

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5114471号
(P5114471)

(45) 発行日 平成25年1月9日(2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日(2012.10.19)

(51) Int.Cl.		F I	
GO 1 N 30/32	(2006.01)	GO 1 N 30/32	A
GO 1 N 30/20	(2006.01)	GO 1 N 30/20	C
GO 1 N 30/24	(2006.01)	GO 1 N 30/24	E
GO 1 N 30/22	(2006.01)	GO 1 N 30/22	

請求項の数 26 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2009-500623 (P2009-500623)	(73) 特許権者	509131764
(86) (22) 出願日	平成19年3月16日 (2007.3.16)		ウオーターズ・テクノロジーズ・コーポレイション
(65) 公表番号	特表2009-530623 (P2009-530623A)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01757、ミルフオード、メープル・ストリート・34
(43) 公表日	平成21年8月27日 (2009.8.27)	(74) 代理人	100062007
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/064152		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開番号	W02007/109529	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開日	平成19年9月27日 (2007.9.27)		弁理士 小野 誠
審査請求日	平成22年3月10日 (2010.3.10)	(74) 代理人	100140523
(31) 優先権主張番号	60/783,347		弁理士 渡邊 千尋
(32) 優先日	平成18年3月17日 (2006.3.17)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クロマトグラフィシステムにおける圧力および流れの乱れを低減する装置および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

システム圧力を有し、当該システム圧力で溶媒が流れるクロマトグラフィシステムにサンプルを配置する装置であって、

サンプルポート、引き抜きポート、第1ループポート、第2ループポート、カラムポート、および定常流ポートを含む、カラムラインにサンプルを選択的に配置するためのバルブ手段であって、前記バルブ手段が、前記第1ループポートと前記第2ループポートの1つが前記サンプルポートに連絡し、第1ループポートと第2ループポートの残りが前記引き抜きポートに連絡し、前記定常流ポートが前記カラムポートに連絡する第1位置と、前記第1ループポートと前記第2ループポートの少なくとも1つが圧力源に流体連通する第2位置と、前記第1ループポートと前記第2ループポートが前記定常流ポートと前記カラムポートに流体接続する第3位置とを含む複数の位置を有し、前記バルブ手段が、制御手段に信号連絡し、第1信号命令を受け取るとき前記第1位置をとり、第2信号命令を受け取るとき前記第2位置をとり、第3信号命令を受け取るとき前記第3位置をとるバルブ手段と、

前記サンプルポートおよびサンプル源に流体連通し、前記バルブ手段が第2位置をとるとき圧力源に流体連通するサンプル導入ラインであって、前記サンプル導入ラインがサンプルを受け取って前記サンプルを前記バルブ手段中に送り、前記バルブ手段が前記第1位置にあるとき前記第1ループポートと第2ループポートの少なくとも1つを通過して前記バルブ手段に接続されたサンプルループ中に送り、前記バルブ手段が前記第2位置をとると

10

20

き前記サンプルループ中のサンプルを加圧するサンプル導入ラインと、

前記引き抜きポートと減圧源に流体連通して、前記バルブ手段が前記第 1 位置をとるとき、前記サンプル導入ラインを通過してサンプルをバルブ手段および前記サンプルループへ引き抜く引き抜きラインと、

前記第 1 ループポートと前記第 2 ループポートに流体連通して、前記バルブ手段を通過して引き抜かれたサンプルを受け取って前記サンプルを保持し、前記バルブ手段が前記第 2 位置をとるとき前記サンプルを加圧し、前記バルブ手段が第 3 位置をとるとき前記サンプルループが前記定常流ポートと前記カラムポートに連絡して配置するので、前記バルブ手段と前記カラムポートを通して加圧された前記サンプルを放出するサンプルループと、

前記カラムポートに流体連通して、前記サンプルループからサンプルを受け取りサンプルを 1 つ以上のカラムに導くカラムラインと、

溶媒源に連絡して配置するための定常流ポートと、

前記引き抜きラインに流体連通し制御手段に信号連絡する引き抜きポンプであって、前記引き抜きポンプが前記引き抜きラインを減圧して前記第 1 位置における前記サンプル導入ラインにサンプルを引き抜く引き抜きポンプと、

前記バルブ手段に接続された圧力源であって、前記サンプル導入ラインと前記サンプルループの少なくとも 1 つに流体連通して、前記サンプルを加圧下の前記サンプルループに配置する圧力源と、

前記圧力源、前記引き抜きポンプ、前記バルブ手段に信号連絡する制御手段において、前記制御手段が、サンプルが前記サンプル導入で受け取られる前記第 1 位置をとるように前記バルブ手段に命令し、前記制御手段が前記バルブ手段に前記第 2 位置をとるように命令し、前記サンプルがサンプルループ中に受け取られる間、システム圧力の 70 から 100 % に前記サンプルループを加圧するよう前記圧力源に信号を発生し、前記バルブ手段が前記第 3 位置に動き、加圧されたサンプルをシステム圧力で流れる溶媒に導入する際に圧力の乱れを低減する制御手段とを含む、装置。

【請求項 2】

前記サンプルが末尾端部および先端前部を有し、前記サンプルが前記末尾端部および前記先端前部の少なくとも 1 つに少なくとも 1 つの気泡を有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記圧力源が加圧中に前記サンプル導入ラインに流体連通する、請求項 1 に記載の装置

【請求項 4】

前記サンプル導入ラインがサンプルバイアル中に降下する針を有する、請求項 2 および 3 のいずれかに記載の装置。

【請求項 5】

前記針が、サンプルバイアルに連絡する位置と前記圧力源に流体連通する位置との間を可動である、請求項 4 に記載の装置。

【請求項 6】

前記サンプルループが 0.5 から 50 マイクロリットルの範囲の容積を有する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記サンプルが 0.1 から 45 マイクロリットルの容積を有する、請求項 6 に記載の装置。

【請求項 8】

前記サンプルが圧縮前容積と圧縮後容積を有し、前記圧縮後容積が圧縮前容積の 85 から 95 % である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記圧力源が、毎分約 10 から 800 マイクロリットルの流量で容積を変化させることによって前記サンプルループを圧力下に置く、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

クロマトグラフィポンプをさらに含み、前記クロマトグラフィポンプがポンプラインに流体連通する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 1】

カラムをさらに含み、前記カラムが前記カラムラインに流体連通する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 2】

検出器をさらに含み、前記検出器が前記カラムに流体連通する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 3】

前記サンプルが、前記サンプルループ中静止状態で圧力下に置かれる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 1 4】

システム圧力を有し、当該システム圧力で溶媒が流れるクロマトグラフィシステム中にサンプルを配置する方法であって、

バルブ手段、サンプル導入ライン、引き抜きライン、サンプルループ、カラムライン、定常流ライン、引き抜きポンプ、圧力源、制御手段を有する装置を提供するステップを含み、

前記カラムラインに選択的にサンプルを配置するための前記バルブ手段は、サンプルポート、引き抜きポート、第 1 ループポート、第 2 ループポート、カラムポート、定常流ポートを含み、前記バルブ手段は、前記第 1 ループポートと前記第 2 ループポートの 1 つが前記サンプルポートに連絡し、第 1 ループポートと第 2 ループポートの残りが前記引き抜きポートに連絡し、前記一定ポートが前記カラムポートに連絡する第 1 位置と、前記第 1 ループポートと前記第 2 ループポートの少なくとも 1 つが圧力源に流体連通する第 2 位置と、前記第 1 ループポートと前記第 2 ループポートが前記定常流ポートと前記カラムポートに流体接続する第 3 位置とを含む複数の位置を有し、前記バルブ手段は、制御手段に信号連絡し、第 1 信号司令を受け取るとき前記第 1 位置をとり、第 2 信号司令を受け取るとき前記第 2 位置をとり、第 3 信号司令を受け取るとき前記第 3 位置をとり、

前記サンプル導入ラインは前記サンプルポートとサンプル源に流体連通し、前記バルブ手段が第 2 位置をとるとき圧力源に流体連通し、前記サンプル導入ラインが、サンプルを受け取って前記サンプルを前記バルブ手段中に送り、前記バルブ手段が前記第 1 位置にあるとき、前記第 1 ループポートおよび第 2 ループポートの少なくとも 1 つを通過して前記サンプルループ中に送り、前記バルブ手段が前記第 2 位置をとるとき前記サンプルループ中の前記サンプルを加圧し、

前記引き抜きラインは前記引き抜きポートと減圧源に流体連通して、前記バルブ手段が前記第 1 位置をとるとき、前記サンプル導入ラインを通してバルブ手段および前記サンプルループにサンプルを引き抜き、

前記サンプルループは前記第 1 ループポートと前記第 2 ループポートに流体連通して前記バルブ手段を通過して引き抜かれたサンプルを受け取って前記サンプルを保持し、前記バルブ手段が前記第 2 位置をとるとき前記サンプルを加圧し、前記バルブ手段が前記第 3 位置をとるとき前記サンプルループが前記定常流ポートおよび前記カラムポートに連絡して配置するので、加圧された前記サンプルを前記バルブ手段と前記カラムポートを通して放出し、

前記カラムラインは前記カラムポートに流体連通してサンプルを前記サンプルループから受け取って 1 つ以上のカラムにサンプルを導き、

前記定常流ラインは前記定常流ポートに流体連通して溶媒源に連絡して配置し、

前記引き抜きポンプは前記引き抜きラインに流体連通し、制御手段に信号連絡し、前記引き抜きポンプが前記引き抜きラインを減圧してサンプルを前記第 1 位置における前記サンプル導入ラインに引き抜き、

前記圧力源は前記サンプル導入ラインと前記サンプルループの少なくとも 1 つに流体連通して前記サンプルループ中の前記サンプルを圧力下に配置し、

10

20

30

40

50

前記制御手段は前記圧力源、前記引き抜きポンプ、前記バルブ手段に信号連絡し、前記制御手段が、サンプルが前記サンプル導入で受け取られる前記第 1 位置をとるように前記バルブ手段に命令し、前記制御手段が前記バルブ手段に前記第 2 位置をとるように命令し、サンプルがサンプルループ中に受け取られる間、システム圧力の 70 から 100 % に前記サンプルループを加圧するよう前記圧力源に信号を発し、前記バルブ手段が前記第 3 位置に動く際に圧力の乱れを低減し、前記方法が

前記サンプルループ中のサンプルを前記圧力源からシステム圧力の 70 % から 100 % の圧力下に配置して、前記バルブ手段が前記第 3 位置に動き、加圧されたサンプルをシステム圧力で流れる溶媒に導入する際に圧力の乱れを低減するように、前記バルブ手段を前記第 2 の位置をとるよう操作するステップを含む、方法。

10

【請求項 15】

前記サンプルが末尾端部と先端前部を有し、前記サンプルが前記末尾端部と前記先端前部の少なくとも 1 つに少なくとも 1 つの気泡を有する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記圧力源が、加圧中に前記サンプル導入ラインに流体連通する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

前記サンプル導入ラインがサンプルバイアル中に降下する針を有する、請求項 15 および 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】

前記針が、サンプルバイアルに連絡する位置と前記圧力源に流体連通する位置との間を可動である、請求項 17 に記載の方法。

20

【請求項 19】

前記サンプルループが 0.5 から 50 マイクロリットルの範囲の容積を有する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 20】

前記サンプルが 0.1 から 45 マイクロリットルの容積を有する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記サンプルが圧縮前容積と圧縮後容積を有し、前記圧縮後容積が圧縮前容積の 85 から 95 % である、請求項 14 に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記圧力源が毎分約 10 から 800 マイクロリットルの流量で容積を変化させることによって前記サンプルループを圧力下に置く、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 23】

クロマトグラフィポンプをさらに含み、前記クロマトグラフィポンプがポンプラインに流体連通する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 24】

カラムをさらに含み、前記カラムが前記カラムラインに流体連通する、請求項 14 に記載の方法。

40

【請求項 25】

検出器をさらに含み、前記検出器が前記カラムに流体連通する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 26】

前記サンプルが静止状態の前記サンプルループ中で圧力下に置かれる、請求項 14 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2006年3月17日出願の米国仮出願番号第60/783,347号の一

50

部継続出願であって優先権を主張するものであり、その内容全体は参照により組み入れられている。

【0002】

本発明は、クロマトグラフィを行う機器に関する。

【背景技術】

【0003】

本発明の実施形態は、流体導管中の圧力および流れの乱れを低減する装置および方法に関する。本明細書中に用いられる用語「圧力および流れの乱れ」は、導管中の流体の動きの急激な変化または導管中の流体の圧力の急激な変化を指す。これらの流れおよび圧力の乱れは、「サンプルの一体性」を損なう。本明細書に用いられる用語「サンプルの一体性」は、サンプルの望ましい組成物を指す。サンプルの境界が鮮明さまたは明瞭さを欠くようになる。

10

【0004】

本発明の態様は、クロマトグラフィの分野に特に有用である。クロマトグラフィは、溶液が固定材料または固定相中を動く際に、溶液中の組成物（溶質）が互いに分離される化学プロセスである。組成物は、各組成物が固定相に対して有する異なる親和性に基づいて互いに分離する。溶液は液体、気体、超臨界流体またはその混合物など任意の流体を含むことができる。

【0005】

クロマトグラフィは、サンプル中に保持される組成物の識別および定量化に用いられる。用語「サンプル」は、本明細書において分析が望まれる任意の材料を指す。

20

【0006】

高性能液体クロマトグラフィまたはHPLCは、圧力下で行われるクロマトグラフィの一形態である。固定相は、カラム中に保持される。典型的なHPLC機器はポンプ、導管、サンプル注入器、1つ以上のカラムおよび検出器を含むことができる。溶液は、導管を通してサンプル注入器にポンプ送達される。サンプルは、サンプル注入器で導管中の溶液に加えられ、カラムへ送られて固定相を通る。溶液中の組成物はそれらがカラム中の固定媒体を通過する際に分離する。分離した組成物は、カラム下流の検出器によって検出される。

【0007】

典型的なHPLC機器は、平方インチあたり5,000ポンド(P.S.I.)を超えるシステム圧力で動作することができる。用語「システム圧力」は、カラムが動作する圧力を指す。最近、15,000P.S.I.で動作可能な機器が市場に紹介された。用語HPLCは液体を指すが、本発明の目的のHPLCの原理は、気体または超臨界液体にも同様に適合する。したがって、本明細書はHPLCの用語を、5,000P.S.I.の圧力および15,000P.S.I.以上の超高压力までの圧力で動作する液体、気体、または超臨界液体クロマトグラフィを指すために用いる。

30

【0008】

本明細書に用いられる用語「導管」はパイプ、管、毛细管、マイクロ流体チャネル等を指す。

40

【0009】

用語「バルブ」は、流体を制御、偏向、制限または停止する手段を指す。用語「バルブ手段」は、機器の異なる要素に連絡するための1つ以上のバルブまたは導管の動きを意味する。例えば、制限することなく、サンプル注入器にはしばしばサンプルを収容するバイアルに流体連通して配置され、異なるバイアル、溶液、および他の機器ステーションに動くことのできる針が設けられる。用語「サンプル注入器」は、サンプルを保持する導管の一部をカラム上流の導管に流体連通させるために用いられるバルブおよび導管の一形態を指す。サンプル注入器は通常マルチポートバルブおよびサンプルを保持するための導管のループ、およびサンプルを吸引するための針と注射器ポンプを含む。

【0010】

50

用語「カラム」は、クロマトグラフィ性分離を行うためのカラム、カートリッジ、毛細管等を指す。カラムには典型的に固定相が充填または装填される。この固定相は、粒子状またはビーズ状、または多孔質性モノリス、または実質的に不活性材料とすることができる。また、本発明の目的のための用語「カラム」は、固定相が充填または装填されず毛細管の内壁の表面積が分離をもたらすことに依存する毛細管を指す。

【0011】

クロマトグラフィに用いられる溶液は、多くの形態をとることができ、溶液の組成物が分離の過程で変化するのは通常のことである。例えば、固定相に保持されたサンプルの成分を放出することがしばしば望まれる。固定相を流れる溶液の組成物を変化させることによって、サンプルの成分を放出することができる。サンプルの成分が再現性よく放出されるように、混合物の組成物を制御することが望ましい。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

流れが妨害されまたは、流体が圧力の乱れを受けるので、導管中の流体サンプルの一体性を維持することは困難である。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明の実施形態は、システム圧力を有するクロマトグラフィシステム中にサンプルを配置する方法および装置に関する。本発明の装置に関する一実施形態は、バルブ手段、サンプル導入ライン、引き抜きライン、サンプルループ、カラムライン、定常流ライン、引き抜きポンプ、圧力源、制御手段を含む。

20

【0014】

バルブ手段は、サンプルを選択的にカラムラインに配置するためのものである。バルブ手段はサンプルポート、引き抜きポート、第1ループポート、第2ループポート、カラムポート、定常流ポートを含む。バルブ手段は、第1位置、第2位置、第3位置の複数の位置を有する。第1位置において、第1ループポートと第2ループポートの1つがサンプルポートに連絡し、第1ループポートと第2ループポートの残りが引き抜きポートに連絡する。第1位置において、定常流ポートはカラムポートに連絡する。第2位置において、第1ループポートと第2ループポートの少なくとも1つは圧力源に連絡する。第3位置において、第1ループポートとこの第2ループポートは定常流ポートとカラムポートに流体連通する。バルブ手段は、制御手段に信号連絡し、第1信号司令を受け取るとき第1位置をとり、第2信号司令を受け取るとき第2位置をとり、第3信号司令を受け取るとき第3位置をとる。

30

【0015】

サンプル導入ラインは、サンプルポートとサンプル源に流体連通し、バルブ手段が第2位置をとるとき圧力源に流体連通する。サンプル導入ラインは、バルブ手段が第1位置にあるとき、サンプルを受け取り、そのサンプルをバルブ手段に送り、第1サンプルポートと第2サンプルポートの少なくとも1つを通してサンプルループ中に送るためである。サンプル導入ラインは、バルブ手段が第2位置をとるときサンプルループ中のサンプルを加圧する。

40

【0016】

引き抜きラインは、引き抜きポートと減圧源に流体連通し、バルブ手段が第1位置をとるとき、サンプル導入ラインを通してバルブ手段とサンプルループ中にサンプルを引き抜く。サンプルループは、バルブ手段を通して引き抜かれたサンプルを受け取って保持するための第1サンプルポートと第2サンプルポートに流体連通する。バルブ手段が第2位置をとるとき、サンプルを加圧する。バルブ手段が第3位置をとるとき、サンプルループは定常流ポートおよびカラムポートに連絡して配置されるので、サンプルをバルブ手段およびカラムポートを通して放出する。

【0017】

50

カラムラインは、サンプルループからサンプルを受け取って1つ以上のカラムにサンプルを導くためのカラムポートに流体連通する。定常流ラインは溶媒源に連絡して配置するためである。

【0018】

引き抜きポンプは、引き抜きラインに流体連通し制御手段に信号連絡する。引き抜きポンプは、バルブ手段が第1位置にあるとき引き抜きラインを減圧してサンプルをサンプル導入ラインに引き抜く。圧力源は、サンプルループに保持されたサンプルを圧力下に置くためにサンプル導入ラインとサンプルループの少なくとも1つに流体連通する。

【0019】

制御手段は圧力源、引き抜きポンプ、バルブ手段に信号連絡する。制御手段は、第1司令信号をバルブ手段に発行することによって、サンプルがサンプル導入ラインに受け取られる第1位置をとることを命令する。制御手段は、第2位置をとるように第2司令信号をバルブ手段に発行し、サンプルがサンプルループ中に受け取られる間、システム圧力の70から100%にサンプルループを加圧するよう圧力源に信号を発生し、バルブ手段が第3位置に動く際に圧力の乱れを低減する。

10

【0020】

本装置の実施形態は、サンプルを画定するための気泡が配置される、末尾端部と先導前部を有するサンプル中の流れと圧力の乱れを低減するのに特に有用である。気泡は、圧力が調和せずに圧力と流れの乱れに寄与するとき、流体が容積を変化することを可能にする。

20

【0021】

用語「制御手段」は、コンピュータ処理ユニット(CPU)、マイクロプロセッサ、メインフレームコンピュータ、およびパーソナルコンピュータを指す。コンピュータおよびCPUは装置中に一体化することができ、またはネットワーク経由で通信することができる。本明細書に用いられる用語「信号連絡」はワイヤによる電磁通信、または無線波、光等を指す。対照的に、用語「流体連通」は互いに配管されていること、または流体交換可能であることを指す。

【0022】

圧力源は、加圧中サンプル導入ラインまたはサンプルループに流体連通して配置される。圧力源はポンプまたは圧縮流体の源を含むことができる。圧力源の一実施形態は、圧力源に流体連通するバルブである。圧力源のさらに他の実施形態は圧力源に連絡して配置することの可能な針を有するサンプル導入ラインである。針は、サンプルバイアル中に降下するために用いられ、そのような針が流体連通して配置されている圧力源にロボット制御で動く。

30

【0023】

したがって、針は2つの位置を有する。1つの位置において、針はサンプルバイアル中に置かれ、引き抜きポンプがサンプル導入ラインを減圧するとき、サンプルはそのようなラインおよびサンプルループまで引き抜かれる。第2位置において、針はサンプルループ中のサンプルおよび流体を加圧する圧力源に流体連通して配置される。本発明の実施形態は、静止状態下でこのサンプルループ中のサンプルを圧力下に置くことが好ましい。

40

【0024】

好ましいサンプルループは、0.5マイクロリットルから50マイクロリットルの範囲の容積を有する。好ましいサンプルは、0.1から45マイクロリットルの容積を有する。サンプルは、加圧の前の圧縮前容積および加圧後の圧縮後容積を有する。好ましい圧縮後容積は圧縮前容積の85から95%である。

【0025】

好ましい圧力源は、毎分約10から800マイクロリットルの流量で容積を変化させる注射器ポンプなどのポンプを含む。

【0026】

本発明の一実施形態は、ポンプラインを経由してクロマトグラフィポンプに連絡して配

50

置するサンプル注入器の性質を持つ。本発明のさらに他の実施形態には、一体化されたクロマトグラフィシステムの一部としてポンプが組み入れられる。

【0027】

本発明の実施形態は、カラムと一緒に用いられる。カラムはカラムラインに流体連通して配置される。本発明の一実施形態は、検出器をさらに含む。検出器は、カラムに流体連通する。本明細書に用いられる用語「検出器」は、吸収検出器、蛍光検出器、光散乱検出器、光屈折検出器などの光学検出器、電磁気検出器、質量分析計等の質量検出器を指す。

【0028】

本発明のさらに他の実施形態は、システム圧力を有するクロマトグラフィシステムにサンプルを配置する方法を特徴とし、前述のように、バルブ手段、サンプル導入ライン、引き抜きライン、サンプルループ、カラムライン、定常流ライン、引き抜きポンプ、圧力源、制御手段を有する装置を提供するステップと、圧力の乱れを低減するためにサンプルループ中のサンプルをこの圧力源からシステム圧力の70%から100%の圧力の下に置いて装置を動作するステップとを含む。

【0029】

したがって、本発明の実施形態は、特に圧力と流れの乱れに敏感な検出器によってサンプルの一体性を維持し、クロマトグラフィの結果を改善することに関する。これらのおよび他の特徴および利点は、当業者であれば、以下に概略が示される図を観察し、以下の本発明の詳細な説明を読み取ることによって明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

本発明の実施形態が他のシステムにおいて同様に用途を有することを理解した上で、システム圧力を有するクロマトグラフィシステムにサンプルを配置する方法および装置として本発明の実施形態を詳細に説明する。以下の説明は、好ましい実施形態であり、本明細書の教示から逸脱することなく、個々の必要および要望に応じて修正および変更を加えることができる。

【0031】

数字11で全体が表わされるクロマトグラフィシステムが図1に示される。クロマトグラフィシステムは、ポンプ13、サンプル注入器15、カラム17および検出器19、制御手段21の主要要素を含む。ポンプ13、サンプル注入器15、検出器19はそれぞれ導管23a、23b、23cによって流体連通する。制御手段21はワイヤ25a、25b、25cによってポンプ13、サンプル注入器15、検出器19に信号連絡する。当業者であれば、ワイヤ25a、25b、25cがネットワークまたは束状の性質を持つ1つ以上のワイヤを表すことを理解するであろう。また、制御手段21はカラム17に信号連絡することができるが、ワイヤは簡略化と明瞭さのため図示されない。

【0032】

ワイヤ25a、25b、25c、および本明細書に参照される全てのワイヤは必ず通信を表す。そのようなワイヤ25a、25b、25cは赤外線および無線伝送による無線通信、光ファイバーケーブルによる光通信、および他の情報伝送手段を表す。

【0033】

制御手段21はコンピュータ、CPU、マイクロプロセッサ、メインフレームコンピュータ、またはパーソナルコンピュータである。そのようなコンピュータは当技術分野に周知であり、Apple社(クパチノ、カリフォルニア州、米国)またはDell社(ラウンドロック、テキサス州、米国)などの多くの供給者から入手可能である。CPUおよびマイクロプロセッサは、Intel社(サンタクララ、カリフォルニア州、米国)、AMD社(サニーベイル、カリフォルニア州、米国)およびFreescale(オースチン、テキサス州、米国)を含む多くの供給者から入手可能である。

【0034】

制御手段21はソフトウェアまたはファームウェアによって動作する。クロマトグラフィの実行およびクロマトグラフィ機器の制御用ソフトウェアは、Waters社(ミルフ

10

20

30

40

50

オード、マサチューセッツ州、米国)製のEMPOWER(商標)ソフトウェア、またはAgilent社(ワルドブロン、独国)製のCHEMSTATION(登録商標)ソフトウェアなど、いくつかの供給者から入手可能である。

【0035】

ポンプ13は、Waters社(ミルフォード、マサチューセッツ州、米国)から入手可能なALLIANCE(商標)シリーズポンプ、およびACQUITYシリーズポンプ、またはAgilent社(ワルドブロン、独国)から入手可能な1100(商標)シリーズポンプなど、いくつかの供給者から入手可能なクロマトグラフィポンプである。

【0036】

カラム17はクロマトグラフィカラム、カラムカートリッジ、または当技術分野で知られている毛細管である。そのようなカラムは、Waters社(ミルフォード、マサチューセッツ州、米国)およびPhenomenex(トランス、カリフォルニア州、米国)などの多くの供給者から入手可能である。本発明の実施形態は、毛細管、小さなカラム、およびマイクロ流体機器を用いる小型クロマトグラフィのための特別の用途を有する。

10

【0037】

検出器19は、光学、電気化学的または質量式の分析検出器である。典型的な光学検出器は、吸収検出器、Raman検出器、蛍光または化学蛍光検出器、光散乱検出器等を含む。典型的な質量式検出器は、質量分析計である。そのような検出器の全ては、Waters社(ミルフォード、マサチューセッツ州、米国)、Agilent社(ワルドブロン、独国)、Thermo Electron社(ワルサム、マサチューセッツ州、米国)を含むいくつかの供給者から入手可能である。

20

【0038】

サンプル注入器15は、当技術分野に知られているサンプル処理機器であり、Waters社(ミルフォード、マサチューセッツ州、米国)、Agilent社(ワルドブロン、独国)、Thermo Electron社(ワルサム、マサチューセッツ州、米国)を含むいくつかの供給者から入手可能である。本発明の実施形態は、図1に示したサンプル注入器15などのサンプル注入器の備える特徴を共有し、本明細書は、以下の議論におけるそのような実施形態においても数字15で表示する。当業者であれば、クロマトグラフィシステム11のいくつかの部品が、分離したモジュールまたは部品ではなく組み合わせて単一の機器に一体化することができることを理解するであろう。

30

【0039】

本発明の特徴を用いるサンプル注入装置15は、ポンプ13、カラム17、検出器19および制御手段21の主要要素と一緒に図2に示される。ポンプ13、サンプル注入器15、カラム17および検出器19はそれぞれ導管23a、23b、23cによって流体連通する。制御手段21はワイヤ25a、25cによってポンプ13および検出器19に信号連絡し、ワイヤ25b'、25b''、25b'''によってサンプル注入器15に信号連絡し、その目的は後に詳細を説明する。

【0040】

サンプル注入装置15は、バルブ手段29a、29b、55'、サンプル導入ライン31、引き抜きライン33、サンプルループ35、前に23bとして表示したカラムライン、前に23aとして表示した定常流ライン、引き抜きポンプ35、圧力源37の主要要素を含む。

40

【0041】

バルブ手段29a、29b、55'は、サンプルを選択的にカラムライン23bに配置するためである。バルブ手段29a、29b、55'は、第1バルブ29aおよび第2バルブ29b、または全体的に数字55'で表わされる針位置手段から構成され、これは後に詳細を説明する。

【0042】

第1バルブ29aは、マルチポートバルブの性質を持ち、その中の6個が図示される。そのようなマルチポートバルブはValco(ヒューストン、テキサス州、米国)および

50

Rheodyne (ローナートパーク、カリフォルニア州、米国) などいくつかの供給者から入手可能である。

【0043】

第1バルブ29aは、サンプルポート41、引き抜きポート43、第1ループポート45、第2ループポート47、カラムポート49、および定常流ポート51を有する。第1バルブ29aは、第1位置および第3位置を含む複数の位置を有する。第2位置は、第2バルブ29bおよび針位置手段55'に関して説明される。

【0044】

サンプル導入ライン31は、サンプルを受け取り、サンプルをバルブ手段29a、29b、55'に送り、第1バルブ29aが第1位置にあるとき、第1サンプルポート45および第2サンプルポート47の少なくとも1つを通り、サンプルループ35中に送るためのものである。サンプル導入ライン31は、第2バルブ29bが第2位置をとるとき、サンプルループ35中のサンプルを加圧する。

10

【0045】

引き抜きライン33は、引き抜きポート43と減圧源35に流体連通して、バルブ手段が第1位置をとるとき、サンプルをサンプル導入ライン31を通過してバルブ手段29aと29b中に引き抜き、サンプルループ35に引き抜く。

【0046】

減圧源35は、適切なバルブ(図示せず)を備える真空ライン(図示せず)、または図示したように引き抜きポンプであってもよい。引き抜きポンプ35は、注射器ポンプであり、引き抜きライン33に流体連通する。引き抜きポンプ35または真空源(図示せず)に接続された適切なバルブは制御手段21に信号連絡する。引き抜きポンプ35は、引き抜きライン33を減圧して、第1バルブ20aが第1位置にあるときサンプルをサンプル導入ライン31に引き抜く。

20

【0047】

サンプルループ35は、バルブ手段29aと29bを通過して引き抜かれたサンプルを受け取るための第1サンプルポート45および第2サンプルポート47に流体連通し、サンプルを保持する。サンプルループ35は、約0.5から50マイクロリットルの容積を有する。次に図3を見ると、サンプルループ35は、サンプル61を含んで図示される。サンプル61は、サンプルループ中に先端前部63および末尾端部65を有して引き抜かれる。前部気泡67および後部気泡69はサンプル65を溶媒または先行もしくは後続のサンプル71aおよび71bから分離する。サンプル65は、0.01から45マイクロリットルの容積を有する。

30

【0048】

前部気泡67および後部気泡69は、サンプルの一体性と隔離を維持する。しかし、前部気泡67および後部気泡69は、0.1から3.0マイクロリットルの容積を有して比較的低下下のサンプルループ35中に置かれる。前部気泡67および後部気泡69の気体の性質は、気泡を圧縮可能にする。突然の圧力増加は、前部気泡67と後部気泡69の突然の圧縮を招き、溶媒または先行もしくは後続のサンプルを新しい圧縮位置73aおよび73bに内側に動かす。この突然の圧力増加は、図2で最善に見ることができるよう、第1バルブ29aが第3位置をとるときに起きる。第3位置において、サンプルループ35は定常流ポート51に連絡して配置するので、サンプル61は第1バルブ29aを通過、カラムポート49を通過して放出される。定常流ポート51は、ポンプ13に連絡し15,000PSI以上の圧力を有する。

40

【0049】

サンプルループ35中の突然の圧力増加は、圧力と流れの乱れを招き、サンプルの一体性およびカラム17および検出器19などの下流部品に悪影響を及ぼすことがある。また、圧力および流れの乱れは、クロマトグラフィ結果の変動の原因である。

【0050】

圧力源37は、サンプル導入ライン31とサンプルループ35の少なくとも1つに流体

50

連通し、サンプルループ 3 5 中に保持されたサンプルを第 2 バルブまたは針運動手段 2 9 b を経由して圧力下に置く。バルブ手段 2 9 a および 2 9 b が第 2 位置をとるとき、サンプルは加圧される。この加圧は、前部気泡 6 7 および後部気泡 6 9 の容積の突然の変化を避けるために上昇するのが好ましい。上昇は、1 から 9 0 秒の極めて短時間とすることができる。この溶媒または先行もしくは後続のサンプルが新しい圧縮位置 7 3 a および 7 3 b へ内側に制御されて動くことは、サンプルの一体性を維持する。図示したように、圧力源 3 7 は注射器ポンプであるが、他のポンプまたは圧縮された流体の源であってもよい。ポンプ 1 3 およびカラム 1 7 が、圧力源 3 7 によって得ることのできる圧力より高い動作圧力を有する場合、制御手段 2 1 は、圧力源 3 7 に応じて動作圧力を低下させるようポンプ送達を減少させる命令をポンプ 1 3 に送る。

10

【 0 0 5 1 】

カラムライン 2 3 b はカラムポート 4 9 に流体連通し、サンプルをサンプルループ 3 5 から受け取り、サンプルを 1 つ以上のカラム 1 7 へ導く。カラム 1 7 は、ライン 2 3 c を経由して検出器 1 9 に流体連通する。

【 0 0 5 2 】

定常流ライン 2 3 a は、適切な溶媒貯蔵器（図示せず）を備えるポンプ 1 3 などの溶媒源に連絡して配置される。ポンプ 1 3 は、1 5 , 0 0 0 P S I またはそれを超える動作圧力を有する。定常流ラインは制御手段 2 1 に連絡する圧力検出器 7 7 を有するのが好ましい。サンプルループ 3 5 は、制御手段に連絡する圧力検出器 7 9 を有し、制御手段 2 1 が値を比較し圧力源 3 7 を動作圧力に調和するように制御できることが好ましい。別の方法では、サンプル 6 1 がサンプルループ 3 5 中で静止状態に保持されるとき、制御手段 2 1 は、容積または圧力に基づいて、サンプルループ 3 5 の圧力をポンプ 1 3 の動作圧力の 7 5 から 1 2 5 % に上昇させる予め定めた値に設定することができる。例えば、圧縮後容積は、圧縮前容積の 8 5 から 9 5 % であることが好ましい。

20

【 0 0 5 3 】

ここでバルブ手段 2 9 a、2 9 b、5 5 '、第 1 バルブ 2 9 a に戻って、第 1 位置において、第 1 ループポート 4 5 と第 2 ループポート 4 7 の 1 つがサンプルポート 4 1 に流体連通し、第 1 ループポート 4 5 と第 2 ループポート 4 7 の残りが引き抜きポート 4 3 に流体連通する。第 1 位置において、定常流ポート 5 1 はカラムポート 4 9 に連絡する。

【 0 0 5 4 】

第 2 バルブ 2 9 b および / または針配置手段 5 5 ' は、第 2 位置をとることが可能である。第 2 位置において、第 1 ループポート 4 5 と第 2 ループポート 4 7 の少なくとも 1 つは、圧力源、注射器ポンプ 3 7 または 3 7 ' に流体連通する。

30

【 0 0 5 5 】

第 3 位置において、第 1 ループポート 4 5 と第 2 ループポート 4 7 は、定常流ポート 5 1 とカラムポート 4 9 に流体連通する。バルブ手段 2 9 a と 2 9 b は、制御手段 2 1 に信号連絡する。バルブ手段 2 9 a と 2 9 b は、第 1 信号を受け取るとき第 1 位置をとり、第 2 信号命令を受け取るとき第 2 位置をとり、第 3 信号命令を受け取るとき第 3 位置をとる。命令信号と述べたが、当業者であれば、命令信号は動作を実行する一連の命令を含むことができることを理解するであろう。

40

【 0 0 5 6 】

サンプル導入ライン 3 1 は、サンプルポート 4 1 とサンプル源に流体連通する。サンプル源は、いくつかの形態を取ることができる。典型的に、図 2 に示すように、サンプル源は針 5 5 である。針 5 5 は、制御手段 2 1 によってロボット制御で制御される。針 5 5 は、サンプルが引き抜かれるサンプルバイアル 5 7 中に降ろされる。典型的に、サンプル注入器装置 1 5 は、複数のバイアル 5 7 を有し、針 5 5 はバイアルからバイアルへ動くであろう。

【 0 0 5 7 】

図 2 に示したように、第 2 バルブは数字 2 9 b で表示される標識を付けられる。第 2 バルブ 2 9 b は 2 つの位置を有し、1 つはサンプル受容ライン 3 1 がサンプルに連絡する位

50

置であり、第 2 位置はバルブが前述の第 2 位置をとる位置である。

【 0 0 5 8 】

別の方法では、針 5 5 は点ラインで示したようにサンプル導入ライン 3 1 をそのような針 5 5 が流体連通する圧力源 3 7 へロボット制御で偏向させるバルブとして用いることができる。したがって、針 5 5 は、2 つの位置を有する。1 つの位置において、針 5 5 はサンプルバイアル 5 7 に配置され、引き抜きポンプ 3 5 がサンプル導入ライン 3 1 を減圧するとき、サンプルはそのようなライン中に引き抜かれる。第 2 位置において、ここで第 2 位置を示す数字 5 5 ' で表示される針は、圧力源の注射器ポンプ 3 7 ' に流体連通し、サンプルループ 3 5 中のサンプルおよび流体を加圧する。

【 0 0 5 9 】

制御手段 2 1 は圧力源 3 7、引き抜きポンプ 3 5、第 1 バルブ 2 9 a と第 2 バルブ 2 9 b または針 5 5 ' で表わされる針運動手段のバルブ手段に信号連絡する。制御手段は、バルブ手段 2 9 a と 2 9 b または 5 5 ' に第 1 司令信号を発行することによって、サンプルがサンプル導入ラインに受け取られる第 1 位置をとることを命令する。制御手段は、第 2 位置をとるようバルブ手段 2 9 a、2 9 b および / または 5 5 ' に第 2 司令信号を発行し、サンプルがサンプルループ 3 5 中に受け取られる間、サンプルループ 3 5 をシステム圧力の 7 0 から 1 0 0 % に加圧するよう圧力源 3 7 または 3 7 ' に信号を発し、バルブ手段が第 3 位置に動く際に圧力の乱れを低減する。

【 0 0 6 0 】

本発明の動作を、システム圧力を有するクロマトグラフィシステム中にサンプルを配置する本発明の方法に関して説明する。方法は、前述のように、バルブ手段 2 9 a、2 9 b、または 5 5 '、サンプル導入ライン 3 1、引き抜きライン 3 3、サンプルループ 3 5、カラムライン 2 3 b、定常流ライン 2 3 a、引き抜きポンプ 3 5、圧力源 3 7、および制御手段 2 1 を有する装置 1 5 を提供するステップを含む。装置 1 5 は、バルブ手段 2 9 a を圧力の乱れを低減する第 3 位置に配置する前に、サンプルループ 3 5 中のサンプルを圧力源 3 7 または 3 7 ' からシステム圧力の 7 0 から 1 0 0 % の圧力下に配置して動作するように動作またはプログラムされる。

【 0 0 6 1 】

説明が本明細書の教示および開示から逸脱することなく修正および変更を加えることが可能である好ましい実施形態に関するものであったことを理解した上で、クロマトグラフィシステム中にサンプルを配置する方法および装置に関して本発明の実施形態を説明した。したがって、本発明は、本明細書に記述された正確な詳細に制限すべきではなく、以下の特許請求の範囲に記載された主題事項およびその等価事項を包含すべきである。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 6 2 】

【 図 1 】 本発明の特徴を実施する装置の概略図である。

【 図 2 】 本発明の特徴を実施する装置の概略図である。

【 図 3 】 圧縮された、および圧縮前の容積を示すサンプルループの断面図である。

10

20

30

【 図 1 】

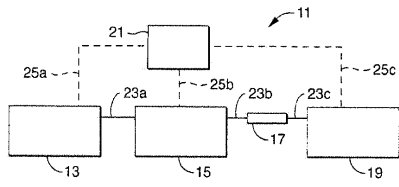


FIG. 1

【 図 3 】

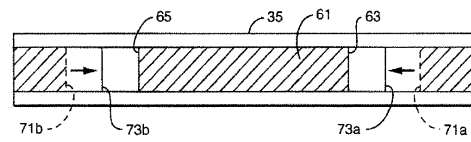


FIG. 3

【 図 2 】

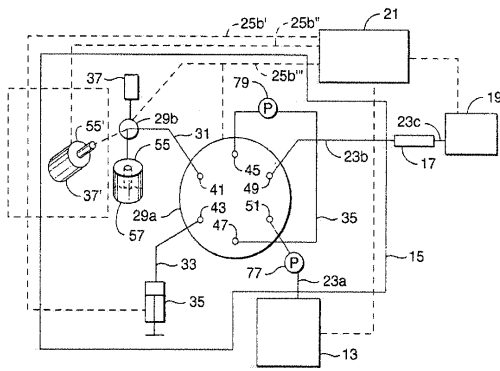


FIG. 2

フロントページの続き

- (74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (72)発明者 ファドゲン, キース
アメリカ合衆国、ロード・アイランド・02832、ホープ・バレー、ウツドビル・ロード・113・ビー
- (72)発明者 ウソビッチ, ジェームズ・イー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01570、ウエプスター、ブルーベリー・ヒル・36
- (72)発明者 ソアレス, ミゲル
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02766、ノートン、ウイリス・ドライブ・11

審査官 河野 隆一郎

- (56)参考文献 特開2005-201673(JP, A)
米国特許第05701933(US, A)
特表2005-538378(JP, A)
国際公開第2006/023828(WO, A1)
特開2003-194790(JP, A)
国際公開第2006/023823(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 30/32
G01N 30/20
G01N 30/22
G01N 30/24