

高流量送液システムの開発

宝 迫 敬 一
藤 井 計 全
三 浦 重 好

Development of High Flow Rate Pump for Large Size Preparation with HPLC Method

Keiichi HOUSAKO

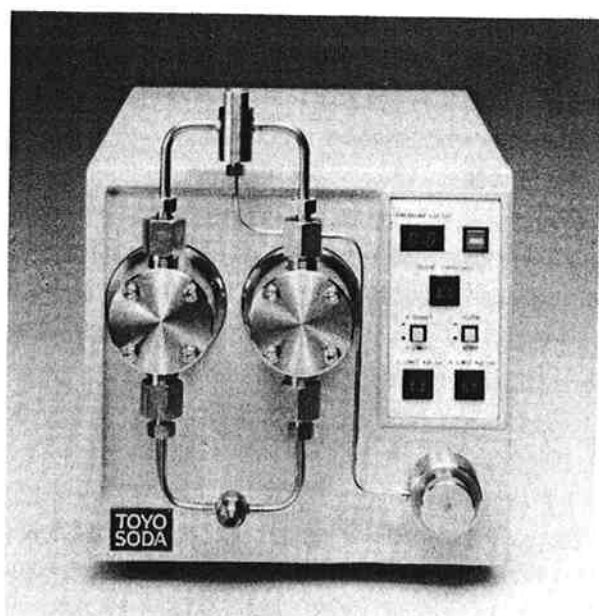
Kazumasa FUJII

Shigeyoshi MIURA

近年 HPLC の手法を用いた大量分取の要求が活発化してきて、新しいゲルや分取ソフトの開発が発表されているが、その送液システムは旧態依然としているのが現状である。マイクロプロセッサや DC サーボモーターなど最近の技術を用いて分析用高性能ポンプと同等の機能と性能を持つ小型、大流量の分取用ポンプを開発したので紹介する。

1. はじめに

HPLC を用いた分析手法が一般化して以来、今日迄の十数年にわたって分析の分野は大きく拡大されてきた



CCPX-A の外観

が、この手法による分取の分野はこれ迄どちらかという
と薬物など特殊な物質が対象で、その分取量も少なく、
分析の範疇であった。

近年、遺伝子工学などの発達に伴いこの分取分野にも
変化が生じ、タンパク質の合成など大量に生産されるも
のの精製といった製造設備にも関わるようになってきて、
分取量も大きくなり、送液系の能力としても数 100 ml
/min~M³/min と大規模なものが要求されるようになってきた。

ゲルの製造設備を持つ当社はその条件を生かし、これ
迄に分取システムとして HLC-837 (~60 ml/min),
HLC-847 (~300 ml/min) を商品化し、分析分野だけ
でなく分取分野も積極的に開拓してきたが、この様な分
取分野の変革に対応すべく、すでに商品化している分析
用の高性能ポンプ CCPX の開発のノウハウを生かし、
その流量域を拡大した小型、高性能、高流量の送液シ
ステムである CCPX-A を開発した。

以下に開発の要点、システムの仕様、構成などについて報告する。

2. 開発のターゲット

表-1 分取領域の区分け

レベル	領域	最大流量	耐 圧
1	コマーシャルプラントサイズ	数 10 L~M ³ /min	20 kg/cm ² 以下
2	セミコマーシャルプラントサイズ	L~数 10 L/min	50 kg/cm ² 以下
3	小量バッチプラントサイズ	数 L/min 程度	"
4	ラボスケールでの大量分取	1 L/min 程度	100 kg/cm ² 以下
5	ラボスケールでの一般分取	50 ml~0.5 L/min	"
6	分析レベルでの分取	50 ml/min 以下	200 kg/cm ² 以下

分取用送液システムを上市しているメーカーはこれ迄数社であったが、前述の情勢により最近になって大手各社が参入し、専門のメーカーも多数この分野へ進出してきた。

しかしながら、いずれの装置も大流量のものは AC モーターやダイヤフラムポンプなど既成の装置プロセス用のものに基づいて造られている為に大型であり、流量の分解能も低く、圧縮率補正やグラジエントなどの高級機能は備えていない。

更に、これからの分取領域の展開を考えると表 1 に示す様な区分けが想定される。この内 1.~3. のレベルのものについては、ポンプそのものよりもゲルや分取機構及びプロセスとしてのトータルコントロールがその可能性や性能を左右する要素が大きく、流量精度なども実流量測定による制御が行なえ、プラントのスケールであるので小型、高精度である必要もなく、分取条件も一定で、一般のプロセス用ポンプが使用可能であり、ゲルの開発もこれからの領域である。

一方、5.~6. のレベルのものについては十分な性能、機能とは言えないが、HLC-837, 847 で対応可能であるし、現在分取装置と呼ばれるものの領域であり商品も多い。

次に、3.~4. にかけてのレベルはこれからのゲル開発や遺伝子工学などの発達に伴う生産物の大量分取要求が迫っている領域であり、技術的にもカラムサイズの拡大による拡散の相異などがあるが、これ迄の小容量分取方式のスケールアップとして考えられる領域であるし、ラボスケールということで屋内での使用、分取条件の変更、特殊ゲルの使用など小型、高精度、高耐圧、グラジエントなどの機能が要求される。

この様な背景から、開発するポンプのターゲットとしては、

- 1) 近い将来、ゲル開発などによって汎用となりうる領域。
- 2) 現在の技術レベルの拡大可能な領域。
- 3) 高圧グラジエントなど HLC-837, 847 で要求される機能を含める。

として開発を進めた。(具体的には、3. 項を参照)

3. CCPX-A の特長と仕様

CCPX と同様にマイクロプロセッサーを用いて制御を行なわせている為に、高い流量精度と広い流量域を確保すると同時に自己学習機能による低脈動と高分解能のグラジエント機能を持たせることが可能となった。

特長を以下に、仕様を表 2 に、機能を表 3 に示す。

(1) 小型、軽量

1 l/min の大流量でありながら従来の分析用ポンプと同等の大きさで重量も約 30 kg と、設置や移動が容易。

(2) 広い流量範囲

10 ml/min~1 l/min 迄、10 ml/min ステップで流量設定ができ、専用のグラジエントコントローラを接続することで 1 ml/min~1 l/min 迄、1 ml/min ステップになり広い分野をカバー可能。

(3) 高流量精度、低脈動

マイクロプロセッサーを用いた自動制御機能により、大流量ポンプでありながら±0.3%以内の高い流量精度と、3%以内の低脈動を実現。

(4) 高圧グラジエント

専用のコントローラともう 1 台のポンプ本体を追加することにより、大流量ポンプでありながら 0.1% の高精度で 2 液の高圧グラジエントが可能。

(5) その他

圧力上下限、定圧制御、デジタル設定など分析用ポンプの持つ機能や操作性をすべて備えており、更に専用のコントローラを持続することにより高圧グラジエントだけでなく、2 台のポンプ各々の集中操作、管理が可能でタイマーなどの機能も付加される。

4. ハード構成とその動作

(1) ハード構成

図 1 に示す様にポンプ本体は、操作パネル、制御ボード、モータードライバー、DC モーター、ポンプメカニズムから成っており、専用に開発したグラジエントコントローラを持続することにより、もう 1 台のポンプ本体

表-2 CCPX-A の仕様

1) 本体	
流量設定範囲	10~990 ml/min (10 ml/min ステップ) グラジエントコントローラ接続時 1~999 ml/min (1 ml/min ステップ)
流量正確さ	50 ml/min ≤ ±2% 以内 50 ml/min > ±5% 以内
流量精密さ	50 ml/min ≤ ±0.3% 以内 50 ml/min > ±0.5% 以内
耐圧	60 kg/cm ²
圧力上下限設定	1~60 kg/cm ² (1 kg/cm ² ステップ)
定圧制御	圧力上限設定を設定値とする圧力上昇阻止制御
プランジャー容量	5 ml/ストローク
接液部材質	sus 316, クロム, ルビー, サファイア, PTFE
外形寸法	250(W)×230(H)×440(D) (突起部除く)
重量	約 30 kg
電源	AC-100 V, 50/60 Hz, 250 VA
2) グラジエントコントローラ	
表示部	80桁×2行 LDC, グラフィック LED
操作部	テンキー; ., 0~9, DEL, INS, ENT, カーソル↑, ← ファンクションキー; 流量, 圧力, グラジエントファイル 運転モード, 表示セレクト グラジエントキー; START, STOP, HOLD オペレートキー; 2台独立の FLOW, STOP リモートキー; 2台独立の電源リモートSW
外形寸法	250(W)×60(H)×160(D) (突起部除く)
重量	約 1 kg
電源	ポンプ本体より供給 8 V DC, 8 VA
機能	2液の高圧グラジエント ・ポンプ本体での操作機能のすべて ・インジェクションタイマー及び24時間タイマー運転 ・10ページのグラジエントファイル ・2台のポンプの集中管理 ・2台のポンプ各々の流量グラジエント ・外部コンピュータからの設定及び操作の通信機能 (RS-232C 又は, RS-422)

も制御が可能で、これにより2液の高圧グラジエントが行なえるだけでなく、各々のポンプの操作パネルで行なう操作をコントローラで集中的に操作、管理することができる。

更に、このコントローラには外部機器との通信機能を持たせており、外部のホストコンピュータなどによって他の機器との連動などトータルシステムとしての制御が可能である。

(2) 基本的な動作

図2に示す様に、操作パネル、又はコントローラからの流量設定値に対してこれに相当する制御パルス値を算出し、モーターへ出力する。

この結果上昇した負荷圧を取り込み、図3に示す様に脈動を小さくする為の加速パルスの基本量を算出し、モーターへ出力する。

更にこの結果の脈動を負荷圧の変化として取り込み、加速パルス量の修正をくり返して最適化する。

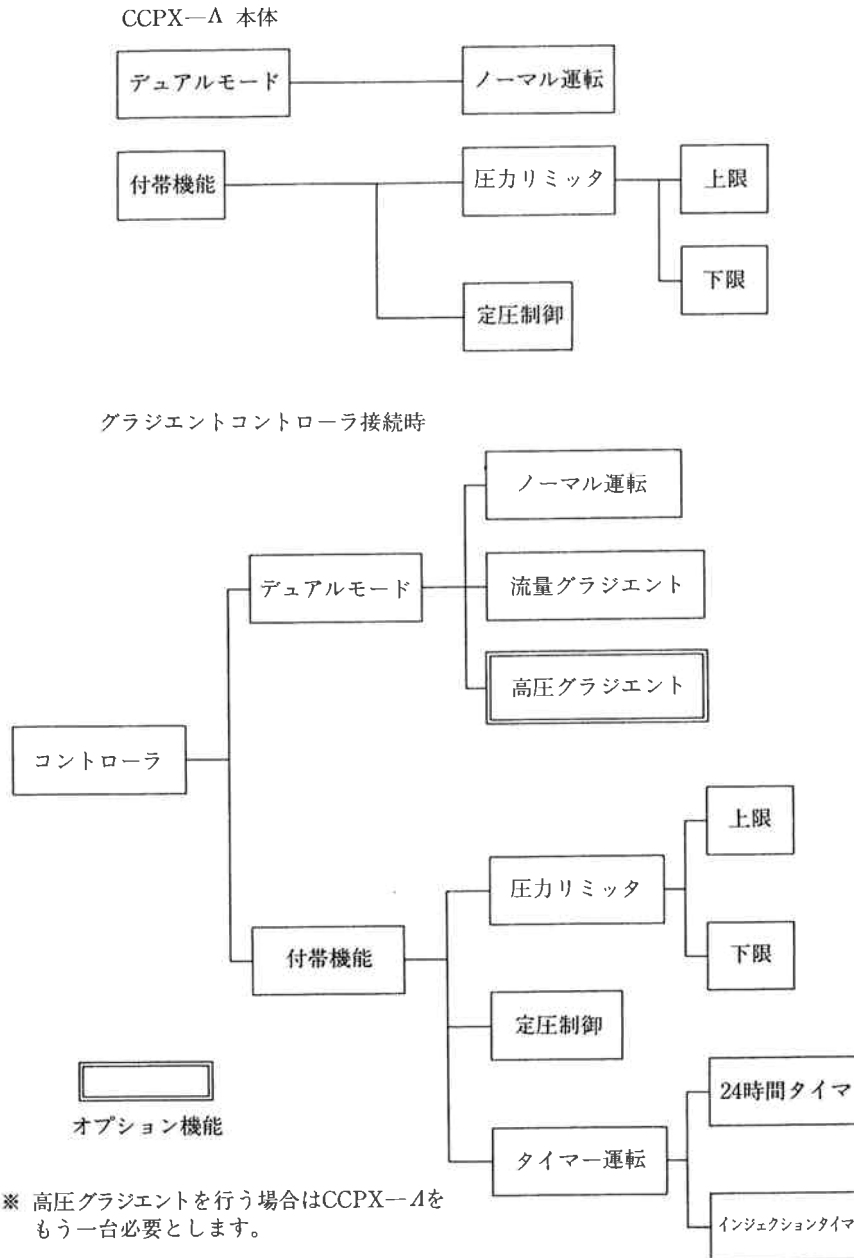
基本的には以上の様なフィードフォワード制御によって送液動作及び自己学習による脈動除去の動作を行なっている。

5. ハードウェア開発の要点

(1) デュアルメカニズムの採用

大流量による分取である為に使用するゲルは粒径が大

表-3 CCPX-A の機能



大きく、耐圧も低いのが一般的であり大きな脈動による圧力変化はゲルに悪影響を与え、これを防ぐ為のダンパーも大流量では大型となり、その効果も限られた範囲である。従って基本的に脈動が小さくダンパーが不要となるデュアルメカニズムを採用することで性能の向上と小型化を計った。

(2) 変形等速度カムを採用

分析用に開発した CCPX ポンプでは2台の独立したシングルメカニズムを用いてデュアルを構成していた為に図4に示す様に各々の吐出、吸引の位相を制御でき、より最適な制御ができたが、CCPX-A ではコストダウ

ン、小型化などを考慮してデュアルに固定したメカニズムを採用した為にハードウェア自身にすでに補正や、制御の一部を含めた設計が必要となり、図5に示す様な吐出曲線を持つ変形等速度カムを開発しその制御性能を分析レベルのものと同等とした。

(3) DC サーボモーターの採用

小型で高トルク、高分解能を得ることと、デジタル制御の応答性を重視し、DC サーボモーターと200パルス/回転のエンコーダー及び1:20のギヤによって10ml/4000パルスの高分解能と1l/minにおいても60kg/cm²の高耐圧を得ている。

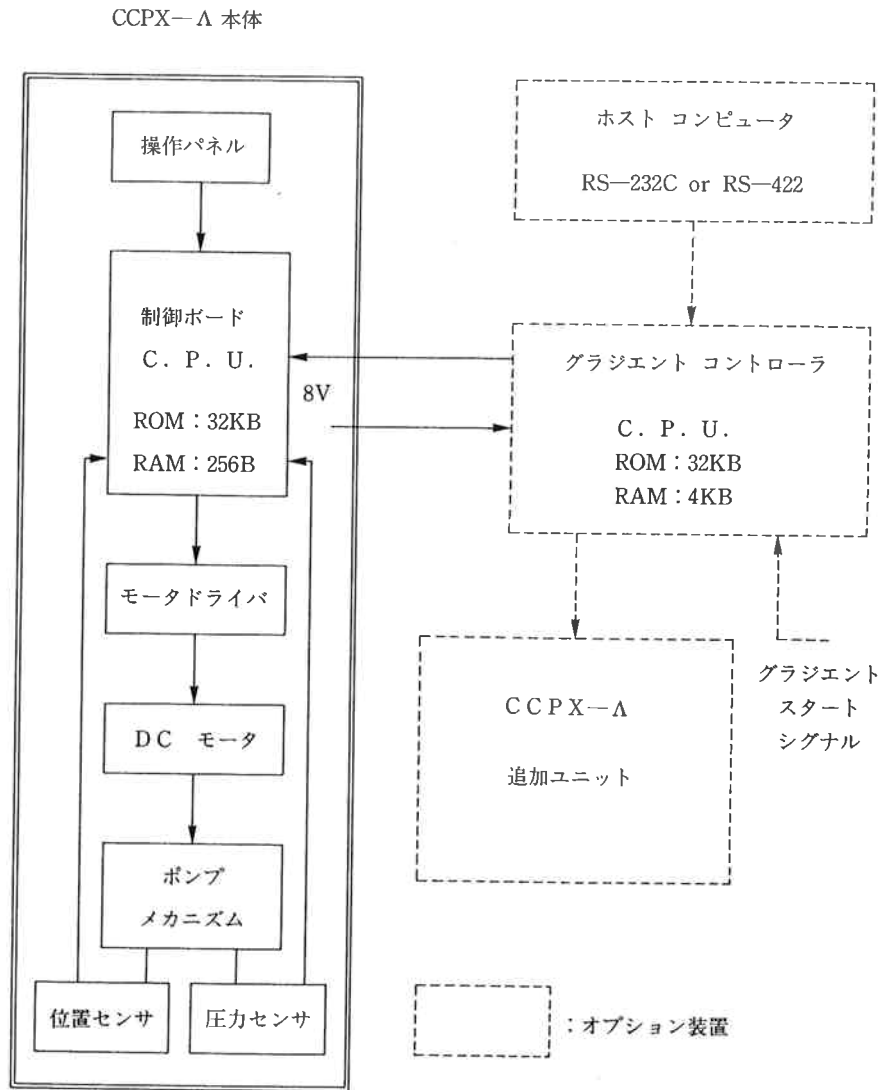


図-1 CCPX-Δ ハード構成図

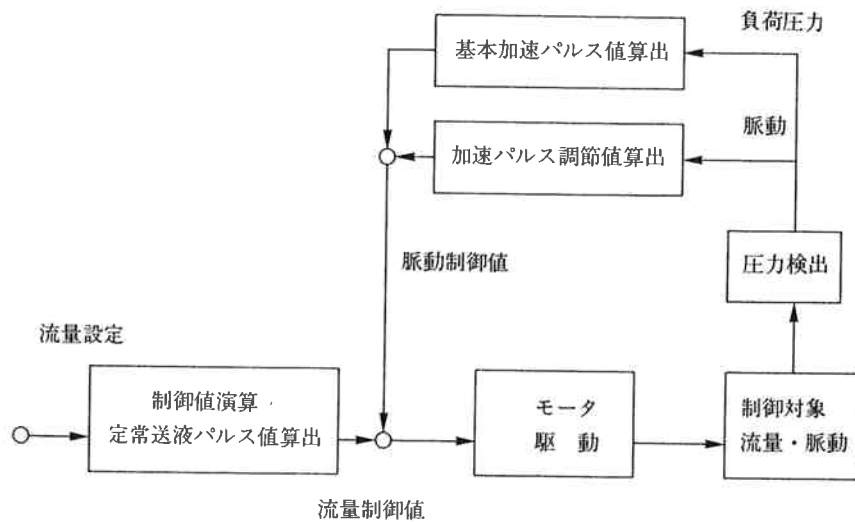


図-2 制御ブロック図

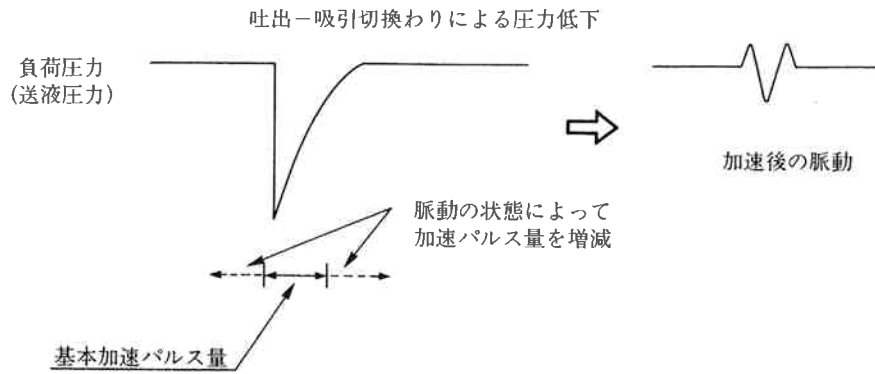


図-3 脈動と加速パルス

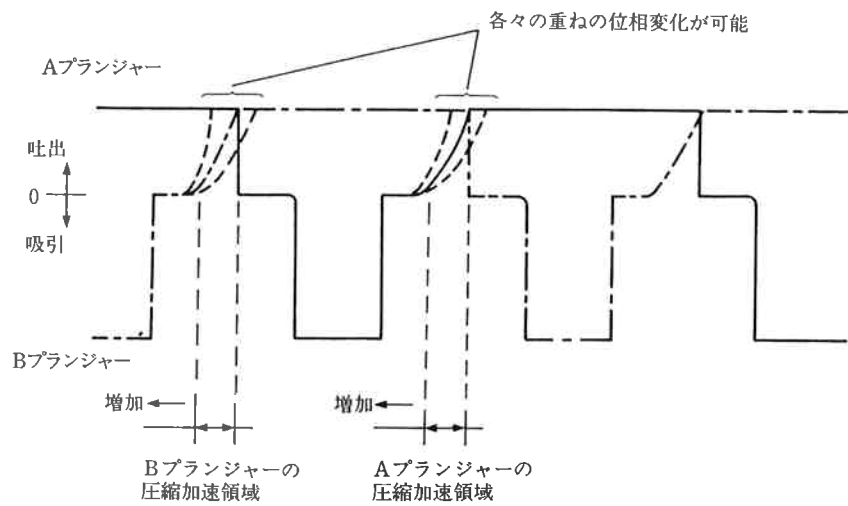


図-4 CCPX の吐出曲線

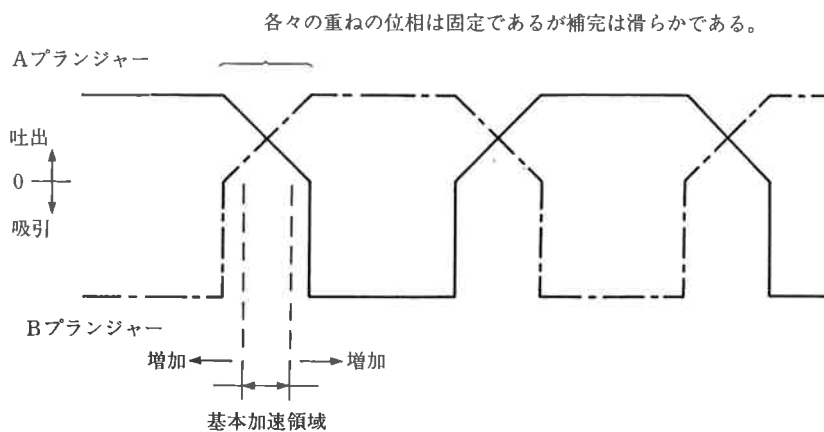


図-5 CCPX-A の吐出曲線

(4) ハードクロムプランジャーの採用

分析レベルのポンプのプランジャーは 1/8"×50 mm と小型なので一般にサファイアが採用されているが、この様な大流量では 3/4"×100 mm と大きくなりコストを考慮して SUS+ハードクロムメッキのものを採用したが、サファイアに比べて硬度が低く、表面精度の向上と重量の軽減対策が必要となった。コストを上げないでこれを行なう為にプランジャーを中空とし表面加工も改善した。

(5) マイクロプロセッサの採用

CCPX の開発で得たマイクロプロセッサによる制御技術をそのまま生かし、高流量精度、低脈動、グラジエントコントロールなどを容易にする為にマイクロプロセッサを採用したが、CCPX の様にシングルメカニズム 2 台を各々単独で制御するのと異なり、デュアルメカニズムの単一制御で、制御ソフトは大幅な変更となったが、制御回路は減量によってコストダウンが可能とな

った。

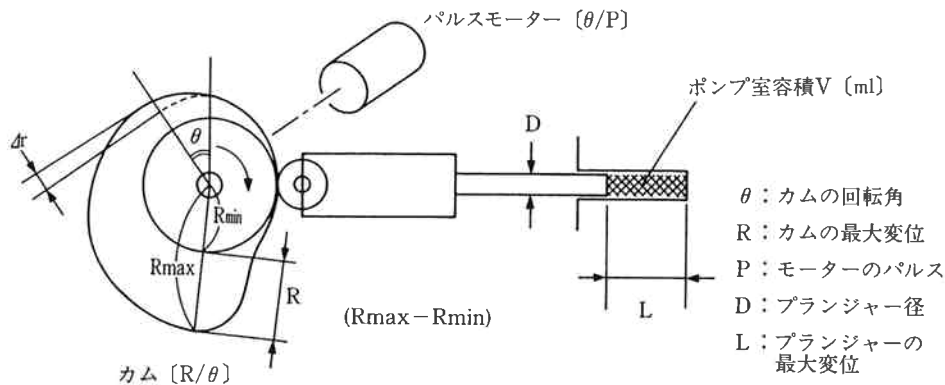
6. ソフトウェア開発の要点と制御

(1) 流量とパルスレート

一般にデジタル制御を行なうポンプでは図 6 に示す様にパルスモーター (DC サーボモーター) によってカムを介してプランジャーを動かし、その容積変化分が送液される方式である為に、その理論流量は、

- ① プランジャーの径とストローク
 - ② カムの回転角に対する端面の傾斜角
 - ③ パルスモーターのパルスに対する回転角
 - ④ パルスモーターを動作させるパルス信号のレート
- によって決まるが、この内①～③はメカニズムが決定すると定数化されるので、流量は④のパルスレートによって決定されることになる。

又、このパルスレートは図 6 に示す式によって求められる。



ポンプ室容積 $V = \pi D^2 / 4 \times L$

$R = L$ 又 $\Delta r / \theta$ $\Delta r \propto \theta \propto \Delta P$ とすると

$R / \theta = L / \theta$ 又 $R / P = L / P$

従って V / P となりパルス数によってポンプ室の容積 (吐出量) が決定される。又このパルスレートを Δt とすると単位時間当りの吐出量として流量が求められる。

流 量 $F = \frac{V}{T} = \frac{V \times 60 \times 10^6}{\Delta t \times P}$ ($\mu \ell / \text{min}$)

パルスレート $\Delta t = \frac{V \times 60 \times 10^6}{F \times P}$ (μs)

($60 \times 10^6 : \mu \text{s} - \text{min}$ 換算系数)

図-6 流量とパルスレートの関係

(2) 流量精度と圧縮率補正

ポンプにとって流量精度は最も重要な性能のひとつであるが、これは脈動と密接な関係がある。図7の(A)に示す様に理論制御値での送液に対してまったく脈動がなければ理論通りの送液が行なわれるが、実送液においては(B)の様に吸引-吐出の切替わり時に圧力低下の脈動を発生する。この圧力低下は溶媒の圧縮率による圧縮遅れだけでなく、溶媒の密度や粘度による吸引、吐出時のチェック弁での洩れ、容存空気の膨張、収縮などにより送液にロスが生じている為で一般にはこれ等の送液ロスに対する補正を圧縮率補正と総称して、圧力フィードバックにより(C)に示す様な理論制御値のゲタ上げで行なっている。しかしこの脈動は負荷圧だけでなく溶媒の種類、脱気の状態、チェック弁の状態などによって異なる為この様な補正では適正な補正は望めない。

CCPX-A では理論送液状態にすることが正しい送液となることに注目し、どのような条件下であっても基本的に脈動を限りなく少なくすることで圧縮率補正を行なう(理想状態に近づける)こととし、基本的に脈動を少なくする変形等速カムを採用するとともに自己学習機能を持たせることによって、あらゆる条件下で最少の脈動となる制御を行なわせている。

図8に自己学習制御の概要を示す。

7. 性能評価

(1) 流量精度

流量精度には設定精度を表わす流量正確さと、安定性を表わす流量精密さとがあつて溶媒として水を用いて測定を行なう。結果を図9に示すが、マイクロプロセッサを用いた自己学習機能により、分析用高性能ポンプと同

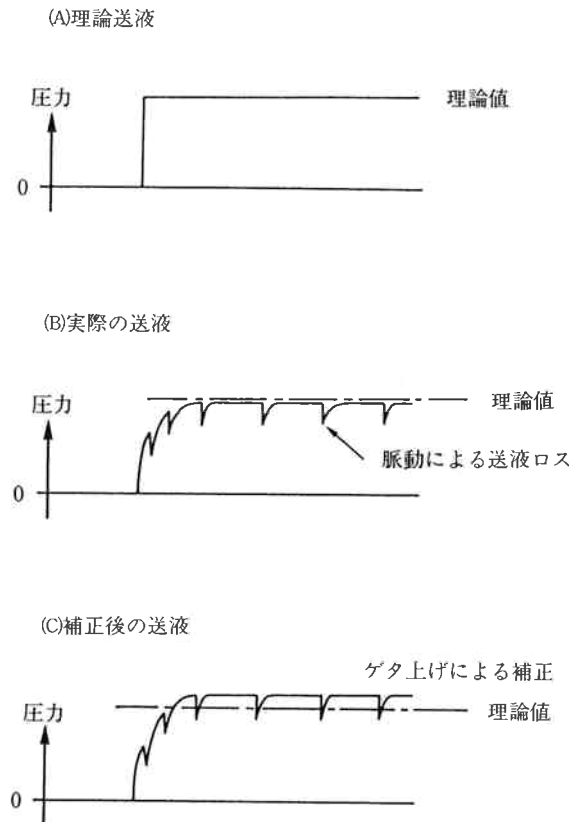


図-7 理論送液と流量補正

等、又はそれ以上の精度であり、表2の仕様も満足している。

(2) 脈動

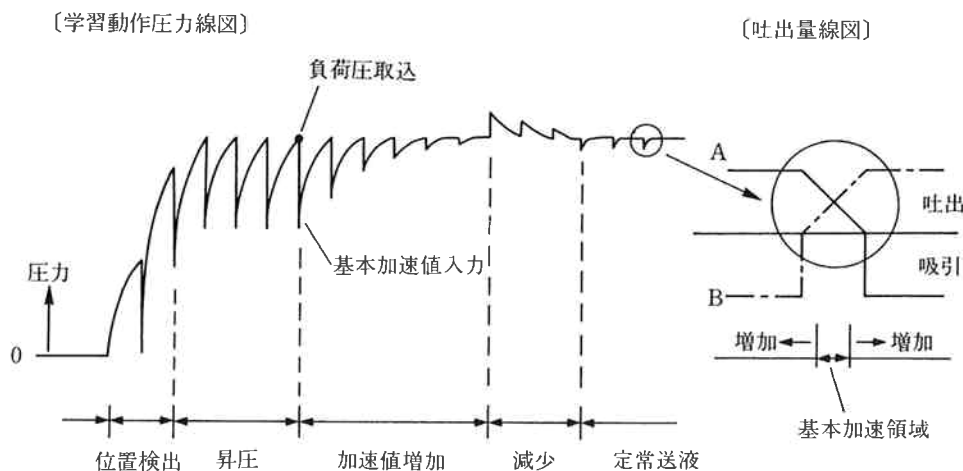


図-8 自己学習制御の概要

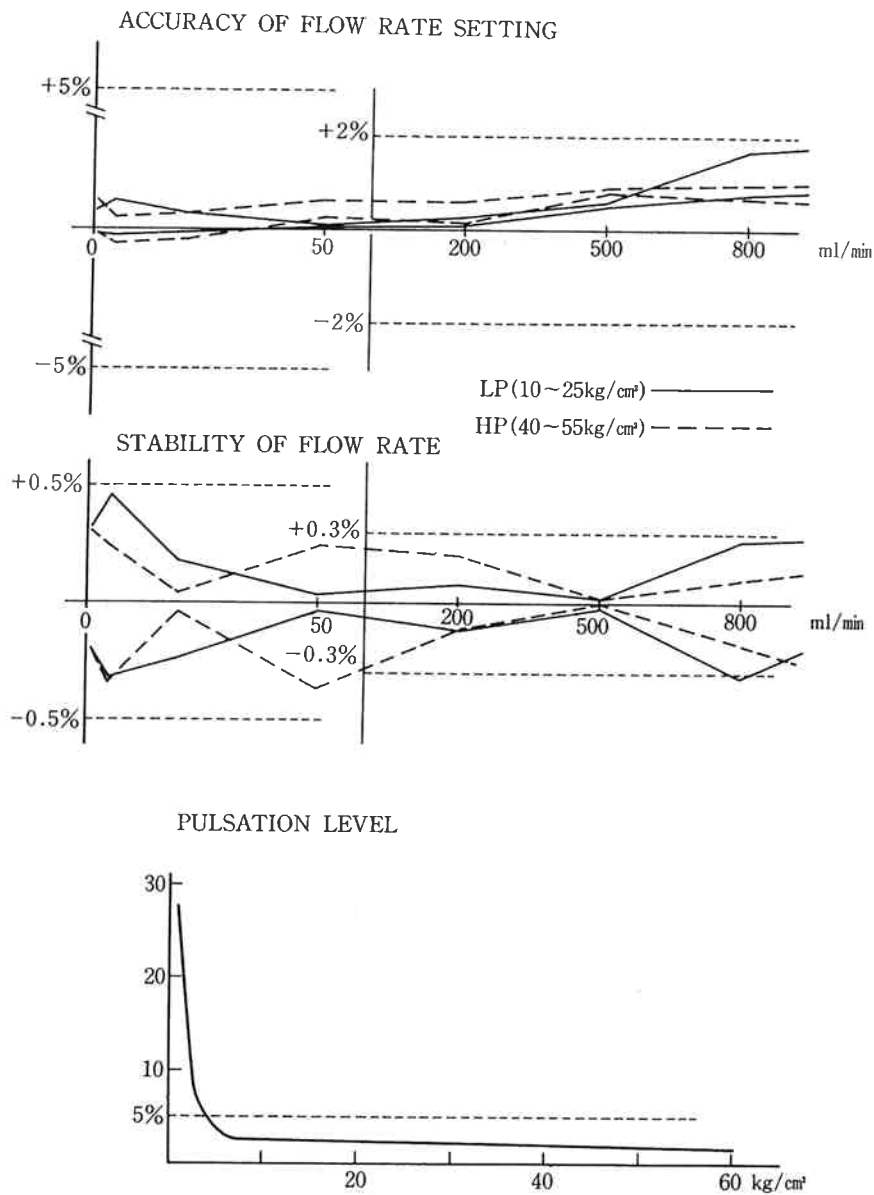


図-9 流量精度と脈動レベル

負荷圧の変化に対する脈動のレベルを図9に、又、各流量における実際の脈動記録と自己学習の実行記録を図10に示すがこれ等についても分析用高性能ポンプと同等の性能となっている。

(3) 高圧グラジエント

UV 検出器を用いて水と0.1%アセトンの水溶液とで高圧グラジエントを行ない UV の吸光度変化による評価を行なった例で、流速 500 ml/min における0~100%リニアグラジエントを10分間で行なったものを図11に、又、同流速で2分ごとに20%ステップのグラジエントを行なったものを図12に示すが、いずれも高精度で立

上りもシャープである。

(4) 流量グラジエント

1液の流量についてのグラジエントの例で 0~800 ml/min を13分間でリニアに変化させその圧力変化を記録したものを図13に示すが、0.1%の分解能を持つ為にスムーズな曲線となっている。

(圧力による表現である為に曲線となっているが、実流量はリニアに変化している。)

8. 将来の展望と課題

前述のごとく今後各種の物質の合成が確立されるに従

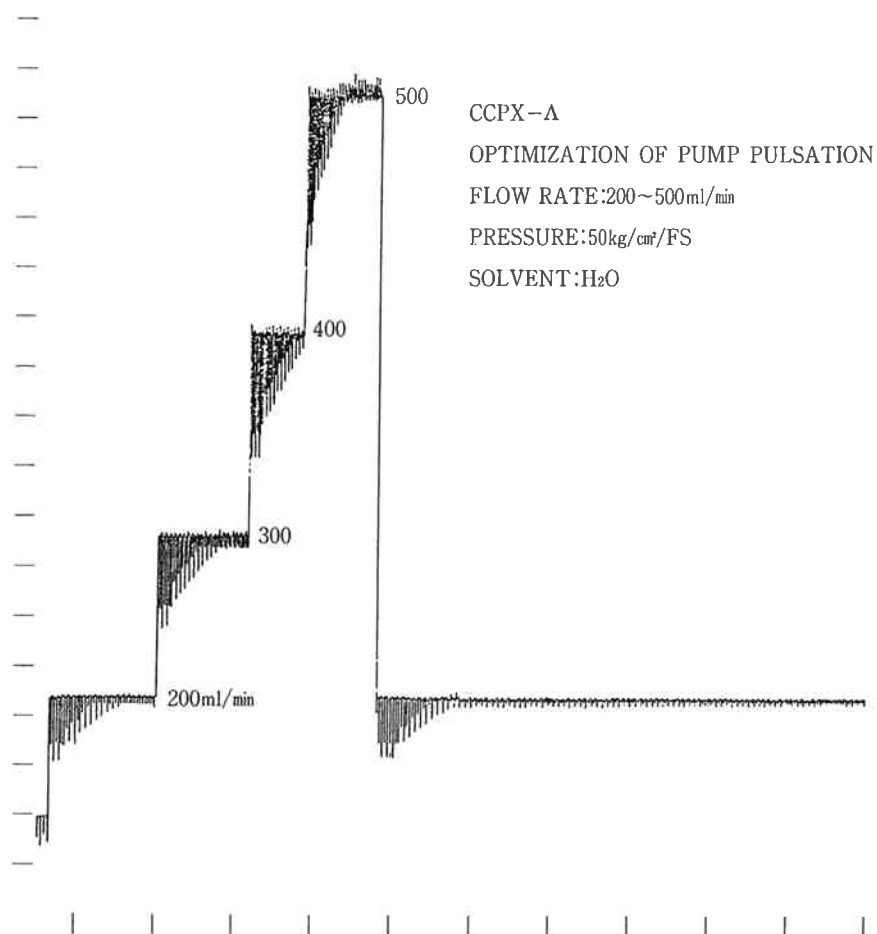


図-10 自己学習と脈動

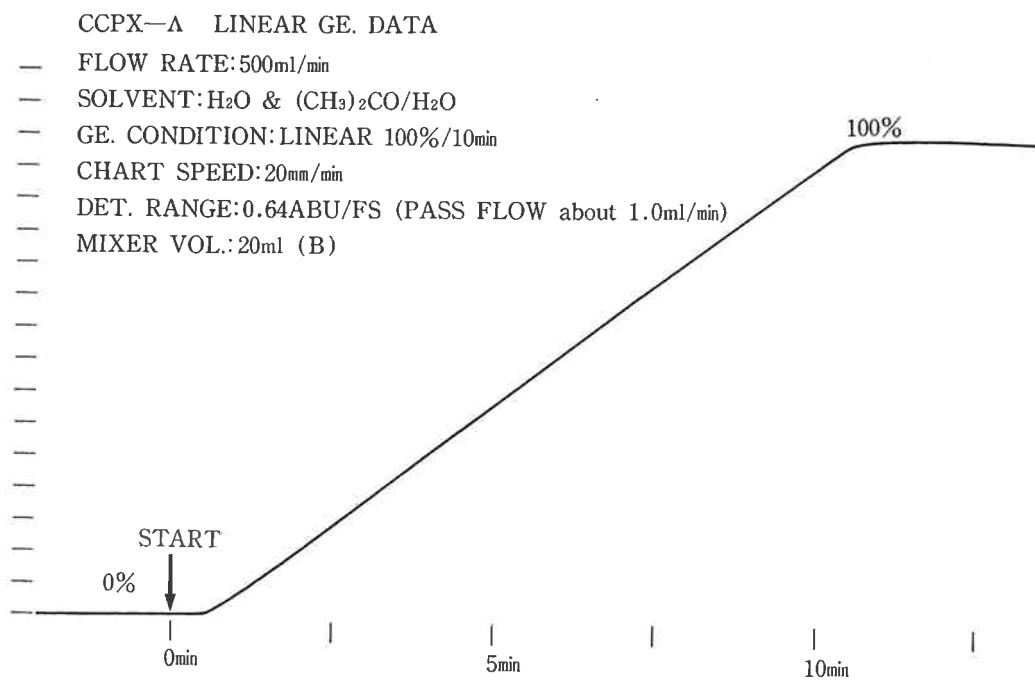


図-11 高圧グラジエント例 (リニア)

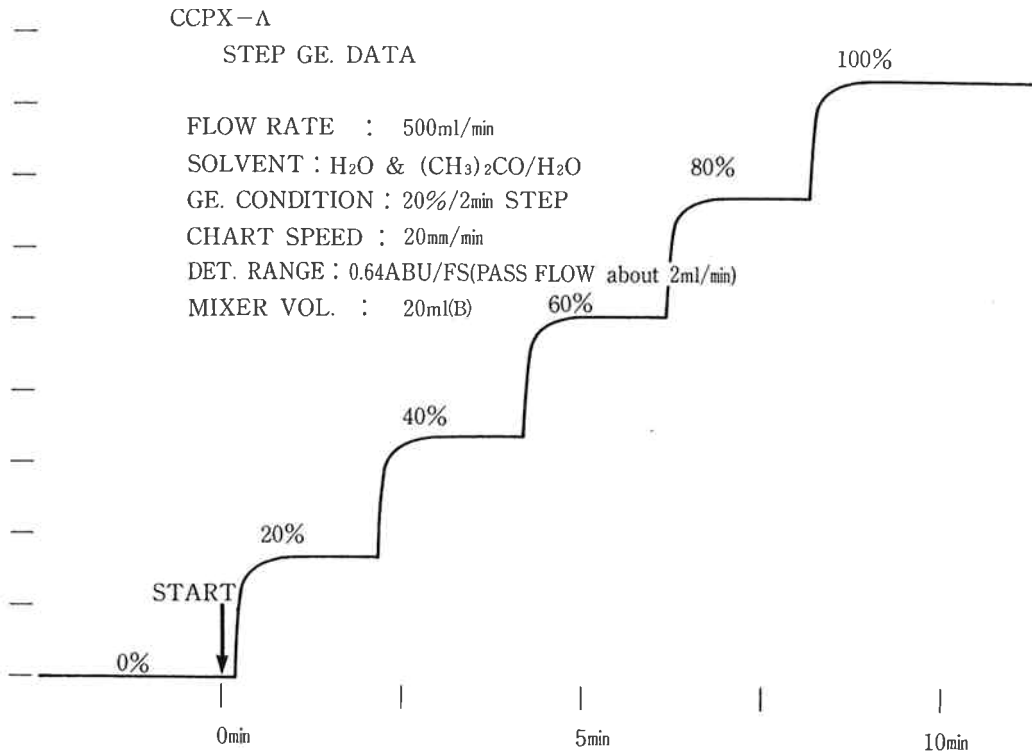


図-12 高圧グラジエント例 (ステップ)

ってそれ等の精製の分野は大きく開けて行くと思われるし、その手段もゲルを用いたものだけでなく、膜や触媒など多種、多様のものが考えられるが、これ等を行なうに当って送液という手段はここ当分は変革がないと思われるし、更にプラントサイズへのスケールアップが進むことが必至である。

従って今回開発したスケールにおける各種問題点の洗い出し及び解決を行ない、分取に必要な制御やソフトを

確立させ、次のステップへの展開を計るとともに、この技術を現在の HLC-837, 847 へも応用して分取分野への対応を充実させたい。

更にセラミックスやエンプラ、電材など各部門の技術を融合し接液各部のセラミック化、筐体及び摺動部のエンプラ化、制御部の合理化など当社の総合力を生かした製品としてゆきたい。

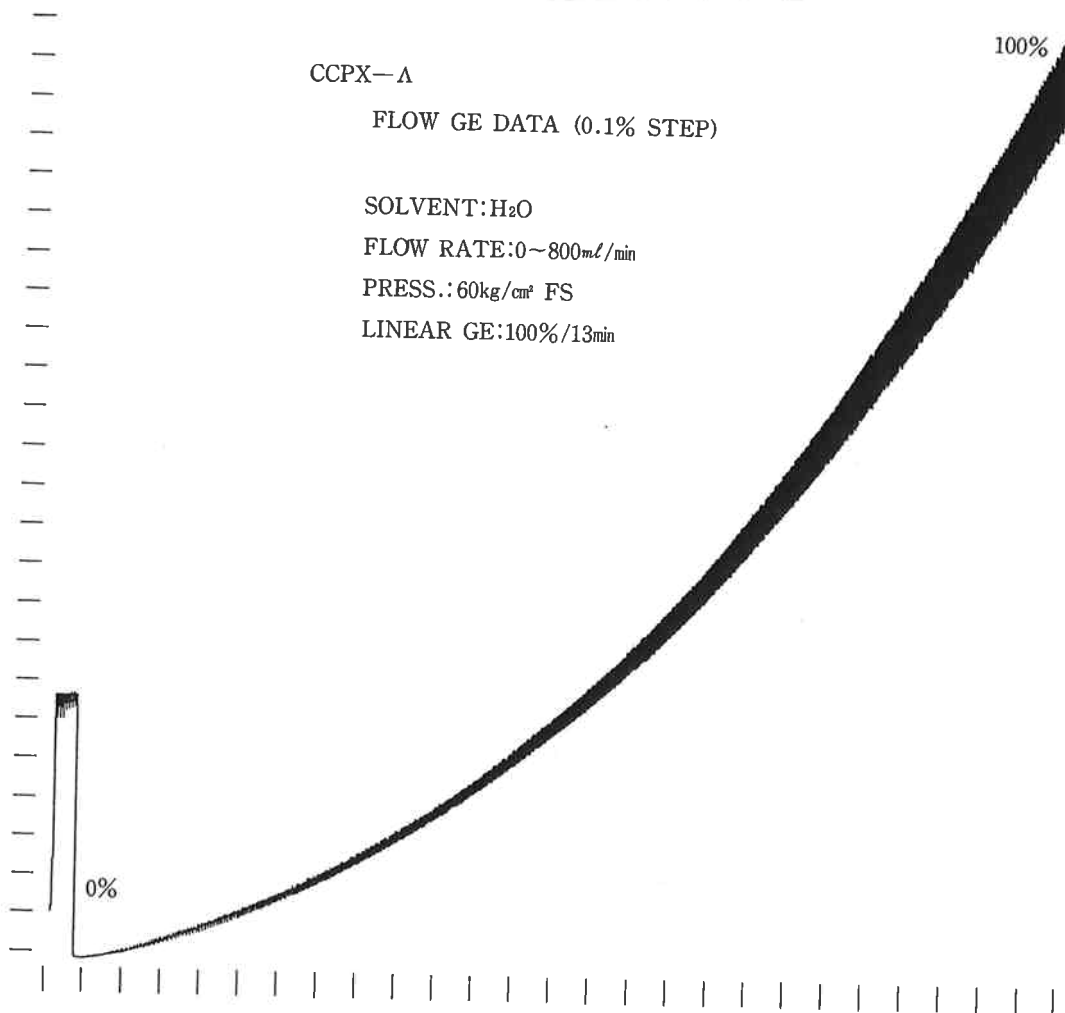


図-13 流量グラジエント例