

# マイクロスケールの流体の性質 を利用した化学・バイオ・医療 流体デバイス・システム

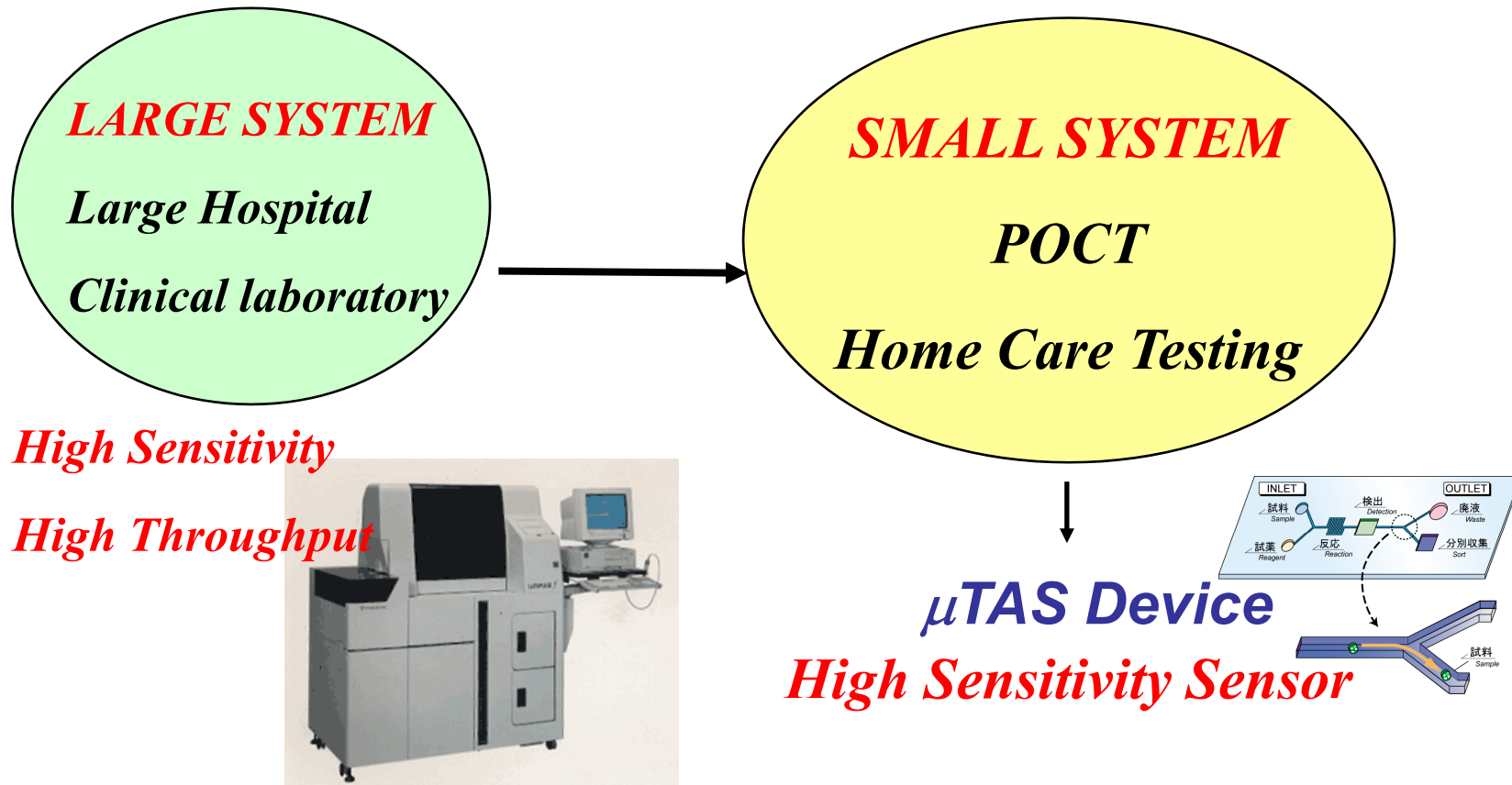
基幹理工学部

電子光システム学科

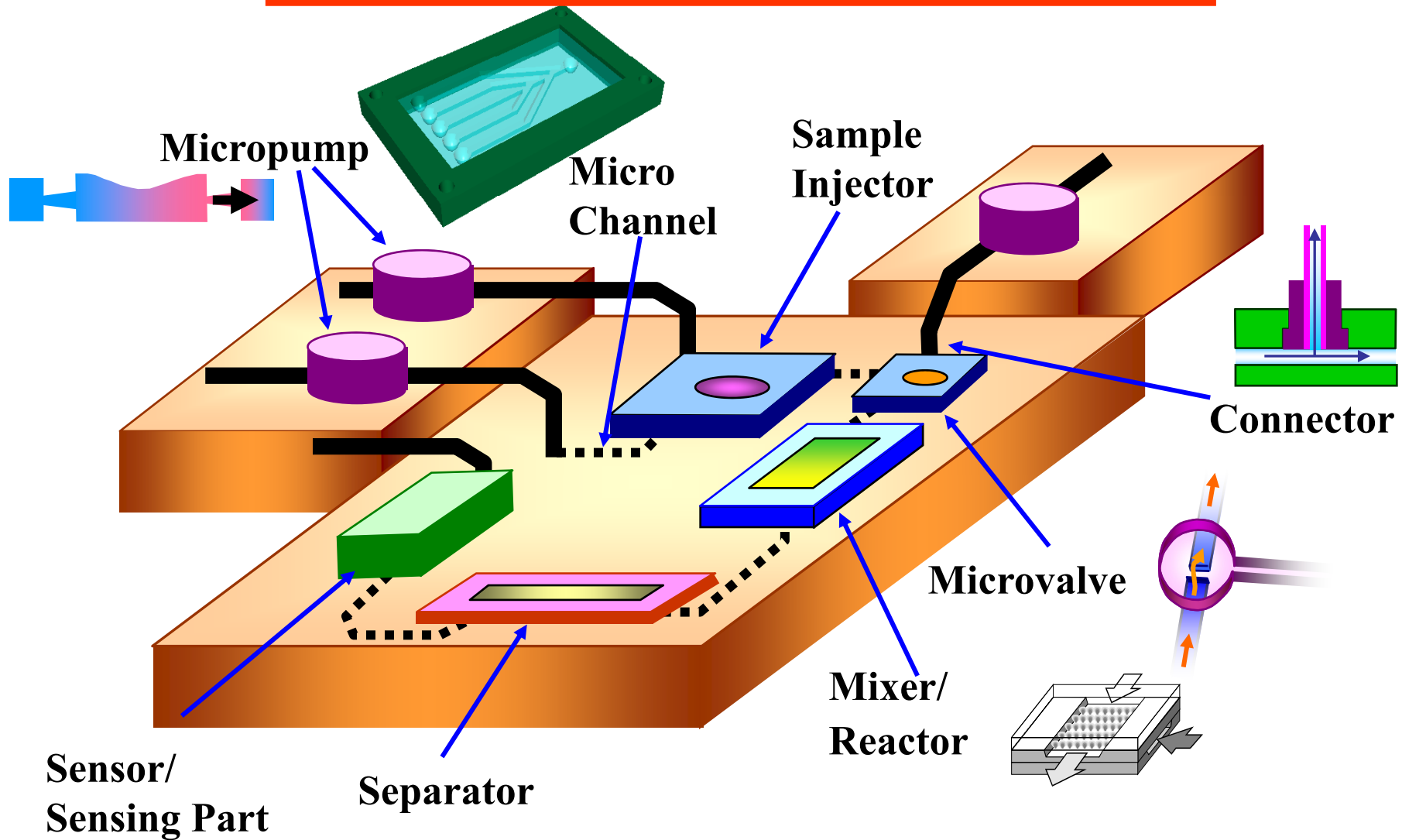
庄子 習一




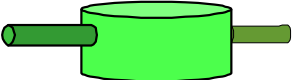

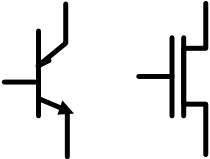

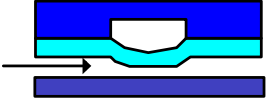
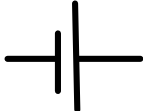
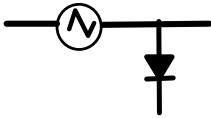
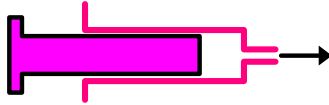
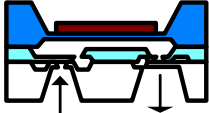
# バイオ・化学分析システム

- 大型分析装置からマイクロチップへ
- 分析センターからPOCT, 在宅ケア(項目限定)

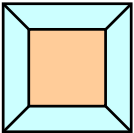
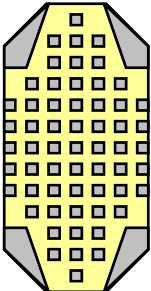

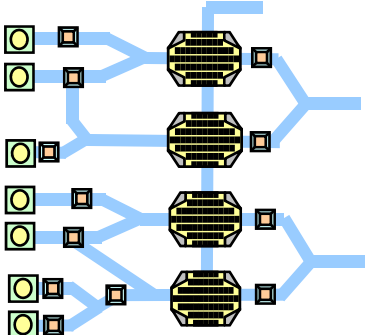
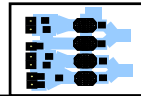
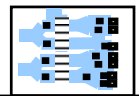


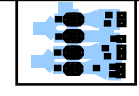
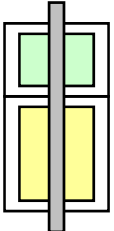
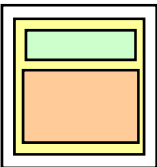
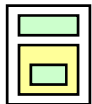

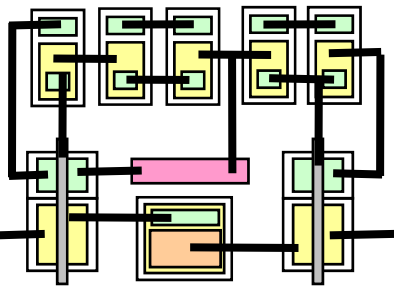
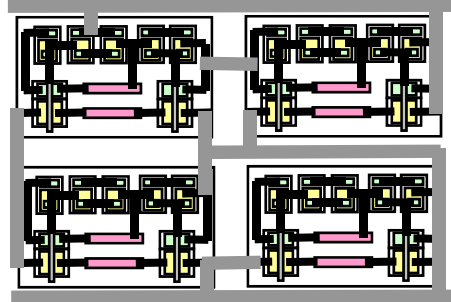


# マイクロフローシステムの概念図 (フローインジェクション分析)



	Electronics Circuits	Micro Flow Systems
Flow	Electron(Hole)	Liquid (Gas)
Passive Elements	 Resistance  Capacitance	 Microchannel  Microcavity
Active Elements	 Diode  Transistors	 Check Valve  Active Microvalve
Drivers	 DC Voltage Source  AC Voltage Source+ Diode	 Syringe Pump  Diaphragm Pump

# マイクロ流体システムとLSI

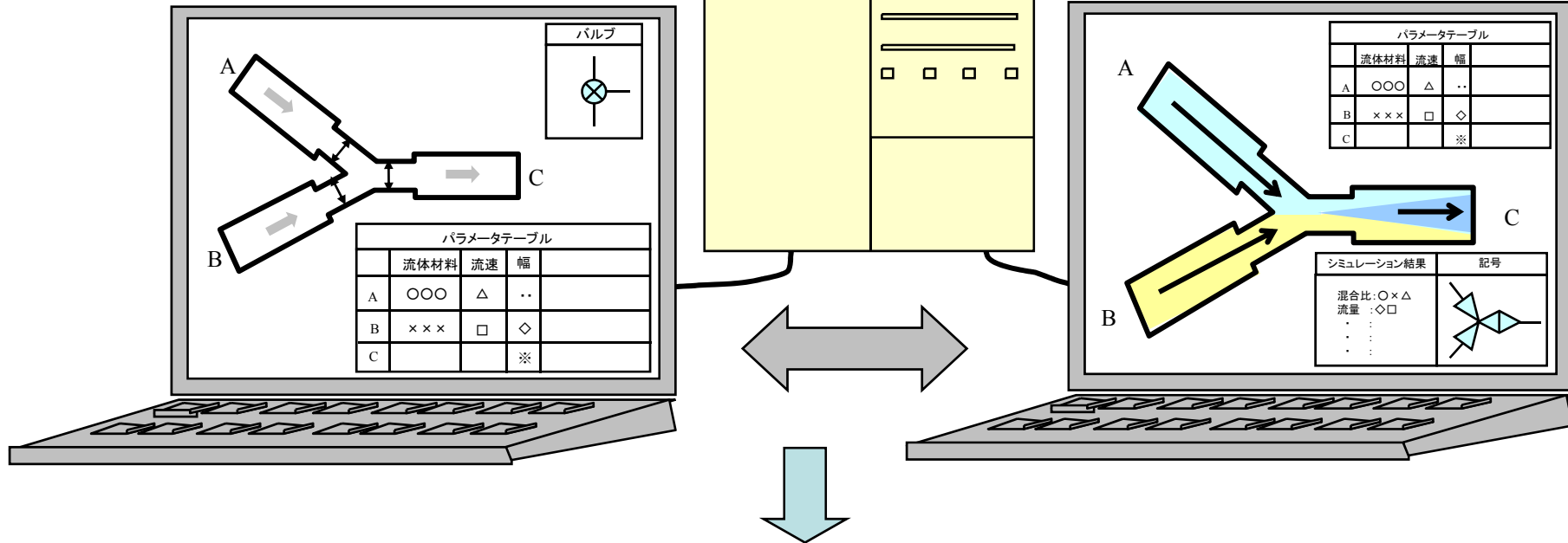
	デバイス	単位機能	集積化
マイクロ流体システム	<p>例</p> <p>バルブ</p>  <p>分離</p>  <p>ポンプ</p> 	<p>例</p> <p>分離モジュール</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>・最適モジュール設計</li> <li>・流路の無効体積低減</li> </ul>	<p>例</p> <p>マイクロ分析システム</p> <p>単位機能1</p>  <p>単位機能2</p>  <p>コネクタ</p>  <p>モジュール</p> <p>単位機能3</p>  <p>単位機能4</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>・最適システム設計</li> <li>・流路の無効体積低減</li> </ul>
LSI	<p>例</p> <p>CMOS</p>  <p>コンデンサー</p>  <p>ハイポータ</p>  <p>抵抗</p> 	<p>例</p> <p>アンプ</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>・配線抵抗、配線容量の低減</li> </ul>	<p>例</p> <p>ASIC</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>・配線抵抗、配線容量の低減</li> </ul>

# Micro Flow Devices/Systems CAD

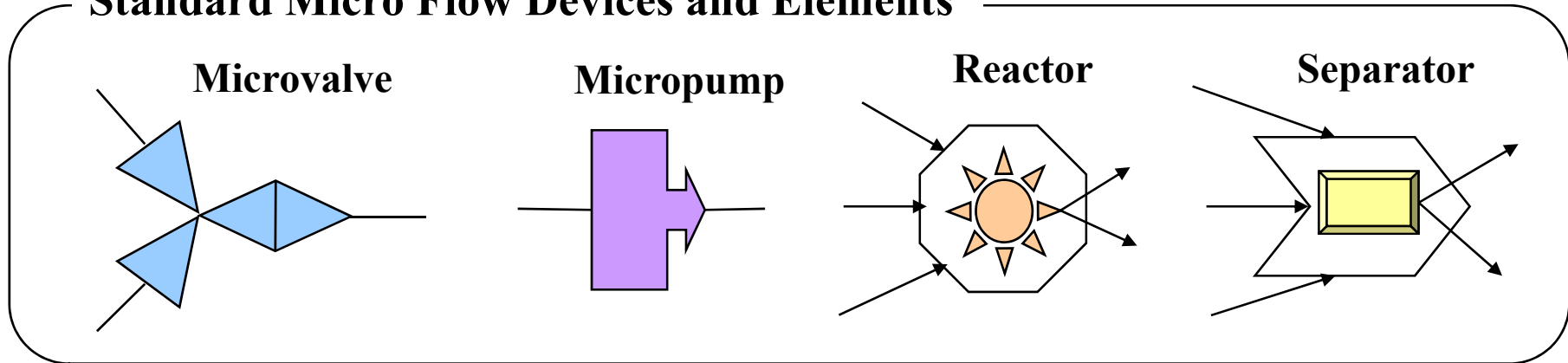
**Micro Flow Devices /Elements Design**

**Data Base**

**Fluidic Simulation Tool**



## Standard Micro Flow Devices and Elements



# 低レイノルズ数の流れの応用

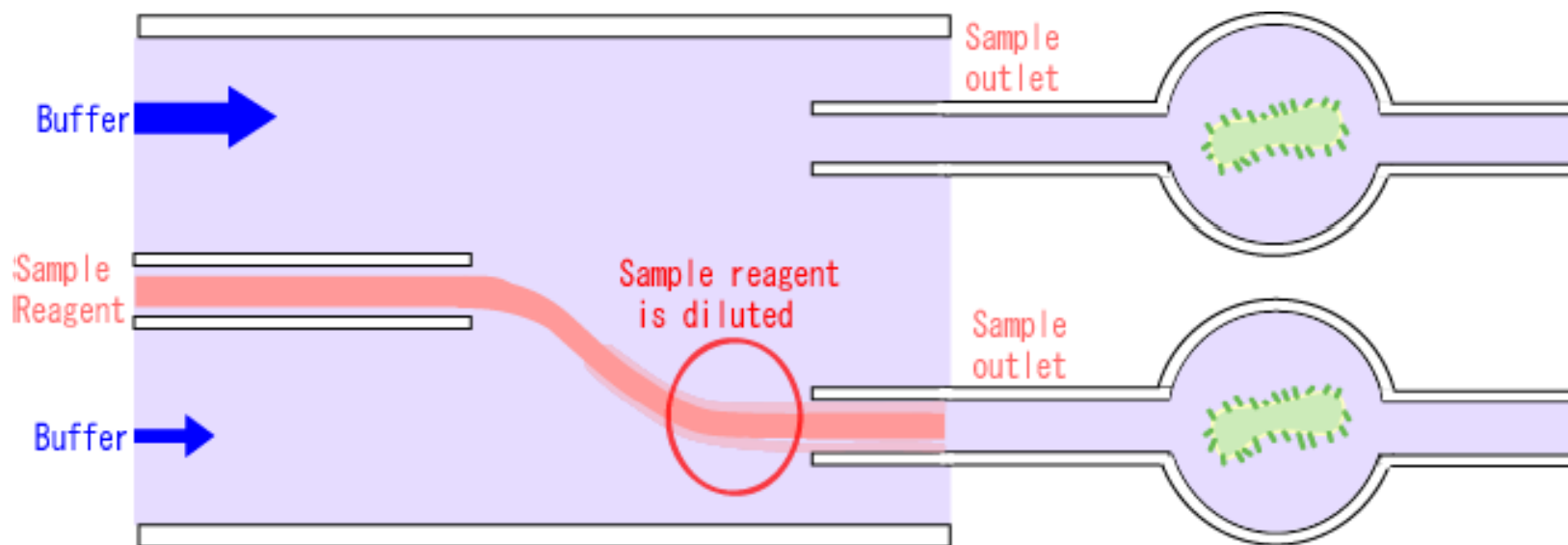
シースフローデバイス

# シーフローサンプル インジェクタ



# シースフロー型シンプルインジェクタの概念

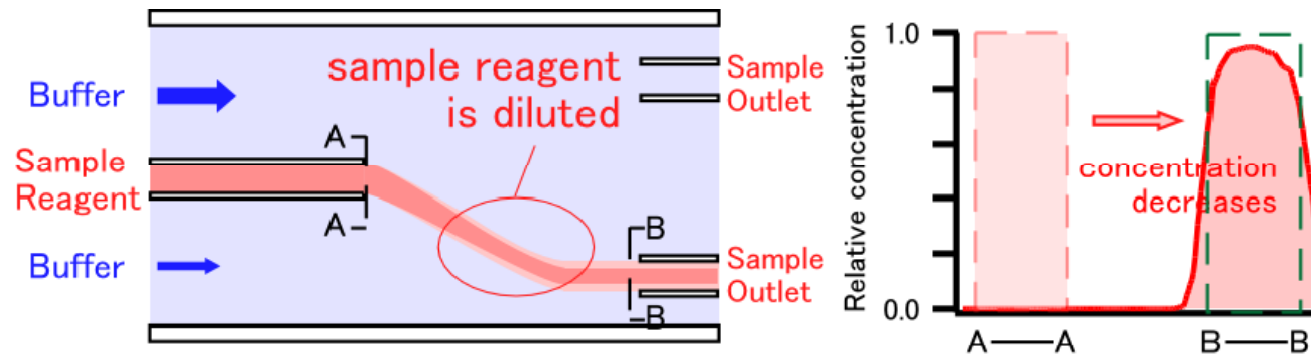
## シースフロー型フロースイッチの応用



サンプルの希釈の問題

# 希釈の問題の解決法

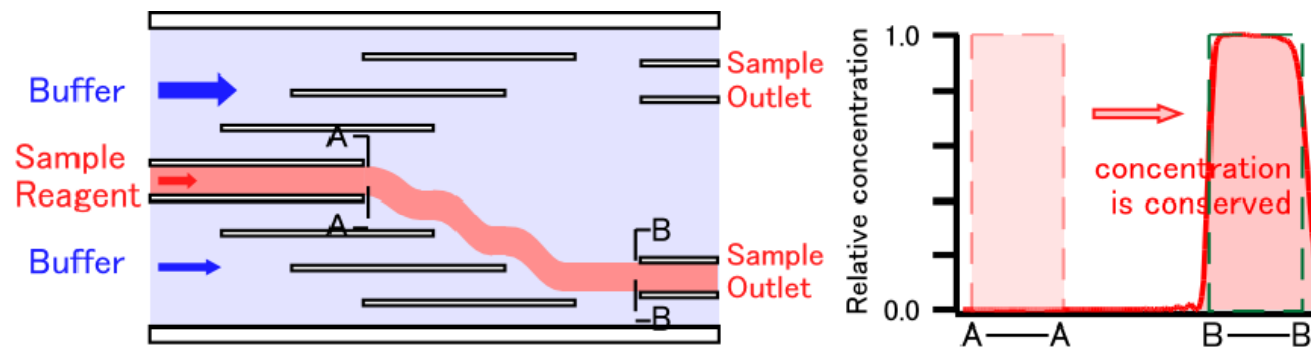
## Conventional -simple sheath flow



**to prevent sample dilution**



## Improved -stepwise sheath flow



# CFD 流体解析 — 通常型

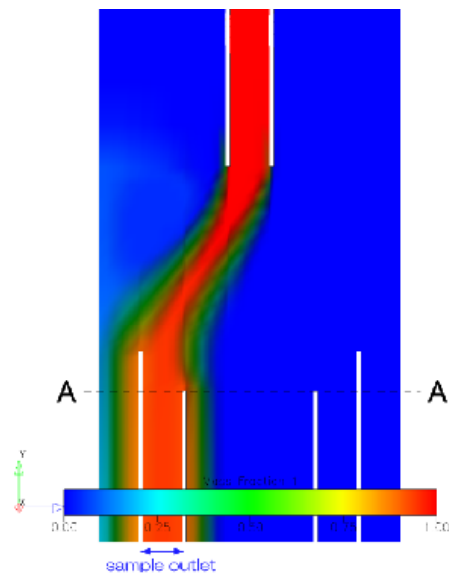
## Conventional -simple sheath flow

The sample reagent was diluted between inlet and outlet.

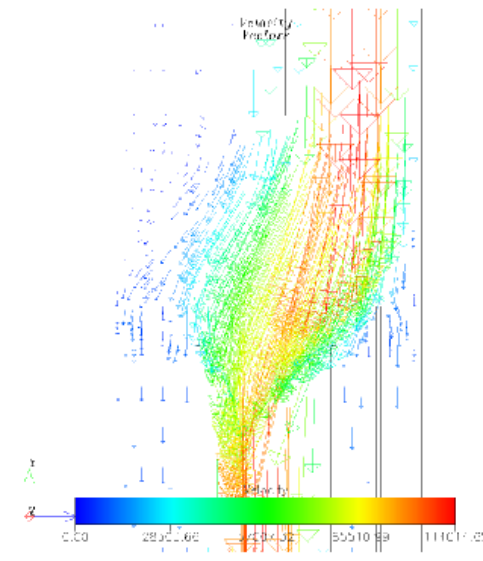
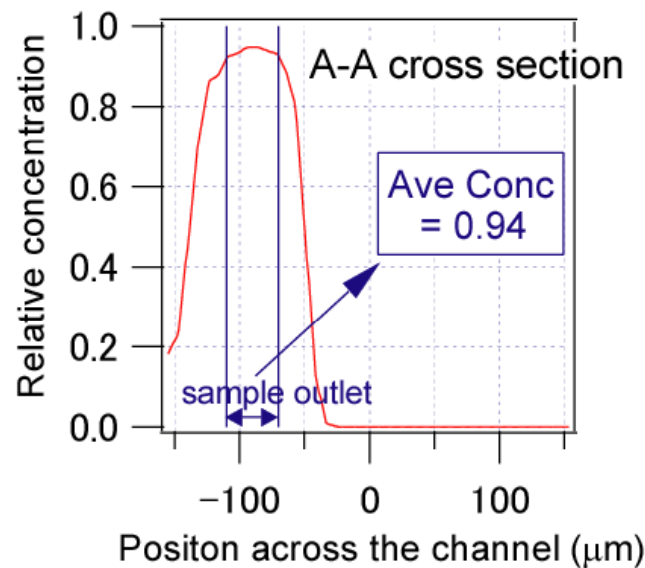
Concentration profile at the entrance of the outlet channel was degraded.

*at the entrance of the outlet channel*

**Average concentration = 0.94**



(a) Concentration profile



(b) Velocity profile

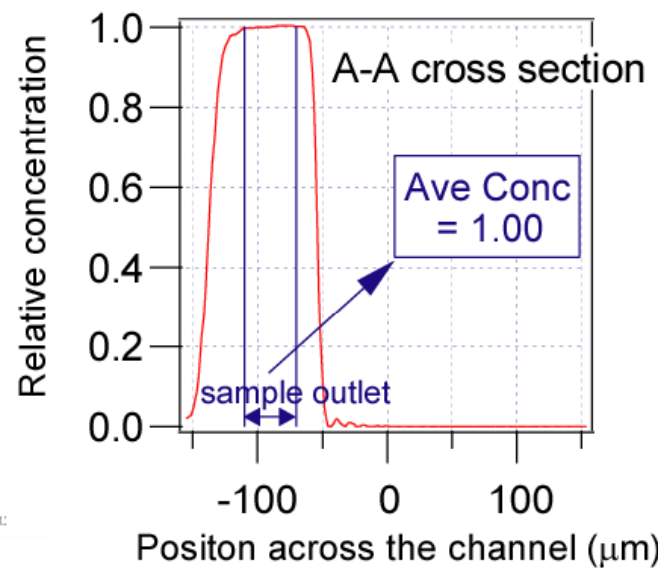
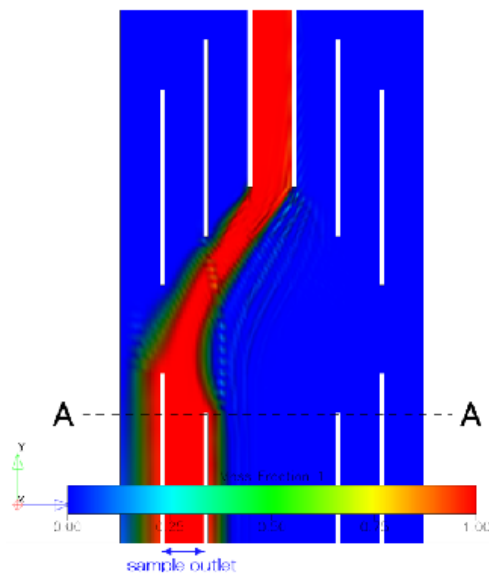
# CFD 流体解析- 改良型

## Improved -stepwise sheath flow

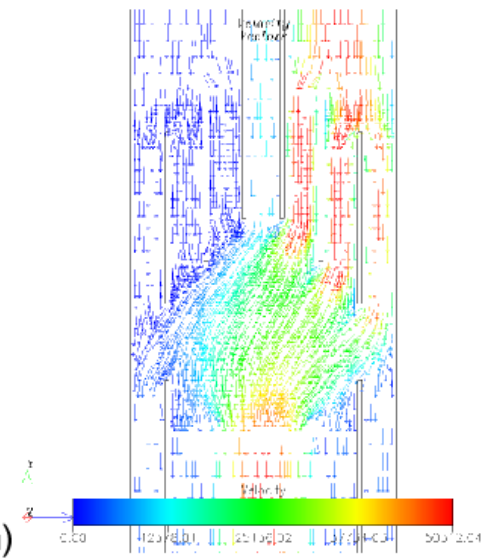
The concentration profile at the entrance kept rectangular

*at the entrance of the outlet channel*

**Average concentration  $\approx 1.00$**



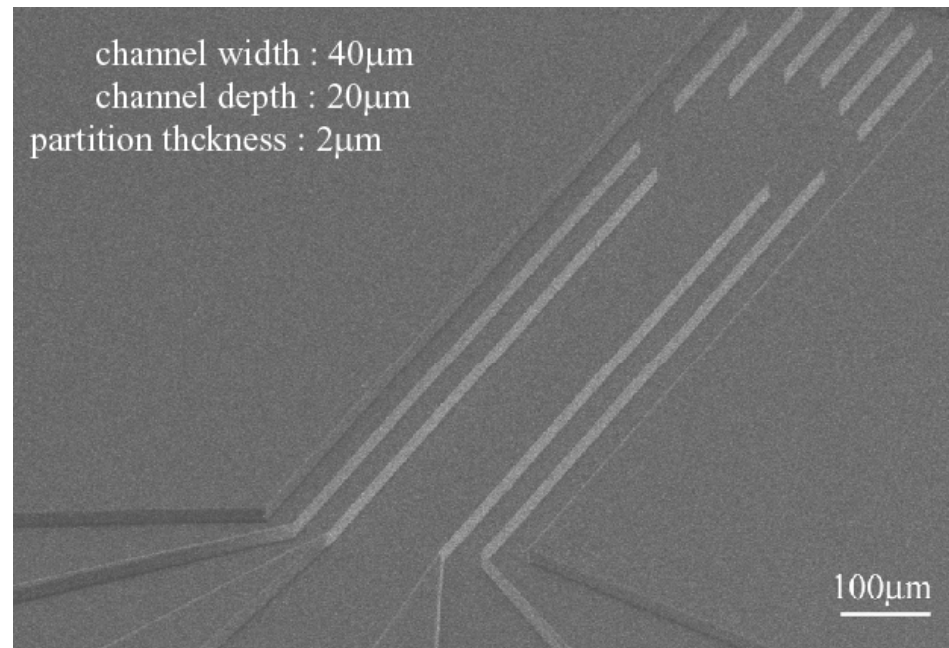
(a) Concentration profile



(b) Velocity profile

# 試作サンプルインジェクタの構造 (Si構造)

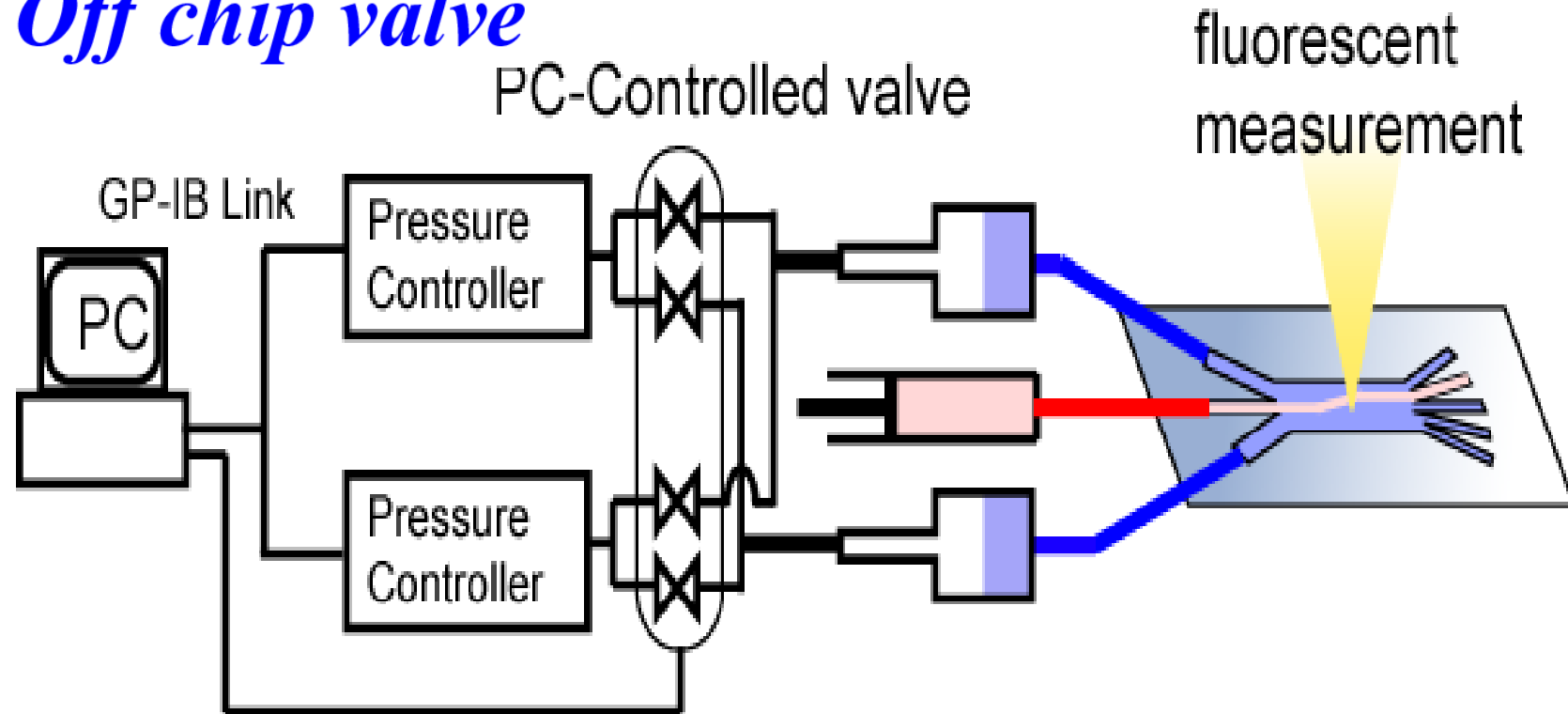
- \* Deep RIE Si エッチング
- \* Pyrex Glass との陽極接合



SEM image of the fabricated sample injector

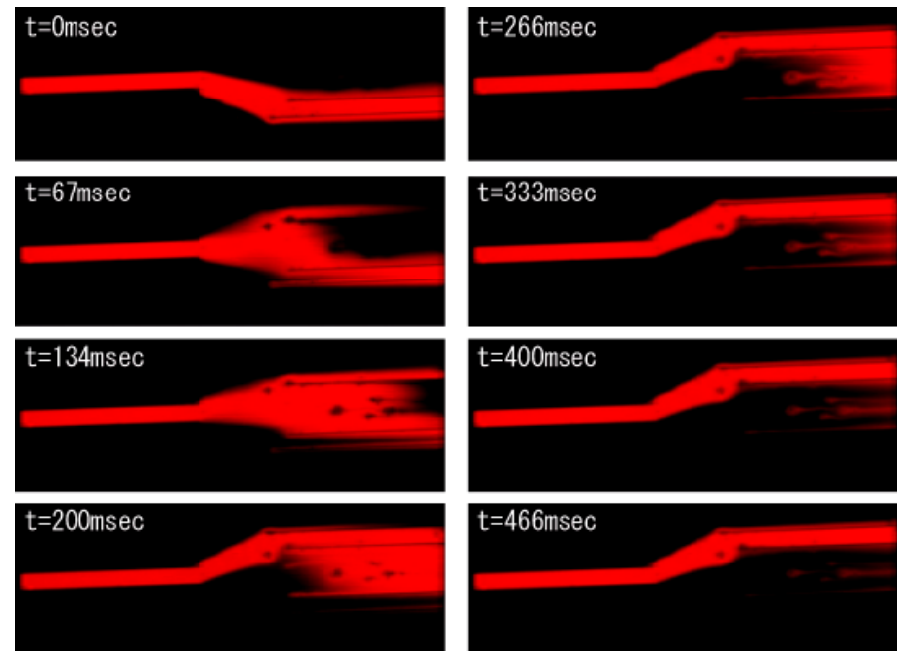
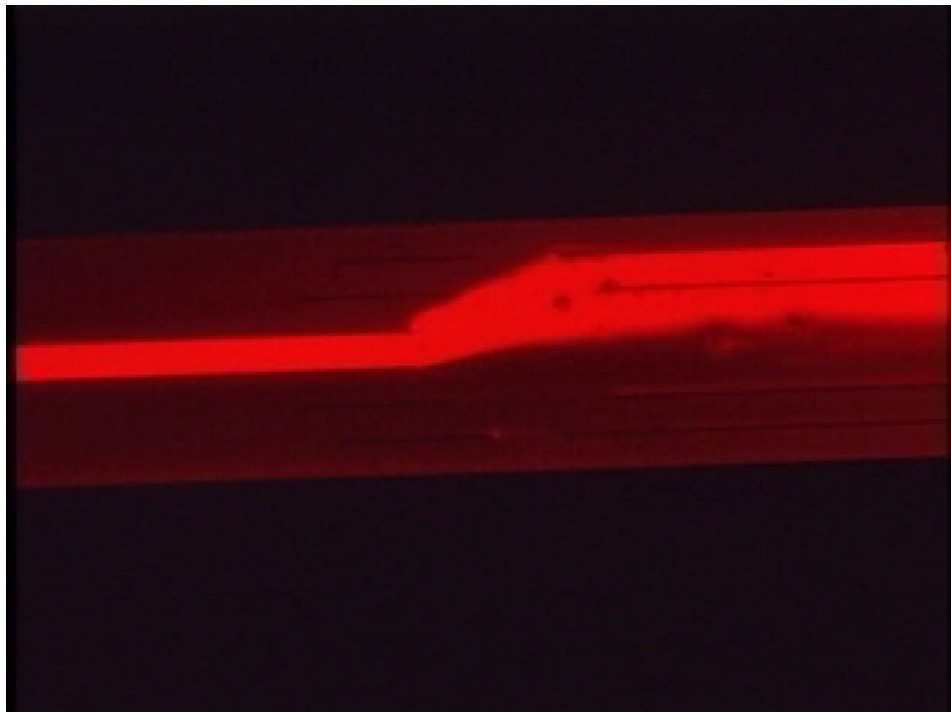
# サンプルインジェクション特性評価 I

## *Off chip valve*



*Air pressure that infused sheath flow was switched by off-chip valve.*

# オフチップバルブを用いた サンプルインジェクション



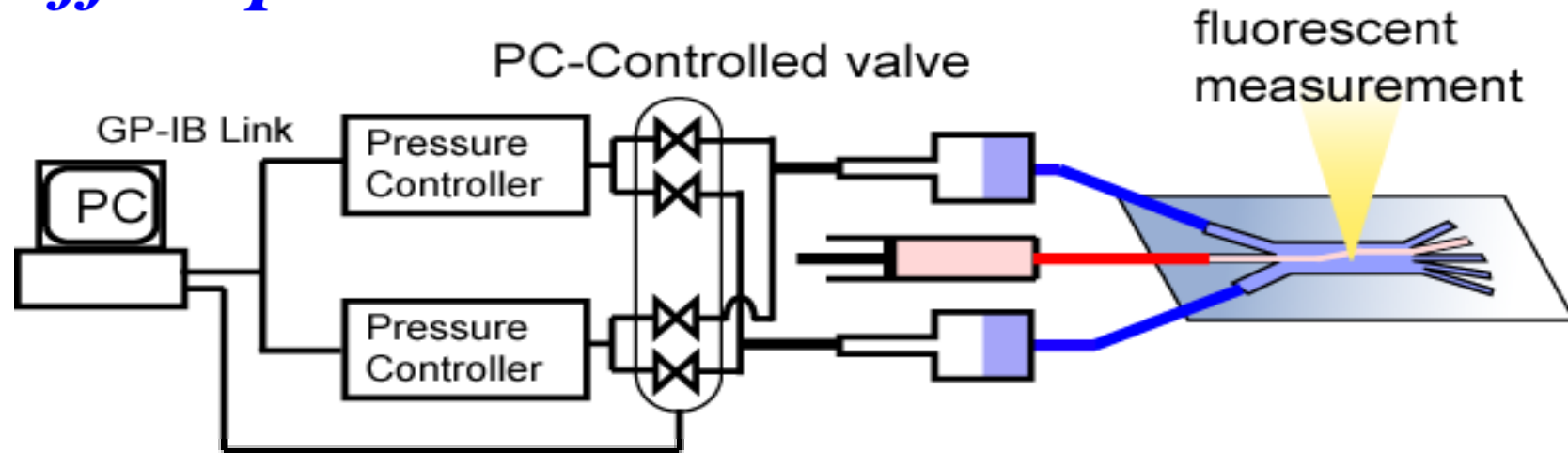
Fluorescent image of flow switching

**Switching Time : about 400msec**

Assuming the sample flow rate of 1mL/min, the accuracy of the injected sample is estimated to be several 10nL.

# サンプルインジェクション特性評価II

## Off chip valve



*Air pressure that infused sheath flow was switched by off-chip valve.*

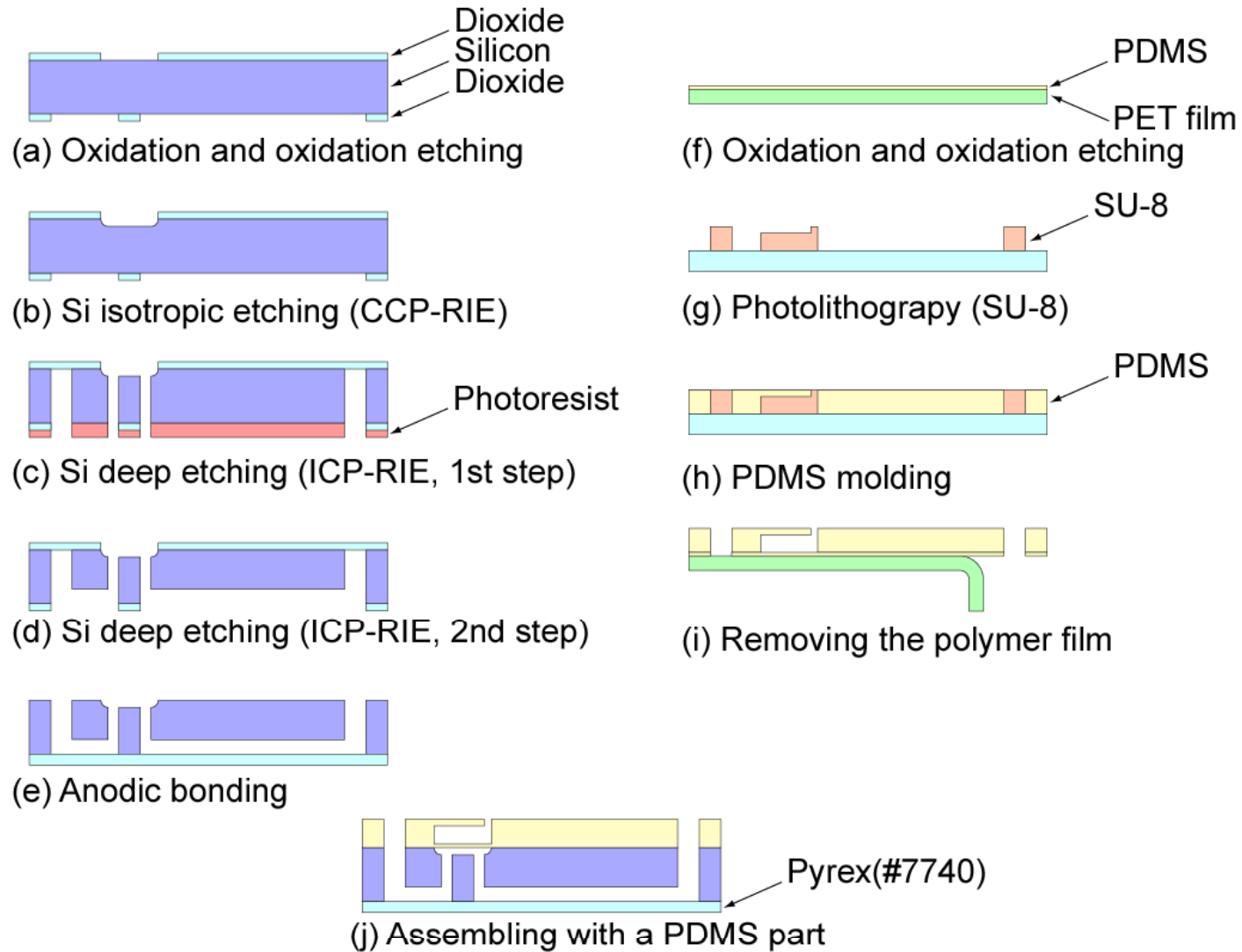
→ **about 400msec**

*Controllable sample volume  
A few tens of nano liter*

**Off chip valve → On chip microvalve**

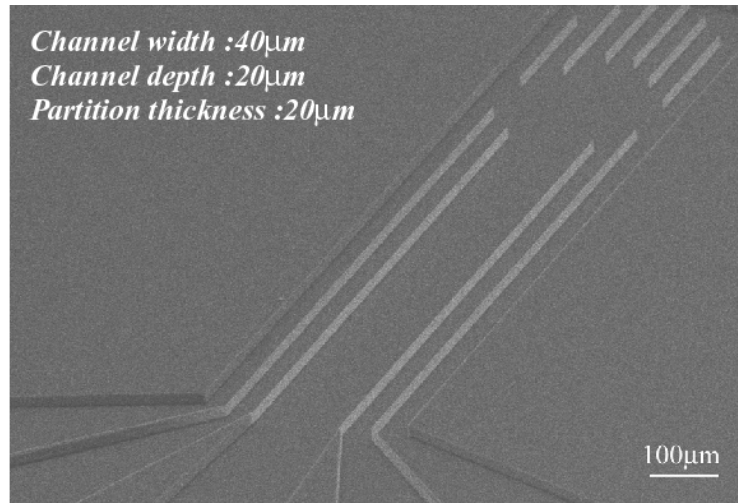


# オンチップマイクロバルブの製作工程



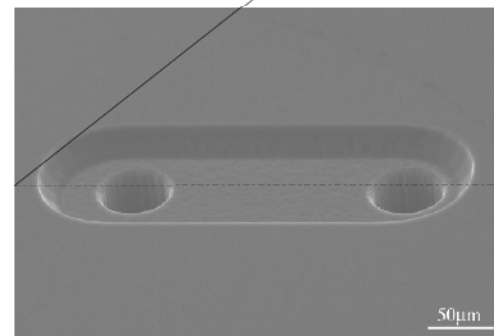
Fabrication steps

# オンチップマイクロバルブの写真

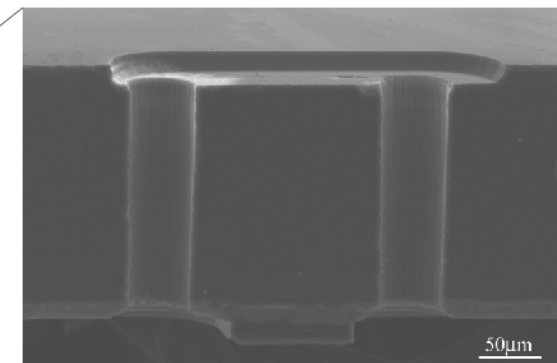


SEM image of the fabricated flow switching device

*SEM image*



Overview of the microvalve



Cross sectional view  
of the microvalve

**Pneumatic Microvalve**

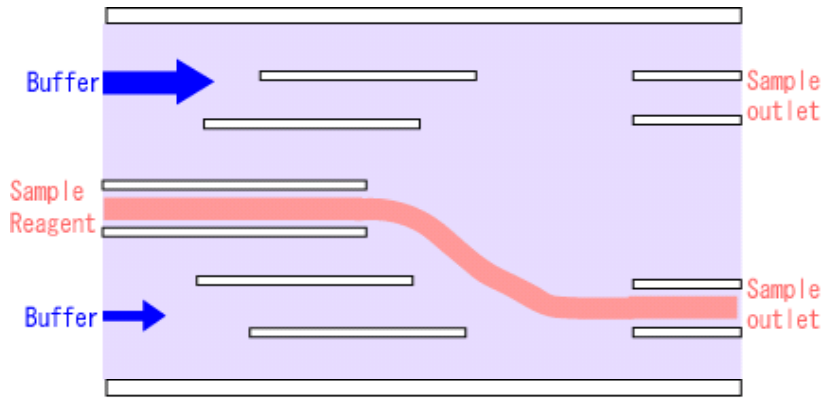
# オンチップバルブサンプルインジェクタの動作(動画)



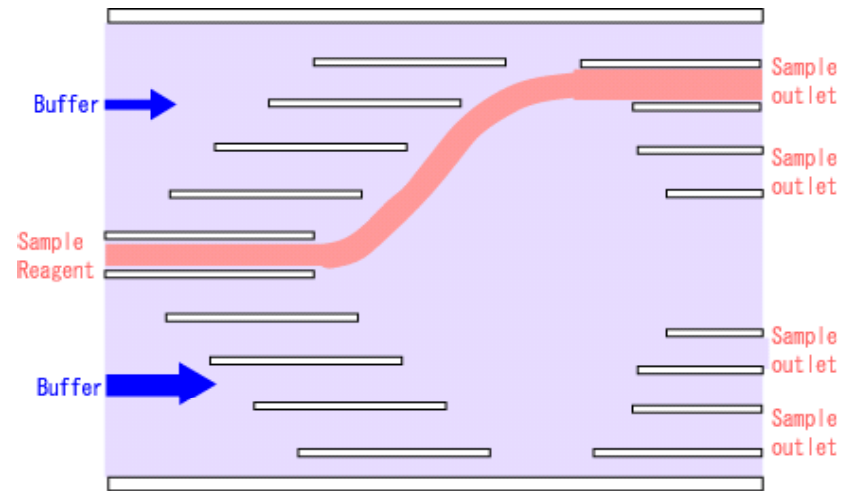
- ◆ Switching time: *< 100 msec*
- ◆ Controllable sample volume: *several nano liter*  
(Flow rate: 1  $\mu\text{l}/\text{min}$ )

# 1入カー多出力サンプルインジェクタの概念図

- 2 Port Injector and 4 Port Injector



(a) 2port injector



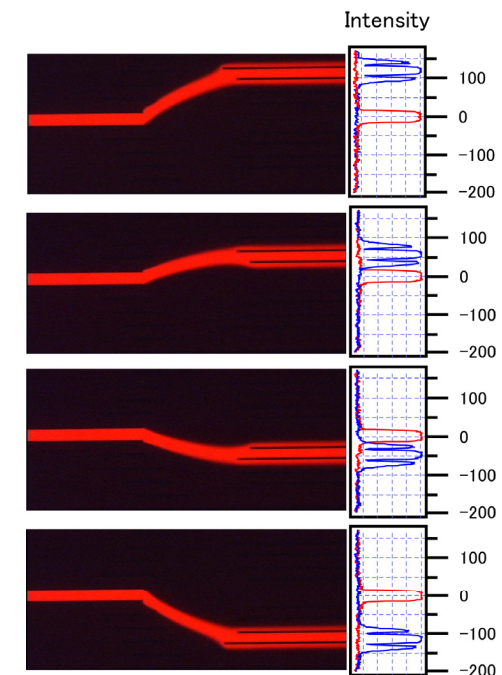
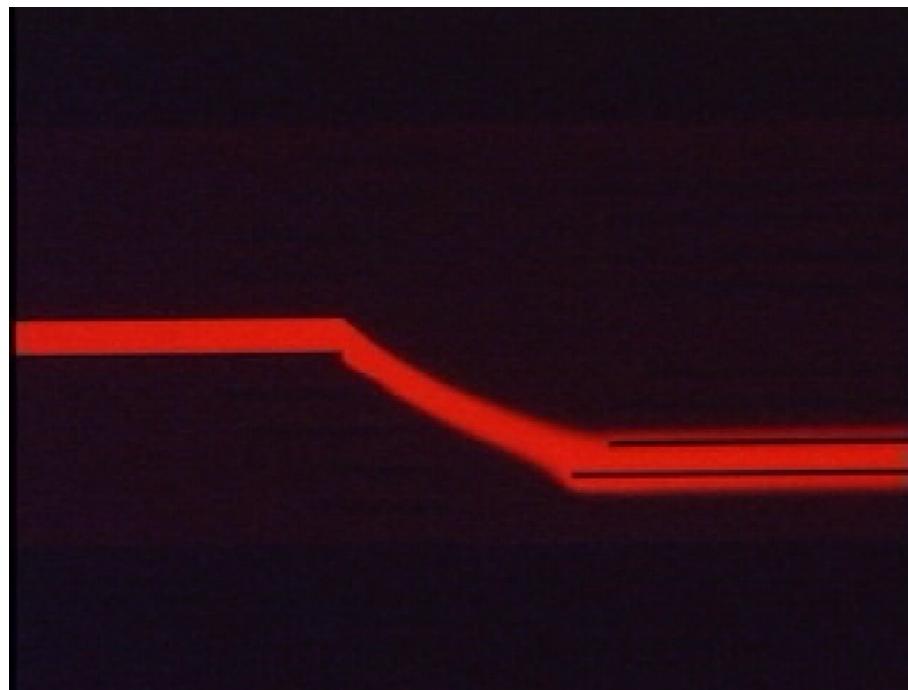
(b) 4port injector

# 1入カー多出力サンプルインジェクタの測定結果

The 1x4 multiple sample injection was performed.

**Sample flow rate : 1 $\mu$ L/min**

**The distance between the both side outlets is 330 $\mu$ m.**

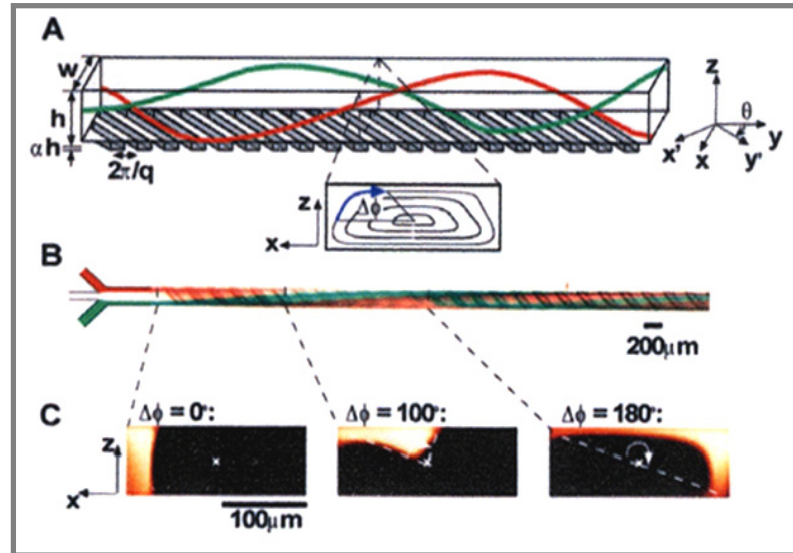
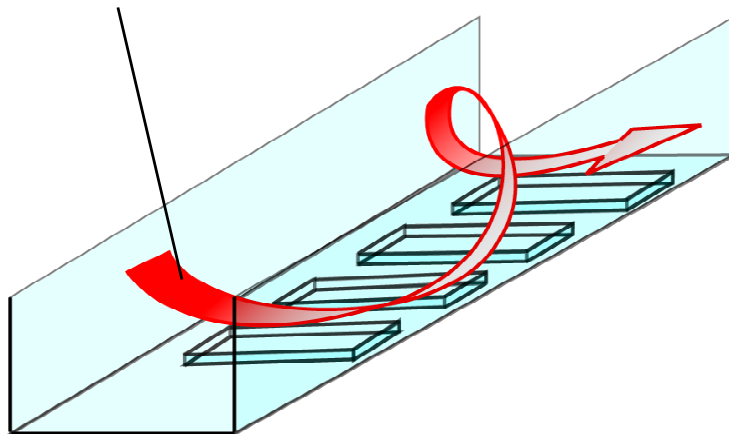


**Conservation of the sample concentration was confirmed for each injection mode.**

# 3次元マルチディレクション構造体を用いた 高効率らせん流れマイクロ流路

# らせん流れマイクロ流路

Long pitch spiral flow



A. D. Stroock, et al., Chaotic Mixer for Microchannels, (Science 2002 vol.295)

(a) Slanted grooves on one wall

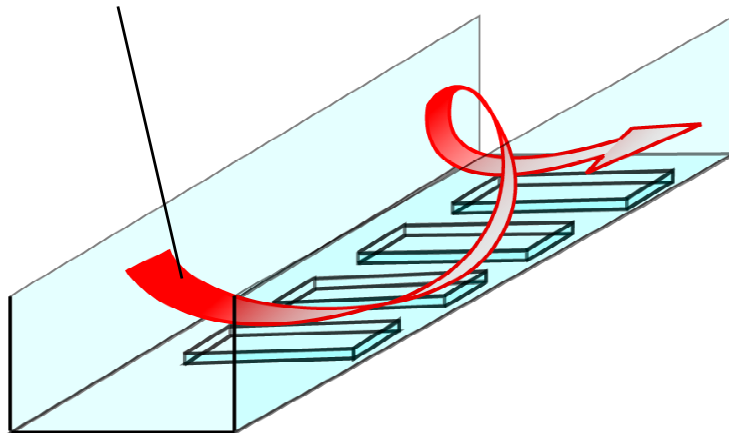
接触界面の増加・拡散混合の促進を利用するマイクロミキサ

利点：流路抵抗・圧力損失が小さい

欠点：効率が低く完全混合に長い流路が必要

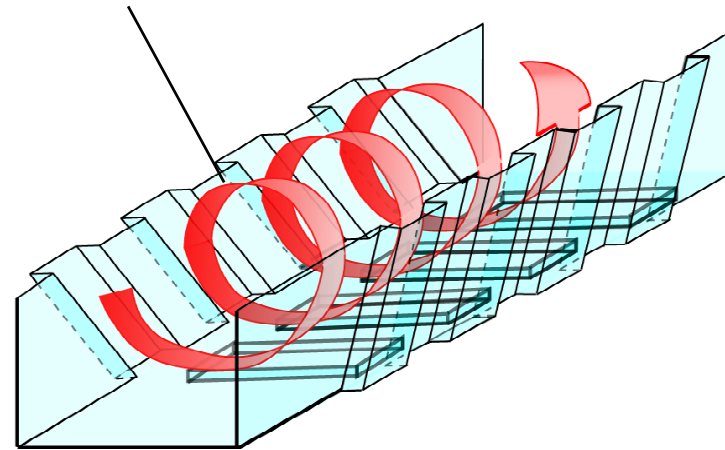
# 高効率らせん流れマイクロ流路

Long pitch spiral flow



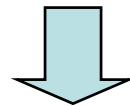
(a) Slanted grooves on one wall

Short pitch spiral flow



(b) Slanted grooves on three wall

混合効率を高めるにはらせん流れのピッチが小さいほど良い

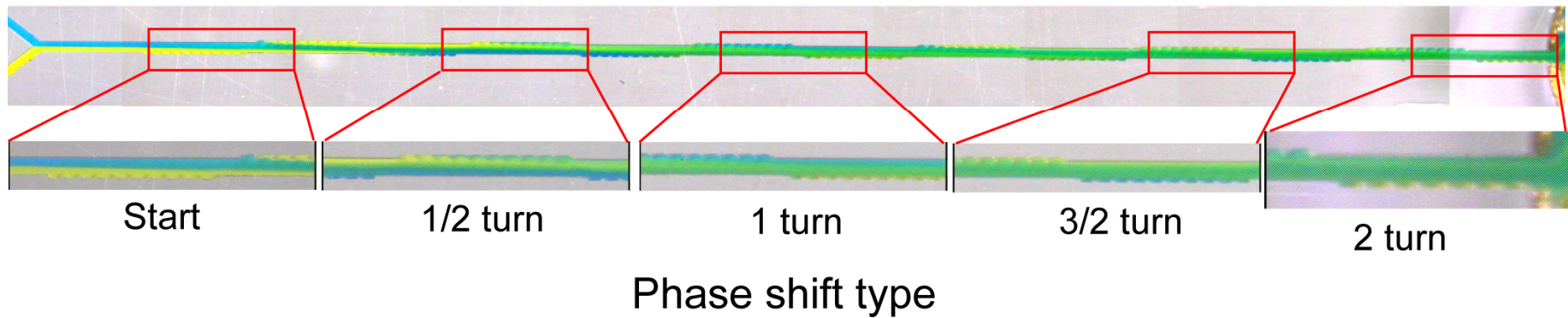
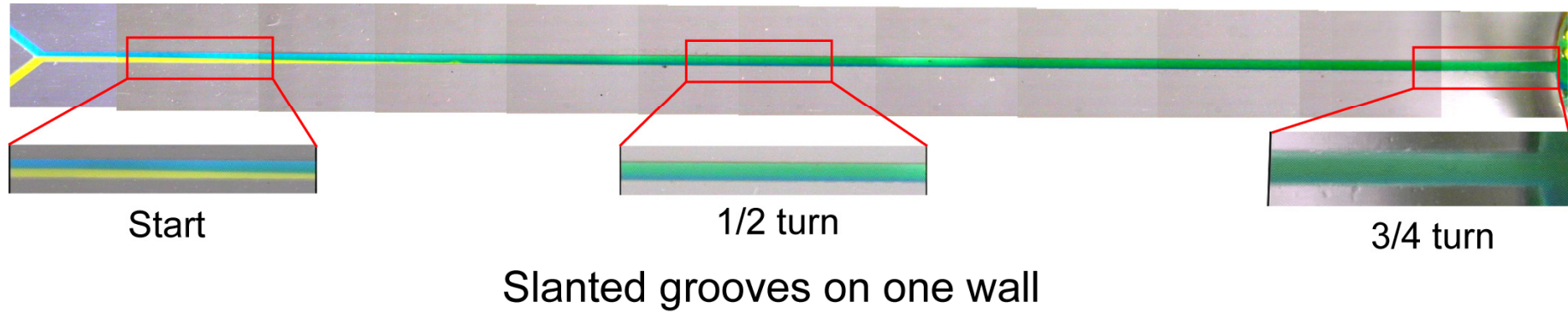


流路側面に斜め溝を刻むには  
“3次元マルチディレクション構造体”が必要



# 側面溝の効果確認

Flow rate: 20 $\mu$ L/min



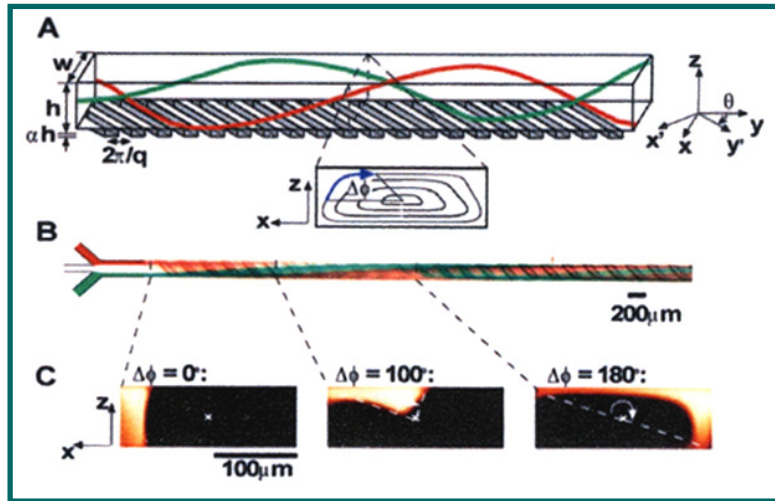
従来: 3/4回転



フェーズシフト: 2回転

# 3次元対称溝構造を用いた 完全シースフローデバイス

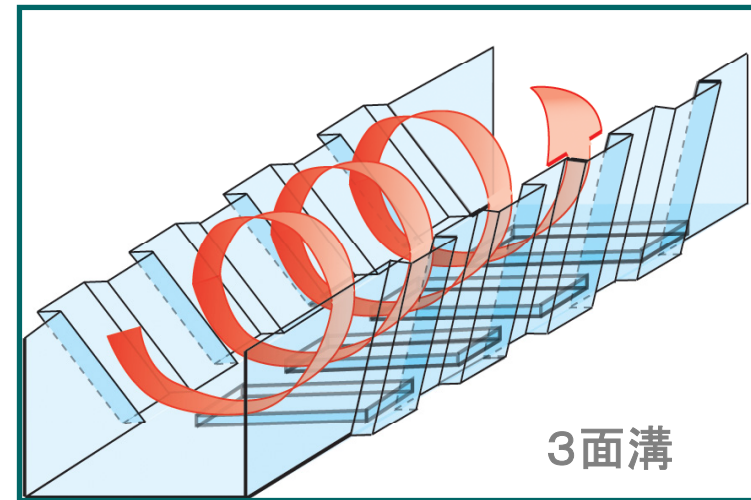
# 研究背景 ~chaotic mixer~



斜め溝を用いたマイクロミキサー

A. D. Stroock, et al., Chaotic Mixer for Microchannels,  
(Science 2002 vol.295)

流路内に刻んだ斜め溝によって、螺旋流れを生成

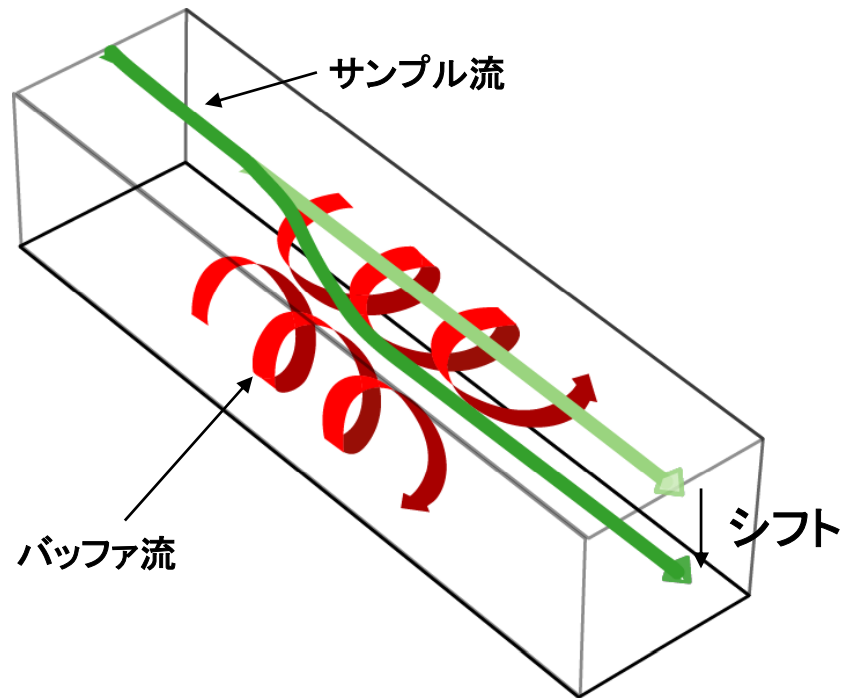


3次元の螺旋溝構造

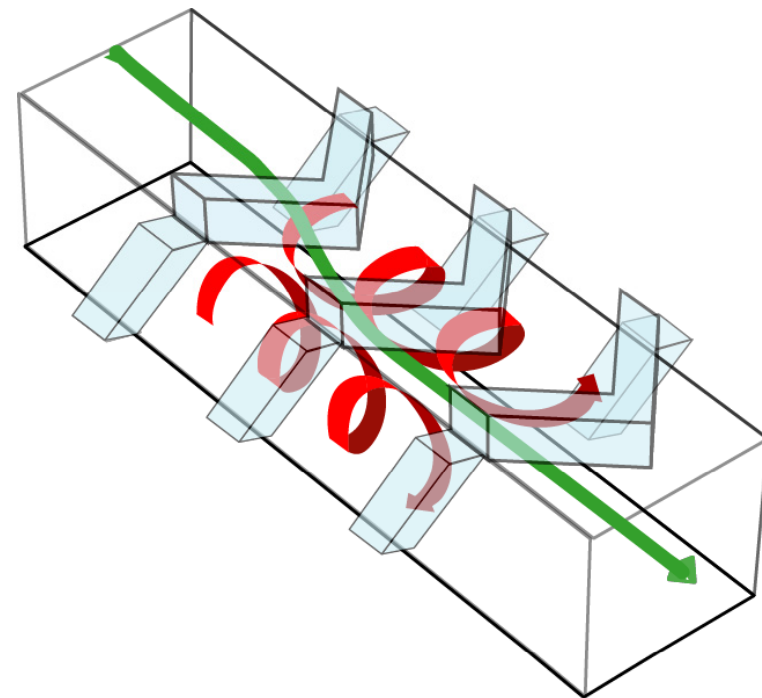
昨年までの研究で、裏面斜め露光法により流路3面に溝を形成

3面溝構造を応用し、完全シースフローを実現

# 研究目的 ～対称溝構造による3次元シーズフロー～



対称的な2つの螺旋流によるサンプル流シフト



3面に斜め溝を配置することで螺旋流れを実現

**3面溝構造による螺旋流れを用いてサンプル流の流路中央へのシフトを実現**

## 特徴

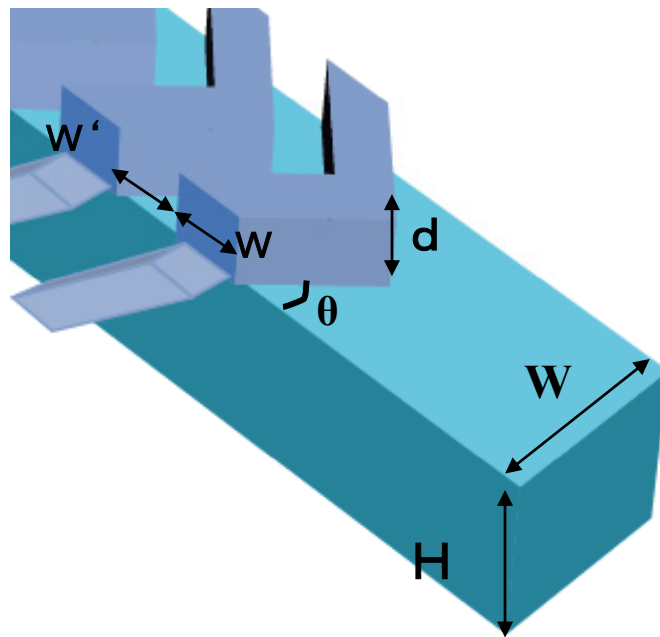
- 圧力損失が少ない
- ポート数が少ない
- 3次元的な螺旋流れで流体を制御

# デバイス設計最適化のための解析

CFD(Computational Fluid Dynamics)を用いて解析を行った

## 目標

溝の始まりから500 $\mu\text{m}$ 以内でサンプル流を流路中心へシフトさせる



## 最適化の基本モデルとなる設計値

流路幅W:100 流路高さH:100

溝幅w:30 溝間隔w':30

溝深さd:30 (単位 $\mu\text{m}$ )

溝傾斜角:45°

サンプル流

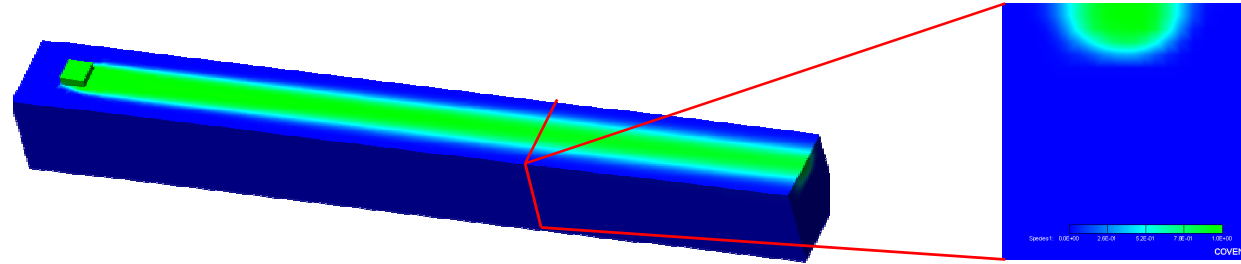
ローダミン B 1 $\mu\text{l}/\text{min}$

シース流

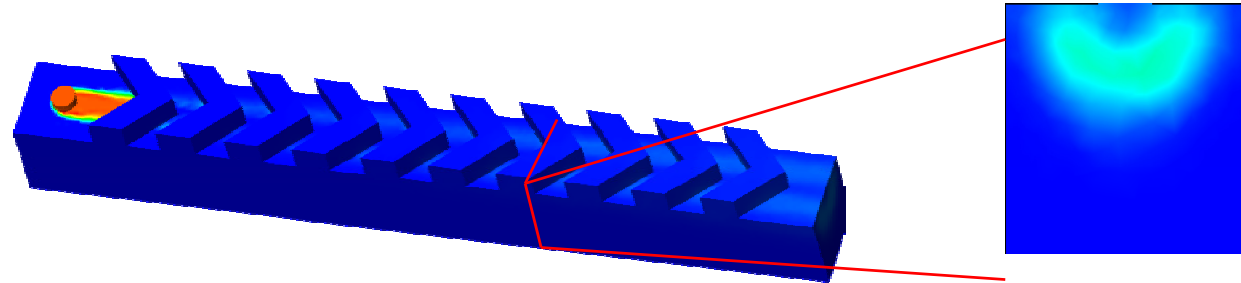
Water 20 $\mu\text{l}/\text{min}$

# 3面溝の効果

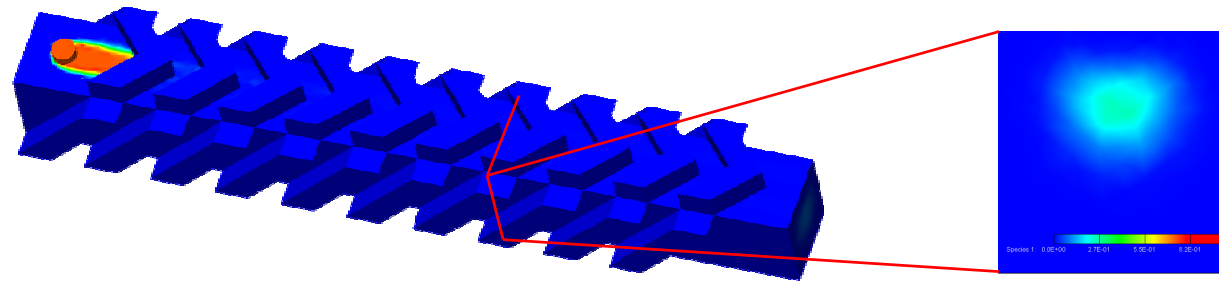
溝なしの流路



上面1面溝の流路



3面溝の流路

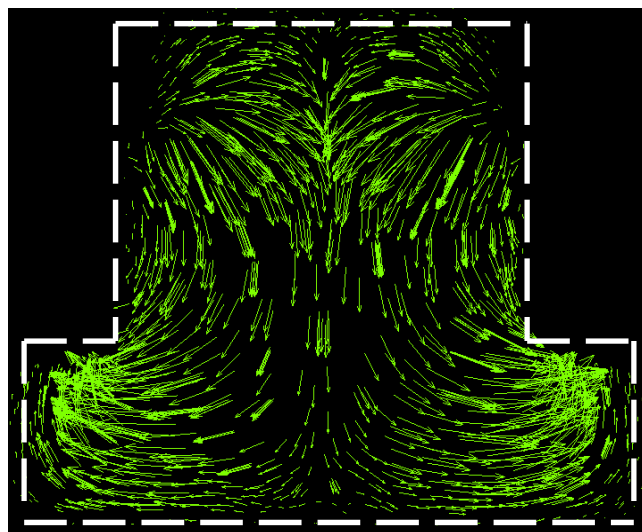
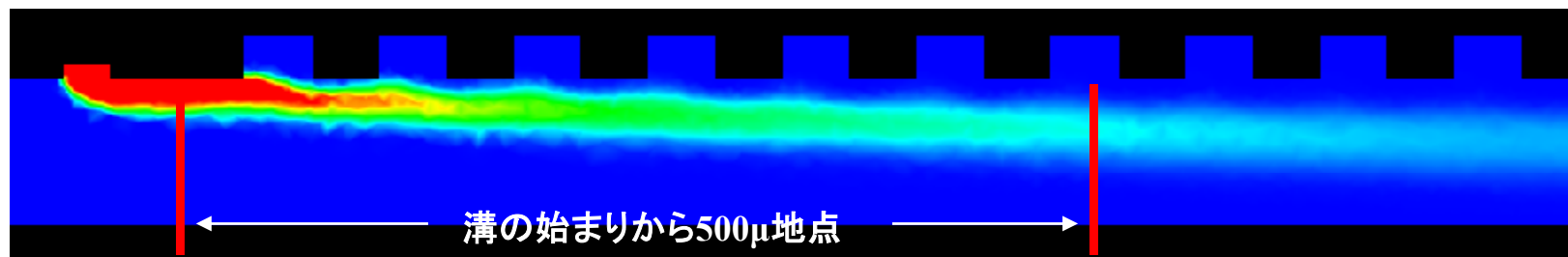


500um地点の流路断面

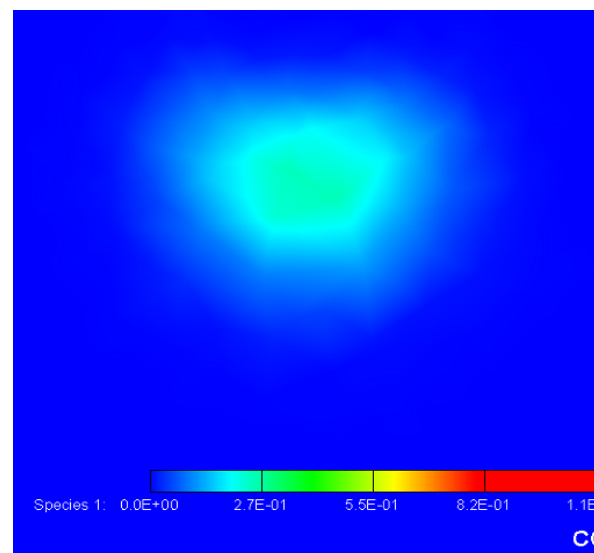
1面溝に対し、3面溝ではサンプル流断面を維持しながらシフトしている

# 基本モデルの解析結果

基本モデルの解析結果から、流路中央の断面を示す



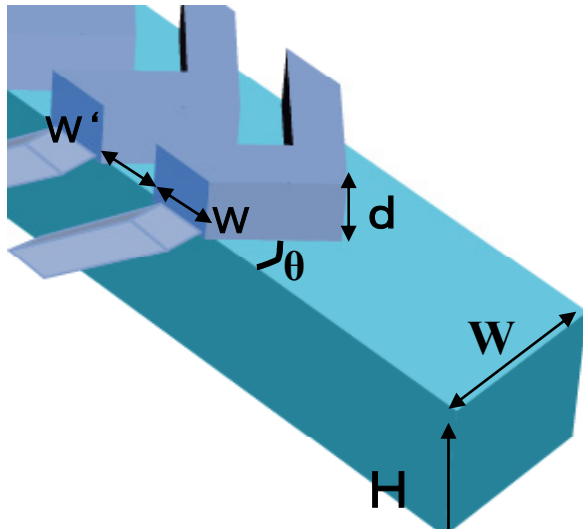
流路断面の横方向速度ベクトル



流路断面のローダミン濃度分布

2つの螺旋流れとサンプル流のシフトの様子を確認

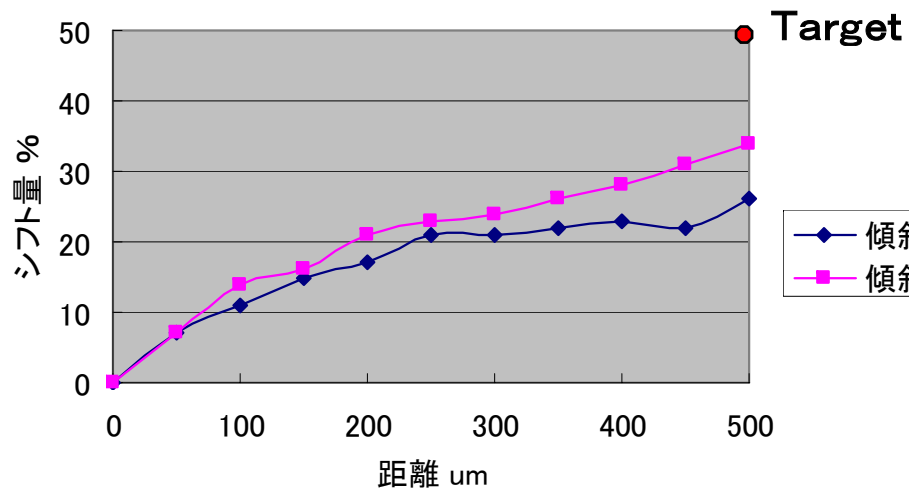
# 基本モデルの最適化



流路幅W:100 流路高さH:100  
溝間隔w':30 溝深さd:30  
溝傾斜角:  $\theta$  溝幅:w

(単位 $\mu\text{m}$ )

解析の結果シフト量に影響の大きかった溝傾斜角と溝幅についてそれぞれ検討



流路幅W:100  
流路高さH:100  
溝間隔w':30  
溝深さd:30  
溝傾斜角 $\theta$   
溝幅w:30

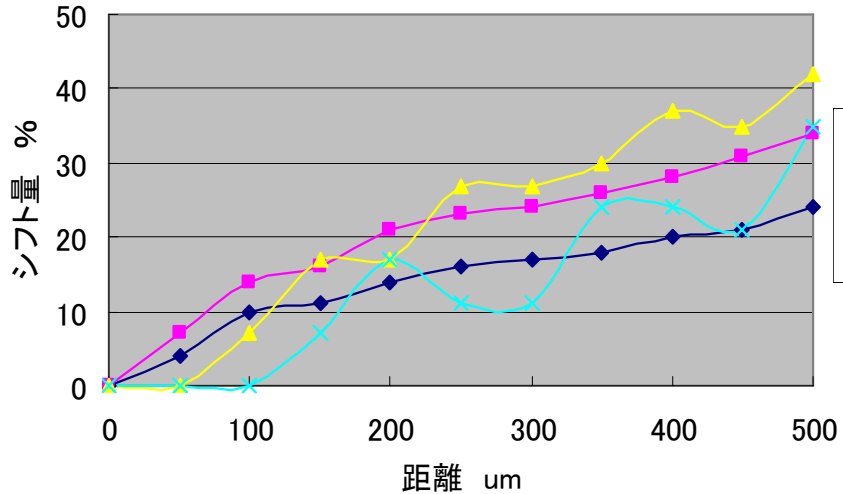
(単位 $\mu\text{m}$ )

傾斜角によるシフト量の違い

溝傾斜角:45°



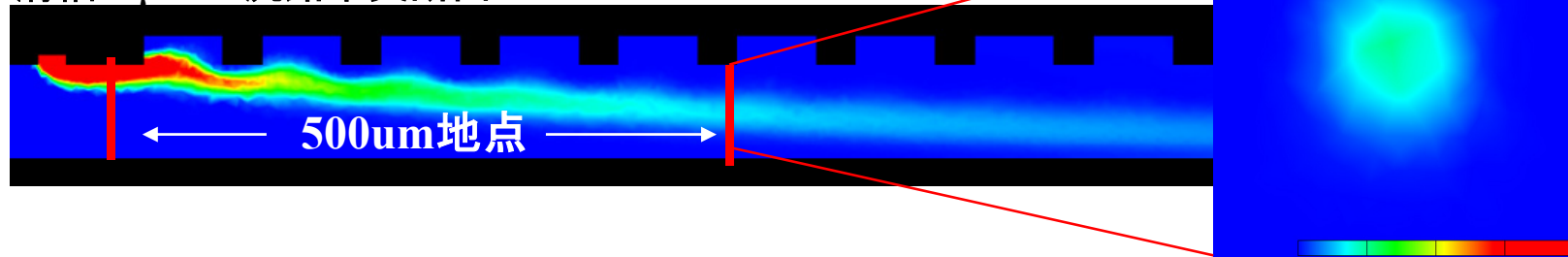
# 溝幅に対するシフト量



流路幅W:100  
流路高さH:100  
溝間隔w':30  
溝深さd:30  
溝傾斜角θ:45°  
溝幅w (単位μm)

溝幅に対するサンプルシフト量

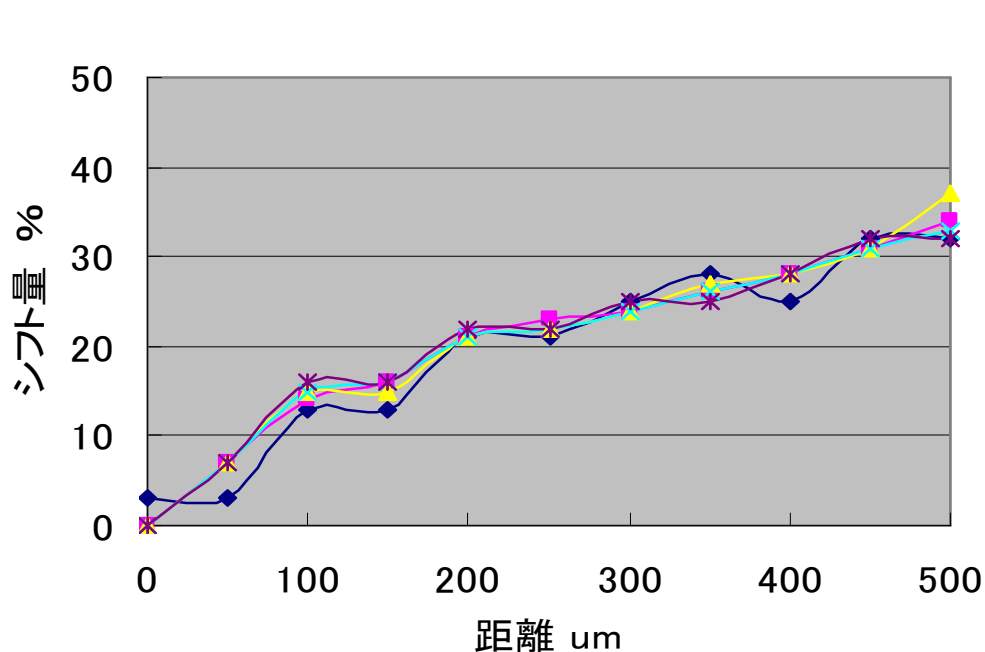
溝幅60μmの流路中央断面



500um付近で流路中央へのサンプル流シフトを達成

# レイノルズ数に対するシフト量

流量を変えてレイノルズ数変化による基本モデルのシフト量を計測した



レイノルズ数変化によるシフト量

レイノルズ数

$$Re = \frac{4U}{vL}$$

$U$ : 流量 [m<sup>3</sup>/s]

$L$ : 管周長 [m]

$v$ : 動粘性係数 [m<sup>2</sup>/s]

流路幅  $W$ : 100

流路高さ  $H$ : 100

溝間隔  $w'$ : 30

溝深さ  $d$ : 30

溝傾斜角  $\theta$ : 45°

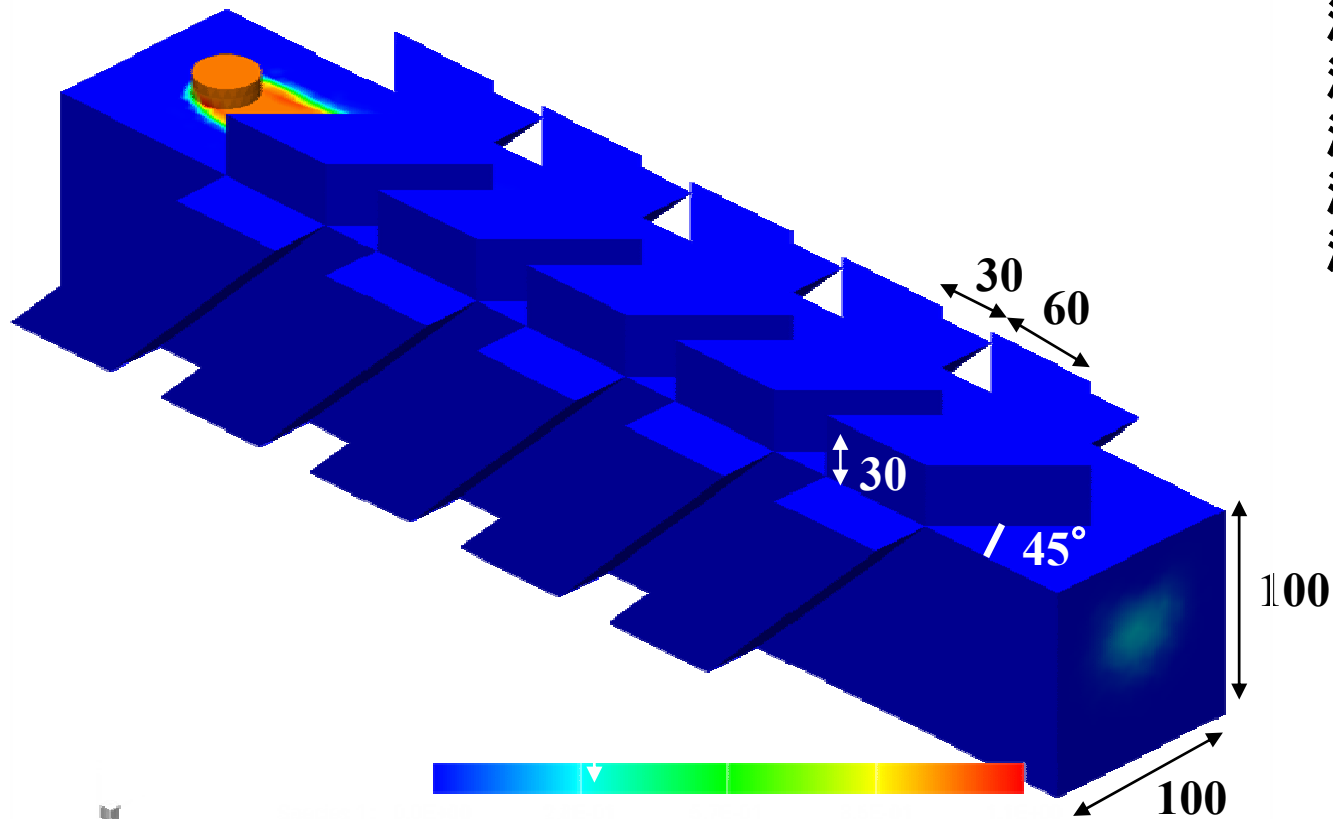
溝幅  $w$ : 30

(単位 μm)

レイノルズ数0.174~27.92 に対しシフト量がほぼ変化しない  
( 流量範囲1.05μl/min ~ 164μl/min )

# 最適化モデル

NetFlow Results: mizo5ko.mbf | 12 Jan 2006 | Coventor Data



流路幅 $W$ : 100  
流路高さ $H$ : 100  
溝幅 $w$ : 60 溝間隔 $w'$ : 30  
溝深さ $d$ : 30 (単位 $\mu\text{m}$ )  
溝傾斜角:  $45^\circ$

$Re = 3.49$

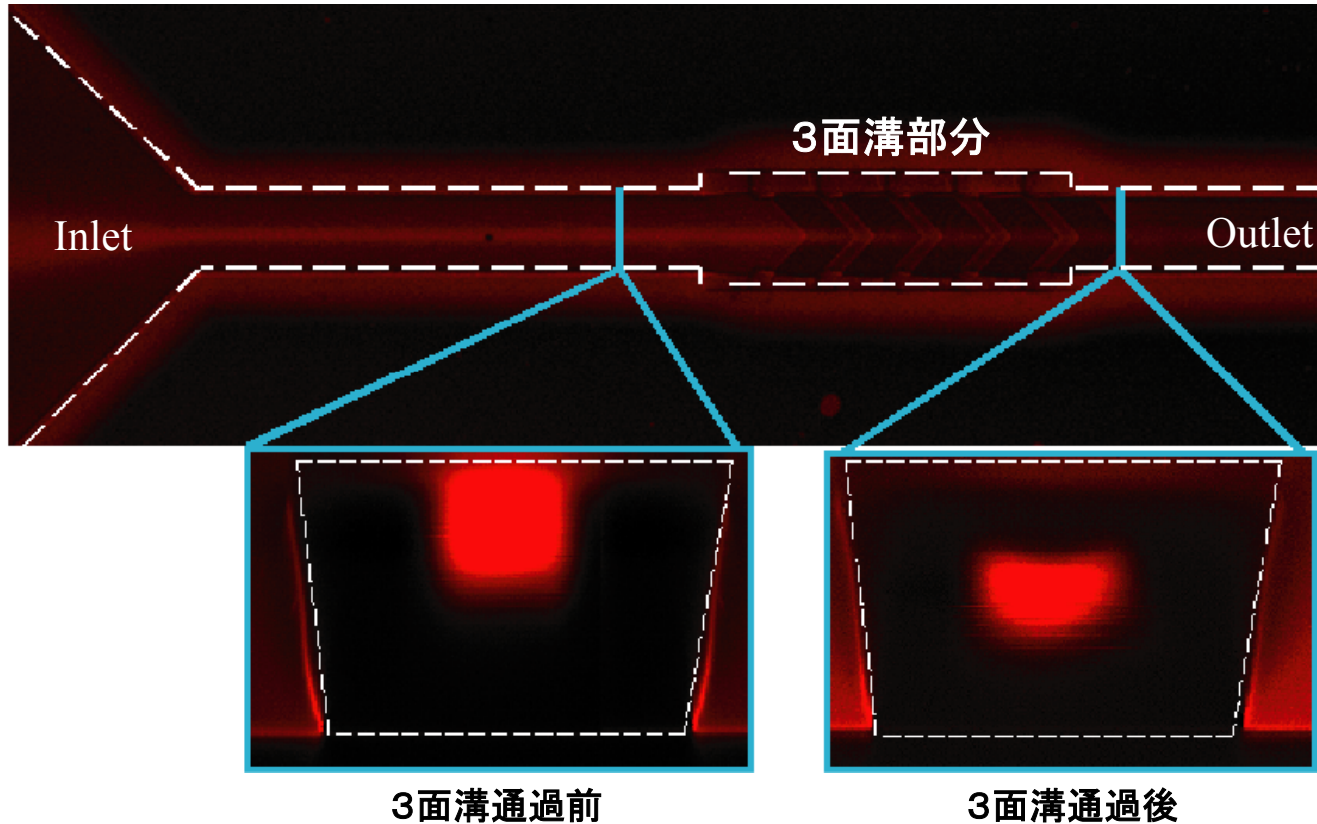
流量

サンプル流  $1\mu\text{l}/\text{min}$

シース流  $20\mu\text{l}/\text{min}$

# 共焦点顕微鏡によるデバイス評価

作製したデバイスに蛍光物質を流し、共焦点顕微鏡で断面を観察した



Re=0.174

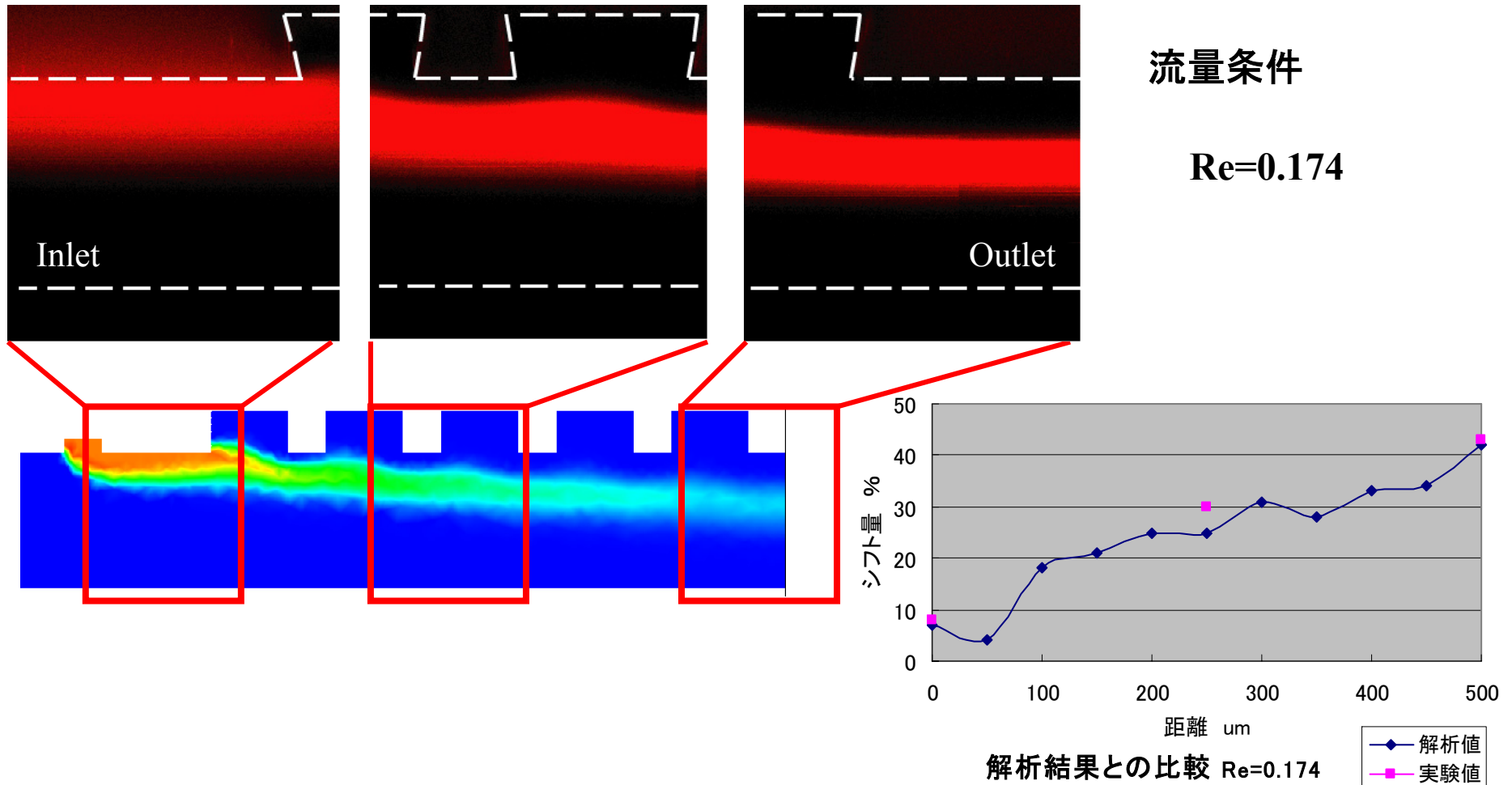
サンプル流  
Rhodamine B 1mM

シース流  
PVA3%水溶液

サンプル流のシフトが確認され、3次元シースフローが実現

# シフト量の解析結果と実験結果の比較

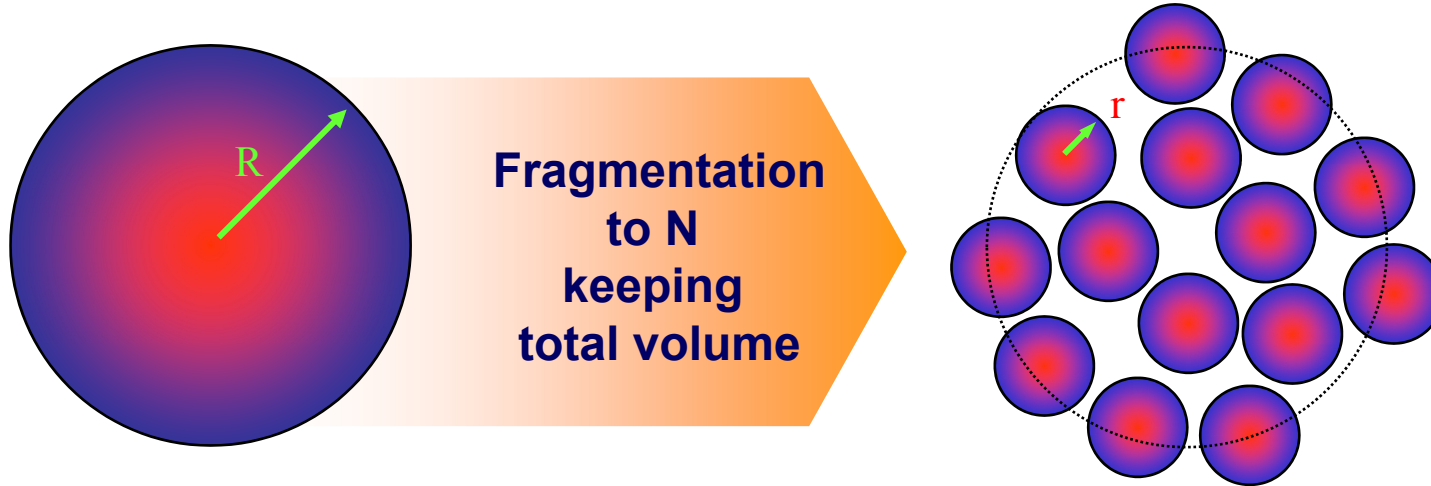
流路中央の断面を観察し、解析結果のシフト量と比較した





作製したデバイスと解析結果は近似したシフト量を示した


# ドロプレット型ミクサ・リアクタ

# 液滴型リアクタの利点




 ↓ **Reaction path**  
 (**R** → **r**)

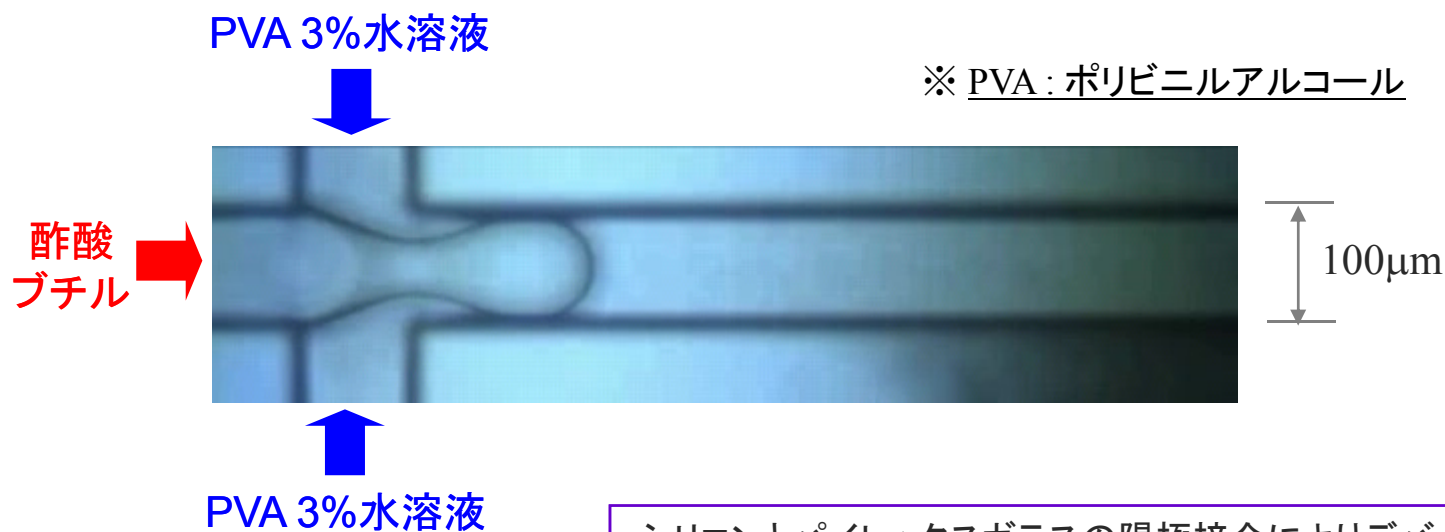

 ↑ **Surface/volume**  
 (**1/R** → **1/r**)


 ↑ **Yield rate**  
 (**1** → **N**)

N	1	2	3	4	5
Reaction distance	1	0.79	0.69	0.63	0.58
Reaction surface	1	1.26	1.44	1.59	1.71
Reaction time	1	0.63	0.48	0.39	0.34

# 小さなサイズの液滴の定量的生成

1. PVA3%水溶液と酢酸ブチルの **流量比** と **マイクロ液滴サイズ**
2. PVA3%水溶液と酢酸ブチルの **総流量** と **マイクロ液滴サイズ**
3. チャネル断面の **アスペクト比** と **マイクロ液滴サイズ**
4. PVA水溶液の **粘度** と **マイクロ液滴サイズ・生成率**
5. マイクロ液滴生成時の液々界面付近の流れの様子を調べる



シリコンとパイレックスガラスの陽極接合によりデバイスを作製



# 流量比とマイクロ液滴サイズ

幅100 $\mu\text{m}$  深さ100 $\mu\text{m}$ のデバイス

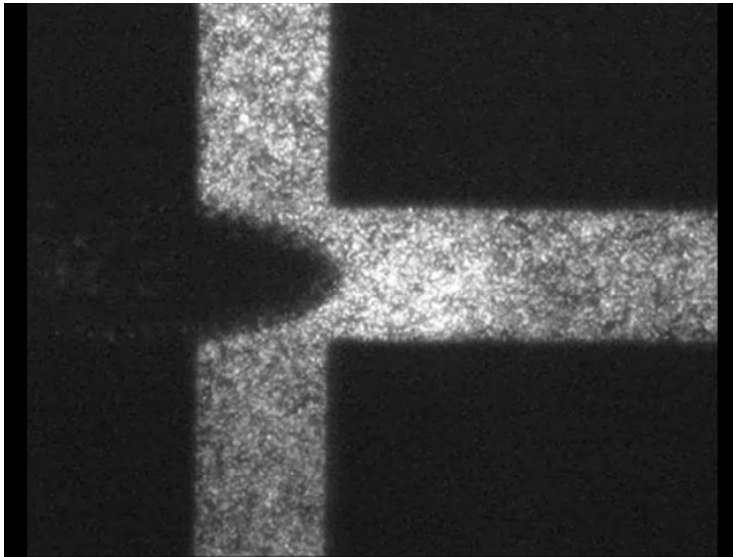
流量比 : **0.07**、PVA3%水溶液 : 4  $\mu\text{l}/\text{min}$ 、酢酸ブチル : 0.28  $\mu\text{l}/\text{min}$

流量比を小さくすることで  
より小さな液滴の生成が可能

(流量比 < 0.07 ではマイクロ液滴は生成できない)

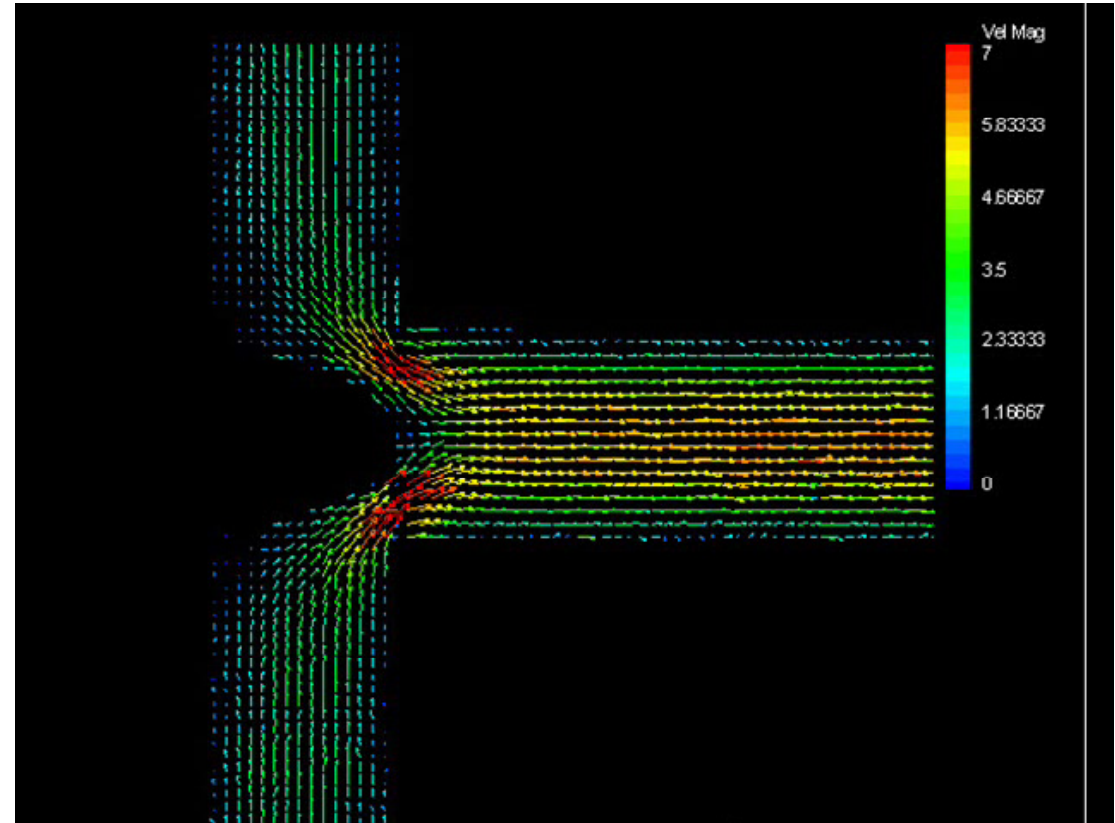
# マイクロ液滴生成の瞬間

流体が交わるところで常に速度が速い



撮影画像

PVA3%水溶液 ( 粒径 $1\mu\text{m}$ の蛍光ビーズ入り )

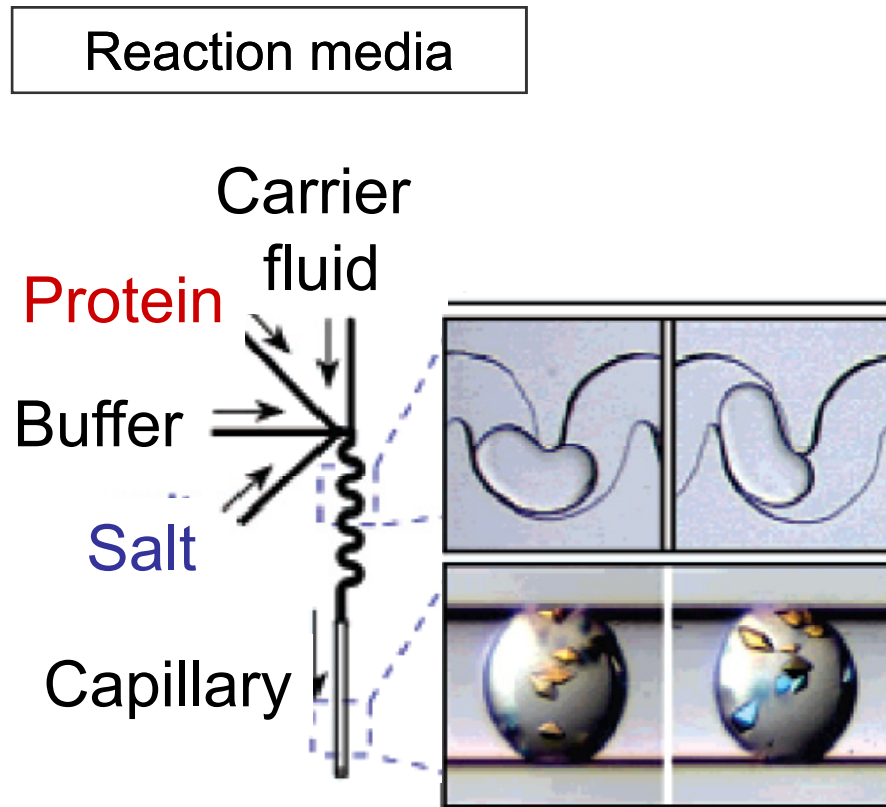


速度ベクトル分布

PVA3%水溶液の速い流速により  
酢酸ブチルが切り取られている

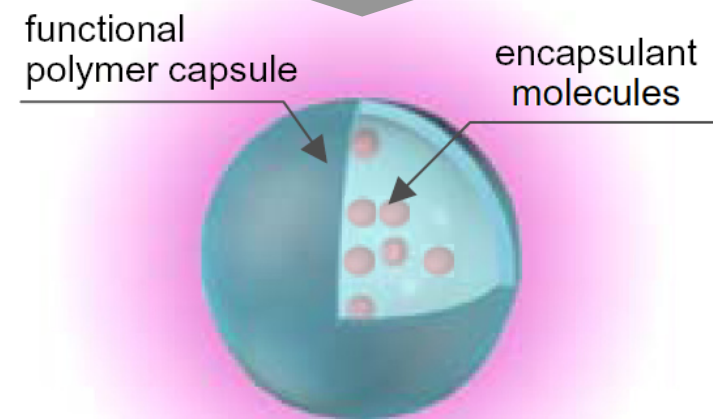
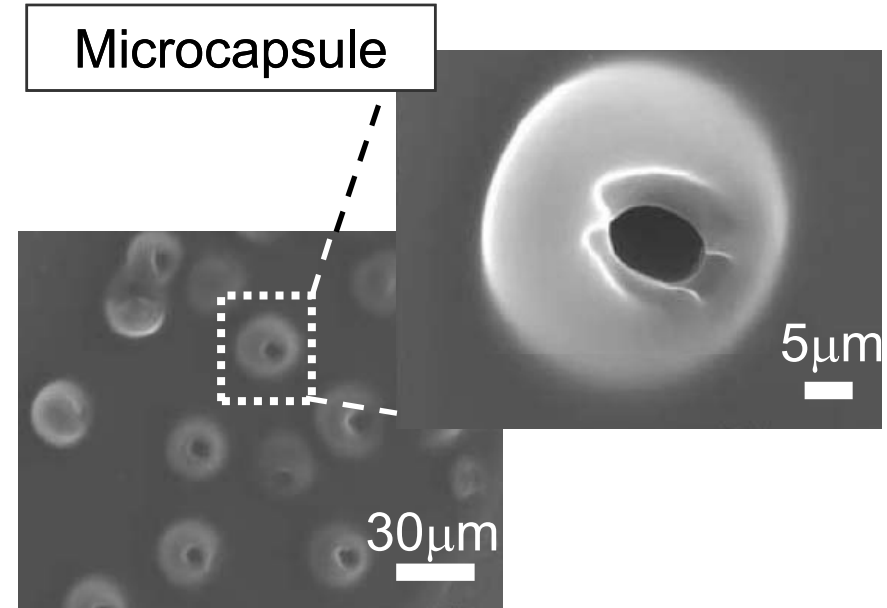
PVA3%水溶液と酢酸ブチルの界面付近  
ではベクトルの非表示やみだれが確認さ  
れることから流れは不安定

# Background



Screening of protein crystallization condition

B. Zheng et al.,  
J. Am. Chem. Soc, vol. 125, pp.11170–11171, 2003.

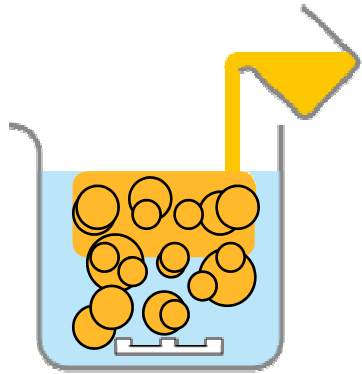


S. Abraham et al.,  
in Lab on a Chip, vol. 6, pp.752-756, 2006.

# Droplet generation methods

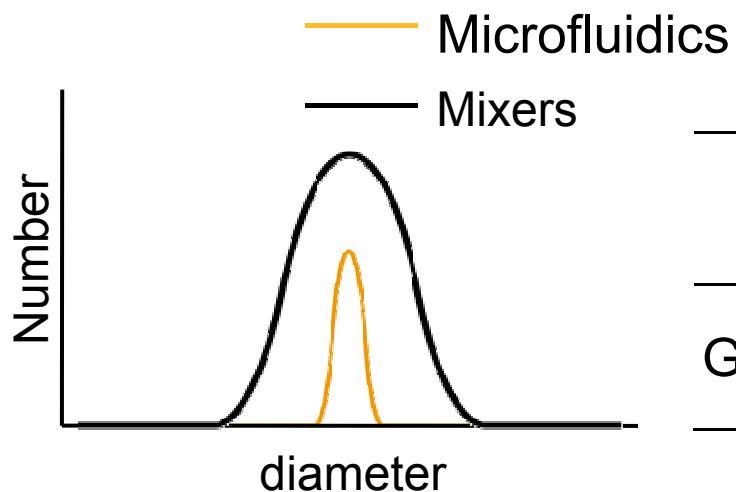
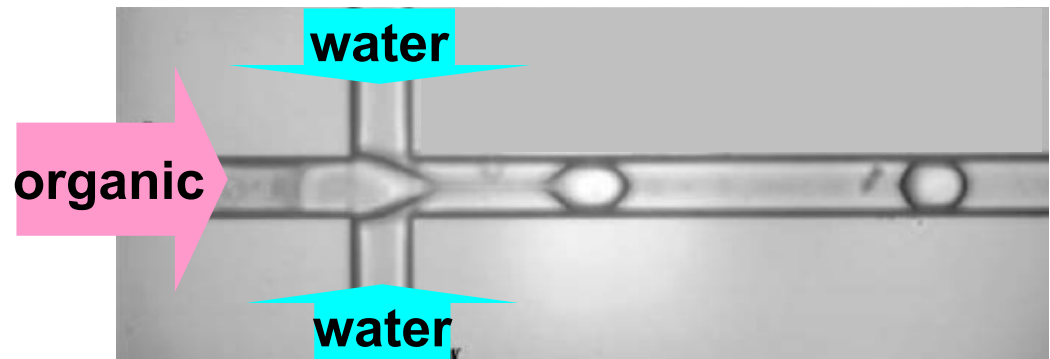
## Conventional methods

✓ Mechanical stirring



## Microfluidic methods

✓ Droplet generation by cross-shaped channel

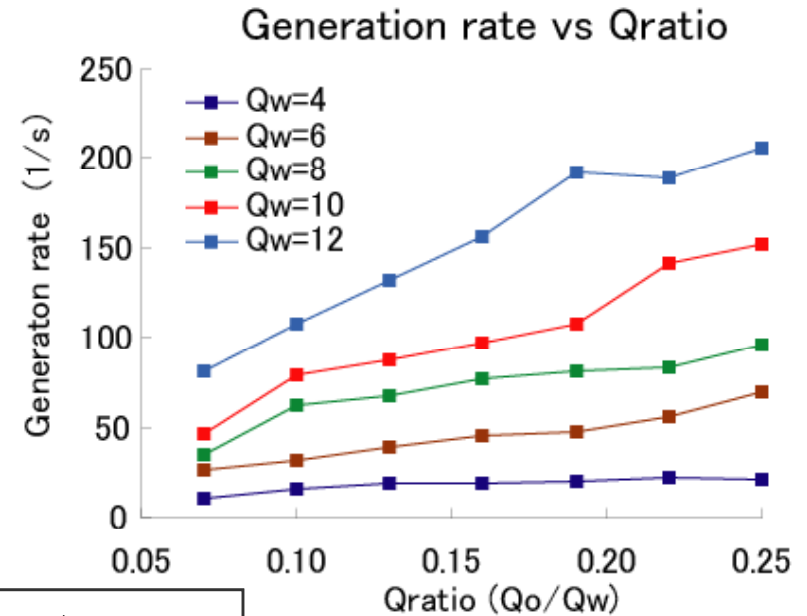


	Conventional method	<b>Microfluidic method</b>
Size-control	×	○
Generation rate	◎	△

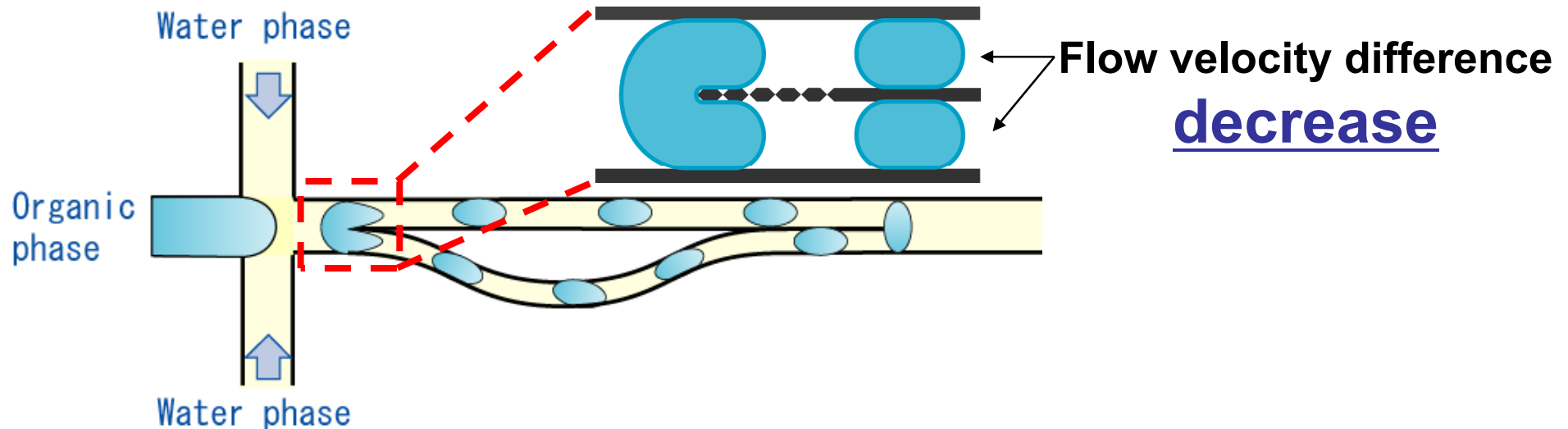
# Previous works in our laboratory

Systematic investigation  
for cross shaped junction

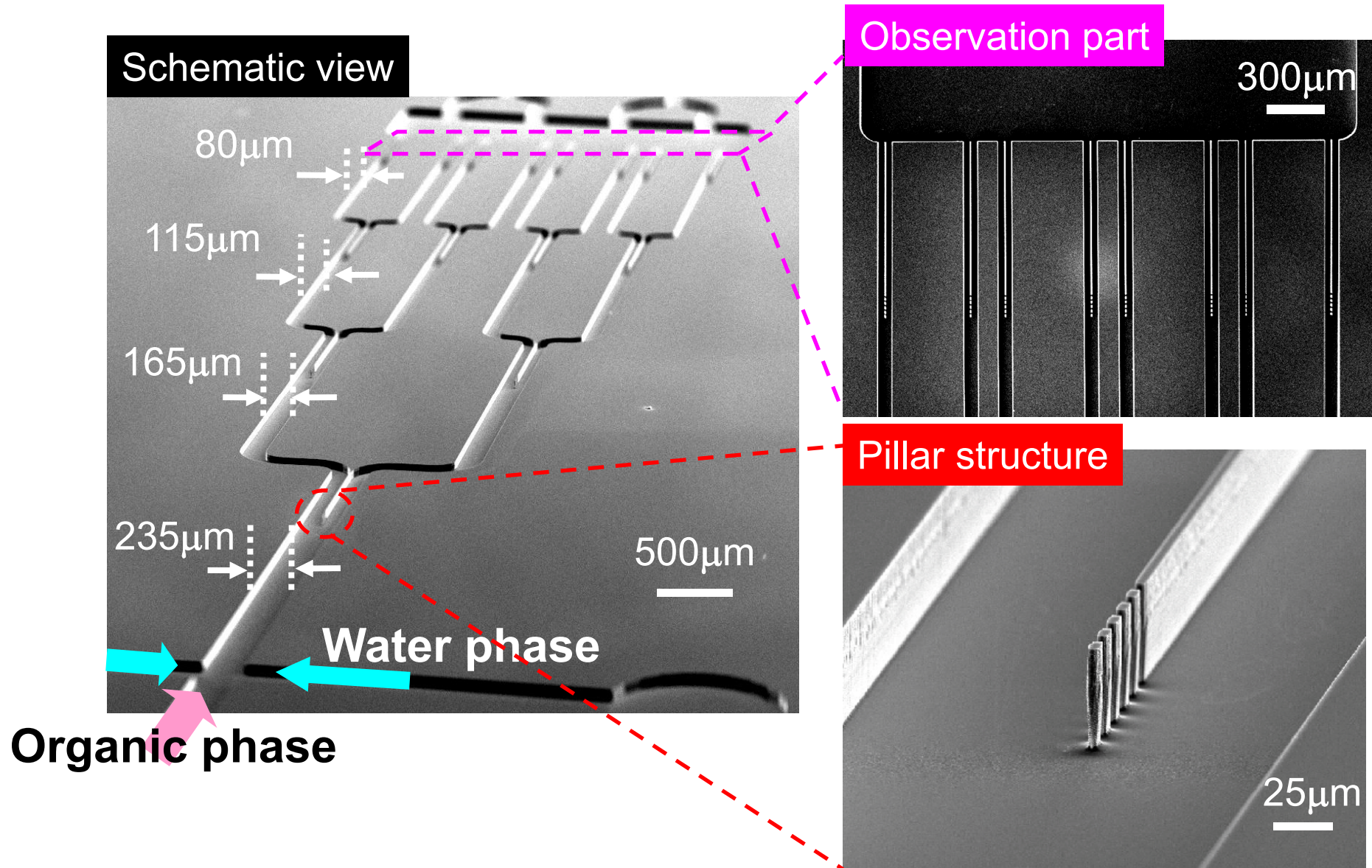
Qratio : 0.07     $Q_w$  : 4  $\mu\text{L}/\text{min}$      $Q_o$  : 0.28  $\mu\text{L}/\text{min}$



Uniform droplet separation by pillar structure



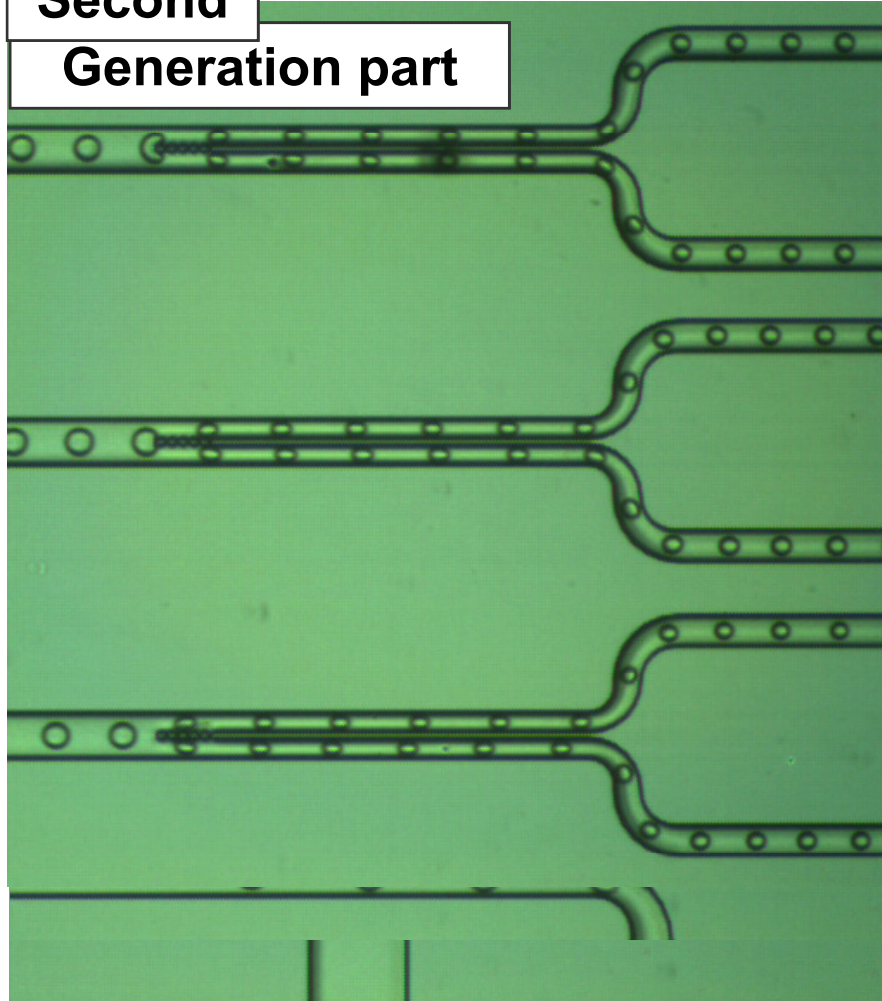
# Design of multi-cascade type device



# Results of multi-cascade type device

$Q_w = 9 \mu\text{L}/\text{min}$   $Q_o = 3 \mu\text{L}/\text{min}$  (constant)

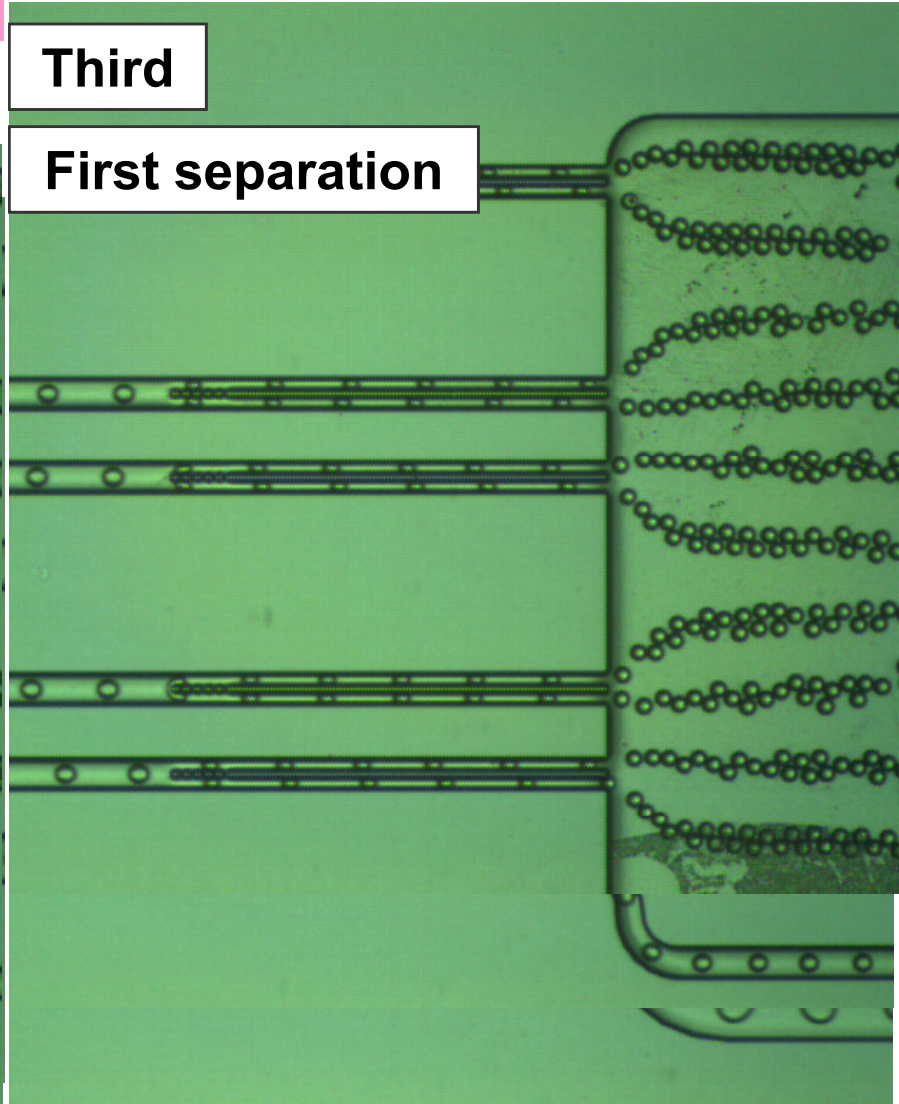
Third  
Second  
Generation part



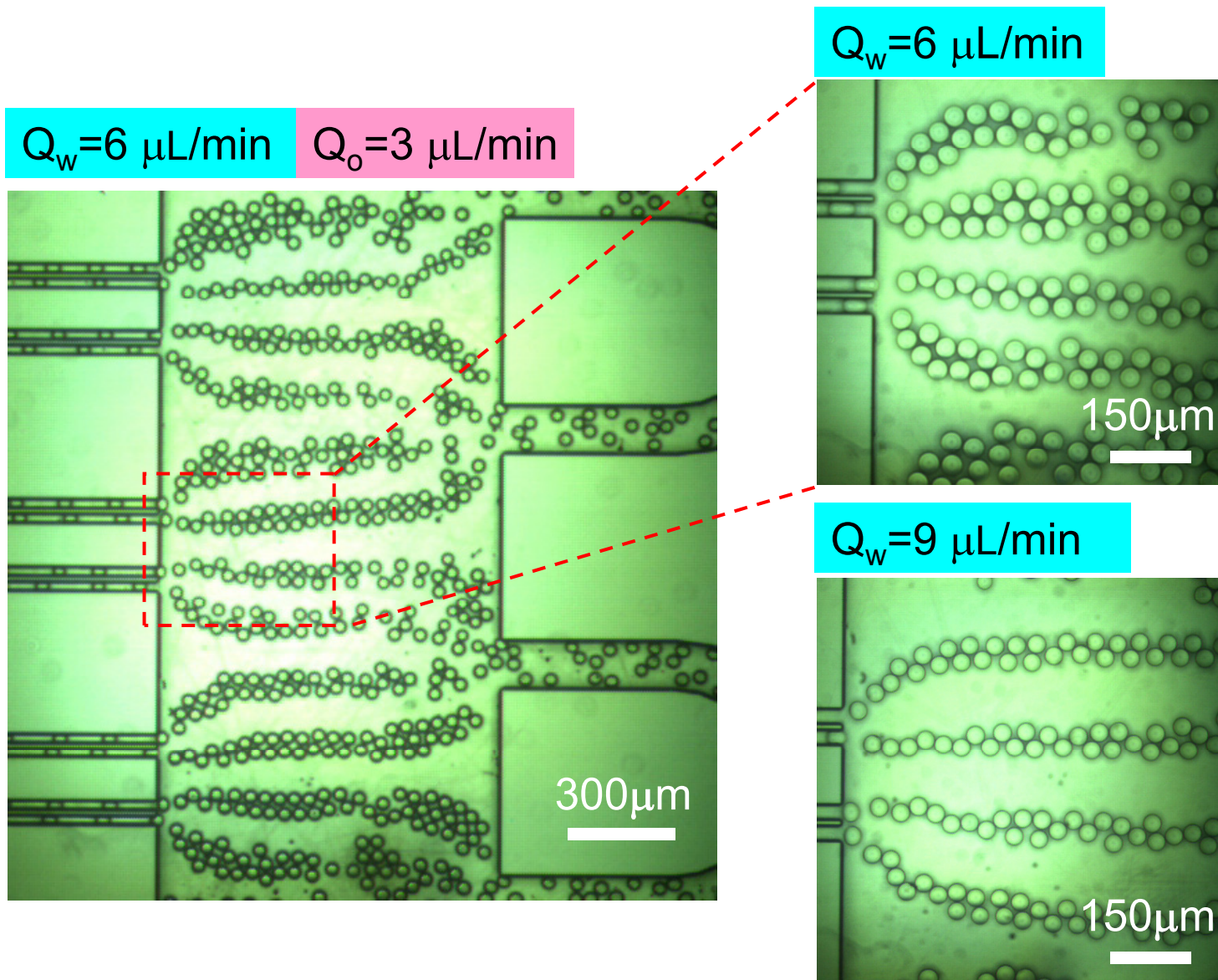
Fourth

Third

First separation

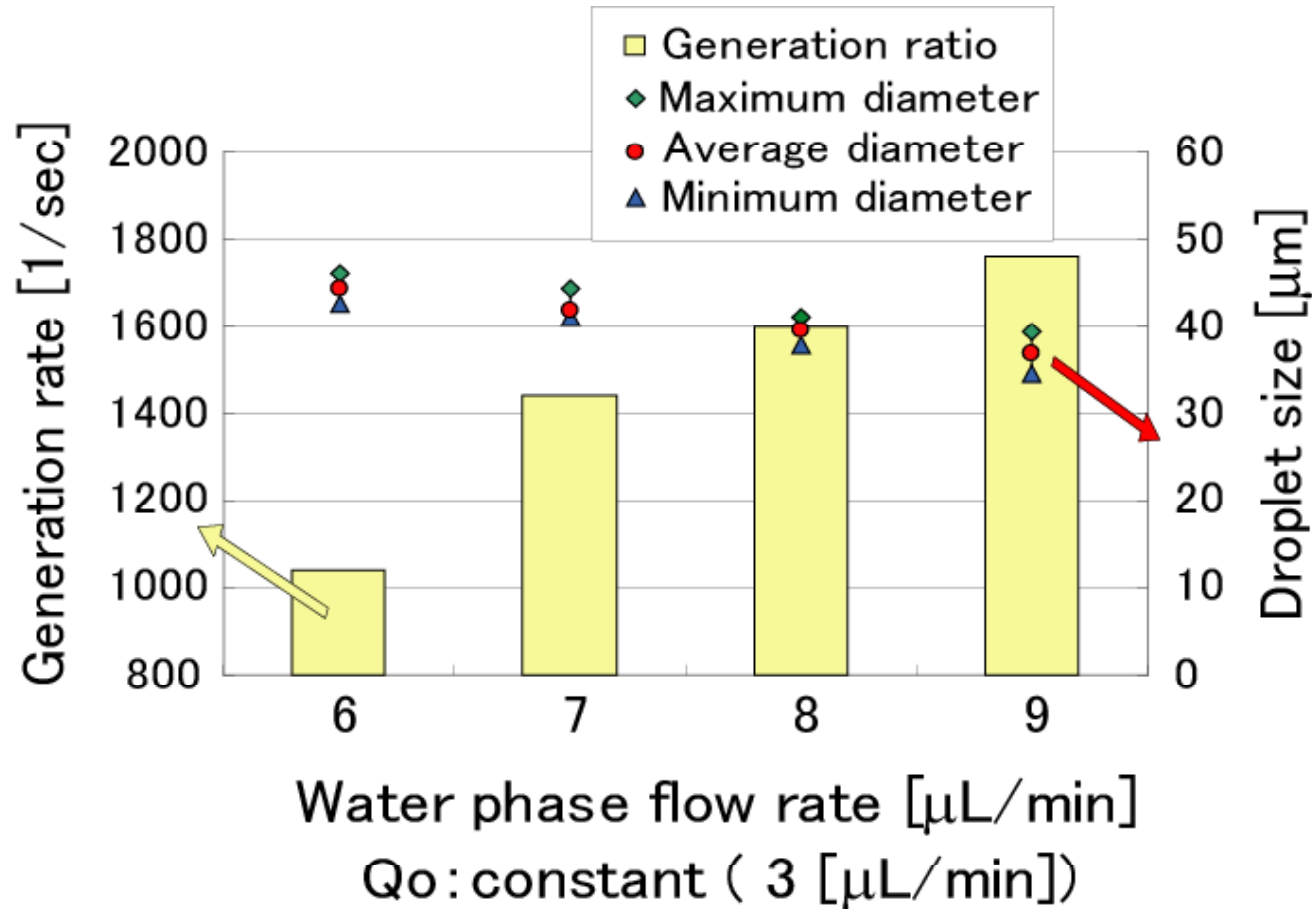


# Effects of the water flow rate





# Details of droplet generation



**High generation rate : 1760 droplets/sec**  
**Droplet Diameter : 37  $\mu\text{m}$  ( the size deviation 2.8% )**

# 三相(水/油/気)構造マイクロ 液滴生成

# 研究目的

◇ **水相/油相/水相三相構造マイクロ液滴**の研究が行われている

**メリット**

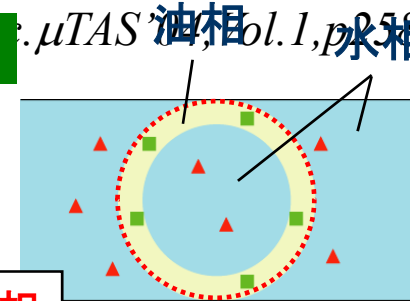
膜相の表面積/体積を大きくできる



膜相の反応効率上昇が期待できる

(Ref: T.Higuchi, *μTAS*, vol.1, p.58)

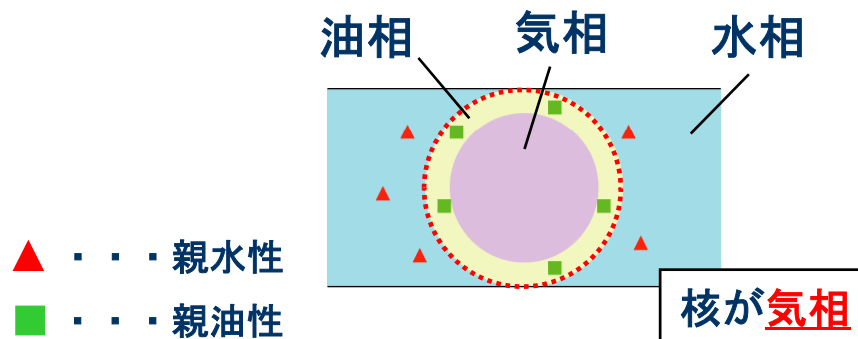
**デメリット**



核が**水相**

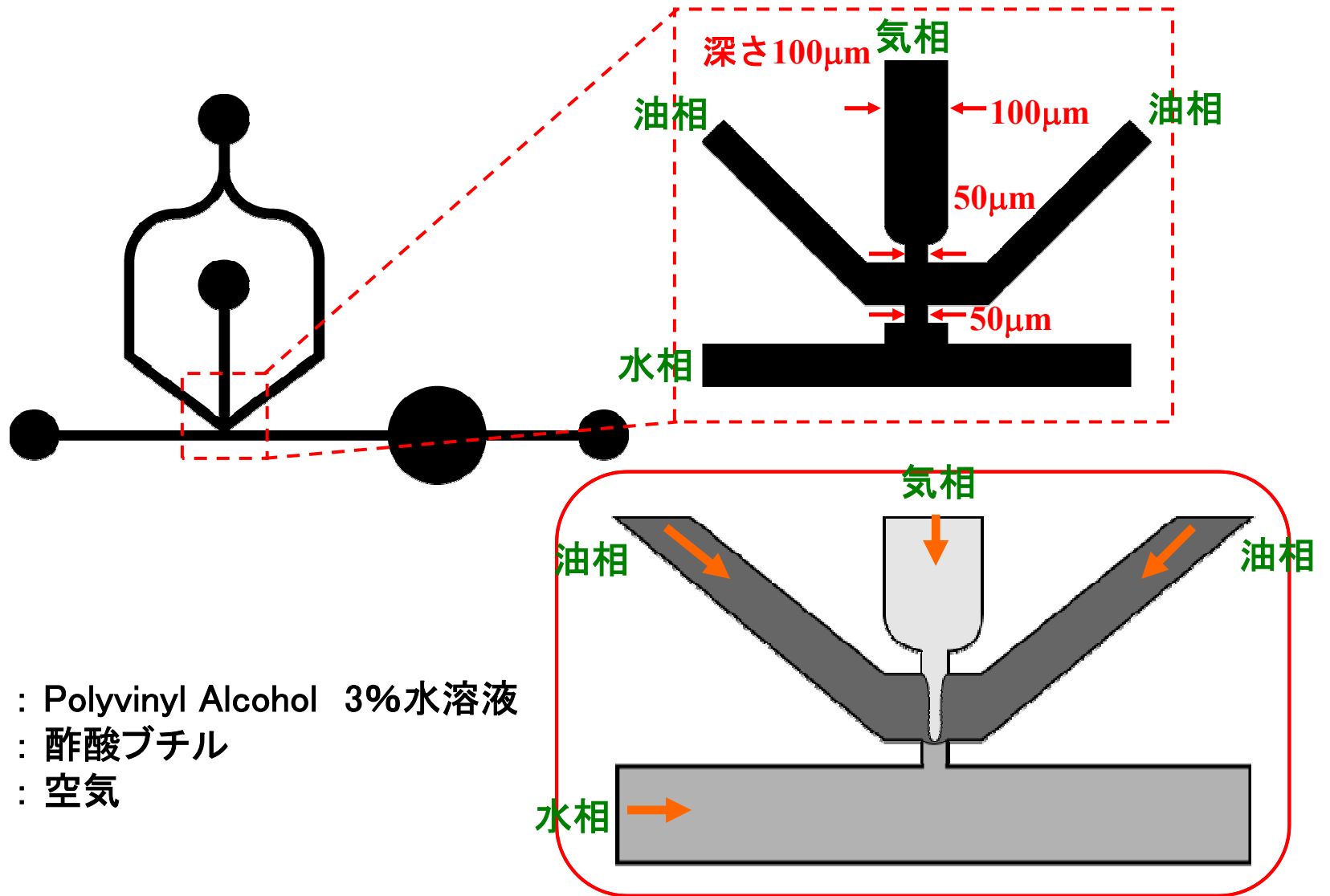
サンプルの分離が効率良く行えない

◆ **水相、油相、気相の三相による三相構造マイクロ液滴の生成**



効率の良いサンプルの分離が可能

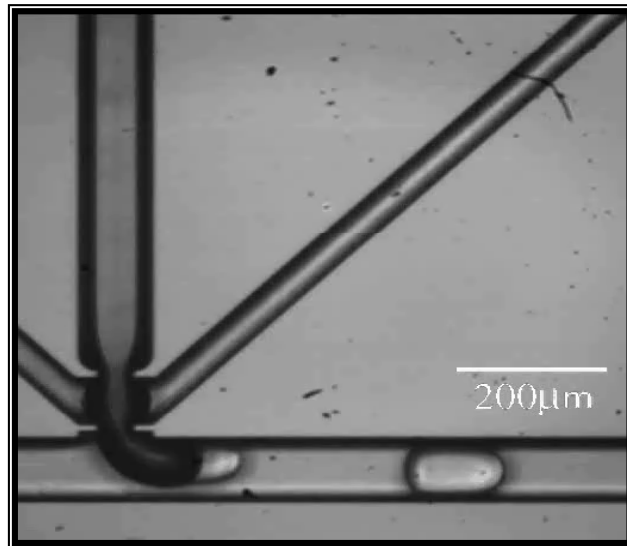
# Bubble type



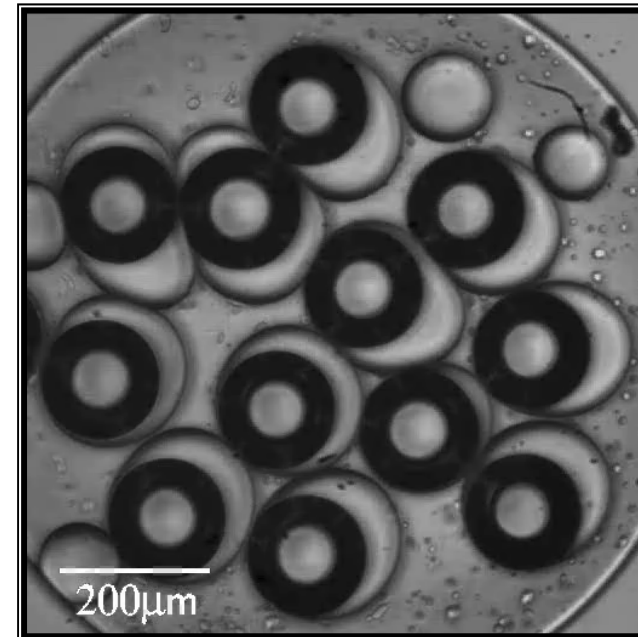
# 液滴生成実験

➤流量 水相:8 $\mu$ l/min、油相:3 $\mu$ l/min、気相:4 $\mu$ l/min

⇒三相構造マイクロ液滴生成を確認



□生成部



□観察場

問題点

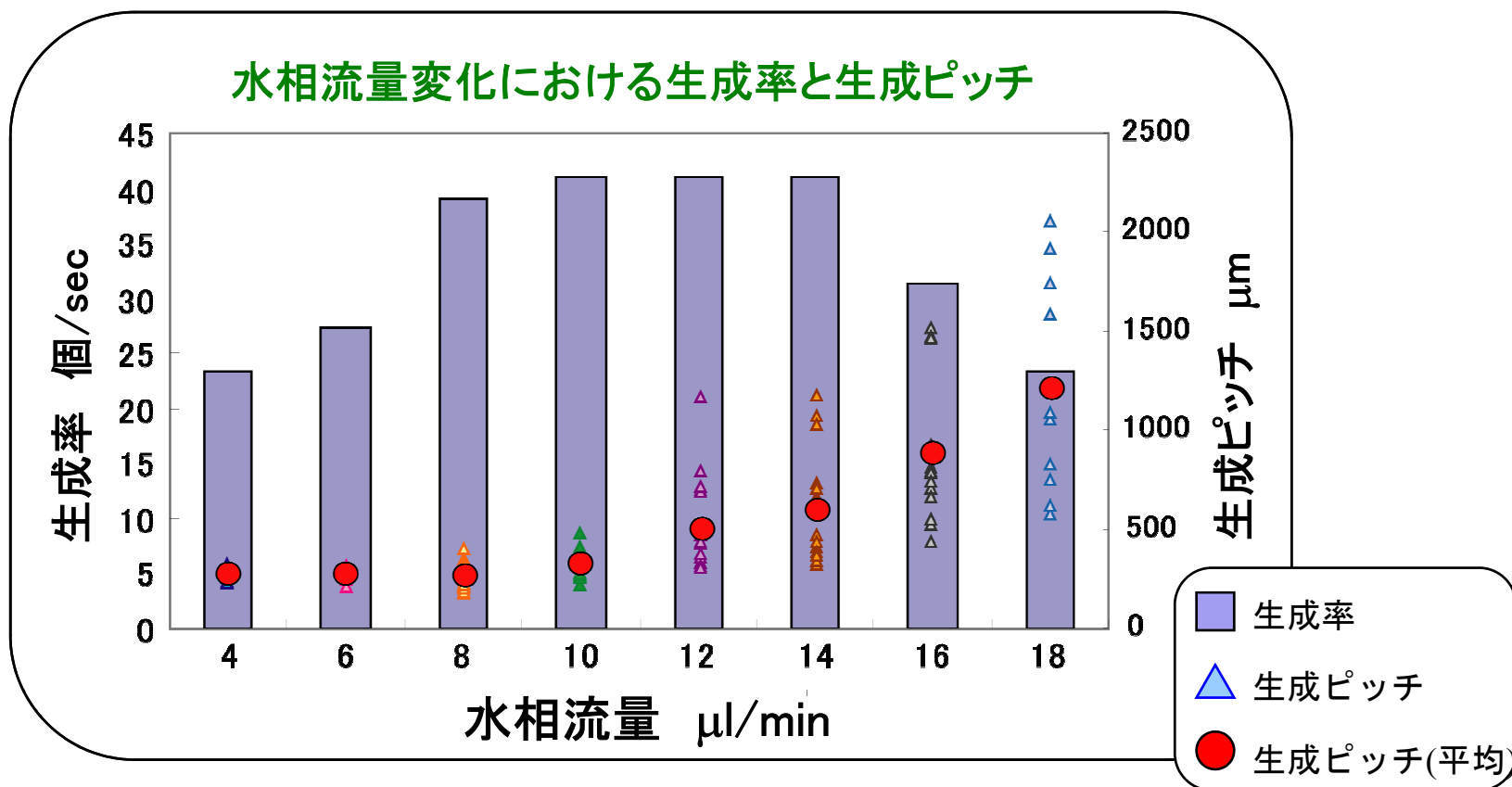
✓油だけの液滴ができてしまっている

×(1) 4 $\mu$ l/min

×(1) 4 $\mu$ l/min

# 水相流量制御による生成率 & 生成ピッチ

➤ 流量 油相:0.5 $\mu$ l/min、気相:4 $\mu$ l/min で一定



✓ 流量4~10 $\mu$ l/minでは流量増加に伴い生成率は**向上**した

✓ しかし流量12~18 $\mu$ l/minでは生成率が**低下**した

✓ 生成ピッチは**流量とともに増大**し、その**ばらつきも大き**くなった

