

Genauigkeit im Fluss

In der Medizin sowie in der Prozess- und Sensortechnik sind oft kleine Durchflussraten von Interesse und deren Genauigkeit zentral. Die bereits bestehende Microflow-Anlage, mit einem Durchfluss ab 100 nL pro Minute, wurde mit der Milliflow-Anlage auf 400 mL pro Minute erweitert. Damit lassen sich Durchflusssensoren mit verschiedenen Flüssigkeiten direkt rückführbar mit Messunsicherheiten von weniger als einem Prozent kalibrieren.

HUGO BISSIG, MARTIN TSCHANNEN UND MARC DE HUU

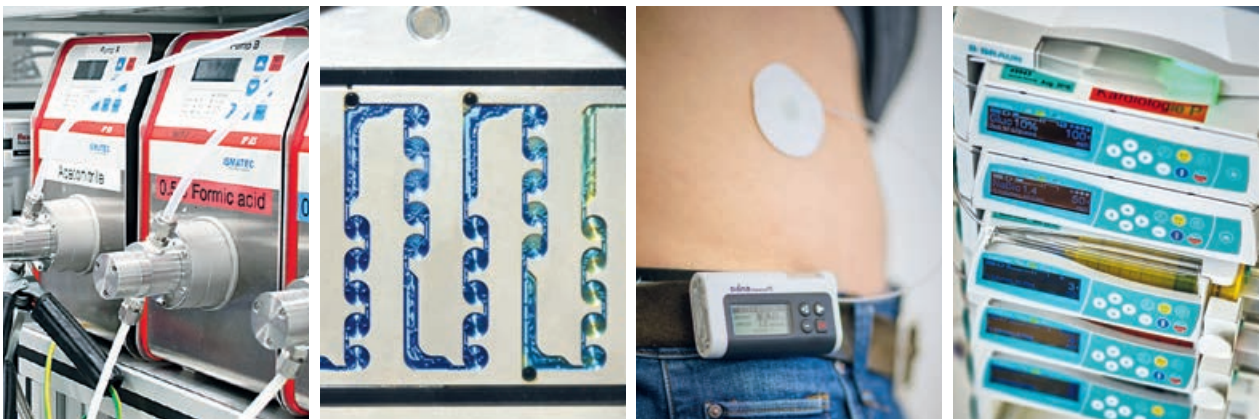
Bei vielen Anwendungen zählt jeder einzelne Tropfen. Nur, welches Volumen hat ein Tropfen? Dies genau zu quantifizieren ist für viele Einsätze von entscheidender Wichtigkeit. Selbstredend bei medizinischen Anwendungen, wo Pumpen Insulin oder andere Medikamente kontinuierlich in den Körper des Patienten abgeben. Pumpen und Durchflusssensoren spielen heute auch bei der Produktion pharmazeutischer Wirkstoffe eine wichtige Rolle. Anstatt in traditionellen Rührkesseln fördern Pumpen die notwendigen Ausgangsmaterialien kontinuierlich in Mikroreaktoren. Diese mischen effizienter, übertragen Wärme besser und reaktive Stoffe lassen sich darin besser kontrollieren. Ist der Prozess optimiert, entlässt der Mikroreaktor einen kontinuierlichen Strom des gewünschten Produkts praktisch von alleine, was Zeit und Geld spart.

In der Analytik spielen Pumpen eine ebenso wichtige Rolle: HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) erlaubt es, Substanzen durch Trennsäulen zu identifizieren und mit entsprechenden Standards zu quantifizieren. Bei diesem Prozess spielt u.a. die Durchflussgeschwindigkeit und -Menge der mobilen Phase eine wichtige Rolle, da sie die vollständige und reproduzierbare Trennung beeinflusst. Und schliesslich sind in den meisten Fahrzeugen Pumpen eingebaut, die Kraftstoff einspritzen. Will man Motoren und Turbinen optimieren, sollte die genaue Durchflussrate des Treibstoffs bekannt sein. Die Beispiele zeigen, wie wichtig die Kontrolle der Durchflussraten heute schon ist und in Mikro- und Nanosystemen in der Zukunft sein wird.

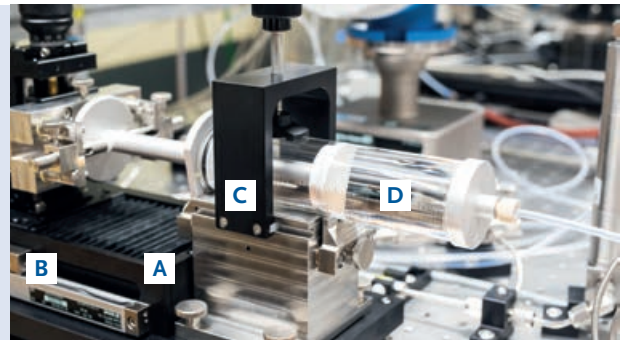
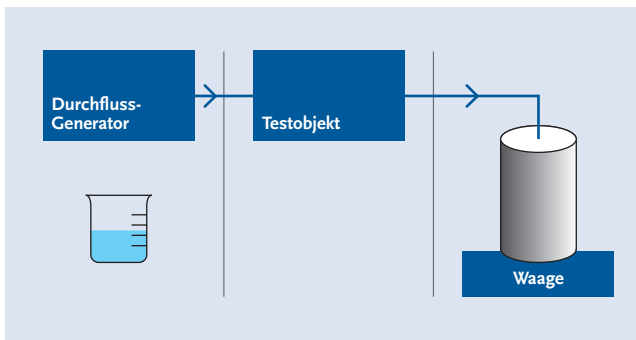
Rückführbare Kalibrierungen mit Flüssigkeiten diverser Viskosität

Die Technik der Mikrofluidik, die sich mit dem Verhalten von Flüssigkeiten (und Gasen) auf kleinstem Raum beschäftigt, deckt heute einen breiten Anwendungsbereich ab. In der Medizin-, Prozess- oder Sensortechnik sind deshalb verschiedene Durchflussraten von Interesse. Die Genauigkeit der Flüsse wird von den Pumpenherstellern angegeben und wird meistens über einen gewissen Zeitraum garantiert. Damit sich die Anwender auf die Angaben ihrer Pumpen und Durchflusssensoren verlassen können, sollten diese (periodisch) kalibriert werden. Um sie herstellerunabhängig und über einen längeren Zeitraum genau zu betreiben, können sie am METAS seit Kurzem auf das internationale Einheitensystem (SI) rückführbar kalibriert werden.

Das METAS investierte bereits vor Jahren in die Kalibrierinfrastruktur für Kleinstflüsse und baute die erste «Microflow-Anlage» [1, 2, 3], um beispielsweise Insulinpumpen ab einem Fluss von 100 nL/min rückführbar zu kalibrieren. Mit einer etwas grösseren «Milliflow-Anlage» hat es sein Angebot nun erweitert. Während bei der minimalen Durchflussrate von 100 nL/min für einen einzelnen Tropfen Stunden verstreichen, füllt der maximale Fluss (0.4 L/min) eine Tasse in weniger als einer Minute – und dies mit unterschiedlich viskosen Flüssigkeiten und mit Messunsicherheiten im Bereich von 0.07 % bis 0.7 % [4].



1: Wo der genaue Durchfluss eine wichtige Rolle spielt: HPLC-Pumpen, Mikroreaktoren, in denen kontinuierlich Ausgangsmaterialien zu Produkten reagieren, sowie zwei verschiedene Medizinalpumpen, die Arzneimittel wie Anästhesiemedikamente oder Insulin direkt in den Patient dosieren.



2: Skizzierter Aufbau der Milliflow-Anlage bestehend aus einem Hochpräzisionslineartisch (A), einem Linearmassstab (B), mechanischer Spritzenhalterung für diverse Spritzengrößen (C) und Glasspritze (D).

Im Prinzip einfach

Obwohl das Prinzip einfach verständlich ist – eine Spritzenpumpe generiert die gewünschten Flüsse – fordert die technische Umsetzung eine hohe Präzision der eingesetzten Komponenten (Abbildung 2) und Wissen für eine rückführbare Kalibration:

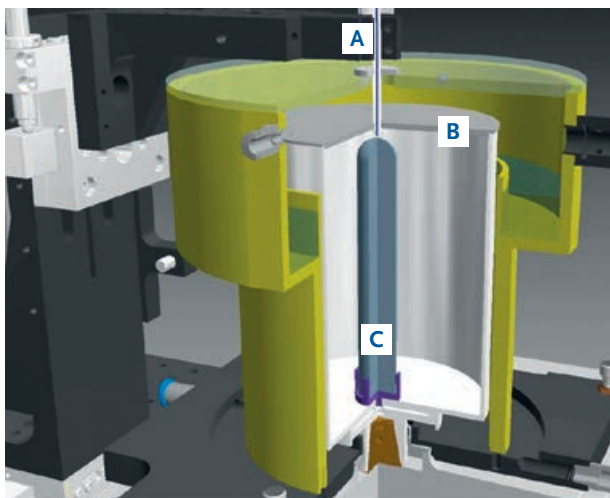
1. Die Spritzenpumpe der Milliflow-Anlage wird mit Wasser und einer Waage kalibriert.
2. Anstelle von Wasser verwendet man in der Spritzenpumpe verschiedene viskose Flüssigkeiten.
3. Die Spritzenpumpe kann Durchflusssensoren mit verschiedenen Flüssigkeiten direkt rückführbar kalibrieren.

In einem **ersten Schritt**, der sogenannten gravimetrischen Durchflussbestimmung, nutzt man Wasser als Prüfmedium und eine Waage, um den Massefluss zu bestimmen. Aufgrund des grossen Durchflussbereiches der Anlage von 0.2 mL/min bis 400 mL/min tritt das Wasser an der Austrittsnadel unterschiedlich aus: Entweder diskontinuierlich Tropfen für Tropfen oder kontinuierlich als Wasserstrahl. Damit genau gewogen

werden kann, muss die Wasseraufnahme im Messbecher in jedem Fall kontinuierlich erfolgen. Diese Aufgabe erledigt ein speziell konzipierter, poröser Glasfilter, der das Wasser kontinuierlich dem Messbecher auf der Waage zuführt (Abbildung 3). Der kontinuierliche Fluss ist Voraussetzung für Genauigkeit und kurze Messzeiten.

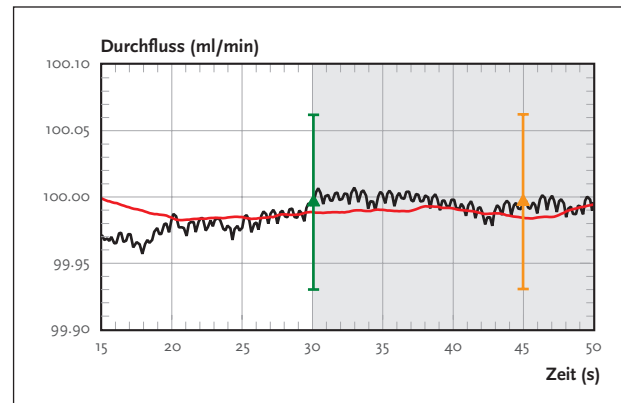
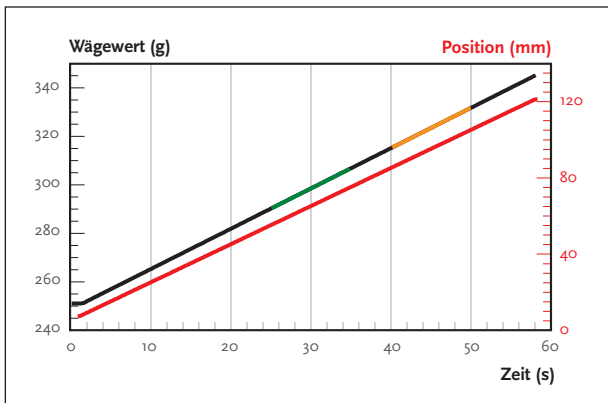
Das System registriert zehnmal pro Sekunde einerseits die Massezunahme und zeichnet gleichzeitig die Position des Spritzenkolbens auf. Die beiden Werte erhalten einen Zeitstempel und dienen zur Berechnung des Massedurchflusses (Diagramm 4). Mit der Dichte und einigen Korrekturen errechnet sich die volumetrische Durchflussrate.

Bei dieser Prozedur ist zu beachten, dass die Messung erst bei stabilem Durchfluss und nicht bereits in der Stabilisierungsphase gestartet wird. Ansonsten besteht die Möglichkeit von systematischen Fehlern.



3: Bei der gravimetrischen Durchflussbestimmung wird die Austrittsnadel (A) knapp (50 µm) oberhalb des Glasfilters (C) positioniert. Durch die kapillare Saugkraft des Glasfilters entsteht bei jedem Durchfluss eine Wasserbrücke und damit der gewünschte kontinuierliche Fluss in den Messbecher (B).





4 und 5: Zeitverlauf der Wägewerte (schwarz) und der Position des Spritzenkolbens (rot). Die Steigung der Datenkurve (links) entspricht nach Korrekturen für Auftrieb und Verdunstung dem Massedurchfluss. Mit der Wasserdichte kann daraus der Volumendurchfluss (rechts) berechnet werden. Der graue Hintergrund kennzeichnet den Zeitraum des stabilen Durchflusses.

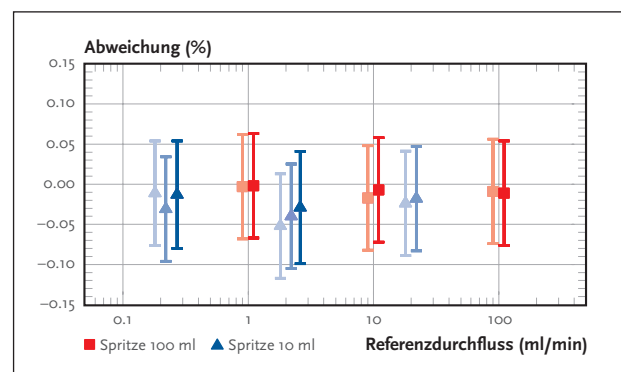
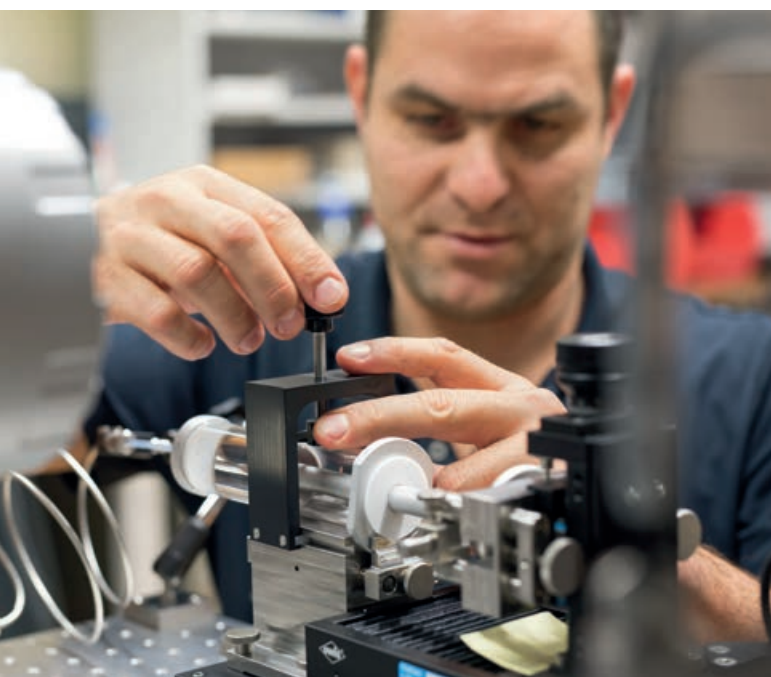
Auch der Einsatz von verschiedenen Spritzen muss reproduzierbar sein. Zur Handhabung der METAS-Spritzenpumpe ist es wichtig, dass die Reproduzierbarkeit der Messungen nach mehrmaligem Aus- und Einbau der Spritze (Abbildung 6) in der Halterung ausgezeichnet ist und bleibt. In der Abbildung 7 sind solche Messungen zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit mit je einem Spritzenvolumen von 100 mL und 10 mL dargestellt.

Referenzzöle als Prüfmedium

Die rückführbare Kalibrierung mit kleinen Messunsicherheiten von Durchflusssensoren mit Wasser funktioniert sehr gut. Funktioniert die Anlage auch mit Flüssigkeiten anderer Viskosität? Um dies in einem **zweiten Schritt** zu testen, wurden Messungen mit Referenzzölen verschiedener Viskosität gravimetrisch bestimmt (Abbildung 8).

Da die METAS-Spritzenpumpe sehr einfach mit der zu verwendenden Flüssigkeit befüllt und danach gereinigt werden kann, führten Versuche mit diversen Referenzzölen rasch zu guten Ergebnissen. Die Abweichungen der METAS-Spritzenpumpe mit den verschiedenen Referenzzölen und Wasser sind innerhalb der Messunsicherheiten konsistent.

In einem **dritten Schritt** wird die METAS-Spritzenpumpe mit anderen Flüssigkeiten als rückführbarer Durchflussgenerator verwendet. Somit können Durchflusssensoren mit einer «beliebigen» Flüssigkeit kalibriert werden, wobei die gravimetrische Durchflussbestimmung mit Hilfe der Waage entfällt, wie dies in der Abbildung 10 schematisch dargestellt ist.



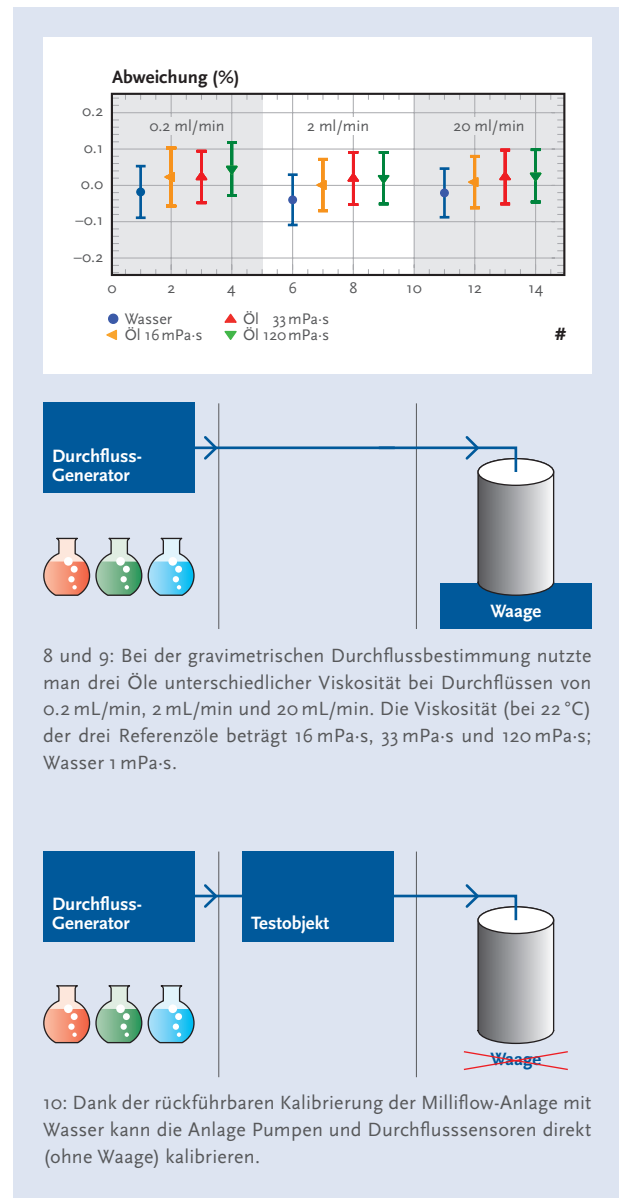
6 und 7: Der Wechsel einer Spritze bzw. deren einfacher Ein- und Ausbau in die mechanische Halterung muss reproduzierbar sein. Versuche mit Spritzen verschiedenen Volumina (100 mL Volumen (Quadrat) und 10 mL Volumen (Dreieck)) zeigten eine Übereinstimmung von 0.02%.

Dienstleistungen erweitern

Nebst der rückführbaren Kalibrierung von Durchflusssensoren und Durchflussgeneratoren wird in Zukunft auch der Einfluss von Druck und Temperatur auf die Genauigkeit der Kalibrierung untersucht. In diesem Zusammenhang werden Messmethoden entwickelt, um rückführbare Messungen des Fließverhaltens von nicht-Newton'schen Flüssigkeiten als Funktion der Scherkraft, der Temperatur und des Druckes durchzuführen. Damit baut das METAS, abgestützt auf die bis heute einmalige Milliflow-Anlage, seine Dienstleistungen aus, damit in der Medizin-, Prozess- und Sensortechnik alles rückführbar im Fluss bleibt.

Referenzen

- [1] Bissig H., Tschannen M., «Kein Tropfen auf den heissen Stein» METinfo 1/2013, 20, 23–25, 2013
- [2] Bissig H., Tschannen M. and de Huu M., «Micro-flow facility for traceability in steady and pulsating flow», Flow Meas. and Instrum., 44, 34–42, 2015.
- [3] Bissig H., Petter H.T., Lucas P et al., «Primary standards for measuring flow rates from 100 nL/min to 1 ml/min – gravimetric principle», Biomed Eng – Biomed Tech, 60(4), 301–316, 2015.
- [4] Bissig H, Tschannen M, de Huu M. «Recent Innovations in the field of traceable calibration of liquid milli-flow rates with liquids other than water». Proceeding paper in: 17th International Flow Measurement Conference Flomeko, Sydney, Australia, 2016.



Kontakt:

Dr. Hugo Bissig, korrespondierender Autor

Dr. Marc de Huu, Laborleiter Durchfluss und Hydrometrie

Martin Tschannen, Technischer Experte

flow@metas.ch

Résumé: Précision dans les flux

Le débit exact est une valeur essentielle dans de nombreuses applications. Une évidence pour les applications médicales, où des pompes injectent en continu dans le corps du patient des doses d'insuline ou d'autres médicaments. Les pompes et les capteurs de débit jouent aussi un rôle important dans les technologies liées aux processus et aux capteurs, par exemple dans le domaine analytique (systèmes HPLC) ou dans la production en continu de substances pharmaceutiques dans les microréacteurs.

La nouvelle installation de mesure «Milliflow» a permis d'augmenter le débit de l'installation «Microflow» (à partir de 100 nL/min) jusqu'à 400 mL/min. Une pompe-seringue, étalonnée au moyen d'un processus en trois étapes, génère les débits souhaités. Dans un premier temps, la pompe-seringue du dispositif de mesure Milliflow de METAS a été étalonnée à l'aide d'eau et d'une balance (par gravimétrie). Dans un deuxième temps, l'eau a été remplacée par divers liquides avec des viscosités différentes. Au cours de la dernière étape, la pompe-seringue (sans instrument de pesage) étalonne de manière directement traçable les capteurs de débit avec divers liquides.

Outre l'étalonnage traçable, le comportement de fluides non-newtoniens sera désormais également analysé. À partir de ces dispositifs uniques à ce jour, METAS développe ses prestations pour permettre la traçabilité des débits dans les technologies médicales, ainsi que celles liées aux processus et capteurs.

Riepilogo: precisione del flusso

In molte applicazioni è d'importanza capitale che il flusso sia preciso. Ovviamente nelle applicazioni mediche, in cui le pompe di erogazione iniettano continuamente precise dosi di insulina o di altri farmaci nel corpo del paziente. Pompe e sensori di flusso svolgono un ruolo importante nella tecnica dei processi e nella tecnologia dei sensori, come ad esempio nell'analitica (sistemi HPLC) e nella produzione continua di principi attivi farmaceutici in microreattori.

Con il nuovo impianto «Milliflow» del METAS, il flusso dell'impianto «Microflow» (a partire da 100 nL/min) viene esteso a 400 mL/min. Una pompa a siringa, che è stata calibrata con una procedura in tre fasi, genera i flussi desiderati. In una prima fase la pompa a siringa dell'impianto Milliflow del METAS è stata calibrata con acqua e (gravimetricamente) utilizzando una bilancia. Invece dell'acqua, in una fase successiva, sono stati utilizzati vari liquidi con viscosità differenti. Nell'ultima fase la pompa a siringa (senza bilancia) può calibrare sensori di flusso con differenti liquidi in maniera direttamente riconducibile riferibile.

Oltre alla calibrazione riconducibile in futuro verrà esaminata anche la viscosità di liquidi non newtoniani. Basandosi su questi impianti fino ad oggi unici nel loro genere, il METAS amplia le proprie prestazioni di servizi, affinché nella tecnica medica e in quella dei processi come pure nella tecnologia dei sensori i liquidi possano scorrere in modo riconducibile.

Summary: Precision flow-rate measurement

Accurate flow-rate measurement is crucial in many applications. This is of course the case for medical applications in which pumps continuously dispense insulin or other medicines into the patient's body. Pumps and flow rate sensors also play an important role in process and sensor technology for example in analysis (HPLC systems) and in the continuous production of active pharmaceutical ingredients in microreactors.

The new METAS Milliflow facility enables the flowrate of the microflow facility to be extended (from 100 nL/min) to 400 mL/min. A syringe pump, calibrated using a three-stage process, generates the desired flows. In a first stage, the METAS syringe pump in the milliflow facility was calibrated (gravimetrically) with water and a balance. In a next step, a range of viscous fluids were employed in place of water. In the final stage, the syringe pump (without balance) can perform directly traceable calibrations of flow rate sensors with different fluids.

In addition to the traceable calibration, investigations are to be conducted into the rheological behaviour of non-Newtonian fluids. With the help of this currently unique facility, METAS is expanding its service to enable traceable measurement of flowrates in medical, process and sensor technology.