

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K04527

研究課題名(和文) 微量液体分析器等の精度改善を目指す微小流路流れ場解析手法の研究

研究課題名(英文) Study of micro flow field to improve the accuracy of microfluidic devices.

研究代表者

土井原 良次 (Doihara, Ryouji)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・計量標準総合センター・主任研究員

研究者番号：00357550

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では微小流路において定量性の明確な基準流動場を発生させる手法を開発した。また、多点同時計測LDVで微小流路の流れ場を測定する手法を検討した。

基準流量発生装置については、10  $\mu\text{L}/\text{min}$ から2  $\text{mL}/\text{min}$ の範囲で精度評価を行った。静止法での流量変動の影響を受けない新しい通液法を確立した。その結果、10  $\mu\text{L}/\text{min}$ の微小流量においても標準不確かさで0.05%程度の精度で流量を特定することが可能であることが確認された。また、マイクロチャンネルに対して多点同時LDVを適用するための微小流路用光学系の開発を進めた。さらに、マイクロチャンネルを製作し、微小流路用光学系の確認を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

微小流路の流動場の解析精度を向上させ、流動場計測技術の向上による、分析機器、計測機器の精度の向上寄与することを目的としている。極微小流量での流量の定量性が学術的データの信頼性に影響を与えている可能性がある。微小流路内の流れ場、変動、分流現象を高い定量性を確保しながら光学的に観察する手段があれば、これらの解析によってデバイスの改善が期待できる。このような直接的な観察や解析により、さらなる低流量化を精度よく達成できることができるようになれば、分析機器の分解能を向上させることに貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)： In this study, a method to generate a reference flow field with clear quantitativity in microchannels was developed. In addition, a method for measuring the flow field in microchannels was investigated by analyzing it with multi-point simultaneous measurement LDV.

The accuracy of the reference flow field generator was evaluated in the range of 10  $\mu\text{L}/\text{min}$  to 2  $\text{mL}/\text{min}$ . A new flying start and stop method was established that is not affected by flow fluctuations in the static weighing method. This enabled highly accurate calibration at any flow rate. As a result, it was confirmed that the flow rate can be specified with 0.05% of standard uncertainty even at a minute flow rate of 10  $\mu\text{L}/\text{min}$ . In addition, we developed an optical system to apply multi-point simultaneous LDV to microchannels. Furthermore, we fabricated a microchannel and confirmed the microfluidic optics for applying multi-point simultaneous LDV to the microchannel.

研究分野：計測工学

キーワード：微小流量 流れ場 LDV マイクロチャンネル 標準

### 1. 研究開始当初の背景

微量分析器においては、実際に利用できるマイクロポンプには様々な要因で脈動があり、絶対値の不確かさも明確でない場合が多い。HPLC では安定した微小流量が求められる。質量分析計では流量が低いほど検出感度が高くなるため、さらに小さいナノ流量域(数百 nL/min 程度)での安定した流量制御が求められている。マイクロポンプの限界を超える極微小流量を得るために分岐管と流体抵抗によるスプリット方式が使われるが、極めて低い流量では、正確な分流が難しい。たとえスプリット機構の下流に流量センサを備えても、液体の熱伝導特性や粘性などから流量を測定しているため混合濃度比率が逐次変化するグラジエント送液では、混合液の比熱も粘性も逐次変化するため正確な流量測定が難しい。極微小流量での流量の定量性が学術的データの信頼性に影響を与えている可能性がある。微小流路内の流れ場、変動、分流現象を高い定量性を確保しながら光学的に観察する手段があれば、これらの解析によってデバイスの改善が期待できる。このような直接的な観察により、さらなる低流量化を精度よく達成できることができれば、分析機器の分解能を向上させることに貢献することが期待される。

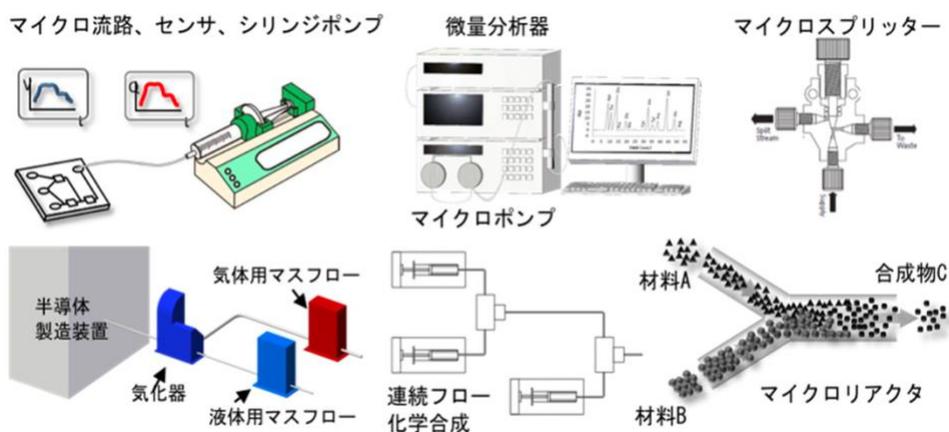


図1: 本研究の背景にある技術分野

また、連続フロー合成のマイクロリアクタでは、異相が合流する流れ場(二次流れの状態)が反応効率に大きく影響することが知られている。大量生産フェーズへの移行には、サイズをそのままに数量を増やすナンバリングアップが志向されるが、支障のない範囲で大きさを大きくするスケールアップもコスト面から依然として重要である。確立されたマイクロリアクタをスケール変更する場合に、流動場が理解できずにサイズを変更すると反応特性が変わってしまう。光学的手段で定量性のある流れ場測定ができれば連続フロー化学合成システムの解析が容易になりデバイスの改善、マイクロリアクタのスケール変更に対する分析などが期待できる。

**MEMS** センサによる微小流量計は、流れに対するセンサ周りの熱分布の測定から流量を推定している。センサ周りの微小な熱流動場が観察されることで性能改善が期待できる。微小流量計の精度に占める基準微小流量の不確かさの割合が大きく、良好なセンサであれば基準流量の精度改善で不確かさが十分の一以下に低減できる可能性があると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では微小流路において定量性の明確な基準流動場を発生させる手法を開発することを目指した。また、これを多点同時計測 LDV で解析することで微小流路の流れ場測定手法を研究開発する。微小流路の流動場の解析精度を向上させ、流動場計測技術の向上による、分析機器、計測機器の精度の向上寄与することを目的とする。

### 3. 研究の方法

現状では定量性(不確かさ)が明確な微小定常流の発生自体が困難で、定量性が明らかな微小変動流を得ることは更に難しい。そこでまず、定常流の基準流量を流量標準装置で校正することで、定量性を明らかにすることを目指す。微小流量であっても現時点では秤量法がもっとも高精度を達しやすい標準装置となる。ただし、微小流量で秤量法を採用する場合に従来の液面ノズル挿入法では、蒸発、表面張力、浮力補正の誤差が大きく、高精度化が困難となる。そこで本研究では、蒸発影響を極小化できる方法として開発された脱着式秤量タンクを採用した校正装置に基準流量発生装置を組み合わせることとした。脱着に伴うノズルへの付着量、通気管からの蒸発影響は参考文献[1]において評価されている。

同時に微小な実流動場に適用できる光学系の開発を行う。マイクロリアクターで重要となるマイクロスケールの流れ場を観察できるように多点同時計測 LDV を微小流路の測定に適用することを試みる。

最終的に定量性の明確な流れ場に対して光学的な計測手法と相互評価することで、その精度と妥当性の評価を行うことを目指す。さらには、特性を完全に制御できる変動流量発生装置へ発展させ、応答速度の極めて早い流量センサや多点同時計測 LDV とクロスチェックを行う。

産業応用としては、マイクロスプリッター内部の流動解析、グラジエント送液による物性の変化に対して分流精度の定量的評価に適用することが考えられる。また、市販シリンジポンプの脈動や、マイクロリアクタ、MEMS センサ周り、流動場を解明することが期待される。

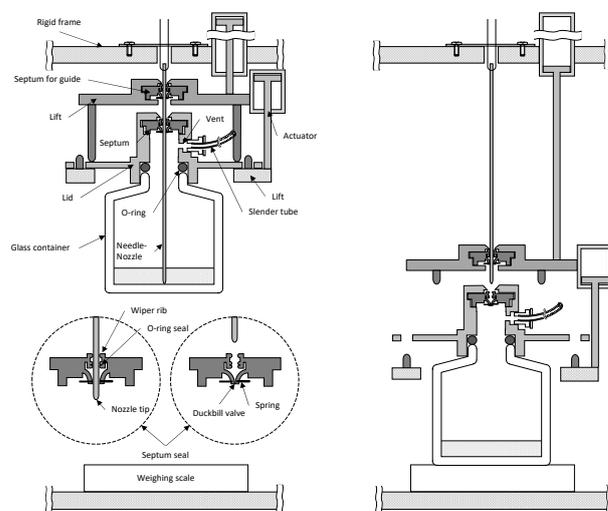


図 2: 脱着式秤量タンクにより校正装置の動作概要

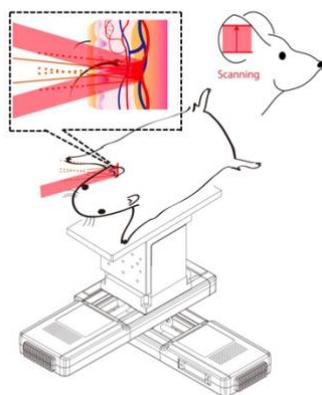


図 3: 多点同時計測 LDV の事例

#### 4. 研究成果

マイクロフロー流動場を発生させるための基準流量発生装置の開発を進めた。マイクロフロー流動場を発生させるための基準流量発生装置について、シリンジドライブモジュールにリニアエンコーダを組み合わせた機構について設計・製作を行った。これを秤量式の校正装置に組み込むことで（図 4）基準流量発生装置の校正を行うことができる。少なくとも静止法による校正が  $10 \mu\text{L}/\text{min}$ （水において  $10\text{mg}/\text{min}$ ）の最小流量から  $10 \text{mL}/\text{min}$  の範囲で可能になった。

ただし、予定していた静止法では流動開始と停止時の流量遷移による誤差影響が懸念された。そこで通液式（Flying start and finish 法）を微小流量に適用する方法を検討した。2組の3方弁をシーケンシャルにシンクロ駆動させて、流れ場の閉止状態を発生させることなく、切り替えタイミングを  $1\text{ms}$  程度の分解能で評価・制御できる機構（図 5）を開発した。これにより基準流量発生装置の校正方法を通液式に変更し、極微小流量でありながら、より理想的な通液法が使用することができる。このことにより、脈動影響を小さくし、絶対値の校正精度がさらに向上することができる。

高応答の微小流量計により流路の切り替え時において変動が十分に小さいことを確認した。また、通液法の定量的な評価には、取込時間を変化させる方法と分割取込法（ISO4185：参考文献 [2]）の2種類を実施した。前者の方法で、タイミングエラーとして  $6.0 \text{ms}$ （図 6）、後者の方法で  $5.5 \text{ms}$  が推定された。異なる方法で同じような結果を得たことから、評価方法の妥当性が確認されました。また、取込時間を  $60 \text{s}$  以上とすることで、この影響を  $0.01 \%$  程度以下にすることが可能になった。

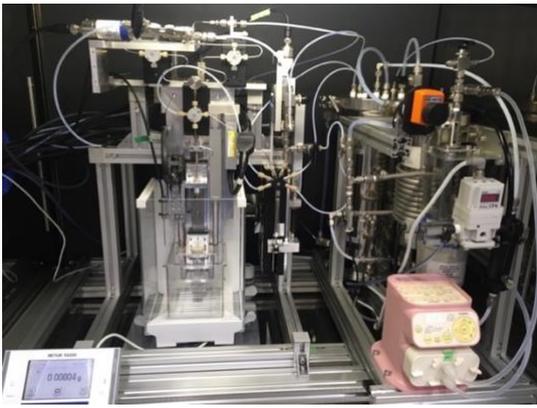


図 4: 秤量式の校正装置と組み合わされた基準流動場発生装置

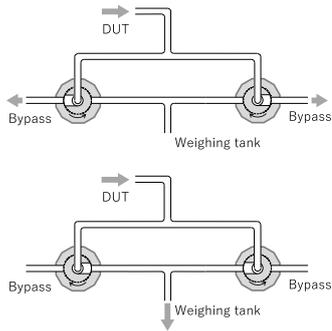


図 5: 2組の3方弁をシーケンシャルにシンクロ駆動させる転流装置の概要図

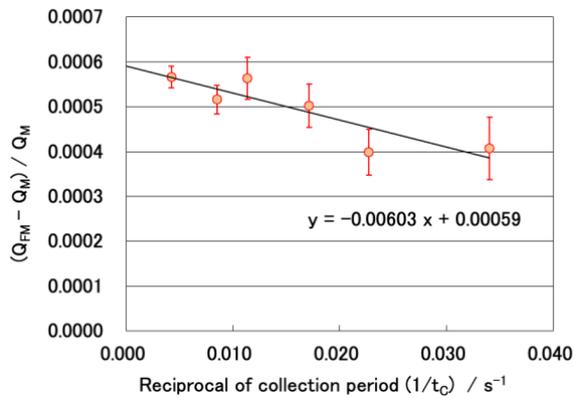


図 6: 秤量式の校正装置と組み合わされた基準流動場発生装置

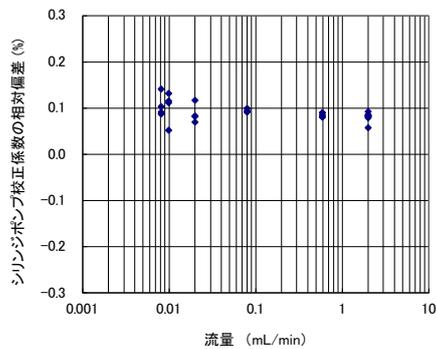


図 7: シリンジポンプ校正係数の流量における変化

その上で、極微小流量での精度に極めて影響が大きい秤量システムの蒸発誤差について、より

詳細な不確かさ解析を行い、校正装置の定量性を向上させた。10  $\mu$  L/min（水において10mg/min）の流量から2 mL/minの範囲で精度評価（図7）を行った。秤量システムに蒸発誤差がある場合には、シリンジポンプ校正係数は試験流量が小さくなるにつれて反比例的に正方向に大きくなる。評価試験結果では、流量が変化しても校正係数の値が変化しないことから、秤量システムには大きな蒸発誤差が生じていないことが明らかになった。その結果、標準不確かさで0.05%程度の精度があることが確認された。

また、マイクロチャンネルの諸元について検討を続け、流入流出配管経路について整備を進めた。このマイクロチャンネルに対して多点同時LDVを適用するための微小流路用光学系の開発を進めた。マイクロチャンネルを製作し、多点同時LDVを適用するための微小流路用光学系の確認を行った。光学的な熱影響がないことの評価を行った。LDV計測での精密な評価と変動流量発生装置への発展を十分に達成するまでには至らなかったが、基準流量は精度良く発生させ、光学的な計測手法と協調して評価する技法の基盤的な技術を構築することができた。

[1] R. Doihara, T. Shimada, K.H. Cheong, N. Furuichi, “Weighing system with low evaporation error for liquid microflow down to 1 mg/min”, *Flow Meas. Instrum.*, 81 (2021) 1012030.

[2] ISO 4185 1980: *Measurement of Liquid flow in Closed Conduits—Weighing Methods.*

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Doihara Ryouji, Shimada Takashi, Cheong Kar-Hooi, Furuichi Noriyuki	4. 巻 81
2. 論文標題 Weighing system with low evaporation error for liquid microflow down to 1mg/min	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Flow Measurement and Instrumentation	6. 最初と最後の頁 102030 ~ 102030
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.flowmeasinst.2021.102030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 R. Doihara, K-H. Cheong, N. Furuichi
2. 発表標題 Evaluation of Microflow Calibration Rig using Static Weighing System with Flying Start-and-Finish Method
3. 学会等名 The 19th International International Flow Measurement Conference, FLOMEKO 2022(国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	経田 僚昭 (Kyoden Tomoaki) (50579729)	富山高等専門学校・商船学科・准教授  (53203)	LDV担当

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------