

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年9月10日(10.09.2021)



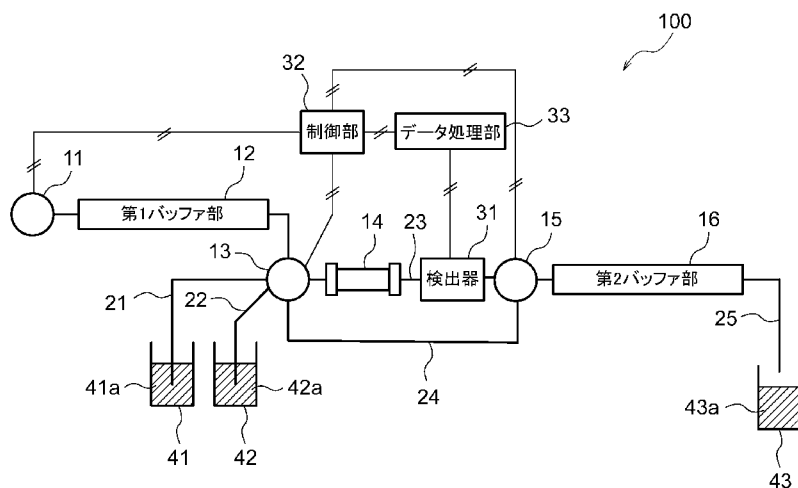
(10) 国際公開番号

WO 2021/177242 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 33/15 (2006.01) G01N 30/46 (2006.01)
G01N 30/44 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/007745
- (22) 国際出願日: 2021年3月1日(01.03.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2020-036460 2020年3月4日(04.03.2020) JP
- (71) 出願人: ウシオ電機株式会社 (USHIO DENKI KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1008150 東京都千代田区丸の内一丁目6番5号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 阿部 亮二 (ABE Ryoji); 〒1008150 東京都千代田区丸の内1丁目6番5号 ウシオ電機株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木 信二 (SUZUKI Shinji); 〒1008150 東京都千代田区丸の内1丁目6番5号 ウシオ電機株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 小西 恵, 外 (KONISHI Kay et al.); 〒1070052 東京都港区赤坂2-2-1-8 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,

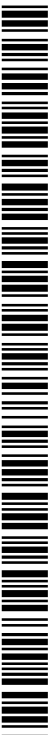
(54) Title: CHROMATOGRAPH, AND SAMPLE ANALYSIS METHOD

(54) 発明の名称: クロマトグラフおよび試料分析方法



- 12 First buffer unit
16 Second buffer unit
31 Detector
32 Control unit
33 Data processing unit

(57) Abstract: Disclosed are a chromatograph and a sample analysis method with which it is possible to improve the separation resolution of each component while shortening the measuring time. A liquid analysis device (HPLC device) is provided with: a main flow passage (23) in which are interposed a first buffer unit (12), a first switching valve (13), an HPLC column (14), a second switching valve (15), and a second buffer unit (16); and a bypass flow passage (24) bypassing the HPLC column (14). The control unit (32) controls a pump (11), the first switching valve (13), and the second switching valve (15), to switch between a first pathway in which at least a portion of a fluid held by the first buffer unit (12) flows through the main flow passage (23) into the second buffer unit (16), and a second pathway in which the fluid held by the second buffer unit (16) flows to the first buffer unit (12) through the bypass flow passage (24), between the



WO 2021/177242 A1

MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

first switching valve (13) and the second switching valve (15) in the main flow passage (23).

(57) 要約：測定時間を短縮しつつ各成分の分離分解能を向上させることができるクロマトグラフおよび試料分析方法が開示される。液体分析装置（HPLC装置）は、第1バッファ部（12）、第1切換バルブ（13）、HPLCカラム（14）、第2切換バルブ（15）、第2バッファ部（16）が介装された主流路（23）と、HPLCカラム（14）を迂回するバイパス流路（24）と、を備える。制御部（32）は、ポンプ（11）、第1切換バルブ（13）および第2切換バルブ（15）を制御して、第1バッファ部（12）が保持する流体の少なくとも一部が、主流路（23）を通過して第2バッファ部（16）に流入する第1の経路と、第2バッファ部（16）が保持する流体が、主流路（23）における第1切換バルブ（13）と第2切換バルブ（15）との間を、バイパス流路（24）を通過して第1バッファ部（12）に流入する第2の経路と、を切替える。

明 細 書

発明の名称：クロマトグラフおよび試料分析方法

技術分野

[0001] 本発明は、クロマトグラフおよび試料分析方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、試料の成分分析を行う試料分析装置として、クロマトグラフが知られている。クロマトグラフは、移動相媒体をポンプなどによって加圧してカラムを通過させ、分析種を固定相及び移動相との相互作用の差を利用して高性能に分離して検出する分析方法である。気体試料の分析においては、移動相媒体としてキャリアガスと呼ばれる気体を用いるガスクロマトグラフ (Gas Chromatograph) などが使われる。一方、液体試料の分析においては、移動相媒体として溶離液と呼ばれる液体を用いる液体クロマトグラフ (Liquid Chromatograph) などが使われる。

[0003] クロマトグラフにおける各成分の分離分解能を向上させるためには、固定相であるカラムの長さを長くして各成分の溶出時間を長くしたり、流路中にカラムを複数本、直列に配置したりすることが考えられる。

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

[0004] そこで、送出圧力を高くすることなく分離分解能の向上を実現するための技術として、例えば特許文献1 (特開2006-201039号公報) には、リサイクル分離方式を採用した高速液体クロマトグラフィー (HPLC: High Performance Liquid Chromatography) が開示されている。この方式は、一度HPLCカラムを通過した液体試料と溶離液とを共に循環させ、同じHPLCカラムに通過させる動作を複数回行うことで、疑似的にHPLCカラ

ムの長さを長くして分離分解能を高める方式である。

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

[0005] しかしながら、上記のリサイクル分離方式を採用してリサイクル運転を繰返し行っていくと、液体試料中の各成分は互いに分離していくものの、早く溶出する成分が1回前のサイクルで分離している遅く溶出する成分に追いつくことが発生し、折角分離した成分同士が混合する場合がある。

このような不具合を解消するために、例えば特許文献2（特開2010-249588号公報）には、リサイクル運転時の閉流路において、その流路長を長くするための側路を設けた装置構成が開示されている。つまり、カラムから最後に溶出される成分が溶出されるまで、最初に溶出される成分がカラムに流入しないように、閉流路中に、液体試料と溶離液とを保持するためのバッファ部を設ける。これにより、多量の液体試料であっても精度良く分離させることができる。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開2006-201039号公報

特許文献2：特開2010-249588号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 上記特許文献2（特開2010-249588号公報）に記載の技術では、例えばリサイクル分離のための循環を3回行い、4回目にカラムによって分離された各成分を検出することで、仮想的には、4倍の長さのカラムと同等の分離分解能が得られる。しかしながら、この場合、カラムには、毎回、カラムでの最後の分離に必要な液体試料および溶離液の総液量が送液される

。つまり、1回目、2回目、3回目の測定では、測定に必要な液量に加え、測定に不要な液量の液体試料および溶離液がカラムに送液されることになる。そのため、不要な測定時間が生じる。

[0008] そこで、本発明は、クロマトグラフおよび試料分析方法であって、測定時間を短縮しつつ各成分の分離分解能を向上させることができるクロマトグラフおよび試料分析方法を提供することを課題としている。

課題を解決するための手段

[0009] 上記課題を解決するために、本発明に係るクロマトグラフの一態様は、液体もしくは気体である試料を含む流体を送出ポンプと、前記流体が供給され、内部に保持された固定相との相互作用によって前記試料の成分を分離するカラムと、一端側から他端側に向かって、第1バッファ部と、第1切換えバルブと、前記カラムと、第2切換えバルブと、第2バッファ部とが介装された主流路と、前記カラムを迂回して前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間に接続されたバイパス流路と、前記カラムにおいて分離された成分を検出する検出器と、前記ポンプ、前記第1切換えバルブおよび前記第2切換えバルブを制御する制御部と、を備える。前記制御部は、前記第1切換えバルブおよび前記第2切換えバルブを切換えることで、前記主流路における前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間の流路を前記バイパス流路に切換え可能であり、前記ポンプ、前記第1切換えバルブおよび前記第2切換えバルブを制御して、前記第1バッファ部が保持する前記流体の少なくとも一部が、前記主流路を通過して前記第2バッファ部に流入する第1の経路と、前記第2バッファ部が保持する前記流体が、前記主流路における前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間を、前記バイパス流路を通過して前記第1バッファ部に流入する第2の経路と、を切換える。

[0010] このように、カラムの前段と後段とに第1バッファ部と第2バッファ部とを設け、試料を含む流体が第1バッファ部から第1切換えバルブ、カラム、第2切換えバルブを経由して第2バッファ部に流入する第1の経路と、カラムによって成分分離された流体が第2バッファ部からカラムを迂回して第2

切換えバルブ、第1切換えバルブを経由して第1バッファ部に流入する第2の経路とを切換え可能に構成する。これにより、一度カラムを通過した流体を再び第1バッファ部に戻し、同じカラムを複数回通過させることが可能となり、リサイクル分離方式を実現することができる。したがって、カラムを大型化することなく、また、ポンプの送出圧力を高くすることなく、分離分解能を向上させることができる。

さらに、従来のリサイクル分離方式のように環状の閉流路を用いた構成とは異なり、第1バッファ部と第2バッファ部との間を流体が往復する構成であるため、流体をN回カラムに通す場合の1回目からN-1回目までにおいては、カラムに導入する流体量を分離に必要な流体量のみとすることができる。つまり、1回目からN-1回目までにおいて、分離には不要な流体を送り出さないようにすることができ、測定時間を短縮することができる。

[0011] また、上記のクロマトグラフにおいて、前記検出器は、前記主流路上に配置されていてもよい。

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

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

[0012] また、上記のクロマトグラフにおいて、前記検出器は、前記主流路および前記バイパス流路の外に配置されていてもよい。この場合、流体が第1の経

路や第2の経路を流れている間は、検出器による分離成分の検出は行わず、例えばリサイクル分離が終了した後、最後に分離成分の検出を行うことができる。成分分離した流体が不必要に検出器に導入されないため、検出精度を向上させることができる。

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

[0013] また、上記のクロマトグラフは、前記第1の経路における前記カラムと前記第2バッファ部との間から前記流体を排出する排出流路をさらに備え、前記検出器は、前記排出流路上に配置されていてもよい。この場合、リサイクル分離が終了した後、カラムと第2バッファ部との間から流体を排出する際に分離成分の検出を行うことができる。最後に不必要に第2バッファ部を通ることがないため、流体の拡散を抑制し、検出精度を向上させることができる。

さらに、上記のクロマトグラフは、前記カラムを迂回して前記第1切換バルブと前記第2切換バルブとの間に接続された第2のバイパス流路をさらに備え、前記検出器は、前記第2のバイパス流路上に配置されていてもよい。この場合、任意のタイミングで検出器による分離成分の検出を行い、その後、リサイクル分離を再開させることができる。例えば、検出器による検出結果に応じて残りのリサイクル分離の回数を決定したり、リサイクル分離を終了したりすることも可能である。

[0014] また、上記のクロマトグラフは、試料槽に貯留された前記試料を採取する試料採取流路と、移動相媒体槽に貯留された移動相媒体を採取する移動相媒体流路と、をさらに備え、前記試料採取流路の一端および前記移動相媒体流路の一端は、それぞれ前記第1切換バルブに接続されており、前記ポンプは、前記第1の経路における前記第1バッファ部の上流側に配置され、前記

制御部は、前記ポンプおよび前記第1切換バルブを制御して、前記第1バッファ部への前記試料と前記移動相媒体との注入を切換え可能であってもよい。

この場合、試料および移動相媒体を第1バッファ部に注入するためのポンプと、試料を含む流体（試料と移動相媒体との混合物）を送出するためのポンプとを、1つのポンプで実現することができる。したがって、ポンプを複数個設ける必要がなく、その分の小型化およびコスト削減を実現することができる。また、ポンプを第1の経路および第2の経路の外に配置することができるので、リサイクル分離中は流体がポンプを通過しないようにすることができる。したがって、ポンプを通過することによる流体の分散を防止することができる。また、分離能の低下を防止することができる。

[0015] さらに、上記のクロマトグラフにおいて、前記第1バッファ部および前記第2バッファ部は、所定の内容量を有する管路であってもよい。

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

[0016] また、上記のクロマトグラフにおいて、前記所定の内容量は、前記カラムにおける前記成分の分離に必要な流体量以上の容量とすることができる。

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

[0017] さらに、本発明に係る試料分析方法の一態様は、液体もしくは気体である試料を含む流体を送液するポンプと、前記流体が供給され、内部に保持され

た固定相との相互作用によって前記試料の成分を分離するカラムと、一端側から他端側に向かって、第1バッファ部と、第1切換バルブと、前記カラムと、第2切換バルブと、第2バッファ部とが介装された主流路と、前記カラムを迂回して前記第1切換バルブと前記第2切換バルブとの間に接続されたバイパス流路と、前記カラムにおいて分離された成分を検出する検出器と、を備えるクロマトグラフにおける試料分析方法であって、前記第1バッファ部が保持する前記流体の少なくとも一部を、前記主流路において前記第1切換バルブを経由して前記カラムへ供給し、前記カラムによって前記試料中の成分を分離する分離ステップと、前記カラムを通過した前記流体を、前記主流路において前記第2切換バルブを経由して前記第2バッファ部に供給し、当該第2バッファ部で保持させる保持ステップと、前記第1切換バルブおよび前記第2切換バルブを制御して、前記主流路における前記第1切換バルブと前記第2切換バルブとの間の流路を前記バイパス流路に切換え、前記第2バッファ部が保持する前記流体を、前記カラムを迂回して前記第2切換バルブ、前記第1切換バルブを順に経由して前記第1バッファ部に戻す回収ステップと、前記分離ステップ、前記保持ステップおよび前記回収ステップを繰り返し、少なくとも前記分離ステップをN（Nは、1よりも大きい整数）回行った後、前記検出器による検出を行う検出ステップと、を含む。n（nは、 $1 \leq n \leq N$ の整数）回目の前記分離ステップでは、前記第1バッファ部から前記カラムへ、1回目に当該カラムが前記成分の分離を行うのに必要な流体量のn倍の前記流体を供給する。

[0018] このように、分離ステップ、保持ステップ、回収ステップを行うことで、一度カラムを通過した流体を再び第1バッファ部に戻すことができ、これらのステップを繰り返すことでリサイクル分離方式を実現することができる。したがって、分離分解能を向上させることができる。

さらに、n回目の分離ステップでは、第1バッファ部からカラムへ、1回目に当該カラムが成分の分離を行うのに必要な流体量のn倍の流体を供給するので、従来のリサイクル分離方式のように環状の閉流路を用いた場合とは

異なり、1回目からN-1回目までにおいて、分離には不要な流体を送出しないようにすることができる。したがって、測定時間を短縮することができる。

[0019] また、上記の試料分析方法の前記検出ステップでは、前記分離ステップを行うたびに、前記検出器による検出を行ってもよい。この場合、例えば、分離回数が少ない段階で完全分離したピークを検出できた場合には、そのピークをもとに成分の同定や定量を行うこともできる。

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

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

発明の効果

[0020] 本発明では、クロマトグラフィーを用いた測定において、測定時間を短縮しつつ各成分の分離分解能を向上させることができる。

上記した本発明の目的、態様及び効果並びに上記されなかった本発明の目的、態様及び効果は、当業者であれば添付図面及び請求の範囲の記載を参照することにより下記の発明を実施するための形態（発明の詳細な説明）から理解できるであろう。

図面の簡単な説明

[0021] [図1]図1は、第一の実施形態における液体分析装置の構造例を示す図である。

[図2A]図2Aは、第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図で

ある。

[図2B]図 2 B は、第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図2C]図 2 C は、第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図3A]図 3 A は、第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図3B]図 3 B は、第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図4A]図 4 A は、第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図4B]図 4 B は、第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図4C]図 4 C は、第一の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図5]図 5 は、第二の実施形態における液体分析装置の構造例を示す図である。

[図6A]図 6 A は、第二の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図6B]図 6 B は、第二の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図6C]図 6 C は、第二の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図7]図 7 は、第二の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図8]図 8 は、第三の実施形態における液体分析装置の構造例を示す図である。

[図9A]図 9 A は、第三の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図で

ある。

[図9B]図9Bは、第三の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図9C]図9Cは、第三の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図10]図10は、第三の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図11]図11は、第四の実施形態における液体分析装置の構造例を示す図である。

[図12A]図12Aは、第四の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図12B]図12Bは、第四の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図12C]図12Cは、第四の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図13A]図13Aは、第四の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図13B]図13Bは、第四の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図13C]図13Cは、第四の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図14A]図14Aは、第四の実施形態における液体分析装置の動作の変形例を示す図である。

[図14B]図14Bは、第四の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図である。

[図15A]図15Aは、第四の実施形態における液体分析装置の動作の変形例を示す図である。

[図15B]図15Bは、第四の実施形態における液体分析装置の動作例を示す図

である。

[図16]図 1 6 は、液体分析システムの基本構成例を説明するための図である。

[図17]図 1 7 は、液体分析システムの基本構成例を説明するための図である。

[図18]図 1 8 は、従来の液体分析装置の構造例を示す図である。

[図19]図 1 9 は、検出器から得られる信号の一例である。

[図20]図 2 0 は、従来のリサイクル分離方式の液体分析装置の構造例を示す図である。

[図21]図 2 1 は、従来の液体分析装置の問題点を説明するための図である。

[図22]図 2 2 は、本発明の実施形態における気体分析装置の構造例を示す図である。

発明を実施するための形態

[0022] 液体クロマトグラフィーやガスクロマトグラフィーを採用した分析システムは、例えば、テロやパンデミックなどの対策として、毒ガスや爆発物、感染症などの対象物をより早期に発見するための検知システムや、上記対象物の拡大防止を目的として、複数個所での分析情報に基づく状況把握システムとして用いられる。これらのシステムにおける分析装置は、公共施設、交通機関など設置場所を選ばず設置可能で小型のものが望まれる。

[0023] 毒ガスや爆発物の検査のための分析は、ガスを液体に溶かし込む捕集装置と液体クロマトグラフィーとを組合せることを行うことができる。また、毒ガスや爆発物自体をガスクロマトグラフィーにより直接的に分析することも可能である。

[0024] 上記の毒ガスとしては、例えばサリン ($C_4H_{10}FO_2$)、ソマン ($C_7H_{16}FO_2P$)、VXガス ($C_{11}H_{26}NO_2PS$)、マスタードガス (bis(2-chloroethyl) sulfide, $C_4H_8Cl_2S$) などがあり、爆発物としては、TNT (トリニトロトルエン)、DNT (ジニトロトルエン) などがある。

[0025] また、感染症検査においては、対象病原菌やウィルスのRNAもしくはD

NAを対象物として、直接的に液体クロマトグラフィーにて分析することも、PCRやLAMP法、ハイブリダイゼーション法、インタカレーター法などの増感方法を介して液体クロマトグラフィーにて分析することも可能である。

[0026] 上記の感染症としては、例えば炭疽、鳥インフルエンザ、クリミア・コンゴ出血熱、デング熱、エボラ出血熱、ヘンドラウイルス感染症、肝炎、インフルエンザ、ラッサ熱、マールブルグ熱、髄膜炎症 (en:Meningococcal disease)、ニパウイルス感染症、ペスト、リフトバレー熱、重症急性呼吸器症候群 (SARS)、天然痘、野兔病、黄熱病などがある。

[0027] 以下、本発明の実施形態を図面に基づいて説明する。

(第一の実施形態)

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

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

[0028] 図16は、飲料水等の製造工場における液体分析システムの例を示す図である。

この図16に示すように、飲料水等の製造工場においては、製造する飲料水等の品質をモニタするために、飲料水等を貯蔵する液体タンク81より分析対象の飲料水等の液体82の一部を採取する。そして、採取された液体82は、液体試料採取流路83を介して液体分析装置84に送液され、当該液体分析装置84により成分分析される。

[0029] 図17は、植物工場における液体分析システムの例を示す図である。

一般に、植物工場においては、植物 (野菜等の作物) に必要な養分を水に溶かした養液による養液栽培が行われる。図17では、養液栽培として、養

液 9 1 を循環させる循環式の水耕栽培の例を示している。

この図 1 7 に示すように、作物 9 2 が育成される栽培槽 9 3 に供給される養液 9 1 は、送液ポンプ 9 4 により、循環流路 9 5 を介して循環する。循環する養液 9 1 の一部は、循環流路 9 5 の一部から分岐した液体試料採取流路 9 6 を介して、例えば自動的に採取され、採取された養液 9 1 は液体分析装置 9 7 により成分分析される。

[0030] 循環式の水耕栽培の場合、養液が循環するにつれ栽培槽に保持される養液の組成が変化する。植物の生育は養液成分に影響されるので、養液分析の結果に基づき、必要に応じて適宜、養液の調整が行われる。

[0031] 液体分析装置 8 4、9 7 としては、液体試料に含まれる多項目の成分を簡易に分析することができる H P L C 装置を用いることができる。

図 1 8 は、従来の H P L C 装置 2 0 0 A の構成例を示す図である。

H P L C 装置 2 0 0 A は、ポンプ 2 1 1 と、切換えバルブ 2 1 2 と、H P L C カラム 2 1 3 と、を備える。制御部 2 3 2 は、ポンプ 2 1 1 および切換えバルブ 2 1 2 の動作を制御して、試料槽 1 4 1（図 1 6 の液体タンク 8 1、図 1 7 の栽培槽 9 3 に相当）に貯蔵されている液体試料 1 4 1 a、および溶離液槽 1 4 2 に貯蔵されている溶離液 1 4 2 a を、夫々液体試料採取流路 2 2 1、溶離液流路 2 2 2 を介して H P L C カラム 2 1 3 に導入する。

[0032] H P L C カラム 2 1 3 に導入された液体試料 1 4 1 a は、H P L C カラム 2 1 3 により構成成分毎に分離される。そして、検出器 2 3 1 において分離成分が検出され、データ処理部 2 3 3 において検出部 2 3 1 からの検出データが解析され、養液成分の同定や定量が行われる。データ処理部 2 3 3 により分析された分析結果は、例えば、制御部 2 3 2 に送出される。

H P L C カラム 2 1 3 と検出器 2 3 1 とを通過した液体試料 1 4 1 a および溶離液 1 4 2 a は、排液流路 2 2 3 を介して排液槽 1 4 3 に排液 1 4 3 a として保持される。

[0033] H P L C カラム 2 1 3 を溶離液 1 4 2 a とともに液体試料 1 4 1 a が流れると、液体試料 1 4 1 a を構成する各成分は、固定相である H P L C カラム

213と相互作用しながら移動する。この各成分とHPLCカラム213との相互作用の強さの相違により、HPLCカラム213から各成分が溶出する時間が決定される。すなわち、HPLCカラム213を通過する各成分の溶出時間の相違を利用して、液体試料141aに含まれる各成分が分離される。

[0034] 分離された成分は、検出器231により検出される。このとき、検出器231は、各成分のHPLCカラム213での保持時間に対応して、各成分に相当する信号を検出する。つまり、各成分に相当する信号は時間依存性を持つ。ここで、保持時間とは、HPLCカラム213に流入後、HPLCカラム213から溶出して、検出器231により検出されるまでの時間である。

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

[0035] しかしながら、試料によっては、HPLCカラムを1回通過させただけでは十分に各成分を分離できない場合がある。そこで、各成分の分離分解能を向上させるために、従来、リサイクル分離方式を採用したHPLC装置が提案されている。

図20は、従来のリサイクル分離方式を採用したHPLC装置200Bの構造例を示す図である。なお、図18に示すHPLC装置200Aと同一の構成要素については、図18と同一符号を付し、以下、構成の異なる部分を中心に説明する。

[0036] 図20に示すHPLC装置200Bは、図18に示すHPLC装置200Aにリサイクル分離方式を適用したものであり、検出器231の下流側に第2切換バルブ215が追加されている。切換バルブ212と第2切換バルブ215とを制御することで、切換バルブ212、ポンプ211、HPLCカラム213、検出器231、第2切換バルブ215およびバッフ

ァ部 2 1 4 を循環する循環経路（閉流路） 2 2 4 を形成することができる。

[0037] 液体試料 1 4 1 a および溶離液 1 4 2 a を循環経路 2 2 4 で循環させ、HPLC カラム 2 1 3 を複数回通過させることで、疑似的に HPLC カラムの長さを長くして分離分解能を高めることができる。

例えば、リサイクル分離のための循環を 3 回行う場合、HPLC カラム 2 1 3 には 4 回、液体試料 1 4 1 a および溶離液 1 4 2 a が流れる。これにより、仮想的には、循環しない場合の HPLC カラム 2 1 3 の 4 倍の長さと同等の分離分解能が得られる。

この従来の HPLC 装置 2 0 0 B では、1 回目、2 回目、3 回目の測定において、それぞれ 4 回目の測定と同量の液量の液体試料 1 4 1 a および溶離液 1 4 2 a が HPLC カラム 2 1 3 に送液される。ここで、4 回目の測定では、循環しない場合の HPLC カラム 2 1 3 での分離に必要な液体試料 1 4 1 a および溶離液 1 4 2 a の総液量の 4 倍の総液量が必要となる。

[0038] つまり、図 2 1 に示すように、1 回目、2 回目、3 回目の測定では、測定に必要な液量に加え、測定に不要な液量の液体試料 1 4 1 a および溶離液 1 4 2 a を HPLC カラム 2 1 3 に送液することになる。そのため、不要な測定時間が生じる。例えば、1 回目の測定の場合、図 2 1 に示すとおり、測定に不要な液体試料 1 4 1 a および溶離液 1 4 2 a の総液量が、測定に必要な液体試料 1 4 1 a および溶離液 1 4 2 a の総液量の 3 倍となり、測定時間は必要測定時間の 4 倍となってしまう。

[0039] 本実施形態における HPLC 装置は、リサイクル分離方式を採用した HPLC 装置であって、N（N は 2 以上の整数）回の分離を行う場合、1 回目～N - 1 回目において HPLC カラムに導入する液体試料および溶離液の総液量を必要量のみとして、測定時間を短縮するものである。

[0040] 図 1 は、本実施形態における液体分析装置（HPLC 装置）1 0 0 を備える液体分析システムの構成例を示す図である。

HPLC 装置 1 0 0 は、ポンプ 1 1 と、第 1 バッファ部 1 2 と、第 1 切換えバルブ 1 3 と、HPLC カラム 1 4（本発明のカラムに相当）と、第 2 切

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

[0041] 液体試料採取流路21は、試料槽41に貯蔵されている液体試料41aをHPLCカラム14に導入するための流路であり、溶離液流路22は、溶離液槽42（本発明の移動相媒体槽）に貯蔵されている溶離液42a（本発明の移動相媒体に相当）をHPLCカラム14に導入するための流路である。液体試料採取流路21の一端と溶離液流路22の一端とは、第1切換えバルブ13に接続されている。

[0042] 主流路23は、一端側から他端側に向かって、第1バッファ部12と、第1切換えバルブ13と、HPLCカラム14と、第2切換えバルブ15と、第2バッファ部16とが介装され、液体試料41aを含む流体（液体試料41aと溶離液42aとの混合液）が流れる流路である。ここで、第1バッファ部12および第2バッファ部16は、例えば、所定の内容量を有する管路（チューブ）により構成されている。当該管路（チューブ）は、例えばコイル状であってもよい。

[0043] バイパス流路24は、第1切換えバルブ13と第2切換えバルブ15との間に接続された流路である。バイパス流路24は、HPLCカラム14を迂回して、一端が第1切換えバルブ13に、他端が第2切換えバルブ15に接続されている。

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

[0044] ポンプ11は、HPLCカラム14に液体試料41aおよび／または溶離液42aを送液するための送液部であり、第1切換えバルブ13および第1バッファ部12を介してHPLCカラム14に接続されている。

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

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

[0045] データ処理部 3 3 は、検出部 3 1 によって検出された検出データを分析し、養液成分の同定や定量を行う。データ処理部 3 3 は、分析された分析結果を制御部 3 2 に送出する。

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

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

[0046] 以下、図 2 A ~ 図 4 C を用いて、本実施形態の液体分析システムの動作例について説明する。本動作例では、H P L C カラム 1 4 を用いて液体試料に含まれる各成分を N 回（ここでは 4 回）分離し、その度に分離された成分を検出する例を示す。

[S T E P 0 : 事前準備]

まず、図 1 に示す制御部 3 2 は、ポンプ 1 1、第 1 切換えバルブ 1 3 および第 2 切換えバルブ 1 5 を制御して、主流路 2 3 とバイパス流路 2 4 とに、溶離液槽 4 2 から溶離液 4 2 a を充填する。

[0047] 具体的には、制御部 3 2 は、第 1 切換えバルブ 1 3 を切換え、ポンプ 1 1 を制御して、溶離液槽 4 2 から溶離液 4 2 a を吸い上げ、吸い上げた溶離液

4 2 a を第 1 バッファ部 1 2 に供給する。次に制御部 3 2 は、第 1 切換えバルブ 1 3 および第 2 切換えバルブ 1 5 を切換え、ポンプ 1 1 を制御して、第 1 バッファ部 1 2 が保持する溶離液 4 2 a を H P L C カラム 1 4 側へ送出する。この溶離液 4 2 a は、H P L C カラム 1 4、検出器 3 1、第 2 バッファ部 1 6 の一部に充填される。次に制御部 3 2 は、第 1 切換えバルブ 1 3 および第 2 切換えバルブ 1 5 を切換え、ポンプ 1 1 を制御して、第 1 バッファ部 1 2 が保持する溶離液 4 2 a をバイパス流路 2 4 側へ送出する。

このようにして、第 1 バッファ部 1 2 の一部、H P L C カラム 1 4、検出器 3 1、第 2 バッファ部 1 6 の一部を含む主流路 2 3 と、バイパス流路 2 4 とに、溶離液 4 2 a が充填される。

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

[0048] ここで、第 1 バッファ部 1 2 への溶離液 4 2 a と液体試料 4 1 a との混合液の供給量は、第 1 バッファ部 1 2 が保持する溶離液 4 2 a と液体試料 4 1 a との混合液が、H P L C カラム 1 4 の N 本分（ここでは 4 本分）、もしくは H P L C カラム 1 4 の N 倍（ここでは 4 倍）の長さの H P L C カラムにおいて成分の分離に必要な液量以上となるように、調整される。

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

[0049] [S T E P 1 : 1 回目の分離]

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

14に導入される。

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

[0050] HPLCカラム14を、溶離液42aとともに液体試料41aが流れると、液体試料41aを構成する各成分は、固定相であるHPLCカラム14と相互作用しながら移動する。この各成分とHPLCカラム14との相互作用の強さの相違により、HPLCカラム14から各成分が溶出する時間が決定される。すなわち、HPLCカラム14を通過する各成分の溶出時間の相違を利用して、液体試料41aに含まれる各成分が分離される。

そして、分離された成分は、HPLCカラム14の後段に配置された検出器31によって検出される。このとき、検出器31は、HPLCカラム14から溶出する各成分の溶出時間に対応して、各成分に相当する信号を得る。

[0051] 検出器31から排出される流体は、第2切換バルブ15を介して第2バッファ部16に供給され、当該第2バッファ部16で保持される。このとき第2バッファ部16には、HPLCカラム14による溶出時間が短い成分から順に（早く溶出された順に）供給される。

第2バッファ部16は、1回目の分離および測定（各成分の検出）が全て終了するまで、HPLCカラム14および検出器31を通過する流体を保持する。つまり、図2Bに示すように、第1バッファ部12からは、1本のHPLCカラム14が1回目の成分分離に必要な液量の流体が送出され、この流体が、HPLCカラム14および検出器31を経て第2バッファ部16に保持される。

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

[0052] なお、この分離ステップにおいて第2バッファ部16に流入した流体の少なくとも一部が排液流路25を介して排液槽43に流入することを防止する

ために、第2バッファ部16と排液流路25との間に第3切換えバルブを設けてもよい。この場合、第3切換えバルブは、制御部32によって、第2バッファ部16と排液流路25とを接続する流路を開閉するように制御される。

[0053] [STEP 2 : 1回目の回収]

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

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

[0054] また、第2バッファ部16から送出される流体は、上記の分離ステップにおいて流体が流入された流入口から流出される。つまり、第2バッファ部16からは、分離ステップにおいて第2バッファ部16に流入された流体の先頭が後尾となって送出され、第1バッファ部12には、HPLCカラム14による溶出時間が長い成分から順に戻される。このとき第1バッファ部12に戻される流体は、分離ステップにおいて流体が流出された流出口から流入される。

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

[0055] [STEP 3 : 2回目の分離]

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

14側へ供給する。

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

[0056] そして、STEP1における1回目の測定と同様、HPLCカラム14において液体試料に含まれる各成分が分離され、分離された成分が検出器31で検出される。

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

[0057] 検出器31から排出される流体は、第2切換バルブ15を介して第2バッファ部16に供給され、当該第2バッファ部16で保持される。

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

[0058] [STEP4:2回目の回収]

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

つまり、このとき第2バッファ部16から送出され、第1バッファ部12

に供給される流体の液量は、STEP 3（2回目の分離ステップ）で第1バッファ部12から第2バッファ部16に供給した液量である。

[0059] [STEP 5：3回目の分離]

上述したSTEP 1、STEP 3と同様の手順で、第1バッファ部12に保持されている溶離液42aおよび液体試料41aの混合液を、HPLCカラム14側へ供給する。

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

[0060] HPLCカラム14に混合液が供給されると、当該HPLCカラム14において液体試料に含まれる各成分が分離され、分離された成分が検出器31で検出される。このときの各成分に相当する信号の分離分解能は、1回目の測定（STEP 1）および2回目の測定（STEP 3）と比較すると高くなる。

そして、検出器31から排出される流体は、第2切換えバルブ15を介して第2バッファ部16に供給され、当該第2バッファ部16で保持される。第2バッファ部16は、3回目の分離および測定（各成分の検出）が全て終了するまで、HPLCカラム14および検出器31を通過する流体を保持する。つまり、図4Aに示すように、第1バッファ部12からは、1回目の分離ステップで必要であった液量の3倍の液量の流体が送出され、この流体が、HPLCカラム14および検出器31を経て第2バッファ部16に保持される。

[0061] [STEP 6：3回目の回収]

上述したSTEP 2、STEP 4と同様、制御部32は、ポンプ11、第1切換えバルブ13および第2切換えバルブ15を制御して、第1バッファ部12と第2バッファ部16とを、バイパス流路24を介して接続する。そして、制御部32は、ポンプ11を駆動し、図4Bに示すように、第2バッファ部16に保持されている流体を、バイパス流路24を介して第1バッファ

ァ部 1 2 へ戻す。

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

[0062] [STEP 7 : 4 回目の分離]

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

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

[0063] HPLC カラム 1 4 に混合液が供給されると、当該 HPLC カラム 1 4 において液体試料に含まれる各成分が分離され、分離された成分が検出器 3 1 で検出される。このときの各成分に相当する信号の分離分解能は、1 回目の測定（STEP 1）、2 回目の測定（STEP 3）および 3 回目の測定（STEP 5）と比較すると高くなる。

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

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

[0064] なお、液体分析システムの流路における残液を排出する場合も、第 2 バッファ部 1 6 を経由して排液流路 2 5 を介して排液槽 4 3 に排出される。

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

[0065] 以上説明したように、本実施形態におけるHPLC装置100は、一端側から他端側に向かって、第1バッファ部12と、第1切換えバルブ13と、HPLCカラム14と、第2切換えバルブ15と、第2バッファ部16とが介装された主流路23と、HPLCカラム14を迂回して第1切換えバルブ12と第2切換えバルブ15との間に接続されたバイパス流路24と、を備える。また、HPLCカラム14において分離された成分を検出する検出器31と、ポンプ11、第1切換えバルブ13および第2切換えバルブ15を制御する制御部32と、を備える。

[0066] そして、制御部32は、第1切換えバルブ13および第2切換えバルブ15を切換えることで、主流路23における第1切換えバルブ13と第2切換えバルブ15との間の流路をバイパス流路24に切換えることができる。制御部32は、ポンプ11、第1切換えバルブ13および第2切換えバルブ15を制御して、第1バッファ部12が保持する流体（液体試料41aと溶離液42aとの混合液）の少なくとも一部が、主流路23を通過して第2バッファ部16に流入する第1の経路と、第2バッファ部16が保持する流体が、主流路23における第1切換えバルブ13と第2切換えバルブ15との間を、バイパス流路24を通過して第1バッファ部12に流入する第2の経路と、を切換えることができる。

[0067] より具体的には、HPLC装置100は、第1バッファ部12の一部、HPLCカラム14、検出器31、第2バッファ部16の一部を含む主流路23と、バイパス流路24とに溶離液42aが充填された状態で、液体試料41aを第1バッファ部12に供給する事前準備を行った後、第1バッファ部12が保持する流体の少なくとも一部を、主流路23において第1切換えバルブ13を経由してHPLCカラム14へ供給し、HPLCカラム14によ

って液体試料中の成分を分離する分離ステップを行う。

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

[0068] 次に、第1切換バルブ13および第2切換バルブ15を制御して、主流路23における第1切換バルブ13と第2切換バルブ15との間の流路をバイパス流路24に切換え、第2バッファ部16が保持する流体を、HPLCカラム14を迂回して第2切換バルブ15、第1切換バルブ13を順に経由して第1バッファ部12に戻す回収ステップを行う。

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

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

[0069] このように、カラムの前段と後段とに第1バッファ部12と第2バッファ部16とを設け、液体試料41aを含む流体が第1バッファ部12からHPLCカラム14を通過して第2バッファ部16に流入する第1の経路と、HPLCカラム14によって成分分離された流体が第2バッファ部16からHPLCカラム14を迂回して第1バッファ部12に流入する第2の経路とを切換え可能に構成する。これにより、一度HPLCカラム14を通過した流体を再び第1バッファ部12に戻し、同じHPLCカラム14を複数回通過させることが可能となり、リサイクル分離方式を実現することができる。したがって、短いカラム1本で分離分解能の向上を実現することができる。また、低圧のポンプ11を使用可能となるため、コストを削減することができる。

[0070] さらに、従来のリサイクル分離方式のように環状の閉流路を用いた構成とは異なり、第1の経路と第2の経路とで流体の流れ方向（先頭と後尾）を切

換えてリサイクル分離を実現する。

具体的には、第1バッファ部12の所定の流出口から流出しHPLCカラム14を通過した流体は、第2バッファ部16の所定の流入口から流入し保持される。そして、第2バッファ部16から流出される流体は、第2バッファ部16の上記流入口から流出し、HPLCカラム14を迂回して第1バッファ部12の上記流出口から流入される。つまり、HPLCカラム14によって例えば物質A、B、Cの順に成分分離された液体試料は、第2バッファ部16の流入口から物質A、B、Cの順に流入して一旦保持された後、第2バッファ部16の流入口から物質C、B、Aの順に流出して第1バッファ部12の上記流出口からこの順番で回収される。そのため、次の分離ステップでは、第1バッファ部12から物質A、B、Cの順に液体試料を流出することができ、この順番で再びHPLCカラム14に供給することができる。

[0071] そして、本実施形態では、上記のような第1バッファ部12と第2バッファ部16との間を流体が往復する構成により、流体をN回HPLCカラム14に通す場合の1回目からN-1回目までにおいては、HPLCカラム14に導入する流体の液量を分離に必要な液量のみとすることができる。つまり、1回目からN-1回目までにおいて、分離には不要な流体を送液しないようにすることができ、測定時間を短縮することができる。

例えば、HPLCカラム14において4回の分離を行う場合、1回目の測定では、図21に示す従来のリサイクル分離方式と比較して、測定時間を1/4に短縮することができる。

[0072] また、液体試料採取流路21の一端および溶離液流路22の一端は、それぞれ第1切換バルブ13に接続されており、ポンプ11は、第1の経路23における第1バッファ部13の上流側に配置されている。そして、制御部32は、ポンプ11および第1切換バルブ13を制御して、第1バッファ部12への液体試料41aと溶離液42aとの注入を切換えることができる。

このように、1つのポンプ11によって、液体試料41aや溶離液42a

の第1バッファ部12への注入と、液体試料41aと溶離液42aとの混合液のHPLCカラム14への送液とを実現することができる。したがって、ポンプを複数個設ける必要がなく、その分の小型化およびコスト削減を実現することができる。また、ポンプ11を第1の経路および第2の経路の外に配置することができるので、リサイクル分離中は流体がポンプ11を通過しないようにすることができる。したがって、ポンプ11を通過することによる流体の分散を防止することができ、分離能の低下を防止することができる。

[0073] また、第1バッファ部12および第2バッファ部16は、所定の内容量を有する管路とすることができる。したがって、簡易な構成で流体を保持するバッファ部を構成することができる。また、バッファ部を管路により構成することで、バッファ部内における流体の拡散を抑制することができる。

ここで、上記所定の内容量は、HPLCカラム14における成分の分離に必要な液量以上の容量とすることができる。これにより、第1バッファ部12からHPLCカラム14には、成分分離に必要な液量の流体を適切に供給することができる。また、第2バッファ部16においては、HPLCカラム14における分離が全て終了するまで、当該HPLCカラム14を通過した流体を適切に保持することができる。したがって、適切にリサイクル分離を行うことができる。

[0074] さらに、検出器31をHPLCカラム14と第2切換バルブ15との間に配置するので、流体がHPLCカラム14を通過するたびに分離成分を検出することができる。また、HPLCカラム14を通過した直後で分離成分を検出することができるので、HPLCカラム14において成分分離した流体が拡散される前に検出器31での検出を行うことができる。したがって、検出精度を向上させることができる。

[0075] また、検出器において検出される検出信号のピーク形状は、分離回数が増えるほどブロード化してくる。そのため、例えば、分離回数が少ない段階で完全分離したピークを検出できる場合には、そのピークをもとに成分の同定

や定量を行えば、高精度な分析が可能となる。

例えば、水耕栽培に用いる培養液を液体試料として培養液中の各成分（肥料成分）の分析を行う場合、肥料成分であるナトリウム（Na）、アンモニア（窒素：NH₄）、マグネシウム（Mg）、カルシウム（Ca）、カリウム（K）のうち、カリウム（K）は、他の成分と比較してHPLCカラム14からの溶出に時間がかかる。そのため、HPLCカラム14の長さによっては1回の分離でも完全分離したピークが得られる場合がある。このような場合には、1回目の検出でカリウム（K）の分析を行ってもよい。

[0076] なお、本実施形態では、検出器31をHPLCカラム14と第2切換バルブ15との間に配置する場合について説明したが、検出器31は、必ずしも第1の経路におけるHPLCカラム14の下流側に配置されている必要はない。検出器31は、HPLCカラム14を通過した流体を検出できればよく、主流路23上に配置されていればよい。例えば、検出器31は、第1切換バルブ13とHPLCカラム14との間に配置されていてもよい。

[0077] 以上のように、本実施形態におけるHPLC装置100は、液体クロマトグラフィーを用いた液体分析装置であって、測定時間を短縮しつつ各成分の分離分解能を向上させることができる。

[0078] （第二の実施形態）

次に、本発明における第二の実施形態について説明する。

上述した第一の実施形態では、HPLCカラム14によって液体試料41aに含まれる各成分が分離される度に、毎回、検出器31において成分検出を行う場合について説明した。例えば、HPLCカラム14における分離を4回行う場合、検出器31は成分検出を4回行う。

この第二の実施形態では、HPLCカラム14における分離を複数回行う場合、最後にHPLCカラム14において分離された成分を検出器31により検出するようにしたものである。例えば、HPLCカラム14における分離を4回行う場合、検出器31は4回目にHPLCカラム14によって分離された液体試料41aの成分のみを検出する。すなわち、3回目までの分離

ステップでは検出器 31 による成分検出（測定）は行わない。

[0079] 図 5 は、本実施形態における液体分析装置（HPLC 装置）100A を備える液体分析システムの構成例を示す図である。この図 5 において、図 1 に示す HPLC 装置 100 と同一の構成要素については図 1 と同一符号を付し、以下、構成の異なる部分を中心に説明する。

本実施形態の HPLC 装置 100A において、検出器 31 は、排液流路 25 における第 2 バッファ部 16 と排液槽 43 との間に設けられている。つまり、HPLC カラム 14 の一端は第 1 切換えバルブ 13 に直接接続され、HPLC カラム 14 の他端は第 2 切換えバルブ 15 に直接接続されている。

[0080] 以下、図 6A～図 6C および図 7 を用いて、本実施形態の液体分析システムの動作例について説明する。本動作例では、HPLC カラム 14 を用いて液体試料に含まれる各成分を N 回（ここでは 4 回）分離し、最後の分離（4 回目の分離）の後、分離された成分を検出する例を示す。

〔STEP0：事前準備〕

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

[0081] ここで、第 1 バッファ部 12 への溶離液 42a と液体試料 41a との混合液の供給量は、第 1 バッファ部 12 が保持する溶離液 42a と液体試料 41a との混合液が、HPLC カラム 14 の N 本分（ここでは 4 本分）、もしくは HPLC カラム 14 の N 倍（ここでは 4 倍）の長さの HPLC カラムにおいて成分の分離に必要な液量以上となるように、調整される。

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

[0082] [STEP 1 : 1回目の分離]

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

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

[0083] HPLCカラム14を通過した流体は、第2切換えバルブ15を介して第2バッファ部16に供給され、当該第2バッファ部16で保持される。このとき第2バッファ部16には、上述した第一の実施形態における分離ステップと同様に、HPLCカラム14による溶出時間が短い成分から順に（早く溶出された順に）供給される。

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

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

[0084] なお、この分離ステップにおいて第2バッファ部16に流入した流体の少なくとも一部が検出器31に流入することを防止するために、第2バッファ部16と検出器31との間に第3切換えバルブを設けてもよい。この場合、第3切換えバルブは、制御部32によって、第2バッファ部16と検出器3

1とを接続する流路を開閉するように制御される。

[0085] [STEP 2 : 1回目の回収]

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

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

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

[0086] [STEP 3 : 2回目の分離]

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

[0087] [STEP 4 : 2回目の回収]

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

[0088] [STEP 5 : 3回目の分離]

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

[0089] [STEP 6 : 3回目の回収]

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

[0090] [STEP 7 : 4回目の分離]

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

[0091] 本動作例では、4回目の分離をもって最後の分離とする。そのため、HPLCカラム14を通過した流体は、第2切換バルブ15を介して第2バッファ部16に供給され、当該第2バッファ部16から検出器31に供給される。

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

[0092] 検出器31から排出される流体は、排液流路25を介して排液槽43に排出され、排液43aとして保持される。つまり、図7に示すように、第1バッファ部12からは、1回目の分離ステップで必要であった液量の4倍の液量の流体が送出され、この流体が、HPLCカラム14、第2バッファ部1

6および検出器31を経て排液槽43に排出される。

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

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

[0093] 以上説明したように、本実施形態のHPLC装置100Aにおいて、検出器31は、主流路23およびバイパス流路24の外に配置されている。具体的には、検出器31は、第1の経路における第2バッファ部16の下流側から流体を排出する排液流路25上に配置されている。

したがって、流体が第1の経路や第2の経路を流れている間は、検出器31による分離成分の検出は行わず、リサイクル分離が終了した後、第2バッファ部16の下流側から流体を排出する際に分離成分の検出を行うことができる。このように、リサイクル分離中は、HPLCカラム14によって成分分離された流体が検出器31に導入されないようにすることができる。

[0094] 検出器31はある程度の容量を有し、検出器31内部においても流体の拡散は起こり得る。本実施形態のように、リサイクル分離が終了した後に最後に検出器31に通すことで、検出器31内部での拡散の影響を小さくすることができる、検出精度を向上させることができる。

[0095] (第三の実施形態)

次に、本発明における第三の実施形態について説明する。

この第三の実施形態は、上述した第二の実施形態と同様、HPLCカラム14における分離を複数回行う場合、最後にHPLCカラム14において分離された成分を検出器31により検出するようにしたものである。例えば、HPLCカラム14における分離を4回行う場合、検出器31は4回目にHPLCカラム14によって分離された液体試料41aの成分のみを検出する。すなわち、3回目までの分離ステップでは検出器31による成分検出(測定)は行わない。

[0096] 図8は、本実施形態における液体分析装置（HPLC装置）100Bを備える液体分析システムの構成例を示す図である。この図8において、図5に示すHPLC装置100Aと同一の構成要素については図5と同一符号を付し、以下、構成の異なる部分を中心に説明する。

本実施形態のHPLC装置100Bにおいて、検出器31は、排液流路26における第2切換バルブ15と排液槽43との間に設けられている。つまり、第2切換バルブ15には、第2バッファ部16と検出器31とがそれぞれ接続されている。

[0097] 以下、図9A～図9Cおよび図10を用いて、本実施形態の液体分析システムの動作例について説明する。本動作例では、HPLCカラム14を用いて液体試料に含まれる各成分をN回（ここでは4回）分離し、最後の分離（4回目の分離）の後、HPLCカラム14を通過した流体を第2切換バルブ15を介して検出器31に送出し、検出器31において分離成分を検出する例を示す。

図9Aは〔STEP0〕の事前準備ステップ、図9Bは〔STEP1〕の1回目の分離ステップ、図9Cは〔STEP2〕の1回目の回収ステップの動作を示している。本実施形態の液体分析システムの動作において、〔STEP0〕の事前準備ステップから〔STEP6〕の3回目の回収ステップまでは、上述した第二の実施形態の液体分析システムの動作と同一であるため、ここでは説明を省略する。

[0098] なお、分離ステップにおいて第2バッファ部16に流入した流体の少なくとも一部が排液流路25を介して排液槽43に流入することを防止するために、第2バッファ部16と排液流路25との間に第3切換バルブを設けてもよい。この場合、第3切換バルブは、制御部32によって、第2バッファ部16と排液流路25とを接続する流路を開閉するように制御される。

[0099] 〔STEP7：4回目の分離〕

STEP1、STEP3、STEP5と同様の手順で、第1バッファ部12に保持されている流体を、HPLCカラム14側へ供給する。このとき第

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

[0100] 本動作例では、4 回目の分離をもって最後の分離とする。そのため、制御部 3 2 は、第 2 切換えバルブ 1 5 を制御して、HPLC カラム 1 4 を通過した流体を検出部 3 1 に供給する。

そして、検出器 3 1 において分離成分が検出され、検出部 3 1 からの検出データが図 8 のデータ処理部 3 3 により解析され、養液成分の同定や定量が行われる。データ処理部 3 3 により分析された分析結果は、制御部 3 2 に送出される。

[0101] 検出器 3 1 から排出される流体は、排液流路 2 6 を介して排液槽 4 3 に排出され、排液 4 3 a として保持される。つまり、図 1 0 に示すように、第 1 バッファ部 1 2 からは、1 回目の分離ステップで必要であった液量の 4 倍の液量の流体が送出され、この流体が、HPLC カラム 1 4 および検出器 3 1 を経て排液槽 4 3 に保持される。

このように、最後の分離ステップでは、流体は、第 1 バッファ部 1 2 から第 2 切換えバルブ 1 5 へ主流路 2 3 を通って流れた後、第 2 バッファ部 1 6 を通らずに検出器 3 1 を通り、排液流路 2 5 から排出される。

なお、液体分析システムの流路における残液を排出する場合は、第 2 バッファ部 1 6 を経由して排液流路 2 5 を介して排液槽 4 3 に排出される。

[0102] 以上説明したように、本実施形態の HPLC 装置 1 0 0 B において、検出器 3 1 は、第 1 の経路における HPLC カラム 1 4 と第 2 バッファ部 1 6 との間に設けられた第 2 切換えバルブ 1 5 を介して流体を排出する排液流路 2 6 上に配置されている。

したがって、上述した第二の実施形態と同様に、リサイクル分離が終了した後に最後に検出器 3 1 に通すことができ、検出器 3 1 内部での拡散の影響を小さくすることができる。

[0103] さらに、本実施形態では、リサイクル分離が終了した後、HPLC カラム

14の下流側で、且つ第2バッファ部16の上流側から流体を排出する際に分離成分の検出を行うことができるので、最後に不必要に第2バッファ部16を通ることがない。つまり、HPLCカラム14の直後で分離成分を検出することができるため、第2バッファ部16内部での拡散の影響を抑制し、検出精度をより向上させることができる。

また、第2バッファ部16は、上述したとおり所定の内容量を有する管路であり、当該第2バッファ部16を通過する流体の速度は非常に遅い。本実施形態では、リサイクル分離が終了した後、第2バッファ部16を通らずに検出器31による検出を行うことができるので、第2バッファ部16を通過してから検出器31による検出を行う上述した第二の実施形態と比較して、測定時間を大幅に短縮することができる。

[0104] (第四の実施形態)

次に、本発明における第四の実施形態について説明する。

この第三の実施形態は、上述した第二の実施形態および第三の実施形態と同様、HPLCカラム14における分離を複数回行う場合、最後にHPLCカラム14において分離された成分を検出器31により検出するようにしたものである。例えば、HPLCカラム14における分離を4回行う場合、検出器31は4回目にHPLCカラム14によって分離された液体試料41aの成分のみを検出する。すなわち、3回目までの分離ステップでは検出器31による成分検出(測定)は行わない。

[0105] 図11は、本実施形態における液体分析装置(HPLC装置)100Cを備える液体分析システムの構成例を示す図である。この図11において、図5に示すHPLC装置100Aと同一の構成要素については図5と同一符号を付し、以下、構成の異なる部分を中心に説明する。

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

の流体が流出する側の管路)が第2切換バルブ15と接続されている。

[0106] 以下、図12A～図12Cおよび図13A～図13Cを用いて、本実施形態の液体分析システムの動作例について説明する。本動作例では、HPLCカラム14を用いて液体試料に含まれる各成分をN回(ここでは4回)分離する例を示す。

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

[0107] 本実施形態では、HPLCカラム14による最後の分離(4回目の分離)の後、HPLCカラム14を通過した流体を第1バッファ部12に一旦戻し、第1バッファ部12に戻された流体を、第1切換バルブ13を介して検出器31に送出し、分離成分を検出する。そして、検出器31を通過した流体は、第2切換バルブ15および第2バッファ部16を通過して、排液流路25から排出される。

[0108] 図12Aは〔STEP0〕の事前準備ステップ、図12Bは〔STEP1〕の1回目の分離ステップ、図12Cは〔STEP2〕の1回目の回収ステップの動作を示している。本実施形態の液体分析システムの動作において、〔STEP0〕の事前準備ステップから〔STEP6〕の3回目の回収ステップまでは、上述した第二の実施形態の液体分析システムの動作と同一であるため、ここでは説明を省略する。

[0109] 〔STEP7：4回目の分離〕

STEP1、STEP3、STEP5と同様の手順で、第1バッファ部12に保持されている流体を、HPLCカラム14側へ供給する。このとき第1バッファ部12から送出され、HPLCカラム14に供給される流体の液

量は、4回目の分離であるので、1回目の分離ステップで必要であった液量の4倍となる。

HPLCカラム14を通過した流体は、第2切換バルブ15を介して第2バッファ部16に供給され、当該第2バッファ部16で保持される。つまり、図13Aに示すように、第1バッファ部12からは、1回目の分離ステップで必要であった液量の4倍の液量の流体が送出され、この流体が、HPLCカラム14を経て第2バッファ部16に保持される。

[0110] [STEP 8 : 4回目の回収]

STEP 2、STEP 4、STEP 6と同様の手順で、第2バッファ部16に保持されている流体が、第1バッファ部12に戻される。なお、このとき第2バッファ部16から送出され、第1バッファ部12に供給される流体の液量は、図13Bに示すように、STEP 7（4回目の分離ステップ）で第1バッファ部12から第2バッファ部16に供給した液量である。

[0111] なお、分離ステップにおいて第2バッファ部16に流入した流体の少なくとも一部が排液流路25を介して排液槽43に流入することを防止するために、第2バッファ部16と排液流路25との間に第3切換バルブを設けてもよい。この場合、第3切換バルブは、制御部32によって、第2バッファ部16と排液流路25とを接続する流路を開閉するように制御される。

[0112] [STEP 9 : 検出]

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

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

[0113] 検出器31から排出される流体は、第2バッファ部16を通り、排液流路25を介して排液槽43に排出され、排液43aとして保持される。つまり

、図13Cに示すように、第1バッファ部12からは、1回目の分離ステップで必要であった液量の4倍の液量の流体が送出され、この流体が、検出部31および第2バッファ部16を経て排液槽43に保持される。

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

[0114] 以上説明したように、本実施形態のHPLC装置100Cにおいて、検出器31は、HPLCカラム14を迂回して第1切換バルブ13と第2切換バルブ15との間に接続された第2のバイパス流路である検出流路27上に配置されている。

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

[0115] (第四の実施形態の変形例)

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

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

[0116] [STEP-A:検出]

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

これにより、検出器 3 1 において分離成分が検出され、検出部 3 1 からの検出データが図 1 1 のデータ処理部 3 3 により解析され、養液成分の同定や定量が行われる。データ処理部 3 3 により分析された分析結果は、制御部 3 2 に送出される。

[0117] 検出器 3 1 から排出された流体は、第 2 バッファ部 1 6 に保持される。なお、このとき第 1 バッファ部 1 2 から送出され、検出器 3 1 に供給される流体の液量は、2 回目の分離の後であるので、1 回目の分離ステップで必要であった液量の 2 倍となる（図 1 4 B）。

[0118] [STEP-B: 回収]

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

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

[0119] このように、任意のタイミングで検出器 3 1 による分離成分の検出を行い、その後、リサイクル分離を再開させることができる。

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

[0120] 上記の実施形態は、液体試料の成分分析を行うクロマトグラフについてのものであったが、これに限るものではない。本発明の実施形態は、気体試料の成分分析を行うクロマトグラフとしてガスクロマトグラフィー (Gas Chromatography) 装置を用いた気体分析システムであってもよい。

図 22 は、本発明の実施形態における気体分析装置 (GC 装置) 150 を備える気体分析システムの構成例を示す図である。

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

[0121] GC 装置 150 は、ポンプ 11 と、第 1 バッファ部 12 と、第 1 切換えバルブ 13 と、GC カラム 54 (本発明のカラムに相当) と、第 2 切換えバルブ 15 と、第 2 バッファ部 16 とを、この順番に備える。また、GC 装置 150 は、気体試料採取流路 61 (本発明の試料採取流路に相当) と、キャリアガス流路 62 (本発明の移動相媒体流路に相当) と、主流路 23 と、バイパス流路 24 と、排気流路 65 (本発明の排出流路に相当) と、を備える。さらに、GC 装置 150 は、検出器 31 と、制御部 32 と、データ処理部 33 と、を備える。

[0122] 気体試料採取流路 61 は、試料槽 41 に貯蔵されている気体試料 71a を GC カラム 54 に導入するための流路であり、キャリアガス流路 62 は、キャリアガス槽 72 (本発明の移動相媒体槽) に貯蔵されているキャリアガス 72a (本発明の移動相媒体に相当) を GC カラム 54 に導入するための流路である。気体試料採取流路 61 の一端とキャリアガス流路 62 の一端とは、第 1 切換えバルブ 13 に接続されている。

[0123] 主流路 23 は、一端側から他端側に向かって、第 1 バッファ部 12 と、第 1 切換えバルブ 13 と、GC カラム 54 と、第 2 切換えバルブ 15 と、第 2 バッファ部 16 とが介装され、気体試料 71a を含む流体 (気体試料 71a とキャリアガス 72a との混合気体) が流れる流路である。ここで、第 1 バッファ部 12 および第 2 バッファ部 16 は、例えば、所定の内容量を有する

管路（チューブ）により構成されている。当該管路（チューブ）は、例えばコイル状であってもよい。

[0124] バイパス流路24は、第1切換えバルブ13と第2切換えバルブ15との間に接続された流路である。バイパス流路24は、GCカラム54を迂回して、一端が第1切換えバルブ13に、他端が第2切換えバルブ15に接続されている。

排気流路65は、気体分析システムの流路内の流体を除害するための除害物質73aを内部に搭載する除害装置73に排出するための流路である。除害装置73により除害された流体（気体）は、外部に排出される（大気開放される）。

なお、気体分析システムの流路内の流体が有毒物質を含有しない場合は、当該流体は除害装置73を介することなく、第2バッファ部16の第2切換えバルブ15と接続されている側とは反対側の端部から外部に排出される（大気開放される）。

[0125] ポンプ11は、GCカラム54に気体試料71aおよび／またはキャリアガス72aを送出するための送出部であり、第1切換えバルブ13および第1バッファ部12を介してGCカラム54に接続されている。

検出器31は、主流路23におけるGCカラム54と第2切換えバルブ15との間に設けられている。

GCカラム54に導入された気体試料71aは、当該GCカラム54の内部に保持された固定相との相互作用によって構成成分毎に分離される。検出器31は、GCカラム54において分離された成分を検出し、検出された検出データをデータ処理部33に送出する。

[0126] データ処理部33は、検出部31によって検出された検出データを分析し、気体試料成分の同定や定量を行う。データ処理部33は、分析された分析結果を制御部32に送出する。

制御部32は、ポンプ11や第1切換えバルブ13、第2切換えバルブ15の動作を制御する。制御部32は、第1切換えバルブ13および第2切換

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

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

[0127] 図 22 に示す気体分析システムの構成例は、分析対象が気体となった点以外、基本構成は図 1 に示す液体分析システムの構成例であり、動作例に変更はない。よって、気体分析システムの動作例についての説明は省略する。

また気体分析システムは、上記の液体分析システムの他の構成例（図 5、図 8、図 11）と同等の構成を採用してもよい。その場合、動作例も同等となる。

[0128] なお、上記において特定の実施形態が説明されているが、当該実施形態は単なる例示であり、本発明の範囲を限定する意図はない。本明細書に記載された装置及び方法は上記した以外の形態において具現化することができる。また、本発明の範囲から離れることなく、上記した実施形態に対して適宜、省略、置換及び変更をなすこともできる。かかる省略、置換及び変更をなした形態は、請求の範囲に記載されたもの及びこれらの均等物の範疇に含まれ、本発明の技術的範囲に属する。

符号の説明

[0129] 100…液体分析装置（HPLC 装置）、11…ポンプ、12…第 1 バッファ部、13…第 1 切換えバルブ、14…HPLC カラム、15…第 2 切換えバルブ、16…第 2 バッファ部、21…液体試料採取流路、22…溶離液流路、23…主流路、24…バイパス流路、25…排液流路、26…排液流路、27…検出流路（第 2 のバイパス流路）、31…検出器、32…制御部、33…データ処理部、41…試料槽、41a…液体試料、42…溶離液槽、42a…溶離液、43…排液槽、43a…排液、150…気体分析装置（

GC装置)、54…GCカラム、61…気体試料採取流路、62…キャリアガス流路、65…排気流路、71a…気体試料、72…キャリアガス槽、72a…キャリアガス、73…除害装置、73a…除害物質

請求の範囲

- [請求項1] 液体もしくは気体である試料を含む流体を送出するポンプと、
前記流体が供給され、内部に保持された固定相との相互作用によって前記試料の成分を分離するカラムと、
一端側から他端側に向かって、第1バッファ部と、第1切換えバルブと、前記カラムと、第2切換えバルブと、第2バッファ部とが介装された主流路と、
前記カラムを迂回して前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間に接続されたバイパス流路と、
前記カラムにおいて分離された成分を検出する検出器と、
前記ポンプ、前記第1切換えバルブおよび前記第2切換えバルブを制御する制御部と、を備え、
前記制御部は、
前記第1切換えバルブおよび前記第2切換えバルブを切換えることで、前記主流路における前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間の流路を前記バイパス流路に切換え可能であり、
前記ポンプ、前記第1切換えバルブおよび前記第2切換えバルブを制御して、前記第1バッファ部が保持する前記流体の少なくとも一部が、前記主流路を通過して前記第2バッファ部に流入する第1の経路と、前記第2バッファ部が保持する前記流体が、前記主流路における前記第1切換えバルブと前記第2切換えバルブとの間を、前記バイパス流路を通過して前記第1バッファ部に流入する第2の経路と、を切換えることを特徴とするクロマトグラフ。
- [請求項2] 前記検出器は、前記主流路上に配置されていることを特徴とする請求項1に記載のクロマトグラフ。
- [請求項3] 前記検出器は、前記カラムと前記第2切換えバルブとの間に配置されていることを特徴とする請求項2に記載のクロマトグラフ。
- [請求項4] 前記検出器は、前記主流路および前記バイパス流路の外に配置され

ていることを特徴とする請求項1に記載のクロマトグラフ。

[請求項5] 前記第1の経路における前記第2バッファ部の下流側から前記流体を排出する排出流路をさらに備え、

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

[請求項6] 前記第1の経路における前記カラムと前記第2バッファ部との間から前記流体を排出する排出流路をさらに備え、

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

[請求項7] 前記カラムを迂回して前記第1切換バルブと前記第2切換バルブとの間に接続された第2のバイパス流路をさらに備え、

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

[請求項8] 試料槽に貯留された前記試料を採取する試料採取流路と、

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

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

前記ポンプは、前記第1の経路における前記第1バッファ部の上流側に配置され、

前記制御部は、

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

[請求項9] 前記第1バッファ部および前記第2バッファ部は、所定の内容量を有する管路であることを特徴とする請求項1から8のいずれか1項に記載のクロマトグラフ。

[請求項10] 前記所定の内容量は、前記カラムにおける前記成分の分離に必要な流体量以上の容量であることを特徴とする請求項9に記載のクロマトグラフ。

[請求項11] 液体もしくは気体である試料を含む流体を送出するポンプと、前記流体が供給され、内部に保持された固定相との相互作用によって前記試料の成分を分離するカラムと、

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

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

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

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

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

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

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

み、

n (n は、 $1 \leq n \leq N$ の整数) 回目の前記分離ステップでは、
前記第1バッファ部から前記カラムへ、1回目に当該カラムが前記成分の分離を行うのに必要な流体量の n 倍の前記流体を供給することを特徴とする試料分析方法。

[請求項12]

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

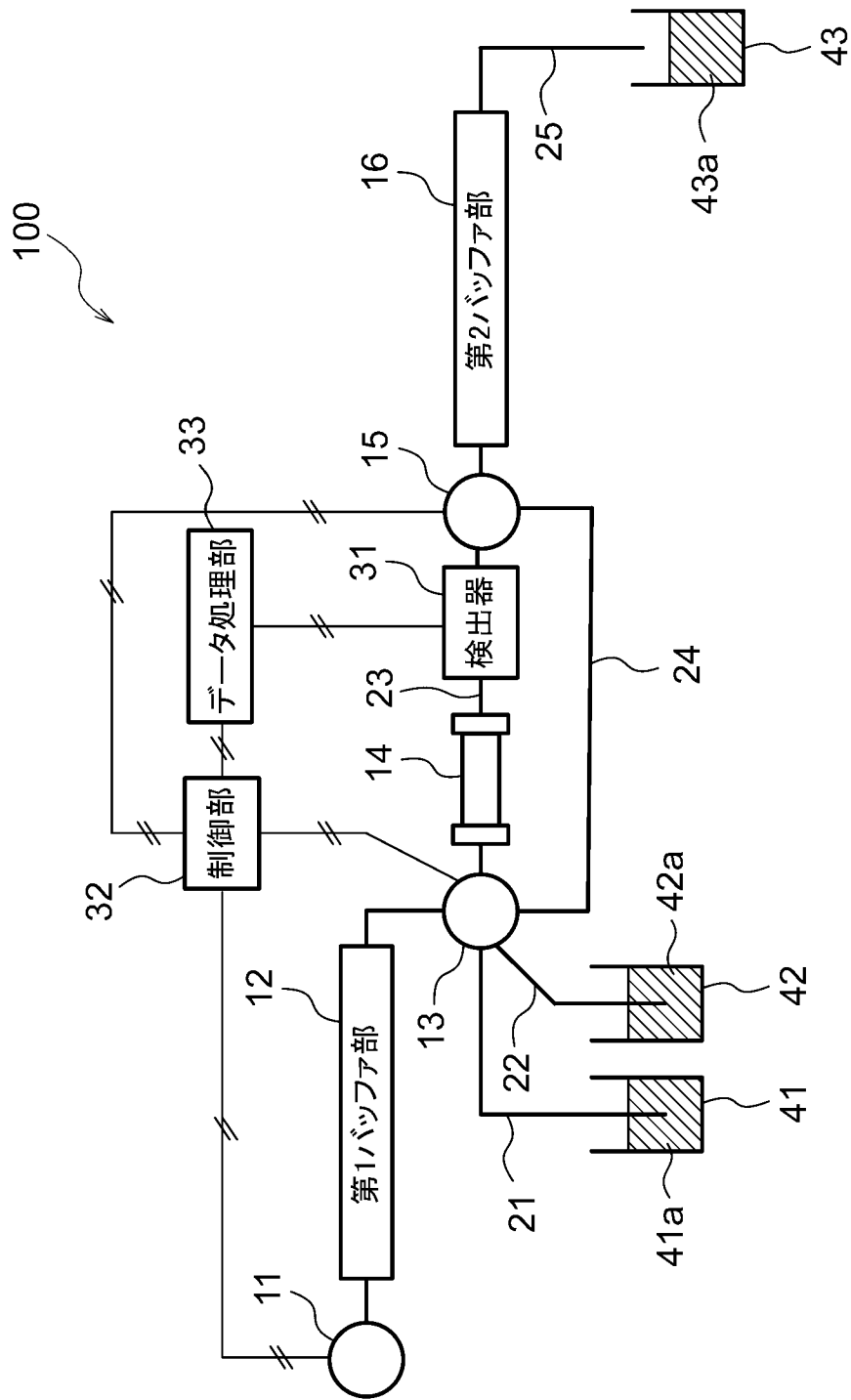
[請求項13]

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

[請求項14]

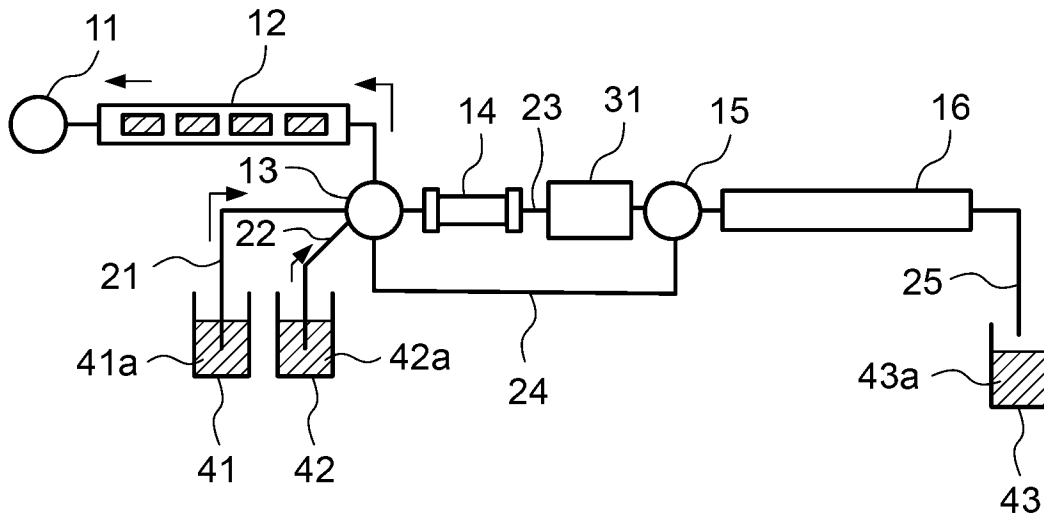
前記検出ステップでは、
 m (m は、 $1 \leq m < N$ の整数) 回目の前記分離ステップの後に、前記検出器による検出を行うことを特徴とする請求項11に記載の試料分析方法。

[図1]



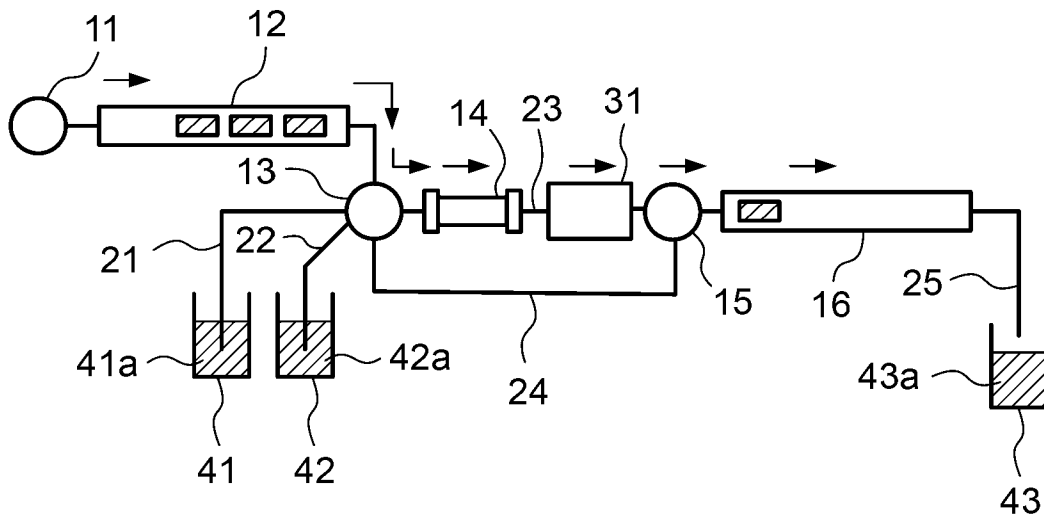
[図2A]

STEP0



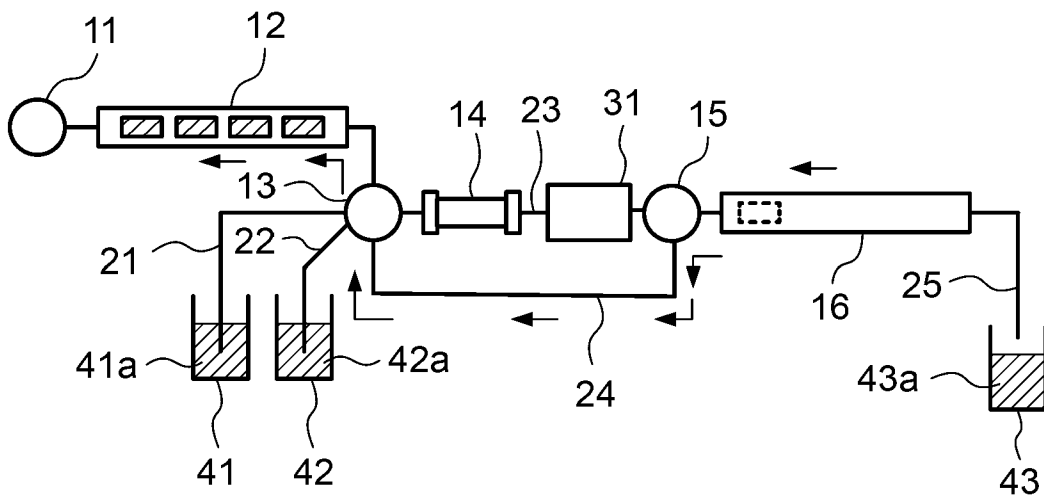
[図2B]

STEP1 (1回目)



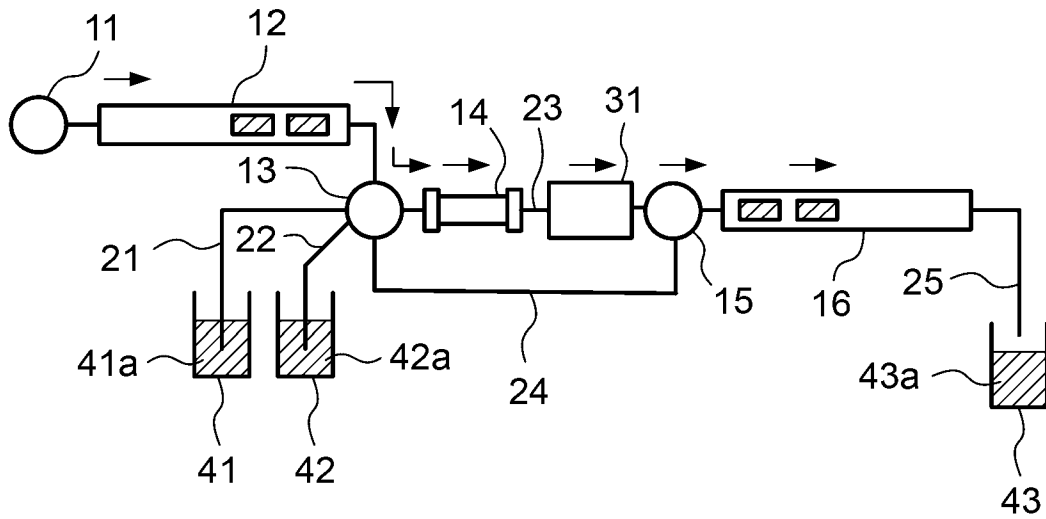
[図2C]

STEP2 (1回目)



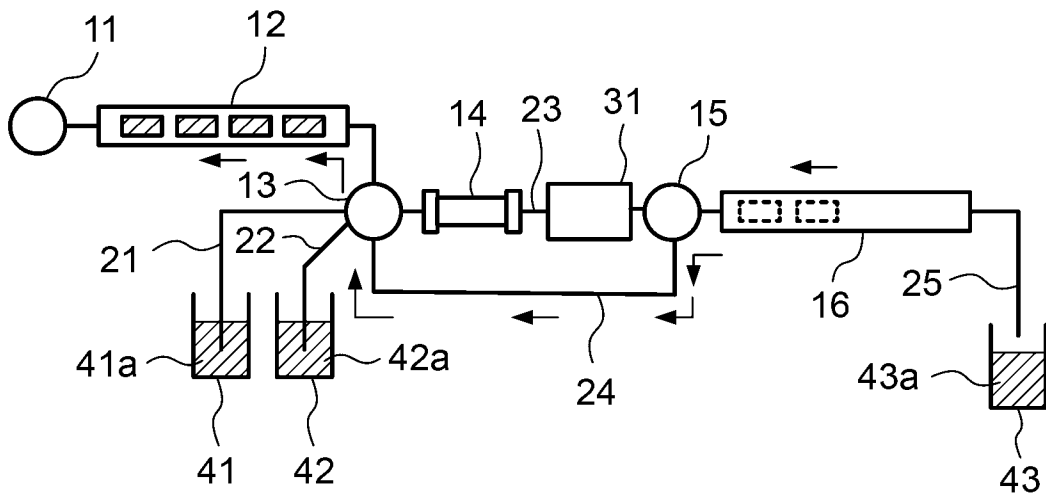
[図3A]

STEP3(2回目)



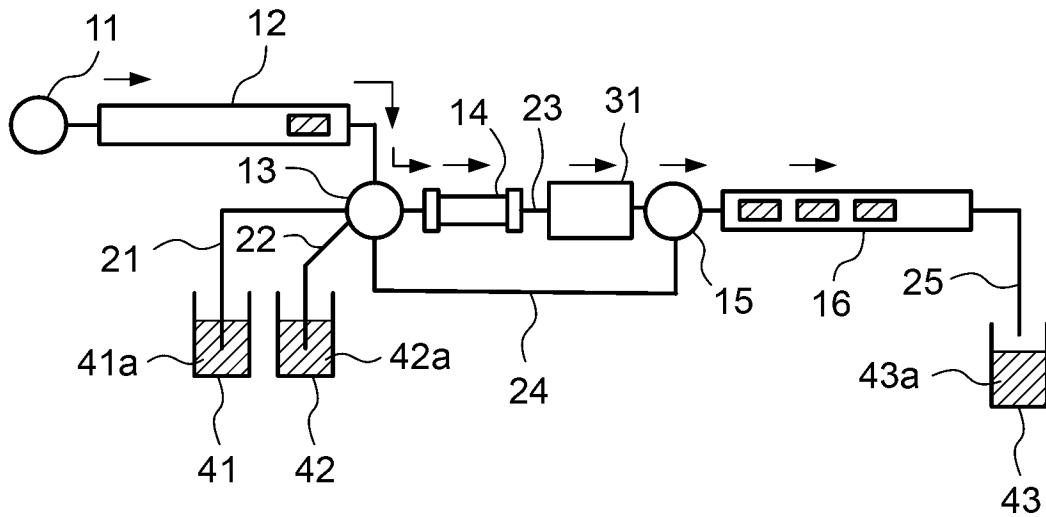
[図3B]

STEP4(2回目)



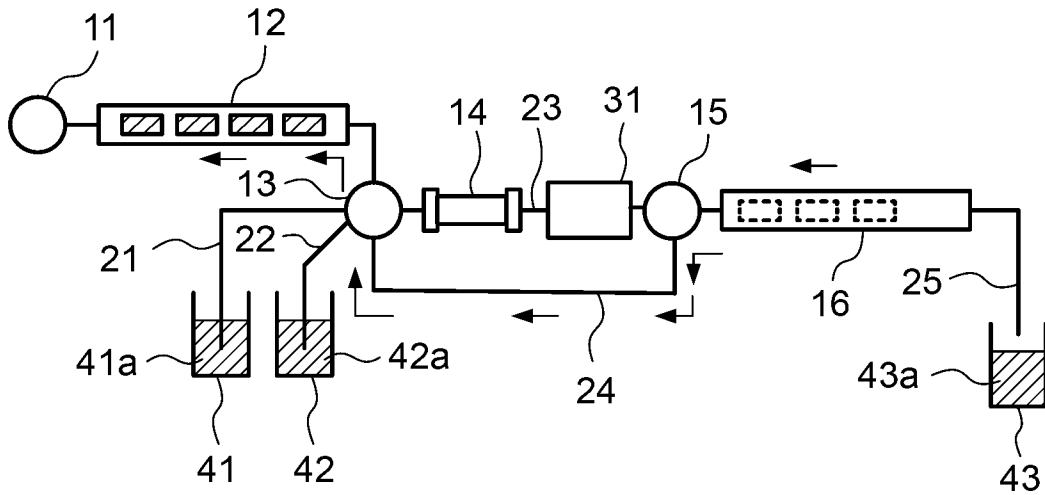
[図4A]

STEP5(3回目)



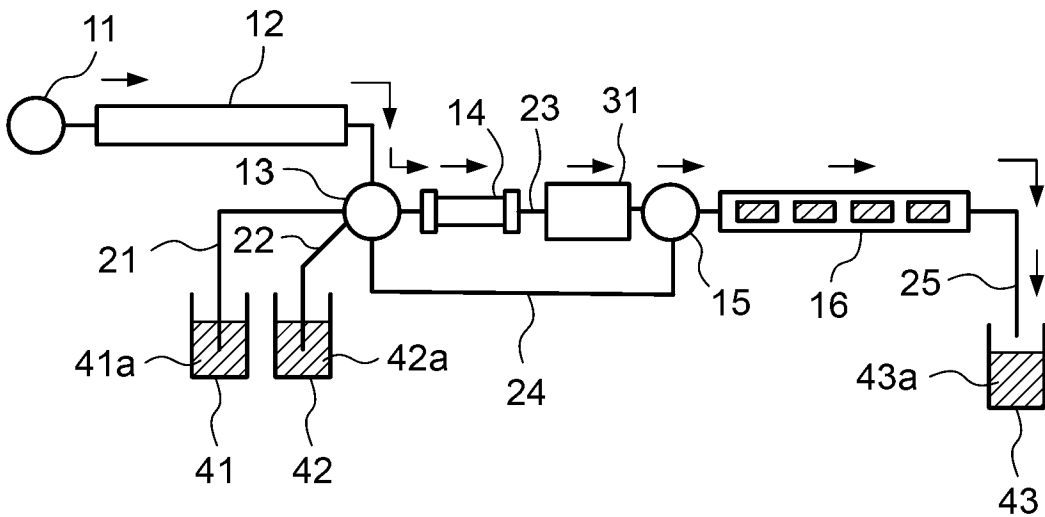
[図4B]

STEP6(3回目)

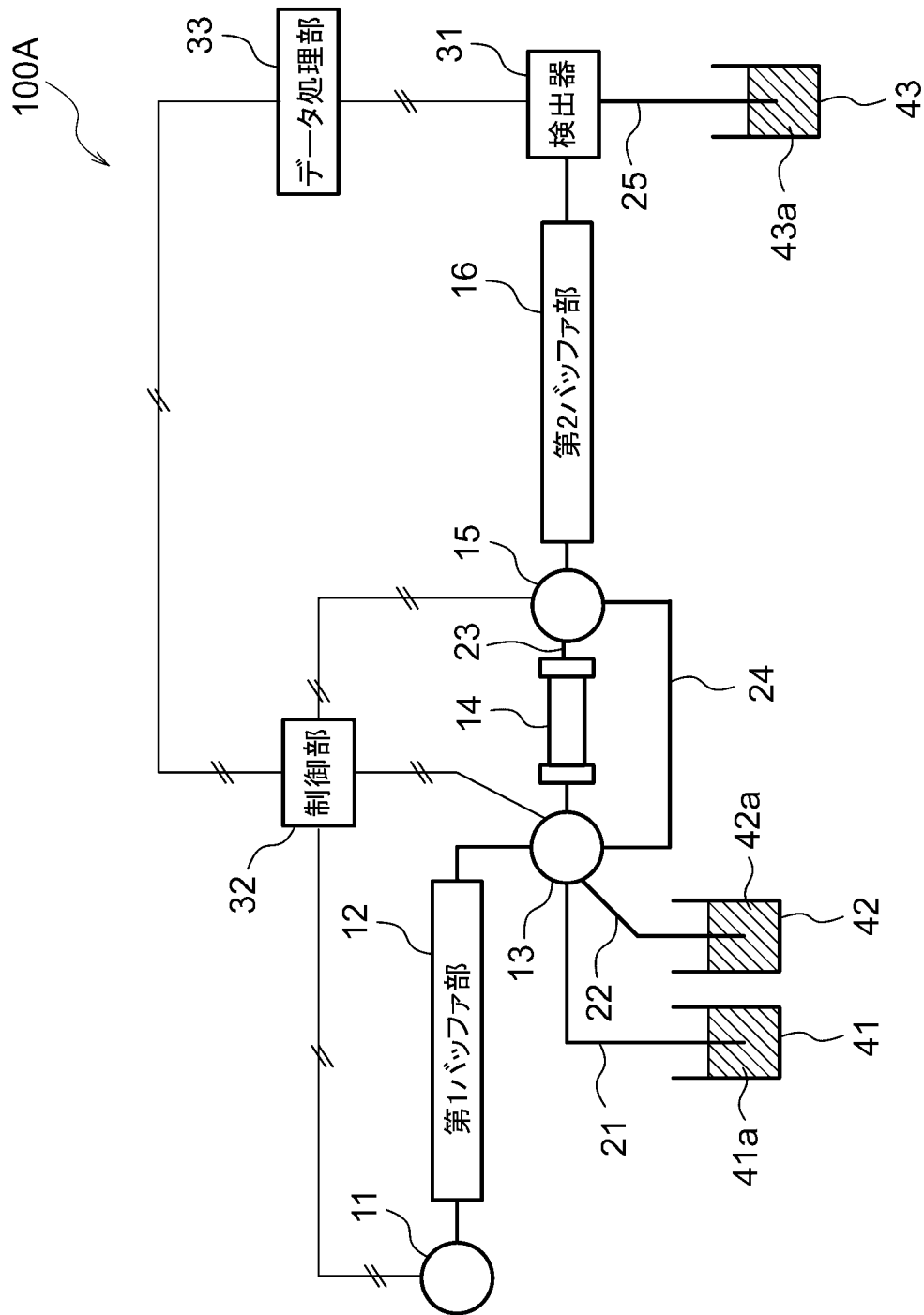


[図4C]

STEP7(4回目)

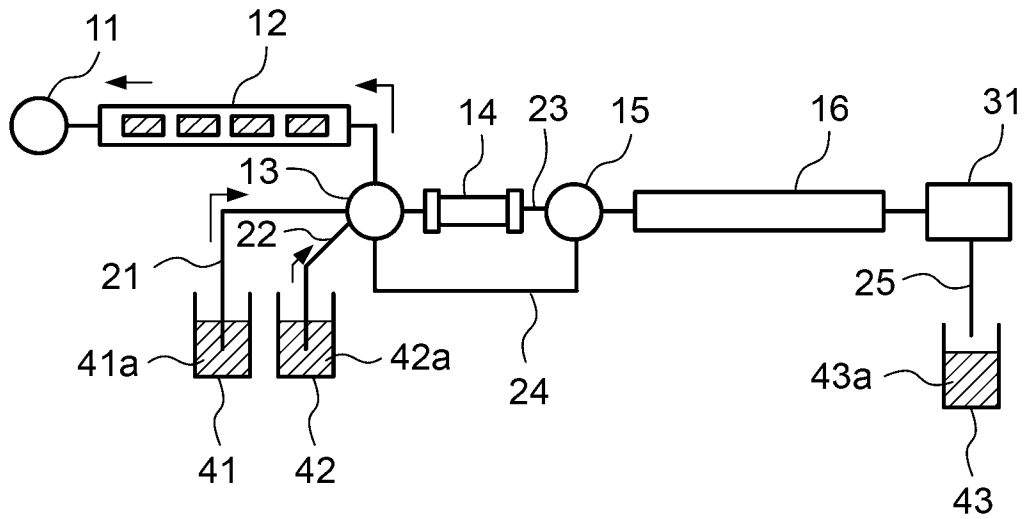


[図5]



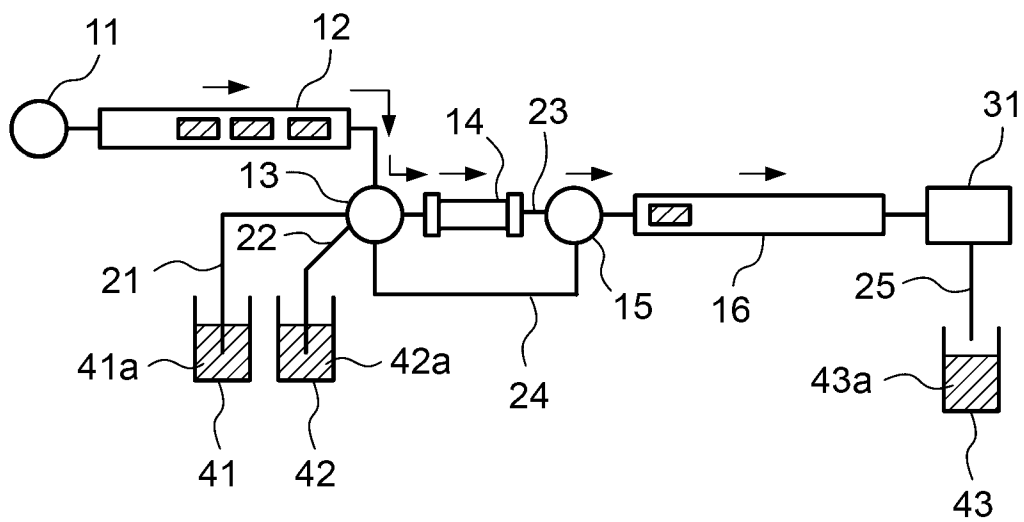
[図6A]

STEP0



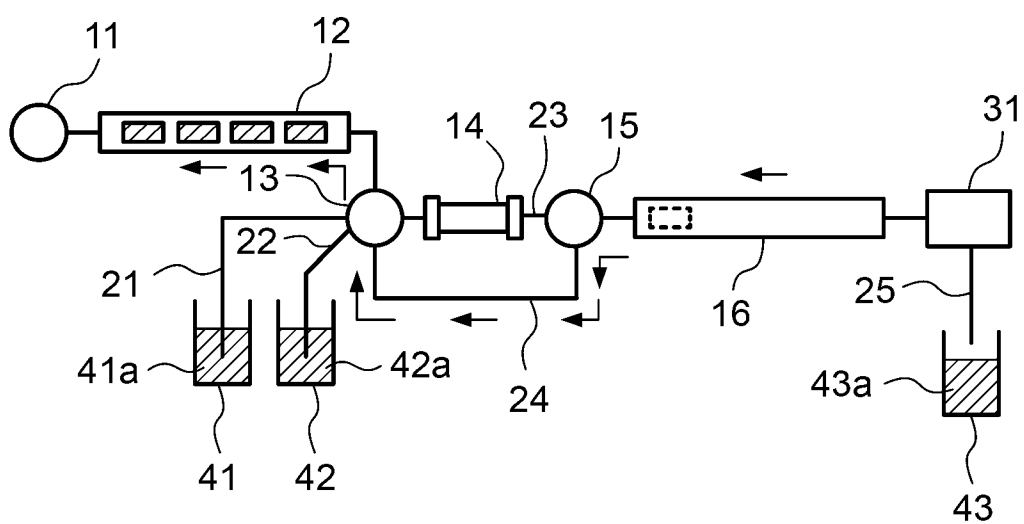
[図6B]

STEP1 (1回目)



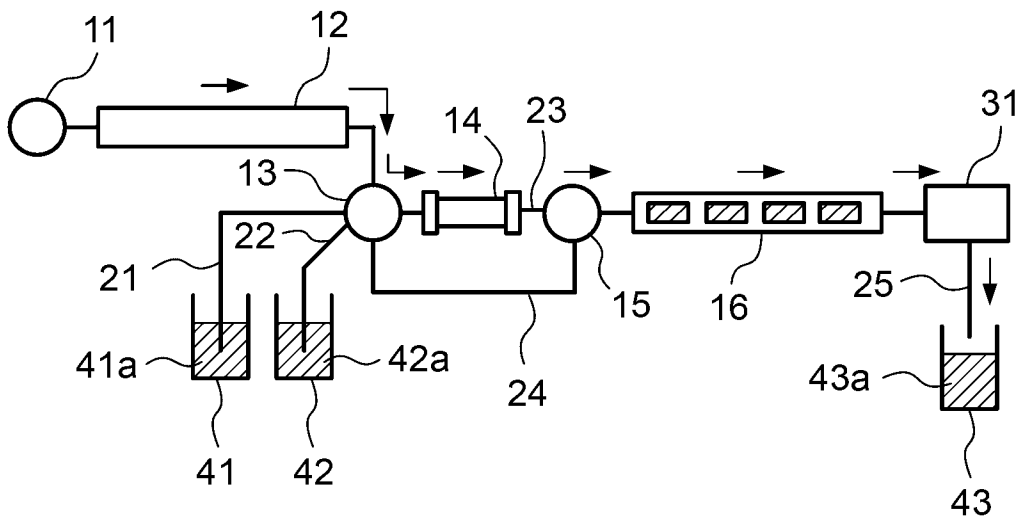
[図6C]

STEP2 (1回目)

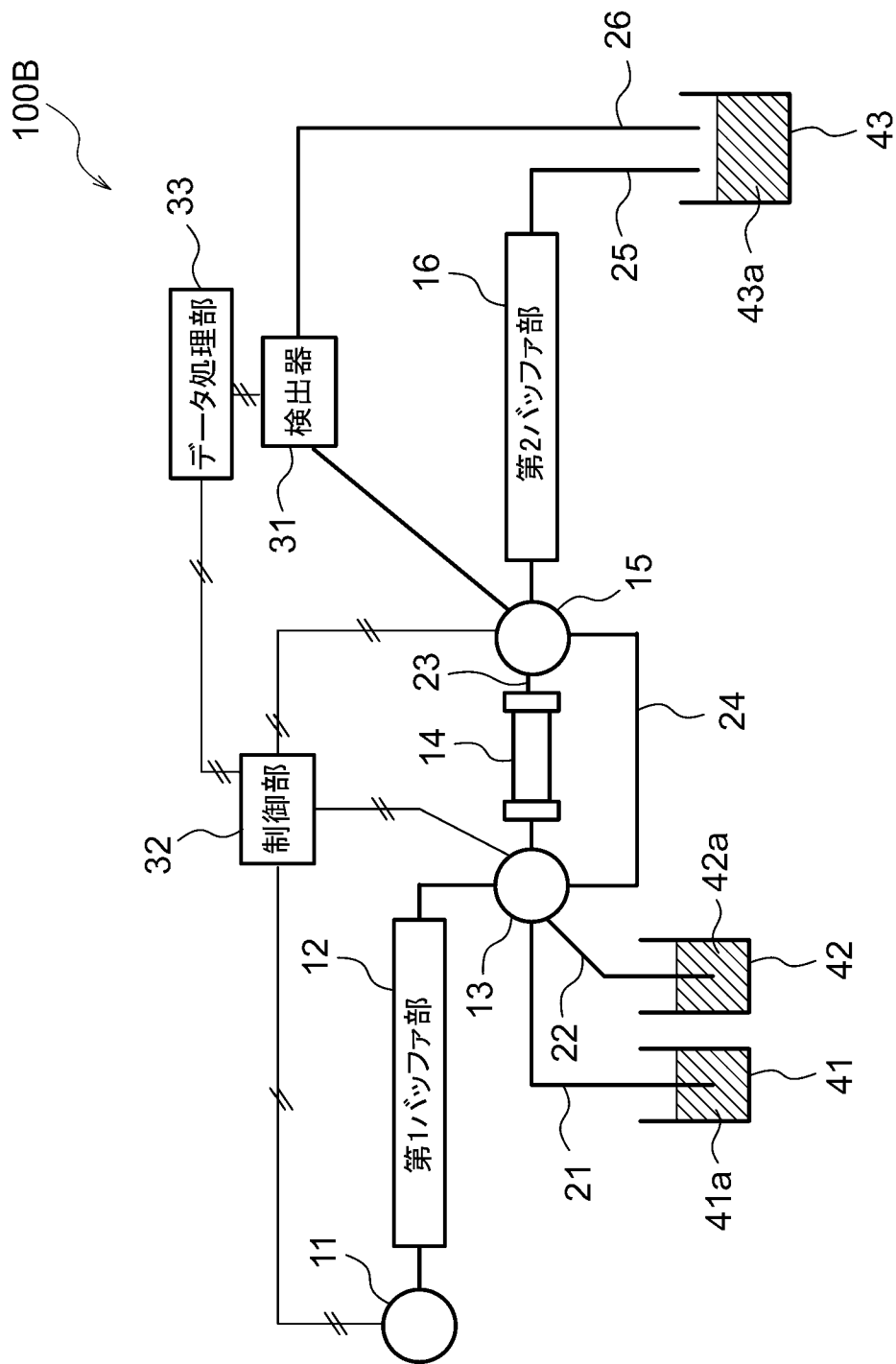


[図7]

STEP7 (4回目)

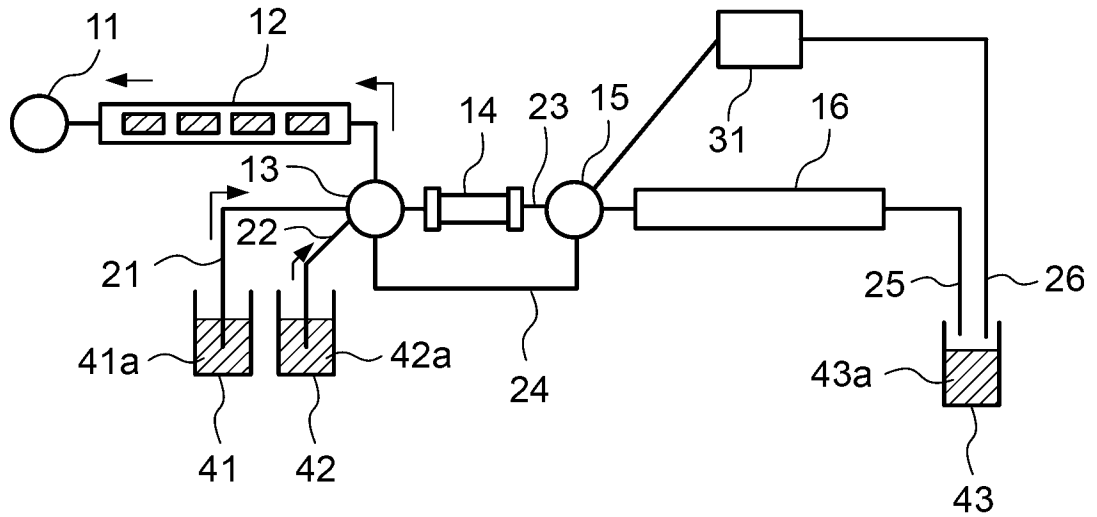


[図8]



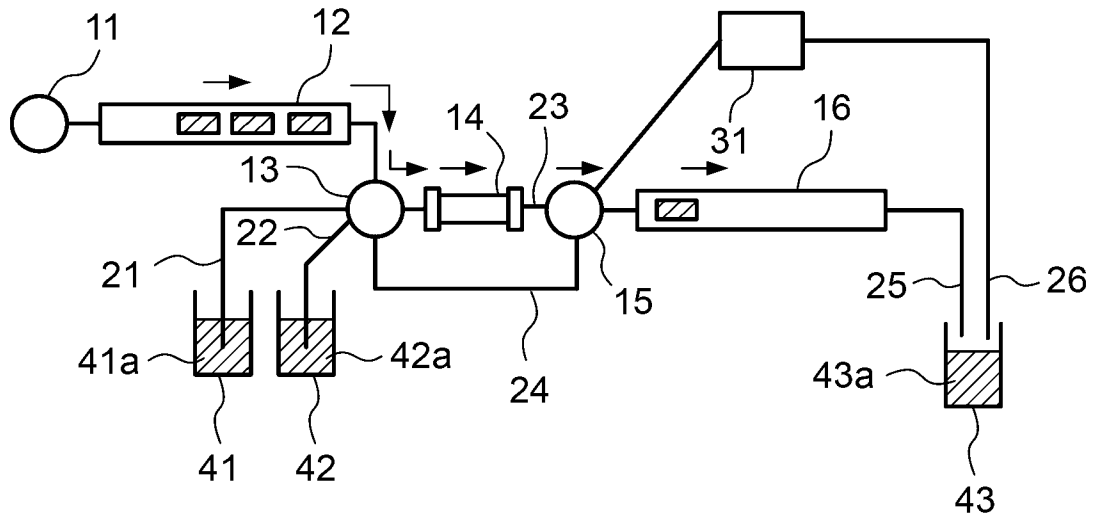
[図9A]

STEP0



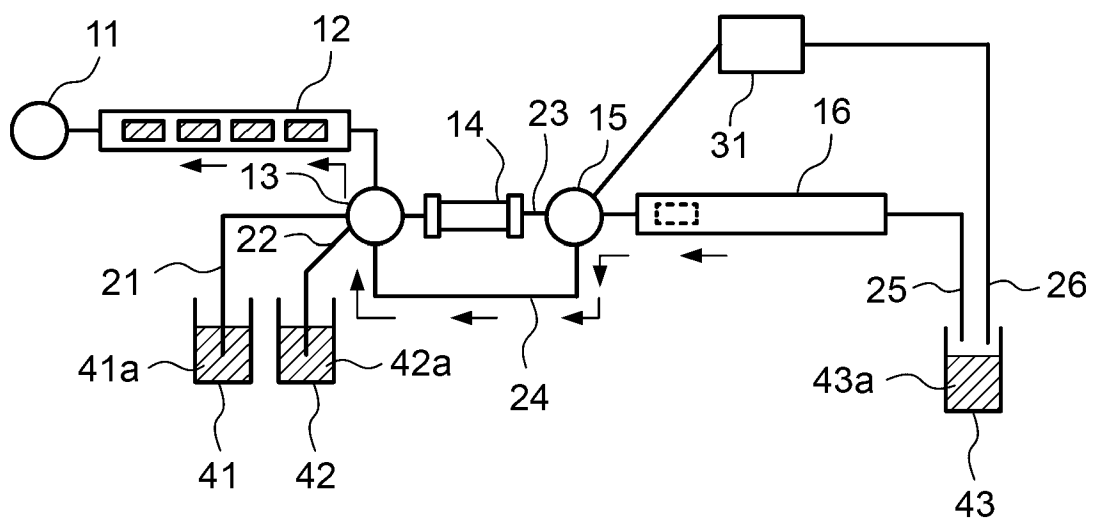
[図9B]

STEP1 (1回目)



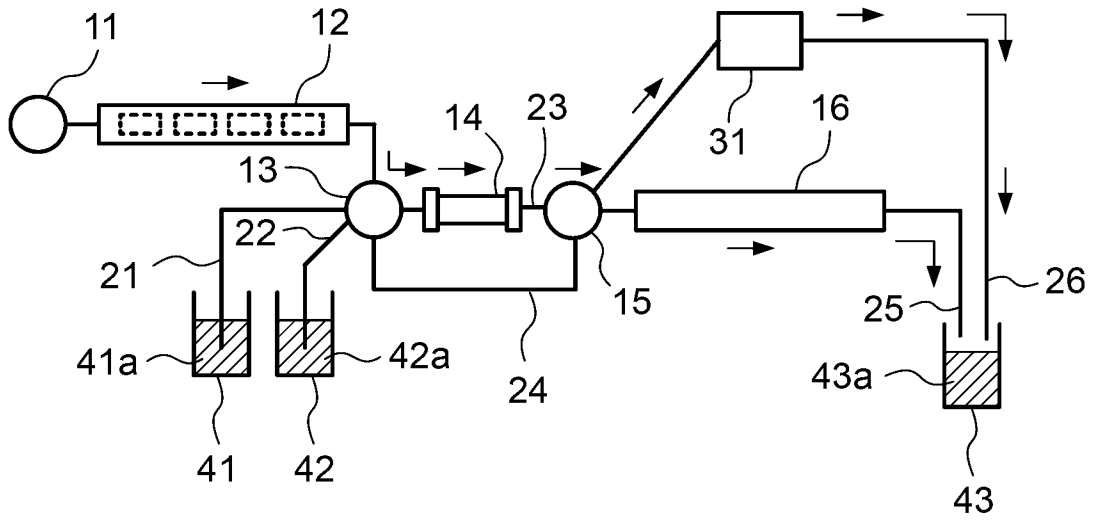
[図9C]

STEP2 (1回目)

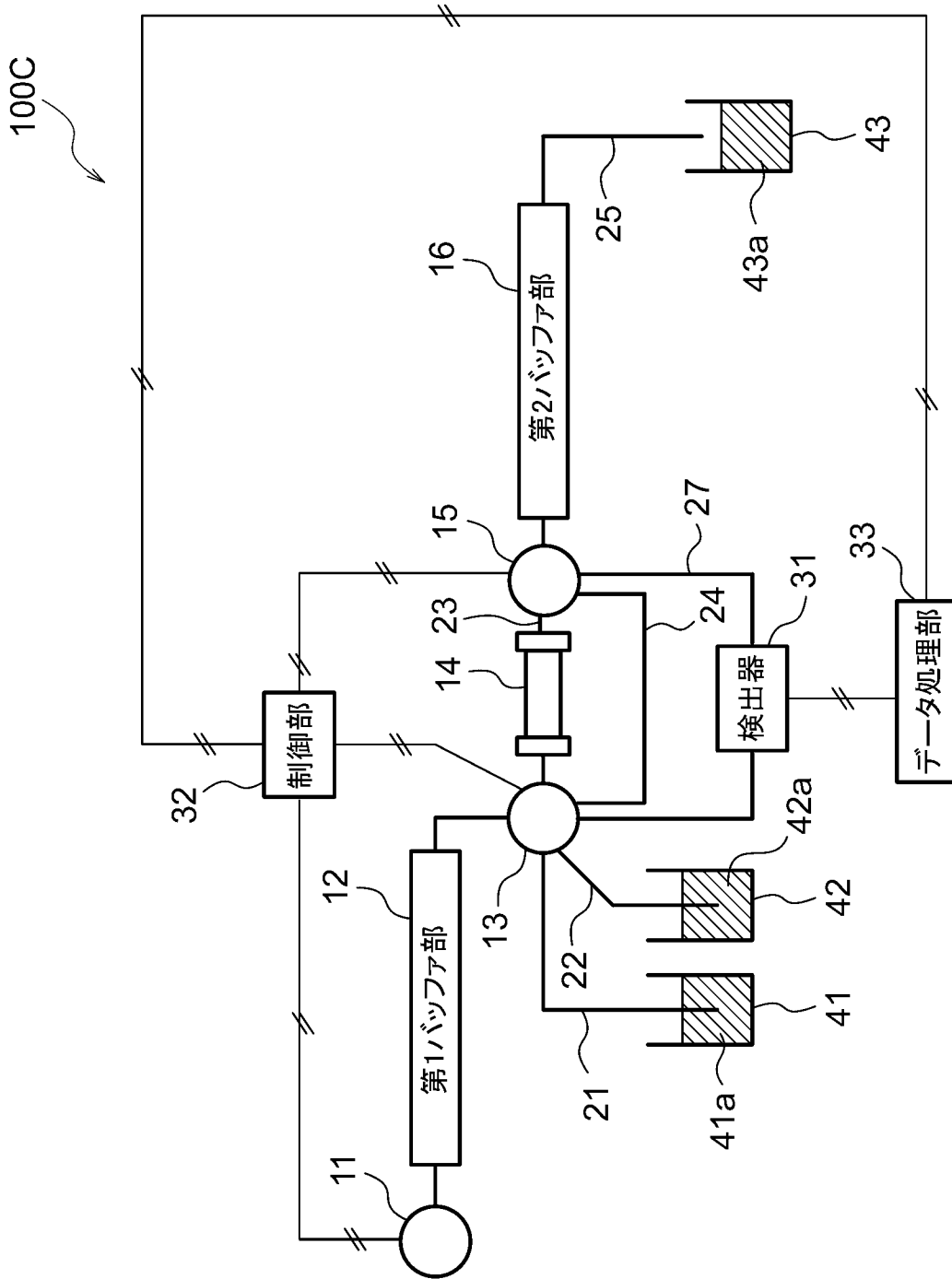


[図10]

STEP7 (4回目)

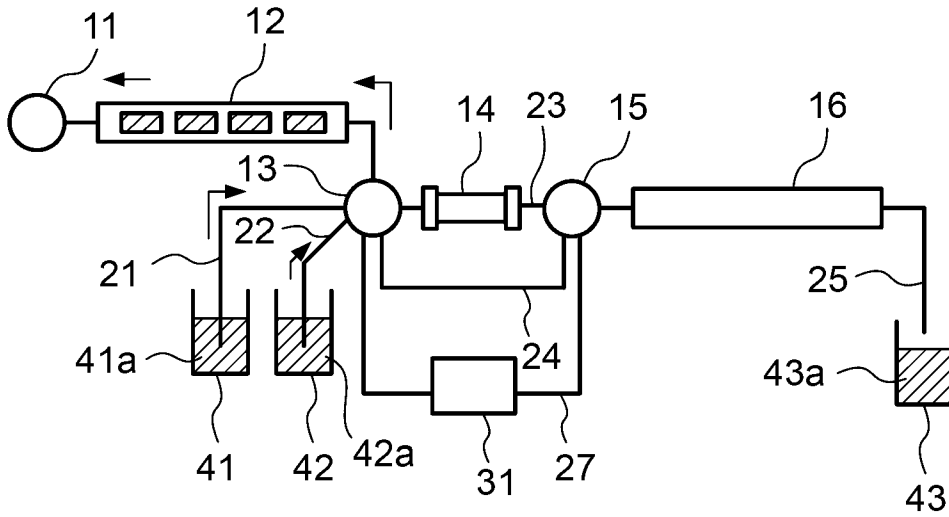


[図11]



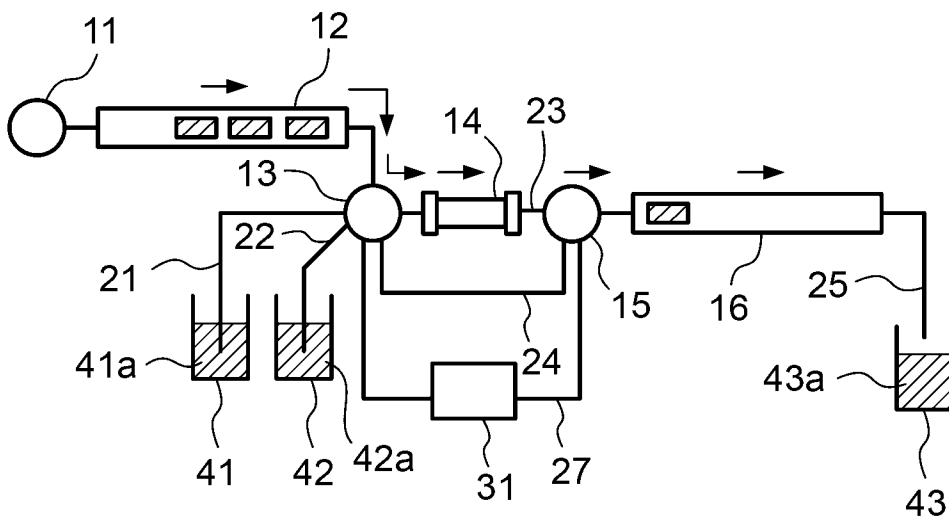
[図12A]

STEP0



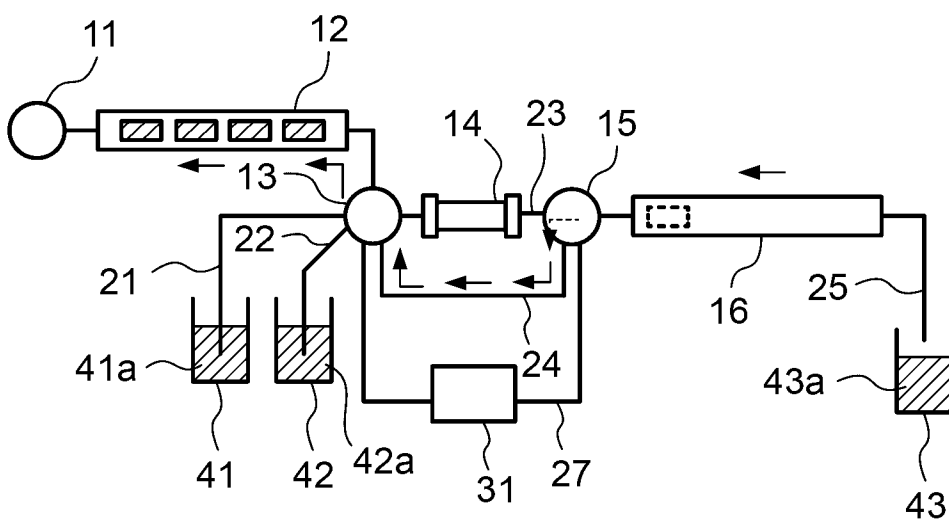
[図12B]

STEP1 (1回目)



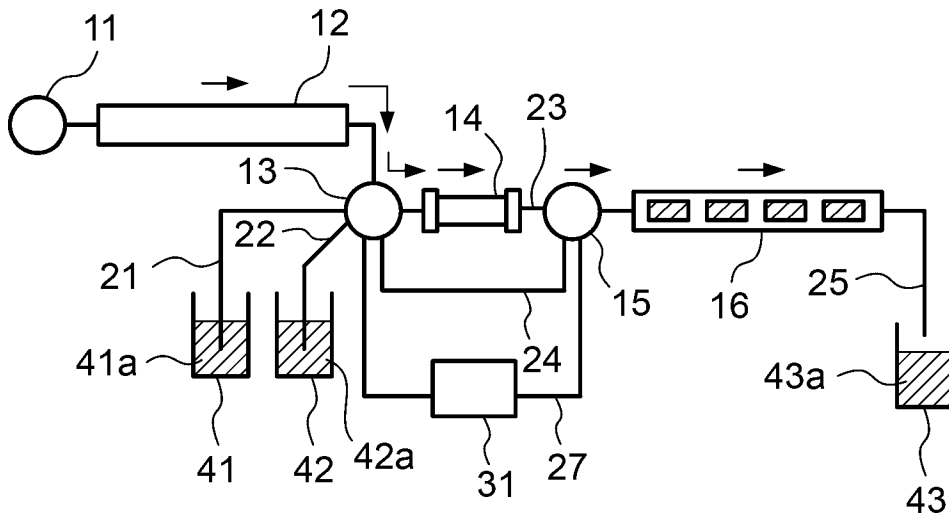
[図12C]

STEP2 (1回目)



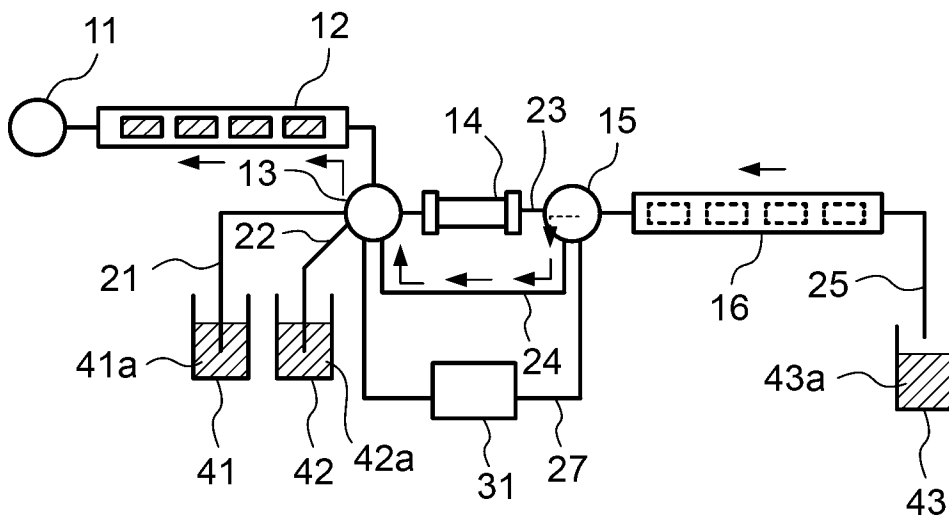
[図13A]

STEP7(4回目)



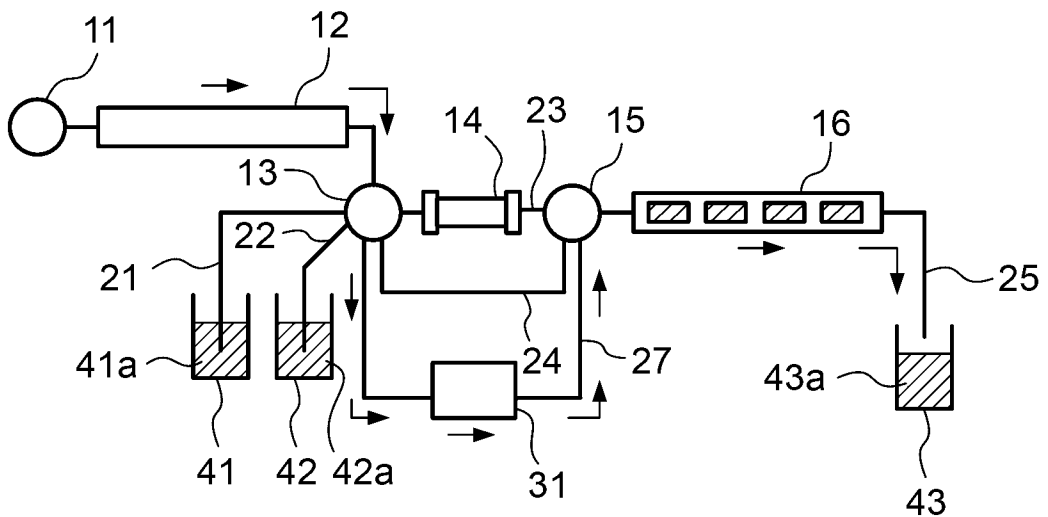
[図13B]

STEP8(4回目)



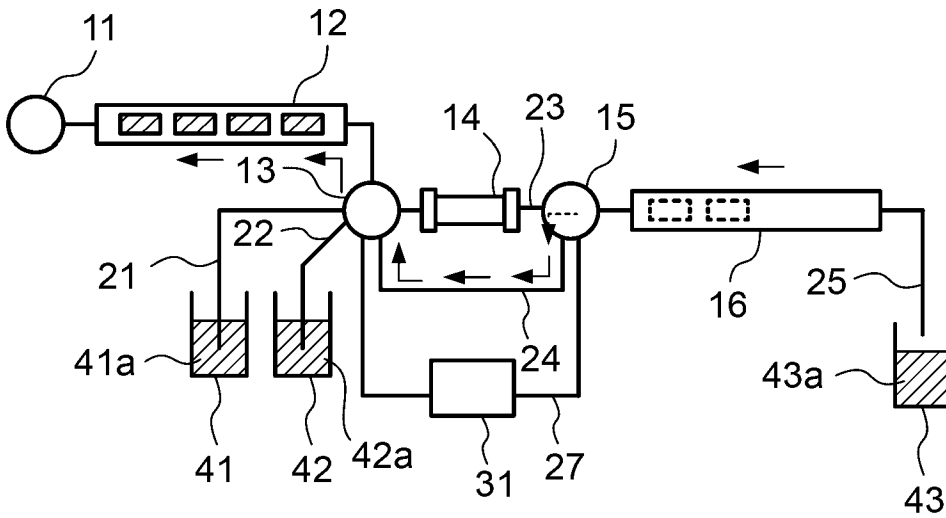
[図13C]

STEP9(検出)



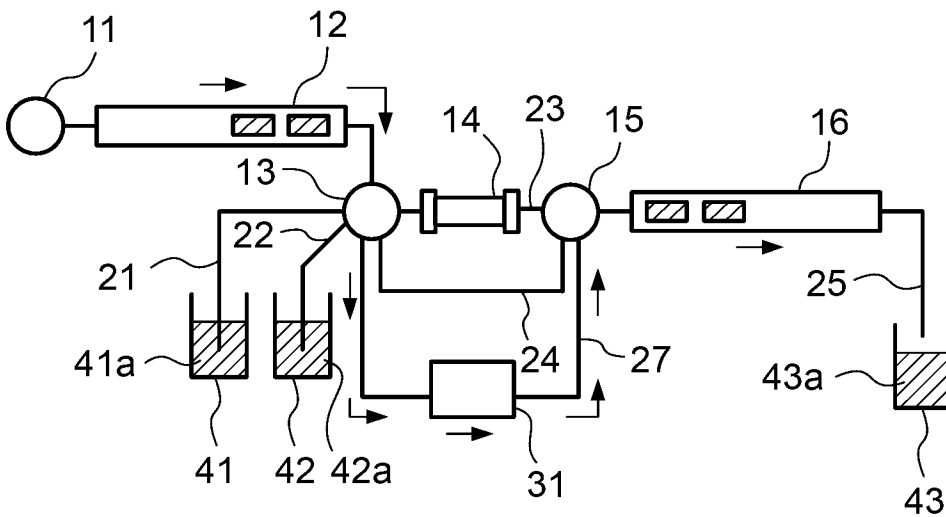
[図14A]

STEP4(2回目)



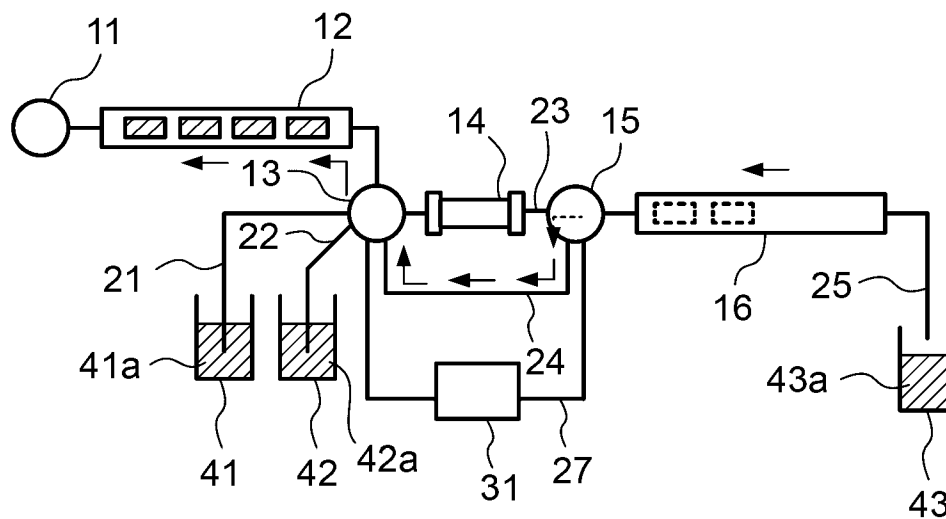
[図14B]

STEP-A



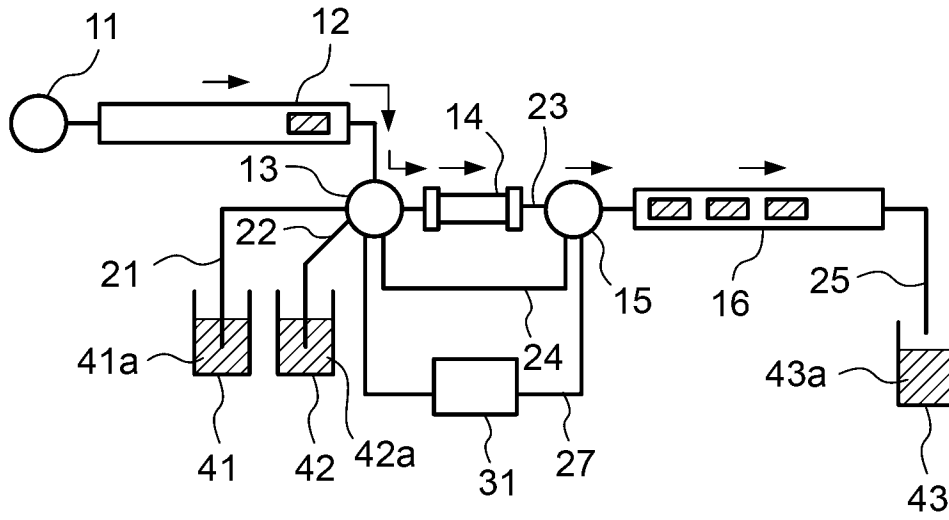
[図15A]

STEP-B

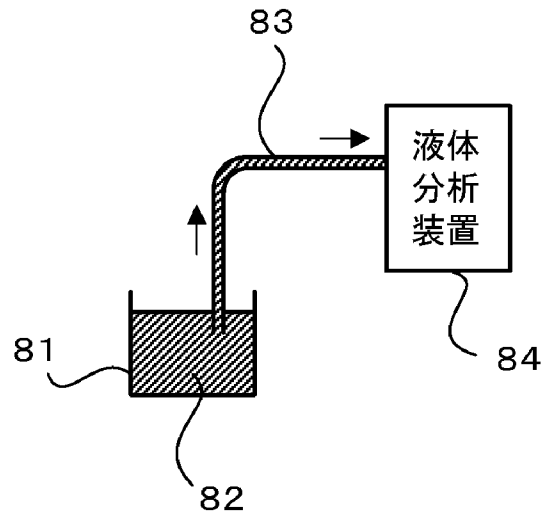


[図15B]

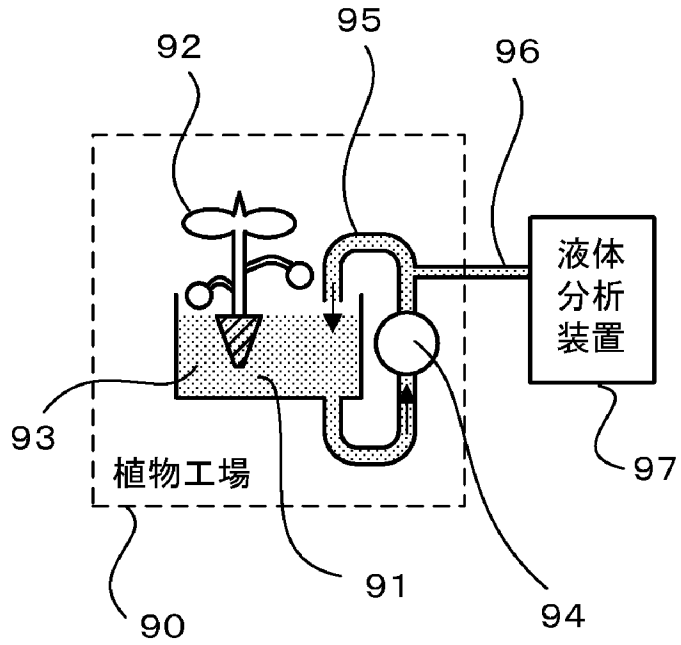
STEP5 (3回目)



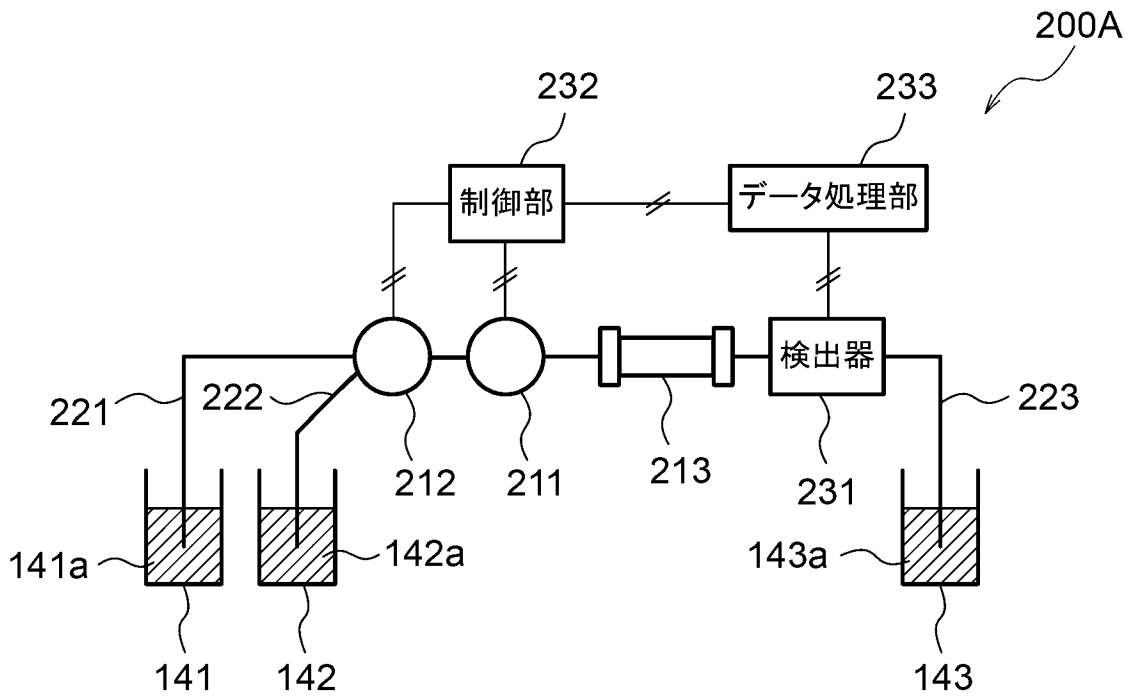
[図16]



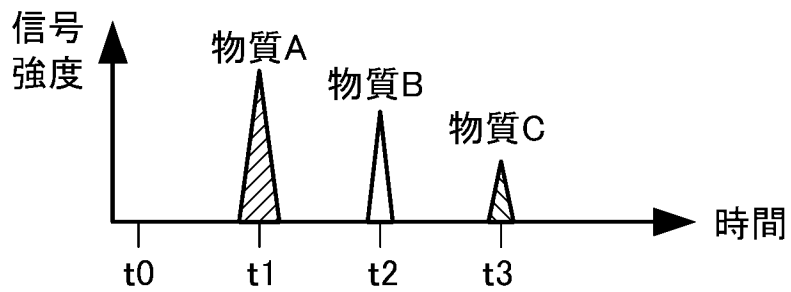
[図17]



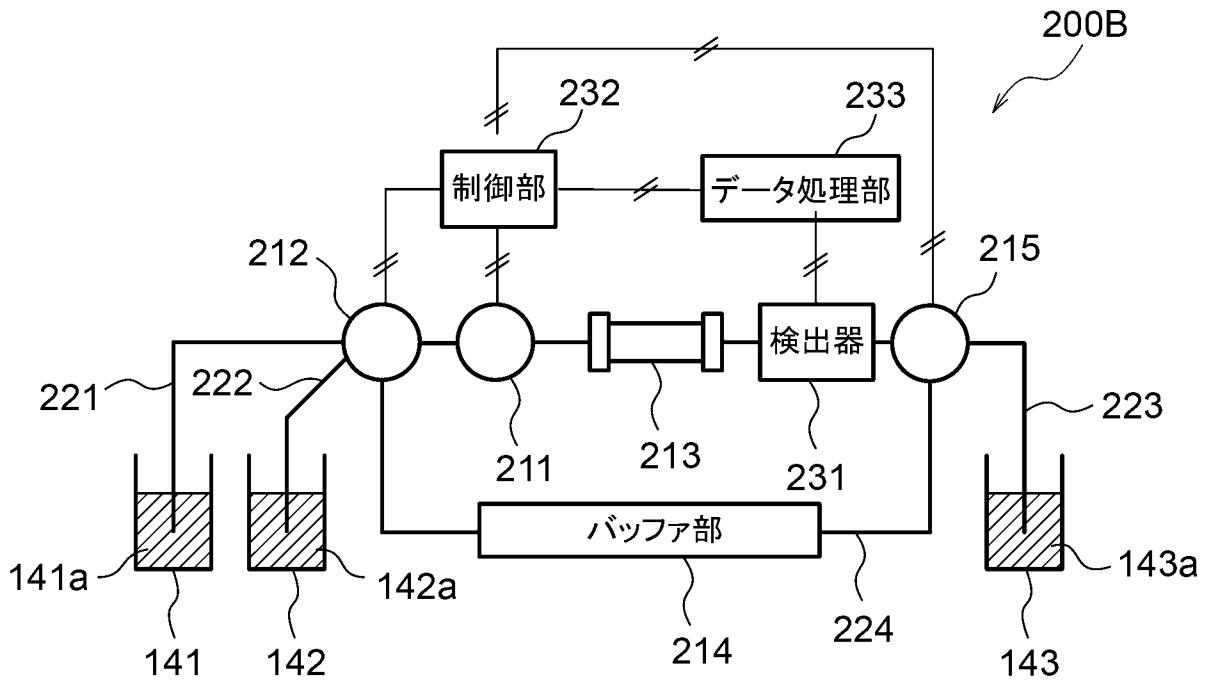
[図18]



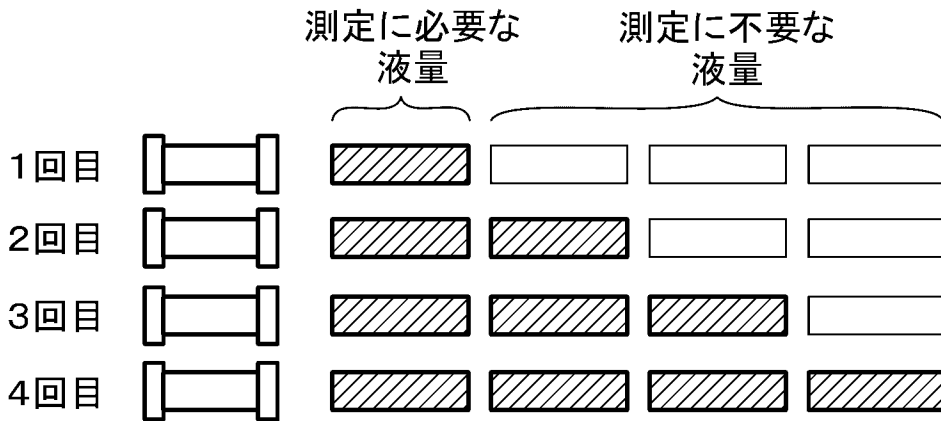
[図19]



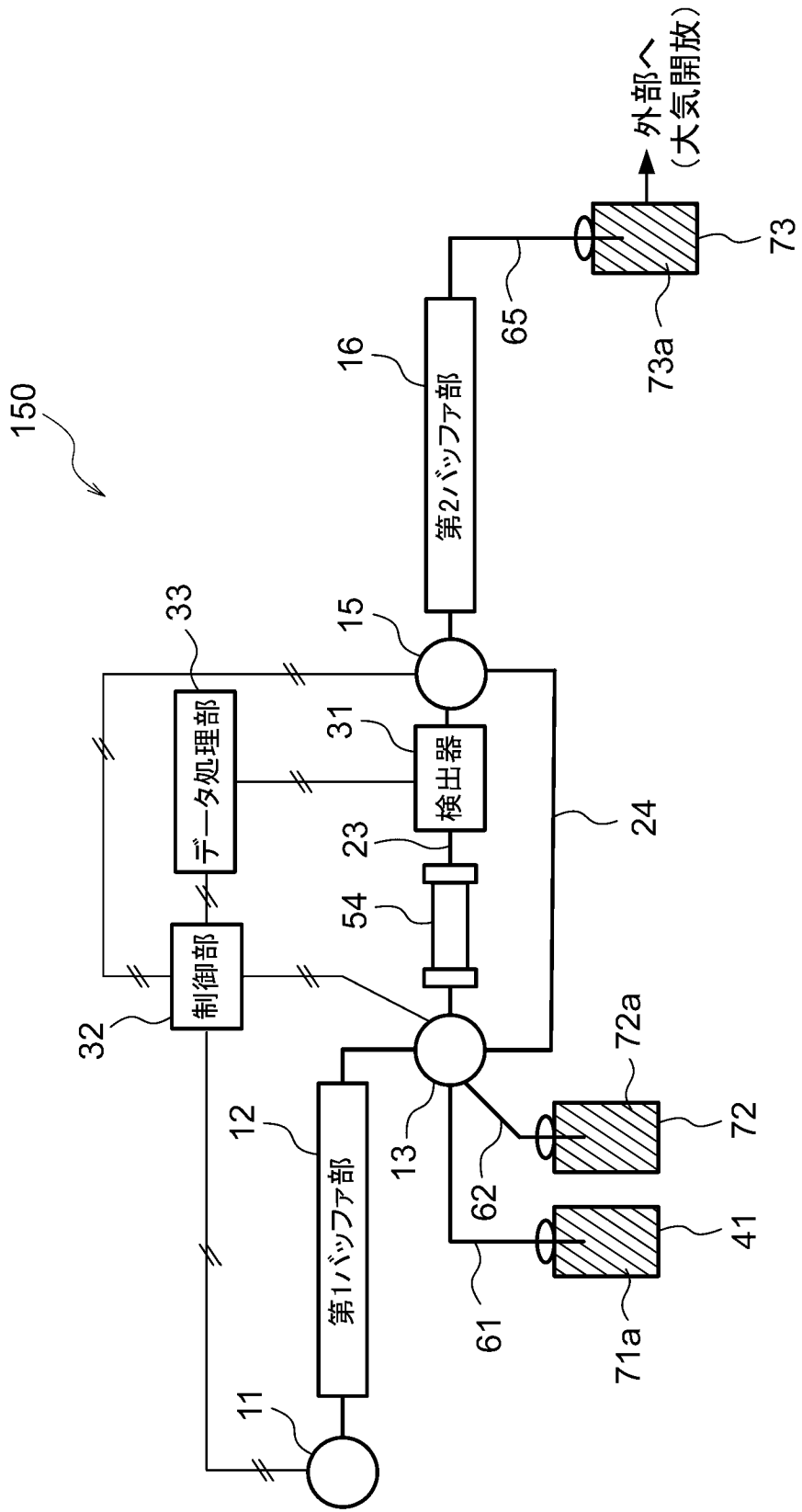
[図20]



[図21]



[図22]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/007745

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 G01N 33/15(2006.01) i; G01N 30/44(2006.01) i; G01N 30/46(2006.01) i
 FI: G01N30/44; G01N30/46 A; G01N33/15 Z
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 G01N33/15; G01N30/44; G01N30/46

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 Science Direct

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 7-311188 A (SHIMADZU CORPORATION) 28 November 1995 (1995-11-28) fig. 1	1-14
A	JP 51-104893 A (HITACHI, LTD.) 17 September 1976 (1976-09-17) fig. 7-8	1-14
A	JP 2008-185558 A (SHISEIDO CO., LTD.) 14 August 2008 (2008-08-14) fig. 1-2	1-14
A	JP 2006-201039 A (SHIMADZU CORPORATION) 03 August 2006 (2006-08-03) entire text, all drawings	1-14
A	JP 2010-249588 A (SENSHU SCIENTIFIC CO., LTD.) 04 November 2010 (2010-11-04) entire text, all drawings	1-14
A	REY, Maria A. et al., "Column switching for difficult cation separations", Journal of Chromatography A, 1997, pp. 149-155 fig. 2	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 April 2021 (22.04.2021)	Date of mailing of the international search report 11 May 2021 (11.05.2021)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/007745

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 7-311188 A	28 Nov. 1995	(Family: none)	
JP 51-104893 A	17 Sep. 1976	(Family: none)	
JP 2008-185558 A	14 Aug. 2008	(Family: none)	
JP 2006-201039 A	03 Aug. 2006	(Family: none)	
JP 2010-249588 A	04 Nov. 2010	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01N 33/15(2006.01)i; G01N 30/44(2006.01)i; G01N 30/46(2006.01)i FI: G01N30/44; G01N30/46 A; G01N33/15 Z		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） G01N33/15; G01N30/44; G01N30/46 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） Science Direct		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 7-311188 A (株式会社島津製作所) 28.11.1995 (1995-11-28) 図1	1-14
A	JP 51-104893 A (株式会社日立製作所) 17.09.1976 (1976-09-17) 第7-8図	1-14
A	JP 2008-185558 A (株式会社資生堂) 14.08.2008 (2008-08-14) 図1-2	1-14
A	JP 2006-201039 A (株式会社島津製作所) 03.08.2006 (2006-08-03) 全文、全図	1-14
A	JP 2010-249588 A (株式会社 センシユー科学) 04.11.2010 (2010-11-04) 全文、全図	1-14
A	Rey A, Maria et al., Column switching for difficult cation separations, Journal of Chromatography A, 1997, P149-155 Fig.2	1-14
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 22.04.2021	国際調査報告の発送日 11.05.2021	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 高田 亜希 2J 5705 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	

国際調査報告
特許ファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/007745

引用文献	公表日	特許ファミリー文献	公表日
JP 7-311188 A	28.11.1995	(ファミリーなし)	
JP 51-104893 A	17.09.1976	(ファミリーなし)	
JP 2008-185558 A	14.08.2008	(ファミリーなし)	
JP 2006-201039 A	03.08.2006	(ファミリーなし)	
JP 2010-249588 A	04.11.2010	(ファミリーなし)	