

報 文

ガス圧駆動型無脈動送液ポンプのマイクロ総合分析
システムへの適用友常 優子¹, 川上 智彦^{1,2}, 戸 祭 智¹, 野口 恒行¹,
伊藤 剛士^{®1}, 蓼沼 克嘉¹, 北岡 光夫², 北森 武彦³Application of a Gas-Pressurized Micro Fluidic Pump to
 μ TAS TechnologyYuko TOMOTSUNE¹, Tomohiko KAWAKAMI^{1,2}, Satoshi TOMATSURI¹, Tsuneyuki NOGUCHI¹,
Takeshi ITO¹, Katsuyoshi TATENUMA¹, Mitsuo KITAOKA² and Takehiko KITAMORI³¹ Kaken. Co., 1044, Hori, Mito-shi, Ibaraki 310-0903² The Research Association of Micro Chemical Process Technology, R&D Business Park Building 11F, Kanagawa Science Park (KSP), 3-2-1, Sakado, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 213-0012³ Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8656

(Received 22 July 2005, Accepted 17 October 2005)

Concerning analysis in a microfluid, so-called μ TAS, the precision of the analysis is greatly affected by the flow-rate precision of the pump used. In response to this required precision of the pump, we have developed a gas-pressurized micro fluidic pump (μ FPump) without any pulsation. Its applicability was examined by comparing the precision to that of a currently used pump, such as a micro-syringe pump and a diaphragm pump. The precision was compared through a model analysis, a quantitative analysis of nitrite ion in JIS K 0102 (Industry drainage examination under Japanese Industrial Standards), using a glass-made microchemical-chip as a reaction chip and a Thermal Lens Microscope as a detector. As a result of the comparison experiment, in the case of an analysis using our μ FPump, a coefficient of variation (CV) of 0.7~2.0% and a detection limit (3σ) of 0.0058 μ g/ml were obtained, and it was clarified that a several-fold higher analytical precision than that of using the other pumps can be obtained. Moreover, the experiment indicates that a pump with stable flow without pulsation is necessary to carry out an accurate analysis in a microfluid.

Keywords : micro fluidic pump ; pulsation ; μ TAS ; flow stability ; gas pressurized pump.

1 緒 言

微細な流路に送液しながら化学反応を行うマイクロ総合分析システム (μ TAS) 分野に用いるポンプは、脈動や吐出圧の低さが原因で設定した送液条件に満たないことによ

り、化学反応の安定性や精度に問題を生じることがあり、選定には十分注意を必要とする。また、利用目的によっては、簡便な液補充、モバイル化のための小型化及び省コスト化などが望まれる。

μ TAS 分野のような微少流量を扱う分野では、無脈動送液が望まれている¹⁾。その理由としては、マイクロ化学チップのチャンネル内で液を混合する場合、レイノルズ数が小さいために接触界面では拡散混合が支配的となり、極めて小さな反応場に送られた液体の流量が液の混合比を直接決

¹ 株式会社化研: 310-0903 茨城県水戸市堀町 1044² マイクロ化学プロセス技術研究組合: 213-8501 神奈川県川崎市高津区坂戸 3-2-1 KSP R&D 棟 11F³ 東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻: 113-8656 東京都文京区本郷 7-3-1

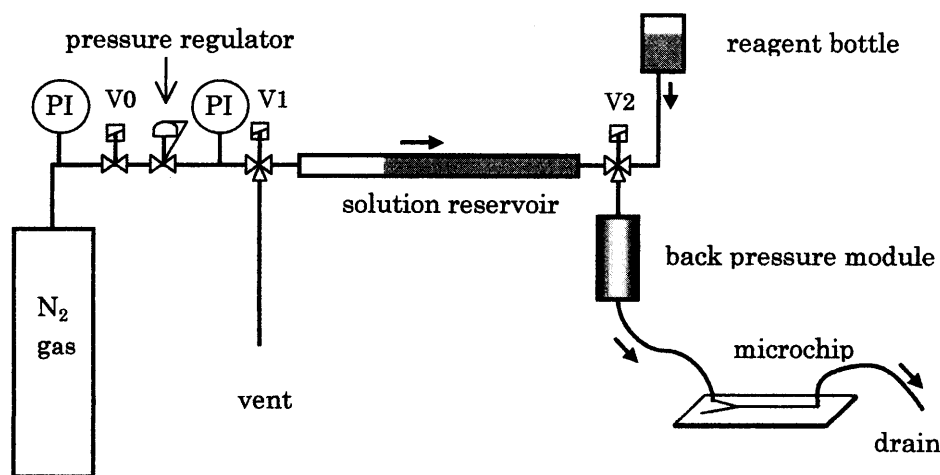


Fig. 1 Constitution of the gas-pressurized pump (μ FPump)

PI: pressure indicator; V0: 2-way valve; V1, V2: 3-way valve

めることになるため、流量変動の少ない送液が適していることが挙げられる。 μ TAS分野の事例としては、脈動が検出結果の変動係数を高くする原因のひとつと言及した報告²⁾、マイクロチャネル中での2液界面形成をする際、ポンプの脈動が影響して対称面が形成されにくいという指摘³⁾、脈動の影響が顕著に現れてしまい測定困難となるためやむを得ず低流量で試験した事例⁴⁾など、反応性や流体制御に及ぼす脈動の影響が問題となっている。他方、マイクロ化学チップの流路が複雑な場合は、流路の圧力損失が高くなって送液が困難となるため、高吐出圧型のポンプが望まれ⁵⁾、しかも、高精度で連続的に送液できる小型なポンプが望まれている¹⁾。

本研究では、無脈動送液が可能なガス圧駆動ポンプ（化研製）を μ TAS分野の化学分析へ適用し、はん用的なポンプと比較を行い、分析精度や検出下限値と脈動の関係を検討したので報告する。

2 実 験

2.1 送液ポンプ

実験に用いた送液ポンプは、著者らが開発したガス圧駆動ポンプ（化研製、以下 μ FPumpと記す）に対し、比較用としてはん用型の2連型シリンジポンプ（KDSscientific製）とダイヤフラムポンプ（スター精密製）を選定した。このダイヤフラムポンプの最小流量は圧力損失が0 Paの時に170 μ l/minであるが、圧力損失が高い細い流路に流す際は、流量が数 μ l/minに減少することが予想されたため、比較用ポンプとして採用した。 μ FPumpの構成図をFig. 1に示す。 μ FPumpは、 N_2 ガスボンベ、圧力調節器、三方バルブ、液ためチューブ、薬液ボトル及び制御系から構成される。持ち運びを可能にするために、 N_2 ガスボン

べは、ミニガスカートリッジタイプとし、装置に組み込んでいる。まず、薬液ボトルから液ためチューブに高低差を利用して送液し、溶液充填が完了した後に三方弁を切り替え、調圧された N_2 ガスを液ためチューブへ送り、液面を加圧して押し、液体は三方弁を介してマイクロ化学チップに送られる。その際、背圧用モジュールを介在させることによってガス圧力による流量調節を可能としている。なお、流量を広範囲で制御できるようにするため、背圧用モジュールが交換できる仕組みとなっている。この一連の操作は、制御系によって自動化されており、ガス圧力の調節によって任意の流量が得られる。

2.2 流量安定性の比較（脈動の比較）

μ FPumpや2連型シリンジポンプに直接流量計（Sensirion製）を接続し、流量及び脈動を測定した。流量計の測定条件は測定周期1.56 Hz、流量範囲0.0001~50 μ l/min、分解能0.007 μ l/minである。脈動の大きさを正確に評価するため、送液状態が安定してから計測を開始し、数分間連続送液して標準偏差（S.D.）、変動係数（CV）、平均値、最大値、最小値を求めた。送液溶媒として純水を用い、流量1, 2, 3, 4, 5 μ l/minの5種についてそれぞれ測定した。なお、 μ FPumpでは、流量範囲0.5~5 μ l/min用の背圧用モジュールを、シリンジポンプの場合はシリンジ容量100, 250, 500 μ l（ハミルトン製）の3種を用いて送液した。

2.3 高圧力損失条件における流量の確認

はん用性の高いガラス製マイクロ化学チップ（マイクロ化学技研製、30×70 mm、パイレックス製、3流路、幅100 μ m、深さ40 μ m、流路長約80 cmのかまぼこ型の流

路形状) を用い, 高圧力損失条件において設定流量が送液可能であるか確認するとともに, それぞれのポンプに上記のマイクロ化学チップを取り付け, その後段に 2・2 で用いた流量計を接続して流量を測定し, 脈動を評価した. 用いたマイクロチップを Fig. 2 に示す. シリンジポンプは 100 μ l のシリンジを使用し, μ FPump は 2・2 と同様の背圧用モジュールを用いて 0.275 MPa に設定し, 両者とも 4 μ l/min で送液した. ダイアフラムポンプは, 最大設定流量 (300 V, 60 Hz) に設定して送液した. なお, 使用しない導入口は穴無しテフロンジョイントと O-リングで閉止した.

2・4 NO_2^- 分析によるポンプ性能の確認

JIS K 0102 工業排水試験法 43.1.1 の亜硝酸性窒素イオン (NO_2^-) 分析法⁶⁾ をマイクロ化学チップに適用し, 供試ポンプそれぞれの直線性, 検出下限値, 定量下限値, 変動係数の比較を行うことで, ポンプの性能が分析精度に及ぼす影響を確認した^{7,8)}. 使用した溶液は, 各濃度に希釈した NO_2^- 標準溶液 (関東化学製), 4-アミノベンゼンスルファミド (関東化学製) 1 g/ml 溶液, 二塩化 *N*-1-ナフチルエチレンジアンモニウム (関東化学製) 0.1 g/ml 溶液の 3 つの溶液である. マイクロ化学チップは 2・2 で使用したものと同形状のチャンネル幅 180 μ m, 深さ 80 μ m のものを使用した. これは 3 つの導入口と 1 つの排液口からなる

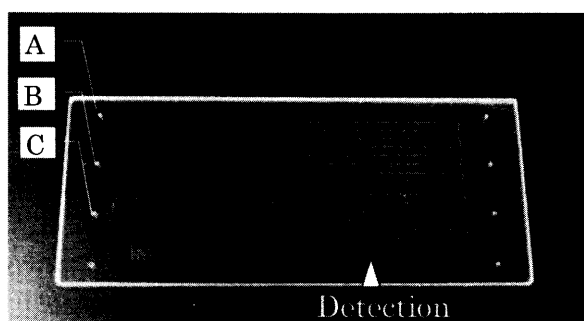


Fig. 2 Glass made microchemical chip used in this study

A: NO_2^- standard solution; B: sulfanilamide solution; C: *N*-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride solution

流路になっている. まず, 0.02, 0.04, 0.06, 0.2, 0.4, 0.6 μ g/ml に調製した NO_2^- 標準溶液を 5 μ l/min で送液し, 次に 4-アミノベンゼンスルファミド溶液を 1 μ l/min で送液して合流させる. 最後に, 二塩化 *N*-1-ナフチルエチレンジアンモニウム溶液を 1 μ l/min で送液し合流させ 3 液を反応させた. その後, 排液口手前で熱レンズ顕微鏡 (ITLM-10, マイクロ化学技研製) を用いて濃度を測定した.

シリンジポンプで送液する場合は, 100 μ l 容量のシリンジを使用して 3 台稼働させた. μ FPump は 1 台に 4 ラインあるうちの 3 ラインを使用した. ダイアフラムポンプの場合は, 吐出圧が低く上記の条件に設定できないため, あらかじめ NO_2^- 標準溶液と 4-アミノベンゼンスルファミド溶液の混合液と二塩化 *N*-1-ナフチルエチレンジアンモニウム溶液の 2 種類の溶液を準備し, 混合液 (80 V, 20 Hz) と二塩化 *N*-1-ナフチルエチレンジアンモニウム溶液 (60 V, 10 Hz) をそれぞれ 1 μ l/min の流量で上記のチップに送液した. 余った導入口は穴無しテフロンジョイントと O-リングで閉止した.

3 結果と考察

3・1 流量安定性の比較 (脈動の比較)

シリンジポンプの脈動の計測結果を Table 1 と Fig. 3 の 1-a~c に, μ FPump の結果を 2 に示す. シリンジポンプでは, 用いるシリンジ容積が異なると, 脈動の形状と大きさが異なることが確認された. 5 μ l/min の流量の時 100 μ l シリンジでは S.D.: 0.11, CV: 2.2%, 平均流量: 4.90 μ l/min, 最大流量: 5.17 μ l/min, 最小流量値: 4.63 μ l/min (流量幅: 0.54 μ l/min) であるが, 500 μ l シリンジでは S.D.: 0.23, CV: 4.6%, 平均流量: 4.94 μ l/min, 最大流量値 5.48 μ l/min, 最小流量値 4.34 μ l/min (流量幅: 1.14 μ l/min) となり, シリンジ容量が大きくなるに従い精度が低くなる傾向が見られた. 更に, 流量が大きくなるに従い脈動が大きくなり, 流量の精度が低くなる傾向も見られた. これらの現象に関しては, シリンジポンプ特有の脈動の周期が回転運動を直線運動に変えるボールねじの回転周期と同調していることが既に確認されており⁸⁾, 本研究の結果も同様であった. 一方, μ FPump は, S.D.: 0.01, CV: 0.14%, 平均流量: 5.05 μ l/min, 最大流量:

Table 1 Comparison of flow rate stability

Pump	Average/ μ l min ⁻¹	Minimum	Maximum	S.D.	CV, %
Syringe pump (Syringe capacity 100 μ l)	4.90	4.63	5.17	0.11	2.2
Syringe pump (Syringe capacity 250 μ l)	4.93	4.61	5.24	0.14	2.8
Syringe pump (Syringe capacity 500 μ l)	4.94	4.34	5.48	0.23	4.6
Gas-Pressurized pump	5.05	5.02	5.06	0.01	0.14

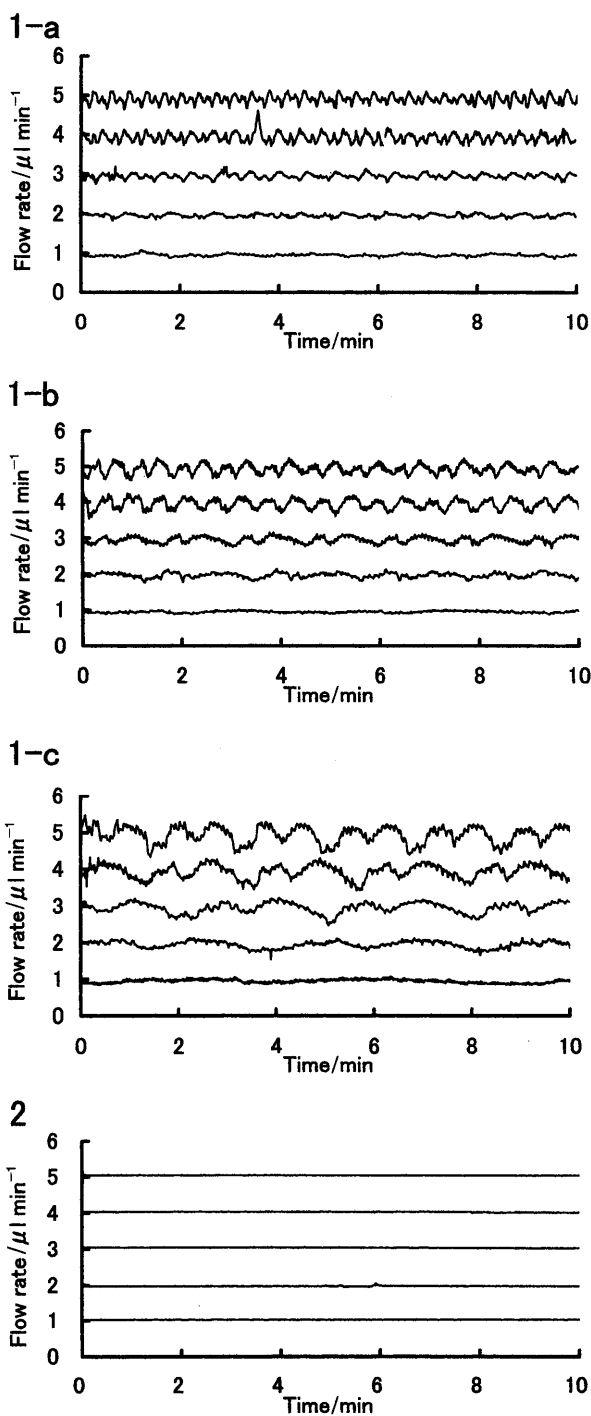


Fig. 3 Comparison of flow rate stability
1: syringe pump, syringe capacity: 100 μl (a), 250 μl (b), 500 μl (c); 2: gas-pressurized pump (μFPump)

5.06 $\mu\text{l}/\text{min}$, 最小流量値: 5.02 $\mu\text{l}/\text{min}$ (流量幅: 0.04 $\mu\text{l}/\text{min}$) となり, 流量の変動がほとんど無く, 安定に送液されていることを確認した. ダイアフラムポンプの場合は, マイクロチップを用いない圧力損失の低い条件下では流量が大きくなりすぎてしまうため計測ができなかった. よって, この条件では比較実験を行うことができなかった.

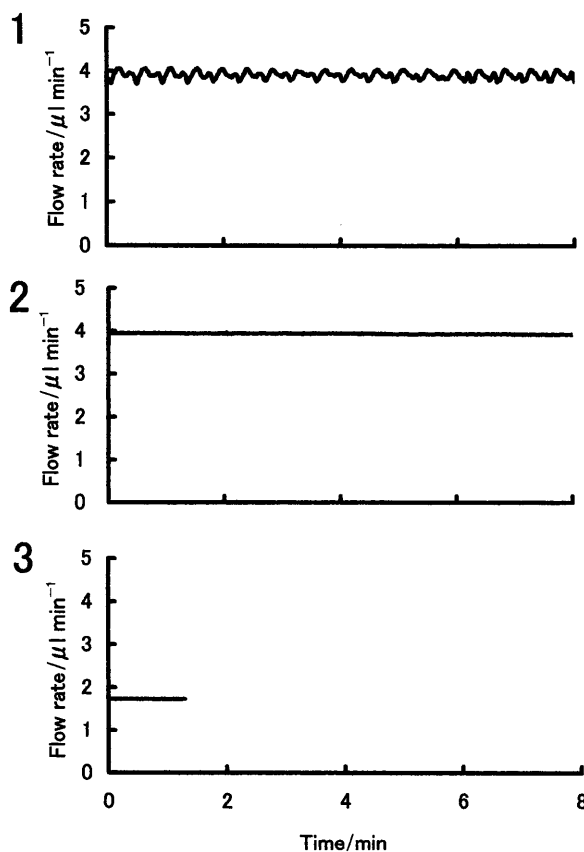


Fig. 4 Flow rate in the microchemical chip
1: syringe pump; 2: gas pressurized pump (μFPump); 3: diaphragm pump

た.

3.2 高圧力損失条件における流量の確認

圧力損失が高いマイクロ化学チップに送液した時の流量測定結果を Fig. 4 に示す. シリンジポンプ (Fig. 4-1) は, 圧力損失の高いチップへの送液は可能であるが, マイクロ化学チップの有無に関係なく脈動が生じることが確認された. 一方, μFPump の場合 (Fig. 4-2) は, マイクロ化学チップへの送液が可能であるとともに, 無脈動送液が確認できた. なお, μFPump の仕様上 0.3 MPa が N_2 ガスの最大吐出圧力であるため, 極端にチャンネル幅が狭いチップや長いチップのように背圧が大きい場合には, 吐出圧が不足して満足に送液出来ない場合があった. ダイアフラムポンプの場合 (Fig. 4-3) は, 最大流量となる 300 V, 60 Hz (0 Pa 下で蒸留水 1500 $\mu\text{l}/\text{min}$) に設定しても, 吐出圧が 60 kPa (蒸留水, 300 V, 20 Hz, 流量 0 $\mu\text{l}/\text{min}$ 下で) と小さいために 2 $\mu\text{l}/\text{min}$ に満たない流量しか得られず, 高圧力損失条件で多流路を制御することは困難であったが, 無脈動送液が可能であることが確認できた. しかし, 圧力損失が少なすぎると, 抑えられていた脈動が顕在化する可

Table 2 Characteristic comparison of pumps

Pump	Driving system	Pulsation	Maximum discharge pressure	Control object	Maximum flow rate	Minimum flow rate
Syringe pump ^{a)}	Mechanical	High	18 kg ^{d)}	Rotational frequency	212.6 μ l/min	0.0016 nl/min
Gas-Pressurized pump (PM5) ^{b)}	Gas pressure	None	300 kPa	Regulating gas pressure	5 l/min	0.5 μ l/min
Diaphragm pump	Diaphragm	None ^{c)}	60 kPa	Frequency, voltage	1500 μ l/min ^{e)}	170 μ l/min ^{e)}

a) syringe capacity: 100 μ l, b) PM5 is back pressure module of 0.5~5 μ l/min, c) at a high back pressure, d) extrusion pressure, e) at back pressure of 0 Pa

Table 3 Analytical result

Pump	R^2	3σ	10σ	CV, %
Syringe pump (Syringe capacity 100 μ l)	0.998	0.0077	0.0257	2.3~6.1
Gas-Pressurized pump	0.998	0.0058	0.0192	0.70~2.0
Diaphragm pump (20 Hz 80 V, 10 Hz 60 V) ^{a)}	0.999	0.0024	0.0080	0.38~4.2

Detector: Thermal lens microscope, a) Analytical condition using diaphragm pump is different from others. R^2 : linearity, 3σ : detection limit, 10σ : determination limit, CV: coefficient of variation

能性があるので注意が必要である。各ポンプの特徴を比較し Table 2 に記す。

3.3 NO₂⁻分析によるポンプ性能の確認

3種類のポンプを用いてマイクロ化学チップで NO₂⁻分析を行った結果を Table 3 に示す。直線性 (R^2) は、いずれも 1 に近い値を示しており、ポンプの種類による差は確認出来なかった。検出下限 (3σ) に関しては、シリンジポンプ (シリンジ容量 100 μ l) では 0.0077 μ g/ml, μ FPump が 0.0058 μ g/ml であり、脈動が大きいほど検出下限値が高かった。定量下限 (10σ) に関しても同様に、 μ FPump のほうがシリンジポンプに比べ良好であることが分かった。CV は、 μ FPump が 0.70~2.0%, シリンジポンプでは 2.3~6.1% となり、無脈動の送液によって良好な変動係数が得られている。なお、ダイヤフラムポンプを用いた分析結果に関しては、送液流量、混合方法が異なるために比較ができないが、この条件では μ FPump 同様脈動が非常に小さいために、いずれの項目も良好な値を示した。ただし、同じ電圧と周波数に設定して再度送液しても同じ流量が得られず、流量制御の再現性に問題があった。これは、吐出圧が低いために、わずかな圧力損失の変化 (若干の粘度変化や微小な空気などの気体の混入など) の影響を受けてしまうためと推測される。以上から、送液ポンプの脈動が少ないほど高い分析精度が得られることが明らかになった。

4 結 言

無脈動送液が可能な μ FPump に対して、比較のためにはん用的なシリンジポンプ及びダイヤフラムポンプを用いて、脈動が分析精度に与える影響を検討した。その結果、脈動の大きいシリンジポンプは、分析結果の CV が最大で約 6%, 検出下限値 (3σ) が 0.0077 μ g/ml となった。それに対し、脈動が非常に小さい μ FPump の分析結果の CV は最大で約 2%, 検出下限値 (3σ) は 0.0058 μ g/ml となり、いずれも脈動のあるシリンジポンプよりも高い分析精度が得られた。吐出圧が低いダイヤフラムポンプの場合は、流量の設定が困難であったために他のポンプと条件をそろえた比較試験はできなかった。

μ TAS 分野では多様な測定方法と測定環境が考えられており、それらに適用しうるポンプが開発されつつあるが、その中であって無脈動で送液することは重要な要素であることが確認できた。小型化、モバイル化が目標とされている μ TAS 分野において、ガス圧力で駆動する μ FPump は、脈動が無く、しかも、低電力消費型のモバイル型 μ TAS 搭載用の高精度送液ポンプとして利用できるものと期待される。

(2005年5月, 第66回分析化学討論会において一部発表)

文 献

- 1) 機械システム振興協会: マイクロ化学システムに関する調査研究報告書一要旨一, p. 23 (2005).

- 2) 山下健一, 山口佳子, 宮崎真佐也, 中村浩之, 清水 肇, 前田英明: 化学工学論文集, **30**, 169 (2004).
- 3) 大川原真一, 南元夏那, 小川浩平: 化学工学論文集, **30**, 148 (2004).
- 4) 江口啓介, 樋上照男, 野村俊明: 分析化学 (*Bunseki Kagaku*), **53**, 419 (2004).
- 5) 新エネルギー・産業技術総合開発機構: 革新的部材産業創出プログラム高効率マイクロ化学プロセス技術プロジェクト 平成 14 年度成果報告書, P2-304 (2003).
- 6) JIS K 0102, 工業排水試験法 (1998).
- 7) 川上智彦, 吉田佳一, 北森武彦: 第 7 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会講演要旨集, p. 44 (2003).
- 8) 川上智彦, 吉田佳一, 北森武彦: 第 8 回化学とマイクロ・ナノシステム研究会講演要旨集, p. 60 (2003).

要 旨

微量流体による分析を行うマイクロ総合分析システム (μ TAS) において, 用いる送液ポンプの流量の精度は分析精度に直接影響する. 開発したガス圧駆動型無脈動送液ポンプ (μ FPump) を μ TAS に適用し, シリンジポンプやダイヤフラムポンプと比較し, それぞれのポンプによる送液の分析精度に与える影響を検討した. JIS K 0102 (工業排水試験法) の亜硝酸性窒素 (NO_2^-) 分析法をモデルとし, 分析反応・検出場としてガラス製マイクロチップ, 検出器として熱レンズ顕微鏡を用いて分析精度の比較を行った. その結果, μ FPump の場合, 繰り返し分析精度 (CV) 0.70~2.0%, 検出下限値 (3σ) 0.0058 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が得られ, 脈動のあるポンプに比べ高い分析精度が得られることが確認された. μ TAS による精度の高い分析を行うためには, 無脈動状態で安定に送液することが重要であることが示唆された.