

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4732960号
(P4732960)

(45) 発行日 平成23年7月27日 (2011. 7. 27)

(24) 登録日 平成23年4月28日 (2011. 4. 28)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 30/34 (2006. 01)

GO 1 N 30/34

E

GO 1 N 30/26 (2006. 01)

GO 1 N 30/34

A

GO 1 N 30/32 (2006. 01)

GO 1 N 30/26

M

GO 1 N 30/32

C

GO 1 N 30/26

Q

請求項の数 7 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-159068 (P2006-159068)
 (22) 出願日 平成18年6月7日 (2006. 6. 7)
 (65) 公開番号 特開2007-327846 (P2007-327846A)
 (43) 公開日 平成19年12月20日 (2007. 12. 20)
 審査請求日 平成21年4月21日 (2009. 4. 21)

(73) 特許権者 390030188
 ジーエルサイエンス株式会社
 東京都新宿区西新宿 6 丁目 2 2 番 1 号
 (74) 代理人 100063842
 弁理士 高橋 三雄
 (74) 代理人 100118119
 弁理士 高橋 大典
 (72) 発明者 周 小靖
 埼玉県入間市狭山が原 2 3 7 - 2 ジーエルサイエンス株式会社総合技術センター内
 (72) 発明者 山田 剛
 埼玉県入間市狭山が原 2 3 7 - 2 ジーエルサイエンス株式会社総合技術センター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グラジェント送液方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多方バルブに複数のポンプユニットを連結し、更に分析システムへの供給流路と溶液の吸入流路を連通させるシステムに於いて、一ポンプユニットが供給流路に送液中に、他の一ポンプは混合溶液を吸入する行程と、混合溶液はグラジェントバルブにより、そこに連通した溶液槽の選択的開通を以って混合溶液を形成させる行程と、一ポンプユニットの送液終了と共に他の一ポンプユニットの一定圧までの加圧する行程と、多方バルブの切換えにより、他の一ポンプユニットの送液開始と一ポンプユニットの新混合溶液を吸入する行程と、以上の行程を順次行なう事よりなるグラジェント送液方法。

【請求項 2】

多方バルブを切り換え送液するポンプユニット交代の際に、供給流路及び吸入流路に設けた圧力センサーにより、両流路の圧力を均衡させて圧力差のない送液をする事を特徴とする請求項 1 記載のグラジェント送液方法。

【請求項 3】

多方バルブを切り換え送液するポンプユニット交代の際に、グラジェントステップに合わせて混合溶液をグラジェントバルブにより形成させる事を特徴とする請求項 1 又は 2 記載のグラジェント送液方法。

【請求項 4】

1 ポンプユニット送液終了後、多方バルブの切り換えの際に、該ポンプユニットは溶液を吸入してポンプユニット及びその流路を通過洗浄させて排出させる事を特徴とする請求

10

20

項 1 から 3 記載のグラジェント送液方法。

【請求項 5】

多方バルブに複数のポンプユニットを連結し、該多方バルブには分析システムへの供給流路と溶液の吸入流路を連結させる一方、吸入流路には吸入バルブを設け、該吸入流路の断続と多方バルブの切り換えによる一ポンプユニットへの連通、他ポンプユニットとの断路機能を有させると共に、該吸入バルブには溶液流路Wを介して、複数の溶液槽に連通し、選択的開閉を為すグラジェントバルブを連結させたことを特徴とするグラジェント送液装置。

【請求項 6】

吸入バルブには、排出流路を設けたことを特徴とする請求項 5 記載のグラジェント送液装置。

10

【請求項 7】

分析システム流路への供給及び多方バルブ、吸入バルブ間の吸入流路には夫々制御機構に連結した圧力センサーを設置したことを特徴とする請求項 5 又は 6 記載のグラジェント送液装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、グラジェント送液方法及び装置に関し、特に低圧グラジェント送液方法及び装置に関する。

20

【背景技術】

【0002】

液体クロマトグラフィーに於いて、分析時間の短縮や分離の改善、ピーク形状の改善のために移動相の組成を変化させながら、試料成分を分離、溶出させるグラジェント溶離法を用いている。

又、グラジェント作成方法には、低圧混合方式（低圧グラジェント）と高圧混合方式（高圧グラジェント）がある。

【0003】

低圧グラジェントは、電磁弁などを用いて溶液の混合比率を変化させながら、ポンプの入口側で溶液を混合して、後にカラムに送り出す方法である。

30

一方、高圧グラジェントは、2つ以上のポンプを用いて、夫々のポンプにて溶液を送液し、その流量を調節し、ポンプの出口側で溶液を混合し、送液する方法である。

【0004】

従来のシングルシリンジ送液ポンプシステムに於いては、吸入と吐出を交互に繰り返す必要がある。吸入行程では、送液が行われなため送液量に脈動を来すのが通例である。この脈動を防ぐためダブルシリンジ方式がとられ、脈動のない安定した送液が行われるが、ポンプ流路切り換えバルブの設置により装置の大型化、複雑化を来し、コスト高になる問題がある。

この点を解決するために、特開 2003 - 107065 記載の発明に於いて、二台のポンプ 1, 2 を備え、一のパルプを用いてポンプ 1 が送液先流路に接続され、ポンプ 2 が供給源流路に接続される第一状態、逆にポンプ 1 が供給源流路に接続され、ポンプ 2 が送液先流路に接続される第二状態、ポンプ 1, 2 共に送液先流路に接続された第三の状態とを切り換えるバルブ 3 を備え、このバルブ 3 をポンプ 1, 2 の吸入、吐出動作に同期して切り換える装置が提案されている。（特許文献 1）

40

【0005】

この構成は、ポンプシリンダ内の全容積が一度に加圧されて、送液先流路（所謂システム系）に流される。この構成は、このポンプシリンダの作動が始動、停止モード、即ち断続的であり、所謂遷移的作用が生じることが避けられない。近時使用される毛管カラムを使用する液体クロマトグラフィーに於いては、従来のクロマトグラフィーに於いては、無視しても良いような微細なる流量の変化であっても、極めて大きな乱れとなつて了う。従

50

来技術では、毛管カラムを使用する連続した流量変化のない流体流を求められる技術に対遮することは困難である。

【 0 0 0 6 】

この従来の送液溶液を大気圧から分析システム圧力にまで圧縮する結果としての所謂遷移過程中の容積変動が生ずるのを避けるために、分析システム系に対する圧力変動又は流量変動が発生しないように、HPLCポンプ作動の溶液圧縮段階と溶液送給段階を完全に隔離する方法として、特許第3491948号(特許文献2)が提案されている。

【 0 0 0 7 】

この発明は、第1, 第2シリンジ手段と夫々に設けた駆動手段は各シリンジ手段に各々を独立に作動させるように連結される。第1, 第2シリンジ手段は流体導管によって接続され、少なくとも一方が流体を送給するように受け取り、システム系に流体連通させてある。又、弁手段は第1シリンジ手段を隔離するため前記導管に設けている。

10

【 0 0 0 8 】

又、第1, 第2シリンジには夫々の内部圧力を測定する圧力検出手段を設けている。第1, 第2シリンジ手段及び弁手段の作動を制御する制御手段を設け、この制御手段は第1, 第2圧力検出手段の各出力を受け、第1シリンジが隔離されている際には、第1シリンジ内に第2圧力検出手段によって測定された受け取りシステム内の圧力を表す第2シリンジ内の圧力に等しい圧力が充填された後に、弁手段を作動させて、第1シリンジを受け取りシステムへ連通させ、実質的に一定の流量を該受け取りシステムへ送給するポンプ送り装置である。

20

【 0 0 0 9 】

この発明によれば、ポンプ作動の溶液圧縮段階とポンプ作動の溶液送給段階を完全に隔離するので、溶液が大気圧からシステム圧力(系統圧力)にまで圧縮され、その結果、受け取りシステム、クロマトグラフィーシステムに圧力変動又は流動変動が生じない。

又、クロマトグラフィーシステムへのオフライン状態からオンライン状態での溶液送給段階への遷移過程中の容積変動を回避できる等の効果を有するとされている。

しかし、該発明に於いては、第1シリンジには第1圧力測定手段、第2シリンジには第2圧力測定手段と夫々のユニットに圧力センサー及び弁手段を持つ構成であり、夫々のユニット構成が複雑となり且、又その制御も複雑となり、設備も大型化し、製造コストも高額化する結果となっている。

30

【 0 0 1 0 】

又、最も問題となるのは圧力測定手段、即ち圧力センサーを2個使用する場合、その精度が問題である。何故なら、圧力センサーは個体差が存在するので、同一圧力条件でも異なる出力レベルを示す。高速液体クロマトグラフィーに使われている圧力センサーのレンジは0~500MPaが多く、また0~100MPaのものもある。圧力センサーの校正により、ある程度で圧力センサーの個体差を小さくすることが出来るが、広いレンジにわたって個体差をなくすことが出来ない。従って、特許文献2に示した発明のように、個々のポンプユニットに夫々の圧力センサーを設けて、各自の圧力センサーに出力された圧力値に基づいて圧縮工程が制御される場合、各自の圧力センサーに基づいて、各ポンプユニットの内部圧力とシステム圧力との差がそれぞれ異なる場合があり、安定した圧力で連続送液が不可能となる。

40

【 0 0 1 1 】

該特許文献2に於いて、制御装置49が主シリンダー3aの圧力センサー23aとアキュムレーターの圧力センサー23bからの出力を比較して、両圧力センサーの相互校正を実施できるとしている。しかし、この状態はその明細書で述べているように、この流体連通は何れか一方の主シリンダーの送給準備完了の状態「0」、即ちピストン速度0の時に起こるもので、他のピストン速度は「正」であり、アンバランスの状態の下での測定となり、正確な値は得られず、正確な校正は出来ない。

【 0 0 1 2 】

又、特許文献2と同様に2個のシリンジと2個のバルブ使用し、更に2個のトランジュ

50

ーサーにより、二つのシリンジと共にクロマトグラフィーシステムに同時送液し、圧力の平衡化および圧力センサーの校正可能なシステムが提案されている（特許文献３）。

しかし、このシステムもセンサーとしてのトランスジューサー２３，２４は、共にシリンジ１２とシリンジ１４のそれぞれの圧力を感知するものであり、特許文献２の発明と同様にセンサー間の個体差の影響を受けて了うことは避けられない。又、バルブは図上ではロータリーバルブ１６と１８であるが、実施にはスイッチングバルブ２０及びＯＮ／ＯＦＦバルブ２１も必要となり、連続送液のためには４個のバルブが必要となり、構造も複雑となる。

更に、センサーの校正についてふれている処もあるも、送液予備加圧の配管経路は、ポンプからバルブ１８内を通った後、システム２６もしくは連通されていないバルブ１６のポート４２に行くのに対し、校正の場合（ＦＩＧ４）では、バルブ１８とバルブ１６の両方を通過した後、合流しシステム２６に向かうため配管経路が異なり、配管の圧力損失の分だけ差が生じ、正確な比較校正はできない等の問題がある。

【００１３】

又、電磁弁を用いたポンプの入口側で、溶媒の混合比率を変化させながら、送液する方法は特開２００４－２７１４０９、特開２００５－３５１７１７に記載されている（特許文献４，５）。

しかし、この発明は、２つのポンプを用い、２つのループに一時的に保留した溶液を第一のポンプによって混合溶媒を第１ループに送りながら、第２ポンプによって第２ループの溶媒を送る工程と、第１ポンプから第２ループに送りながら、第２ポンプによって第１ループの溶液を試料導入部側へ押し出す状態を交互に繰り返すようにしたものであり、切換えバルブのポンプ側の圧力測定をし、両ポンプ圧力の均衡を図らんとするものであり、切換えバルブのポンプ側と外側の分析カラムや検出器側の圧力比較は無視されており、依然として前記送給段階への遷移過程中の容積変動をクリアー出来るものではない。

【００１４】

【特許文献１】特開２００３－１０７０６５号公報

【特許文献２】特許第３４９１９４８号

【特許文献３】米国特許第５９９３６５４号

【特許文献４】特開２００４－２７１４０９号公報

【特許文献５】特開２００５－３５１７１７号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１５】

クロマトグラフィー分離、就中毛管カラムを使用するようなナノ、ミクロの極めて微小流量の送液を正確に確実にこなうことが出来ると共に、その構成手段が簡便であり、コストが廉価に行なえる送液手段が必要とされ、更には二つの送液機構を使用する場合の送液機構間の圧力調整を極めて正確に行うことが出来、尚且つ、より簡単な機構にてそれを達成することが求められている。

又、微小流量の送液機構に於いては、精密さに重点を置くために少量の送液にこだわり、量的に多量な送液に適さない構成になることが指摘されている。

又、試料を導入する際に、サンプルバンドの拡散による影響を避けて安定した導入を図れることが求められている。

【００１６】

低圧グラジエント法に於いて、特定の時間毎の送液に伴う段階的な溶液の組成および容量の変化しか出来ず、直線的なグラジエントを得ることが求められている。

【課題を解決するための手段】

【００１７】

本発明は、低圧グラジエント法に於いて、溶液の段階状の組成の変化を極めて小さく出来るようにし、同一溶液を送液する時間（ステップ保持時間）を極めて短く出来るようにし、リニアグラジエントのような直線的なグラジエントに近づける方法および装置を得る

事を目的とする。

【 0 0 1 8 】

本発明は、2つ以上のポンプユニットに於いて、ポンプ内の溶液を圧縮する際に、同一圧力センサーから夫々のポンプチャンバーの内部圧力値を得ることができ、従って、同一圧力センサーに基づいて、制御部が各ポンプユニットの内部圧力を制御するので、吐き出し始めの内部圧力とシステム圧力との差が異なることが無くなり、安定した圧力でグラジエント連続送液することが出来ることを目的とする。

又、本発明は、クロマトグラフィーシステム圧力をモニタリングするシステム圧力センサーと複数のユニットの内部圧力を観測する内部圧力センサーとは、所定の流量では圧力損失がほぼ無い流路を形成させて、実際に使用されるクロマトグラフィーシステムの分離・分析条件に対応できるように圧力センサー間の誤差を校正する装置を得ることを目的とする。

【 0 0 1 9 】

本発明の目的は、上記の目的を達成するため複数の送液手段を用いて正確な、且円滑な送液を行なうために、ポンプ作動の溶液圧縮段階とポンプ作動の溶液送給段階とを隔離する構成をとりながら、送液手段たる各ポンプに圧力測定手段を設けるのではなく、ポンプ作動の送給段階とポンプ作動の溶液圧縮段階の隔離を行なうものである。そのために送給段階で一つ、圧縮段階で一つの圧力測定を行ない、圧縮段階での複数の圧力測定による誤差の発生を防ぎ、送給段階と圧縮段階の隔離が行なわれ、尚且つ、送給段階と圧縮段階の接続が円滑、且確実に行なわれ、このため各送液手段は、弁手段を介して接続することにより、一つの圧力測定により圧縮段階での圧力を測定し、且送液段階に於いては送液されるクロマトグラフィーシステムの圧力と圧縮段階の圧力を制御した事により、グラジエント送液の極めて円滑な送液することが出来ることを目的とする。

【 0 0 2 0 】

本発明は、上記課題を解決し目的を達成するため、第一に、多方バルブに複数のポンプユニットを連結し、更に分析システムへの供給流路と溶液の吸入流路を連通させるシステムに於いて、一ポンプユニットが供給流路に送液中に、他の一ポンプユニットは混合溶液を吸入する工程と混合溶液はグラジエントバルブにより、そこに連通した溶液貯蔵槽の選択的開通を以って混合溶液を形成させる行程と、一ポンプユニットの送液終了と共に他の位置ポンプの一定圧までの加圧する行程と、多方バルブの切り換えにより、他の一ポンプユニットの送液開始と一ポンプユニットの新混合溶液を吸入する行程と、以上の行程を順次行なう事よりなるグラジエント送液方法を提案する。

【 0 0 2 1 】

又、第二に、多方バルブを切り換え送液するポンプユニット交代の際に、供給流路及び吸入流路に設けた圧力センサーにより、両流路の圧力を均衡させて圧力差のない送液をすることを特徴とするグラジエント送液方法を提案する。

【 0 0 2 2 】

又、第三に、多方バルブを切り換え送液するポンプユニット交代の際に、グラジエントステップに合わせて混合溶液をグラジエントバルブにより形成させる事を特徴とするグラジエント送液方法を提案する。

【 0 0 2 3 】

又、第四に、1ポンプユニット送液終了後、多方バルブの切り換えの際に、該ポンプユニットは溶液を吸入してポンプユニット及びその流路を通過洗浄させて排出させる事を特徴とするグラジエント送液方法を提案する。

【 0 0 2 4 】

又、第五に、多方バルブに複数のポンプユニットを連結し、該多方バルブには分析システムへの供給流路と溶液の吸入流路を連結させる一方、吸入流路には吸入バルブを設け、該吸入流路の断続と多方バルブの切り換えによる一ポンプユニットへの連通、他ポンプユニットとの断路機能を有させると共に、該吸入バルブには溶液流路Wを介して、複数の溶液貯蔵槽に連通し、選択的開閉を為すグラジエントバルブを連結させたことを特徴とする

グラジェント送液装置を提案する。

【 0 0 2 5 】

又、第六に、吸入バルブには、排出流路を設けたことを特徴とするグラジェント送液装置を提案する。

【 0 0 2 6 】

又、第七に、分析システム流路への供給及び多方バルブ、吸入バルブ間の吸入流路には夫々制御機構に連結した圧力センサーを設置したことを特徴とするグラジェント送液装置を提案する。

【 0 0 2 7 】

本願明細書に於いて、分析システムとは各種測定法に基づく測定、検出、分析機器を云い、システムを総括したものであるが、個々の検出、分析機器をも含むものとする。

ポンプユニットは、1つのシリンダーとそれに適応するプランジャー及びプランジャーを駆動するアクチュエーターから成るが、アクチュエーターとしてはステップモーターその他の従来公知のものが使用される。シリンダーの駆動に関しては、モーターによるネジの回転駆動によるプランジャー押出し形式を使用するのが便である。

【 0 0 2 8 】

以下、本発明装置を使用した低圧グラジェント送液について説明する。

低圧グラジェント送液システムの基本機構は、流体またはその混合物を送るポンプユニット1、ポンプユニット2、クロマトグラフィー等の分析システム圧力をモニタリングするシステム圧力センサー3、吸入流路Y、ループ5 1、ループ5 2の内部圧力およびポンプユニット1、ポンプユニット2の内部圧力を測定する内部圧力センサー4、ループ5 1またはループ5 2を介して供給流路Xと前記吸入流路Y、又は前記吸入流路Yと前記ポンプユニット1もしくは前記ポンプユニット2を接続するためのスイッチングバルブたる多方バルブ（ここでは8方バルブ）5、前記吸入流路Yと溶液流路Wの接続および隔絶、又は前記吸入流路Yと排出流路Zの接続および隔絶を可能とする1 - 4方または1 - 3方スイッチングバルブたる吸入バルブ6、それぞれ前記ポンプユニット1のポンプチャンバー1 1と前記ポンプユニット2のポンプチャンバー1 2の内に往復運動し、ポンプシール1 5と1 6を有するプランジャー1 3と1 4及びそれを駆動するリニアアクチュエーター9と1 0、前記システム圧力センサー3と前記内部圧力センサー4の測定値を比較し、プランジャーのストローク長などの所定値に基づいて、前記多方バルブ5と前記吸入バルブ6の切り換え、前記リニアアクチュエーター9と1 0の駆動を制御する制御部8から構成されている。

又、該基本機構は、吸入バルブ6に連通してグラジェントバルブ7 0 0を設け、グラジェントバルブ7 0 0には複数の溶液貯蔵槽7 5，7 6，7 7，7 8を電磁弁7 0 1，7 0 2，7 0 3，7 0 4、インレット7 1，7 2，7 3，7 4を介して接続してある。

【 0 0 2 9 】

圧力センサー3，4は、圧力を電気的な信号に変換する半導体素子または圧電素子（圧電素子）からなる検知部、前記検知部をケーシングするケース、検知した信号を出力・増幅するための内蔵回路から構成されている。また、該圧力センサーは、流体の流れる流路、インレットとアウトレット、配管接続部を有する。この圧力センサーは、圧力を計測しようとする流路に用いられる配管の一部として接続してもよく、その配管にかかる圧力を測定し、電気的な信号として出力される。

【 0 0 3 0 】

制御部8は、圧力センサーからの圧力情報（センサーからの信号）、プランジャーの位置情報（駆動部からの信号）、ユーザーが指定した流速などの入力情報（インターフェースからの信号）を基に記憶し、内部での演算を行ない、プランジャーを駆動するリニアアクチュエーター9，1 0及びスイッチングバルブ5，6，グラジェントバルブ7 0 0を動作させる信号を出力する機構の全体を合わせたコンピューターを制御部8と称する。

【 0 0 3 1 】

ポンプユニット1，2は、夫々ポンプチャンバー1 1，1 2内を往復運動し、且ポンプ

10

20

30

40

50

シール 15, 16 されるプランジャー 13, 14 とプランジャー 13, 14 を駆動するリニアアクチュエーター 9, 10 より構成される。これらポンプユニット 1, 2 に於いて、プランジャー 13, 14 を駆動するリニアアクチュエーター 9, 10 はステップモーター、マイクロステップモーター等を使用し、減速歯車モジュールや軸受、ナット等による直線送動変換機構等の従来各種公知機構を使用して行なわれる。

【0032】

ポンプユニット 1, 2 は多方バルブ 5 の夫々ポート C, G に接続しており、多方バルブ 5 はここでは多方バルブたる 8 方弁を使用している。多方バルブ 5 のポート A には、受取り装置たるクロマトグラフィー等の分析システム X 1 への供給流路 X が、システム圧力センサー 3 を介して接続されている。

10

又、多方バルブ 5 にはそのポート E に、内部圧力センサー 4 を介して吸入バルブ 6 に接続する吸入流路 Y が、そのポート a に接続されている。吸入バルブ 6 には、そのポート e に排出流路 Z、例えばドレインチューブが連結しており、そのポート a と連通するポート c にはグラジエントバルブ 700 を介して、溶液貯蔵槽 75, 76, 77, 78 が連結してある。

【0033】

システム圧力センサー 3 は、多方バルブ 5 に連結した分析システム X 1 への供給流路 X の圧力、即ちクロマトグラフィー等 X 1 のシステム圧力を感知するものである。内部圧力センサー 4 は、供給流路 Y に設置され、多方バルブ 5 を介して、ポンプユニット 1 及びポンプユニット 2 に連結され、ポンプユニット 1 及びポンプユニット 2 及び吸入流路 Y の圧力を測定し、制御部 8 に連結している。

20

吸入バルブ 6 は、吸入流路 Y とグラジエントバルブ 700 の接続及び隔絶、また吸入流路 Y と排出流路 Z の接続及び隔絶を行なっている。

【0034】

ポンプユニット 1, 2 の作動制御のための制御部 8 は前記システム圧力センサー 3 と前記内部圧力センサーの測定値により、又ポンプチャンバー 11, 12 を往復動するプランジャー 13, 14 のストローク長を得て、それを駆動するリニアアクチュエーター 9, 10 の駆動を制御する如く構成されている。又、多方バルブ 5 のポート B, D 間とポート F, H 間は夫々チューブにより接続され、ループ 51、ループ 52 が形成されている。該多方バルブ 5 の 8 方スイッチングバルブは、4 方スイッチングバルブを使用することも可能である。吸入バルブ 6 のポート b と d とは、プラグ栓で密栓するのが便である。

30

【0035】

ここで使用されるグラジエントバルブ 700 は、例えば溶液貯蔵槽 75, 76, 77, 78 に収容の 4 種類の溶液 O、P、Q、R に対して夫々 4 つのインレット 71, 72, 73, 74 と 4 つの開閉電磁弁 701, 702, 703, 704 を有する。開閉電磁弁が開いた場合に、前記の溶液がバルブ中央部の共通アウトレット S からポンプユニット 1 もしくはポンプユニット 2 により吸引される。予め設定されたグラジエントプログラムに従って、前期の複数開閉電磁弁が混合組成に等しい時間比例に基づいて開閉を繰り返すと共に、共通アウトレット S での混合された溶液は、ポンプユニット 1 もしくはポンプユニット 2 により吸引され、トータル容積が極めて小さい溶液流路 W、吸入バルブ 6 と供給流路 Y を通って、多方バルブ 5 に取り付けられたループ 51 もしくはループ 52 内に入る。

40

【0036】

ループ 51 に入った一定組成または一定組成範囲の混合溶液は、多方バルブ 5 を切り換えた後に、ポンプユニット 1 により分析システムへの供給流路 X を介して、クロマトグラフィー等の分析システム X 1 へ送られる。ループ 51 の混合溶液を送出した直後に、スイッチングバルブ 5 を反対方向に切り換え、ループ 52 に入った混合溶液がポンプユニット 2 により分析システム X 1 へ送られる。ループ 51 とループ 52 に交互に充満させた混合溶液の組成が、グラジエントプログラムに基づいて経時変化し、ポンプユニット 1 とポンプユニット 2 により交互に分析システム X 1 へ送られる。供給される混合溶液の各セグメントは前後に繋ぎ、流れ方向に沿って正しい組成変化が形成される。混合溶液組成の経時

50

変化は直線的なものが多いが、階段状、指数的、対数的なものもある。制御部 8 が設定されたグラジエントプログラムに基づいて、グラジエントバルブ 700 を制御し、開閉電磁弁により混合溶液を組成し、前記の如き送液により低压グラジエント溶出システムを制御する。

【0037】

低压グラジエント送液システムの基本動作と制御

(a) 複数の溶液 O、P、Q、R は、グラジエントバルブ 700 によって、その組成比を制御されると共に、多方バルブ 5 のポート E、F 間と H、G 間が連通され、且吸入バルブ 6 のポート a、c 間が連通された状態でポンプユニット 1 が混合溶液を吸引し、ループ 51 内を満たす。

10

(b) 多方バルブ 5 が切り換え、A、H 間、F、G 間、B、C 間、D、E 間が連通される。

(c) ポンプユニット 1 により、ループ 51 内の溶液が供給流路 X を通って分析システム X1 へ供給される。その時、ポンプユニット 2 は新たな組成比の溶液を吸引し、ループ 52 内を満たす。

【0038】

(d) ループ 52 内が溶液で満たされた後、吸入バルブ 6 がポート a、d 連通に切り換え、吸入流路 Y が密栓される。

(e) ポンプユニット 1 の送液により、供給流路 X 内の圧力上昇がシステム圧力センサー 3 に感受され、その測定値は制御部 8 に伝えられる。一方、ポンプユニット 2 は溶液を加圧し、ポンプチャンバー 12 内の圧力はセンサー 4 に感知され、その内部圧力がシステム圧力と同等に加圧され、待機する。

20

(f) ポンプユニット 1 がループ 51 内の溶液を全て分析システム X1 へ供給した直後に、多方バルブ 5 はポート A、B 間、C、D 間、E、F 間、G、H 間が連通される状態から F、G 間、A、H 間、B、C 間、D、E 間が連通される状態に、吸入バルブ 6 はポート a、c 間が連通される状態に切り換る。

【0039】

(g) ポンプユニット 2 がループ 52 内の溶液を吐出し、分析システム X1 へ溶液が供給される。この時、ポンプユニット 1 は新たな組成比の溶液を高速吸引し、吸入流路 Y、溶液流路 W およびループ 51 などを洗浄する。吸入バルブ 6 はポート a、e 間が連通される状態に切り換えられ、洗浄液を排出流路 Z を通って吐出する。吸入バルブ 6 は再びポート a、c 間が連通される状態に切り換えられ、ポンプユニット 1 は新たな組成比の溶液を高速吸引し、ループ 51 内を満たす。

30

【0040】

(h) ループ 51 内が溶液で満たされた後、スイッチングバルブ 6 がポート a、d に切り換え、吸入流路 Y が密栓される。

(i) ポンプユニット 1 は、チャンバー 11 内の溶液を圧縮し、その圧力が供給流路 X の圧力センサー 3 の圧力（システム圧力）と同等になるようになるまで、ポンプ 1 が溶液を加圧し、待機する。

(a) から (i) の動作を連続して行なうことで、グラジエントを生成させる。

40

【0041】

低压グラジエント法では、それぞれの溶液が入っている溶液貯蔵槽から目的の混合比率の溶液を作成する工程が必要不可欠となる。この混合溶液作成の調整を行なうのが、グラジエントバルブ 700 である。このバルブは、上記に述べた如く開閉電磁弁である。つまり、開口と閉鎖の 2 つの状態しか持ち合わせないため、開口率（開口部分の大きさ）を調整して混合溶液を作成することは出来ない。このバルブを用いて混合溶液を作成するには、混合比率に応じた開口時間を設定する事により、混合溶液の作成が可能となる。

【0042】

例えば、A 液：B 液 = 80%：20% を $5 \mu\text{L}/\text{min}$ 1 分間で送液するために混合溶液を作成する場合、 $5 \mu\text{L}/\text{min}$ でポンプチャンバー内に吸引される時に、A 液のバル

50

ブの開口時間を 0.8 分、B 液の開口時間を 0.2 分とする事で作成可能である。しかし、この条件では A 液と B 液は完全には混合されずに、層となって送液される恐れがある。これを解決する方法として、単位時間に区切ってその中で A 液および B 液のバルブの開口を繰り返すことにより、混合比率をより正確（均一）に出来る。つまり上述の例で言えば、A 液の開口を 0.08 分、B 液の開口を 0.02 分を行なう動作を 10 回繰り返す事によって、より正確（均一）な混合比率で行なうことが出来る。この単位時間は、より短いほうが混合溶液の均一性は向上する事になる。実際に単位時間を設定する場合は、使用するバルブ制御の性能および使用溶液の混合のし易さに依存するものである。

【0043】

上記のように、調整された混合溶液をグラジェントとなるようにクロマトグラフィーシステムに送液する低圧グラジェント方法として下記の 2 種類がある。

1. 低圧グラジェント方法 1：ループ内単一組成ステップ

この方法は、低圧グラジェント用基本構造図 1 に示したループ 5 1、ループ 5 2 から交互に単一組成の溶液を順次送液する事により、ステップグラジェントを形成する方法である。

つまり、ステップ毎に送出されるループが切り換わりながら、グラジェントを形成する。例として、A 液：B 液が 100%：0% から 0%：100% までを 10 ステップで行なうとする。

【0044】

(1) システムの平衡化のために、初期組成である A 液：B 液 = 100%：0% を送液する。グラジェントバルブ 700 は、A 液のみが開口（連通）され、基本的な連続送液動作が行なわれる。

(2) グラジェントの開始

1) ポンプユニット 2 が上死点に達すると、バルブ 5 の切り換えと同時にポンプユニット 1 から 100%：0% 溶液が送液され始める。同時に、ポンプユニット 2 はグラジェントバルブ 700 を介して、混合比 90%：10% の溶液がループ 5 2 内に充填され、予備加圧される。

2) ポンプユニット 1 による初期組成溶液の設定時間分の送液が完了した段階で、バルブ 5 の切り換えと同時にポンプユニット 2 によるループ 5 2 内の溶液（90%：10%）の送液が開始される。

【0045】

3) ポンプユニット 1 のシリンダ及びループ 5 1 内には、設定時間で送出されなかった残存溶液が存在するため、吸入バルブ 6 のポート e を介して排出する。（ポンプユニット 2 は送液中）

4) 次に、次の組成の溶液をグラジェントバルブ 700 を介してループ 5 1 に充填し、予備加圧を行なう。（ポンプユニット 2 は送液中）

5) ポンプユニット 2 による設定時間分の送液が完了すると共に、バルブ 5 の切り換えと同時に、ポンプユニット 1 の送液が開始される。

6) 以降、2) からの繰り返し（低圧グラジェントバルブによる組成調整は変化する）

【0046】

上記の設定を表にすると、以下のようになる。

以下、本発明装置一実施例のポンプ動作を表にして示す。

多方バルブ 5 のバルブポジションは、以下に示すように略する。

バルブポジション「1」...ポート A, B, C, D, E, F, G, H が連通状態

バルブポジション「2」...ポート B, C, D, E, F, G, H, A が連通状態

【表 1】

状態	ループ 51	多方向バルブ 5 ポジション	吸入バルブ 6 ポジション	ループ 52	グラジエント バルブ 700	備考
1	初期組成溶液（100%：0%）の連続送液による初期平衡化					
2	停止 (100%:0%)	「2」	a - d	吐出 (100%:0%)	A : 100% B : 0%	ポンプユニット1 → システム圧到達後停止 ポンプユニット2 → システムへ
3	吐出 (100%:0%)	「1」	a - e	排出 (100%:0%)	A : 100% B : 0%	ポンプユニット1 → システムへ ポンプユニット2 → 残存溶液排出
4	吐出 (100%:0%)	「1」	a - c	吸引 (90%:10%)	A : 90% B : 10%	ポンプユニット1 → システムへ ポンプユニット2 = 溶液充填
5	吐出 (100%:0%)	「1」	a - d	加圧 (90%:10%)	A : 90% B : 10%	ポンプユニット1 → システムへ ポンプユニット2 = 予備加圧
6	吐出 (100%:0%)	「1」	a - d	停止 (90%:10%)	A : 90% B : 10%	ポンプユニット1 → システムへ ポンプユニット2 = システム圧到達後停止
7	排出 (100%:0%)	「2」	a - e	吐出 (90%:10%)	A : 90% B : 10%	ポンプユニット1 → 残存溶液排出 ポンプユニット2 → システムへ
8	吸引 (80%:20%)	「2」	a - c	吐出 (90%:10%)	A : 80% B : 20%	ポンプユニット1 = 溶液充填 ポンプユニット2 → システムへ
9	加圧 (80%:20%)	「2」	a - d	吐出 (90%:10%)	A : 80% B : 20%	ポンプユニット1 = 予備加圧 ポンプユニット2 → システムへ
10	停止 (80%:20%)	「2」	a - d	吐出 (90%:10%)	A : 80% B : 20%	ポンプユニット1 = システム圧到達後停止 ポンプユニット2 → システムへ
11	以降 状態 3 へ 但し、グラジエントバルブ 700 における混合比率は変化する。					

【0047】

低圧グラジエント方式の説明に於いては、説明の便宜上、10%刻みのステップグラジエントを例として用いたが、ステップ間の混合比率推移および混合比率毎の継続時間を単位時間当たり極限的に細分割する事によって、リニアグラジエントと同様のグラジエントを形成できる。本方法では、ステップ保持時間内に、「残存溶液の排出」「溶液の吸引」「予備加圧」の3行程を行なう必要があるため、ステップ数の設定はこれらの行程のスピードに依存する。

【0048】

2. 低圧グラジエント方法2：ループ内グラジエント形成

この方法は、ポンプユニットの吸引時にループ内に一定範囲のグラジエント（複数のステップ）を形成させ、それを順次送液し続ける事により、全体としてグラジエントを形成させる方法である。

基本的な動作は、上記の低圧グラジエント方法1と同様であるが、方法1がループ内に充填する送液が単一組成であったのに対して、方法2（ループ内グラジエント法）に於いては、ループ内に溶液を吸引する際に低圧グラジエントバルブ700の電磁弁の開口時間比率を経時的に変化させる事によって、ループ内にグラジエントを形成させた溶液が充填される。

【0049】

このようにポンプユニットは基本送液動作を行ないながら、グラジエントバルブ700の開口時間比率を経時的に変化するように調整する事により、システムにグラジエント溶液を送液する事が可能となる。

実際は、グラジエントバルブ700は、ステップ状の溶液混合しか行えないため、ルー

10

20

30

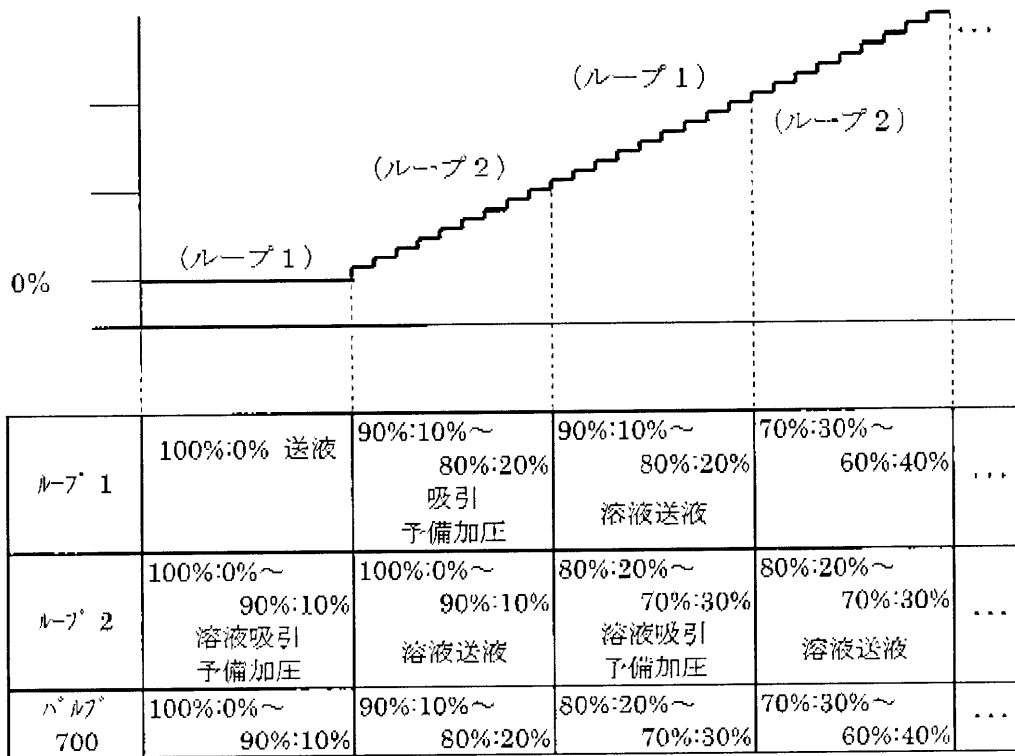
40

50

プ内に充填されるグラジエント溶液も厳密にはステップ状である。

【 0 0 5 0 】

【表 2】



【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 1 】

【図 1】本発明一実施例概略説明図

【図 2】本発明他実施例概略説明図

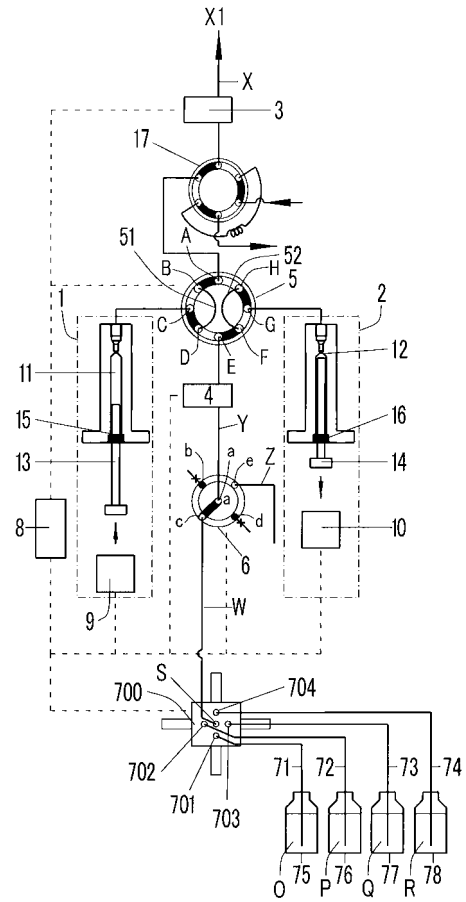
【符号の説明】

【 0 0 5 2 】

- 1 ポンプユニット
- 2 ポンプユニット
- 3 システム圧力センサー
- 4 内部圧力センサー
- 5 多方バルブ
- 6 吸入バルブ
- 8 制御部
- 9 リニアアクチュエーター
- 10 リニアアクチュエーター
- 11 ポンプチャンバー
- 12 ポンプチャンバー
- 13 プランジャー
- 14 プランジャー
- 15 ポンプシール
- 16 ポンプシール
- 17 試料導入ユニット
- 51 ループ
- 52 ループ
- 71 インレット
- 72 インレット

7 3	インレット	
7 4	インレット	
7 5	溶液貯蔵槽	
7 6	溶液貯蔵槽	
7 7	溶液貯蔵槽	
7 8	溶液貯蔵槽	
7 0 0	グラジエントバルブ	
7 0 1	電磁弁	
7 0 2	電磁弁	
7 0 3	電磁弁	10
7 0 4	電磁弁	
A	ポート	
B	ポート	
C	ポート	
D	ポート	
E	ポート	
F	ポート	
G	ポート	
H	ポート	
Q	溶液混合具	20
U	流路	
W	溶液流路	
X	供給流路	
X 1	分析システム	
Y	吸入流路	
Z	排出流路	
a	ポート	
b	ポート	
c	ポート	
d	ポート	30
e	ポート	

【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G 0 1 N 30/32 Z
G 0 1 N 30/26 E
G 0 1 N 30/26 Z

(72)発明者 宇津 秀之
埼玉県入間市狭山が原2 3 7 - 2 ジーエルサイエンス株式会社総合技術センター内

審査官 宮澤 浩

(56)参考文献 特開2 0 0 3 - 9 8 1 6 6 (J P , A)
特開2 0 0 4 - 6 1 1 1 9 (J P , A)
特開平 7 - 2 8 0 7 8 9 (J P , A)
特開平 7 - 7 7 5 2 1 (J P , A)
特開平 7 - 7 2 1 3 0 (J P , A)
特開2 0 0 5 - 3 5 1 7 1 7 (J P , A)
特開平 2 - 2 3 8 3 5 8 (J P , A)
特開2 0 0 3 - 1 8 5 6 4 6 (J P , A)
特開2 0 0 5 - 1 4 0 6 5 9 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
G 0 1 N 3 0 / 3 4
G 0 1 N 3 0 / 2 6
G 0 1 N 3 0 / 3 2