

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01N 30/06 (2006.01)

G01N 30/26 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810081809.6

[43] 公开日 2008年10月8日

[11] 公开号 CN 101281177A

[22] 申请日 2008.4.2

[21] 申请号 200810081809.6

[30] 优先权

[32] 2007.4.3 [33] JP [31] 2007-097139

[71] 申请人 株式会社岛津制作所

地址 日本京都府

[72] 发明人 岩田庸助

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 李贵亮

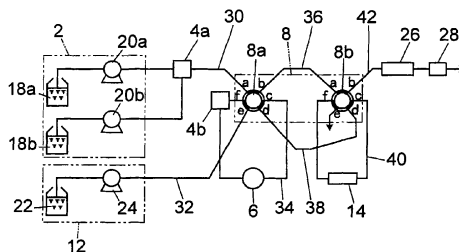
权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 2 页

[54] 发明名称

液相色谱仪

[57] 摘要

本发明提供一种液相色谱仪，利用流路切换机构以有选择地构成以下流路的任一个流路的方式切换流路，即：移动相送液部、大容量第二搅拌器、试料注入部、分离柱及检测器依次连接而成的通常分析流路；浓缩液送液部、所述第二搅拌器、所述试料注入部及浓缩柱依次连接而成的浓缩流路；所述移动相送液部、小容量第一搅拌器、所述浓缩柱、所述分离柱及所述检测器依次连接而成的浓缩分析流路。所述移动相送液部的送液流量设定为：在选择所述浓缩分析流路时比选择所述通常分析流路时小。



1. 一种液相色谱仪，具备：

移动相送液部，其包括分别输送各自的溶剂的多个溶剂送液流路；

搅拌器部，其配置于所述移动相送液部的下游侧，用于混合来自所述移动相送液部的溶剂，该搅拌器部包括第一搅拌器和容量比其大的第二搅拌器；

试料注入部，其用于注入试料；

浓缩液送液部，其用于输送浓缩液；

浓缩柱，其用于捕捉试料成分并进行浓缩；

分离柱，其用于将所述试料按成分分离；

检测器，其用于检测由所述分离柱分离的各成分；以及

流路切换机构，其具备与第二搅拌器及试料注入部连接的第一多通阀、与所述浓缩柱及分离柱连接的第二多通阀、及连接第一、第二多通阀间的端口间连接流路，所述第一搅拌器与第一、第二多通阀或所述端口间连接流路连接，该流路切换机构以有选择地构成以下流路的任一个流路的方式来切换流路，即：所述移动相送液部、第二搅拌器、试料注入部、分离柱及检测器依次连接而成的通常分析流路；所述浓缩液送液部、第二搅拌器、试料注入部及浓缩柱依次连接而成的浓缩流路；所述移动相送液部、第一搅拌器、浓缩柱、分离柱及检测器依次连接而成的浓缩分析流路，

其中，所述移动相送液部的送液流量设定为：在选择所述浓缩分析流路时比选择所述通常分析流路时小。

2. 根据权利要求1所述的液相色谱仪，其中，

所述第一搅拌器与第一多通阀连接，

在所述通常分析流路中，所述移动相送液部、第一搅拌器、第二搅拌器、试料注入部、分离柱及检测器依次连接。

3. 根据权利要求1所述的液相色谱仪，其中，

所述第一搅拌器与所述端口间连接流路连接，

在所述通常分析流路中，所述移动相送液部、第二搅拌器、试料注入

部、第一搅拌器、分离柱及检测器依次连接。

4. 根据权利要求1所述的液相色谱仪，其中，  
所述第一搅拌器通过第二多通阀与向浓缩柱送液的端口连接，  
在所述通常分析流路中，所述移动相送液部、第二搅拌器、试料注入部、分离柱及检测器依次连接。

## 液相色谱仪

### 技术领域

本发明涉及具备用搅拌器混合多种溶剂，并将从试料注入部注入的试料作为用于向分离柱引导的移动相的移动相送液流路的液相色谱仪，尤其涉及具备浓缩柱，还能够使用浓缩柱，将稀薄的试料浓缩并进行分析的液相色谱仪。

### 背景技术

通常，在高速液相色谱仪中，试料从试料注入部注入分析流路，通过利用送液泵输送的移动相被输送到分析柱，被分析柱按成分分离。此时，若增加从试料注入部注入的试料的量，则由于试料溶剂的作用，分离柱内的试料的谱带变宽，分离能力降低，导致不能高灵敏度分析，因此，并不优选增加试料溶液的注入量。

但是，在分析稀薄的试料的情况下，为了得到充分的分析灵敏度，需要增大分析中的试料的绝对质量，从而需要从试料注入部注入大量试料。在那样的情况下，经常进行基于使用浓缩柱的联机浓缩的分析。

基于联机浓缩的分析是通过在浓缩柱中捕捉从试料注入部注入的试料而浓缩，并用分离柱分离分析被浓缩柱捕捉并被浓缩的试料。在基于这样的联机浓缩的分析中，为了检查浓缩柱的浓缩效率或分离柱的劣化，利用基于不是联机浓缩的通常的直接分析的方法分析同样试料，并进行比较实验，测定回收率。在该回收率测定中，需要将液相色谱仪的流路结构从联机浓缩用流路结构改变为直接分析用流路结构。因此，配管变更作业是非常繁杂的作业，不仅花费时间，而且需要考虑变更后的移动相的泄露或不发生配管内的死体积。为了解决这样的问题，本发明人提出了仅通过切换流路切换阀，切换联机浓缩用流路结构和直接分析用流路结构的技术（US 2005/0167348 A1）。

但是，在基于液相色谱仪的分析中，将混合两种以上溶剂的液体作为移动相输送，并使其混合比随时间变化，为了促进这些溶剂的混合而在流路上配置搅拌器。在那样的分析中，有时优选以 50 $\mu$ L/分钟~1mL/分钟左右的常规流量进行送液，有时也优选以 50 $\mu$ L/分钟以下的微流量进行送液。

例如，在直接分析时等，通常以常规流量将移动相输送，在试料浓缩后的浓缩分析等时，通常以微流量将移动相输送。作为促进移动相的混合的搅拌器，在移动相的流路为常规流量的情况下，优选使用容量为 1mL 左右的比较大的搅拌器，在移动相的流路为微流量的情况下，优选使用容量为 5 $\mu$ L 左右的比较小的搅拌器。这是因为，以 5 $\mu$ L/分钟将移动相输送时使用 1mL 的容量的搅拌器的情况下，搅拌器的容量相对于流量过大，因此，发生约 200 分钟的延迟时间。相反，以 1mL/分钟将移动相输送时使用 5 $\mu$ L 的容量的搅拌器的情况下，移动相的混合不充分。从而，在需要用液相色谱仪的一个系统将移动相在从微流量至常规流量的宽的流路范围内输送的情况下，作为搅拌器使用何种容量的搅拌器成为问题。

## 发明内容

本发明的目的在于提供能够在混合多种溶剂的液体作为移动相的液相色谱仪中，即使以宽的流量范围将移动相输送，也不发生不妥善的情况而进行分析的液相色谱仪。

本发明的液相色谱仪，具备：移动相送液部，其包括分别输送各自的溶剂的多个溶剂送液流路；搅拌器部，其配置于所述移动相送液部的下游侧，用于混合来自所述移动相送液部的溶剂，该搅拌器部包括第一搅拌器和容量比其大的第二搅拌器；试料注入部，其用于注入试料；浓缩液送液部，其用于输送浓缩液；浓缩柱，其用于捕捉试料成分并进行浓缩；分离柱，其用于将所述试料按成分分离；检测器，其用于检测由所述分离柱分离的各成分；流路切换机构。流路切换机构具备与第二搅拌器及试料注入部连接的第一多通阀、与所述浓缩柱及分离柱连接的第二多通阀、及连接第一、第二多通阀间的流路，所述第一搅拌器与第一、第二多通阀或所述端口间连接流路连接。

流路切换机构以有选择地构成以下流路的任一个流路的方式来切换

流路，即：所述移动相送液部、第二搅拌器、试料注入部、分离柱及检测器依次连接而成的通常分析流路；所述浓缩液送液部、第二搅拌器、试料注入部及浓缩柱依次连接而成的浓缩流路；所述移动相送液部、第一搅拌器、浓缩柱、分离柱及检测器依次连接而成的浓缩分析流路。并且，所述移动相送液部的送液流量设定为：在选择所述浓缩分析流路时比选择所述通常分析流路时小。

在第一搅拌器与第一多通阀连接的情况下，所述通常分析流路是移动相送液部、第一搅拌器、第二搅拌器、试料注入部、分离柱及检测器依次连接而构成。

在第一搅拌器与端口间连接流路连接的情况下，所述通常分析流路是移动相送液部、第二搅拌器、试料注入部、第一搅拌器、分离柱及检测器依次连接而构成。

在第一搅拌器与第二多通阀连接的情况下，第一搅拌器与向浓缩柱送液的端口连接，所述通常分析流路是移动相送液部、第二搅拌器、试料注入部、分离柱及检测器依次连接而构成。

在本发明的液相色谱仪中，第一搅拌器出于在浓缩分析时促进溶剂的混合的目的而使用，第二搅拌器出于在通常分析时促进溶剂的混合的目的而使用。通常，优选在通常分析中，以比 50 $\mu$ L/分钟大的常规流量将移动相输送。相反，在浓缩分析中，以 50 $\mu$ L/分钟以下的微流量将移动相输送。即，通常分析时使用的第二搅拌器的容量是适合混合以比 50 $\mu$ L/分钟大的常规流量送液的溶剂的容量、例如 1mL 左右的容量的搅拌器。另外，浓缩分析时使用的第二搅拌器的容量是适合混合以 50 $\mu$ L/分钟以下的微流量送液的溶剂的容量、例如 5 $\mu$ L 左右的容量的搅拌器。

在通常分析流路中还含有第一搅拌器的情况下，即使移动相还通过容量相对于通常分析的送液流量小的第一搅拌器，送液也不会发生问题。在通常分析时，第一搅拌器不发挥促进溶剂的混合的作用，第一搅拌器的位置对分析不产生影响。相反，若在浓缩分析时，以小的流量送液的移动相通过第二搅拌器，则移动相的送液流量相对于第二搅拌器的容量过小，因此，在送液中发生大的延迟时间，因此，在浓缩分析流路中不包含第二搅拌器。

在本发明的液相色谱仪中，如下所述地切换流路，即：通常分析时，移动相送液部、第二搅拌器、试料注入部、分离柱及检测器依次连接而构成通常分析流路；试料浓缩时，浓缩液送液部、试料注入部及浓缩柱连接而构成浓缩流路，浓缩分析时，移动相送液部、第一搅拌器、浓缩柱、分离柱及检测器依次连接而构成浓缩分析流路，且送液流路在浓缩分析时比通常分析时小，因此，移动相的送液流量大的通常分析中的移动相的混合、和移动相的送液流量小的浓缩分析中的移动相的混合均使用适合于其送液流量的容量的搅拌器，能够促进溶剂的混合。由此，能够与移动相的送液流量没有关系地进行充分的溶剂的混合，从而不发生送液的延迟时间，能够提高分析的再现性。

#### 附图说明

图 1 是表示液相色谱仪的一实施例的流路结构图。

图 2 是表示使用相同实施例的液相色谱仪进行的通常分析时的流路结构的图。

图 3A 是表示使用相同实施例的液相色谱仪进行的试料浓缩时的流路结构的图，图 3B 是表示浓缩分析时的流路结构的图。

图 4 是表示其他实施例的流路结构图。

#### 具体实施方式

对本发明的液相色谱仪的一实施例进行说明。图 1 是具体表示液相色谱仪的实施例的流路结构图。

作为流路切换机构 8，设置有作为多通阀的第一、第二两个流路切换阀 8a、8b。流路切换阀 8a、8b 是分别具备按顺时针方向标注有 a~f 符号的 6 个端口的 2 位 6 通阀。流路切换阀 8a、8b 中，分别相邻接的端口 a 和 b、c 和 d、e 和 f 的组同时连接，另外，相邻接的端口 a 和 f、b 和 c、d 和 e 的组以其他的时序同时连接。

流路切换阀 8a 的端口 a 与移动相送液流路 30 连接。移动相送液流路 30 连接在将贮存于容器 18a、18b 的两种溶剂利用送液泵 20a、20b 输送的两条流路的合流部上设置的作为第一搅拌器的微搅拌器 4a 的下游侧。微

搅拌器 4a 的容量例如为 5 $\mu$ L。容器 18a、18b 及送液泵 20a、20b 实现移动相送液部 2。

流路切换阀 8a 的端口 b 和流路切换阀 8b 的端口 a 利用端口间连接流路 36 连接。另外，流路切换阀 8a 的端口 d 和流路切换阀 8b 的端口 d 利用端口间连接流路 38 连接。

流路切换阀 8a 的端口 c、f 分别与设置有试料注入部 6 的试料注入流路 34 的一端和另一端连接。流路结构上，试料流入流路 34 的与流路切换阀 8a 的端口 f 连接的一侧为上游侧，与端口 c 连接的一侧为下游侧。试料注入流路 34 的试料注入部 6 的上游侧设置有作为第二搅拌器的常规搅拌器 4b。常规搅拌器 4b 的容量例如为 1mL。

还有，在该液相色谱仪中，微搅拌器 4a 配置于构成移动相送液部 2 的两条流路的合流部，来自移动相送液部 2 的移动相与其流量没有关系地通过微搅拌器 4a，但在来自移动相送液部 2 的移动相的送液流量大的情况下，微搅拌器 4a 的容量对送液引起的的影响小。

流路切换阀 8a 的端口 e 与浓缩液送液流路 32 连接，该浓缩液送液流路 32 用于从贮存有移送被浓缩的试料的浓缩液的容器 22 利用送液泵 24 将浓缩液输送。容器 22 和送液泵 24 实现浓缩液送液部 12。

流路切换阀 8b 的端口 b 与具备分离柱 26 及检测器 28 的分析流路 42 连接。流路切换阀 8b 的端口 c、f 分别与具备浓缩柱 14 的浓缩柱流路 40 的一端和另一端连接。流路切换阀 8b 的端口 e 与排液管相通。

在该实施例的液相色谱仪中，流路切换阀 8a 使用于通常分析和浓缩分析的切换，流路切换阀 8b 使用于浓缩分析时的试料浓缩工序和分析工序的切换。以下，说明使用了该实施例的液相色谱仪的分析方法。

#### [通常分析]

图 2 中示出没有使用浓缩柱的通常分析时的流路结构。在该图中，用粗线表示移动相流过的路径。将流路切换阀 8a 设为端口 a 和 f、b 和 c、d 和 e 连接的状态，将流路切换阀 8b 设为端口 a 和 b、c 和 d、e 和 f 连接的状态。若这样设置，则在移动相送液流路 30 的下游侧，试料注入流路 34、端口间连接流路 36 及分析流路 42 依次连接，从而构成通常分析流路。

利用移动相送液部 2，以比 50 $\mu$ L/分钟大的常规流量将由两种溶剂构

成的移动相输送。利用移动相送液泵 2 输送的移动相通过微搅拌器 4a 和常规搅拌器 4b 两个搅拌器，尤其在常规搅拌器 4b 中充分混合后，通过试料注入流路 34 而将从试料注入部 6 注入的试料输送至分析部 10。利用移动相输送至分析部 10 的试料被分离柱 26 按成分分离，被分离的各成分进而输送至检测器 28 而进行检测。

在该通常分析时，来自移动相送液部 2 的移动相通过具有适合混合以常规流量输送的溶剂的大容量的常规搅拌器 4b，因此，能够充分地进行移动相的混合。

#### [浓缩分析]

使用浓缩柱浓缩试料，使用该浓缩的试料进行分析的浓缩分析时的流路结构示出在图 3A、图 3B 中。图 3A 中示出了使用浓缩柱进行试料的浓缩的试料浓缩工序时的流路结构，用粗线表示此时的浓缩液流过的路径。图 3B 示出了进行浓缩的试料的分析的浓缩分析工序时的流路结构，用粗线表示此时的移动相流过的路径。

在浓缩分析中的试料浓缩工序及浓缩分析工序中，将流路切换阀 8a 设为端口 a 和 b、c 和 d、e 和 f 连接的状态。

#### (试料浓缩工序)

在试料浓缩工序中，如图 3A 所示，将流路切换阀 8b 设为端口 a 和 b、c 和 d、e 和 f 连接的状态。通过这样设置，在浓缩液送液流路 32 的下游侧，试料注入流路 34、端口间连接流路 38 及浓缩柱流路 40 依次连接，从而构成浓缩流路。

利用浓缩液送液泵 12，例如以 100 $\mu$ L/分钟的流量将浓缩液输送。浓缩液通过试料注入流路 34 与从试料注入部 6 注入的试料一同到达浓缩柱 14。在浓缩柱 14 中，只捕捉试料，由此将试料浓缩，与试料一同被输送过来的浓缩液原样通过浓缩柱 14 后，排出到排液管。还有，浓缩液是单一成分，因此，不需要通过搅拌器，但流路结构上使其通过常规搅拌器 4b。但是，由于基于浓缩液送液部 12 的送液流量的大小，送液时不发生大的延迟时间，故不成为问题。

#### (浓缩分析工序)

其次，如图 3B 所示，将流路切换阀 8b 切换为端口 a 和 f、b 和 c、d

和 e 连接的状态。通过这样设置，在移动相送液流路 30 的下游侧，端口间连接流路 36、浓缩柱流路 40 及分析流路 42 依次连接，从而构成浓缩分析流路。

利用移动相送液部 2，例如以 5 $\mu$ L/分钟 的微流量将由两种溶剂构成的移动相输送。移动相在微搅拌器 4a 中充分混合后，流过端口间连接流路 36、浓缩柱流路 40 而到达分析部 10。在浓缩柱 14 中被捕捉的试料由通过浓缩柱 14 的移动相洗提，与移动相一同导入分析部 10。导入分析部 10 的试料在分离柱 26 中按成分分离，然后被输送至检测器 28，进行检测。

在该浓缩分析工序中，以微流量输送的移动相不通过相对于其流量为大容量的作为第二搅拌器的常规搅拌器，只通过微搅拌器 4a，因此，不会因搅拌器的容量而引起送液的延迟时间。

在使用图 1 至图 3A、图 3B 说明的实施例中，在将移动相以常规流量输送的通常分析中，移动相通过微搅拌器（第一搅拌器）4a 和常规搅拌器（第二搅拌器）4b 两者，通过常规搅拌器 4b 促进移动相的混合。另一方面，在以微流量将移动相输送的浓缩分析中，移动相通过微搅拌器 4a，从而促进移动相的混合，同时，移动相不通过常规搅拌器 4b，由此防止移动相送液的延迟时间的发生。

另外，在使用图 1 至图 3A、图 3B 说明的实施例中，微搅拌器 4a 设置于构成移动相送液部 2 的两条流路的合流部，但如图 4 所示，在端口间连接流路 36 上设置有微搅拌器 4a 也可。进而，微搅拌器 4a 如图 4 中的点划线所示，也可以通过流路切换阀 8b 与向浓缩柱 14 送液的端口 f 连接。在如图 4 所示的结构中，也与上述实施例相同地切换流路切换阀 8a、8b，由此能够构成通常分析流路、浓缩流路、及浓缩分析流路。

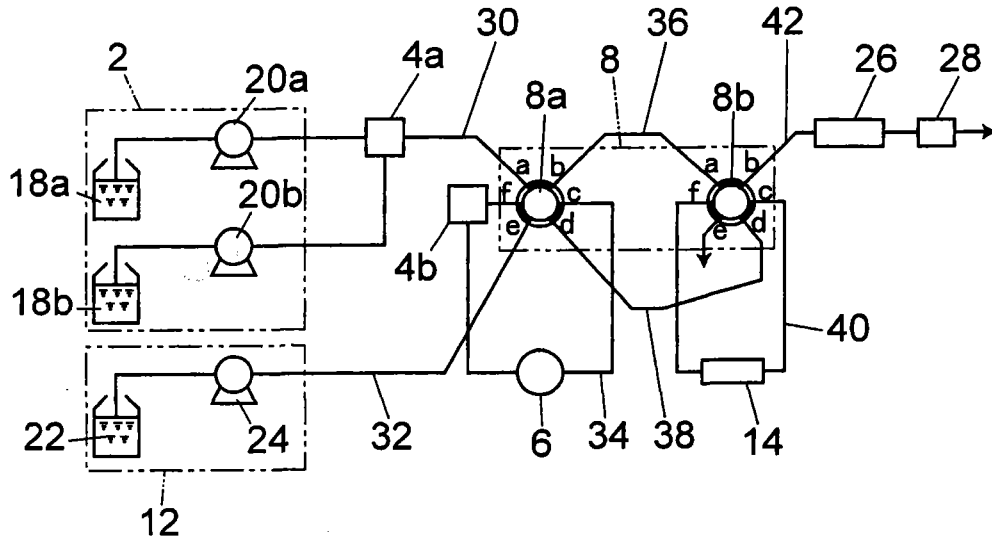


图 1

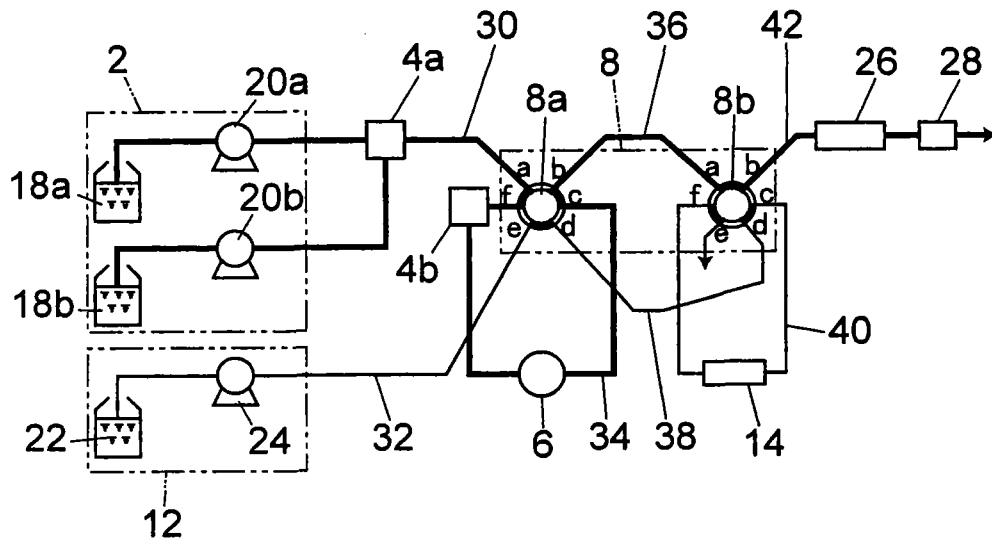


图 2

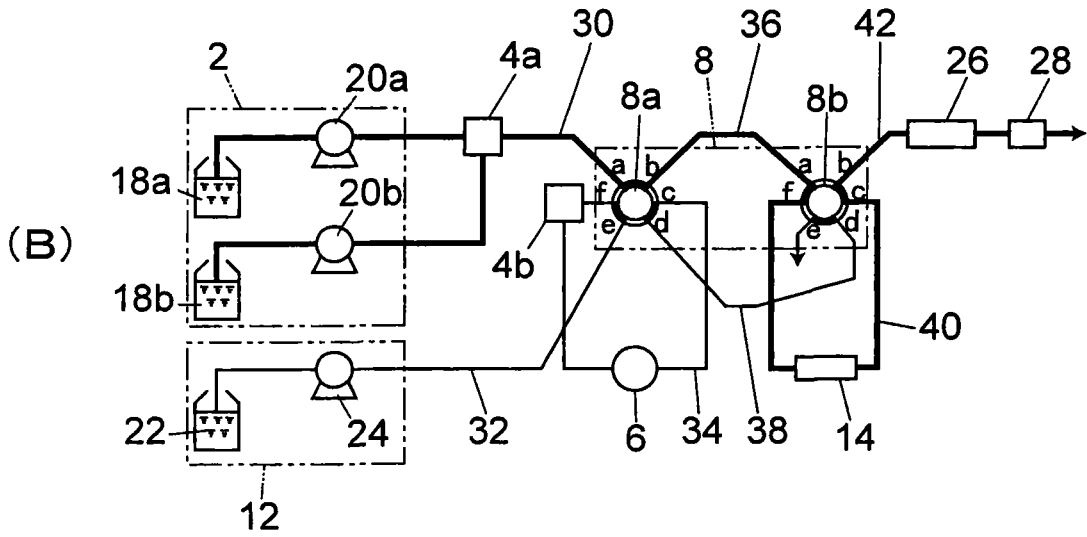
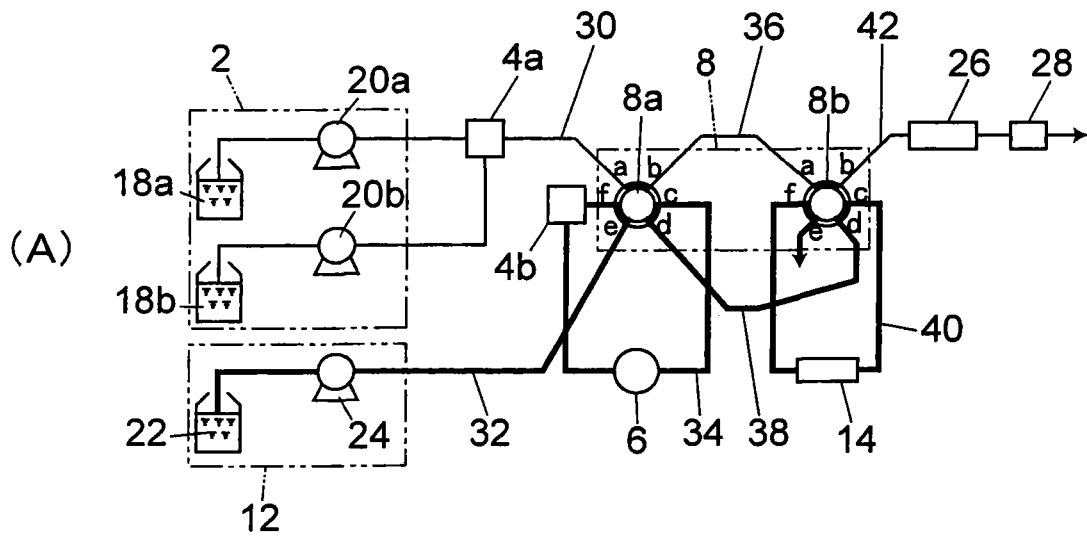


图 3

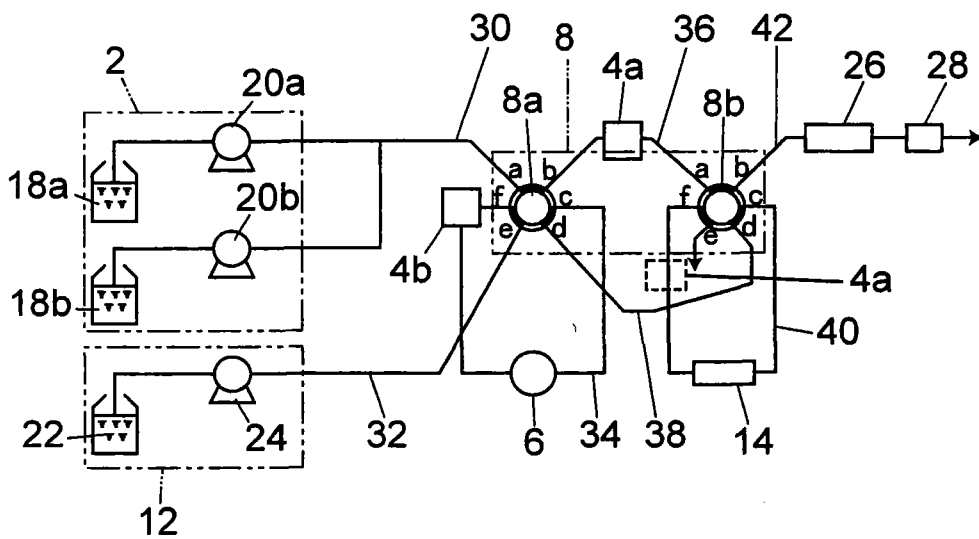


图 4