

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4377761号
(P4377761)

(45) 発行日 平成21年12月2日(2009.12.2)

(24) 登録日 平成21年9月18日(2009.9.18)

(51) Int.Cl.

F 1

GO 1 N 30/32 (2006.01)
GO 1 N 30/34 (2006.01)GO 1 N 30/32
GO 1 N 30/32
GO 1 N 30/34
GO 1 N 30/34C
A
A
E

請求項の数 13 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2004-195940 (P2004-195940)
(22) 出願日	平成16年7月1日 (2004.7.1)
(65) 公開番号	特開2006-17590 (P2006-17590A)
(43) 公開日	平成18年1月19日 (2006.1.19)
審査請求日	平成18年5月10日 (2006.5.10)

(73) 特許権者	501387839 株式会社日立ハイテクノロジーズ 東京都港区西新橋一丁目24番14号
(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(72) 発明者	高尾 邦彦 茨城県土浦市神立町502番地 株式会社 日立製作所 機械研究所内
(72) 発明者	加地 弘典 茨城県ひたちなか市大字市毛882番地 株式会社 日立ハイテクノロジーズ 那珂 事業所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】液体クロマトグラフ装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

溶液を吸込配管から吸い込み吐出配管へ吐出し、試料が注入された前記溶液をカラムに導入し、前記カラムで分離された後に検出器で試料を分析する液体クロマトグラフ装置において、

前記吸込配管から前記吐出配管の間に配置され、それぞれモータで駆動される第1ポンプ及び第2ポンプと、

前記吐出配管へ吐出される前記溶液の吐出圧力を検出する圧力センサと、

前記吸込配管を前記第1ポンプに接続し前記第1ポンプと前記第2ポンプの間を遮断する第1の位置と、前記吸込配管と前記第1ポンプの間を遮断し前記第1ポンプと前記第2ポンプの間を接続する第2の位置の間を移動可能なアクティブルバルブと、
を備え、

起動運転では、前記アクティブルバルブを前記第2の位置に配置し、前記第2ポンプを停止し前記第1ポンプのみを作動させ、前記吐出圧力が所定の圧力に到達したとき、前記アクティブルバルブを前記第1の位置に配置し、前記第1ポンプを停止し前記第2ポンプのみを運転する定常運転を行い、前記カラムで分離された試料が前記検出器で分析されることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

【請求項2】

請求項1記載の液体クロマトグラフ装置において、前記所定の圧力は、定常運転における目標圧力であることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

【請求項 3】

請求項 1 記載の液体クロマトグラフ装置において、前記所定の圧力は、定常運転における目標圧力より小さな値であることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

【請求項 4】

請求項 2 又は 3 記載の液体クロマトグラフ装置において、前記目標圧力は、前記カラムの径と通過流量に関連して決定されることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

【請求項 5】

請求項 2 又は 3 記載の液体クロマトグラフ装置において、前記吐出された溶液に試料を注入するインジェクタを備え、前記第 1 ポンプを起動し前記目標圧力に到達した後、前記インジェクタより前記試料の注入を行うことを特徴とする液体クロマトグラフ装置。 10

【請求項 6】

請求項 1 記載の液体クロマトグラフ装置において、前記第 1 ポンプの作動流量は前記第 2 ポンプの作動流量より大きいことを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

【請求項 7】

請求項 1 記載の液体クロマトグラフ装置において、前記第 2 ポンプは加圧室に直線運動として往復運動するプランジャを備え、分析時に前記第 2 ポンプの起動は前記プランジャの下死点の状態から行われることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

【請求項 8】

請求項 1 記載の液体クロマトグラフ装置において、前記第 1 ポンプは第 1 加圧室に直線運動として往復運動する第 1 プランジャ、前記第 2 ポンプは第 2 加圧室に直線運動として往復運動する第 2 プランジャを備え、前記第 2 プランジャは下死点から上死点へ移動されて分析が開始されることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。 20

【請求項 9】

請求項 1 に記載の液体クロマトグラフ装置において、前記カラムへの送液流量の範囲は 0.1 nL (ナノリットル) / min ~ 50 μL (ミクロンリットル) / min であることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

【請求項 10】

請求項 1 記載の液体クロマトグラフ装置において、前記起動運転において、前記吐出圧力が所定の値に到達したとき、前記第 1 ポンプの作動速度を低下させることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。 30

【請求項 11】

請求項 1 記載の液体クロマトグラフ装置において、前記起動運転の前の気泡排出及び溶液充填運転では、前記アクティブバルブを前記第 1 の位置と前記第 2 の位置の間で所定の周期にて往復させ、前記第 1 及び第 2 ポンプは吸込工程と吐出工程を所定の周期にて繰り返して行い且つ前記第 2 ポンプは、前記第 1 ポンプより半周期遅れて吸込工程と吐出工程を繰り返すことを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

【請求項 12】

請求項 1 記載の液体クロマトグラフ装置において、前記吐出口の吐出圧力を開放するドレンバルブを設け、前記気泡排出及び溶液充填運転では、前記ドレンバルブを開放することを特徴とする液体クロマトグラフ装置。 40

【請求項 13】

請求項 1 記載の液体クロマトグラフ装置において、前記吐出口の吐出圧力の目標値と目標流量の関係を示すマップを有し、前記目標値が入力されたとき、前記マップを参照して目標流量を求め、該目標流量に基づいて、前記第 1 ポンプの作動流量と前記第 2 ポンプの作動流量の比である流量係数 の最適値を求めるることを特徴とする液体クロマトグラフ装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、低流量の送液を行うのに適した液体クロマトグラフ装置に関する。 50

【背景技術】**【0002】**

液体クロマトグラフ用ポンプとして、2つのプランジャを備えたプランジャポンプが知られている。このようなプランジャポンプでは、2つのプランジャを独立にモータで駆動し、両プランジャの協調駆動により流量の脈動を低減する。

【0003】

特開昭63-75375号公報に記載された例では、第1プランジャが1往復する間に第2プランジャも1往復し、第1プランジャの吸込動作により発生する流量脈動を第2プランジャの動作により補正する。すなわち第1プランジャが送液流量を決定し、第2プランジャは第1プランジャの脈動補正用として使用する。

10

【0004】**【特許文献1】特開昭63-75375号公報****【発明の開示】****【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

通常、液体クロマトグラフ用ポンプを運転する場合、先ず、ポンプ及び配管内に溶離液を充填し、気泡を排気する。こうして準備作業が終了したら、次に、ポンプを起動し、吐出圧力が所定の目標値に到達したら定常運転に切り替える。定常運転になってから、液体クロマトグラフによる計測を開始する。

【0006】

20

液体クロマトグラフ用ポンプでは、低流量の送液が必要である。例えば、毎分ミクロリットル(μL)、ナノリットル(nL)レベルの極低流量の送液が要求される。このような低流量又は極低流量のポンプでは、準備作業を開始してから定常運転を開始するまでに長時間を要する。換言すればポンプ起動時の立ち上がり時間が長くなる。

【0007】

本発明の目的は、ポンプ起動時の立ち上がり時間を短縮することができる液体クロマトグラフ装置を提供することにある。

【課題を解決するための手段】**【0008】**

本発明の液体クロマトグラフ装置は、プランジャを備えた第1及び第2ポンプと吸込口と吐出口を有し、上記吸込口を介して吸込んだ液を上記第1、第2ポンプを経由して上記吐出口から吐出する。起動運転モードでは、上記第2ポンプを停止し上記第1ポンプのみを作動する。上記吐出口の吐出圧力が所定の値に到達したとき起動運転モードを定常運転モードに切り替える。定常運転モードでは、上記第1ポンプを停止し上記第2ポンプのみを運転する。

30

【発明の効果】**【0009】**

本発明によれば、ポンプ起動時の立ち上がり時間を短縮することができる。

【発明を実施するための最良の形態】**【0010】**

40

以下、本発明の一実施形態について、以下図面を参照して説明する。

図1および図2は、本発明による液体クロマトグラフ装置を示す。本例の液体クロマトグラフ装置は、送液システム、インジェクタ53、カラム54、検出器55、及び貯蔵槽56を有する。本例の送液システムは、カラム54に、例えば、0.1nL(ナノリットル)/min~50 μL (ミクロンリットル)/minの極低流量の送液を行う。

【0011】

本例の送液システムは、溶離液、又は溶媒液を貯蔵する貯蔵槽51、液中のガスを除去する脱気装置(デガッサ)14、4つのポートを有するアクティブバルブ5、2つのプランジャを有するプランジャポンプ装置1、プランジャに接続された直動機構(アクチュエータ)122、222、直動機構を駆動するモータ121、221、及び、モータ121

50

、221及びアクティブバルブ5を制御するコントローラ50を有する。

【0012】

アクティブバルブ5は、脱気装置14及び吸込配管15を介して貯蔵槽51に接続されている。

【0013】

プランジャポンプ装置1は、吸込配管16、中間吐出配管17、及び、中間吸込配管18を介してアクティブバルブ5に接続され、吐出配管19を介してインジェクタ53に接続されている。吐出配管19には、ドレンバルブ9が設けられている。

【0014】

プランジャポンプ装置1は、第1及び第2加圧室102、202を有し、これらの加圧室はシール124、224により液密されている。第1及び第2加圧室102、202には、それぞれ第1及び第2プランジャ101、201が配置されている。第1及び第2プランジャ101、201は軸受123、223により摺動可能に保持されている。

【0015】

第1加圧室102には、吸込通路103と吐出通路104が接続されている。吸込通路103は、吸込配管16に接続されている。吸込通路103には吸込チェック弁105が設けられている。吐出通路104は、中間吐出配管17に接続されている。第2加圧室202には、吸込通路203と吐出通路204が接続されている。吸込通路203は中間吸込配管18に接続されている。吐出通路204は吐出配管19に接続されている。吐出通路204には圧力センサ60が設けられている。尚、圧力センサ60によって検出された吐出通路204の圧力を、ここではポンプの吐出圧力と言う。

【0016】

以下に、第1加圧室102、第1プランジャ101、これを駆動するモータ121及び直動機構122を含む部分を第1ポンプと称し、第2加圧室202、第2プランジャ201、これを駆動するモータ221及び直動機構222を含む部分を第2ポンプと称することにする。図示のように、第1プランジャ101の径は第2プランジャ201の径より大きく、従って、第1ポンプの流量は第2ポンプの流量より大きい。

【0017】

アクティブバルブ5は、外部の駆動部(図示せず)によって流路を切り替えるロータリーバルブであり、4つのポート5a、5b、5c、5dと2本の流路5e、5fを有する。流路5e、5fの体積は非常に小さい。第1ポート5aは吸込配管15に接続され、第2ポート5bは吸込配管16に接続され、第3ポート5cは中間吐出配管17に接続され、第4ポート5dは中間吸込配管18に接続されている。

【0018】

図1は、流路5eによって、第1及び第2ポート5a、5bが接続されているが、第3及び第4ポート5c、5dは接続されていない状態を示す。図2は、流路5cによって、第3及び第4ポート5c、5dが接続されているが、第1及び第2ポート5a、5bは接続されていない状態を示す。

【0019】

モータ121、221の回転は、それぞれ直動機構122、222により直線運動に変換され、それぞれ第1及び第2プランジャ101、201を往復運動させる。コントローラ50は圧力センサ60の信号に基づいてモータ121、221に駆動信号を与えるとともに、アクティブバルブ5にバルブの開閉信号を与える。

【0020】

本例の送液システムにおける送液経路の概略を説明する。まず、図1に示すように、流路5eによって、第1及び第2ポート5a、5bが接続されている場合には、貯蔵槽51内の溶液は、脱気装置14及び吸込配管15を介してアクティブバルブ5の第1ポート5aに導かれ、第1流路5e、第2ポート5b及び吸込配管16を経由して、プランジャポンプ装置1の吸込通路103に導かれる。溶液は、更に、吸込チェック弁105を介して第1加圧室102に導かれる。

10

20

30

40

50

【0021】

一方、図2に示すように第2流路5fによって、第3及び第4ポート5c、5dが接続されている場合には、第1加圧室102内の溶液は、吐出通路104及び中間吐出配管17を介してアクティブバルブ5の第3ポート5cに導かれ、第2流路5f、第4ポート5d及び中間吸込配管18を経由して、プランジャポンプ装置1の吸込通路203に導かれる。溶液は、更に、第2加圧室202、吐出通路204、及び、吐出配管19を介してインジェクタ53に導かれる。

【0022】

インジェクタ53により分析対象となる試料が注入される。それにより、溶液中に試料が混合される。試料を含む溶液はカラム54に導入され、試料に含まれる成分は互いに分離される。分離された各成分は、検出器55により、成分分析される。カラム54には微小なシリカゲル粒が充填されており、ここを流れる際の流体抵抗によってプランジャポンプ装置1には10MPa程度の負荷圧力が発生する。負荷圧力の大きさはカラムの径と通過流量により変化する。10

【0023】

図3を参照して、本例の送液システムの動作を説明する。尚、同時に図1及び図2を参考する。図3Aは、ドレンバルブの開閉動作、図3Bは、第1プランジャ101に対するアクティブバルブ5の開閉動作、図3Cは、第1プランジャ101の変位、図3Dは、第2プランジャ201に対するアクティブバルブ5の開閉動作、図3Eは、第2プランジャ201の変位、図3Fは、第1ポンプ流量、図3Gは、第2ポンプ流量、図3Hは、圧力センサ60によって検出されたポンプの吐出圧力を示す。横軸は時間である。20

【0024】

また、図1の例のように、アクティブバルブ5において、流路5eによって、第1及び第2ポート5a、5bが接続され、且つ、第3及び第4ポート5c、5dは接続されていない状態を、第1プランジャ101に対して「開」と呼び、第2プランジャ201に対して「閉」と呼ぶこととする。このとき、第1加圧室102は、アクティブバルブ5を介して貯蔵槽51内の溶液に接続されるが、第2加圧室202には接続されていない。

【0025】

図2に示すように、流路5fによって、第3及び第4ポート5c、5dが接続され、且つ、第1及び第2ポート5a、5bは接続されていない状態を、第1プランジャ101に対して「閉」と呼び、第2プランジャ201に対して「開」と呼ぶこととする。このとき、第1加圧室102は、アクティブバルブ5を介して第2加圧室202に接続されるが、貯蔵槽51内の溶液には接続されていない。アクティブバルブ5は、第1プランジャ101に対して「開」であるときは、第2プランジャ201に対して「閉」である。逆に、第1プランジャ101に対して「閉」であるときは、第2プランジャ201に対して「開」である。30

【0026】

更に、第1及び第2プランジャ101、201は、モータ121、221及び直動機構122、222によって引き込まれた状態にあるとき、即ち、図1及び図2にて、加圧室の左端に配置されている状態を下死点にあると言い、モータ21及び直動機構22によって押し込まれた状態にあるとき、即ち、図1及び図2にて、加圧室の右端に配置されている状態を上死点にあると言う。40

【0027】

本例では、試験開始前の溶離液充填及び気泡排出モードでは、第1ポンプおよび第2ポンプを使用し、起動運転モードでは第1ポンプを使用し、定常運転モードにて極低流量の送液を行う場合には、第2ポンプを使用する。

【0028】

先ず、気泡排出及び溶離液充填モードを説明する。気泡排出及び溶離液充填モードでは、本例の送液システムに含まれるポンプ、通路、及び配管内の気泡を排出して溶離液を充填する。図3Aに示すように、ドレンバルブ9を開設する。図3Bと図3Dを比較すると50

、アクティブバルブ 5 の第 2 プランジャ 201 に対する開閉動作は、第 1 プランジャ 101 に対する開閉動作に対して、半周期遅れている。

【0029】

図 3 C と図 3 E を比較すると、第 2 のプランジャ 201 の往復運動は第 1 のプランジャ 101 の往復運動に対して、半周期遅れている。第 1 プランジャ 101 が引き込まれ上死点から下死点に移動するとき、第 2 プランジャ 201 は押し込まれ下死点から上死点に移動する。即ち、第 1 ポンプの吸込工程では、第 2 ポンプの吐出工程となる。逆に、第 1 プランジャ 101 が押し込まれ下死点から上死点に移動するとき、第 2 プランジャ 201 は引き込まれ上死点から下死点に移動する。即ち、第 1 ポンプの吐出工程では、第 2 ポンプの吸込工程となる。

10

【0030】

図 3 F と図 3 G を比較すると、第 1 ポンプが吸込工程のとき、第 2 ポンプは吐出工程である。逆に、第 1 ポンプが吐出工程のとき、第 2 ポンプは吸込工程である。

【0031】

図 3 B ~ 図 3 E を比較すると、第 1 及び第 2 プランジャ 2 の動作は、アクティブバルブ 5 の開閉動作に対して、4 分の 1 周期遅れている。従って、図 3 B のアクティブバルブ 5 の第 1 プランジャ 101 に対する開閉動作、図 3 C の第 1 プランジャ 101 の往復運動、図 3 D のアクティブバルブ 5 の第 2 プランジャ 2 に対する開閉動作、及び、図 3 E の第 2 プランジャ 2 の往復運動は、それぞれ、順に、4 分の 1 周期ずつ遅れている。

20

【0032】

例えば、図 3 B に示すように、アクティブバルブ 5 が第 1 プランジャ 101 に対して「閉」から「開」に変化する。次に、4 分の 1 周期遅れて、図 3 C に示すように、第 1 プランジャ 101 が上死点から下死点に変化し、第 1 ポンプの吸込工程が行われる。次に、4 分の 1 周期遅れて、図 3 D に示すように、アクティブバルブ 5 が第 2 プランジャ 2 に対して「閉」から「開」に変化する。次に、4 分の 1 周期遅れて、図 3 E に示すように、第 2 プランジャ 2 が上死点から下死点に変化し、第 2 ポンプの吸込工程が行われる。

【0033】

図 3 B に示すように、アクティブバルブ 5 が第 1 プランジャ 101 に対して、半周期遅れて、「開」から「閉」に変化する。次に、4 分の 1 周期遅れて、図 3 C に示すように、第 1 プランジャ 101 が下死点から上死点に変化し、第 1 ポンプの吐出工程が行われる。次に、4 分の 1 周期遅れて、図 3 D に示すように、アクティブバルブ 5 が第 2 プランジャ 2 に対して「開」から「閉」に変化する。次に、4 分の 1 周期遅れて、図 3 E に示すように、第 2 プランジャ 2 が下死点から上死点に変化し、第 2 ポンプの吐出工程が行われる。

30

【0034】

図 3 H に示すように、ポンプの吐出圧力は、第 1 ポンプ流量と第 2 ポンプ流量の変動成分を含むが略一定となる。

【0035】

図 3 に示すように、気泡排出及び溶離液充填モードでは、第 1 及び第 2 プランジャを複数回往復運動させる。ドレンバルブ 9 からは、第 1 ポンプ流量と第 2 ポンプ流量の差分が排出され、同時に気泡も除去される。本例では、上流側の第 1 ポンプは流量が大きいので、下流側の第 2 加圧室 202 内に溜まった気泡を容易に排出することが可能である。これにより短時間で試験準備を完了することができる。

40

【0036】

気泡排出及び溶離液充填モードが終了すると、第 1 及び第 2 プランジャとアクティブバルブは以下に説明するホームポジションに配置される。

【0037】

次に、ポンプの起動運転から定常運転に移行する動作について説明する。第 1 及び第 2 プランジャとアクティブバルブはホームポジションに配置されている。ホームポジションでは、アクティブバルブ 5 は第 1 プランジャ 101 に対して「開」であり、第 2 プランジャ 201 に対して「閉」である。また、第 1 及び第 2 プランジャは下死点に配置されてい

50

る。したがって、第1及び第2加圧室には、溶離液が満たされている。

【0038】

以下に、アクティブバルブ5が第1プランジャ101に対して「開」であるとき、単に、アクティブバルブ5が「開」であると記述する。従って、アクティブバルブ5が「開」であるとは、図1に示すように第1プランジャ101に対して「開」であり、且つ、第2プランジャ201に対して「閉」であることを意味する。アクティブバルブ5が第1プランジャ101に対して「閉」であるとき、単に、アクティブバルブ5が「閉」であると記述する。従って、アクティブバルブ5が「閉」であるとは、図2に示すように、第1プランジャ101に対して「閉」であり、且つ、第2プランジャ201に対して「開」であることを意味する。

10

【0039】

ホームポジションにあるときアクティブバルブ5は「開」である。まず、図3Aに示すようにドレンバルブ9を閉じ、図3B及び図3Dに示すように、アクティブバルブ5を「開」から「閉」にする。従って、図2に示すように、第1加圧室102は、アクティブバルブ5を介して第2加圧室202に接続される。図3Cに示すように、第1プランジャ101を下死点から上死点方向に所定の速度にて移動し、第1ポンプの吐出工程が行われる。グラフの勾配から判るように、ポンプの起動運転における第1プランジャ101の移動速度は、気泡排出及び溶離液充填モードの場合より小さい。図3Eに示すように、第2プランジャ201は下死点に配置されているから、第1加圧室102から吐出された溶離液は、アクティブバルブ5を介して第2加圧室202に導かれ、そこから吐出配管19に吐出される。このとき、第2ポンプは実質的に作動していない。従って、図3Fに示すように、第1ポンプ流量は第1プランジャ101の移動速度に対応した所定の値となるが、図3Gに示すように、第2ポンプ流量はゼロである。

20

【0040】

図3Hに示すように、ポンプの吐出圧力が目標圧力Psetに到達すると、定常運転に切り替える。目標圧力Psetは、カラム径と通過流量によって決まる。圧力センサ60は、ポンプの吐出圧力が目標圧力Psetに到達すると、それをコントローラ50に通知する。

【0041】

コントローラ50は、第1及び第2ポンプとアクティブバルブ5に定常運転モードの命令を送信する。定常運転では、吐出圧力を目標圧力Psetに保持しながら、送液流量を一定に保持する。

30

【0042】

定常運転では、図3B及び図3Dに示すように、アクティブバルブ5を「閉」から「開」にする。従って、図1に示すように、第2加圧室202は、第1加圧室102より遮断される。図3Cに示すように、第1プランジャ101は停止する。第1プランジャ101は、下死点と上死点の間の所定の位置に配置される。次に、図3Eに示すように、第2プランジャ201を下死点から上死点へ低速で移動する。第2ポンプの吐出工程が低速にて実行される。図3Fに示すように、第1ポンプ流量はゼロとなり、図3Gに示すように、第2ポンプ流量は目標流量Qsetとなる。本例では、第2プランジャ201を一定の低速度にて押し込むことにより、吐出圧力を目標圧力Psetに保持し、且つ、送液流量を目標流量Qsetに保持することができる。

40

【0043】

こうして定常運転が行われると、インジェクタ53により分析対象となる試料が注入され、混合された溶液はカラム54に入り、成分毎に分離された後に検出器55で成分分析される。

【0044】

本例では、ポンプの起動運転は、第1ポンプのみを運転し、定常運転では、第2ポンプのみを運転する。この運転方法によって目標圧力までの到達時間、つまりはポンプ起動時の立ち上がり時間を短縮することができる。

【0045】

50

次に、起動運転から定常運転への切り替えについて述べる。実際には、アクティブバルブ 5 の切り替え時の応答時間やアクティブバルブ 5 のデッドボリュームの存在に起因して、ポンプ圧力は目標圧力 P_{set} に対しオーバーシュートし、立ち上がり時間が長くなることがある。そこで次はその対応策について説明する。

【0046】

図 4 は、図 3 と同様に本発明の送液システムの他の運転方法を説明するものである。気泡の排出および溶離液の充填については図 3 と同様であるためその説明は省略する。

【0047】

本例では、図 3 の例と同様に、ポンプの起動運転では、第 1 ポンプのみを運転する。図 4 H に示すように、ポンプの吐出圧力が目標圧力 P_{set} より P_{set} だけ低い値 ($P_{set} - P_{set}$) に到達すると、定常運転に切り替える。定常運転が開始されると、図 4 B 及び

10

図 4 D に示すように、アクティブバルブ 5 を「閉」から「開」にする。図 4 C に示すように、第 1 プランジャ 101 は停止する。図 4 F に示すように、第 1 ポンプ流量はゼロとなり、図 4 G に示すように、第 2 ポンプ流量は目標流量 Q_{set} となる。図 4 H に示すように、ポンプの吐出圧力は、上昇し、目標圧力 P_{set} に到達する。

【0048】

本例では、図 3 の運転方法に比べて、第 1 プランジャ 101 から第 2 プランジャ 201 への運転の切り替え時間を t だけ早めに行うことによって、目標圧力に対するオーバーシュートを低減することができる。尚、時間 t におけるポンプの吐出圧力の勾配は、起動運転におけるポンプの吐出圧力の勾配より小さい。

20

【0049】

なお、本例ではオーバーシュートを低減するために、プランジャの切り替え時間を調整しているが、他の方法、例えば第 1 プランジャ 101 の送り速度を小さくする方法を用いてもよい。このように、オーバーシュートを低減するために、プランジャの切り替え時間を調整したり、第 1 プランジャ 101 の送り速度を小さくすることを、以下では圧力補正と称することとする。

【0050】

次に、本実施形態の効果について図 5 および図 6 を用いて説明する。

図 5 は、ポンプを起動運転から定常運転に変化させたときポンプの吐出圧力の変化を測定した結果を示す。図 5 の実線の曲線 501 は、圧力補正を行った場合のポンプの吐出圧力を示し、破線の曲線は圧力補正を行わなかった場合のポンプの吐出圧力を示す。

30

【0051】

圧力補正を行わない場合には、ポンプの立ち上がり時間が長くなるとともに、立ち上がり時間のデータのばらつきが大きくなる。これに対し、圧力補正を行った場合には、ポンプの立ち上がり時間が大幅に短縮されるとともに、立ち上がり時間のデータばらつきがほとんど無くなる。尚、図には示していないが、圧力補正を行わない場合には、第 2 ポンプの目標流量や目標圧力によっては、目標圧力に達しない場合も生じたが、圧力補正を行った場合にはこのような現象は生じなかった。

【0052】

図 6 を参照して、第 1 ポンプ（第 1 プランジャの動作）による圧力補正を行う場合に、第 1 ポンプと第 2 ポンプとの流量関係について説明する。第 1 ポンプの設定流量（第 1 プランジャの断面積に第 1 プランジャの送り速度を乗じた値）を Q_1 とし、第 2 ポンプの設定流量（第 2 プランジャの断面積に第 1 プランジャの送り速度を乗じた値）を Q_2 とし、そのときの流量係数 α とすると、次の式が得られる。

40

【0053】

$$Q_1 = \alpha \cdot Q_2 \quad \dots \quad (数式 1)$$

【0054】

図 6 は流量係数 α とポンプの立ち上がり特性の関係を示す。流量係数 α が大きいと立ち上がり時間が短くなるが、大きすぎるとオーバーシュートが生じる。これに対し、 α が小さいと立ち上がり時間は長くなるが、オーバーシュートは起きない。流量係数 $\alpha = 1$ は、

50

第 1 ポンプの設定流量が第 2 ポンプの設定流量と同一の場合である。流量係数 = 1 では、ポンプの圧力は、目標圧力に到達しない場合が生じる。従って、流量係数 は少なくとも 1 より大きい。

【 0 0 5 5 】

流量係数 には最適値が存在する。流量係数 の最適値は、目標圧力および目標流量によつても異なる。換言すれば、目標圧力および目標流量が決まれば流量係数 の最適値が得られる。例えば、本送液システムを用いた液体クロマトグラフによる分析を行う場合、あらかじめ目標流量に対する目標圧力のマップを作成しておくとよい。このマップを利用して、本例の送液システムを自動的に立ち上げることも可能である。例えば、ユーザが、目標圧力を入力する。送液システムは、マップから目標圧力に対応する目標流量を読み取り、目標流量から流量係数 の最適値を得る。こうして、流量係数 の最適値を入力値とし送液システムを運転する。10

【 0 0 5 6 】

なお、図 1 及び図 2 の例では、第 1 プランジャの径は第 2 プランジャの径より大きいように構成したが、第 1 プランジャ径と第 2 プランジャ径を同一にして、第 1 プランジャの移動速度を第 2 プランジャの移動速度より大きくしてもよい。それにより、第 1 ポンプの流量は第 2 ポンプの流量より大きくなる。

【 0 0 5 7 】

図 7 乃至図 9 を参照して、本発明の液体クロマトグラフ装置の他の例を説明する。図 1 乃至図 3 に示した液体クロマトグラフ装置の第 1 の例と同等の部分には同一の付号を付し、適宜その説明を省略する。本例では、アクティブバルブ 5 は、2 つのポート 5 c、5 d と 1 本の流路 5 f を有する。20

【 0 0 5 8 】

アクティブバルブ 5 の第 1 ポート 5 c は第 1 ポンプの吐出通路 104 に接続され、第 2 ポート 5 d は第 2 ポンプの吸込通路 203 に接続されている。第 1 ポンプの吸込通路 103 は、脱気装置 14 及び吸込配管 16 を介して貯蔵槽 51 に接続されている。第 1 ポンプの吐出通路 104 には吐出チェック弁 106 が設けられている。第 1 の例と同様に、第 1 ポンプの流量は第 2 ポンプの流量より大きい。

【 0 0 5 9 】

図 7 は、アクティブバルブ 5 の第 1 及び第 2 ポート 5 c、5 d が流路 5 f によって接続されている状態を示す。ここでは、この状態をアクティブバルブ 5 が「開」と称する。図 8 は、アクティブバルブ 5 の第 1 及び第 2 ポート 5 c、5 d が接続されていない状態を示す。ここでは、この状態をアクティブバルブ 5 が「閉」と称する。30

【 0 0 6 0 】

図 9 を参照して、本例の送液システムの運転方法を説明する。先ず気泡排出及び溶離液充填モードを説明する。図 9 A に示すように、ドレンバルブ 9 を「開」にし、図 9 B に示すように、アクティブバルブ 5 を「開」にする。図 9 C に示すように、第 1 プランジャ 101 を高速で往復運動させる。このとき、図 9 D に示すように、第 2 プランジャは下死点に配置されている。図 9 E に示すように、流量が大きい上流側の第 1 ポンプによって送液を行い、第 1 及び第 2 ポンプ内の気泡を排出して溶離液を充填する。流量が小さい下流側の第 2 ポンプの流量はゼロである。図 9 G に示すように、ポンプの吐出圧力は、ゼロである。40

【 0 0 6 1 】

本例では、上流側の容量の大きい第 1 ポンプによって気泡排出及び溶離液充填モードを行うため、下流側の第 2 加圧室内に溜まった気泡を容易に排出することができる。これによりさらに短時間で試験準備を完了することができる。図 9 E に示すように、ポンプからの流量は、間欠的になるが、このモードでの流量脈動は測定精度には何ら影響しないので問題はない。

【 0 0 6 2 】

次に、起動運転から定常運転への切り替えについて説明する。ポンプの起動運転では、50

図9Aに示すように、ドレンバルブ9を「閉」にし、図9Bに示すように、アクティーブバルブ5を「開」の状態に保持する。図9Cに示すように、第1プランジャ101を所定の速度にて下死点から上死点方向に移動させる。このとき、図9Dに示すように、第2プランジャは下死点に配置されている。図9Eに示すように、第1ポンプの流量は、第1プランジャ101を移動速度に対応して所定の値となる。図9Fに示すように、第2ポンプの流量はゼロである。図9Gに示すように、ポンプの吐出圧力は増加する。ポンプの吐出圧力が目標圧力Psetに到達すると、定常運転への切り替える。本例では、第1プランジャ101の位置がXiniになったとき、ポンプの吐出圧力が目標圧力Psetに到達した。

【0063】

10

定常運転では、図9Bに示すようにアクティーブバルブ5を「閉」にする。図9Cに示すように第1プランジャ101の位置をXiniに保持し、図9Dに示すように、第2プランジャ201を低速で第2加圧室202内に押し込む。このとき、図9Eに示すように、第1ポンプの流量はゼロであり、図9Fに示すように、第2ポンプの流量は目標流量Q1となる。

【0064】

以上説明したように、本例の送液システムによれば、気泡の排出および溶離液の充填を短時間で実施でき、アクティーブバルブの切り替え回数を少なくできるのでアクティーブバルブの耐久性を向上させる効果がある。

【0065】

20

図10は高圧グラジエント運転システムの例を示す。高圧グラジエント運転システムは、2台の送液システムを接続して、高圧グラジエント運転を行う。本例の高圧グラジエント運転システムは、2つの送液システム10a、10b、メインコントローラ70、及び、ミキサー62を含む。2つの送液システム10a、10bの第1ポンプの吐出通路には、第1の圧力センサ60a、60bがそれぞれ設けられ、第1加圧室に第2の圧力センサ61a、61bがそれぞれ設けられている。2つの送液システム10a、10bは、第2の圧力センサ61a、61bが設けられている点を除いて、図1の送液システムと同一であってよい。尚、2つの送液システム10a、10bの各々は、図1の送液システムの代わりに、上述の他の送液システムであってもよい。

【0066】

30

2つの送液システム10a、10bの吐出配管19a、19bはミキサー62に接続されている。ミキサー62の吐出側はインジェクタ53に接続されている。

【0067】

図11を参照してグラジエント運転を説明する。グラジエント運転とは2種類の溶離液A、Bの混合比を時間と共に階段状に変化させながら送液することをいう。即ち、総送液流量($Q_t = Q_a + Q_b$)を一定に保持しながら、2つの送液流量 Q_a と Q_b の比率を変化させる。図11Aに示すように、第1の溶離液Aの流量 Q_a は時間と共に段階的に増加し、例えば、 $Q_a = 1$ から99まで段階的に変化する。図11Bに示すように、第2の溶離液Bの流量 Q_b は時間と共に段階的に減少し、例えば、 $Q_b = 99$ から1まで段階的に変化する。図11Cに示すように、総送液流量 $Q_t = Q_a + Q_b$ は一定であり、その値を100とする。尚、総送液流量 Q_t はミキサー62の流量である。図11Dはミキサー62の吐出点Sにおける溶液の混合比を示す。第1の溶離液Aと第2の溶離液Bの混合比は時間と共に段階的に増加する。例えば、 $Q_b / Q_a = 1$ から99まで段階的に変化する。本例は、100段階のグラジエントである。従って、総送液流量 Q_t を $1 \mu L/min$ とすると最小流量及び分解能はその $1/100$ 、即ち、 $10nL/min$ である。

40

【0068】

図11Eは、ポンプの吐出圧力を示す。2つのポンプの吐出配管19a、19bはミキサー62を介して接続されている。ミキサー62による圧力低下又は圧力損失を無視すると、2つのポンプの吐出圧力は同一である。即ち、第1ポンプの第1の圧力センサ60aによって検出された吐出圧力は、第2ポンプの第2の圧力センサ60bによって検出され

50

た吐出圧力に等しい。更に、これらの圧力センサ 60a、60b によって検出された吐出圧力は、ミキサー 62 の吐出圧力に等しい。

【0069】

図 11C に示すように、総送液流量 Q_t が一定でも、図 11E に示すように、ポンプの吐出圧力は、最大 1.5 ~ 2 倍程度も変化する。これは、2つの溶離液の混合比が変化すると、カラムを通過するときの流体抵抗が変化するためである。ポンプの吐出圧力を一定に保持しようとすると、逆に総送液流量 Q_t が一定とならない。

【0070】

一方、混合比と圧力変動の関係は過去の実験データより既知である。従って、総送液流量 Q_t が一定である場合の圧力変動曲線は予測可能である。そこで、ミキサー 62 の吐出圧力を測定し、それを、圧力変動曲線の予測値と比較し、両者の偏差をフィードバック信号としてポンプを駆動してよい。
10

【0071】

図 11E の実線の曲線は、ポンプの吐出圧力の測定値であり、破線の曲線は、過去の実験データより得られた目標圧力である。

【0072】

図 10 に示すように、第 1 の送液システムのポンプに設けられた第 1 の圧力センサ 60a の出力は、メインコントローラ 70 にフィードバックされる。メインコントローラ 70 は、第 1 の圧力センサ 60a からの測定値を目標圧力と比較し、両者の偏差を求める。この偏差を、各ポンプのコントローラ 50a、50b に送信する。コントローラ 50a、50b は、偏差に基づいて、各ポンプを制御する。
20

【0073】

ポンプの吐出圧力が目標圧力より低い場合、総送液流量 ($Q_t = Q_a + Q_b$) が低下している。従って、総送液流量を増加させればよい。しかしながら、2つの送液流量 Q_a と Q_b のどちらがより大きく低下しているのかは不明である。例えば、実際には第 1 の送液流量 Q_a が低下しているのに誤って第 2 の送液流量 Q_b が低下していると判断し、第 2 の送液流量 Q_b を増加させた場合、混合比の精度が悪化する。これはグラジエント運転における相互干渉と呼ばれる問題である。

【0074】

本例では、2つの送液流量 Q_a と Q_b は、同一の割合で増加又は減少すると仮定する。従って、図 11F に示すように、2つの送液流量 Q_a と Q_b に対して、流量比に比例したフィードバックゲインを与える。即ち、比例制御を行う。例えば2つの送液流量の比 $Q_a : Q_b$ が 20 : 80 の場合、2つの送液流量 Q_a 、 Q_b のフィードバックゲインは、それぞれ $(20 / 100) \times K$ 、 $(80 / 100) \times K$ で与えられる。K は定数である。仮に総送液流量 Q_t が 5 だけ不足している場合、2つのポンプへの指令値はそれぞれ $20 + (20 / 100) \times K \times 5$ 、 $80 + (80 / 100) \times K \times 5$ で与えられる。例えば K を 1 とすると、前者は 21、後者は 84 となる。この方法によれば2個のポンプの固体差による混合比の精度の低下は避けられないが、相互干渉は避けられる。
30

【0075】

以上により、送液安定性と混合精度に優れた高圧グラジエントシステムを提供することができる。
40

【0076】

図 12(a) は、本発明の液体クロマトグラフ装置と質量分析計システムを組み合わせた例を示す。液体クロマトグラフ装置は、送液システム 52、インジェクタ 53、カラム 54、高電圧スプレー（噴霧器）56 を含む。本例では、液体クロマトグラフ装置と質量分析計 58 の間を接続するインターフェースとして、たんぱく質やペプチドなど極性の高い物質の分析に用いられるエレクトロスプレーイオン化（ESI）法が使用されている。エレクトロスプレーイオン化法では、3 ~ 5 kV の高電圧を印加したキャピラリーに試料溶液を送り込むと、非常に微細なスプレー（噴霧）が大気圧下にて生じ、試料分子がイオン化される。こうして、イオン化された試料分子は質量分析計に導入される。質量分析計
50

は、質量を電荷で割った値を分析し、分子量を特定する。

【0077】

図12(b)および図12(c)は質量分析計での処理データの一例を示したものである。図12(b)のマススペクトル、図12(c)のマスクロマトグラムを示す。

【0078】

プロテオーム解析においては、採取した細胞からたんぱく質を抽出して分析するが、細胞に含まれるたんぱく質は極微量であり、増殖も不可能である。従って、液体クロマトグラフ及び質量分析計システムの検出感度をあげるためにには、液体クロマトグラフにおける低流量化が必要である。また、分析時間は試料を投入してデータ処理するまでに数時間を要する。

10

【0079】

以上説明した液体クロマトグラフ装置及び質量分析計システムに、本発明の送液システムを導入することによって、液体クロマトグラフに投入する分析試料の量を微量化することができる。また、本発明の送液システムではポンプ起動時の立ち上がり時間が短いので、長時間の分析時間を確保することができる。その結果、データの処理件数を増やすことができる。

【0080】

また、ポンプの圧力をモニターして、所定値(例えば、上述した目標圧力)に達したときに、試料を投入し分析を開始してもよい。それにより、省動力化を達成することができる。

20

【0081】

図13は、本発明の液体クロマトグラフ装置の他の例を示し、図1に示した液体クロマトグラフ装置と同等の部分には同一の付号を付し、適宜説明を省略する。本例の特徴は、第1ポンプ1と第2ポンプ2は別個のポンプとして構成されている。本例の送液システムは、2つの貯蔵槽51-1、51-2、2つの脱気装置(デガッサ)14-1、14-2、2つのプランジャポンプ装置1、2、直動機構(アクチュエータ)122、222、直動機構を駆動するモータ121、221、及び、コントローラ50を有する。

【0082】

2つのプランジャポンプ装置1、2は、吐出配管19を介してインジェクタ53に接続されている。吐出配管19には、ドレンバルブ9及び圧力センサ60が設けられている。

30

【0083】

2つのプランジャポンプ装置1、2は、それぞれ第1及び第2ポンプに相当する。第1の例と同様に、第1ポンプの流量は第2ポンプの流量より大きい。

【0084】

第1及び第2のプランジャポンプ装置1、2は、それぞれ第1及び第2加圧室102、202を有し、これらの加圧室はシール124、224により液密されている。第1及び第2加圧室102、202には、それぞれ第1及び第2プランジャ101、201が配置されている。第1及び第2プランジャ101、201は軸受123、223により摺動可能に保持されている。

40

【0085】

第1加圧室102には、吸込通路103と吐出通路104が接続されている。吸込通路103は、吸込配管16-1及び脱気装置14-1を介して貯蔵槽51-1に接続されている。吸込通路103には吸込チェック弁105が設けられている。吐出通路104は、吐出配管19に接続されている。吐出通路104には吐出チェック弁106が設けられている。

【0086】

第2加圧室202には、吸込通路203と吐出通路204が接続されている。吸込通路203は、吸込配管16-2及び脱気装置14-2を介して貯蔵槽51-2に接続されている。吸込通路203には吸込チェック弁205が設けられている。吐出通路204は、吐出配管19に接続されている。吐出通路204には吐出チェック弁206が設けられて

50

いる。

【0087】

次に、送液システムのポンプ動作について説明する。気泡排出及び溶離液充填モードでは、ドレンバルブ9を「開」にし、2つのプランジャポンプ装置を作動させ、それぞれ加圧室及び通路内の気泡を排出する。起動運転では、ドレンバルブ9を閉じ、第1プランジャ101のみを作動させる。第1プランジャ101の流量は第2プランジャ201の流量より大きい。従って、容易に、ポンプの吐出圧力は目標圧力に到達する。ポンプの吐出圧力が目標圧力の到達すると、ポンプの起動運転から定常運転に変える。定常運転では、ドレンバルブ9を閉じ、第1プランジャポンプ装置を停止し、第2プランジャポンプ装置のみを作動させる。第2プランジャを低速にて第2加圧室202に押し込む。それにより、ポンプの吐出圧力を目標圧力に保持しながら、所定のポンプ流量を達成することができる。
10

【0088】

なお、本実施形態ではポンプの吐出側に吐出チェック弁を設けるが、上述したアクティブルバルブを用いてもよい。

【0089】

本例の送液システムでは、2つのポンプを別個の要素として設け、両者を配管で接続する。従って、ポンプの分解作業が容易となり、シール交換などのメンテナンス作業が容易となる。また、機器のレイアウト性が向上するなどの利点が得られる。

【図面の簡単な説明】

【0090】

【図1】本発明の液体クロマトグラフ装置の第1の例の概略構成を示す図であり、アクティブルバルブが第1プランジャに対して「開」、第2プランジャに対して「閉」である状態を示す。

【図2】本発明の液体クロマトグラフ装置の第1の例の概略構成を示す図であり、アクティブルバルブが第2プランジャに対して「閉」、第2プランジャに対して「開」である状態を示す。

【図3】本発明の液体クロマトグラフ装置の第1の例の駆動方法の一例を示す図である。

【図4】本発明の液体クロマトグラフ装置の第1の例の駆動方法の他の例を示す図である。
30

【図5】本発明のポンプの圧力特性の実験結果を示す図である。

【図6】本発明のポンプの圧力特性の実験結果を示す図である。

【図7】本発明の液体クロマトグラフ装置の第2の例の概略構成を示す図であり、アクティブルバルブが「開」である状態を示す。

【図8】本発明の液体クロマトグラフ装置の第2の例の概略構成を示す図であり、アクティブルバルブが「閉」である状態を示す。

【図9】本発明の液体クロマトグラフ装置の第2の例の駆動方法の一例を示す図である。

【図10】本発明の高圧グラジエント運転システムの例を示す図である。

【図11】本発明の高圧グラジエント運転システムの駆動方法の一例を示す図である。

【図12】図12Aは、本発明の液体クロマトグラフ装置及び質量分析計システムの例を示す図である。図12B及び図12Cは、質量分析計による分析結果を示す図である。
40

【図13】本発明の液体クロマトグラフ装置の第3の例の概略構成を示す図である。

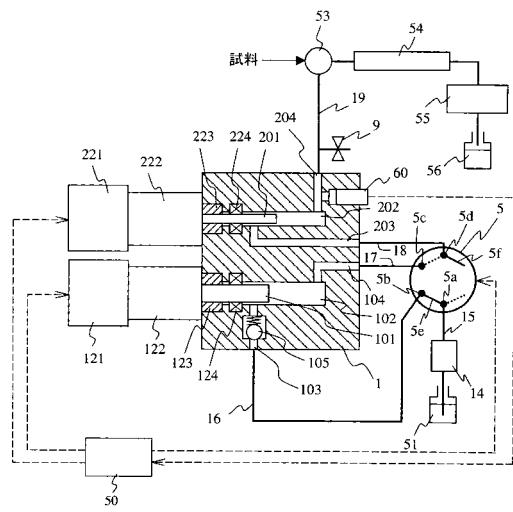
【符号の説明】

【0091】

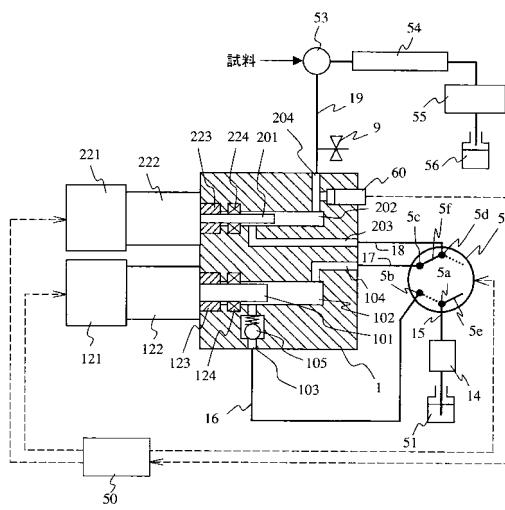
1...プランジャポンプ装置、5...アクティブルバルブ、5a、5b、5c...ポート、5e、
5f...流路、9...ドレンバルブ、10...プランジャポンプ装置、14、14'...脱気装置
(デガッサ)、15、16...吸込配管、17...吐出配管、18...吸込配管、19...吐出配管、
20...プランジャポンプ装置、50、50a、50b...コントローラ、51a、51b...溶離液、
53...インジェクタ、54...カラム、55...検出器、56...スプレー、58...質量分析計、
60、60a、60b、61a、61b...圧力センサ、62...ミキサー、
50

70...メインコントローラ、101...第1プランジャ、102...第1加圧室、103...吸込通路、104...吐出通路、105...吸込チェック弁、106...吐出チェック弁、121...モータ、122...直動機構、123...軸受、124...シール、201...第2プランジャ、202...第2加圧室、203...吸込通路、204...吐出通路、205...吸込チェック弁、206...吐出チェック弁、221...モータ、222...直動機構、223...軸受、224...シール、50...試料、51...試料槽、52...吸込用吸嘴、53...吐出用吸嘴、54...吸込用吸嘴、55...吐出用吸嘴、56...吸込用吸嘴

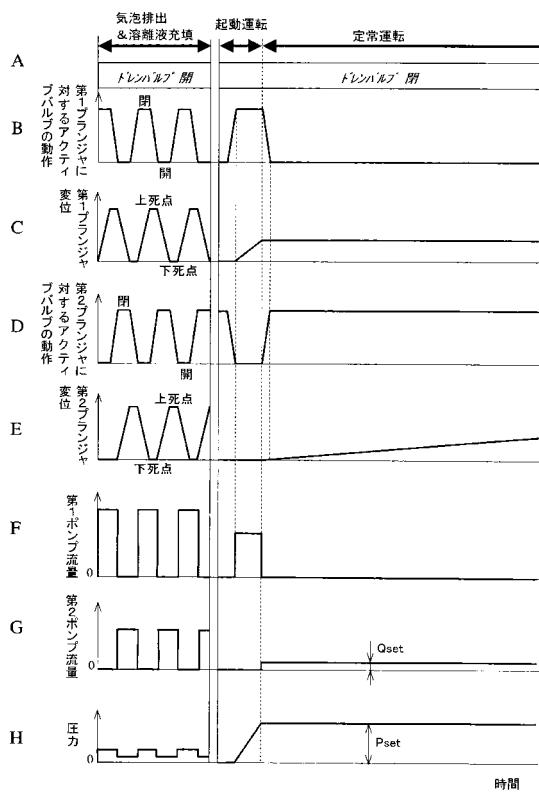
【図1】



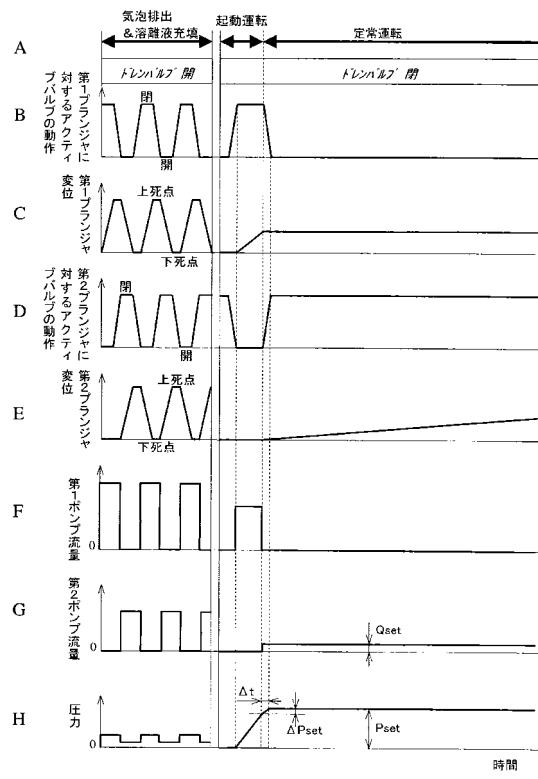
【図2】



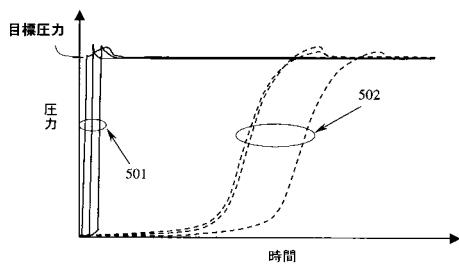
【図3】



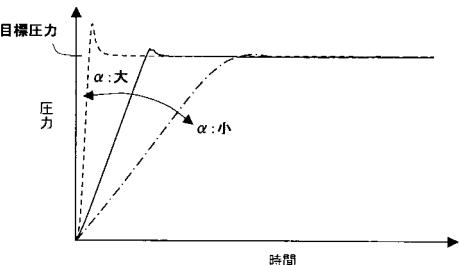
【図4】



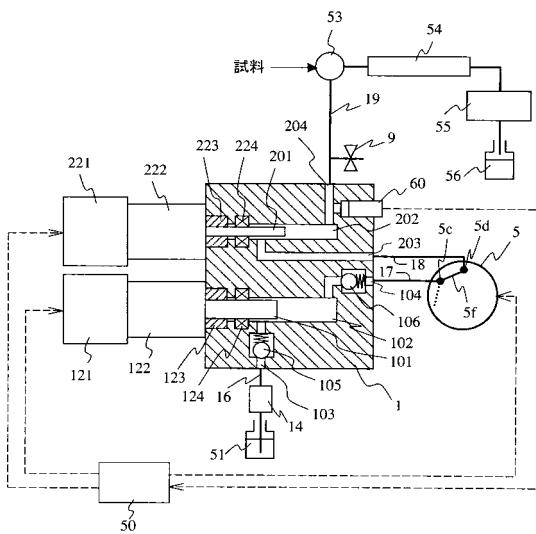
【図5】



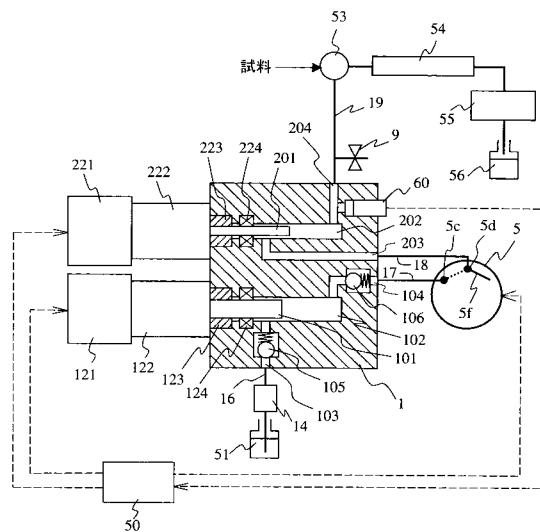
【図6】



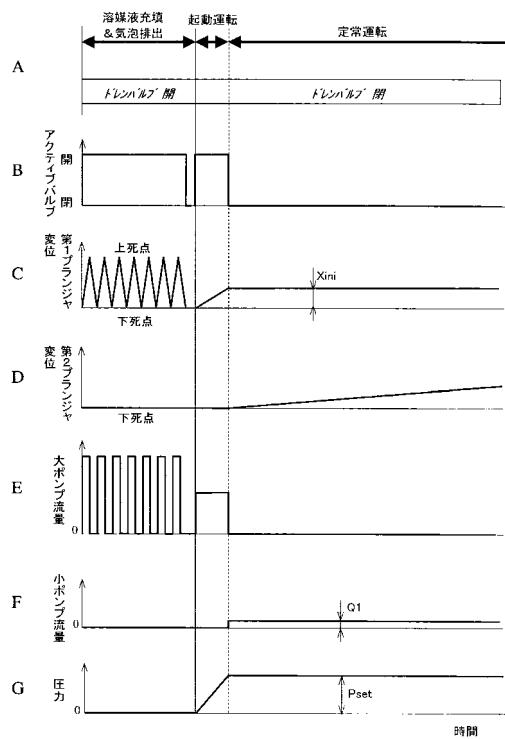
【図7】



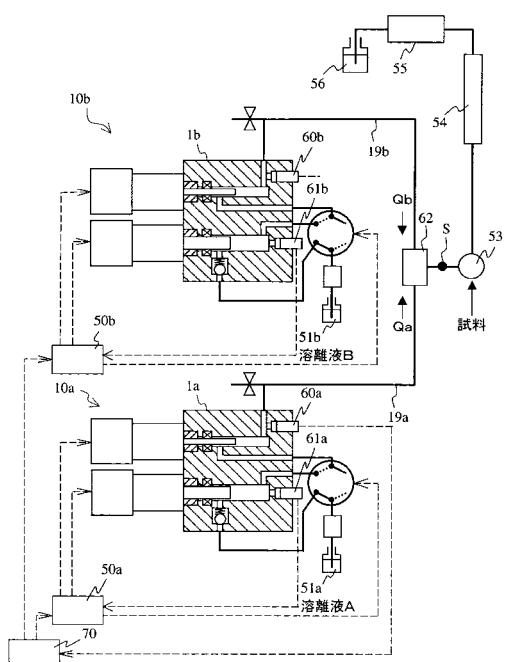
【図 8】



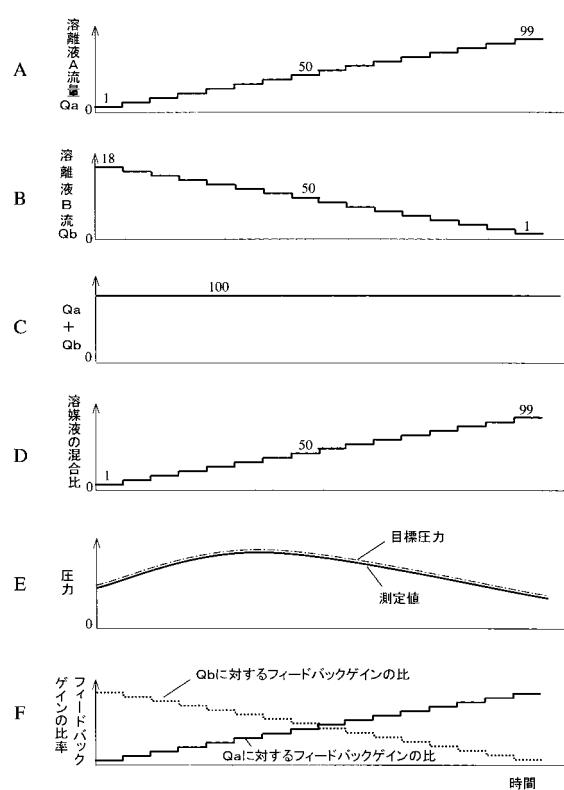
【図 9】



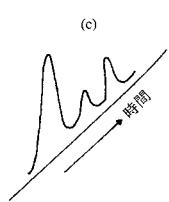
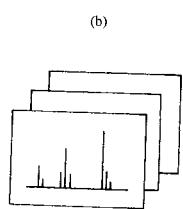
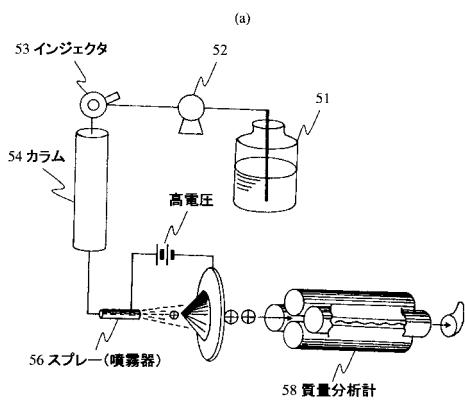
【図 10】



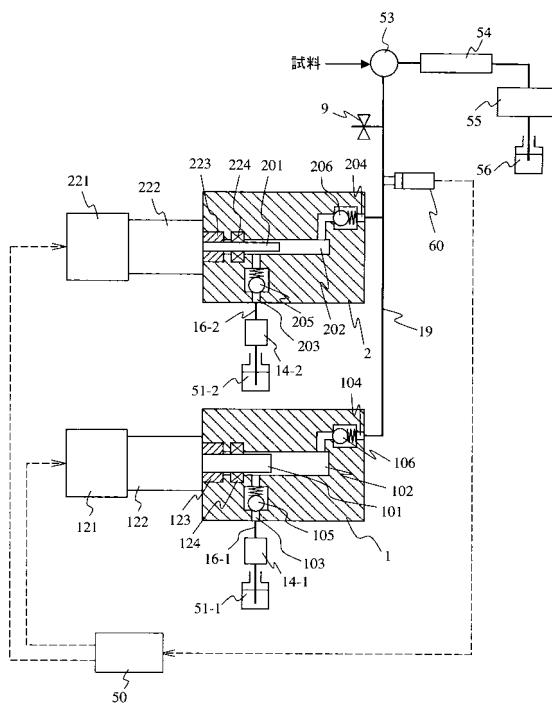
【図 11】



【図12】



【図13】



フロントページの続き

(72)発明者 伊藤 正人

茨城県ひたちなか市大字市毛882番地 株式会社 日立ハイテクノロジーズ 那珂事業所内

審査官 河野 隆一朗

(56)参考文献 特開2004-137974 (JP, A)

特開平06-159235 (JP, A)

特開2003-293946 (JP, A)

特開2002-303613 (JP, A)

特開2005-055179 (JP, A)

実開昭63-036668 (JP, U)

国際公開第03/079000 (WO, A1)

米国特許第04681513 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 30/32

G01N 30/34

F04B 23/06

F04B 49/00

F04B 49/06