

パーティクルフリー水

—なぜ既存のラボ用超純水装置では作れないのか—

黒木 祥文

1 はじめに

パーティクルカウンターや粒度分布計、フローサイトメーターなどにはパーティクルフリーのブランク水が必要である。「JIS K 0554 超純水中の微粒子測定方法」によれば、微粒子測定に用いる水は、「蒸留水またイオン交換水を孔径 0.2 μm 以下のろ過膜でろ過したもの」とされており、注として、「ろ過膜の孔径は、測定の対象となる粒径よりも小さなものを用いる。また、このろ過膜の代わりに限外ろ過膜または逆浸透膜のいずれかを用いてもよい。」¹⁾とされているが、この定義づけにより得られる水も厳密に言えば、その水中に残存する粒子の粒径や個数を定められてはいない。もちろん現実的には粒子測定が求められている分野によって、用いられている要求レベルは異なる。一般に製薬、化粧品分野での研究・試験用途では、粒径 0.1 μm 以上の微粒子が 10 個/mL 未満の性能が求められる。さらに、半導体関連の試験・研究用途では粒径 20~50 nm (0.02~0.05 μm) 以上の微粒子が 10 個/mL 未満の性能が求められるであろう。

同様にラボ用純水・超純水装置は、汎用・高感度分析用を問わず、微粒子除去性能が保証されていない。

ラボ用超純水装置には通常、採水口に孔径 0.2 μm 程度の精密ろ過 (micro filtration, MF) 膜が装着されている。そのため、多くの使用者は少なくとも 0.2 μm 以上の粒子は除去されていると判断して純水装置を選定している。しかし、実際の純水装置には微粒子数の規定がなく、採用後に性能が不十分であることに気づき、困っている研究者も多い。

超純水装置メーカーは微粒子除去性能を提示できず、装置の微粒子除去性能の仕様として孔径 0.2 μm のメンブレンフィルター使用としか記載されていない (表 1) これは微粒子数の仕様とは呼べないであろう。実際、超純水装置の製品仕様は、超純水 1 mL あたりの粒子数といった具体的な除去性能を保証していないのである。実際に粒径 0.2 μm 以上の微粒子が 1000 個/mL 以上検出される例が報告されている (表 2)。そのため、研究者はラボ用超純水装置で得られた水をそのまま使用することができず、装置の改造や採水ユニットの作成など試行

表 1 汎用型超純水装置の仕様表 (A 社取り扱い説明書より抜粋)

| 水質管理項目 | 性能・仕様 |
|-----------------------|---|
| Product water quality | Up to 18.2 M Ω · cm |
| TOC (typical) | <10 ppb |
| Bacterea | <1 CFU/mL |
| Particles | 0.2 μm (with POU filter fitted) |

比抵抗、TOC あるいは細菌については数値で性能を示しているのに対し、粒子については除粒子性能 (粒子数) ではなく、採水口フィルターの孔径が記載されていることがわかる。

表 2 一般的なラボ用超純水装置から採水した水の粒子数カウント例

| 超純水装置 | 粒子数 (個/mL) 粒径 > 0.2 μm |
|--|--------------------------------------|
| 超純水装置 A (採水口フィルター: 孔径 0.2 μm) | >1000 |
| 超純水装置 B (循環ライン内フィルター: 孔径 0.05 μm) | >800 |

錯誤を繰り返し、微粒子フリー水を精製してきた。このような状況から、半導体分野はもとより、製薬・化粧品、化学あるいは食品分野でも微粒子を極限まで低減したブランク水が求められている。

化粧品分野では、原料の溶解、希釈、抽出、機器の洗浄など、様々な用途で必要とされている。特に、乳化・分散系化粧品の製造においては、使用する水の微粒子が乳化粒子の凝集や分離を引き起こし、製品の品質に悪影響を与える可能性がある。また、ナノ粒子製剤においては、主に粒径 0.01~0.1 μm 程度のナノ粒子が用いられている (表 3)。微粒子の混入がナノ粒子の特性評価に影響を与え、正確な評価を妨げる可能性がある。これは研究や品質管理に大きな影響を与え得る。

この状況を改善するため、筆者らは ELGA LabWater (英国, High Wycombe) 社製のラボ用純水・超純水装置に、エンドトキシンフリー水を供給する目的で開発し

表3 主なナノ粒子剤の使用例

| 主なナノ粒子剤の使用例 | 代表的な大きさ | 備考 |
|----------------------|----------------|----------------------------|
| mRNA ワクチン（脂質ナノ粒子に封入） | 80 nm～160 nm | mRNA 自体はさらに小さい |
| MRI 造影剤（酸化鉄ナノ粒子） | 数 nm～数十 nm | 用途や製剤によって異なる |
| 超常磁性酸化鉄ナノ粒子（SPION） | 10 nm～50 nm 程度 | |
| 抗菌剤（銀ナノ粒子） | 数 nm～100 nm 程度 | 形状や製法によって幅があるが数十 nm のものが多い |
| 紫外線吸収剤（酸化チタンナノ粒子） | 数 nm～100 nm 程度 | 透明性を保つため小粒径のものが用いられることが多い |

ほとんどのナノ粒子剤は粒径 0.1 μm 以下であり、0.1 μm 以上の粒子がそれらの研究や品質管理に大きな影響を及ぼすことが推測される。

た限外ろ過（ultra filtration, UF）膜を用い、パーティクルカウンター用のブランク水として微粒子を極限まで除去した水、いわゆるパーティクルフリー水を供給できるシステムを構築した。

2 従来のラボ用純水装置における課題

純水・超純水の精製において、膜ろ過は重要な技術であり、孔径の大きな順に MF 膜、UF 膜、逆浸透膜（reverse osmosis membrane, RO 膜）が用いられる（表 4, 図 1）。表 4 には、各種膜の孔径と主な用途を示す。図 1 には、物質のサイズと膜分離法の関係を示す²⁾。

従来のラボ用純水・超純水装置では、採水口に 0.2 μm

の MF 膜を配置することで微粒子除去を試みているが、前述の通り、パーティクルフリー水の要求を満たせていない。その主な理由は以下の 2 点である。

- ・採水口フィルター（Point of Use フィルター）からの粒子発生：採水口に配置されたフィルターは、採水開始時の振動や圧力変動によってフィルターカートリッジ自体から粒子が発生したり、吸着していた微粒子が剥離・通過したりする可能性がある（図 2）。図 2 には、採水口フィルターを採用した従来の超純水装置のフロー例を示す。採水口フィルターが循環精製ラインから外れて配置されていることがわかる。従来この影響は比抵抗値や TOC 値で示す、溶解したイオンや有機物の溶出例として示されてきたが³⁾、微粒子においてもフィルター由来の微粒子が発生していることが示唆されている。

- ・断続運転による粒子発生：装置は通常停止しており、水質維持のための定期的な稼働があるものの、基本的には採水時にのみ稼働する。この稼働開始時に、配管やタンクなど様々な部位から粒子が発生し、採水口に供給される可能性がある。

これらの要因により、0.2 μm 以上の粒子が常に 500 個/mL 以上、場合によっては数千個/mL 以上検出され

表 4 ろ過膜の孔径比較とその主な用途

| 膜の種類 | 孔径 (μm) | 主な用途・特性 |
|------------|--------------|----------------------------|
| | | |
| 限外ろ過膜 (UF) | 0.001～0.1 | ウイルス、タンパク質、コロイド、高分子有機物質の除去 |
| 逆浸透膜 (RO) | 0.0001～0.001 | 溶解した塩類・無機物質・有機物質の除去 |

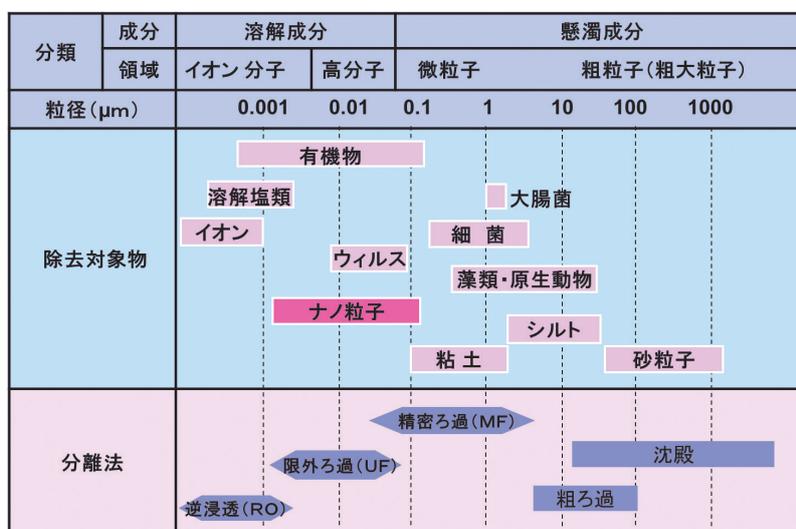


図 1 物質のサイズから示した膜分離法と対象物質の関係²⁾

膜分離法と対象物質の関係を示しており、UF は主にタンパク質濃縮やウイルス除去といったバイオ分野で応用されていることが示されている。

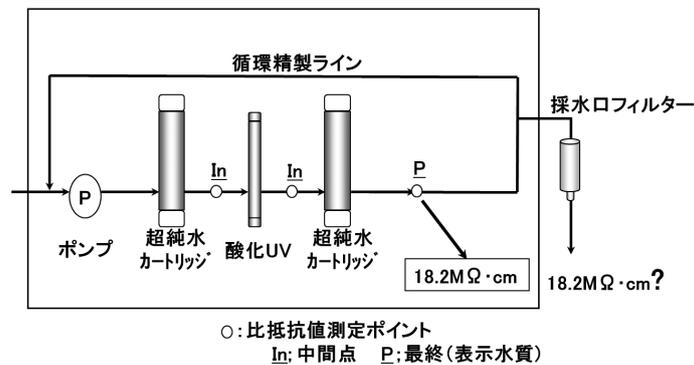


図2 採水口フィルターを採用した超純水装置のフロー例³⁾
採水口フィルターは装置の外に設置され、超純水の循環精製ラインから外れていることがわかる。

ることが報告されている(表2)。この課題に対し、多くの研究者や技術者は装置の改造や長時間の準備・立ち上げ作業を余儀なくされているが、パーティクルカウンターのブランク水として要求されるレベルの清浄度を安定的に得ることは困難であった。

3 UF膜を用いたパーティクルフリー水供給システムの構築

ELGA LabWaterは、2011年に小型卓上超純水装置PURELAB flexシリーズ、2016年には本システムのベースとなるPURELAB flex5(現PURELAB flex3+)と、大容量供給が可能なPURELAB Chorus2+を市場に投入している(写真1, 2)。これらの装置は、RO膜による前処理、循環ポンプによる水質維持機能を備えている。写真1にはPURELAB flex3+の外観を、写真2にはPURELAB Chorus2+の外観を示す。

筆者らは、これらの装置をベースに、本来バイオ用途向けに開発されたUF膜カートリッジを純水の循環精製ラインに組み込むことで、パーティクルフリー水の供給



写真1 超純水装置
PURELAB flex3+



写真2 純水装置
PURELAB Chorus2+

を試みた(図3)。UF膜はエンドトキシン(一般に20000ダルトン以上、約20nmの大きさ)を効果的に除去できるため、0.1μm以上の微粒子も除去できると考えた。図3には、PURELAB flex3+にUFカートリッジ

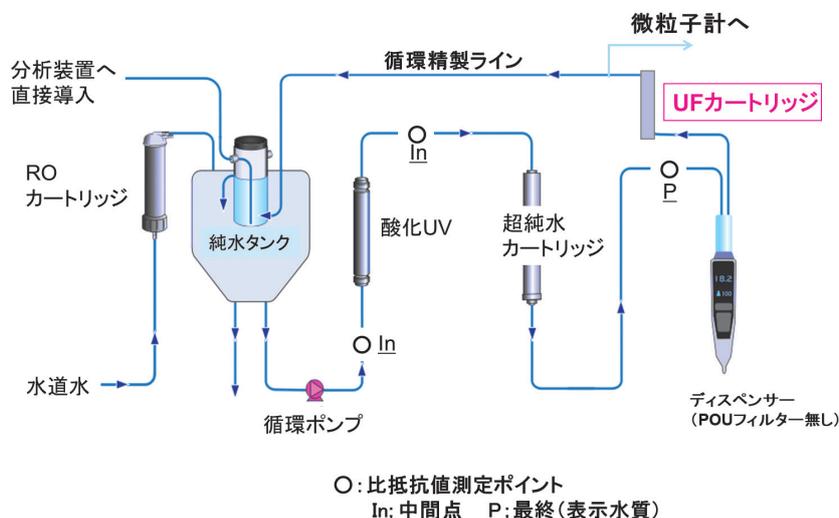


図3 超純水装置PURELAB flex5にUFを装着したシステムのフロー図
図2とは異なり採水口フィルターは無く、UFカートリッジが超純水の循環精製ライン内に配置されている。

ジを装着したシステムのフロー図を示す。採水口フィルターはなく、UFカートリッジが循環精製ライン内に配置されていることがわかる。

具体的には、タンク水循環ラインにUFカートリッジを挿入し、純水をフィルターに常時透過させて採水および純水貯水タンクに戻すシステムを構築した。UF膜透過後の純水を分岐させ、チューブを通じてパーティクルカウンターなどの機器に直接供給することで、複雑な配水切り替え、分取機能を必要とせず、連続供給を可能とした。このシステムの特徴は、採水口フィルターを廃止し、すべての水処理工程を循環ライン内に配置した点である。これにより、採水口での粒子発生を根本的に抑制できる。また、24時間連続運転により、断続運転による水圧変動や衝撃を抑え、膜や配管からの微粒子発生を最小限に抑えることができる。

4 システムの性能評価方法と測定結果

本研究では、パーティクルカウンターを用いて、ELGA LabWater 製超純水装置 PURELAB flex5 および純水装置 PURELAB Chorus2+ に、UFカートリッジを装着したシステムの純水・超純水中の粒子数を測定した。UFカートリッジは超純水装置用にELGA LabWaterが供給しているUFカートリッジ（製品名：パイロガード LC151、材質：ポリスルホン、公称分画分子量：5000ダルトン）を用いた。測定には、リオン社製光散乱式自動粒子計測器（液中パーティクルカウンター KL-11A、KL-26）を用いた。これらの装置は、レーザー光を照射し、粒子による散乱光を検出することで、粒子径と数を測定する。サンプルである超純水、純水は装置内の循環ラインでUFカートリッジ透過後に分岐し、毎分10 mL/分の流速でパーティクルカウンターに連続供給した。測定は、各装置の稼働直後から一定時間間隔で行い、粒子数の経時変化を評価した。

4.1 PURELAB flex5 + UF カートリッジシステム

使用した超純水装置 PURELAB flex5 は分析装置へ超純水を長時間自動的に供給できるようにタンク水が24時間循環して常に超純水の水質をキープしている（図3）。その循環精製ラインに未使用のUFカートリッジ LC151を挿入し、そのカートリッジ透過直後を分岐して液中パーティクルカウンター（リオン社製 装置名：KL-11A）に接続し、0.2 μm以上の粒子数を測定した。

今回使用した flex5+UF のシステムでは、立ち上げ直後にもかかわらず、わずか90分で0.2 μm以上の粒子が1個/mL以下という結果が得られた（図4）⁴⁾。図4には、経時的な粒子数変化を示す。初期段階で若干の粒子が検出されたものの、短時間で安定的に低い粒子数に達していることがわかる。この結果は、UFカートリッジが初期段階から高い微粒子除去性能を発揮することを

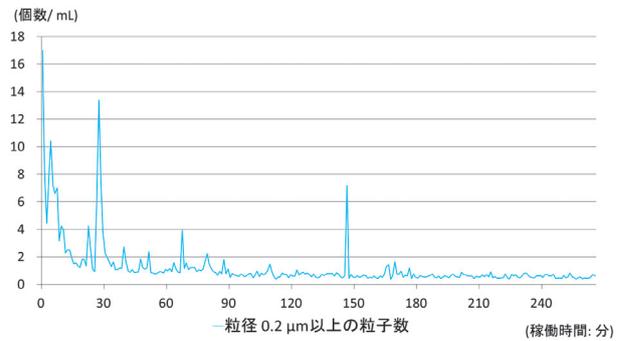


図4 PURELAB flex5+UF 装置稼働後の粒子数の推移 (1 mLあたり)⁴⁾

流速：10 mL/分，測定間隔：毎分，測定：0.2 μm以上の粒子。なお、装置稼働開始直後の1分（粒子数：460）および2分（粒子数：130）はプロットしなかった。

示している。連続運転により、このレベルの清浄度を維持できると期待される。また、装置を連続稼働させる必要はなく、実験の数時間前に稼働させることでパーティクルフリー水を得られるため、実験計画の立案や準備が容易になる。

4.2 PURELAB Chorus2+ + UF カートリッジシステム

使用した PURELAB Chorus2+ システムには、PURELAB flex5と同様、UFカートリッジ LC151をタンク水循環精製ラインに挿入し、カートリッジ透過直後に分岐して、液中パーティクルカウンター（リオン社製光散乱式 KL-26）を用いて、今回は0.1 μm以上および0.2 μm以上の粒子数を測定した。

タンク容量が大きいいため、初期の粒子数低減に多少時間を要したが、10日間の連続運転の結果、0.2 μm以上の粒子が数個/mL以下、0.1 μm以上の粒子も20個/mL

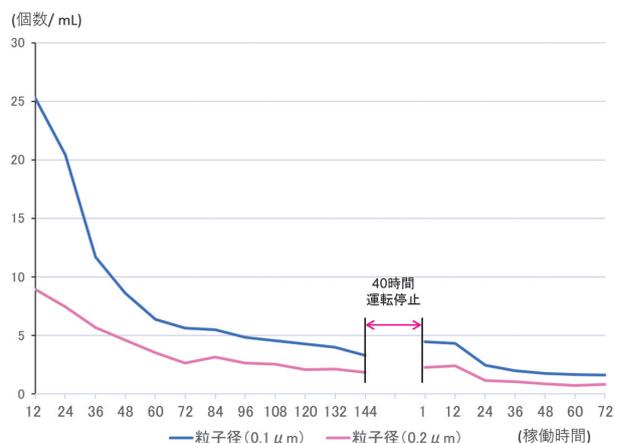


図5 PURELAB Chorus2+ + UF 装置稼働後の粒子数の推移
流速：10 mL/分，測定間隔：毎12時間ごと，測定：0.1 μm以上および0.2 μm以上の粒子数 (1 mLあたり)。

連続稼働144時間後に約40時間の装置停止時間があるが、運転再開後に粒子数の急激な増加はなく、粒子数は安定していることがわかる。

未満という、高純度な水を安定的に供給できることを実証した(図5)。この結果は、大容量の純水供給においてもUFカートリッジが効果的であることを示している。また、週末の約40時間停止後の再稼働後も、粒子数の急激な増加は見られなかった。図5には、0.1 μm以上と0.2 μm以上の粒子どちらも、初期の粒子数減少の過程、および停止後の再稼働時の安定した挙動が明確に示されている。

これらの結果から、本システムはパーティクルカウンターのブランク水として要求されるレベルの清浄度を十分に満たしていると考えられる。特に、PURELAB Chorus2+は超純水装置ではないため、導入・ランニングコストを低減できる可能性がある。このことは、予算に制約のある研究室にとって大きな利点となると考えられる。

5 結 論

本研究では、採水口フィルターを廃止し、タンク水を24時間連続循環可能なELGA製純水装置にUFカートリッジを循環精製ライン内に挿入することで、ラボ用純水システムでもパーティクルフリー水を供給可能であることを示した。このシステムは、従来の純水装置における微粒子汚染の問題を効果的に解決し、高精度分析機器を用いた実験の信頼性向上に貢献すると考えられる。研究開発や品質管理向けとして微粒子の影響を排除したブランク水を提供することで、より正確な分析・評価を可能にすると期待される。また、本システムは製薬、化粧

品あるいは食品分野における微生物、微粒子管理にも大きく貢献すると考えられる。

今後の展望として、以下の点を検討していく。

・長期安定性の評価：長期間にわたるシステムの安定性を評価するため、継続的なモニタリングを実施し、UFカートリッジの寿命やメンテナンス頻度などを明らかにする。

・0.1 μm未満の粒子除去性能の評価：現在は0.1 μm以上の粒子に着目しているが、さらに高感度な測定装置を用いて0.1 μm未満の粒子(特に50 nm)の除去性能を詳細に評価する。これにより、半導体分野など、より高度な清浄度が要求される分野への応用可能性を検討する。

文 献

- 1) JIS K 0554, 超純水中の微粒子測定方法(1995).
- 2) 黒木祥文：化学と教育, **2022**, 294.
- 3) 黒木祥文：ぶんせき (*Bunseki*), **2021**, 278.
- 4) 黒木祥文：クリーンテクノロジー, **29**, 49 (2019).



黒木 祥文 (KUROKI Yoshifumi)
セナーアンドバーンズ株式会社 (〒145-0041 東京都大田区羽田空港 1-6-6). 東京水産大学水産学部海洋環境工学科(環境化学). 水産学士, 経営学修士, 公害防止管理者水質1種. 《現在の研究テーマ》超純水システムの応用開発, Using Technology 研究. 《主な著書》“超純水超入門”(共著), (日本ミリポア). 《趣味》読書, 映画鑑賞.
E-mail: kurokiy@s-vans.com

会社ホームページ URL :

<https://www.s-vans.com/index.html>

関連製品ページ URL :

PURELAB flex3+ ;

<https://jp.elgalabwater.com/products/purelab-flex-5>

PURELAB Chorus2+ (RO/DI/UV) ;

[https://jp.elgalabwater.com/products/purelab-chorus-2-\(ro-di-uv\)10-20](https://jp.elgalabwater.com/products/purelab-chorus-2-(ro-di-uv)10-20)