2 切換えバルブ 15 との間を、バイパス流路 24 を通って第 1 バッファ部 12 に流入する第 2 の経路と、を切換えることができる。

20

【0067】

より具体的には、HPLC 装置 100 は、第 1 バッファ部 12 の一部、HPLC カラム 14、検出器 31、第 2 バッファ部 16 の一部を含む主流路 23 と、バイパス流路 24 とに溶離液 42a が充填された状態で、液体試料 41a を第 1 バッファ部 12 に供給する事前準備を行った後、第 1 バッファ部 12 が保持する流体の少なくとも一部を、主流路 23 において第 1 切換えバルブ 13 を経由して HPLC カラム 14 へ供給し、HPLC カラム 14 によって液体試料中の成分を分離する分離ステップを行う。

次に、HPLC カラム 14 を通過した流体を、主流路 23 において第 2 切換えバルブ 15 を経由して第 2 バッファ部 16 に供給し、当該第 2 バッファ部 16 で保持させる保持ステップを行う。

30

【0068】

次に、第 1 切換えバルブ 13 および第 2 切換えバルブ 15 を制御して、主流路 23 における第 1 切換えバルブ 13 と第 2 切換えバルブ 15 との間の流路をバイパス流路 24 に切換え、第 2 バッファ部 16 が保持する流体を、HPLC カラム 14 を迂回して第 2 切換えバルブ 15、第 1 切換えバルブ 13 を順に経由して第 1 バッファ部 12 に戻す回収ステップを行う。

そして、これら分離ステップ、保持ステップおよび回収ステップを繰り返し、少なくとも分離ステップを  $N$  ( $N$  は、1 よりも大きい整数) 回行った後、検出器 31 による検出を行う（検出ステップ）。

40

ここで、 $n$  ( $n$  は、1  $\leq n \leq N$  の整数) 回目の分離ステップでは、第 1 バッファ部 12 から HPLC カラム 14 へ、1 回目に当該カラムが成分の分離を行うのに必要な液量の  $n$  倍の流体を供給する。

【0069】

このように、カラムの前段と後段とに第 1 バッファ部 12 と第 2 バッファ部 16 とを設け、液体試料 41a を含む流体が第 1 バッファ部 12 から HPLC カラム 14 を通過して第 2 バッファ部 16 に流入する第 1 の経路と、HPLC カラム 14 によって成分分離された流体が第 2 バッファ部 16 から HPLC カラム 14 を迂回して第 1 バッファ部 12 に流入する第 2 の経路とを切換え可能に構成する。これにより、一度 HPLC カラム 14 を通過した流体を再び第 1 バッファ部 12 に戻し、同じ HPLC カラム 14 を複数回通過させる

50

ことが可能となり、リサイクル分離方式を実現することができる。したがって、短いカラム 1 本で分離分解能の向上を実現することができる。また、低圧のポンプ 1 1 を使用可能となるため、コストを削減することができる。

【 0 0 7 0 】

さらに、従来のリサイクル分離方式のように環状の閉流路を用いた構成とは異なり、第 1 の経路と第 2 の経路とで流体の流れ方向（先頭と後尾）を切換えてリサイクル分離を実現する。

具体的には、第 1 バッファ部 1 2 の所定の流出口から流出し H P L C カラム 1 4 を通過した流体は、第 2 バッファ部 1 6 の所定の流入口から流入し保持される。そして、第 2 バッファ部 1 6 から流出される流体は、第 2 バッファ部 1 6 の上記流入口から流出し、H P L C カラム 1 4 を迂回して第 1 バッファ部 1 2 の上記流出口から流入される。つまり、H P L C カラム 1 4 によって例えば物質 A、B、C の順に成分分離された液体試料は、第 2 バッファ部 1 6 の流入口から物質 A、B、C の順に流入して一旦保持された後、第 2 バッファ部 1 6 の流入口から物質 C、B、A の順に流出して第 1 バッファ部 1 2 の上記流出口からこの順番で回収される。そのため、次の分離ステップでは、第 1 バッファ部 1 2 から物質 A、B、C の順に液体試料を流出することができ、この順番で再び H P L C カラム 1 4 に供給することができる。

【 0 0 7 1 】

そして、本実施形態では、上記のような第 1 バッファ部 1 2 と第 2 バッファ部 1 6 との間を流体が往復する構成により、流体を N 回 H P L C カラム 1 4 に通す場合の 1 回目から N - 1 回目までにおいては、H P L C カラム 1 4 に導入する流体の液量を分離に必要な液量のみとすることができる。つまり、1 回目から N - 1 回目までにおいて、分離には不要な流体を送液しないようにすることができ、測定時間を短縮することができる。

例えば、H P L C カラム 1 4 において 4 回の分離を行う場合、1 回目の測定では、図 2 1 に示す従来のリサイクル分離方式と比較して、測定時間を 1 / 4 に短縮することができる。

【 0 0 7 2 】

また、液体試料採取流路 2 1 の一端および溶離液流路 2 2 の一端は、それぞれ第 1 切換バルブ 1 3 に接続されており、ポンプ 1 1 は、第 1 の経路 2 3 における第 1 バッファ部 1 3 の上流側に配置されている。そして、制御部 3 2 は、ポンプ 1 1 および第 1 切換バルブ 1 3 を制御して、第 1 バッファ部 1 2 への液体試料 4 1 a と溶離液 4 2 a との注入を切換えることができる。

このように、1 つのポンプ 1 1 によって、液体試料 4 1 a や溶離液 4 2 a の第 1 バッファ部 1 2 への注入と、液体試料 4 1 a と溶離液 4 2 a との混合液の H P L C カラム 1 4 への送液とを実現することができる。したがって、ポンプを複数個設ける必要がなく、その分の小型化およびコスト削減を実現することができる。また、ポンプ 1 1 を第 1 の経路および第 2 の経路の外に配置することができるので、リサイクル分離中は流体がポンプ 1 1 を通過しないようにすることができる。したがって、ポンプ 1 1 を通過することによる流体の分散を防止することができ、分離能の低下を防止することができる。

【 0 0 7 3 】

また、第 1 バッファ部 1 2 および第 2 バッファ部 1 6 は、所定の内容量を有する管路とすることができる。したがって、簡易な構成で流体を保持するバッファ部を構成することができる。また、バッファ部を管路により構成することで、バッファ部内における流体の拡散を抑制することができる。

ここで、上記所定の内容量は、H P L C カラム 1 4 における成分の分離に必要な液量以上の容量とすることができる。これにより、第 1 バッファ部 1 2 から H P L C カラム 1 4 には、成分分離に必要な液量の流体を適切に供給することができる。また、第 2 バッファ部 1 6 においては、H P L C カラム 1 4 における分離が全て終了するまで、当該 H P L C カラム 1 4 を通過した流体を適切に保持することができる。したがって、適切にリサイクル分離を行うことができる。

【 0 0 7 4 】

さらに、検出器 3 1 を H P L C カラム 1 4 と第 2 切換えバルブ 1 5 との間に配置するので、流体が H P L C カラム 1 4 を通過するたびに分離成分を検出することができる。また、H P L C カラム 1 4 を通過した直後で分離成分を検出することができるので、H P L C カラム 1 4 において成分分離した流体が拡散される前に検出器 3 1 での検出を行うことができる。したがって、検出精度を向上させることができる。

【 0 0 7 5 】

また、検出器において検出される検出信号のピーク形状は、分離回数が増えるほどブロード化してくる。そのため、例えば、分離回数が少ない段階で完全分離したピークを検出できる場合には、そのピークをもとに成分の同定や定量を行えば、高精度な分析が可能となる。

10

例えば、水耕栽培に用いる培養液を液体試料として培養液中の各成分（肥料成分）の分析を行う場合、肥料成分であるナトリウム（Na）、アンモニア（窒素：NH<sub>4</sub>）、マグネシウム（Mg）、カルシウム（Ca）、カリウム（K）のうち、カリウム（K）は、他の成分と比較して H P L C カラム 1 4 からの溶出に時間がかかる。そのため、H P L C カラム 1 4 の長さによっては 1 回の分離でも完全分離したピークが得られる場合がある。このような場合には、1 回目の検出でカリウム（K）の分析を行ってもよい。

【 0 0 7 6 】

なお、本実施形態では、検出器 3 1 を H P L C カラム 1 4 と第 2 切換えバルブ 1 5 との間に配置する場合について説明したが、検出器 3 1 は、必ずしも第 1 の経路における H P L C カラム 1 4 の下流側に配置されている必要はない。検出器 3 1 は、H P L C カラム 1 4 を通過した流体を検出できればよく、主流路 2 3 上に配置されていればよい。例えば、検出器 3 1 は、第 1 切換えバルブ 1 3 と H P L C カラム 1 4 との間に配置されていてもよい。

20

【 0 0 7 7 】

以上のように、本実施形態における H P L C 装置 1 0 0 は、液体クロマトグラフィーを用いた液体分析装置であって、測定時間を短縮しつつ各成分の分離分解能を向上させることができる。

【 0 0 7 8 】

（第二の実施形態）

次に、本発明における第二の実施形態について説明する。

上述した第一の実施形態では、H P L C カラム 1 4 によって液体試料 4 1 a に含まれる各成分が分離される度に、毎回、検出器 3 1 において成分検出を行う場合について説明した。例えば、H P L C カラム 1 4 における分離を 4 回行う場合、検出器 3 1 は成分検出を 4 回行う。

30

この第二の実施形態では、H P L C カラム 1 4 における分離を複数回行う場合、最後に H P L C カラム 1 4 において分離された成分を検出器 3 1 により検出するようにしたものである。例えば、H P L C カラム 1 4 における分離を 4 回行う場合、検出器 3 1 は 4 回目に H P L C カラム 1 4 によって分離された液体試料 4 1 a の成分のみを検出する。すなわち、3 回目までの分離ステップでは検出器 3 1 による成分検出（測定）は行わない。

【 0 0 7 9 】

図 5 は、本実施形態における液体分析装置（H P L C 装置）1 0 0 A を備える液体分析システムの構成例を示す図である。この図 5 において、図 1 に示す H P L C 装置 1 0 0 と同一の構成要素については図 1 と同一符号を付し、以下、構成の異なる部分を中心に説明する。

40

本実施形態の H P L C 装置 1 0 0 A において、検出器 3 1 は、排液流路 2 5 における第 2 バッファ部 1 6 と排液槽 4 3 との間に設けられている。つまり、H P L C カラム 1 4 の一端は第 1 切換えバルブ 1 3 に直接接続され、H P L C カラム 1 4 の他端は第 2 切換えバルブ 1 5 に直接接続されている。

【 0 0 8 0 】

以下、図 6 および図 7 を用いて、本実施形態の液体分析システムの動作例について説明する。本動作例では、H P L C カラム 1 4 を用いて液体試料に含まれる各成分を N 回（ここ

50

では4回)分離し、最後の分離(4回目の分離)の後、分離された成分を検出する例を示す。

〔STEP0：事前準備〕

まず、図5に示す制御部32は、上述した第一の実施形態におけるSTEP0と同様に、ポンプ11、第1切換えバルブ13および第2切換えバルブ15を制御して、主流路23とバイパス流路24とに、溶離液槽42から溶離液42aを充填する。その後、制御部32は、ポンプ11と第1切換えバルブ13とを制御して、試料槽41から採取される液体試料41aを第1バッファ部12に供給する。

【0081】

ここで、第1バッファ部12への溶離液42aと液体試料41aとの混合液の供給量は、第1バッファ部12が保持する溶離液42aと液体試料41aとの混合液が、HPLCカラム14のN本分(ここでは4本分)、もしくはHPLCカラム14のN倍(ここでは4倍)の長さのHPLCカラムにおいて成分の分離に必要な液量以上となるように、調整される。

10

なお、図6の上段では、第1バッファ部12への混合液の供給量が、1本のHPLCカラム14が1回目の成分分離に必要な流量の4倍である場合を示している。

【0082】

〔STEP1：1回目の分離〕

制御部32は、第1切換えバルブ13および第2切換えバルブ15を制御して、第1バッファ部12とHPLCカラム14とを接続するとともに、HPLCカラム14と第2バッファ部16とを接続する。そして、制御部32は、ポンプ11を駆動し、第1バッファ部12に保持されている流体(溶離液42aと液体試料41aとの混合液)の一部を、HPLCカラム14側へ供給する。これにより、第1バッファ部12に保持されている流体がHPLCカラム14に導入される。

20

このとき第1バッファ部12から送出され、HPLCカラム14に供給される流体の液量は、1本のHPLCカラム14が1回目の成分分離に必要な流量である。

【0083】

HPLCカラム14を通過した流体は、第2切換えバルブ15を介して第2バッファ部16に供給され、当該第2バッファ部16で保持される。このとき第2バッファ部16には、上述した第一の実施形態における分離ステップと同様に、HPLCカラム14による溶出時間が短い成分から順に(早く溶出された順に)供給される。

30

第2バッファ部16は、1回目の分離が全て終了するまで、HPLCカラム14を通過する流体を保持する。つまり、図6の中段に示すように、第1バッファ部12からは、1本のHPLCカラム14が1回目の成分分離に必要な流量の流体が送出され、この流体が、HPLCカラム14を経て第2バッファ部16に保持される。

このように、分離ステップにおける流体の経路は、第1バッファ部12から第1切換えバルブ13、HPLCカラム14、第2切換えバルブ15を順に経由して、第2バッファ部16に流入する第1の経路となる。

【0084】

なお、この分離ステップにおいて第2バッファ部16に流入した流体の少なくとも一部が検出器31に流入することを防止するために、第2バッファ部16と検出器31との間に第3切換えバルブを設けてもよい。この場合、第3切換えバルブは、制御部32によって、第2バッファ部16と検出器31とを接続する流路を開閉するように制御される。

40

【0085】

〔STEP2：1回目の回収〕

制御部32は、第1切換えバルブ13および第2切換えバルブ15を制御して、第1バッファ部12と第2バッファ部16とを、バイパス流路24を介して接続する。そして、制御部32は、ポンプ11を駆動し、図6の下段に示すように、第2バッファ部16に保持されている流体を、バイパス流路24を介して第1バッファ部12へ戻す。

このとき第2バッファ部16から送出され、第1バッファ部12に供給される流体の液量

50

は、STEP 1 (1回目の分離ステップ)で第1バッファ部12から第2バッファ部16に供給した液量(1本のHPLCカラム14が1回目の成分分離に必要な流量)である。ここで、上述した第一の実施形態における分離ステップと同様に、第2バッファ部16からは、分離ステップにおいて第2バッファ部16に流入された流体の先頭が後尾となって送出され、第1バッファ部12には、HPLCカラム14による溶出時間が長い成分から順に戻される。

このように、回収ステップにおける流体の経路は、第2バッファ部16から、HPLCカラム14を迂回して第2切換バルブ15、第1切換バルブ13を順に経由して、第1バッファ部12に流入する第2の経路となる。

【0086】

〔STEP 3 : 2回目の分離〕

上記したSTEP 1の手順が繰り返される。なお、このとき第1バッファ部12から送出され、HPLCカラム14に供給される流体の液量は、2回目の分離であるので、1回目の分離ステップで必要であった液量の2倍となる。

【0087】

〔STEP 4 : 2回目の回収〕

上記したSTEP 2の手順が繰り返される。なお、このとき第2バッファ部16から送出され、第1バッファ部12に供給される流体の液量は、STEP 3 (2回目の分離ステップ)で第1バッファ部12から第2バッファ部16に供給した液量である。

【0088】

〔STEP 5 : 3回目の分離〕

上記したSTEP 1の手順が繰り返される。なお、このとき第1バッファ部12から送出され、HPLCカラム14に供給される流体の液量は、3回目の分離であるので、1回目の分離ステップで必要であった液量の3倍となる。

【0089】

〔STEP 6 : 3回目の回収〕

上記したSTEP 2の手順が繰り返される。なお、このとき第2バッファ部16から送出され、第1バッファ部12に供給される流体の液量は、STEP 5 (3回目の分離ステップ)で第1バッファ部12から第2バッファ部16に供給した液量である。

【0090】

〔STEP 7 : 4回目の分離〕

STEP 1、STEP 3、STEP 5と同様の手順で、第1バッファ部12に保持されている流体を、HPLCカラム14側へ供給する。このとき第1バッファ部12から送出され、HPLCカラム14に供給される流体の液量は、4回目の分離であるので、1回目の分離ステップで必要であった液量の4倍となる。

【0091】

本動作例では、4回目の分離をもって最後の分離とする。そのため、HPLCカラム14を通過した流体は、第2切換バルブ15を介して第2バッファ部16に供給され、当該第2バッファ部16から検出器31に供給される。

そして、検出器31において分離成分が検出され、検出部31からの検出データが図5のデータ処理部33により解析され、養液成分の同定や定量が行われる。データ処理部33により分析された分析結果は、制御部32に送出される。

【0092】

検出器31から排出される流体は、排液流路25を介して排液槽43に排出され、排液43aとして保持される。つまり、図7に示すように、第1バッファ部12からは、1回目の分離ステップで必要であった液量の4倍の液量の流体が送出され、この流体が、HPLCカラム14、第2バッファ部16および検出器31を経て排液槽43に排出される。

このように、最後の分離ステップでは、流体は、第1バッファ部12から第2バッファ部16へ主流路23を流れて後、検出器31を通り、排液流路25から排出される。

なお、液体分析システムの流路における残液を排出する場合も、第2バッファ部16を経

10

20

30

40

50

由して排液流路 2 5 を介して排液槽 4 3 に排出される。

【 0 0 9 3 】

以上説明したように、本実施形態の H P L C 装置 1 0 0 A において、検出器 3 1 は、主流路 2 3 およびバイパス流路 2 4 の外に配置されている。具体的には、検出器 3 1 は、第 1 の経路における第 2 バッファ部 1 6 の下流側から流体を排出する排液流路 2 5 上に配置されている。

したがって、流体が第 1 の経路や第 2 の経路を流れている間は、検出器 3 1 による分離成分の検出は行わず、リサイクル分離が終了した後、第 2 バッファ部 1 6 の下流側から流体を排出する際に分離成分の検出を行うことができる。このように、リサイクル分離中は、H P L C カラム 1 4 によって成分分離された流体が検出器 3 1 に導入されないようにすることができる。

10

【 0 0 9 4 】

検出器 3 1 はある程度の容量を有し、検出器 3 1 内部においても流体の拡散は起こり得る。本実施形態のように、リサイクル分離が終了した後に最後に検出器 3 1 に通すことで、検出器 3 1 内部での拡散の影響を小さくすることができ、検出精度を向上させることができる。

【 0 0 9 5 】

( 第三の実施形態 )

次に、本発明における第三の実施形態について説明する。

この第三の実施形態は、上述した第二の実施形態と同様、H P L C カラム 1 4 における分離を複数回行う場合、最後に H P L C カラム 1 4 において分離された成分を検出器 3 1 により検出するようにしたものである。例えば、H P L C カラム 1 4 における分離を 4 回行う場合、検出器 3 1 は 4 回目に H P L C カラム 1 4 によって分離された液体試料 4 1 a の成分のみを検出する。すなわち、3 回目までの分離ステップでは検出器 3 1 による成分検出 ( 測定 ) は行わない。

20

【 0 0 9 6 】

図 8 は、本実施形態における液体分析装置 ( H P L C 装置 ) 1 0 0 B を備える液体分析システムの構成例を示す図である。この図 8 において、図 5 に示す H P L C 装置 1 0 0 A と同一の構成要素については図 5 と同一符号を付し、以下、構成の異なる部分を中心に説明する。

30

本実施形態の H P L C 装置 1 0 0 B において、検出器 3 1 は、排液流路 2 6 における第 2 切換えバルブ 1 5 と排液槽 4 3 との間に設けられている。つまり、第 2 切換えバルブ 1 5 には、第 2 バッファ部 1 6 と検出器 3 1 とがそれぞれ接続されている。

【 0 0 9 7 】

以下、図 9 および図 1 0 を用いて、本実施形態の液体分析システムの動作例について説明する。本動作例では、H P L C カラム 1 4 を用いて液体試料に含まれる各成分を N 回 ( ここでは 4 回 ) 分離し、最後の分離 ( 4 回目の分離 ) の後、H P L C カラム 1 4 を通過した流体を第 2 切換えバルブ 1 5 を介して検出器 3 1 に送出し、検出器 3 1 において分離成分を検出する例を示す。

図 9 の上段は [ S T E P 0 ] の事前準備ステップ、図 9 の中段は [ S T E P 1 ] の 1 回目の分離ステップ、図 9 の下段は [ S T E P 2 ] の 1 回目の回収ステップの動作を示している。本実施形態の液体分析システムの動作において、[ S T E P 0 ] の事前準備ステップから [ S T E P 6 ] の 3 回目の回収ステップまでは、上述した第二の実施形態の液体分析システムの動作と同一であるため、ここでは説明を省略する。

40

【 0 0 9 8 】

なお、分離ステップにおいて第 2 バッファ部 1 6 に流入した流体の少なくとも一部が排液流路 2 5 を介して排液槽 4 3 に流入することを防止するために、第 2 バッファ部 1 6 と排液流路 2 5 との間に第 3 切換えバルブを設けてもよい。この場合、第 3 切換えバルブは、制御部 3 2 によって、第 2 バッファ部 1 6 と排液流路 2 5 とを接続する流路を開閉するように制御される。

50

## 【 0 0 9 9 】

## 〔 S T E P 7 : 4 回 目 の 分 離 〕

S T E P 1、S T E P 3、S T E P 5 と 同 様 の 手 順 で、第 1 バ ッ フ ァ 部 1 2 に 保 持 さ れ て いる 流 体 を、H P L C カ ラ ム 1 4 側 へ 供 給 す る。こ の と き 第 1 バ ッ フ ァ 部 1 2 か ら 送 出 さ れ、H P L C カ ラ ム 1 4 に 供 給 さ れ る 流 体 の 液 量 は、4 回 目 の 分 離 で あ る の で、1 回 目 の 分 離 ス テ ッ プ で 必 要 で あ っ た 液 量 の 4 倍 と な る。

## 【 0 1 0 0 】

本 動 作 例 で は、4 回 目 の 分 離 を も っ て 最 後 の 分 離 と す る。そ の た め、制 御 部 3 2 は、第 2 切 換 え バ ル ブ 1 5 を 制 御 し て、H P L C カ ラ ム 1 4 を 通 過 し た 流 体 を 検 出 部 3 1 に 供 給 す る。

そ し て、検 出 器 3 1 に お い て 分 離 成 分 が 検 出 さ れ、検 出 部 3 1 か ら の 検 出 デ ー タ が 図 8 の デ ー タ 処 理 部 3 3 に よ り 解 析 さ れ、養 液 成 分 の 同 定 や 定 量 が 行 わ れ る。デ ー タ 処 理 部 3 3 に よ り 分 析 さ れ た 分 析 結 果 は、制 御 部 3 2 に 送 出 さ れ る。

## 【 0 1 0 1 】

検 出 器 3 1 か ら 排 出 さ れ る 流 体 は、排 液 流 路 2 6 を 介 し て 排 液 槽 4 3 に 排 出 さ れ、排 液 4 3 a と し て 保 持 さ れ る。つ ま り、図 1 0 に 示 す よ う に、第 1 バ ッ フ ァ 部 1 2 か ら は、1 回 目 の 分 離 ス テ ッ プ で 必 要 で あ っ た 液 量 の 4 倍 の 液 量 の 流 体 が 送 出 さ れ、こ の 流 体 が、H P L C カ ラ ム 1 4 お よ び 検 出 器 3 1 を 経 て 排 液 槽 4 3 に 保 持 さ れ る。

こ の よ う に、最 後 の 分 離 ス テ ッ プ で は、流 体 は、第 1 バ ッ フ ァ 部 1 2 か ら 第 2 切 換 え バ ル ブ 1 5 へ 主 流 路 2 3 を 通 っ て 流 れ た 後、第 2 バ ッ フ ァ 部 1 6 を 通 ら ず に 検 出 器 3 1 を 通 り、排 液 流 路 2 5 か ら 排 出 さ れ る。

な お、液 体 分 析 シ ス テ ム の 流 路 に お け る 残 液 を 排 出 す る 場 合 は、第 2 バ ッ フ ァ 部 1 6 を 経 由 し て 排 液 流 路 2 5 を 介 し て 排 液 槽 4 3 に 排 出 さ れ る。

## 【 0 1 0 2 】

以 上 説 明 し た よ う に、本 実 施 形 態 の H P L C 装 置 1 0 0 B に お い て、検 出 器 3 1 は、第 1 の 経 路 に お け る H P L C カ ラ ム 1 4 と 第 2 バ ッ フ ァ 部 1 6 と の 間 に 設 け ら れ た 第 2 切 換 え バ ル ブ 1 5 を 介 し て 流 体 を 排 出 す る 排 液 流 路 2 6 上 に 配 置 さ れ て いる。

し た が っ て、上 述 し た 第 二 の 実 施 形 態 と 同 様 に、リ サ イ ク ル 分 離 が 終 了 し た 後 に 最 後 に 検 出 器 3 1 に 通 す こ と が で き、検 出 器 3 1 内 部 で の 拡 散 の 影 響 を 小 さ く す る こ と が で き る。

## 【 0 1 0 3 】

さ ら に、本 実 施 形 態 で は、リ サ イ ク ル 分 離 が 終 了 し た 後、H P L C カ ラ ム 1 4 の 下 流 側 で、且 つ 第 2 バ ッ フ ァ 部 1 6 の 上 流 側 か ら 流 体 を 排 出 す る 際 に 分 離 成 分 の 検 出 を 行 う こ と が で き る の で、最 後 に 不 必 要 に 第 2 バ ッ フ ァ 部 1 6 を 通 る こ と が な い。つ ま り、H P L C カ ラ ム 1 4 の 直 後 で 分 離 成 分 を 検 出 す る こ と が で き る た め、第 2 バ ッ フ ァ 部 1 6 内 部 で の 拡 散 の 影 響 を 抑 制 し、検 出 精 度 を よ り 向 上 さ せ る こ と が で き る。

ま た、第 2 バ ッ フ ァ 部 1 6 は、上 述 し た と お り 所 定 の 内 容 量 を 有 す る 管 路 で あ り、当 該 第 2 バ ッ フ ァ 部 1 6 を 通 過 す る 流 体 の 速 度 は 非 常 に 遅 い。本 実 施 形 態 で は、リ サ イ ク ル 分 離 が 終 了 し た 後、第 2 バ ッ フ ァ 部 1 6 を 通 ら ず に 検 出 器 3 1 に よ る 検 出 を 行 う こ と が で き る の で、第 2 バ ッ フ ァ 部 1 6 を 通 っ て か ら 検 出 器 3 1 に よ る 検 出 を 行 う 上 述 し た 第 二 の 実 施 形 態 と 比 較 し て、測 定 時 間 を 大 幅 に 短 縮 す る こ と が で き る。

## 【 0 1 0 4 】

## ( 第 四 の 実 施 形 態 )

次 に、本 発 明 に お け る 第 四 の 実 施 形 態 に つ い て 説 明 す る。

こ の 第 三 の 実 施 形 態 は、上 述 し た 第 二 の 実 施 形 態 お よ び 第 三 の 実 施 形 態 と 同 様、H P L C カ ラ ム 1 4 に お け る 分 離 を 複 数 回 行 う 場 合、最 後 に H P L C カ ラ ム 1 4 に お い て 分 離 さ れ た 成 分 を 検 出 器 3 1 に よ り 検 出 す る よ う に し た も の で あ る。例 え ば、H P L C カ ラ ム 1 4 に お け る 分 離 を 4 回 行 う 場 合、検 出 器 3 1 は 4 回 目 に H P L C カ ラ ム 1 4 に よ っ て 分 離 さ れ た 液 体 試 料 4 1 a の 成 分 の み を 検 出 す る。す な わ ち、3 回 目 ま で の 分 離 ス テ ッ プ で は 検 出 器 3 1 に よ る 成 分 検 出 ( 測 定 ) は 行 わ な い。

## 【 0 1 0 5 】

10

20

30

40

50

図 1 1 は、本実施形態における液体分析装置（HPLC 装置）100C を備える液体分析システムの構成例を示す図である。この図 1 1 において、図 5 に示す HPLC 装置 100A と同一の構成要素については図 5 と同一符号を付し、以下、構成の異なる部分を中心に説明する。

本実施形態の HPLC 装置 100C において、検出器 31 は、検出流路 27 に設けられている。検出流路 27 は、バイパス流路 24 と並列に設けられた第 2 のバイパス流路である。検出流路 27 は、一端（検出器 31 の流体が流入する側の管路）が第 1 切換えバルブ 13 と接続され、他端（検出器 31 の流体が流出する側の管路）が第 2 切換えバルブ 15 と接続されている。

【0106】

以下、図 1 2 および図 1 3 を用いて、本実施形態の液体分析システムの動作例について説明する。本動作例では、HPLC カラム 14 を用いて液体試料に含まれる各成分を N 回（ここでは 4 回）分離する例を示す。

上述した第二の実施形態では、HPLC カラム 14 による最後の分離（4 回目の分離）の後、HPLC カラム 14 を通過した流体を、第 2 切換えバルブ 15 および第 2 バッファ部 16 を介して検出器 31 に送出し、分離成分を検出していた。また、上述した第三の実施形態では、HPLC カラム 14 による最後の分離（4 回目の分離）の後、HPLC カラム 14 を通過した流体を、第 2 切換えバルブ 15 を介して検出器 31 に送出し、分離成分を検出していた。

【0107】

本実施形態では、HPLC カラム 14 による最後の分離（4 回目の分離）の後、HPLC カラム 14 を通過した流体を第 1 バッファ部 12 に一旦戻し、第 1 バッファ部 12 に戻された流体を、第 1 切換えバルブ 13 を介して検出器 31 に送出し、分離成分を検出する。そして、検出器 31 を通過した流体は、第 2 切換えバルブ 15 および第 2 バッファ部 16 を通って、排液流路 25 から排出される。

【0108】

図 1 2 の上段は〔STEP 0〕の事前準備ステップ、図 1 2 の中段は〔STEP 1〕の 1 回目の分離ステップ、図 1 2 の下段は〔STEP 2〕の 1 回目の回収ステップの動作を示している。本実施形態の液体分析システムの動作において、〔STEP 0〕の事前準備ステップから〔STEP 6〕の 3 回目の回収ステップまでは、上述した第二の実施形態の液体分析システムの動作と同一であるため、ここでは説明を省略する。

【0109】

〔STEP 7：4 回目の分離〕

STEP 1、STEP 3、STEP 5 と同様の手順で、第 1 バッファ部 12 に保持されている流体を、HPLC カラム 14 側へ供給する。このとき第 1 バッファ部 12 から送出され、HPLC カラム 14 に供給される流体の液量は、4 回目の分離であるので、1 回目の分離ステップで必要であった液量の 4 倍となる。

HPLC カラム 14 を通過した流体は、第 2 切換えバルブ 15 を介して第 2 バッファ部 16 に供給され、当該第 2 バッファ部 16 で保持される。つまり、図 1 3 の上段に示すように、第 1 バッファ部 12 からは、1 回目の分離ステップで必要であった液量の 4 倍の液量の流体が送出され、この流体が、HPLC カラム 14 を経て第 2 バッファ部 16 に保持される。

【0110】

〔STEP 8：4 回目の回収〕

STEP 2、STEP 4、STEP 6 と同様の手順で、第 2 バッファ部 16 に保持されている流体が、第 1 バッファ部 12 に戻される。なお、このとき第 2 バッファ部 16 から送出され、第 1 バッファ部 12 に供給される流体の液量は、図 1 3 の中段に示すように、STEP 7（4 回目の分離ステップ）で第 1 バッファ部 12 から第 2 バッファ部 16 に供給した液量である。

【0111】

10

20

30

40

50

なお、分離ステップにおいて第2バッファ部16に流入した流体の少なくとも一部が排液流路25を介して排液槽43に流入することを防止するために、第2バッファ部16と排液流路25との間に第3切換バルブを設けてもよい。この場合、第3切換バルブは、制御部32によって、第2バッファ部16と排液流路25とを接続する流路を開閉するように制御される。

#### 【0112】

##### 〔STEP9：検出〕

制御部32は、ポンプ11、第1切換バルブ13、第2切換バルブ15を制御して、第1バッファ部12に保持されている溶離液42aおよび液体試料41aの混合液を、検出器31側（検出流路27）へ供給する。

10

これにより、検出器31において分離成分が検出され、検出部31からの検出データが図11のデータ処理部33により解析され、養液成分の同定や定量が行われる。データ処理部33により分析された分析結果は、制御部32に送出される。

#### 【0113】

検出器31から排出される流体は、第2バッファ部16を通り、排液流路25を介して排液槽43に排出され、排液43aとして保持される。つまり、図13の下段に示すように、第1バッファ部12からは、1回目の分離ステップで必要であった液量の4倍の液量の流体が送出され、この流体が、検出部31および第2バッファ部16を経て排液槽43に保持される。

なお、液体分析システムの流路における残液を排出する場合は、第2バッファ部16を経由して排液流路25を介して排液槽43に排出される。

20

#### 【0114】

以上説明したように、本実施形態のHPLC装置100Cにおいて、検出器31は、HPLCカラム14を迂回して第1切換バルブ13と第2切換バルブ15との間に接続された第2のバイパス流路である検出流路27上に配置されている。

したがって、上述した第二の実施形態や第三の実施形態と同様に、リサイクル分離が終了した後に最後に検出器31に通すことができ、検出器31内部での拡散の影響を小さくすることができる。

#### 【0115】

##### （第四の実施形態の変形例）

30

上記の第四の実施形態においては、HPLCカラム14による最後の分離の後、HPLCカラム14を通過した流体を第1バッファ部12に一旦戻し、第1バッファ部12に戻された流体を検出器31に送出して分離成分を検出する場合について説明した。しかしながら、HPLCカラム14による最後の分離が行われるまでの間に、液体試料の分離成分を検出器31により検出するようにしてもよい。

例えば、HPLCカラム14による2回目の分離後、図14の上段に示すように2回目の回収ステップが行われ、第1バッファ部12に流体が戻された後、HPLCカラム14による3回目の分離の前に検出器31による分離成分の検出を行ってもよい。この場合、図14の上段に示す2回目の回収ステップの後、図14の下段に示す検出ステップ（STEP-A）を介入する。

40

#### 【0116】

##### 〔STEP-A：検出〕

制御部32は、ポンプ11、第1切換バルブ13、第2切換バルブ15を制御して、第1バッファ部12に保持されている溶離液42aおよび液体試料41aの混合液を、検出器31側へ供給する。

これにより、検出器31において分離成分が検出され、検出部31からの検出データが図11のデータ処理部33により解析され、養液成分の同定や定量が行われる。データ処理部33により分析された分析結果は、制御部32に送出される。

#### 【0117】

検出器31から排出された流体は、第2バッファ部16に保持される。なお、このとき第

50

1 バッファ部 1 2 から送出され、検出器 3 1 に供給される流体の液量は、2 回目の分離の後であるので、1 回目の分離ステップで必要であった液量の 2 倍となる（図 1 4 の下段）。

【 0 1 1 8 】

〔 S T E P - B : 回収 〕

S T E P - A（検出ステップ）の後、制御部 3 2 は、ポンプ 1 1、第 1 切換えバルブ 1 3、第 2 切換えバルブ 1 5 を制御して、第 2 バッファ部 1 6 に保持されている溶離液 4 2 a および液体試料 4 1 a の混合液を、再び第 1 バッファ部 1 2 へ戻す。このとき第 2 バッファ部 1 6 から送出され、第 1 バッファ部 1 2 に供給される流体の液量は、S T E P - A（検出ステップ）で第 1 バッファ部 1 2 から第 2 バッファ部 1 6 に供給した液量である（図 1 5 の上段）。

その後、分離ステップを再開する場合には、制御部 3 2 は、図 1 5 の下段に示す〔 S T E P 5 〕の 3 回目の分離ステップを実施する。以降の手順は、上記第四の実施形態と同様である。

【 0 1 1 9 】

このように、任意のタイミングで検出器 3 1 による分離成分の検出を行い、その後、リサイクル分離を再開させることができる。

したがって、例えば、検出器 3 1 による検出結果に応じて、残りのリサイクル分離の回数を決定したり、リサイクル分離を終了したりすることも可能である。つまり、検出器 3 1 による検出結果から成分分離が不十分であると判定した場合には残りのリサイクル分離の回数を増やし、一方、成分分離が十分に行われていると判定した場合にはリサイクル分離の再開は不要であるとしてリサイクル分離を終了するなど、分析結果を見ながら分離回数を変更することができる。

【 0 1 2 0 】

上記の実施形態は、液体試料の成分分析を行うクロマトグラフについてのものであったが、これに限るものではない。本発明の実施形態は、気体試料の成分分析を行うクロマトグラフとしてガスクロマトグラフィー（Gas Chromatography）装置を用いた気体分析システムであってもよい。

図 2 2 は、本発明の実施形態における気体分析装置（G C 装置）1 5 0 を備える気体分析システムの構成例を示す図である。

同図に示す気体分析システムの構成例は、図 1 に示す液体分析システムをガス分析用に再構成したものであり、図 1 と同じ符号のものは同等の構成要素である。

【 0 1 2 1 】

G C 装置 1 5 0 は、ポンプ 1 1 と、第 1 バッファ部 1 2 と、第 1 切換えバルブ 1 3 と、G C カラム 5 4（本発明のカラムに相当）と、第 2 切換えバルブ 1 5 と、第 2 バッファ部 1 6 とを、この順番に備える。また、G C 装置 1 5 0 は、気体試料採取流路 6 1（本発明の試料採取流路に相当）と、キャリアガス流路 6 2（本発明の移動相媒体流路に相当）と、主流路 2 3 と、バイパス流路 2 4 と、排気流路 6 5（本発明の排出流路に相当）と、を備える。さらに、G C 装置 1 5 0 は、検出器 3 1 と、制御部 3 2 と、データ処理部 3 3 と、を備える。

【 0 1 2 2 】

気体試料採取流路 6 1 は、試料槽 4 1 に貯蔵されている気体試料 7 1 a を G C カラム 5 4 に導入するための流路であり、キャリアガス流路 6 2 は、キャリアガス槽 7 2（本発明の移動相媒体槽）に貯蔵されているキャリアガス 7 2 a（本発明の移動相媒体に相当）を G C カラム 5 4 に導入するための流路である。気体試料採取流路 6 1 の一端とキャリアガス流路 6 2 の一端とは、第 1 切換えバルブ 1 3 に接続されている。

【 0 1 2 3 】

主流路 2 3 は、一端側から他端側に向かって、第 1 バッファ部 1 2 と、第 1 切換えバルブ 1 3 と、G C カラム 5 4 と、第 2 切換えバルブ 1 5 と、第 2 バッファ部 1 6 とが介装され、気体試料 7 1 a を含む流体（気体試料 7 1 a とキャリアガス 7 2 a との混合気体）が流れる流路である。ここで、第 1 バッファ部 1 2 および第 2 バッファ部 1 6 は、例えば、所

10

20

30

40

50

定の内容量を有する管路（チューブ）により構成されている。当該管路（チューブ）は、例えばコイル状であってもよい。

【 0 1 2 4 】

バイパス流路 2 4 は、第 1 切換えバルブ 1 3 と第 2 切換えバルブ 1 5 との間に接続された流路である。バイパス流路 2 4 は、G C カラム 5 4 を迂回して、一端が第 1 切換えバルブ 1 3 に、他端が第 2 切換えバルブ 1 5 に接続されている。

排気流路 6 5 は、気体分析システムの流路内の流体を除害するための除害物質 7 3 a を内部に搭載する除害装置 7 3 に排出するための流路である。除害装置 7 3 により除害された流体（気体）は、外部に排出される（大気開放される）。

なお、気体分析システムの流路内の流体が有毒物質を含有しない場合は、当該流体は除害装置 7 3 を介することなく、第 2 バッファ部 1 6 の第 2 切換えバルブ 1 5 と接続されている側とは反対側の端部から外部に排出される（大気開放される）。

10

【 0 1 2 5 】

ポンプ 1 1 は、G C カラム 5 4 に気体試料 7 1 a および / またはキャリアガス 7 2 a を送出するための送出部であり、第 1 切換えバルブ 1 3 および第 1 バッファ部 1 2 を介して G C カラム 5 4 に接続されている。

検出器 3 1 は、主流路 2 3 における G C カラム 5 4 と第 2 切換えバルブ 1 5 との間に設けられている。

G C カラム 5 4 に導入された気体試料 7 1 a は、当該 G C カラム 5 4 の内部に保持された固定相との相互作用によって構成成分毎に分離される。検出器 3 1 は、G C カラム 5 4 において分離された成分を検出し、検出された検出データをデータ処理部 3 3 に送出する。

20

【 0 1 2 6 】

データ処理部 3 3 は、検出部 3 1 によって検出された検出データを分析し、気体試料成分の同定や定量を行う。データ処理部 3 3 は、分析された分析結果を制御部 3 2 に送出する。

制御部 3 2 は、ポンプ 1 1 や第 1 切換えバルブ 1 3、第 2 切換えバルブ 1 5 の動作を制御する。制御部 3 2 は、第 1 切換えバルブ 1 3 および第 2 切換えバルブ 1 5 を切換えることで、主流路 2 3 における第 1 切換えバルブ 1 3 と第 2 切換えバルブ 1 5 との間の流路をバイパス流路 2 4 に切換えることができる。また、制御部 3 2 は、ポンプ 1 1 を制御することで、気体分析システムの流路内を流れる流体の流れ方向を切換えることができる。

さらに、制御部 3 2 は、データ処理部 3 3 により分析された分析結果を受信し、必要に応じて外部に送信したり、不図示のモニタ等に結果を表示したりすることもできる。

30

【 0 1 2 7 】

図 2 2 に示す気体分析システムの構成例は、分析対象が気体となった点以外、基本構成は図 1 に示す液体分析システムの構成例であり、動作例に変更はない。よって、気体分析システムの動作例についての説明は省略する。

また気体分析システムは、上記の液体分析システムの他の構成例（図 5、図 8、図 1 1）と同等の構成を採用してもよい。その場合、動作例も同等となる。

【 符号の説明 】

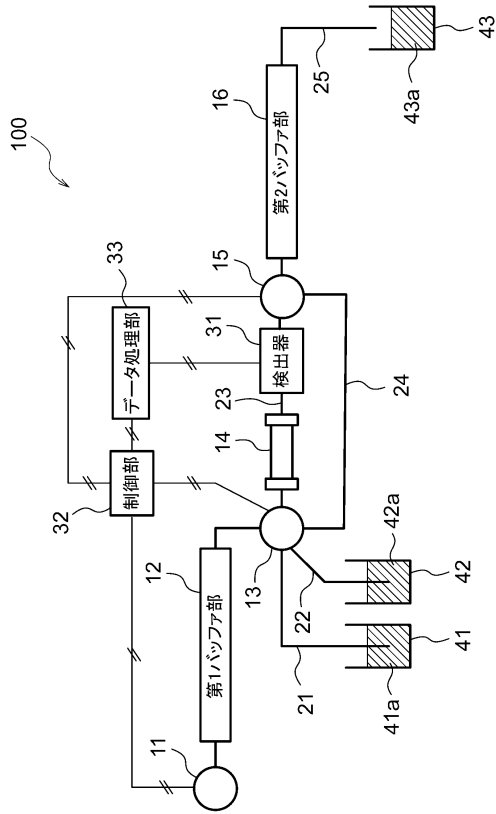
【 0 1 2 8 】

1 0 0 ... 液体分析装置（H P L C 装置）、1 1 ... ポンプ、1 2 ... 第 1 バッファ部、1 3 ... 第 1 切換えバルブ、1 4 ... H P L C カラム、1 5 ... 第 2 切換えバルブ、1 6 ... 第 2 バッファ部、2 1 ... 液体試料採取流路、2 2 ... 溶離液流路、2 3 ... 主流路、2 4 ... バイパス流路、2 5 ... 排液流路、2 6 ... 排液流路、2 7 ... 検出流路（第 2 のバイパス流路）、3 1 ... 検出器、3 2 ... 制御部、3 3 ... データ処理部、4 1 ... 試料槽、4 1 a ... 液体試料、4 2 ... 溶離液槽、4 2 a ... 溶離液、4 3 ... 排液槽、4 3 a ... 排液、1 5 0 ... 気体分析装置（G C 装置）、5 4 ... G C カラム、6 1 ... 気体試料採取流路、6 2 ... キャリアガス流路、6 5 ... 排気流路、7 1 a ... 気体試料、7 2 ... キャリアガス槽、7 2 a ... キャリアガス、7 3 ... 除害装置、7 3 a ... 除害物質

40

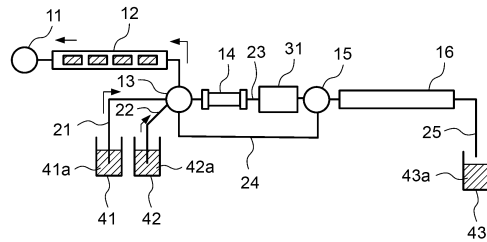
【図面】

【図 1】

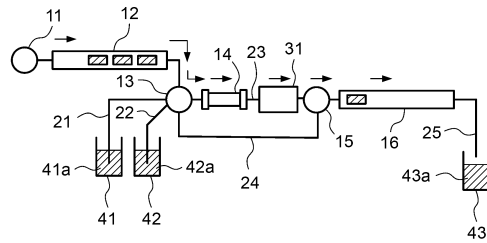


【図 2】

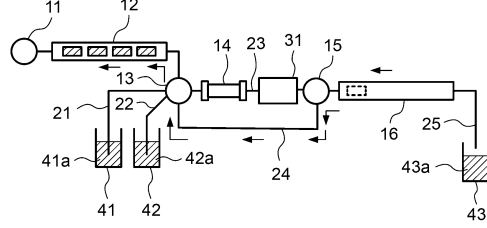
STEP0



STEP1(1回目)

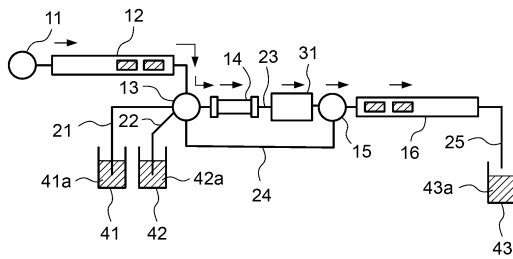


STEP2(1回目)

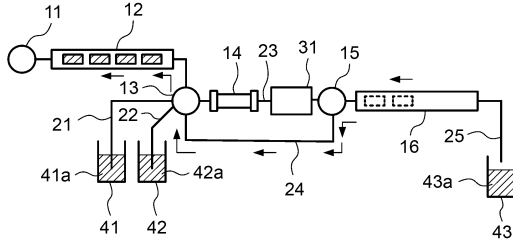


【図 3】

STEP3(2回目)

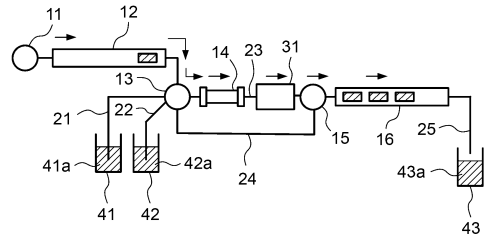


STEP4(2回目)

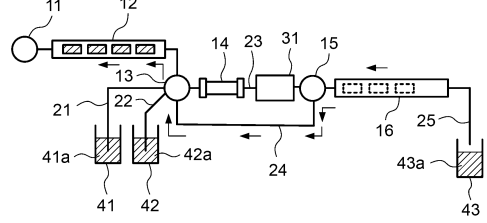


【図 4】

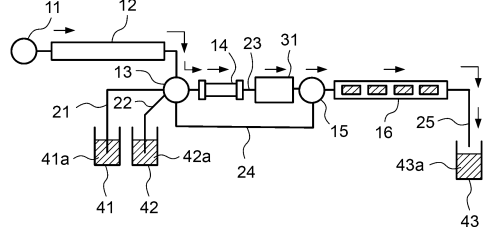
STEP5(3回目)



STEP6(3回目)



STEP7(4回目)



10

20

30

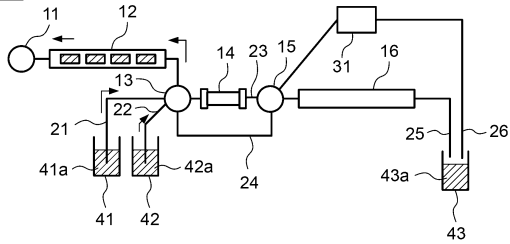
40

50

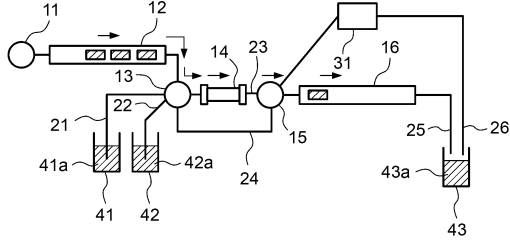


【図9】

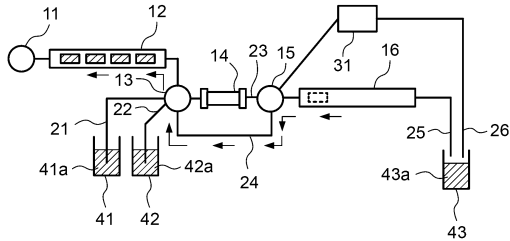
STEP0



STEP1(1回目)

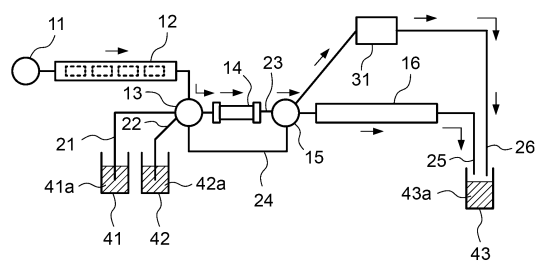


STEP2(1回目)



【図10】

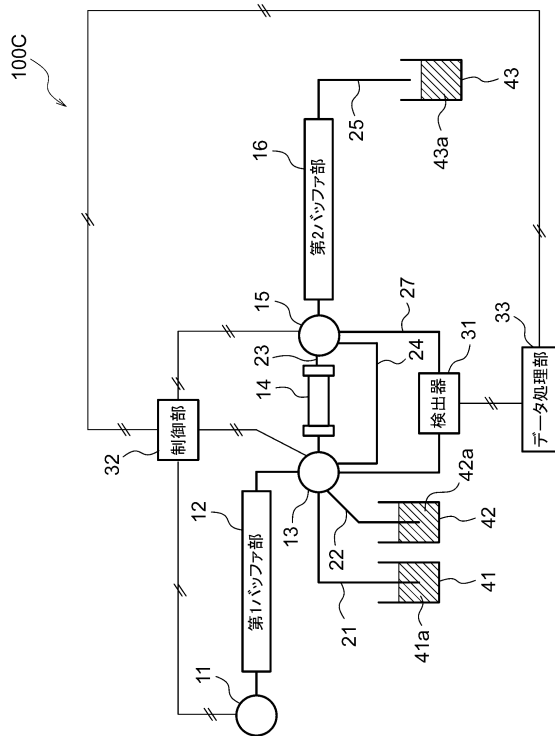
STEP7(4回目)



10

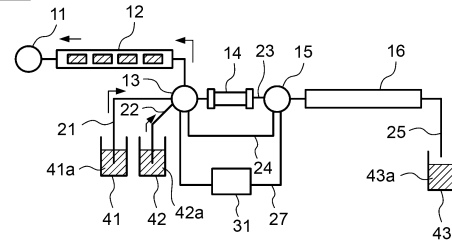
20

【図11】

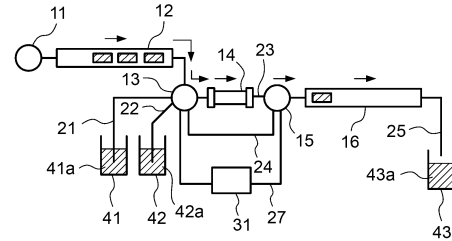


【図12】

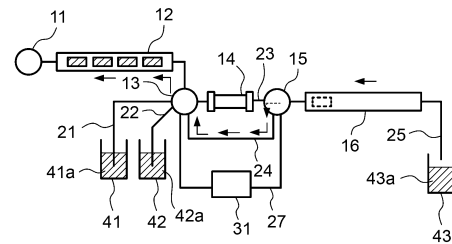
STEP0



STEP1(1回目)



STEP2(1回目)



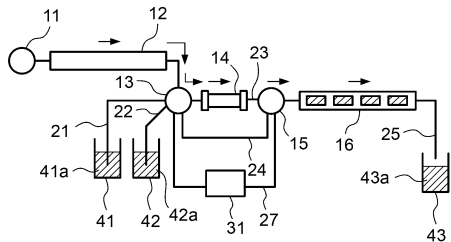
30

40

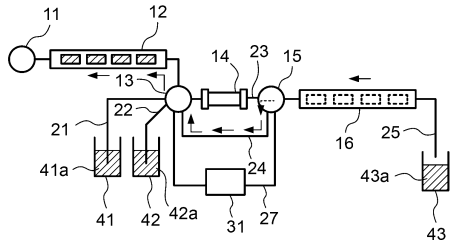
50

【図13】

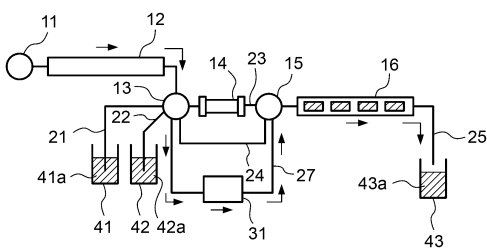
STEP7(4回目)



STEP8(4回目)

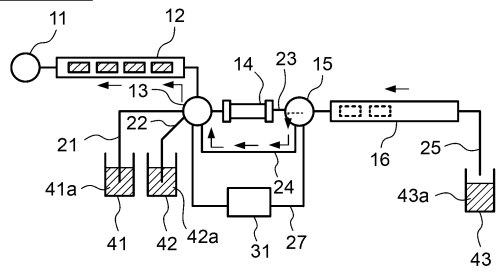


STEP9(検出)

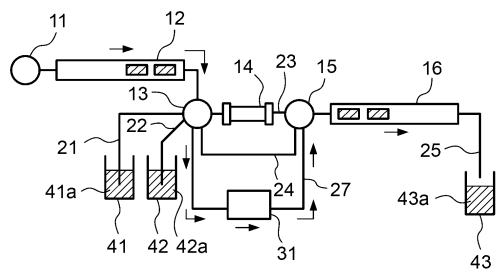


【図14】

STEP4(2回目)



STEP-A

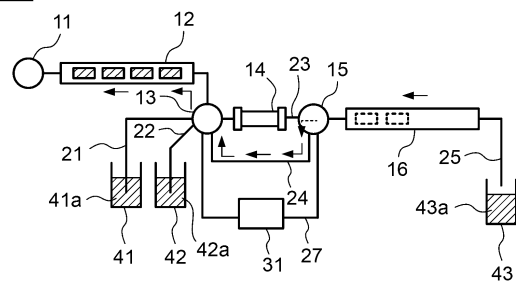


10

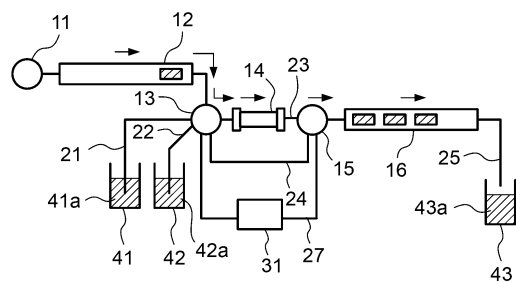
20

【図15】

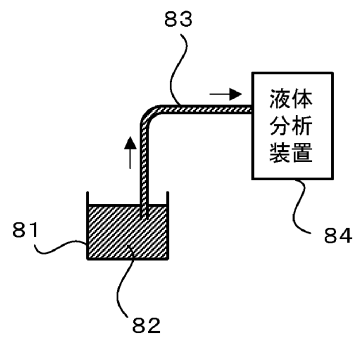
STEP-B



STEP5(3回目)



【図16】

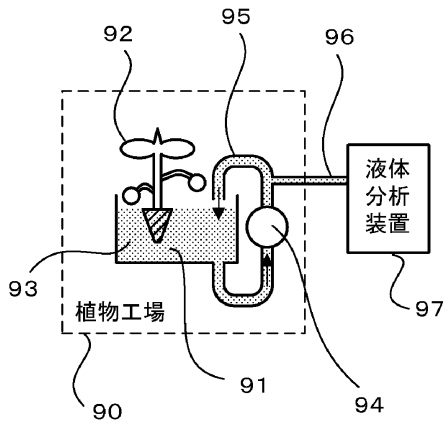


30

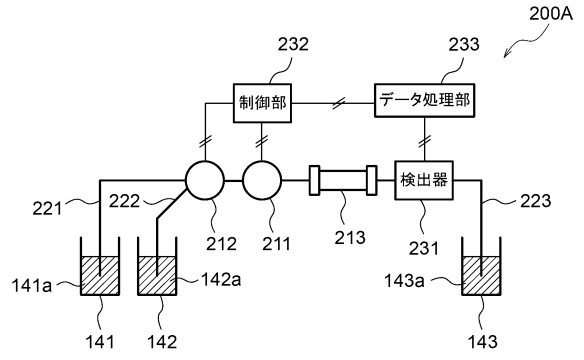
40

50

【図 17】

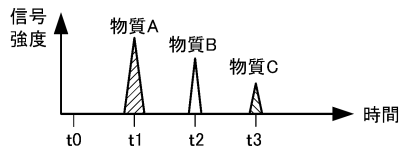


【図 18】

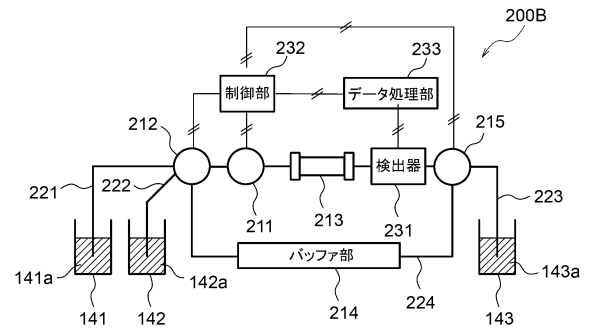


10

【図 19】



【図 20】



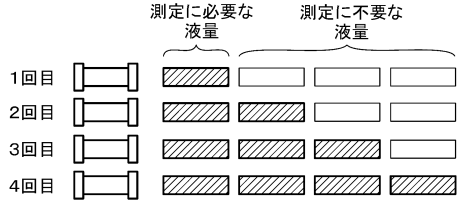
20

30

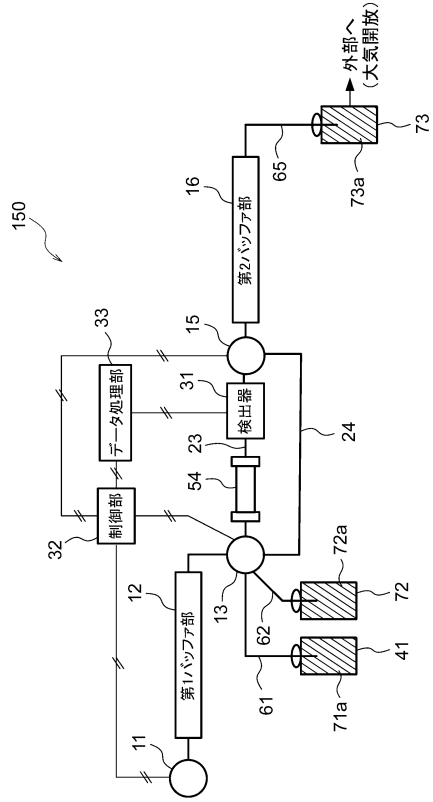
40

50

【図 2 1】



【図 2 2】



10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平7 - 311188 (JP, A)  
特開昭51 - 104893 (JP, A)  
特開2006 - 201039 (JP, A)  
特開2008 - 185558 (JP, A)  
特開2010 - 249588 (JP, A)  
Rey A. Maria et al. , Column switching for difficult cation separations , Journal of Chromatography A , 1997年 , P149-155
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)  
G01N 30/00 - 30/96  
G01N 33/15  
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)