

(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2017-9595

(P2017-9595A)

(43) 公開日 平成29年1月12日(2017.1.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 30/02 (2006.01)	GO 1 N 30/02	N
GO 1 N 30/32 (2006.01)	GO 1 N 30/32	
GO 1 N 30/62 (2006.01)	GO 1 N 30/62	C
GO 1 N 30/72 (2006.01)	GO 1 N 30/72	A

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L 外国語出願 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2016-114577 (P2016-114577)	(71) 出願人	399117121
(22) 出願日	平成28年6月8日 (2016.6.8)		アジレント・テクノロジーズ・インク
(31) 優先権主張番号	14/750, 437		AGILENT TECHNOLOGIES, INC.
(32) 優先日	平成27年6月25日 (2015.6.25)		アメリカ合衆国カリフォルニア州サンタクララ スティーブンス・クリーク・ブールバード 5301
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100099623
			弁理士 奥山 尚一
		(74) 代理人	100096769
			弁理士 有原 幸一
		(74) 代理人	100107319
			弁理士 松島 鉄男
		(74) 代理人	100114591
			弁理士 河村 英文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低圧検出器を用いて分析物を検出する超臨界流体システムの装置及び方法

(57) 【要約】

【課題】 分離装置によって出力される移動相を用いる超臨界流体システムにおける装置が提供される。

【解決手段】 移動相は、減圧されると体積が膨張する。本装置は、受動スプリッタ及びシャトル弁を備える。受動スプリッタは、移動相を受け取り、移動相を主流れストリームと分割流れストリームとに分割するように構成されている。ここでは主流れストリームは圧力維持装置に方向付けられる。受動スプリッタは、分割流れストリームの圧力を低減し、分割流れストリームの体積膨張を引き起こすように更に構成されている。シャトル弁は、体積が膨張した分割流れストリームの体積部分を希釈流れストリームに導入し、希釈された分割流れストリームをもたらす、希釈された分割流れストリームを低圧検出器に方向付けるように構成されている。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分離装置によって出力される移動相を用いる超臨界流体システムの流れスプリッタ装置であって、前記移動相は、減圧されると体積が膨張し、該装置は、

前記移動相を受け取り、該移動相を主流れストリームと分割流れストリームとに分割し、該分割流れストリームの圧力を低減して、該分割流れストリームの体積膨張を引き起こすように構成された受動スプリッタであって、前記主流れストリームは圧力維持装置に方向付けられる、受動スプリッタと、

前記体積が膨張した分割流れストリームの体積部分を希釈流れストリームに導入し、希釈された分割流れストリームをもたらし、該希釈された分割流れストリームを低圧検出器に方向付けるように構成されたシャトル弁と、
を備える、装置。

10

【請求項 2】

前記受動スプリッタは、前記移動相を前記主流れストリームと前記分割流れストリームとに分割するように構成されたスプリッタティと、前記分割流れストリームの前記圧力を低減し、前記分割流れストリームの体積膨張を引き起こすように構成されたスプリッタリストリクタとのうちの少なくとも一方を含み、前記受動スプリッタは、少なくとも 90 bar の圧力で動作するように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記シャトル弁は、前記体積が膨張した分割流れストリームの、体積部分量として前記希釈流れストリームに導入されない残りの部分を、廃棄流れストリームレギュレータを介して廃棄部に方向付けるように更に構成され、前記廃棄流れストリームレギュレータは、前記シャトル弁が受ける圧力密度を設定することと、

20

前記スプリッタリストリクタは、細いリストリクタチューブ又はフリットリストリクタのうちの少なくとも一方を含むことと、
のうちの少なくとも一方を含む、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記廃棄流れストリームレギュレータは動的に調整可能であり、前記シャトル弁が受ける前記圧力密度の調整を可能にすることと、

前記廃棄流れレギュレータは、廃棄リストリクタ又は背圧レギュレータのうちの少なくとも一方を含むことと、
のうちの少なくとも一方を含む、請求項 3 に記載の装置。

30

【請求項 5】

前記主流れストリームは、1 つ又は複数の高圧検出器と、前記主流れストリームの一部を収集する分取装置とに方向付けられることであって、前記分取装置は、該 1 つ若しくは複数の高圧検出器又は前記低圧検出器のうちの少なくとも一方によって特定されるものである、方向づけられることと、

メイクアップポンプは、前記受動スプリッタの前に前記移動相に溶媒を提供するように構成され、前記希釈流れストリームは、受動リストリクタを介して前記メイクアップポンプによって提供される前記溶媒の一部を含むことと、

40

前記希釈流れストリームは希釈ポンプによって提供されることと、

前記圧力維持装置は背圧レギュレータ (BPR) を含むことと、

前記低圧検出器は質量分析計を含むことと、

前記シャトル弁は質量流量減衰器 (MRA (登録商標)) を含むことと、

のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

超臨界流体システムの移動相から低圧検出器にサンプルを供給する方法であって、該方法は、

前記超臨界流体システムによって出力される前記移動相を分割流れストリームと主流れストリームとに分割することと、

50

前記分割流れストリームの圧力を低減して、該分割流れストリームの体積膨張を引き起こすことと、

前記体積が膨張した分割流れストリームの体積部分を希釈流れストリームに導入し、希釈された分割流れストリームをもたらすことと、

前記希釈された分割流れストリームを前記低圧検出器に方向付けることと、を含む、方法。

【請求項 7】

前記主流れストリームを、圧力維持装置と、高圧検出器と、該高圧検出器及び前記低圧検出器のうちの少なくとも一方によって特定される対象の分析物を含む前記主流れストリームの一部を収集する分取装置とに方向付けることを更に含む、請求項 6 に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記分割流れストリームの前記圧力を低減することは、該分割流れストリームをスプリッタストリクタに通して方向付けることを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記体積が膨張した分割流れストリームの前記体積部分を前記希釈流れストリームに導入することは、前記体積が膨張した分割流れストリームをシャトル弁に方向付けることを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記体積が膨張した分割流れストリームの、体積部分量として前記希釈流れストリームに導入されない残りの部分を、廃棄流れストリームレギュレータを介して廃棄部に方向付けることと、

20

前記シャトル弁が受ける圧力密度を調整するために、前記廃棄流れストリームレギュレータによって設定される圧力を調整することと、

を更に含む、請求項 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書に記載の種々の実施形態は、超臨界流体システム(supercritical fluid system)内のサンプルのサンプル成分の中から分析物(analyte)を低圧で検出することに関する。超臨界流体システムの例としては、超臨界流体クロマトグラフィ(SFC: supercritical fluid chromatography)システム及び超臨界流体抽出(SFE: supercritical fluid extraction)システムが挙げられる。

30

【背景技術】

【0002】

一般に、超臨界流体システムは、クロマトグラフィカラム等の分離ユニットを用いてサンプル成分を分離(又は抽出)する。例えば、溶媒溶液中に溶解した化合物等の種々のサンプル成分を含有するサンプルを、注入弁によって流体ストリーム(移動相)内に注入することができる。ここでは通常、移動相は1つ又は複数の溶媒を含む。サンプルを含有する移動相は分離ユニットを通して流れ、分離ユニットはサンプルからサンプル成分を選択的に保持する。SFCシステムにおいて、分離ユニットはクロマトグラフィカラムを含み、クロマトグラフィカラムにおいて、サンプルからのサンプル成分は、クロマトグラフィカラムの固定相によって、例えば、クロマトグラフィ内の充填材料又は吸着剤を用いて異なる保持力を受け、また移動相の相対的な溶出強度を受ける。SFEシステムにおいて、分離ユニットは、サンプルから種々のサンプル成分を抽出する抽出溶媒(移動相)の存在下でバルクサンプルを収容するチャンバ又はベッセルを備える。移動相の組成、圧力、及び温度は、時間とともに変化することができ、カラムを用いるクロマトグラフィによる分離と類似した、サンプル成分の選択的な抽出(分離)をもたらす。

40

【0003】

次に、分離されたサンプル成分(又は分析物)は、検出、収集、及び/又は分析に向けて検出器に方向付けることができ、ここでは分析物のそれぞれは、分離ユニット内のこの

50

分析物のそれぞれ異なる保持力に対応する異なる時間において分離ユニットから出現する。経時的な検出により、サンプルの分析物にそれぞれ対応する「ピーク」が得られ、この場合、各ピークの大きさは、サンプル中の対応する分析物の量に相関する。検出器は、比較的低い圧力（例えば大気圧）で移動相の比較的僅かな部分を受け取る、質量分析計等の低圧検出器を含む。検出器は、移動相の大量の主流れストリームを受け取り、ピーク検出に基づいて別個のサンプル成分の中から対象の分析物（複数の場合もある）を含有する移動相の部分を特定する1つ又は複数の高圧検出器を含むこともできる。これらの特定される部分は、分取装置(fraction collector)によって収集することができる。

【0004】

上述したように、移動相は通常、対応するポンプシステムによって提供される溶媒の混合物を含む。クロマトグラフィシステムにおいて、溶媒は、互いに対する及び使用する分離ユニットの固定相に対する相対的な溶媒溶出強度に関して、少なくとも強溶媒及び弱溶媒を含む。強溶媒は、サンプル構成成分を移動相に分画し、したがって、保持力を減少させる、すなわち分離ユニットをより速く通過させるのに好都合である。弱溶媒は、サンプル構成成分を分離ユニットの固定相に分画し、したがって、保持力を増加させ、強溶媒の作用を緩和する機能を果たすことができるのに好都合である。動作速度と分析結果の質との間の許容可能な妥協点を提供するために、移動相の組成又は強溶媒と弱溶媒との間の比のバランスをとることが試みられる。

【0005】

通常、充填カラムを備えるSFCシステムは、強溶媒としてメタノール等の有機溶媒を用い、弱溶媒として高度に圧縮された高密度の二酸化炭素(CO_2)を用いる。なお、SFCという技術名は、超臨界状態の流体の使用を意味するが、実際の使用には、高密度ではあるが必ずしも超臨界状態でない流体を含む。分取(preparative)SFCシステムは通常、サンプルの精製という特別な目的のために存在する。分取SFCでは、注入されるサンプルの濃度はしばしば 10 mg/mL を超える。通常、このような高濃度のサンプルは、 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下の範囲で動作する多くの質量分析計の許容可能な入力範囲を超える。分取SFCでは、低圧検出器からの信号の適時性は、分取装置の適時のトリガを確実にするために重要である。

【0006】

SFEは、抽出用溶媒としてSFC移動相と同様の流体を用いて、1つ又は複数の構成成分（抽出物）を別の構成成分（マトリックス）から分離するプロセスである。通常、抽出は固体マトリックスから行われるが、液体から行うことができる。SFEは、分析目的のサンプル調製ステップとして用いることができ、又はより広範には、不所望の物質を生成物から取り除くか若しくは所望の生成物を収集するのに用いることができる。ここでも、 CO_2 は最も使用される超臨界流体であり、エタノール又はメタノール等の補助溶媒によって変質される場合がある。超臨界流体の性質は、圧力及び温度を変化させることによって変更することができ、それにより選択的な抽出が可能になる。一般的なSFEシステムは、例えば、 CO_2 及び任意の補助溶媒のためのポンプシステムと、システム内の圧力を維持する機能のあるサンプルを収容する圧力セルと、単数又は複数の収集用ベッセルとを備える。液体は、加熱ゾーンに圧送することができ、加熱ゾーンでは、温度を真の超臨界状態まで上昇させることができる。その後、液体は抽出ベッセルに通され、そこで急速に固体マトリックスに拡散し、抽出する材料を溶解する。溶解した材料は、抽出セルから一掃されて低圧でセパレータに入り、抽出された材料が除去される。

【0007】

全ての超臨界流体システムにおいて、分析物は、質量分析計等の低圧検出器によって検出及び分析することができる。一方、分離ユニットによって出力され、分離されたサンプル成分を含有する移動相は、大抵の低圧検出器によって許容可能であるよりも高い圧力及び濃度にある。したがって、高圧を保っている移動相の一部の流れを妨げることなく、分離ユニットを出る移動相の非常に僅かな部分を低圧検出器に方向付ける制御可能な手段を提供する適時の効率的な流れスプリッタが必要である。移動相の低圧の移動部分を（例え

10

20

30

40

50

バリアルタイムで) 調整する機能も必要である。

【発明の概要】

【0008】

代表的な実施形態は、以下の詳細な説明を添付の図面と併せて読むことにより最もよく理解される。適用可能であり、実際的であるときはいつでも、類似の参照符号は類似の要素を指す。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】代表的な一実施形態に係る超臨界流体システムにおける装置の簡略化されたブロック図である。

【図2】代表的な一実施形態に係る超臨界流体システムにおける装置の簡略化されたブロック図である。

【図3】代表的な一実施形態に係る超臨界流体システムにおける装置の簡略化されたブロック図である。

【図4】代表的な一実施形態に係る超臨界流体システムにおける装置の簡略化されたブロック図である。

【図5】代表的な一実施形態に係る超臨界流体システムにおける低圧検出器に移動相を提供する方法を示すフロー図である。

【図6A】受動スプリッタのみを用いる超臨界流体システムの経時的な紫外線(UV)信号及び質量分析計信号を示す軌跡を示す図である。

【図6B】代表的な一実施形態に係る超臨界流体システムのUV信号及び質量分析計信号を示す軌跡を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

以下の詳細な説明において、限定ではなく説明の目的で、具体的な詳細を開示する例示の実施形態が、本教示による実施形態の完全な理解をもたらすために記載される。しかしながら、本明細書において開示される具体的な詳細から外れる、本教示による他の実施形態が添付の特許請求の範囲の範囲内にとどまることは、本開示の利益を得た者には明らかである。さらに、よく知られた装置及び方法の説明は、例示の実施形態の説明をわかりにくくしないために省略され得る。こうした方法及び装置は本教示の範囲内にある。

【0011】

一般に、本明細書及び添付の特許請求の範囲において、数量を特定しない用語は、文脈により別途明示されない限り単数の指示対象及び複数の指示対象の双方を含むことが理解される。したがって、例えば、「装置」は1つの装置及び複数の装置を含む。

【0012】

用語「実質的な」又は「実質的に」は、本明細書及び添付の特許請求の範囲において用いられるとき、通常の意味に加えて、受け入れ可能な限度又は程度の範囲内にあることを意味する。例えば、「実質的にキャンセルされた」は当業者であればそのキャンセルを受け入れ可能であるとみなすことを意味する。更なる例として、「実質的に除去された」は当業者であればその除去を受け入れ可能であるとみなすことを意味する。

【0013】

用語「略(約)」は、本明細書及び添付の特許請求の範囲において用いられるとき、通常の意味に加えて、当業者にとって受け入れ可能な限度又は量の範囲内であることを意味する。例えば、「略同じ」は当業者であれば比較されている項目が同じであるとみなすことを意味する。

【0014】

種々の実施形態は、非常に高い分割比(例えば、約10000:1よりも大きい)から非常に低い分割比(例えば、約500:1よりも小さい)にわたる分割比の範囲を提供する動的に調整可能な分割比を有することができる流れスプリッタを備える。動的な調整は、シャトル弁(例えば、後述するシャトル弁130)の動作頻度及び/又は廃棄レギュレ

10

20

30

40

50

ータ（例えば廃棄流れストリームレギュレータ１３５）の調整から得ることができる。流れスプリッタは、移動相が低圧検出器（例えば質量分析計）に到達するのに僅かな時間の遅れをもたらし、検出結果をリアルタイムの分取（fraction collection）のトリガ及び／又は決定に用いることを可能にする。

【００１５】

したがって、種々の実施形態によれば、超臨界流体システムにおける流れスプリッタ装置及び流れスプリッタ装置を使用する方法が提供される。ここでは、超臨界流体システムにおける分離装置によって出力される移動相は、減圧されると体積が膨張する。流れスプリッタ装置は、通常、受動スプリッタ、リストリクタ、及びシャトル弁の要素を組み合わせる。受動スプリッタを出る流体の体積膨張を利用して、シャトル弁によって希釈ストリームに向かう体積の計量を行うことで、連続したスプリッタの複数のカスケードに依拠することなく同様の結果を達成するように、分割比に追加の因子を提供する。

【００１６】

代表的な一実施形態によれば、流れスプリッタ装置は、分離装置によって出力される移動相を用いた超臨界流体システムにおいて提供され、移動相は減圧されると体積が膨張する。本装置は受動スプリッタを備え、受動スプリッタは、移動相を受け取り、移動相を主流れストリームと分割流れストリームとに分割し、分割流れストリームの圧力を低減して、分割流れストリームの体積膨張を引き起こすように構成されている。ここでは主流れストリームは圧力維持装置に方向付けられる。本装置はシャトル弁を更に備え、シャトル弁は、体積が膨張した分割流れストリームの体積部分量（aliquots）を希釈流れストリームに導入（insert）し、希釈された分割流れストリームをもたらし、希釈された分割流れストリームを低圧検出器に方向付けるように構成されている。受動スプリッタは、移動相を主流れストリームと分割流れストリームとに分割するように構成されたスプリッタティ（splitter tee）と、分割流れストリームの圧力を低減し、分割流れストリームの体積膨張を引き起こすように構成されたスプリッタリストリクタとを含むことができる。また、シャトル弁は、体積が膨張した分割流れストリームの、希釈流れストリームへの部分量として導入されない残りの部分を、廃棄流れストリームレギュレータを介して廃棄部（waste）へ方向付ける。このレギュレータは、シャトル弁が受ける圧力密度を設定する。

【００１７】

図１は、代表的な一実施形態に係る超臨界流体システムにおける装置の簡略化されたブロック図である。

【００１８】

図１を参照すると、超臨界流体システム１００は、分離ユニット１１０と、低圧検出器１５０と、流れスプリッタ１０５とを備え、流れスプリッタ１０５は、分離ユニット１１０から受け取った高圧移動相の圧力を低減し、濃度が大幅に低減したサンプル（高分割比）を低圧検出器１５０に提供する。高圧移動相の圧力は、図２～図４を参照して更に後述する高圧維持装置（図示せず）によって維持される。この圧力は、例として９０ｂａｒを上回るように維持され、４００ｂａｒとすることができるが、これらの値を上回る及び下回るより広い範囲にわたる動作も、本開示の観点では明らかである。分離ユニットを出る高圧移動相の流量は可変であり、例えば約２．０ｍｌ／分～約２００ｍｌ／分の範囲内とすることができる。これらの制限は、当業者には明らかなように、任意の特定の状況に対して固有の利益をもたらすか、又は種々の実施態様の特定用途の要件を満たすように変更することができる。

【００１９】

図示の実施形態では、流れスプリッタ１０５は、受動スプリッタ１２０と、シャトル弁１３０と、廃棄流れストリームレギュレータ１３５とを備える。受動スプリッタ１２０は、スプリッタティ１２２及びスプリッタリストリクタ１２５を含む。廃棄流れストリームレギュレータ１３５は、シャトル弁１３０において分割流れストリームの圧力を達成する。スプリッタティ１２２と廃棄流れストリームレギュレータ１３５との間の圧力差により、スプリッタリストリクタ１２５が受ける圧力の低減が規定される。スプリッタリストリ

クタ 1 2 5 による圧力の低減は、出口の低下した圧力において気体部分が膨張するので、移動相の体積膨張を引き起こす。換言すると、移動相は、減圧されると体積が膨張し、密度が低減する。例えば、 CO_2 又は他の気体溶媒が移動相中に存在する場合、移動相が減圧されると、（例えば、約 500 : 1 程度）膨張することができる。体積膨張により、低減した圧力及び低減した密度の双方において分割流れストリームの体積の採取が可能になる。低減した圧力により、シャトル弁 1 3 0 等のシャトル弁（通常は低圧装置と見なされる）を使用して、選択可能な頻度及び体積採取サイズで分割流れストリームを採取することが可能になる。密度の低減は、シャトル弁 1 3 0 によって採取された各体積分量におけるサンプル成分の密度が低いことで明示される。受動分割、体積膨張、膨張した流れの体積採取、及びその後の希釈を組み合わせることで、質量分析計等の高感度の低圧検出器に用いる可変性の高い分割比がもたらされる。

10

【0020】

受動スプリッタ 1 2 0 は、分離ユニット 1 1 0 からの移動相（又は高圧流れストリーム）を受け取る。移動相は、その後の検出に向けて分離ユニット 1 1 0 によってサンプルから分離されたサンプル成分（又は分析物）を含む。受動スプリッタ 1 2 0 のスプリッタティ 1 2 2 は、移動相を主流れストリームと分割流れストリームとに分割するように構成されている。主流れストリームは、少なくとも後述の圧力維持装置に方向付けることができ、分割流れストリームは低圧検出器 1 5 0 に向かって方向付けられる。種々の実施形態において、スプリッタティ 1 2 2 及びスプリッタリストリクタ 1 2 5 を含む受動スプリッタ 1 2 0 には、層流の場合におけるダルシーワイスバッハの関係式及び／又はポアズイユの関係式等の既知の法則が適用される。このような法則に則ると、制限量及びスプリッタリストリクタ 1 2 5 にわたる圧力降下は、分割流れストリームの流れの大きさを決定付ける。分割流路における総制限量、又はスプリッタリストリクタ 1 2 5 が受ける圧力の特定の降下を変化させることにより、分割流れストリームを通る流れの量を調整することができる。種々の実施形態において、スプリッタリストリクタ 1 2 5 は、細いリストリクタチューブ、フリットリストリクタ（frit restrictor）、又はそれらのそれぞれの 1 つ若しくは複数とすることができる。細いリストリクタチューブの一例は、約 $50\ \mu\text{m} \times$ 約 2.0 m の寸法とすることができるが、本教示の範囲から逸脱することなく他の寸法を組み込むことができる。

20

【0021】

一種の能動スプリッタとして機能することができるシャトル弁 1 3 0 は、体積が膨張した分割流れストリームの部分量を採取し、別個に提供される希釈流れストリームに導入するように構成されている。希釈流は、シャトル弁によって採取されたサンプル成分の平均濃度を更に低減し、希釈された分割流れストリームをもたらす。体積が膨張した分割流れストリームの部分量を含有する希釈された分割流れストリームは、低圧検出器 1 5 0 に方向付けられる。希釈された分割流れストリームは、例えば希釈ポンプ等の希釈源 1 4 0 によって提供されるが、本教示の範囲から逸脱することなく、希釈された分割流れストリームを送達する他の技術を提供することができる。希釈流れストリームの流量は、約 0.3 ml / 分 ~ 約 1.0 ml / 分、又は包括的には使用する特定の低圧検出器の流れの要件を満たす範囲とすることができる。希釈流れストリームの流量は、当業者には明らかなように、任意の特定の状況に対して固有の利益をもたらすか、又は種々の実施態様の特定用途の要件を満たすように変更することができる。例えば、低圧検出器 1 5 0 が質量分析計を包含する場合、希釈源 1 4 0 によって提供される流体は、サンプル成分のイオン化を助ける緩衝剤を含むことができる。

30

40

【0022】

部分量とは、体積が膨張した分割流れストリームの、通常（必須ではないが）設定された間隔でシャトル弁 1 3 0 によって系統的に計量されて希釈流れストリーム内に向かう不連続な体積である。シャトル弁の一例は、NICHOLS 他による米国特許第 7, 575, 723 号（2009 年 8 月 18 日発行）に記載されており、この米国特許の内容全体は引用することにより本明細書の一部をなすものとする。また、シャトル弁 1 3 0 は、例えば

50

、Idex Health and Sciences社のレオダイナ部門から入手可能な質量流量減衰器（MRA（登録商標））として実現することができる。一般に、質量流量減衰器（MRA（登録商標））等の能動スプリッタ又はシャトル弁の使用により、稼動中の分割比の即時的な調整が可能になる。例えば、部分量の体積は、MRA（登録商標）においてリアルタイムで変更することができる。部分量の体積（サイズ）は、別の動的な調整をもたらす。これにより、高濃度ピーク（別様には質量分析計及び他の低圧検出器が過負荷及びテーリング（tailing）にさらされる）を、検出に向けてより低い分割比を必要とする後続の軌跡のピークから区別することが可能になる。種々の実施形態において、能動スプリッタを超臨界流れストリームに組み込むことにより、従来のシャトル弁が超臨界流体システムの高圧流れストリームにおける使用に耐えることができない低圧装置である場合でも、実用的になる。

10

【0023】

シャトル弁130は、体積が膨張した分割流れストリームの残りの部分（これらの部分は希釈流れストリームへの部分量として導入されない）を、廃棄流れストリームレギュレータ135を介して廃棄流れストリームとして廃棄部へ方向付けるように更に構成されている。廃棄流れストリームレギュレータ135は、シャトル弁130が受ける圧力密度を設定する。これは、スプリットリストリクタ125の出口において受ける圧力が、廃棄流れストリームレギュレータ135によって設定される圧力によって設定され、したがって、スプリットリストリクタ125を通る流れの量及びスプリットリストリクタ125内で起こる体積膨張は、廃棄流れストリームレギュレータ135の圧力設定を変更することにより調整することができることを意味する。一実施形態において、廃棄流れストリームレギュレータ135は動的に調整可能であり、図4を参照して後述するようにシャトル弁130が受ける圧力密度の（リアルタイムの）調整を可能にする。廃棄流れストリームレギュレータ135は、例えば、後述するように、受動リストリクタ、背圧レギュレータ（BPR）、又はそれらのそれぞれの1つ若しくは複数の組合せとすることができる。廃棄流れストリームレギュレータ135は、受動リストリクタである場合、例えば細いリストリクタチューブ、フリットリストリクタ(frit restrictor)、又はそれらのそれぞれの1つ若しくは複数として実現することができる。廃棄流れストリームレギュレータ135としての細いリストリクタチューブの一例は、約0.12mm×約400mmの寸法とすることができるが、本教示の範囲から逸脱することなく他の寸法を組み込むことができる。

20

30

【0024】

図2は、別の代表的な一実施形態に係る超臨界流体システムにおける装置の簡略化されたブロック図である。

【0025】

図2を参照すると、超臨界流体システム200は、分離ユニット110と、低圧検出器150と、流れスプリッタ105とを備え、流れスプリッタ105は、図1を参照して上述したように、分割流れストリームにおいて圧力及び分析物の濃度を低減する。流れスプリッタ105は、スプリッタティ122と、スプリットリストリクタ125と、シャトル弁130と、廃棄流れストリームレギュレータ135とを含む。

【0026】

図示の実施形態では、超臨界流体システム200はメイクアップ（makeup：補給）ポンプ215を更に備え、メイクアップポンプ215は、リザーバ（図示せず）からのメイクアップ流体を用いてメイクアップ流をもたらすように構成されている。すなわち、メイクアップポンプ215は、移動相がスプリッタティ122に入る前に、リザーバ（図示せず）からの追加の溶媒を、分離ユニット110を出る高圧移動相に圧送することができる。例えば、メイクアップ流のメイクアップ流体は、メタノール等の有機液体から構成することができるが、検出器の動作を向上させる添加物を含んでもよい。メイクアップ流の流量は、例として約0.5ml/分～約3.0ml/分の範囲とすることができるが、メイクアップ流量は、当業者には明らかなように、任意の特定の状況に対して固有の利益をもたらすか、又は種々の実施態様の特定用途の要件を満たすように大幅に変更することができる。

40

50

【0027】

また、超臨界流体システム200は、高圧検出器221と、圧力維持装置222と、分取装置223とを備える。高圧検出器221は、例えば、円二色性等の技術を用いたUVダイオードアレイ検出器又はキラル式検出器(chiral based detector)等の非破壊検出器とすることができる。高圧検出器221は、主流れストリームにおいて分析物を検出し、分析物を表す信号をコントローラ又は処理ユニット(図示せず)に提供するように構成されている。高圧検出器221及び分取装置223は任意であり、省くことができることが理解される。1つの高圧検出器221が示されているが、例えば、本教示の範囲から逸脱することなく、略同時の検出を行う複数の高圧検出器221を含むことができることが理解される。

10

【0028】

一般的に、コントローラ又は処理ユニットは(例えば、パーソナルコンピュータ(PC)又は専用ワークステーションの)コンピュータプロセッサ、用途特定集積回路(ASIC)、フィールドプログラマブルアレイ(FPGA)又はそれらの組合せによって、ソフトウェア、ファームウェア、ハードワイヤード論理回路又はそれらの組合せを用いて実施することができる。特に、コンピュータプロセッサはハードウェア、ファームウェア又はソフトウェアアーキテクチャの任意の組合せから構築することができ、そのプロセッサが種々の機能を実行することを可能にする、実行可能なソフトウェア/ファームウェアのコードを記憶するメモリ(例えば、揮発性メモリ及び/又は不揮発性メモリ)を備えることができる。一実施形態において、コンピュータプロセッサは、例えばオペレーティングシステムを実行する中央処理ユニット(CPU)を備えることができる。

20

【0029】

主流れストリームは、高圧検出器221を出た後、例えばBPRとすることができる圧力維持装置222を通過する。圧力維持装置222は、移動相が高圧検出器221に適合する圧力を上回る上流圧力を維持する。圧力維持装置222によって維持される上流圧力は、例えば約90bar~約400barの代表的な範囲で動作することができる。高圧検出器221を出るサンプル成分を含有する移動相は、分取装置223によって収集される。分取装置223は、例えば、上述のコントローラ又は処理ユニットに通して低圧検出器150及び/又は検出器221の1つ若しくは複数によって検出された別個の分析物の存在を知る。ここでも、1つの分取装置223が示されているが、本教示の範囲から逸脱することなく、例えば、検出された分析物の収集に向けて複数の分取装置223を備えることができることが理解される。スプリッタリストリクタ125の選択、並びにシャトル弁130、廃棄流れストリームレギュレータ135、及び希釈源140の設定は、システムの分割比に影響を与えるだけでなく、分析物が流れスプリッタ105を通過して低圧検出器150へと通過する時間にも影響を与える。低圧検出器150が分取装置223をトリガするのに用いられる場合、この通過時間は、スプリッタリストリクタ125を通る高流量及びスプリッタリストリクタ125内の低体積、並びに希釈源140からの高流量を維持することにより最小限に抑えるべきである。通過時間又は流れスプリッタ105及び低圧検出器150に関連した処理の遅れを補償する必要がある場合、スプリッタティ122を出て検出器221に入る体積のより大きい配管を選択することにより、システムに遅れを追加することができる。

30

40

【0030】

図3は、別の代表的な一実施形態に係る超臨界流体システムにおける装置の簡略化されたブロック図である。

【0031】

図3を参照すると、超臨界流体システム300は、分離ユニット110と、低圧検出器150と、流れスプリッタ105とを備え、流れスプリッタ105は、図1を参照して上述したように、分割流れストリームにおいて圧力及び分析物の濃度を低減する。流れスプリッタ105は、スプリッタティ122と、スプリッタリストリクタ125と、シャトル弁130と、廃棄流れストリームレギュレータ135とを含む。図示の実施形態では、超

50

臨界流体システム 300 は、図 2 を参照して上述したように、メイクアップポンプ 215 と、高圧検出器 221 と、圧力維持装置 222 と、分取装置 223 とを更に備える。

【0032】

しかし、超臨界流体システム 300 では、リザーバからの希釈流れストリームを圧送するように構成された希釈ポンプ等の別個の希釈源 140 によって希釈流れストリームは提供されない。そうではなく、希釈流れストリームはメイクアップポンプ 215 によって提供されるメイクアップ流の一部として生じ、受動リストリクタ 225 を通過する。種々の実施形態において、受動リストリクタ 225 は、例えば、細いリストリクタチューブ、フリットリストリクタ、又はそれらのそれぞれの 1 つ若しくは複数とすることができる。シャトル弁 130 は、体積が膨張した分割流れストリームの部分量を、メイクアップポンプ 215 からのメイクアップ流を遮断して (tapped off) 希釈流れストリームに導入し、図 1 を参照して上述したものと同一低圧検出器に方向付けられる希釈された分割流れストリームをもたらす。概して、圧力維持装置 222 が一定の圧力で動作する場合 (包括的には分取 SFC システムにおける通常使用)、受動リストリクタ 225 にわたる圧力も一定となる。受動リストリクタ 225 にわたるこの一定の圧力は、追加のポンプを用いずに一定の希釈流をもたらす。

10

【0033】

図 4 は、別の代表的な一実施形態に係る超臨界流体システムにおける装置の簡略化されたブロック図である。

【0034】

図 4 を参照すると、超臨界流体システム 400 は、分離ユニット 110 と、低圧検出器 150 と、変更された流れスプリッタ 105 A とを備え、流れスプリッタ 105 は、図 1 を参照して上述した流れスプリッタと同様に、分割流れストリームにおいて圧力及び分析物の濃度を低減する。変更された流れスプリッタ 105 A は、スプリッタティ 122 と、スプリッタリストリクタ 125 と、シャトル弁 130 とを含む。さらに、変更された流れスプリッタ 105 A は、動的に調整可能な廃棄流れストリームレギュレータ 435 を備え、廃棄流れストリームレギュレータ 435 は、シャトル弁 130 が受ける圧力密度の (例えばリアルタイムの) 動的な調整を可能にする。すなわち、調整可能な廃棄流れストリームレギュレータ 435 は、シャトル弁 130 を介して移送される体積が膨張した分割流れストリームの部分量に対して圧力調整 (ひいては密度調整) をもたらす。図 4 の例に示されているように、廃棄流れストリームレギュレータ 435 は、直列に接続された廃棄リストリクタ 436 及び調整可能な BPR 437 を含むことができる。この構成では、調整可能な BPR 437 は、シャトル弁 130 が受ける圧力密度の調整を可能にする。調整可能な圧力は、分割リストリクタ 125 を通る全体的な流れにも影響を与える。

20

30

【0035】

図示の実施形態では、超臨界流体システム 400 は、メイクアップポンプ 215 と、希釈源 140 と、図 1 及び図 3 を参照して上述した高圧検出器 221 と、圧力維持装置 222 と、分取装置 223 とを更に備える。当然ながら、代替的な形態では、変更された流れスプリッタ 105 A を超臨界流体システム 300 (図 3 を参照して上述したように、希釈源 140 を備えないが、メイクアップポンプ 215 から受動リストリクタ 225 を介して希釈流れストリームを提供する) に組み込むことができる。

40

【0036】

図 5 は、代表的な一実施形態に係る、超臨界流体システムの移動相から、例えば質量分析計を含むことができる低圧検出器 (例えば低圧検出器 150) にサンプルを供給する方法のフロー図である。

【0037】

図 5 を参照すると、本方法は、ブロック S511 において、超臨界流体システムの分離ユニット (例えば分離ユニット 110) によって出力される移動相を分割流れストリームと主流れストリームとに分割することを含む。この分割は、分離ユニットに対して下流に配置された受動スプリッタ (例えば、スプリッタティ 122 及びスプリッタリストリクタ

50

1 2 5) を用いて達成することができる。

【0038】

ブロック S 5 1 2 において、主流れストリームは、必要に応じて圧力維持装置（例えば圧力維持装置 2 2 2）に方向付けられる。主流れストリームは、1 つ又は複数の検出器（例えば、高圧検出器（複数の場合もある） 2 2 1）、及び、1 つ又は複数の検出器によってそれぞれ特定される対象の分析物を含む主流れストリームの一部を収集する 1 つ又は複数の分取装置（例えば、分取装置（複数の場合もある） 2 2 3）にも必要に応じて方向付けることができる。使用される場合、検出器（複数の場合もある）及び分取装置（複数の場合もある）は、例えば図 2 に示されているように、圧力維持装置に連続して接続することができる。上述したように、圧力維持装置は、上流の圧力を、移動相が 1 つ又は複数の高圧検出器に適合する圧力を上回るように維持する。

10

【0039】

ブロック S 5 1 3 において、低圧検出器に向かって方向付けられる分割流れストリームの圧力は低減され、分割流れストリームの体積膨張を引き起こす。分割流れストリームの圧力を低減することは、分割流れストリームをスプリッタリストリクタ（例えばスプリッタリストリクタ 1 2 5）に通して方向付けることを含むことができる。

【0040】

ブロック S 5 1 4 において、体積が膨張した分割流れストリームの部分量を、シャトル弁（例えばシャトル弁 1 3 0）に通して希釈流れストリームに導入し、希釈された分割流れストリームをもたらし。ブロック S 5 1 5 において、希釈された分割流れストリームを低圧検出器に方向付ける。種々の実施形態において、本方法は、体積が膨張した分割流れストリームの残りの部分（すなわち、体積が膨張した分割流れストリームの、部分量として希釈流れストリームに導入されない部分）を、廃棄流れストリームレギュレータ（例えば廃棄流れストリームレギュレータ 1 3 5、4 3 5）を介して廃棄部に方向付けることを更に含むことができる。上述したように、廃棄流れストリームレギュレータは調整可能であり、シャトル弁が受ける圧力密度の調整を可能にすることができる。圧力密度の調整はリアルタイムで行うことができる。また、シャトル弁が受ける圧力密度を調整するために、廃棄流れストリームレギュレータによって設定される圧力は、例えば、調整可能な流れストリームレギュレータ（例えば、調整可能な流れストリームレギュレータ 4 3 5 及び／又は B P R 4 3 7）を用いて調整することができる。一実施形態において、圧力はリアルタイムで調整することができる。

20

30

【0041】

図 6 A は、受動スプリッタ（例えば、スプリッタティ 1 2 2 及びスプリッタリストリクタ 1 2 5）のみを用いて経時的に、紫外線（U V）信号（上）及び質量分析計（例えば低圧検出器 1 5 0）によって表示される質量分析計信号（下）を示す軌跡を示している。図 6 B は、本明細書に記載の種々の実施形態に係る、流れスプリッタ 1 0 5（シャトル弁 1 3 0 等を含む）を用いて経時的に、U V 信号（上）及び質量分析計（例えば低圧検出器 1 5 0）によって表示される質量分析計信号（中央及び下）を示す軌跡を示している。

【0042】

図 6 A 及び図 6 B に示されている例において、テオフィリンの高濃度溶液（ $180 \mu\text{l}$ 、 1 mg/ml のサンプル濃度）を、 $6.2 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$ の 5μ シリカクロマトグラフィカラム（例えば分離ユニット 1 1 0）に注入した。流量は約 5 ml/分 とし、クロマトグラフィカラムを出る移動相は約 20 % のメタノールとした。圧力維持装置 2 2 2 は約 100 bar に設定した（例えば B P R 設定）。従来の S F C システム（種々の実施形態の流れスプリッタを利用しない）を示す図 6 A では、低圧検出器 1 5 0 からの質量分析計信号 6 2 0 は、分取の際に低圧検出器 1 5 0 からの質量分析計信号の使用を妨げるオーバーロード、抑圧（suppression）、及びテーリングを示している。図 2 に示されている S F C システム 2 0 0 を示す図 6 B では、例えば、低圧検出器 1 5 0 からの質量分析計信号 6 4 0 は適切に形成され、高圧検出器 2 2 1 からの U V 信号 6 3 0 を表すとともに、高圧検出器 2 2 1 からの U V 信号 6 3 0 の時間と整合する。信号 6 4 0 等の適切に表された信

40

50

号は、低圧検出器 150 を利用する収集に向けた目標ピークの特定のための論理をトリガする分取装置 223 と適時相互作用することを可能にする。

【0043】

当業者であれば、本教示に従う多くの変形形態が可能であり、添付の特許請求の範囲内にとどまることを理解する。これらの変形形態及び他の変形形態は、当業者には、本願の明細書、図面及び特許請求の範囲を閲覧した後に明らかになるであろう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲内であること以外において限定されるものではない。

【符号の説明】

【0044】

- 100 超臨界流体システム
- 105 流れスプリッタ
- 110 分離ユニット
- 150 低圧検出器

10

【図 1】

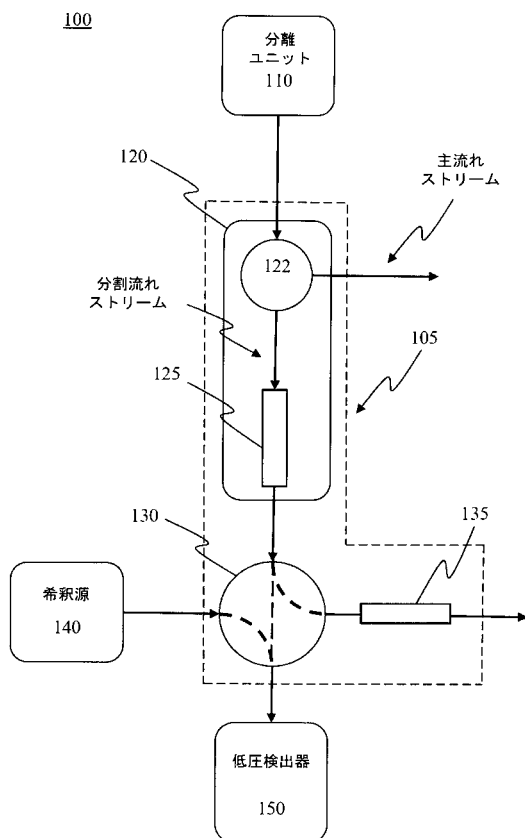


FIG. 1

【図 2】

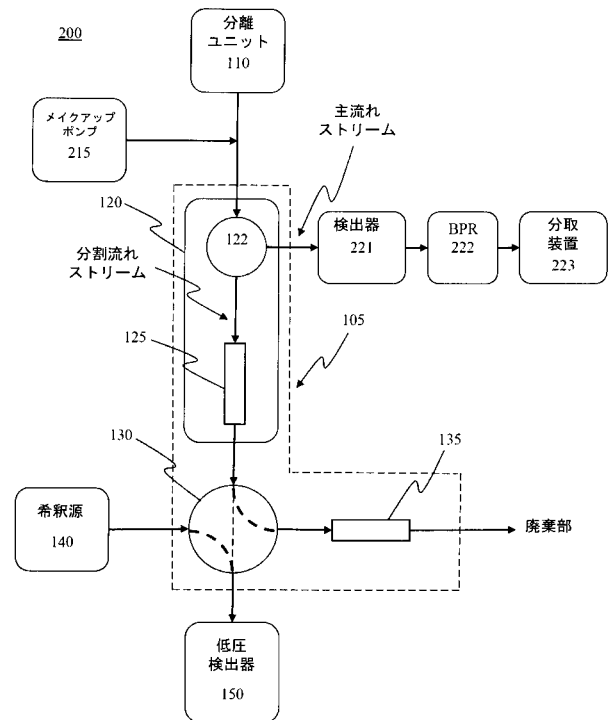


FIG. 2

【図 3】

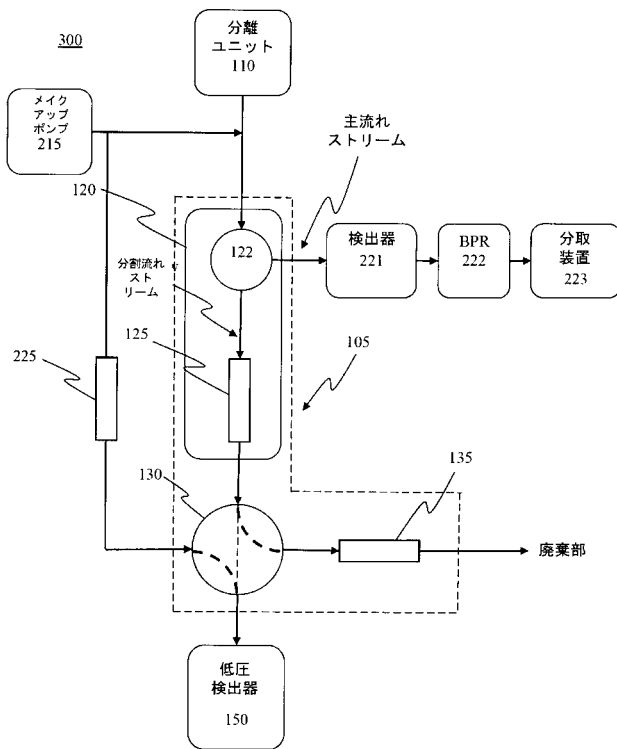


FIG. 3

【図 4】

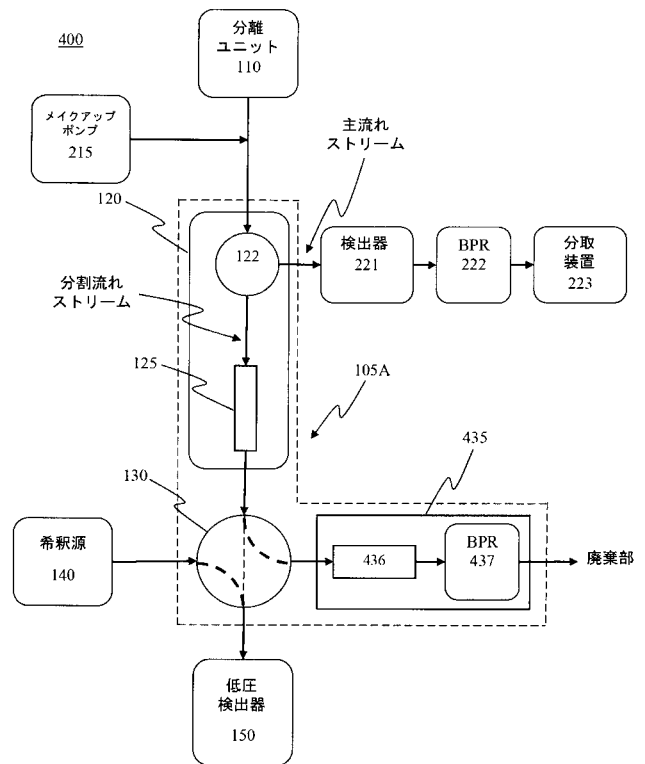


FIG. 4

【図 5】

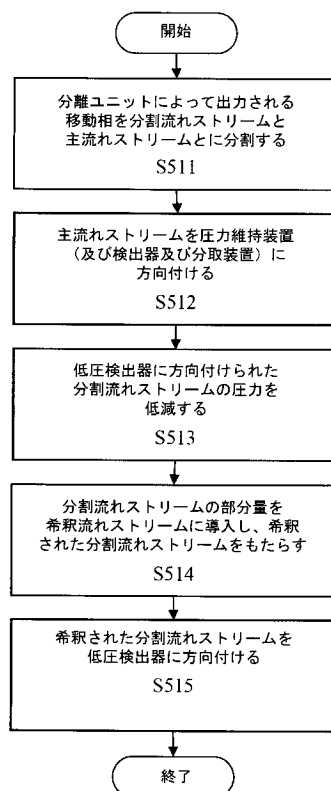


FIG. 5

【図 6 A】

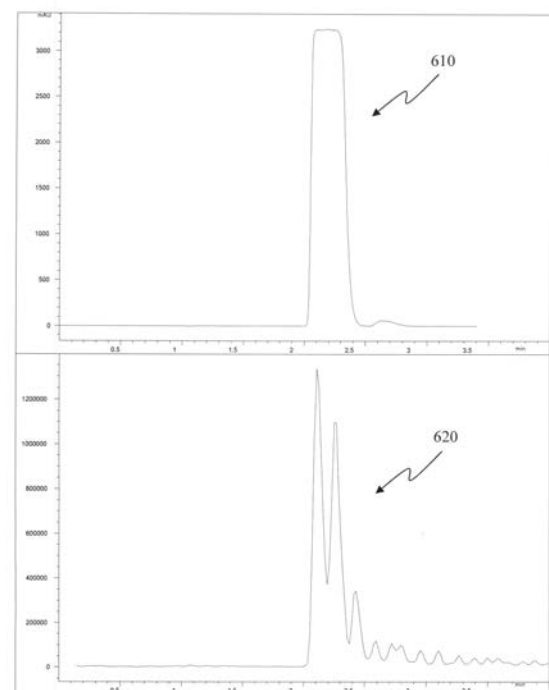


FIG. 6A

【図 6 B】

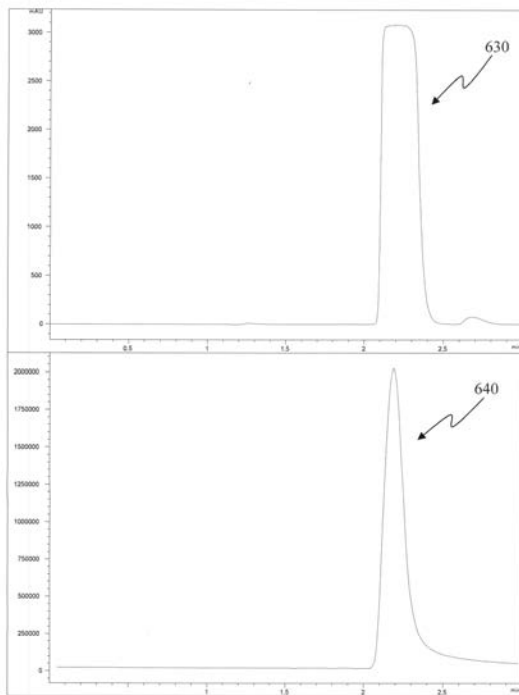


FIG. 6B

フロントページの続き

(74)代理人 100125380

弁理士 中村 綾子

(74)代理人 100142996

弁理士 森本 聡二

(74)代理人 100166268

弁理士 田中 祐

(74)代理人 100170379

弁理士 徳本 浩一

(74)代理人 100180231

弁理士 水島 亜希子

(72)発明者 エドウィン・イー・ウィクフォース

アメリカ合衆国カリフォルニア州サンタクララ スティーブンス・クリーク・ブールバード 53

01 アジレント・テクノロジーズ・インク内

【外国語明細書】

DEVICE AND METHOD OF A SUPERCRITICAL FLUID SYSTEM FOR DETECTING ANALYTES USING A LOW PRESSURE DETECTOR

BACKGROUND

[0001] The various embodiments described herein are directed to low pressure detection of analytes from among sample constituents of a sample in supercritical fluid systems. Examples of supercritical fluid systems include supercritical fluid chromatography (SFC) systems and supercritical fluid extraction (SFE) systems.

[0002] Generally, supercritical fluid systems separate (or extract) the sample constituents using a separation unit, such as a chromatographic column. For example, a sample containing various sample constituents, such as chemical compounds and the like, dissolved in a solvent solution may be injected into a fluid stream (mobile phase) with an injection valve, where the mobile phase typically comprises one or more solvents. The sample-containing mobile phase flows through a separation unit, which selectively retains the sample constituents from the sample. In an SFC system, the separation unit comprises a chromatographic column, in which the sample constituents from the sample experience a differential retention with the chromatographic column's stationary phase, e.g., using packing material or sorbent within the chromatographic, and the relative elution strength of the mobile phase. In an SFE system, the separation unit comprises a chamber or vessel to contain the bulk sample in the presence of an extraction solvent (mobile phase) which extracts the various sample constituents from the sample. The composition of the mobile phase, pressure, and temperature may be varied with time resulting in selective extraction (separation) of sample constituents analogous to chromatographic separations using a column.

[0003] The separated sample constituents (or analytes) may then be directed to detectors for detection, collection and/or analysis, where each of the analytes emerges from the separation unit at a different time corresponding to the respective differential retention of that analytes within the separation unit. Detection over time results in "peaks" respectively corresponding to the analytes of the sample, where magnitude of each peak correlates to the amount of the corresponding analytes in the sample. The detectors include a low pressure detector, such as a mass spectrometer, which receives a relatively small portion of the mobile phase at a relatively low pressure (e.g., atmospheric pressure). The detectors may also include one or more high

pressure detectors that receive the bulk of the primary flow stream of the mobile phase, and identify portions of the mobile phase contain the analyte(s) of interest from among the separated sample constituents based on peak detection. These identified portions may be collected by fraction collectors.

[0004] As mentioned above, the mobile phase typically comprises a mixture of solvents provided by corresponding pumping systems. In chromatographic systems, the solvents include at least a strong solvent and a weak solvent referring to the solvents relative elution strength in relation to each other and to the stationary phase of the separation unit being used. The strong solvent favors a partitioning of the sample components into the mobile phase, thus lessening retention, or providing faster transiting of the separation unit. The weak solvent favors partitioning of the sample components on the separation unit's stationary phase thus increasing retention, and may serve to moderate the effects of the strong solvent. Attempts are made to balance the mobile phase composition or ratio between the strong and weak solvents in order to provide an acceptable compromise between speed of operation and quality of the analytical results.

[0005] SFC systems with packed columns typically use an organic solvent, such as methanol, as the strong solvent and highly compressed dense carbon dioxide (CO₂) as the weak solvent. Notably, while the name of the technique, SFC, implies use of fluids in a supercritical state, the actual use includes fluids that while dense, are not necessarily supercritical. Preparative SFC systems typically exist for the express purpose of sample purification. In preparative SFC, the injected sample concentrations often exceed 10mg/mL. Such high concentrations of sample typically exceed allowable input ranges of many mass spectrometers which operate at or below the 1 µg/ml range. In preparative SFC, the timeliness of the signal from a low pressure detector is important to ensure timely triggering of fraction collectors.

[0006] SFE is a process of separating one or more components (extractants) from another (matrix) using fluids similar to a SFC mobile phase as the extracting solvents. Extraction is usually from a solid matrix, but may also be from liquids. SFE may be used as a sample preparation step for analytical purposes, or on a larger scale, to either strip unwanted material from a product or collect a desired product. Again, CO₂ is the most used supercritical fluid, sometimes modified by co-solvents such as ethanol or methanol. The properties of a supercritical fluid can be altered by varying the pressure and temperature, allowing selective extraction. A typical SFE system, for example, includes a pumping system for the CO₂ and any

co-solvents, a pressure cell to contain the sample, the ability to maintain pressure in the system, and a collecting vessel or vessels. The liquid may be pumped to a heating zone, where its temperature may be raised to true supercritical conditions. It then passes into the extraction vessel, where it rapidly diffuses into the solid matrix and dissolves the material to be extracted. The dissolved material is swept from the extraction cell into a separator at lower pressure, and the extracted materials are removed.

[0007] In all supercritical fluid systems, the analytes may be detected, as well as analyzed, by a low pressure detector, such as a mass spectrometer. However, the mobile phase output by the separation unit and containing the separated sample constituents is at a pressure and concentration higher than acceptable by most low pressure detectors. Accordingly, there is a need for a timely, efficient, flow splitter providing a controllable means for directing a very small portion of the mobile phase exiting the separation unit to a low pressure detector, without interrupting flow of the portion of the mobile phase remaining at high pressure. There is also a need for the ability to adjust (e.g., in real-time) the low pressure mobile portion of the mobile phase.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0008] The representative embodiments are best understood from the following detailed description when read with the accompanying drawing figures. Wherever applicable and practical, like reference numerals refer to like elements.

[0009] FIG. 1 is a simplified block diagram of a device in a supercritical fluid system, according to a representative embodiment.

[0010] FIG. 2 is a simplified block diagram of a device in a supercritical fluid system, according to a representative embodiment.

[0011] FIG. 3 is a simplified block diagram of a device in a supercritical fluid system, according to a representative embodiment.

[0012] FIG. 4 is a simplified block diagram of a device in a supercritical fluid system, according to a representative embodiment.

[0013] FIG. 5 is a flow diagram illustrating a method of providing a mobile phase to a low pressure detector in a supercritical fluid system, according to a representative embodiment.

[0014] FIG. 6A shows traces depicting an ultraviolet (UV) signal and a mass spectrometer signal over time for a supercritical fluid system using only a passive splitter.

[0015] FIG. 6B shows traces depicting a UV signal and mass spectrometer signals for a supercritical fluid system, according to a representative embodiment.

DETAILED DESCRIPTION

[0016] In the following detailed description, for purposes of explanation and not limitation, illustrative embodiments disclosing specific details are set forth in order to provide a thorough understanding of embodiments according to the present teachings. However, it will be apparent to one having had the benefit of the present disclosure that other embodiments according to the present teachings that depart from the specific details disclosed herein remain within the scope of the appended claims. Moreover, descriptions of well-known devices and methods may be omitted so as not to obscure the description of the example embodiments. Such methods and devices are within the scope of the present teachings.

[0017] Generally, it is understood that as used in the specification and appended claims, the terms “a”, “an” and “the” include both singular and plural referents, unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, “a device” includes one device and plural devices.

[0018] As used in the specification and appended claims, and in addition to their ordinary meanings, the terms “substantial” or “substantially” mean to within acceptable limits or degree. For example, “substantially cancelled” means that one skilled in the art would consider the cancellation to be acceptable. As a further example, “substantially removed” means that one skilled in the art would consider the removal to be acceptable.

[0019] As used in the specification and the appended claims and in addition to its ordinary meaning, the term “approximately” means to within an acceptable limit or amount to one having ordinary skill in the art. For example, “approximately the same” means that one of ordinary skill in the art would consider the items being compared to be the same.

[0020] Various embodiments are provided for a flow splitter which may have a dynamically adjustable split ratio, offering a range in split ratios from very high split ratios (e.g., greater than about 10,000:1) to very low split ratios (e.g., less than about 500:1). The dynamic adjustment may result from frequency of operation of a shuttle valve (e.g., shuttle valve 130, discussed below) and/or from adjustment of a waste regulator (e.g., waste flow stream regulator 135).

The flow splitter provides a small time delay for the mobile phase to reach the low pressure detector (e.g., mass spectrometer), enabling use of the detection results in real-time fraction collection triggering and/or decisions.

[0021] Therefore, according to various embodiments a flow splitter device in a supercritical fluid system and a method of using the flow splitter device are provided, where a mobile phase output by a separation device in the supercritical fluid system volumetrically expands as it decompresses. The flow splitter device generally combines elements of passive splitters, restrictors, and a shuttle valve. Utilizing the volumetric expansion of the fluid exiting the passive splitter for volumetric metering into a dilution stream by a shuttle valve provides an additional factor in the split ratio without yielding to multiple cascades of serialized splitters to achieve a similar result.

[0022] According to a representative embodiment, a flow splitter device is provided in a supercritical fluid system, using a mobile phase output by a separation device, the mobile phase volumetrically expanding as it decompresses. The device includes a passive splitter configured to receive the mobile phase and to split the mobile phase into a primary flow stream and a split flow stream and to reduce pressure of the split flow stream, causing volumetric expansion of the split flow stream, where the primary flow stream is directed to a pressure maintenance device. The device further includes a shuttle valve configured to insert volumetric aliquots of the volumetrically expanded split flow stream into a dilution flow stream to provide a diluted split flow stream, and to direct the diluted split flow stream to a low pressure detector. The passive splitter may include a splitter tee configured to split the mobile phase into the primary flow stream and the split flow stream, and a splitter restrictor configured to reduce the pressure of the split flow stream, causing volumetric expansion of the split flow stream. The shuttle valve also directs remaining portions of the volumetrically expanded split flow stream, not inserted as aliquots into the dilution flow stream, to waste via a waste flow stream regulator, which regulator sets a pressure density experienced by the shuttle valve.

[0023] FIG. 1 is a simplified block diagram of a device in a supercritical fluid system, according to a representative embodiment.

[0024] Referring to FIG. 1, supercritical fluid system 100 includes a separation unit 110, a low pressure detector 150, and a flow splitter 105 for reducing the pressure of the high pressure mobile phase received from the separation unit 110 and providing a sample of greatly reduced

concentration (high split ratio) to the low pressure detector 150. The pressure of the high pressure mobile phase is maintained by high pressure maintenance device (not shown) further described below with reference to FIGs. 2-4. This pressure is exemplarily maintained above 90 bar, and may be as high as 400 bar, though operating over a greater range, above and below these values, would be apparent in view of the present disclosure. The flow rate of the high pressure mobile phase exiting the separation unit may be variable and within a range of about 2.0ml/min. to about 200ml/min., for example. These limits may vary to provide unique benefits for any particular situation or to meet application specific requirements of various implementations, as would be apparent to one skilled in the art.

[0025] In the depicted embodiment, the flow splitter 105 includes passive splitter 120, a shuttle valve 130, and a waste flow stream regulator 135. The passive splitter 120 includes a splitter tee 122 and a splitter restrictor 125. The waste flow stream regulator 135 establishes the pressure of the split flow stream at shuttle valve 130. The pressure difference between the splitter tee 122 and waste flow stream regulator 135 defines the pressure reduction experienced by the splitter restrictor 125. The reduction in pressure through the splitter restrictor 125 causes a volumetric expansion of the mobile phase as the gaseous portion expands at the lowered pressure of the outlet. In other words, the mobile phase volumetrically expands and reduces density as it decompresses. For example, when CO₂ or other gaseous solvent is present in the mobile phase, it may expand (e.g., by as much as about 500:1) as the mobile phase decompresses. The volumetric expansion enables volumetric sampling of the split flow stream at both a reduced pressure as well as a reduced density. The reduced pressure allows the use of a shuttle valve, such as the shuttle valve 130, typically regarded as a low pressure device, to sample the split flow stream at selectable frequency and volumetric sampling size. The reduced density is manifested by a lower concentration of sample constituent in each volumetric aliquot sampled by the shuttle valve 130. The combination of passive splitting, volumetric expansion, volumetric sampling of an expanded flow, and subsequent dilution provide highly variable split ratios for use in sensitive low pressure detectors such as a mass spectrometer.

[0026] The passive splitter 120 receives the mobile phase (or high pressure flow stream) from the separation unit 110. The mobile phase includes the sample constituents (or analytes) that have been separated from the sample by the separation unit 110 for subsequent detection. The splitter tee 122 of the passive splitter 120 is configured to split the mobile phase into a

primary flow stream and a split flow stream. The primary flow stream may be directed to at least a pressure maintenance device, discussed below, and the split flow stream is directed toward the low pressure detector 150. In various embodiments, the passive splitter 120, including the splitter tee 122 and splitter restrictor 125, is governed by known principles, such as the Darcy-Weisbach relation and/or Poiseuille relation in the case of laminar flow. Abiding by such principles, the amount of restriction, and the pressure drop across the splitter restrictor 125 determine the magnitude of flow in the split flow stream. By varying the amount of total restriction in the split flow path, or the specific drop in pressure experienced by the splitter restrictor 125, the amount of flow through the split flow stream can be adjusted. In various embodiments, the splitter restrictor 125 may be a narrow restrictor tube, a frit restrictor, or one or more of each. An example of a narrow restrictor tube may have dimensions of about 50 μ m by about 2.0m, although other dimensions may be incorporated without departing from the scope of the present teachings.

[0027] The shuttle valve 130, which can function as a type of active splitter, is configured to sample aliquots of the volumetrically expanded split flow stream and insert them into a separately provided dilution flow stream. The dilution flow further reduces the average concentration of the sample constituents sampled by the shuttle valve resulting in a diluted split flow stream. The diluted split flow stream containing the aliquots of the volumetrically expanded split flow stream is directed to the low pressure detector 150. The diluted split flow stream is provided by a dilution source 140, such as a dilution pump, for example, although other techniques for delivering the diluted split flow stream may be provided without departing from the scope of the present teachings. The flow rate of the dilution flow stream may be in a range of about 0.3ml/min. to about 1.0ml/min., or generally meeting the flow requirements of the specific low pressure detector being used. The dilution flow stream rate may vary to provide unique benefits for any particular situation or to meet application specific requirements of various implementations, as would be apparent to one skilled in the art. For example, when the low pressure detector 150 encompasses a mass spectrometer, the fluid provided by dilution source 140 may include a buffer to aid in ionization of sample constituents.

[0028] Aliquots are discrete volumes of the volumetrically expanded split flow stream, systematically metered into the dilution flow stream, typically (but not necessarily) at set intervals, by the shuttle valve 130. An example of a shuttle valve is described by NICHOLS et

al. in U.S. Patent No. 7,575,723 (issued August 18, 2009), the entire contents of which are hereby incorporated by reference. Also, the shuttle valve 130 may be implemented, for example, as a mass rate attenuator (MRA[®]), available from the Rheodyne division of IDEX Health and Sciences. Generally, use of an active splitter or shuttle valve, such as a mass rate attenuator (MRA[®]), allows instantaneous adjustment of a split ratio within a run. For example, the volume of the aliquot may be changed in real-time on the MRA[®]. Aliquot volume (size) provides another dynamic adjustment. This allows discrimination of high concentration peaks (which would otherwise subject mass spectrometers and other low pressure detectors to overload and tailing) from subsequent trace peaks requiring a lower split ratio for detection. In the various embodiments, the incorporation of active splitters in a supercritical flow stream becomes practical even though conventional shuttle valves are low pressure devices that cannot withstand use in a high pressure supercritical fluid system flow stream.

[0029] The shuttle valve 130 is further configured to direct remaining portions (those portions not inserted as aliquots into the dilution flow stream) of the volumetrically expanded split flow stream to waste as a waste flow stream via a waste flow stream regulator 135. The waste flow stream regulator 135 sets a pressure density experienced by the shuttle valve 130. This means the pressure experienced at the outlet of split restrictor 125 is set by the pressure set by the waste flow stream regulator 135; thus, the amount of flow through and the volumetric expansion occurring within splitter restrictor 125 may be adjusted by changes in the pressure setting of waste flow stream regulator 135. In an embodiment, the waste flow stream regulator 135 is dynamically adjustable, enabling (real-time) adjustments in the pressure density experienced by the shuttle valve 130, as discussed below with reference to FIG. 4. The waste flow stream regulator 135 may be a passive restrictor, a back pressure regulator (BPR), or a combination of one or more of each, for example, as discussed below. When the waste flow stream regulator 135 is a passive restrictor, it may be implemented as a narrow restrictor tube, a frit restrictor, or one or more of each, for example. An example of a narrow restrictor tube as the waste flow stream regulator 135 may have dimensions of about 0.12mm by about 400mm, although other dimensions may be incorporated without departing from the scope of the present teachings.

[0030] FIG. 2 is a simplified block diagram of a device in a supercritical fluid system, according to another representative embodiment.

[0031] Referring to FIG. 2, supercritical fluid system 200 includes the separation unit 110, the low pressure detector 150, and the flow splitter 105 for reducing the pressure and concentration of analytes in the split flow stream, as discussed above with reference to FIG. 1. The flow splitter 105 includes the splitter tee 122, the splitter restrictor 125, the shuttle valve 130 and the waste flow stream regulator 135.

[0032] In the depicted embodiment, the supercritical fluid system 200 further includes a makeup pump 215 configured to provide makeup flow using a makeup fluid from a reservoir (not shown). That is, the makeup pump 215 may pump additional solvent from a reservoir (not shown) into the high pressure mobile phase exiting the separation unit 110, prior to the mobile phase entering the splitter tee 122. For example, the makeup fluid of the makeup flow may be comprised of an organic liquid, such as methanol, possibly entrained with additives to enhance detector operation. The flow rate of the makeup flow may exemplarily be in a range of about 0.5ml/min. to about 3.0ml/min., although the makeup flow rate may vary significantly to provide unique benefits for any particular situation or to meet application specific requirements of various implementations, as would be apparent to one skilled in the art.

[0033] The supercritical fluid system 200 also includes a high pressure detector 221, a pressure maintenance device 222, and a fraction collector 223. The high pressure detector 221 may be a non-destructive detector, such as a UV diode array detector or chiral based detector using techniques such as circular dichroism, for example. The high pressure detector 221 is configured to detect analytes in the primary flow stream and to provide signals representing the analytes to a controller or processing unit (not shown). It is understood that high pressure detector 221 and fraction collector 223 are optional, and may be omitted. Although one high pressure detector 221 is shown, it is understood that multiple high pressure detectors 221 may be included, e.g., for substantially simultaneous detection, without departing from the scope of the present teachings.

[0034] Generally, the controller or processing unit may be implemented by a computer processor (e.g., of a personal computer (PC) or dedicated workstation), application specific integrated circuits (ASICs), field-programmable gate arrays (FPGAs), or combinations thereof, using software, firmware, hard-wired logic circuits, or combinations thereof. A computer processor, in particular, may be constructed of any combination of hardware, firmware or software architectures, and may include memory (e.g., volatile and/or nonvolatile memory) for

storing executable software/firmware executable code that allows it to perform the various functions. In an embodiment, the computer processor may comprise a central processing unit (CPU), for example, executing an operating system.

[0035] After leaving the high pressure detector 221, the primary flow stream passes through the pressure maintenance device 222, which may be a BPR, for example. The pressure maintenance device 222 keeps the upstream pressure above a pressure where the mobile phase is compatible with the high pressure detector 221. The upstream pressure maintained by the pressure maintenance device 222 may operate in a representative range of about 90 bar to about 400 bar, for example. The mobile phase containing sample constituents exiting the high pressure detector 221 is collected by the fraction collector 223. The fraction collector 223 is informed of the presence of a separated analyte, detected by one or more of the low pressure detector 150 and/or detector 221, e.g., through the controller or processing unit mentioned above. Again, although one fraction collector 223 is shown, it is understood that multiple fraction collectors 223 may be included, e.g., for collection of detected analytes, without departing from the scope of the present teachings. The selection of splitter restrictor 125 and settings of shuttle valve 130, the waste flow stream regulator 135, and the dilution source 140 not only affect the split ratio of the system, they also affect time for an analyte to transit through the flow splitter 105 to the low pressure detector 150. When low pressure detector 150 is used for triggering the fraction collector 223, this transit time should be minimized by maintaining high flow rates through and a low volume in the splitter restrictor 125 as well as a high flow rate from the dilution source 140. Delay may be added to the system with the selection of more voluminous tubing exiting the splitter tee 122 entering the detector 221, as needed to compensate for the transit time or processing delays associated with the flow splitter 105 and the low pressure detector 150.

[0036] FIG. 3 is a simplified block diagram of a device in a supercritical fluid system, according to another representative embodiment.

[0037] Referring to FIG. 3, supercritical fluid system 300 includes the separation unit 110, the low pressure detector 150, and the flow splitter 105 for reducing the pressure and concentration of analytes in the split flow stream, as discussed above with reference to FIG. 1. The flow splitter 105 includes the splitter tee 122, the splitter restrictor 125, the shuttle valve 130 and the waste flow stream regulator 135. In the depicted embodiment, the supercritical

fluid system 300 further includes the makeup pump 215, as well as the high pressure detector 221, the pressure maintenance device 222, and the fraction collector 223, discussed above with reference to FIG. 2.

[0038] However, in the supercritical fluid system 300, the dilution flow stream is not provided by a separate dilution source 140, such as a dilution pump configured to pump the dilution flow stream from a reservoir. Rather, the dilution flow stream originates as a portion of the makeup flow, provided by the makeup pump 215, which passes through a passive restrictor 225. In various embodiments, the passive restrictor 225 may be a narrow restrictor tube, a frit restrictor, or one or more of each, for example. The shuttle valve 130 inserts aliquots of the volumetrically expanded split flow stream into the dilution flow stream tapped off of the makeup flow from the makeup pump 215 to provide a diluted split flow stream, which is directed to the low pressure detector, the same as described above with reference to FIG. 1. Generally, when the pressure maintenance device 222 is operated at a constant pressure (generally a normal usage in preparative SFC systems), the pressure across the passive restrictor 225 is also constant. This constant pressure across the passive restrictor 225 results in a constant dilution flow without an additional pump.

[0039] FIG. 4 is a simplified block diagram of a device in a supercritical fluid system, according to another representative embodiment.

[0040] Referring to FIG. 4, supercritical fluid system 400 includes the separation unit 110, the low pressure detector 150, and a modified flow splitter 105A for reducing the pressure and concentration of analytes in the split flow stream, similar to the flow splitter discussed above with reference to FIG. 1. The modified flow splitter 105A includes the splitter tee 122, the splitter restrictor 125, and the shuttle valve 130. In addition, the modified flow splitter 105A includes a dynamically adjustable waste flow stream regulator 435, which enables dynamic adjustment (e.g., in real-time) of the pressure density experienced by the shuttle valve 130. That is, the adjustable waste flow stream regulator 435 provides pressure adjustment (and thus density adjustment) on the aliquots of the volumetrically expanded split flow stream transferred via the shuttle valve 130. As shown in the example of FIG. 4, the waste flow stream regulator 435 may include a waste restrictor 436 and an adjustable BPR 437 connected in series. In this configuration, the adjustable BPR 437 enables the adjustment of pressure density experienced

by shuttle valve 130. The adjustable pressure also affects the overall flow through the split restrictor 125.

[0041] In the depicted embodiment, the supercritical fluid system 400 further includes the makeup pump 215 and the dilution source 140, as well as the high pressure detector 221, the pressure maintenance device 222, and the fraction collector 223, discussed above with reference to FIGs. 1 and 3. Of course, in alternative configurations, the modified flow splitter 105A may be incorporated into the supercritical fluid system 300 (which does not include the dilution source 140, but rather provides the dilution flow stream from the makeup pump 215 via the passive restrictor 225, discussed above with reference to FIG. 3.

[0042] FIG. 5 is a flow diagram of a method of supplying a sample from a mobile phase of a supercritical fluid system to a low pressure detector (e.g., low pressure detector 150), which may include a mass spectrometer, for example, according to a representative embodiment.

[0043] Referring FIG. 5, the method includes splitting the mobile phase output by a separation unit (e.g., separation unit 110) of the supercritical fluid system into a split flow stream and a primary flow stream at block S511. The splitting may be accomplished using a passive splitter (e.g., splitter tee 122 and splitter restrictor 125) positioned downstream for the separation unit.

[0044] In block S512, the primary flow stream is optionally directed to a pressure maintenance device (e.g., pressure maintenance device 222). The primary flow stream may also be optionally directed to one or more detectors (e.g., high pressure detector(s) 221) and one or more fraction collectors (e.g., fraction collector(s) 223) for collecting a portion of the primary flow stream having an analyte of interest, as respectively identified by the one or more detectors. When used, the detector(s) and fraction collector(s) may be connected in series with the pressure maintenance device, as shown FIG. 2, for example. As mentioned above, the pressure maintenance device keeps the upstream pressure above a pressure where the mobile phase is compatible with the one or more high pressure detectors.

[0045] In block S513, the pressure of the split flow stream, which is directed toward the low pressure detector, is reduced, causing volumetric expansion of the split flow stream. Reducing the pressure of the split flow stream may include directing the split flow stream through a splitter restrictor (e.g., splitter restrictor 125).

[0046] Aliquots of the volumetrically expanded split flow stream are inserted into a dilution

flow stream through a shuttle valve (e.g., shuttle valve 130) in block S514 to provide a diluted split flow stream. The diluted split flow stream is directed to the low pressure detector in block S515. In various embodiments, the method may further include directing remaining portions of the volumetrically expanded split flow stream (that is, those portions of the volumetrically expanded split flow stream not inserted as aliquots into the dilution flow stream) to waste via a waste flow stream regulator (e.g., waste flow stream regulator 135, 435). As discussed above, the waste flow stream regulator may be adjustable to enable adjustments in the pressure density experienced by the shuttle valve. The adjustments to the pressure density may be made in real-time. Also, pressure set by the waste flow stream regulator may be adjusted, e.g., using an adjustable flow stream regulator (e.g., adjustable flow stream regulator 435 and/or BPR 437), in order to adjust a pressure density experienced by the shuttle valve. In an embodiment, the pressure may be adjusted in real-time.

[0047] FIG. 6A shows traces depicting ultraviolet (UV) signals (top) and mass spectrometer signals (bottom) displayed by a mass spectrometer (e.g., low pressured detector 150) over time using only a passive splitter (e.g., splitter tee 122 and splitter restrictor 125). FIG. 6B shows traces depicting UV signals (top) and mass spectrometer signals (center and bottom) displayed by a mass spectrometer (e.g., low pressured detector 150) over time using the flow splitter 105 (including the shuttle valve 130, etc.), according to various embodiments described herein.

[0048] In the examples shown in FIGs. 6A and 6B, a highly concentrated solution of theophylline (180ul at 1mg/ml sample concentration) was injected onto a 6.2x250mm 5 μ silica chromatographic column (e.g., separation unit 110). The flow rate was about 5ml/min., and the mobile phase exiting the chromatographic column was about 20 percent methanol. The pressure maintenance device 222 was set to about 100 bar (e.g., the BPR setting). In FIG. 6A, representing a conventional SFC system (not utilizing a flow splitter of the various embodiments), the mass spectrometer signal 620 from the low pressure detector 150 shows overload, suppression, and tailing that prevent use of the mass spectrometer signal from the low pressure detector 150 in fraction collection. In FIG. 6B, representing a SFC system 200 as depicted in Fig 2, for example, the mass spectrometer signal 640 from the low pressure detector 150 is properly formed and representative of, as well as time aligned with, the UV signal 630 from the high pressure detector 221. Properly representative signals, such as signals 640, allow timely interface with the fraction collector 223 triggering logic for identification of target peaks

for collection utilizing the low pressure detector 150.

[0049] One of ordinary skill in the art appreciates that many variations that are in accordance with the present teachings are possible and remain within the scope of the appended claims. These and other variations would become clear to one of ordinary skill in the art after inspection of the specification, drawings and claims herein. The invention therefore is not to be restricted except within the spirit and scope of the appended claims.

What is claimed:

1. A flow splitter device in a supercritical fluid system, using a mobile phase output by a separation device, the mobile phase volumetrically expanding as it decompresses, the device comprising:

a passive splitter configured to receive the mobile phase and to split the mobile phase into a primary flow stream and a split flow stream and to reduce pressure of the split flow stream, causing volumetric expansion of the split flow stream, wherein the primary flow stream is directed to a pressure maintenance device; and

a shuttle valve configured to insert volumetric aliquots of the volumetrically expanded split flow stream into a dilution flow stream to provide a diluted split flow stream, and to direct the diluted split flow stream to a low pressure detector.

2. The device of claim 1, wherein the passive splitter comprises at least one of:

a splitter tee configured to split the mobile phase into the primary flow stream and the split flow stream, and a splitter restrictor configured to reduce the pressure of the split flow stream, causing volumetric expansion of the split flow stream;

wherein the passive splitter is configured to operate at a pressure of at least 90 bar.

3. The device of claim 2, comprising at least one of:

wherein the shuttle valve is further configured to direct remaining portions of the volumetrically expanded split flow stream, not inserted as volumetric aliquots into the dilution flow stream, to waste via a waste flow stream regulator, the waste flow stream regulator setting a pressure density experienced by the shuttle valve;

wherein the splitter restrictor comprises at least one of a narrow restrictor tube or a frit restrictor.

4. The device of claim 3, comprising at least one of:

wherein the waste flow stream regulator is dynamically adjustable, enabling adjustments in the pressure density experienced by the shuttle valve;

wherein the waste flow regulator comprises at least one of a waste restrictor or a back pressure regulator.

5. The device of claim 1, comprising at least one of:

wherein the primary flow stream is directed to one or more high pressure detectors and a fraction collector for collecting a portion of the primary flow stream, as identified by at least one of the one or more high pressure detectors or the low pressure detector;

a makeup pump is configured to provide solvent to the mobile phase prior to the passive splitter, wherein the dilution flow stream comprises a portion of the solvent provided by the makeup pump via a passive restrictor;

wherein the dilution flow stream is provided by a dilution pump;

wherein the pressure maintenance device comprises a back pressure regulator (BPR);

wherein the low pressure detector comprises a mass spectrometer;

wherein the shuttle valve comprises a mass rate attenuator (MRA[®]).

6. A method of supplying a sample from a mobile phase of a supercritical fluid system to a low pressure detector, the method comprising:

splitting the mobile phase output by the supercritical fluid system into a split flow stream and a primary flow stream;

reducing pressure of the split flow stream, causing volumetric expansion of the split flow stream;

inserting volumetric aliquots of the volumetrically expanded split flow stream into a dilution flow stream to provide a diluted split flow stream; and

directing the diluted split flow stream to the low pressure detector.

7. The method of claim 6, further comprising:

directing the primary flow stream to a pressure maintenance device, a high pressure detector and a fraction collector for collecting a portion of the primary flow stream having an analyte of interest, as identified by at least one of the high pressure detector and the low pressure detector.

8. The method of claim 6, wherein reducing the pressure of the split flow stream comprises directing the split flow stream through a splitter restrictor.

9. The method of claim 6, wherein inserting the volumetric aliquots of the volumetrically expanded split flow stream into the dilution flow stream comprises directing the volumetrically expanded split flow stream into a shuttle valve.

10. The method of claim 9, further comprising:
directing remaining portions of the volumetrically expanded split flow stream, not inserted as volumetric aliquots into the dilution flow stream, to waste via a waste flow stream regulator; and

adjusting a pressure set by the waste flow stream regulator in order to adjust a pressure density experienced by the shuttle valve.

ABSTRACT

A device is provided in a supercritical fluid system, which uses a mobile phase output by a separation device, the mobile phase volumetrically expanding as it decompresses. The device includes a passive splitter and a shuttle valve. The passive splitter is configured to receive the mobile phase and to split the mobile phase into a primary flow stream and a split flow stream, where the primary flow stream is directed to a pressure maintenance device. The passive splitter is further configured to reduce pressure of the split flow stream, causing volumetric expansion of the split flow stream. The shuttle valve is configured to insert volumetric aliquots of the volumetrically expanded split flow stream into a dilution flow stream to provide a diluted split flow stream, and to direct the diluted split flow stream to a low pressure detector.

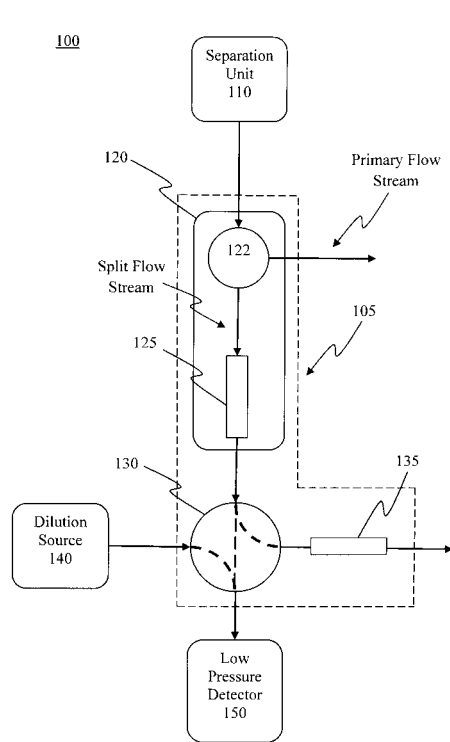


FIG. 1

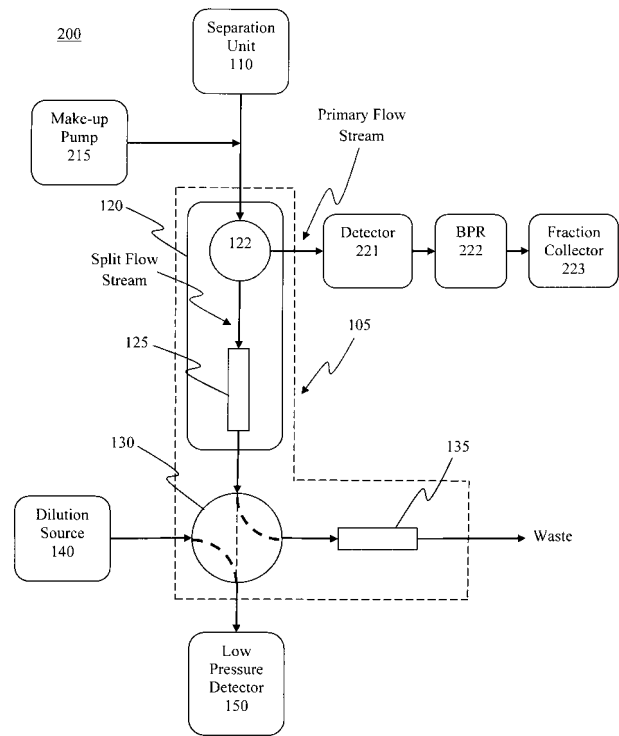


FIG. 2

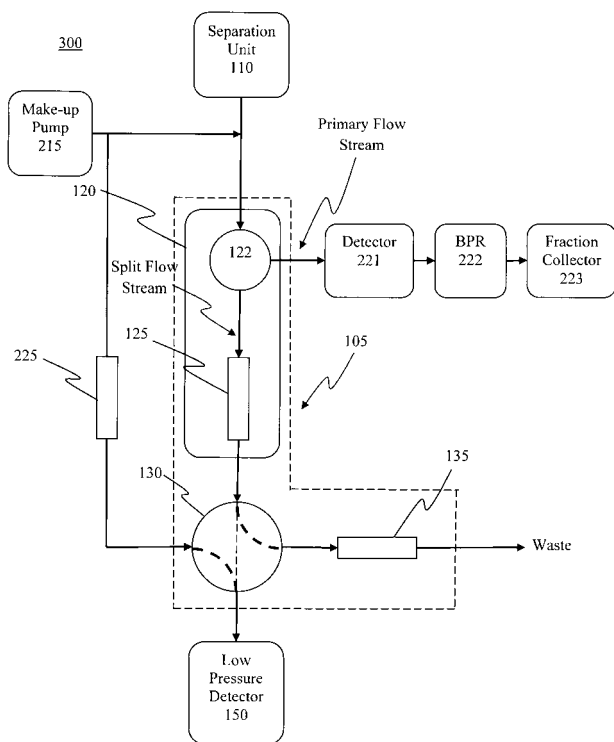


FIG. 3

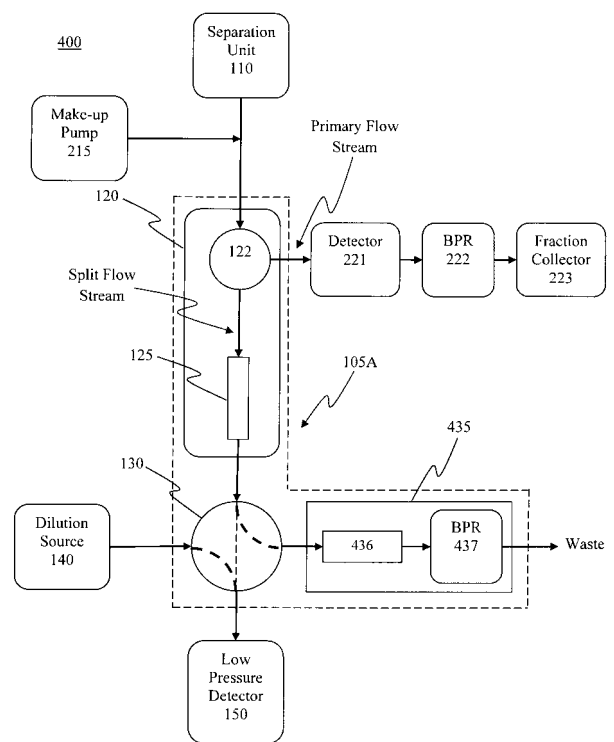


FIG. 4

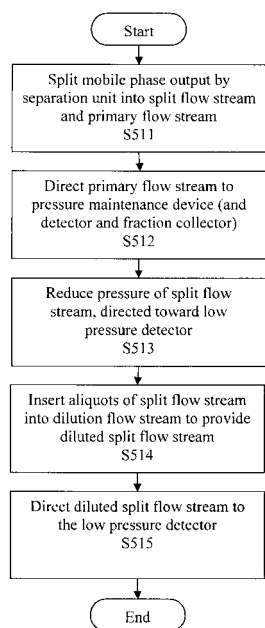


FIG. 5

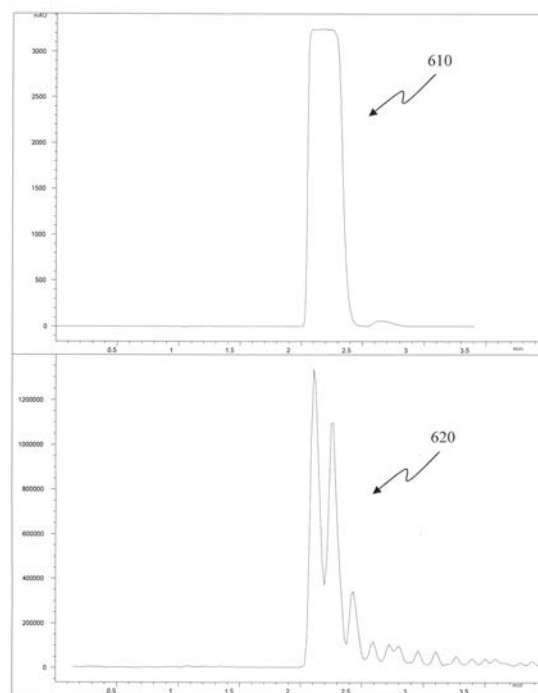


FIG. 6A

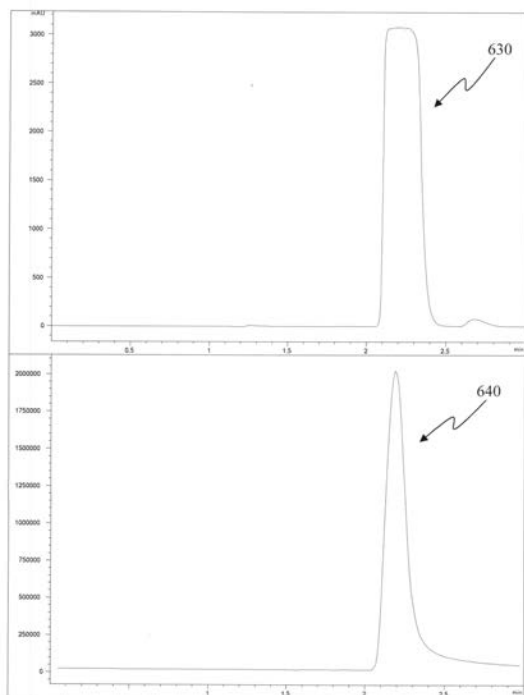


FIG. 6B