

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 8 月 11 日 (11.08.2005)

PCT

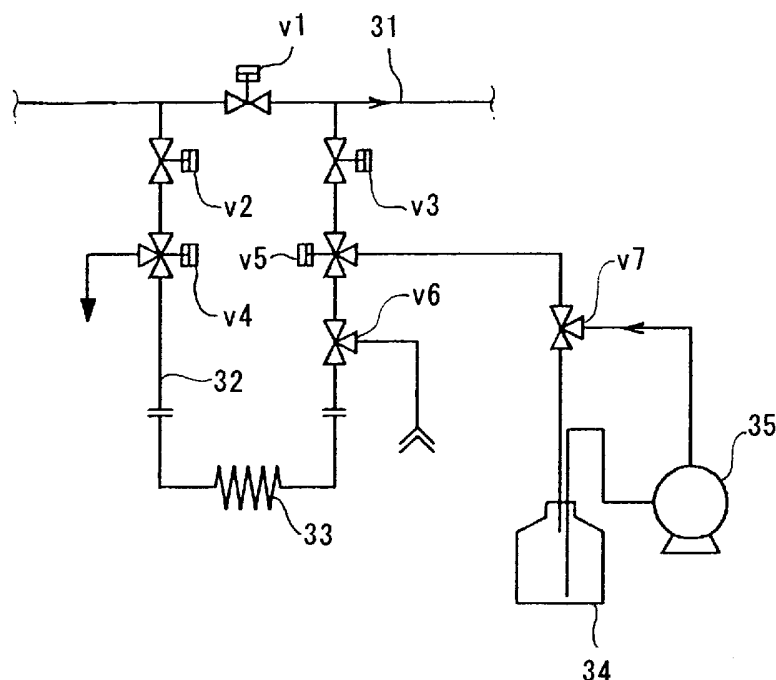
(10) 国際公開番号
WO 2005/073710 A1

- (51) 国際特許分類⁷: G01N 30/22, 30/02, 30/20, 30/26, 30/88 (MATABE, Akihiro) [JP/JP]; 〒1140024 東京都北区西ヶ原 1-2 7-3-3 0 7 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019106 (74) 代理人: 川口 嘉之, 外(KAWAGUCHI, Yoshiyuki et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋 3 丁目 4 番 1 0 号 アクロポリス 2 1 ビル 6 階 Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2004 年 12 月 21 日 (21.12.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願 2004-005658 2004 年 1 月 13 日 (13.01.2004) JP (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ダイセル化学工業株式会社 (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5900905 大阪府堺市鉄砲町 1 番地 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および (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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 亦部 章弘

[続葉有]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR INJECTING SAMPLE

(54) 発明の名称: 試料を注入するための方法及び装置



(57) Abstract: In a chromatography using a pressurized mobile phase, the mobile phase flowing through a feed pipe (31) is introduced into one end of a bypass pipe (32) where a sample is sealed through a two-way valve (v2), a two-way valve (v3) is opened and a two-way valve (v1) is closed when the sample is pressurized by the introduction of the mobile phase, all the pressurized sample is thereby injected into the feed pipe (31), and further the pressure variation of the mobile phase in the feed pipe is suppressed when the sample is injected.

[続葉有]



BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受理の際には再公開される。

(57) 要約: 本発明では、加圧されている移動相を用いるクロマトグラフィーにおいて、供給管31を流れる移動相を、試料が封入されているバイパス管32の一端から二方弁v2を介して導入し、移動相の導入によって試料が加圧されたら二方弁v3を開いて二方弁v1を閉じることにより、加圧された試料が供給管31に全て注入され、さらに試料の注入時における供給管での移動相の圧力変動が抑制される。

明 細 書

試料を注入するための方法及び装置

技術分野

- [0001] 本発明は、高速液体クロマトグラフィーや超臨界流体クロマトグラフィー等の、加圧されている移動相に試料を注入して試料中の所望の物質をカラムで分離する方法に適用される、試料を注入するための方法及び装置に関する。

背景技術

- [0002] 試料中の所望の物質を分離する方法としては、高速液体クロマトグラフィーや超臨界流体クロマトグラフィー等の種々のクロマトグラフィーが従来より知られている。このようなクロマトグラフィーは、加圧された条件下で通常行われるので、このようなクロマトグラフィーでは、加圧されている移動相に試料が注入される。
- [0003] 前述したクロマトグラフィーでは、移動相の圧力の変動がカラムでの分離効率に大きく影響する。このため、試料の注入時における圧力変動を抑制するための技術が従来より提案されている。
- [0004] このような技術としては、超臨界流体クロマトグラフィーにおいて、超臨界流体ポンプによってカラムに供給される超臨界流体の背圧に抗してサンプルループに試料を試料ポンプによって供給することにより、超臨界流体と同じ圧力までサンプルループ中の試料の圧力を高め、その後に超臨界流体ポンプからカラムへの超臨界流体の流路にサンプルループを接続し、サンプルループ中の試料を前記超臨界流体によってカラムに送る技術が知られている(例えば、特開平5-307026号公報参照。)
- [0005] 前述した技術は、圧力変動を起こすことなく正確な量の試料を断続的にカラムに送り込む上で優れているが、サンプルループの試料の圧力を高めるために、試料のカラムへの流路とは別の流路に試料を導入して超臨界流体の背圧を伝達するため、カラムには供給されない余分な試料が必要となり、試料のロスが生じる。
- [0006] また、前述した技術では、試料ポンプによってカラムに試料を供給することから、カラムに向けて送液可能な複数台のポンプが必要となり、クロマト装置の構成の複雑化や装置の操作の複雑化を伴う。

[0007] 前述した問題点は、クロマト装置のスケールアップやクロマト装置の連続運転を行ってクロマト装置での分離によって所望の物質を生産する場合に、その生産性に影響を及ぼす。このように、前述した技術には、クロマトグラフィーによって前記所望の物質を工業的に生産する観点では、検討の余地が残されている。

発明の開示

[0008] 本発明は、加圧されている移動相を用いるクロマトグラフィーにおいて、試料の無駄が生じず、かつ簡単な構成で試料の注入時における圧力変動を抑制することを課題とする。

[0009] 本発明では、加圧されている移動相への試料の注入に際して、試料を封入した管に加圧されている移動相を導入し、この導入された移動相によって試料を加圧し、その後、移動相ごと試料をカラムに供給する。

[0010] すなわち本発明は、加圧されている移動相をカラムに通して移動相中の試料に含まれる所望の物質を分離するにあたり、所望の物質を含有する試料を移動相に注入する方法において、移動相をカラムに供給する供給管に両端が接続されているバイパス管へ試料を封入する工程と、バイパス管の一端を供給管に対して開放し、供給管からバイパス管に移動相を導入してバイパス管に封入された試料を加圧する工程と、バイパス管の他端を供給管に対して開放し、加圧された試料を供給管に注入する工程と、を含む方法(以下、「注入方法」ともいう)である。

[0011] また本発明は、加圧されている移動相をカラムに通して移動相中の試料に含まれる所望の物質を分離するにあたり、所望の物質を含有する前記試料の移動相への注入に用いられる装置において、移動相を前記カラムに供給する供給管と、供給管によって形成される移動相の流路を開閉する第一の流路開閉装置と、第一の流路開閉装置よりも上流側及び下流側の供給管に両端が接続されているバイパス管と、バイパス管によって形成される移動相の流路を開閉する第二及び第三の流路開閉装置と、第二及び第三の流路開閉装置の間のバイパス管に試料を供給する試料供給装置と、第一から第三の流路開閉装置を制御する制御装置と、を有し、制御装置は、第二の流路開閉装置を制御してバイパス管の一端を供給管に対して開放し、バイパス管内が加圧された後に、第三の流路開閉装置を制御して供給管に対してバイパス

管の他端を開放し、さらに供給管によって形成される移動相の流路を閉じる方向に第一の流路開閉装置を制御する、装置(以下、「注入装置」ともいう)である。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]本発明の一実施の形態の注入装置の構成を示す図である。

[図2]本発明の注入装置が用いられる超臨界流体クロマト分取装置の一例の構成を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 本発明の試料の注入方法は、移動相をカラムに供給する供給管に両端が接続されているバイパス管へ試料を封入する工程と、バイパス管の一端を供給管に対して開放し、供給管からバイパス管に移動相を導入してバイパス管に封入された試料を加圧する工程と、バイパス管の他端を供給管に対して開放し、加圧された試料を供給管に注入する工程と、を含む。

[0014] 前記試料を封入する工程では、前記供給管に対して両端が閉じられているバイパス管に前記試料を供給する。バイパス管の封鎖は、バイパス管の二箇所以上に設けられている玉形弁やシリンダ弁等の通常用いられる流路開閉装置によって行うことができる。試料の供給は、ポンプや注射器等を用いて所望の量の試料を供給することによって行うことができる。前記試料を封入する工程では、バイパス管そのものに試料を封入しても良いが、バイパス管に設けられているサンプルループ等の試料収容部に試料を封入することが、試料を供給管に定量的に注入する上で、また一度に大量の試料を供給管に注入する上で好ましい。

[0015] 前記試料を加圧する工程では、バイパス管の一端を供給管に対して開放し、供給管から移動相を導入する。これにより、バイパス管内の試料が移動相の圧力まで加圧される。バイパス管の一端の開放は、前述した流路開閉装置によって行うことができる。移動相の加圧は、供給管における圧力の測定値とバイパス管における圧力の測定値とに基づいて、又は移動相による試料の加圧が十分な時間行われるように設定されたタイムテーブルにしたがって、前記流路開閉装置を制御することによって行うことができる。この工程で開放されるバイパス管の一端は、供給管における移動相の流れ方向において、上流側の一端であっても良いし、下流側の一端であっても良い。

- [0016] 前記試料を供給管に注入する工程では、さらにバイパス管の他端を供給管に対して開放し、バイパス管において一方の方向に移動相を流す。これにより、バイパス管中の試料が供給管に注入される。バイパス管の他端の開放は、やはり前述した流路開閉装置によって行うことができる。この工程で開放されるバイパス管の他端は、前記試料を加圧する工程で開放したバイパス管の端部とは逆の端部であれば良い。すなわち、供給管における移動相の流れ方向において、下流側の一端であっても良いし、上流側の一端であっても良い。試料の供給管への注入は、供給管における移動相の流れ方向の上流側から下流側に向けて、バイパス管に移動相を流すことにより行うことができる。バイパス管を流れる移動相の向きや流量の調整は、バイパス管と並列する供給管における前記流路開閉装置の開度によって行うことができる。
- [0017] なお、本発明において、前記流路開閉装置による移動相等の流路の開閉は、供給管やバイパス管における移動相の圧力の変動を抑制するように行われる。例えば、供給管における移動相の圧力の変動が生じないようなゆっくりとした速度で前記流路開閉装置による流路の開閉が行われる。
- [0018] 本発明の注入方法では、前述した工程以外の他の工程をさらに含んでも良い。このような他の工程としては、例えば試料を供給管に注入した後に両端が閉じられたバイパス管内の圧力を逃がす工程等が挙げられる。
- [0019] 前述した本発明の注入方法は、以下に説明する本発明の注入装置を用いて行うことができる。
- [0020] 本発明の注入装置は、移動相をカラムに供給する供給管と、供給管によって形成される移動相の流路を開閉する第一の流路開閉装置と、第一の流路開閉装置よりも上流側及び下流側の前記供給管に両端が接続されているバイパス管と、バイパス管によって形成される移動相の流路を開閉する第二及び第三の流路開閉装置と、第二及び第三の流路開閉装置の間のバイパス管に試料を供給する試料供給装置と、第一から第三の流路開閉装置を制御する制御装置とを有する。
- [0021] 前記供給管は、移動相をカラムに供給する管である。前記供給管には、前述した高速液体クロマトグラフィーや超臨界流体クロマトグラフィーにおいて、加圧されている移動相をカラムに供給するために用いられる通常の管を用いることができる。

- [0022] 前記第一から第三の流路開閉装置は、流体の流路を形成するための管を開閉することが可能な装置であれば特に限定されない。このような流路開閉装置には、例えばシリンダ弁や玉型弁等の、管を流れる流体の流路を開閉することができる公知の弁を用いることができる。
- [0023] 前記第一の流路開閉装置は、前記供給管によって形成される移動相の流路を開閉する装置であれば、その設置数は特に限定されず、単数でも良いし複数でも良い。
- [0024] 前記バイパス管は、前記供給管における移動相の流れ方向において、前記供給管の前記第一の流路開閉装置よりも上流側と下流側とを接続する管である。前記バイパス管にも前記供給管と同様の管を用いることができる。
- [0025] 前記第二及び第三の流路開閉装置は、バイパス管における試料や移動相の流路を開閉するための装置である。第二及び第三の流路開閉装置の両方を前記供給管に対して閉じれば、これらの間のバイパス管に試料を封入することができ、第二の流路開閉装置を前記供給管に対して開放すれば、導入される移動相によって試料を加圧することができ、第二及び第三の流路開閉装置を前記供給管に対して開放すれば、加圧された試料をバイパス管から供給管へ注入することが可能な状態となる。前記第二及び第三の流路開閉装置の位置関係は特に限定されない。供給管における移動相の流れ方向において、いずれがより上流側に配置されていても良い。前記第二及び第三の流路開閉装置の設置数は特に限定されず、それぞれ単数でも良いし複数でも良い。
- [0026] 前記試料供給装置は、第二及び第三の流路開閉装置の間のバイパス管に試料を供給することができる装置であれば特に限定されない。このような装置は、試料を収容している試料容器と、試料容器と前記バイパス管とを接続する試料供給管と、前記試料供給管における試料の流路を開閉することができる弁と、前記試料容器から前記バイパス管に試料を送る送液装置とによって構成することができる。前記送液装置としては、例えば試料容器から前記バイパス管に試料を送るためのポンプや、前記バイパス管を減圧させて試料容器から試料を吸い上げるための真空ポンプ等が挙げられる。

- [0027] 前記制御装置は、試料の注入時における前記供給管及び前記バイパス管での圧力の変動を抑制するための装置であり、前記第二の流路開閉装置を制御して前記バイパス管の一端を前記供給管に対して開放し、バイパス管内が加圧された後に、前記第三の流路開閉装置を制御して供給管に対してバイパス管の他端を開放し、さらに供給管によって形成される移動相の流路を閉じる方向に前記第一の流路開閉装置を制御する装置である。制御装置によるこのような制御により、試料は、移動相によって加圧され、供給管における移動相の流れ方向において、バイパス管の上流側の一端から導入される移動相によって、バイパス管の下流側の他端から供給管に注入される。
- [0028] なお、前記制御装置は、供給管における移動相の圧力の変動を抑制することができる適当な速度で前記第一から第三の流路開閉装置が稼働するように、前記第一から第三の流路開閉装置を制御することが好ましい。
- [0029] 前記バイパス管の一端を開放する制御では、前記制御装置は、第二及び第三の流路開閉装置の間のバイパス管に試料が封入された後に、第二の流路開閉装置を、バイパス管の一端が供給管に対して開かれるように制御する。第二の流路開閉装置が例えば複数の弁で構成される場合では、前記制御装置は、これらを同時に制御しても良いし、個別に制御しても良い。
- [0030] 前記バイパス管の他端を開放する制御では、前記制御装置は、バイパス管に導入された移動相によって前記試料が加圧された後に、第三の流路開閉装置を、バイパス管の他端が供給管に対して開かれるように制御する。第三の流路開閉装置が例えば複数の弁で構成される場合では、前記制御装置は、これらを同時に制御しても良いし、個別に制御しても良い。
- [0031] 前記供給管によって形成される移動相の流路の閉じる方向への制御では、前記制御装置は、供給管からバイパス管を通して再び供給管に流れる移動相の流れを形成するように、第一の流路開閉装置によって供給管の管路を閉じるか、又は管路を狭めるように制御する。第一の流路開閉装置が例えば複数の弁で構成される場合では、前記制御装置は、これらを同時に制御しても良いし、個々に制御しても良い。
- [0032] 前記制御装置による流路開閉装置の制御は、例えば予め定められた順序にしたが

って制御の各段階を逐次進めていくシーケンス制御によって行うことができる。シーケンス制御では、例えば供給管やバイパス管に設けられた圧力計の検出結果等の実測値に基づいて次の段階の制御に進んでも良いし、試料が移動相によって加圧されるのに十分な待機時間や、流路開閉装置での流路の開閉による移動相の圧力の変動を防止できる稼動時間等の所定の時間についての設定値に基づいて次の段階の制御に進んでも良い。

- [0033] また、本発明の注入装置は、第二及び第三の流路開閉装置の間のバイパス管に、試料供給装置から供給される試料を収容する試料収容部をさらに有することが、供給管への試料の定量的な注入や、試料の大量注入等の観点から好ましい。このような試料収容部には、例えば前述したクロマトグラフィーで通常用いられるサンプルループを用いることができる。
- [0034] また、本発明の注入装置は、前述した装置等以外にも他の構成要素を有していても良い。このような他の構成要素としては、例えば第二及び第三の流路開閉装置の間のバイパス管や前記試料収容部中の移動相や試料を外部に排出するための三方弁等が挙げられる。
- [0035] 本発明は、加圧されている移動相に試料を注入する技術に広く用いることができる。このような技術としては、前述したように、例えば高速液体クロマトグラフィーや超臨界流体クロマトグラフィー等が挙げられる。
- [0036] このようなクロマトグラフィーにおけるカラムには、公知の種々のカラムを用いることができる。このようなカラムとしては、例えばシリカ等の粒子を担体としてこれに分離剤を担持した粒子充填型カラムや、円柱状のシリカ等の多孔質連続体を担体としてこれに分離剤を担持した一体型カラム等が挙げられる。
- [0037] 前記カラムにおいて前記担体に担持される分離剤には、試料中から分離しようとする所望の物質の種類に応じた適当な分離剤を用いることができる。このような分離剤としては、試料中の所望の物質の構造等にもよるが、例えば試料中の光学異性体を分離する場合では、光学異性体分離能を有する多糖誘導体等が挙げられる。
- [0038] 本発明で用いられる移動相は、本発明が適用される技術に応じて適宜選択される。このような移動相としては、有機溶媒、超臨界流体、複数種の有機溶媒の混合溶媒

、有機溶媒と水又は超臨界流体と有機溶媒等との混合溶媒等が挙げられる。前記超臨界流体としては、例えば二酸化炭素、アンモニア、二酸化イオウ、ハロゲン化水素、亜酸化窒素、硫化水素、メタン、エタン、プロパン、ブタン、エチレン、プロピレン、ハロゲン化炭化水素、水等のガスに、臨界圧力以上の圧力及び／又は臨界温度以上の温度をかけてなる流体が挙げられる。

[0039] 特に本発明は、移動相の高拡散性や低粘性等の流体特性により、試料から分離される物質の高生産性が期待される超臨界流体クロマトグラフィーに適用することが好ましい。また、本発明は、高い分離効率や分離精度が要求される光学異性体の混合物からの光学異性体の分離、例えばラセミ体からの光学異性体の分割等、に適用することが好ましい。

[0040] また、本発明では、試料の注入量が多くなるほど、試料の注入時における圧力変動を抑制する効果がより顕著となる。したがって、分離が良好で大量の試料を一回に注入できる場合や、分離対象物の溶媒への溶解度が低くて一回に大量の試料溶液を注入したい場合等、一回に注入される試料の量が多い前記クロマトグラフィーに本発明を適用することが好ましい。このように、本発明は、前述したクロマトグラフィーを用いた分離による物質の工業的な生産や、前述したクロマトグラフィーを用いた分析に広く用いることができる。

[0041] 以下、本発明を図面に基づいて説明する。図2に本発明の一実施の形態における注入装置を有する超臨界流体クロマト分取装置を示す。

[0042] 前記超臨界流体クロマト分取装置は、図2に示すように、高圧の二酸化炭素が充填されているガス供給装置としてのボンベ1と、高圧の二酸化炭素を冷却して液化するための熱交換器2と、熱交換器2で生成した二酸化炭素の液化ガスを送液するためのポンプ3と、ポンプ3で送られる液化ガスに溶媒タンク4から供給される溶媒を供給するためのポンプ5と、前記液化ガスと前記溶媒との混合溶媒を加熱して前記液化ガスを超臨界流体にするための熱交換器6と、生成した超臨界流体と前記溶媒との混合物である移動相に試料を注入するための注入装置7と、注入された試料中の所望の物質を分離するためのカラム8と、カラム8を通った移動相中の物質を検出する検出器9と、ポンプ3から検出器9までの系内の圧力を所定の圧力に保つための圧力調

整装置である背圧弁10と、背圧弁10を通過した移動相を気液分離するための複数の気液分離装置11と、気液分離させた液を収容する槽12と、気液分離させたガスからさらに液体を除去するための精製装置13と、精製装置13でガスから除去された液を収容する槽14とを有する。

[0043] ポンベ1、熱交換器2、ポンプ3、熱交換器6、注入装置7、カラム8、検出器9、及び背圧弁10は、管で直列に接続されている。気液分離装置11は、背圧弁10及び精製装置13に対して並列に管で接続されている。一方で、溶媒タンク4とポンプ5とは管で接続されており、ポンプ5は、ポンプ3と熱交換器6とを接続する管に、管で接続されている。各気液分離装置11と各槽12、及び精製装置13と槽14も、それぞれ管で接続されている。以下、熱交換器6から注入装置7を介してカラム8に接続される管を、特に「供給管」ともいう。

[0044] ポンベ1と熱交換器2との間には、ポンベ1から所定の圧力で二酸化炭素を放出する圧力調整弁16が設けられている。熱交換器2とポンプ3との間には、熱交換器2で生成した液化ガスを受けるバッファタンク18が設けられている。また、カラム8は、カラム8内を所定の温度に調整するためのカラムオープン19に収容されている。

[0045] 背圧弁10と各気液分離装置11との間には、背圧弁10からの移動相の供給先を選択できるように、それぞれの気液分離装置11に対応してバルブ20が設けられている。各気液分離装置11と精製装置13との間には、精製装置13側から各気液分離装置11へのガスの逆流を防止するための逆止弁21が、それぞれの気液分離装置11に対応して設けられている。

[0046] ポンプ3及び5は定量的に送液できるポンプである。背圧弁10は、カラム8側、すなわちポンプ3及び5から背圧弁10まで(一次側の系)、の圧力を一定の圧力(例えば20MPa)に維持する弁である。

[0047] 注入装置7は、図1に示すように、熱交換器6からカラム8に移動相を供給する供給管31と、供給管31によって形成される移動相の流路を開閉する第一の流路開閉装置としての二方弁v1と、二方弁v1よりも上流側及び下流側の供給管31に両端が接続されているバイパス管32と、バイパス管32によって形成される移動相の流路を開閉する第二及び第三の流路開閉装置としての二方弁v2及びv3と、二方弁v2及びv

3の間のバイパス管32に設けられている試料収容部としてのサンプルループ33と、二方弁v2とサンプルループ33との間のバイパス管32に設けられている三方弁v4と、サンプルループ33と二方弁v3との間のバイパス管32に設けられている三方弁v5と、これらの弁の開閉を制御する制御装置(図示せず)とを有する。

[0048] 三方弁v4は、二方弁v2へのバイパス管32、サンプルループ33へのバイパス管32、及び装置外に通じる管のそれぞれを任意に接続可能な弁である。三方弁v5は、サンプルループ33へのバイパス管32、二方弁v3へのバイパス管32、及びポンプ35及び試料容器34に通じる試料供給管のそれぞれを任意に接続可能な弁である。

[0049] サンプルループ33と三方弁v5との間のバイパス管32には、三方弁v6が設けられている。三方弁v6は、サンプルループ33へのバイパス管32、三方弁v5へのバイパス管32、及び先端に試料供給用のポートが設けられている管のそれぞれを任意に接続可能な弁である。三方弁v6は、シリンジのような所定量の試料を注入できる装置を前記ポートに接続し、試料容器34以外からのサンプルループ33への試料の供給を可能にするためのものである。

[0050] ポンプ35と三方弁v5との間の前記試料供給管には、三方弁v7が設けられている。三方弁v7は、ポンプ35への試料供給管、三方弁v5への試料供給管、及び試料容器34への還液用の管のそれぞれを任意に接続可能な弁である。通常は、三方弁v7は、ポンプ35への試料供給管と三方弁v5への試料供給管とを接続している。

[0051] 本実施の形態では、試料容器34、ポンプ35、前記試料供給管、三方弁v5、三方弁v7、及び前記還液用の管によって試料供給装置が構成されている。また、本実施の形態では、前述した二方弁及び三方弁はそれぞれ自動弁であり、前記制御装置は、これらの弁の制御を行う装置であり、前述した二方弁の開閉や三方弁の切り替えの他に、検出器9での検出結果に応じたバルブ20の開閉をさらに制御する装置とする。

[0052] また、前記超臨界流体クロマト分取装置では、図示しないが、これらのほかにも、バルブ、逆止弁、安全弁等の弁や、圧力計、温度計、流量計等の各種検出装置、ヒータやブラインチラー、アキュムレータ等の周辺機器が適所に設けられている。

[0053] 以下に、前記超臨界流体クロマト分取装置の運転状態を説明する。まず、前記超

臨界流体分取クロマト装置における移動相の生成から所望の物質の分離までの流れを説明し、その後に注入装置7による試料の注入について説明する。

- [0054] 前記超臨界流体クロマト分取装置において、圧力調整弁16を調整すると、所定の圧力(例えば4MPa)でポンプ1から二酸化炭素が熱交換器2に供給される。二酸化炭素は、熱交換器2において冷却されて液化する。
- [0055] 熱交換器2で生成した二酸化炭素の液化ガスは、バッファタンク18に收容され、ポンプ3によって熱交換器6に供給される。熱交換器6に供給される液化ガスには、溶媒タンク4からポンプ5によって送られてきた低級アルコール等の有機溶媒が供給され、前記液化ガスと前記有機溶媒とが混合し、この混合溶媒が熱交換器6に供給される。
- [0056] 熱交換器6では、前記混合溶媒が加熱され、混合溶媒中の液化ガスが超臨界流体となる。また、この超臨界流体と前記溶媒とが混合してなる移動相は、カラムオープン19で設定されているカラム8の温度(例えば40℃)に調整される。温度が調整された移動相には、注入装置7から、分離対象物の溶液が試料として注入される。
- [0057] 注入装置7から注入された試料はカラム8に送られ、試料中に含まれる種々の物質は、カラム8の通過に伴って分けられる。
- [0058] カラム8を通過した移動相中の物質は検出器9によって検出される。検出器9を通過した移動相は背圧弁10に送られる。移動相が背圧弁10を通過することによって移動相の圧力は低減する。一方で、前記制御装置は、検出器9での検出結果に応じて所定のバルブ20を開き、その他のバルブ20を閉じる。したがって、背圧弁10を通過した移動相は、所定の気液分離装置11に供給される。
- [0059] 気液分離装置11では、供給された移動相を気液分離し、超臨界流体を構成していた二酸化炭素の多くは気相として移動相から放出され、所望の物質を含有する有機溶媒が液相として槽12に收容される。槽12に收容された有機溶媒を解圧し、又はさらに減圧濃縮することにより、前記所望の物質が取り出される。
- [0060] 移動相から放出された二酸化炭素のガスは、精製装置13に送られる。精製装置13では、例えば気液分離装置11と同様に、供給された二酸化炭素ガスを気液分離する。これにより二酸化炭素ガスと二酸化炭素ガス中の少量の有機溶媒とが分離される。

。二酸化炭素ガスは例えば外気に放出され、分離した有機溶媒は槽14に収容される。

[0061] 以後、検出器9で検出される物質に応じてバルブ20の開閉が適宜行われ、試料中の所望の物質が取り分けられる。なお、精製装置13から気液分離装置11へのガスの逆流や、他の気液分離装置11からの気液分離装置11へのガスの流入は、逆止弁21によって防止される。

[0062] 次に、注入装置7による試料の注入を説明する。試料を注入する前では、二方弁v1は開いており、二方弁v2、v3は閉じている。また、三方弁v4は、二方弁v2とサンプルループ33とを接続しており、三方弁v5は、サンプルループ33と二方弁v3とを接続しており、三方弁v6は、サンプルループ33と三方弁v5とを接続しており、三方弁v7は、ポンプ35と三方弁v5とを接続している。この状態で、供給管31には移動相が流れている。

[0063] また、前記制御装置は、供給管31における移動相の圧力の低下を防止するために、二方弁v1からv3のそれぞれの開閉を、ストローク時間(全閉から全開又は全開から全閉までの所要時間)を0.01〜60秒、好ましくは0.01〜10秒、さらに好ましくは0.05〜5秒とする速度で制御するように設定されている。

[0064] まず、前記制御装置は、サンプルループ33に試料を封入する。前記制御装置は、三方弁v5を制御して、三方弁v7と三方弁v6とを接続する。これにより、試料容器34に収容されている試料は、ポンプ35によってサンプルループ33に供給される。このとき、三方弁v4の制御によって、装置外の系とサンプルループ33とを接続させても良い。この接続によれば、前記試料供給管からサンプルループ33までの管中のガスが、試料の供給時に装置外に排出される。

[0065] サンプルループ33に所定量の試料を供給したら、前記制御装置は、三方弁v5を制御して、三方弁v6と二方弁v3とを接続し、ポンプ35を停止する。このとき、三方弁v7によって、前記試料供給管と前記還液用の管とを接続させても良い。この接続によれば、三方弁v5からポンプ35までの試料供給管における試料が、前記還液用の管を通して試料容器34に戻され、前記試料供給管への試料の封入が防止される。

[0066] サンプルループ33に所定の量の試料を封入したら、前記制御装置は、封入された

試料を加圧する。前記制御装置は、二方弁v2を徐々に開き、供給管31における移動相の圧力を低下を抑制しつつ、供給管31から移動相をサンプルループ33に導入する。このとき、サンプルループ33中の試料は移動相に押し出されるが、二方弁v3は閉じられているので、導入される移動相によって加圧される。供給管31の移動相の圧力は、背圧弁10によって一定に保たれているので、試料は、供給管31の移動相の圧力まで加圧される。

[0067] 移動相の導入によって試料を加圧したら、前記制御装置は、二方弁v3を徐々に開き、二方弁v1を閉じる。なお、この二方弁v3の開放は、二方弁v2を開いてから、導入された移動相によって試料が加圧されるのに十分な時間が経過した後に行われる。この制御により、供給管31からバイパス管32を通して再び供給管31に至る移動相の流れが形成され、この流れによって試料が供給管31に注入される。

[0068] 試料が供給管31に注入されたら、前記制御装置は、二方弁v2及びv3を徐々に閉じ、同時に二方弁v1を徐々に開く。これらの二方弁の開閉により、移動相の流路が、バイパス管32から供給管31に切り替えられる。

[0069] 移動相の流路を切り替えたら、前記制御装置は、三方弁v4を制御して、バイパス管32と前記装置外に通じる管とを接続する。この制御により、二方弁v2から二方弁v3までのバイパス管32及びサンプルループ33に閉じ込められていた、加圧された状態の移動相は装置外に排出される。

[0070] なお、本実施の形態では、試料の供給にポンプ35を用いたが、ポンプ35に代えて、三方弁v4における装置外に通じる管に真空ポンプ等の減圧装置を設け、三方弁v4側から試料容器34の試料を吸い上げることによって、サンプルループ33に試料を供給しても良い。

[0071] また、本実施の形態では、第二及び第三の流路開閉装置として、二方弁v2及びv3を用いたが、三方弁を用いることも可能である。このように、第二及び第三の流路開閉装置のいずれか一方又は両方が、バイパス管32によって形成される移動相の流路を供給管31に対して閉じながらも、第二及び第三の流路開閉装置の間のバイパス管32と他の系とを連通することが可能な装置であると、バイパス管32に封入され加圧された試料中の気泡を除くことが可能となり、試料中の所望の物質の分離効率を

高める上でより一層効果的であり、工業的な生産のように注入する試料の量が多くなるほど特に効果的である。

- [0072] また、本実施の形態では、二方弁v1からv3の開閉速度や、二方弁v2の開放から二方弁v3の開放までの待機時間が予め設定されていたが、供給管31やバイパス管32に圧力計を設け、この圧力計の検出値に基づいて二方弁v1からv3のそれぞれの開閉速度や前記待機時間を前記制御装置に随時決定させても良い。
- [0073] また、本実施の形態では、前記ポートに代えて前記試料供給装置と同様に構成し、異なる試料を交互にサンプルループ33に供給しても良い。このような形態によれば、サンプルループ33に異なる種類の試料を個別に供給しては供給管31に注入してカラムでの分離に供することが可能となり、一本のカラムで複数種の試料から複数種の物質を分取することが可能となる。さらにこのような観点から、前述したバイパス管32等を複数設けても良い。
- [0074] また、図1では、供給管31とバイパス管32との接続部において供給管31によって形成される移動相の流路とバイパス管32によって形成される移動相の流路とが直交するような、供給管31とバイパス管32との接続が示されているが、本実施の形態では、前記接続部において供給管31によって形成される移動相の流路とバイパス管32によって形成される移動相の流路とが直線状に接続するように、供給管31とバイパス管32とを接続しても良い。このような形態によれば、供給管31とバイパス管32との間での流体の流れがより一層円滑になり、バイパス管32から供給管31への前記試料の注入の供給をより円滑に行う上で効果的である。
- [0075] 本実施の形態では、バイパス管32に試料を封入し、バイパス管32の一端から供給管31の移動相を導入して試料を加圧し、加圧された試料をバイパス管32の他端から供給管31に注入することから、試料を注入するための動力として、カラムに移動相を供給するためのポンプ3が利用されるので、簡単な構成で注入装置を構成することができ、また簡単な操作で試料を移動相に注入することができる。また、バイパス管32の試料が残らず供給管31に注入されるので、試料の無駄が生じない。
- [0076] また本実施の形態では、背圧弁10によって一定の圧力に保たれている供給管31の移動相によって試料を加圧することから、供給管31における移動相の圧力まで試

料を加圧することができ、かつこの試料を供給管31の移動相に注入することから、試料の注入時における圧力変動を抑制することができる。

- [0077] また本実施の形態では、装置外に通じる管を三方弁v4によってバイパス管32と接続可能に構成したことから、注入後にバイパス管32に封じられた移動相をバイパス管32から排出することができる。したがって、高圧の系に向けて試料を圧送するような高出力のポンプを用いなくても、サンプルループ33に試料を供給することができる。また、移動相の試料容器34への混入を防止することができる。

産業上の利用の可能性

- [0078] 本発明では、バイパス管に試料を封入し、バイパス管の一端から供給管の移動相を導入して前記試料を加圧し、加圧された試料をバイパス管の他端から供給管に注入することから、バイパス管の一端から導入された移動相が試料とともにバイパス管の他端から供給管に注入されるので試料の無駄が生じない。また、本発明では、バイパス管と、このバイパス管及び供給管における流体の流路を開閉する装置と、バイパス管に試料を供給するための装置とによって簡単に構成することができる。また、本発明では、供給管に加圧されている移動相を試料の加圧に利用することから、試料の注入時における圧力変動を抑制することができる。
- [0079] 本発明では、バイパス管に、試料を封入するための試料収容部を設けると、試料の定量的な注入や、試料の大量注入を行う上でより一層効果的である。
- [0080] また、本発明では、移動相に超臨界流体が含まれる超臨界流体クロマトグラフィーに適用することができ、また光学異性体を分離するクロマトグラフィーに適用することができる。

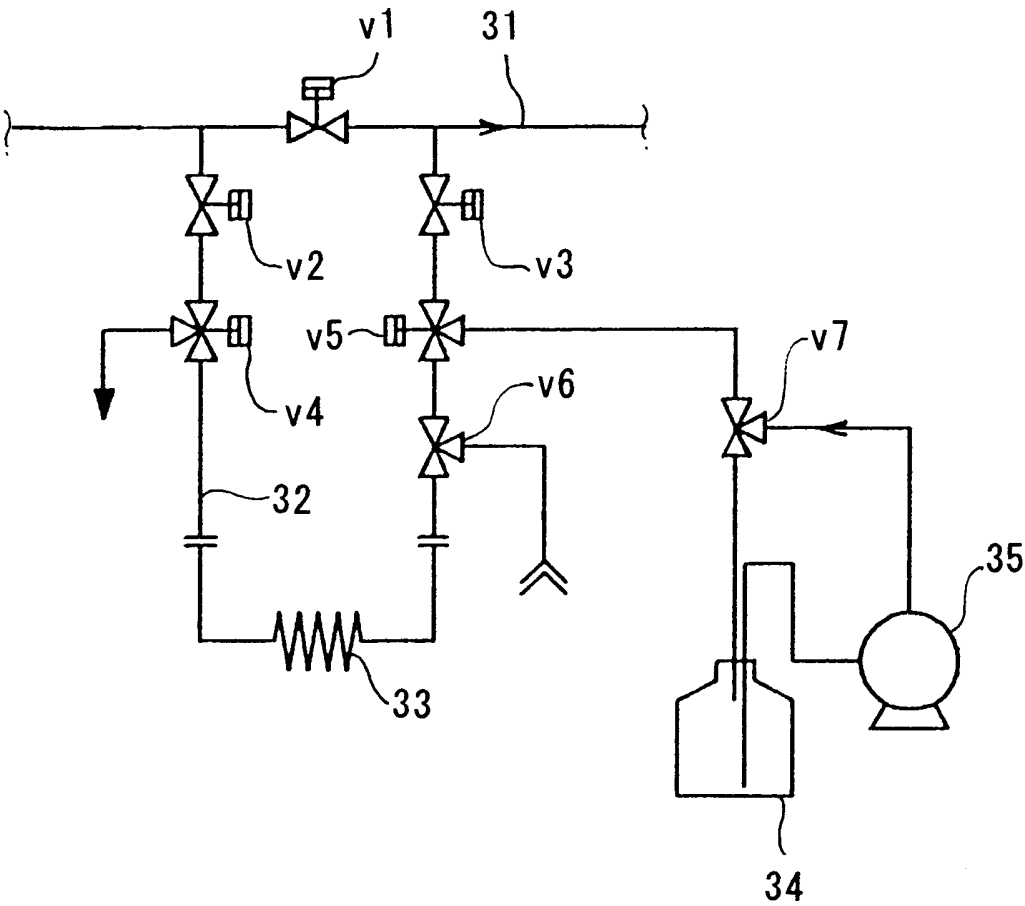
請求の範囲

- [1] 加圧されている移動相をカラムに通して前記移動相中の試料に含まれる所望の物質を分離するにあたり、所望の物質を含有する前記試料を前記移動相に注入する方法において、
- 前記移動相を前記カラムに供給する供給管に両端が接続されているバイパス管へ前記試料を封入する工程と、
- 前記バイパス管の一端を前記供給管に対して開放し、前記供給管からバイパス管に前記移動相を導入してバイパス管に封入された前記試料を加圧する工程と、
- 前記バイパス管の他端を前記供給管に対して開放し、加圧された前記試料を前記供給管に注入する工程と、を含むことを特徴とする方法。
- [2] 前記封入する工程では、前記バイパス管に設けられている試料収容部に前記試料を封入することを特徴とする請求項1記載の方法。
- [3] 前記移動相は、超臨界流体を含有することを特徴とする請求項1又は2に記載の方法。
- [4] 前記試料は、二種以上の光学異性体の混合物であることを特徴とする請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。
- [5] 加圧されている移動相をカラムに通して前記移動相中の試料に含まれる所望の物質を分離するにあたり、所望の物質を含有する前記試料の前記移動相への注入に用いられる装置において、
- 前記移動相を前記カラムに供給する供給管と、
- 前記供給管によって形成される移動相の流路を開閉する第一の流路開閉装置と、
- 前記第一の流路開閉装置よりも上流側及び下流側の前記供給管に両端が接続されているバイパス管と、
- 前記バイパス管によって形成される移動相の流路を開閉する第二及び第三の流路開閉装置と、
- 前記第二及び第三の流路開閉装置の間の前記バイパス管に試料を供給する試料供給装置と、
- 前記第一から第三の流路開閉装置を制御する制御装置と、を有し、

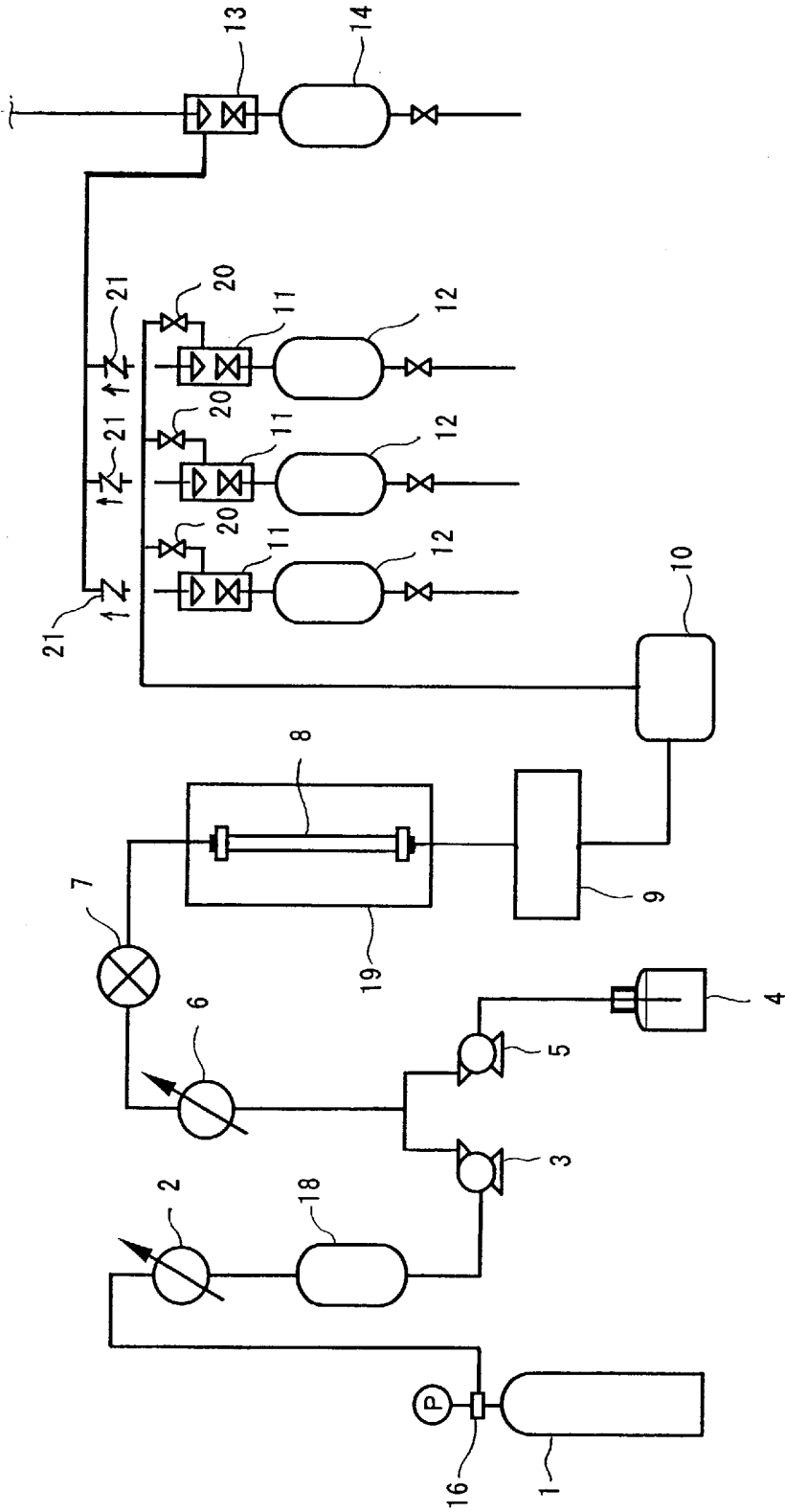
前記制御装置は、前記第二の流路開閉装置を制御して前記バイパス管の一端を前記供給管に対して開放し、前記バイパス管内が加圧された後に、前記第三の流路開閉装置を制御して前記供給管に対して前記バイパス管の他端を開放し、さらに前記供給管によって形成される移動相の流路を閉じる方向に前記第一の流路開閉装置を制御することを特徴とする装置。

- [6] 前記第二及び第三の流路開閉装置の間の前記バイパス管に、前記試料供給装置から供給される試料を収容する試料収容部をさらに有することを特徴とする請求項5記載の装置。
- [7] 前記制御装置は、前記第二の流路開閉を制御してから所定の時間が経過した後に前記第三の流路開閉装置を制御することを特徴とする請求項5又は6に記載の装置。
- [8] 前記移動相は、超臨界流体を含有することを特徴とする請求項5から7のいずれか一項に記載の装置。
- [9] 前記試料は、二種以上の光学異性体の混合物であることを特徴とする請求項5から8のいずれか一項に記載の装置。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019106

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N30/22, 30/02, 30/20, 30/26, 30/88

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)

Int.Cl⁷ G01N30/22, 30/02, 30/20, 30/26, 30/88

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 59-95458 A (Yanagimoto Seisakusho Kabushiki Kaisha), 01 June, 1984 (01.06.84), (Family: none)	1, 2, 5-7 3, 4, 8, 9
Y	JP 4-16762 A (Shimadzu Corp.), 21 January, 1992 (21.01.92), (Family: none)	3, 8
Y	JP 5-51327 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 02 March, 1993 (02.03.93), (Family: none)	3, 4, 8, 9

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 July, 2005 (04.07.05)

Date of mailing of the international search report

19 July, 2005 (19.07.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ G01N30/22, 30/02, 30/20, 30/26, 30/88

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))

Int.Cl.⁷ G01N30/22, 30/02, 30/20, 30/26, 30/88

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	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005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)

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 請求の範囲の番号
X Y	JP 59- 95458 A(株式会社柳本製作所) 1984. 06. 01 (ファミリーなし)	1, 2, 5-7 3, 4, 8, 9
Y	JP 4- 16762 A(株式会社島津製作所) 1992. 01. 21 (ファミリーなし)	3, 8
Y	JP 5- 51327 A(ダイセル化学工業株式会社) 1993. 03. 02 (ファミリーなし)	3, 4, 8, 9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ 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矛盾するものではなく、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

04. 07. 2005

国際調査報告の発送日

19. 07. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

宮澤 浩

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

2 J

9407