

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6682923号  
(P6682923)

(45) 発行日 令和2年4月15日(2020.4.15)

(24) 登録日 令和2年3月30日(2020.3.30)

(51) Int. Cl. F I  
**GO 1 N 30/32 (2006.01)** GO 1 N 30/32 A  
**GO 1 N 30/46 (2006.01)** GO 1 N 30/46 E

請求項の数 3 (全 8 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2016-45512 (P2016-45512)                  (22) 出願日 平成28年3月9日 (2016.3.9)                  (65) 公開番号 特開2017-161335 (P2017-161335A)                  (43) 公開日 平成29年9月14日 (2017.9.14)                  審査請求日 平成30年7月25日 (2018.7.25)</p>	<p>(73) 特許権者 000001993                  株式会社島津製作所                  京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地                  (74) 代理人 100205981                  弁理士 野口 大輔                  (72) 発明者 尾和 道晃                  京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地                  株式会社島津製作所内                  審査官 高田 亜希</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 流体クロマトグラフ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

移動相を送液する移動相送液部と、  
 前記移動相送液部の下流側で前記移動相送液部からの移動相が流れる流路中に試料を注入する試料注入部と、  
 前記試料注入部により注入された試料を成分ごとに分離する分離カラムをそれぞれ有し、前記試料注入部の下流側において互いに並列に接続された複数のカラム流路と、  
 前記各カラム流路上に設けられ、そのカラム流路の流路抵抗を調節するための圧力調節弁と、  
 前記各カラム流路上における前記圧力調節弁よりも上流側に設けられ、そのカラム流路内の圧力を検出する圧力センサと、  
 各カラム流路の流路抵抗を同一にするために必要な各カラム流路内の圧力値が予め設定されており、前記各圧力センサにより検出される圧力値が、予め設定されている圧力値となるように、前記圧力調節弁をフィードバック制御する制御部と、  
 前記分離カラムよりも下流側に設けられ、前記分離カラムで分離された試料成分を検出する検出器と、を備えた流体クロマトグラフ。

【請求項2】

前記各カラム流路上における前記圧力センサよりも上流側に、当該圧力センサに対する他の前記カラム流路内の圧力による干渉を防止する抵抗管が設けられている請求項1に記載の流体クロマトグラフ。

## 【請求項3】

互いに並列に接続された複数の前記カラム流路からなるカラム流路グループを2つ備え

、  
前記分離カラムの平衡化処理を行なうための移動相を送液するための流路が前記移動相送液部とは別に設けられ、

一方の前記カラム流路グループを前記移動相送液部と前記検出器との間に接続すると同時に他方の前記カラム流路グループを前記流路とドレインとの間に接続する切替バルブを備えており、

一方の前記カラム流路グループを用いて試料の分析を行なうと同時に他方の前記カラム流路グループの前記分離カラムの平衡化を行なうように構成されている、請求項1又は2

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、例えば液体クロマトグラフや超臨界流体クロマトグラフ等、移動相の流れる分析流路中に試料を注入し、その試料を分離カラムで成分ごとに分離して検出する流体クロマトグラフに関し、特に試料を同時に複数のカラムに導入する機能を有する流体クロマトグラフに関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

20

例えば、液体クロマトグラフによるキラル化合物の分析条件を検討するためには、目的分析種の分離に適した分離カラムと移動相の組合せをトライアンドエラーにより見つける必要がある。従来では、試料を分析流路中に注入する試料注入部の後段側に、切替バルブを介して複数の分離カラムを接続して使用する分離カラムを切替バルブによって選択的に切り替えることができるように装置を構成し、各分離カラムを用いた分離分析を順次実行していた。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

上記の方法では、1つの分離カラムを用いて分析を行なっている間は他の分離カラムが使用されないまま待機しているだけであるため、効率が悪く、分析条件の検討に長時間を要するという問題があった。そこで、複数の分離カラムを並列に接続して複数の分離カラムで同時に分析を行なうようにすれば、分析条件の検討に要する時間を短縮することができる。

30

## 【0004】

しかし、各カラム流路に設けられる分離カラムの流路抵抗が分離カラムの種類や個体差によって異なるため、各カラム流路で移動相の流量にばらつきが生じ、各分離カラムに均等に試料が導入されず、流路によって検出感度にばらつきが発生することや、移動相の流量が小さい流路では分離カラムでの保持時間が長くなって分析に長時間を要することなどの問題がある。

40

## 【0005】

そこで、本発明は、目的成分の分離に適した分離カラムと移動相の組合せの探索を高効率かつ正確に行なうことができるようにすることを目的とするものである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

本発明に係る流体クロマトグラフは、移動相を送液する移動相送液部と、前記移動相送液部の下流側で前記移動相送液部からの移動相が流れる流路中に試料を注入する試料注入部と、前記試料注入部により注入された試料を成分ごとに分離する分離カラムをそれぞれ有し、前記試料注入部の下流側において互いに並列に接続された複数のカラム流路と、前記各カラム流路上に設けられ、そのカラム流路の流路抵抗を調節するための圧力調節弁と

50

、前記各カラム流路上における前記圧力調節弁よりも上流側に設けられ、そのカラム流路内の圧力を検出する圧力センサと、前記分離カラムよりも下流側に設けられ、前記分離カラムで分離された試料成分を検出する検出器と、を備えている。

【0007】

各カラム流路上における圧力センサよりも上流側に、当該圧力センサに対する他のカラム流路内の圧力による干渉を防止する流路抵抗が設けられていることが好ましい。そうすれば、各カラム流路の圧力センサが他のカラム流路の干渉を受けて当該カラム流路内の圧力を正確に検出することができなくなることを防止することができる。

【0008】

圧力調節弁は圧力センサにより検出される圧力値が設定された値となるようにカラム流路の流路抵抗を自動的に調節するものであることが好ましい。そうすれば、各カラム流路の流路抵抗を調節することが容易である。

【発明の効果】

【0009】

本発明の流体クロマトグラフでは、分離カラムをそれぞれ有し互いに並列に接続された複数のカラム流路上に、そのカラム流路の流路抵抗を調節するための圧力調節弁とそのカラム流路内の圧力を検出する圧力センサを備えているので、圧力センサが検出する圧力値に基づいて圧力調節弁により各カラム流路の流路抵抗を調節することができる。これにより、各カラム流路の流路抵抗を略同一にすることが容易になり、互いに並列に接続された各カラム流路を流れる移動相の流量を略同一にすることができる。したがって、複数の分離カラムを用いた分析を正確に行なうことができ、目的成分の分離に適した分離カラムと移動相の組合せの探索を高効率かつ正確に行なうことができる。

【0010】

上記のように、各カラム流路に圧力調節弁を設けない場合、各カラム流路を流れる移動相の流量を略同一にするために、各カラム流路上に、そのカラム流路の分離カラムに応じた流路抵抗を設けることで、各カラム流路の流路抵抗を略同一に調節することが考えられる。しかし、分離カラムは同種の分離カラムであってもその流路抵抗に個体差があるため、分離カラムを交換した場合には、その都度、新たな分離カラムに応じた流路抵抗を用意して配管を組み直す必要がある。

【0011】

これに対し、本発明では、分離カラムを交換した場合でも、圧力調節弁によってそのカラム流路の流路抵抗を調節することができるため、分離カラムに応じて配管を組み直す必要がない。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】流体クロマトグラフの一実施例である液体クロマトグラフを概略的に示す流路図である。

【図2】同実施例において流路構成を切り替えた状態を概略的に示す流路図である。

【図3】圧力調節弁の有無による各カラム流路の流量の違いを検証するための構成を概略的に示す流路図である。

【図4】圧力調節弁の有無による移動相流量への影響を検証するための実験装置を示す流路構成図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、図面を参照しながら流体クロマトグラフの一実施例である液体クロマトグラフについて説明する。なお、以下において、本発明を液体クロマトグラフに適用した例について説明するが、本発明は超臨界流体クロマトグラフに適用することもできる。

【0014】

図1に示されているように、この実施例の液体クロマトグラフは、移動相を送液する移動相送液部2、その移動相送液部2からの流路6が接続されたポートを中央に有する切替

10

20

30

40

50

バルブ 8、切替バルブ 8 に設けられた複数のポートのうち互いに異なるポートにそれぞれ一端が接続されたカラム流路グループ 20 a、20 b、カラム流路グループ 20 a、20 b の他端がそれぞれ接続されたポートを有する切替バルブ 24、及び切替バルブ 24 の中央のポートに流路 26 を介して接続された検出器 28 を備えている。

【0015】

移動相送液部 2 は互いに異なる種類の溶媒を送液する送液ポンプ 2 a、2 b を有し、それらのポンプ 2 a、2 b によって送液される溶媒をミキサ 4 で混合し、その混合液を移動相として流路 6 を介して送液する。

【0016】

切替バルブ 8 は、流路 6 が接続された中央のポート（以下、中央ポートと称する。）とその中央ポートの周囲に均等に配置された 6 つのポート（以下、選択ポートと称する。）を有する。切替バルブ 8 の選択ポートのうちの 1 つにはカラム流路グループ 20 a の一端が接続され、カラム流路グループ 20 a が接続されている選択ポートと隣り合う選択ポートのうちの一方に、カラム流路グループ 20 b の一端が接続されている。

10

【0017】

切替バルブ 8 において、カラム流路グループ 20 a の一端が接続されている選択ポートと隣り合う他方の選択ポートに、分離カラムの平衡化処理を行なうための移動相を送液する流路 22 が接続されている。流路 22 は、カラム流路グループ 20 b の一端が接続されている選択ポートと隣り合う選択ポートにも接続されている。流路 22 が接続されている 2 つの選択ポートとそれぞれ隣り合う 2 つの選択ポートは閉じられたポートとなっている。

20

【0018】

切替バルブ 8 は、中央ポートと選択ポートのいずれか 1 つとの間を連通させる 1 つの流路と、互いに隣り合う 2 つの選択ポートの間を接続する 2 つ流路を備えている。これにより、切替バルブ 8 は、流路 6 とカラム流路グループ 20 a との間を接続すると同時に流路 22 とカラム流路グループ 20 b との間を接続した状態（図 1 の状態）、又は流路 6 とカラム流路グループ 20 b との間を接続すると同時に流路 22 とカラム流路グループ 20 a との間を接続した状態（図 2 の状態）のいずれか一方の状態に切り替える。

【0019】

切替バルブ 24 は、流路 26 が接続された中央ポートとその中央ポートの周囲に均等に配置された 6 つの選択ポートを有する。選択ポートのうちの 1 つにはカラム流路グループ 20 a の他端が接続され、カラム流路グループ 20 a が接続されている選択ポートと隣り合う選択ポートのうちの一方に、カラム流路グループ 20 b の他端が接続されている。

30

【0020】

カラム流路グループ 20 a、20 b が接続されている選択ポートとそれぞれ隣り合う 2 つの選択ポートはいずれもドレインに通じており、それらの選択ポートと隣り合う残りの 2 つの選択ポートにはいかなる流路も接続されていない。

【0021】

切替バルブ 24 は、中央ポートと選択ポートのいずれか 1 つとの間を連通させる 1 つの流路と、互いに隣り合う 2 つの選択ポートの間を接続する 2 つ流路を備えている。これにより、切替バルブ 24 は、流路 26 とカラム流路グループ 20 a との間を接続すると同時にカラム流路グループ 20 b をドレインに接続した状態（図 1 の状態）、又は流路 26 とカラム流路グループ 20 b との間を接続すると同時にカラム流路グループ 20 a をドレインに接続した状態（図 2 の状態）のいずれか一方の状態に切り替える。

40

【0022】

カラム流路グループ 20 a、20 b は、それぞれ 4 つのカラム流路 10 が並列に接続されて構成されている。すなわち、この液体クロマトグラフは合計 8 つカラム流路 10 を有する。各カラム流路 10 上には、切替バルブ 8 側（図 1 及び図 2 において左側）から、抵抗管 12、圧力センサ 14、圧力調節弁 16 及び分離カラム 18 が設けられている。

【0023】

50

この実施例の液体クロマトグラフは、移動相送液部 2 カラム流路グループ 20 a 検出器 28 を接続すると同時に流路 22 カラム流路グループ 22 b ドレインを接続した状態 (図 1 の状態)、又は移動相送液部 2 カラム流路グループ 20 b 検出器 28 を接続すると同時に流路 22 カラム流路グループ 22 a ドレインを接続した状態 (図 2 の状態) のいずれか一方の状態に切り替えられる。図 1 の状態では、カラム流路グループ 20 a を用いて試料の分析を行なうと同時に、カラム流路グループ 20 b の各分離カラム 18 の平衡化を行なう。図 2 の状態では、カラム流路グループ 20 b を用いて試料の分析を行なうと同時に、カラム流路グループ 20 a の各分離カラム 18 の平衡化を行なう。

#### 【0024】

各圧力センサ 14 は各カラム流路 10 内の圧力を検出するものである。各圧力調節弁 16 は各カラム流路 10 の流路抵抗を調節するものである。この実施例において、圧力調節弁 16 は、例えば W0 / 2015 / 029251 に開示されているような背圧制御バルブである。各圧力調節弁 16 の動作は、図 3 に示されているように、制御部 30 によって制御される。

10

#### 【0025】

図 3 では、各カラム流路 10 に設けられている圧力センサ 14 と圧力調節弁 16 をそれぞれ圧力センサ 14 - 1, 14 - 2, ... 14 - 8、圧力調節弁 16 - 1, 16 - 2, ... 16 - 8 として示している。制御部 30 には、各カラム流路 10 の流路抵抗を略同一にするために必要な各カラム流路 10 内の圧力値が予め設定されており、制御部 30 は各圧力センサ 14 - 1, 14 - 2, ... 14 - 8 によって検出される圧力値がその設定値となるように、圧力調節弁 16 - 1, 16 - 2, ... 16 - 8 の動作をフィードバック制御する。

20

#### 【0026】

制御部 30 はこの液体クロマトグラフに設けられた専用のコンピュータであってもよいし、汎用のパーソナルコンピュータであってもよい。

#### 【0027】

なお、この実施例では、各圧力調節弁 16 - 1, 16 - 2, ... 16 - 8 が共通の制御部 30 によって制御されるようになっているが、各圧力調節弁 16 - 1, 16 - 2, ... 16 - 8 が独自に制御部をもち、各圧力センサ 14 - 1, 14 - 2, ... 14 - 8 の検出値が各圧力調節弁 16 - 1, 16 - 2, ... 16 - 8 に設定されたそれぞれの設定値となるように、個別にフィードバック制御を行なうようになっていてもよい。

30

#### 【0028】

また、圧力調節弁 16 としては、ユーザが手動で栓を締めることによって流路幅を変更するような手動バルブ方式のものであってもよい。

#### 【0029】

図 1 に戻って、各カラム流路 10 において圧力センサ 14 の上流側に設けられている抵抗管 12 は、圧力センサ 14 が同じカラム流路グループ 20 a 又は 20 b 内の他のカラム流路 10 内の圧力の干渉を受けることを防止するためのものである。各カラム流路グループ 20 a, 20 b のカラム流路 10 は並列に接続されているため、抵抗管 12 がない場合は、同じカラム流路グループ 20 a 又は 20 b 内の各カラム流路 10 における圧力センサ 14 よりも上流側部分は同じ圧力になりやすく、圧力センサ 14 が他のカラム流路 10 内の圧力の干渉を受けてそれぞれのカラム流路 10 内の圧力を正確に検出できなくなることがある。

40

#### 【0030】

例えば、ある圧力センサ 14 の設定値が 30 MPa であった場合に、そのカラム流路 10 内の圧力が実際には 30 MPa に達しているにも拘わらず、別のカラム流路 10 内の圧力がそれよりも低いために別のカラム流路 10 内の圧力の干渉を受けて 30 MPa よりも低い圧力を検出してしまい、圧力調節弁 16 がその検出値に基づいてさらに流路抵抗を高めるように動作する結果、移動相がそのカラム流路 10 をほとんど流れないようになるという現象が生じる。

50

## 【 0 0 3 1 】

各カラム流路 1 0 の圧力センサ 1 4 の上流側にそれぞれ抵抗管 1 2 を設けることで、抵抗管 1 2 よりも下流側の圧力がその抵抗管 1 2 よりも上流側の圧力の影響を受けるまでに時間差が生じ、その時間差によって各圧力センサ 1 4 がカラム流路 1 0 内の実際の圧力を検出することができ、圧力調節弁 1 6 を正しく動作させることができる。

## 【 0 0 3 2 】

上記実施例では、各カラム流路 1 0 が切替バルブ 2 4 を介して共通の検出器 2 8 に接続されるように構成されているが、各カラム流路 1 0 に検出器が設けられていてもよい。

## 【 0 0 3 3 】

互いに並列に接続された流路に圧力調節弁を設けることによる効果についての検証結果について説明する。この検証は、図 4 に示される流路構成の実験装置を用いて行なった。図 4 の実験装置は、移動相を送液するポンプ 3 2 の下流側に 2 つの流路 3 4 a , 3 4 b が並列に接続され、それぞれの流路 3 4 a , 3 4 b 上に上流側から、抵抗管 3 6 a , 3 6 b 、圧力センサ 3 8 a , 3 8 b 、圧力制御バルブ 4 0 a , 4 0 b 、分離カラム 4 2 a , 4 2 b 、検出器 4 4 a , 4 4 b が設けられている。

10

## 【 0 0 3 4 】

この検証では、分離カラム 4 2 a と 4 2 b として同種のカラムを用い、移動相として水を 1 m L / m i n で送液し、送液を開始してから移動相が検出器 4 4 a , 4 4 b に到達するまでの時間を測定した。圧力制御バルブ 4 0 a , 4 0 b の駆動をオフにして検証を行った結果、各検出器 4 4 a , 4 4 b が移動相を検出するまでの時間は、検出器 4 4 a で 0 . 3 6 2 分、検出器 4 4 b で 0 . 5 4 7 分であった。これに対し、圧力制御バルブ 4 0 a , 4 0 b の駆動をオンにし、それぞれの圧力の設定値を 1 1 . 2 M P a 、 1 1 . 1 M P a にして検証を行った結果、各検出器 4 4 a , 4 4 b が移動相を検出するまでの時間は、検出器 4 4 a で 0 . 4 1 4 分、検出器 4 4 b で 0 . 4 7 7 分であった。このことから、圧力制御バルブ 4 4 a , 4 4 b によって各流路 3 4 a , 3 4 b の流路抵抗を調節することにより、各流路 4 4 a , 4 4 b を流れる移動相の流量を均一化することができることがわかった。

20

## 【 0 0 3 5 】

なお、図 4 の構成において抵抗管 3 6 a , 3 6 b を取り外した状態で同じ検証を行なったが、圧力センサ 3 8 b が流路 3 4 a 内の圧力に干渉されて流路 3 4 b 内の圧力を正確に検出することができなくなり、圧力調節弁 4 0 b が流路 3 4 b を閉じてしまい、流路 3 4 b を移動相がほとんど流れない状態となることが確認された。

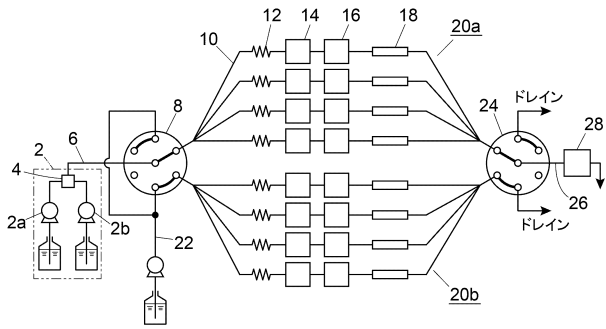
30

## 【 符号の説明 】

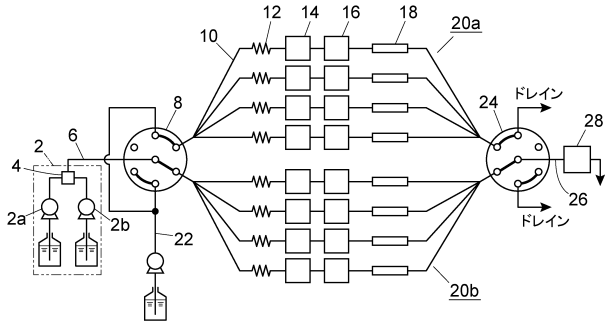
## 【 0 0 3 6 】

2	移動相送液部	
2 a , 2 b	送液ポンプ	
4	ミキサ	
6 , 2 2 , 2 6	流路	
8 , 2 4	切替バルブ	
1 0	カラム流路	40
1 2	抵抗管	
1 4	圧力センサ	
1 6	圧力調節弁	
1 8	分離カラム	
2 0 a , 2 0 b	カラム流路グループ	
2 8	検出器	
3 0	制御部	

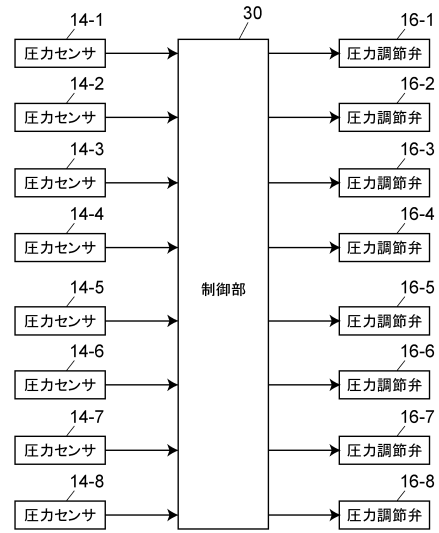
【図1】



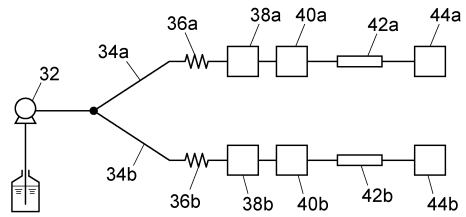
【図2】



【図3】



【図4】



---

フロントページの続き

(56)参考文献 特表2013-524212(JP,A)  
特開2003-139754(JP,A)  
特開2013-024601(JP,A)  
特開2001-208738(JP,A)  
米国特許第06532978(US,B1)  
米国特許第05198115(US,A)  
特表2002-530770(JP,A)  
実開昭62-187849(JP,U)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 30/00 - 30/96  
B01J 20/281 - 20/292