

Lateral Field Excited Sensors for Pharmaceutical Applications

Ralf Lucklum, Reinhard Neubert

Institut für Mikro- und Sensorsysteme, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Germany

Institut für Pharmazie, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Germany

(0391) 671 8310; ralf.lucklum@ovgu.de

(0345) 552 5000; reinhard.neubert@pharmazie.uni-halle.de

1. Einleitung

Akustische Mikrosensoren beruhen auf der Änderung der Ausbreitung von akustischen Wellen im Sensor durch Änderung der Bedingungen an der Grenzfläche des Sensors zum zu untersuchende Medium (Analyt). Dadurch sind sie empfindlich gegenüber angelagerter Masse, Dichte und Schichtdicke, Viskosität oder Viskoselastizität [1]. Ihre Einsatzbereiche liegen neben der seit Jahrzehnten genutzten Schichtdickenmessung in Beschichtungsanlagen z. B. in der Mikroelektronik mit einem Messbereich von Angström bis einigen Mikrometern vorwiegend in der Chemie, Pharmazie, Medizin und Biotechnologie. Ein akustischer Mikrosensor besteht im Allgemeinen aus einem piezoelektrischen Material mit einer oder mehreren Elektroden an der Oberfläche. Es werden akustische Wellen, sowohl Volumen- als auch Oberflächenwellen, im Bereich von 1 MHz bis einige 100 MHz erzeugt. Elektrische Eigenschaften des Analyten können die Übertragungseigenschaften von sogenannten SAW-Sensoren (von Surface Acoustic Wave) auf Grund von Ladungen beeinflussen, die entlang des Ausbreitungsweges auf dem Sensor infolge des piezoelektrischen Effektes entstehen. Die sogenannten QCM-Sensoren (von Quartz Crystal Microbalance) sind gegenüber elektrischen Eigenschaften des Analyten nicht empfindlich, wenn sie korrekt aufgebaut sind. Die geerdete Elektrode, die bei Sensoren größer als die AC-Elektrode ist und die gesamte Wechselwirkungsfläche einnimmt, schirmt den Analyten elektrisch ab.

Beim sogenannten LFE-Sensor (von Lateral Field Excitation) werden in Gegensatz zur TFE (von Thickness Field Excitation) die Elektroden auf einer Seite des Schwingquarzes abgeschieden. Die Elektroden haben die Form von Halbkreisen, getrennt durch einen schmalen Spalt. Das Design beruht auf Arbeiten von Vig and Ballato ([2], [3]). Vetelino et al. [4] studierten die Lateralfeldanregung für Sensoren. Sein modifiziertes Design ist in Bild 1 dargestellt. Die Besonderheit besteht darin, dass eine Oberfläche von Elektroden frei bleibt. Sie dient als Sensoroberfläche. Aus Anwendersicht besteht der immense Vorteil darin, dass die Quarzglasoberfläche um ein Vielfaches robuster als die dünne Goldelektrode ist. Glas ist mit vielen Prozessen in der chemischen oder Lebensmittelindustrie kompatibel und kann ebenso im medizinischen Bereich problemlos eingesetzt werden. Die von den Autoren gezeigte etwas erhöhte Sensitivität der LFE-Sensoren gegenüber traditionellen QCM-Sensoren mit TFE-Anregung ist für pharmazeutische Anwendungen weniger bedeutend als die nun auftretende deutliche Sensitivität gegenüber elektrischen Eigenschaften (Leitfähigkeit, Permittivität). Die Ursache dieser Empfindlichkeit liegt in der fehlenden Abschirmung des Analyten gegenüber dem anregenden elektrischen Feld. Das elektrische Feld breitet sich nicht ausschließlich im Schwingquarz aus, sondern dringt partiell in den Analyten ein. Aus der Überlagerung der lateralen Komponente des elektrischen Feldes mit einer normalen Komponente und der Änderung der Stärke dieser Komponenten resultiert ein elektroakustischer Effekt, der sich als Frequenzverschiebung der Resonanzfrequenz des Schwingquarzes äußert.

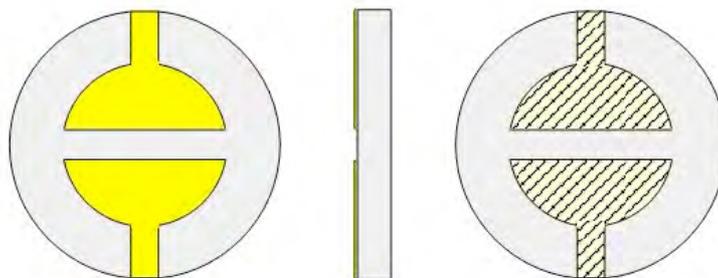


Bild 1: Schematische Darstellung eines LFE-Sensors (nicht maßstabsgerecht) nach [4]. Die beiden Elektroden zur elektrischen Anregung der Quarzkristallscheibe sind nur auf der Unterseite abgeschieden, die Oberseite bleibt frei und wird als Sensoroberfläche genutzt.

Die Beeinflussung einer Messgröße von mehreren unabhängigen Parametern stellt zunächst eine Querempfindlichkeit dar, solange nicht entweder bestimmte Eigenschaften des Analyten hinreichend konstant sind oder andere unabhängige Messgrößen gefunden werden, die eine Trennung mechanischer und elektrischer Eigenschaften des Analyten ermöglichen. Da bei pharmazeutischen Anwendungen sich sowohl mechanische als auch elektrische Größen ändern können, muss der LFE-Sensor umfangreicher charakterisiert werden. Dafür hat sich die elektrische Impedanzanalyse erfolgreich bewährt.

Die hier betrachtete Anwendung der LFE-Sensoren beschäftigt sich zunächst mit der Diffusion von Wasser durch Hautmodellmembranen. Die Diffusion von Wasser durch die Haut stellt einen wichtigen Indikator da, weil die Haut gleichermaßen als Schutz vor dem Austrocknen als auch bei der Abwehr von unerwünschten Substanzen von grundlegender Bedeutung ist. Unsere bisherigen Untersuchungen dienen der Charakterisierung der Funktion verschiedener Membranbestandteile. Aus ihnen sollen Schlussfolgerungen abgeleitet werden, in welcher Konzentration und welchem Zeitraum ein Wirkstoff durch verschiedene Membranen zum Zielort gelangt. Dieses Wissen ist in der Wirkstoffforschung von herausragendem Interesse.

In diesem Beitrag soll der Zusammenhang zwischen den relevanten Eigenschaften des Messobjektes und der elektrischen Impedanz beleuchtet werden. Deshalb sollen zunächst einige wichtige theoretische Grundlagen zusammengefasst werden.

2. Kurzer theoretischer Abriss

Die als Mikrowägung bezeichnete Methode ist ein wichtiger Sonderfall einer viel breiteren Einsatzpalette akustischer Mikrosensoren. Das ALC (von Acoustic Load Concept) zeigt dies in besonders überzeugender Weise [5]. Das ALC beruht auf Näherungen des eindimensionalen TLM (von Transmission Line Model) [6], das die Funktionsweise akustischer Mikrosensoren auf der Basis der Wellenausbreitung beschreibt. Die zwei wichtigsten Resultate dieses Modells sind die physikalische Interpretation des BvD-Modells (Butterworth-van Dyke) eines Schwingquarzes sowie die Zusammenfassung der akustisch relevanten geometrischen (Dicke einer Schicht) und Materialeigenschaften (Dichte, komplexer Elastizitätsmodul) in einer effektiven akustischen Impedanz (akustische Last), die an der Oberfläche des Sensors wirkt.

Zu ersterem sei auf das reichliche Schrifttum verwiesen, siehe z.B. [7]. Bild 2 zeigt die modifizierten Ersatzschaltbilder für die TFE (a) und die LFE (b). Die unterhalb der gestrichelten Linie dargestellten Kapazitäten sind die von den Elektroden gebildeten Kondensatoren mit Quarz als Dielektrikum. Die Serienschaltung oberhalb ist der elektrische Ausdruck des mechanischen Resonators, in englischen Schrifttum als ‚motial arm‘ bezeichnet (Index m). Die beim TFE enthaltene Kapazität $-C_{0TFE}$ repräsentiert die piezoelektrische Versteifung des Schwingquarzes und fehlt beim LFE. Dieser Unterschied ist essentiell und führt zunächst zu unterschiedlichen Resonanzfrequenzen (Resonanz, Index r , Antiresonanz, Index a) des TFE- und LFE-Resonators [8]:

$$\omega_{r_TFE} = \frac{v_q}{d_q} \sqrt{\left(\pi^2 - 8k_{TFE}^2\right)} \quad \omega_{r_LFE} = \frac{\pi v_q}{d_q} \quad (1a, b)$$

$$\omega_{a_TFE} = \frac{\pi v_q}{d_q} \quad \omega_{a_LFE} = \frac{v_q}{d_q} \sqrt{\left(\pi^2 + 8k_{LFE}^2\right)} \quad (2a, b),$$

mit der Frequenz der akustischen Welle ω , der Quarzkristalldicke d_q , der Schallausbreitungsgeschwindigkeit v_q und den elektromechanischen Koppelkoeffizienten k_{TFE}^2 und k_{LFE}^2 . Letzterer ist von der Ausrichtung des Luftspalts zwischen den zwei LFE-Elektroden in Bezug auf die (rotierte) x' -Kristallachse abhängig.

Durch Kontakt mit einem Medium, z. B. einer Flüssigkeit oder durch Aufbringen einer Fremdschicht verschieben sich die Resonanzfrequenzen. Die akustisch relevanten Zusammenhänge werden im ALC beschrieben, wonach eine einzelne, an seiner Oberfläche lastfreie Schicht auf dem Schwingquarz eine akustische Last erzeugt [5]:

$$Z_L = jMV \quad (3).$$

Sie ist in Gl. 3 nach dem Beitrag von Masse und akustischer Phasenverschiebung getrennt. Der Massefaktor, M , spiegelt den gravimetrischen Beitrag zur akustischen Impedanz wider:

$$M = \omega \rho h \quad (4).$$

Hier sind, ρ die Dichte der Fremdschicht und h deren Dicke. Der akustische Faktor, V , ist eine Funktion der Phasenverschiebung, φ :

$$V = \frac{\tan \varphi}{\varphi} \quad (5).$$

Der akustische Faktor ist demnach 1, wenn die Phasenverschiebung, die die akustische Welle erleidet, wenn sie die Schicht durchdringt, klein ist. Sie ist eine Funktion der Dichte, der Dicke und des Schermoduls, G :

$$\varphi = \sqrt{\omega \frac{\rho}{G}} h \quad (6).$$

Damit reflektiert die akustische Last die Bedingungen, die Sauerbrey für die Gültigkeit seines berühmten Zusammenhangs zwischen Resonanzfrequenz eines Schwingquarzes und der auf diesen abgeschiedenen Fremdmasse definiert hat, nämlich eine dünne und starre Schicht (kleines h und großes reelles G und damit kleines φ). Steigt φ , wird der Massefaktor verstärkt, es entsteht ein nicht-gravimetrischer Beitrag zur Sensorantwort. Das ALC liefert damit einen einfachen Einblick über den Einfluss gravimetrischer und nicht-gravimetrischer Effekte auf das Sensorsignal. Z_L erscheint im Ersatzschaltbild als elektrische Impedanz Z_{mL} als zusätzliches Element im Serienkreis des BvD-Modells mit einem bei kleinen Lasten näherungsweise konstanten, nur von den Quarzparametern abhängigen Proportionalitätsfaktor [5]. Der Zusammenhang zwischen akustischer Last, Z_L , und der Frequenzverschiebung, Δf , wird durch eine weitere Näherung hergestellt [9,10]:

$$\frac{\Delta f}{f} = -\frac{\text{Im}(Z_L)}{\pi Z_{cq}} \quad (7),$$

wobei $Z_{cq} = \sqrt{\rho_q c_q}$ die charakteristische akustische Impedanz von Quarz ist (c_q .. Steifigkeitsmodul von Quarz). Für Newton'sche Flüssigkeiten ist die akustische Last:

$$Z_{liq} = (1 + j) \sqrt{\frac{\omega \rho_{liq} \eta_{liq}}{2}} \quad (8),$$

woraus sich unmittelbar die Kanazawa-Gleichung ergibt [11]:

$$\Delta f_{liq} = \frac{f^{2/3}}{\pi Z_{cq}} \sqrt{\pi \rho_{liq} \eta_{liq}} \quad (9).$$

Der Realteil von Z_L gibt Auskunft über die Ausbreitungsverluste und kann über einen äquivalenten Ersatzwiderstand im elektrischen Ersatzschaltbild des Resonators, R , oder durch die Änderung der Bandbreite des Resonanzpeaks, gewöhnlich als Frequenzdifferenz bei halben Wert des Maximums des Realteils der elektrischen Admittanz, f_{HBW} , angegeben, ausgedrückt werden [9,12]:

$$\frac{\Delta R}{2\omega L_{mq}} = \frac{\text{Re}(Z_L)}{\pi Z_{cq}} \quad (10)$$

oder

$$\frac{f_{HBW}}{2f} = \frac{\text{Re}(Z_L)}{\pi Z_{cq}} \quad (11).$$

Die Änderung des elektrischen Ersatzwiderstandes und die Bandbreite sind demnach für rein viskose Flüssigkeiten proportional. Man beachte, dass die elektrische Ersatzinduktivität L_{mq} des unbeschichteten Quarzes im elektrischen Ersatzschaltbild für die Widerstandsänderung von Bedeutung ist.

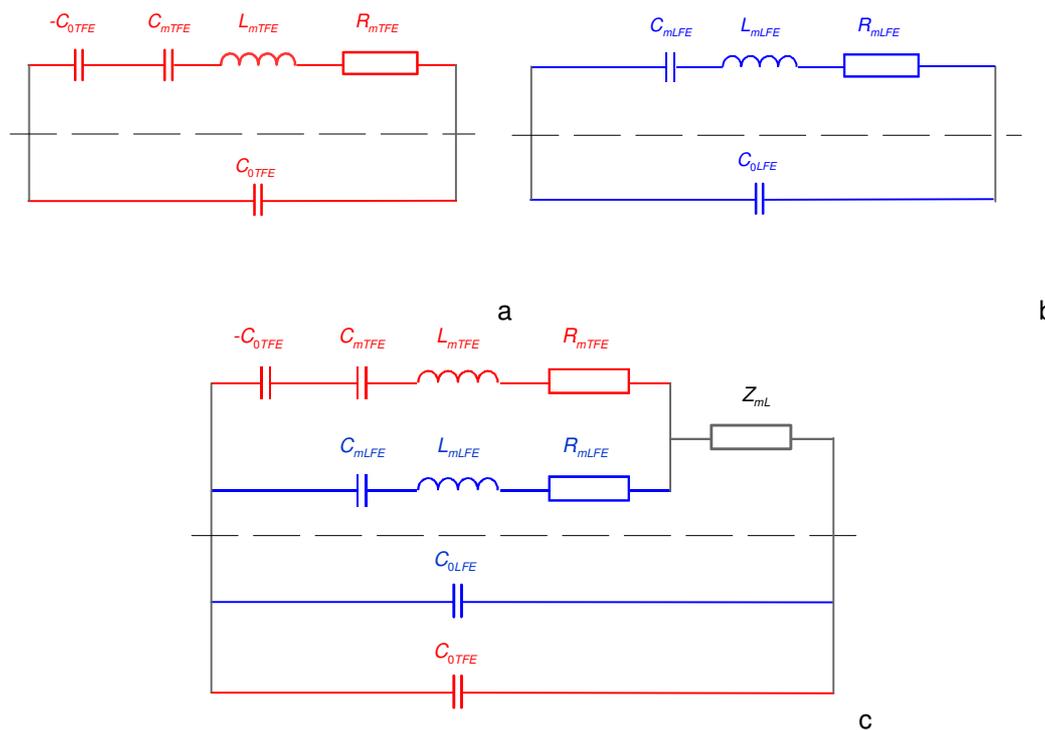


Bild 2: Ersatzschaltbilder eines klassischen TFE Schwingquarzes (a), eines LFE-Schwingquarzes (b) nach [8] sowie das modifizierte Ersatzschaltbild eines LFE-Sensors (c).

Das für LFE-Sensoren erweiterte Ersatzschaltbild ist in Bild 2c dargestellt [13]. Es berücksichtigt insbesondere, dass bei Kontakt des Sensors mit einem Fluiden mit ausreichend hoher Permittivität an seiner Oberfläche das elektrische Feld gedreht wird. Die in Luft dominante laterale Feldkomponente schwächt sich ab und wird von einer Feldkomponente in normaler Richtung überlagert bis hin zu einer dominierenden normalen Feldkomponente. Bild 3 zeigt das Ergebnis einer FEM Simulation einer geometriegleichen (isotropen) SiO_2 -Scheibe mit einer virtuellen potentialfreien Elektrode (a) und geerdeten Elektrode (b) bei Anlegen einer unsymmetrischen AC-Spannung an die schwarz gekennzeichneten Elektroden [14]. Der Steifigkeitsmodul c^D bei konstanter dielektrischer Verschiebung ist höher als der Steifigkeitsmodul c^E bei konstantem elektrischen Feld. Demzufolge sinkt die Resonanzfrequenz des Schwingquarzes infolge veränderter elektrischer Randbedingungen. Das ist das grundsätzliche Arbeitsprinzip des LFE-Sensors bezüglich seiner Empfindlichkeit gegenüber elektrischen Eigenschaften einer angrenzenden Flüssigkeit. Es handelt sich also um einen den intrinsischen Eigenschaften des piezoelektrischen Materials zuzuordnenden Effekt und ist damit grundverschieden zur Verschiebung der Parallelresonanz von klassischen Schwingquarzen bei Veränderung der Streukapazität. Wenn die Serienresonanzfrequenz f_r des Schwingquarzes entsprechend Gl. 1 ausgewertet wird, ist die Messung unempfindlich gegenüber Streukapazitäten.

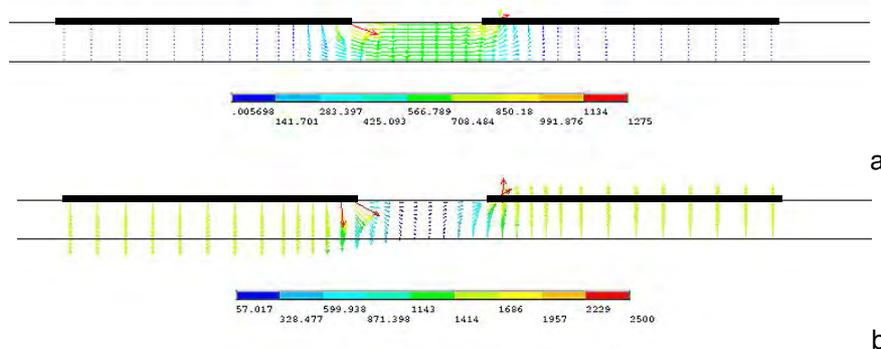


Bild 3: FEM Simulation des Verlaufs des elektrischen Feldes in isotropen SiO_2 bei unsymmetrischer elektrischer Anregung an den zwei oberen Elektroden (schwarz) bei Annahme einer potentialfreien virtuellen Elektrode (a) oder einer auf Massepotential (b) auf der Gegenseite

Neben diesen grundsätzlichen Zusammenhängen muss ein zweiter Sachverhalt berücksichtigt werden, der in Bild 4 grafisch dargestellt ist und Simulationsergebnisse mit Comsol Multiphysics zusammenfasst [15]. Demnach existieren bei LFE-Sensoren eine Reihe dicht beieinander liegende Schwingungsmoden, die jedoch nicht alle piezoelektrisch angeregt werden. Von besonderem Interesse sind die Moden C100 und C101. Das Muster der Scherverschiebung ist zur Identifikation der Resonanzpeaks in das Diagramm eingefügt. Es fällt auf, dass unter der Bedingung eines schwebenden Potentials auf der Sensoroberfläche der C100-Mode stark ausgeprägt ist, während der C101-Mode kaum angeregt wird. Die akustische Energie ist im Wesentlichen im Bereich des Luftspalts konzentriert. Ändern sich die elektrischen Randbedingungen an der Sensoroberfläche in Richtung $U = 0$ V, z. B. durch Kontakt mit einer leitfähigen Flüssigkeit, die sich in einem geerdeten Behälter befindet, verschwindet der C100-Mode, während nun der C101-Mode piezoelektrisch aktiv ist. Die akustische Energie ist unter den beiden halbkreisförmigen Elektroden konzentriert. Durch spezielles Design des Schwingquarzes und der Elektroden kann das sogenannte Mode Crossing vermieden werden, was die experimentelle Verfolgung der Resonanzfrequenz des Sensors deutlich erleichtert [15].

Wie eingangs erwähnt, kann bei ausschließlicher Bestimmung der Resonanzfrequenz nicht zwischen Beiträgen der akustischen Last und der Permittivität unterschieden werden. Zum Verständnis des Impedanzspektrums von LFE-Sensoren, das empirisch hinreichend genau durch das modifizierte BvD-Modell beschrieben wird, muss weiterhin notiert werden, dass C_{mq} proportional zu C_0 (oder der elektrisch aktiven Oberfläche) ist, während L_{mq} und R_{mq} indirekt proportional zu C_0 sind. Die Unterschiede in k^2 sind klein. Es ist demzufolge sinnvoll, die Änderung der elektrischen Randbedingungen auf die piezoelektrisch aktive Fläche abzubilden. Bei sehr geringer Permittivität des angrenzenden Fluids, z. B. Luft, ist das elektrische Feld im Quarz konzentriert. Die Impedanz des Sensors kann hinglänglich durch den LFE-Zweig beschrieben werden. Wegen der fehlenden virtuellen Elektrode ist die für die TFE zu betrachtende piezoelektrisch aktive Fläche verschwindend gering. $C_{mq} \rightarrow 0$, während L_{mq} und $R_{mq} \rightarrow \infty$ gehen. Bei zunehmender Permittivität des Mediums können die Veränderungen im elektrischen Feld durch eine virtuelle Elektrode auf der Sensoroberfläche mit zunehmenden Radius empirisch beschrieben werden, während die für die LFE wirksame piezoelektrisch aktive Fläche abnimmt. Konsequenter Weise gewinnt der TFE-Zweig und verliert der LFE-Zweig an Bedeutung. Dieses empirische Modell bildet die experimentellen Befunde der Impedanzanalyse korrekt ab. Danach wird das Impedanzspektrum von zwei Faktoren dominiert. Erstens, der Imaginärpart von Z_{mL} verschiebt das Impedanzspektrum zu tieferen Frequenzen, mithin verringert sich die Resonanzfrequenz entsprechend Gl. 7 in Analogie zu TFE-Sensoren. Zweitens, mit zunehmender Permittivität verändert sich die Impedanz der beiden Serienzweige gegenläufig zugunsten des TFE-Zweiges. Infolge des Elements $-C_{0TFE}$ wird das Impedanzspektrum zusätzlich zu tieferen Frequenzen verschoben. Die Zunahme von C_{0TFE} selbst spielt für die Resonanzfrequenz keine Rolle, da sie C_{mTFE} und L_{mTFE} gegenseitig beeinflusst. Dagegen verringert sich R_{mTFE} auf Grund der Zunahme von C_{0TFE} . Dieser Effekt wird überlagert durch den Beitrag von $\text{Re}(Z_{mTFE})$, der einen positiven Beitrag zum Gesamtwiderstand des Serienkreises liefert. Die die Bandbreite des Resonanzpeaks bestimmenden Frequenzen werden von $-C_{0TFE}$ nahezu identisch verschoben, so dass dieser Wert im Wesentlichen Gl. 11 gehorcht. Dies kann zur Trennung der viskosen und Permittivitätseinflüsse bei LFE-Sensoren genutzt werden.

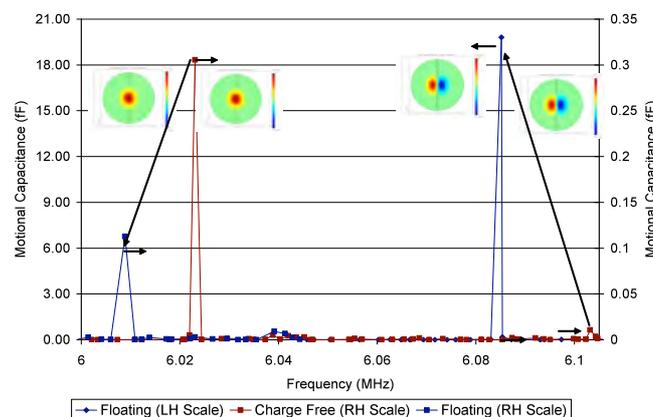


Bild 4: Mit Comsol Multiphysics berechnete Spektren der Kapazität C_{mq} im Serienkreis des LFE-Resonators als Maß der piezoelektrischen Anregung des C100 und des C101 Schwingungsmoden bei unterschiedlichen elektrischen Randbedingungen. Zur Zuordnung der Resonanzpeaks zu den Schwingungsmoden zeigen die eingefügten Grafiken die Muster der zugehörigen Scherverschiebungen. Man beachte die unterschiedliche Skalierung der beiden Ordinaten.

3. Experimentelles

Akustischer Sensor

Die Untersuchungen wurden mit polierten 10 MHz AT-geschnittenen planparallelen und 5-MHz plano-konvexen (1,5 Dioptrien) Quarzkristallen (Laptech, Kanada) mit einem Durchmesser von 14 mm durchgeführt. Der Elektrodendurchmesser ist 7 mm, der Spalt zwischen den Elektroden ist 0,5 mm breit. Der Spalt ist parallel zur x-Achse ausgerichtet, so dass das angelegte elektrische Feld in Richtung der z'-Achse verläuft. Vergleichsmessungen wurden mit 10 MHz AT Quarzen (Laptech, Kanada) mit 14 mm Durchmesser und klassischem Elektrodendesign (Elektrodendurchmesser 6 mm (AC) und 12 mm (GND)) durchgeführt.

Die Impedanzmessung der Schwingquarze erfolgt in 801 Schritten in einem Bereich um die Resonanzfrequenzen mit einem Impedanzanalysator (Agilent 4395A) sowie mit einer speziell auf Schwingquarze zugeschnittenen eigenen Hardware [16].

Materialien und Beschichtung

Mischungen aus Isopropanol (0 wt%, 20 wt%, . . . 100 wt%) (Sigma-Aldrich, Fluka, Deutschland) und DI-Wasser dienen der Realisierung von Flüssigkeiten mit unterschiedlicher Permittivität. Tabelle 1 fasst die relevanten Literaturdaten zusammen [17].

Als Modellmembranen wurden sowohl 1-Komponenten-Membranen aus Ceramiden (Cer[AS], Cer[AP]) als auch Gemische aus zwei bis drei Komponenten aus Ceramid, Cholesterin und Palmitinsäure hergestellt. Da die Ceramide eine amphiphile Struktur aufweisen, können sie sowohl in polaren als auch in unpolaren Lösungsmitteln gelöst werden. Die Beschichtung des Sensors erfolgt auf die elektrodenfreie Oberfläche des Schwingquarzes oder auf eine Zwischenschicht. Die mittels Rotationsbeschichtung (spin-coating von 3 x 50 µl einer Lösung von 10 mg/ml Ceramid in einem 3:1 Gemisch aus Chloroform und Methanol bei 1900 rpm) hergestellten Ceramidschichten wurden nach dem Trocknen für 15 min vermessen. In dieser Zeit stellt sich ein Gleichgewicht ein. Danach wird die Sensoroberfläche 90 min lang mit Wasser vollständig bedeckt. Der Messzyklus endet mit dem Abblasen des Wassers und einer 20 minütigen Trocknung. Während des gesamten Zyklus werden die Impedanzspektren des Schwingquarzes aufgezeichnet. Für den folgenden Messzyklus wurde der beschichtete Sensor zunächst in trockener Luft und danach bei hoher Luftfeuchtigkeit auf 100°C über den Schmelzpunkt der Ceramide erhitzt. Danach wurde der Sensor einer weiteren thermischen Behandlung (60, 15, 15 min bei 100°C und hoher Luftfeuchtigkeit, unterbrochen von 15 min bei Raumtemperatur und geringer Luftfeuchtigkeit unter 40%) unterzogen [18].

Als Zwischenschicht zwischen Schwingquarz und Modellmembran wurde Nafion 117 (Sigma, Deutschland) verwendet. Es liegt in Form einer Suspension vor. Die Beschichtung der elektrodenfreien Oberfläche des Schwingquarzes erfolgt durch spin-coating von 10 µl der Suspension bei einer Umdrehungszahl von ca. 1200 rpm. Nach der Beschichtung mit Nafion wird der Sensor einer thermischen Nachbehandlung unterzogen bei 60°C in trockener Luft für 1 h. Ziel dieser Prozedur ist ein vergleichbarer Ausgangszustand des Sensors bezüglich der Restfeuchte in der Nafionschicht.

Messvorbereitung

Vor jeder Messung wird der Sensor in einer Mixtur aus konzentrierter Schwefelsäure (Applichem, Deutschland) mit 1–5 mg ml⁻¹ Kaliumpermanganat (Riedel-de Haën, Deutschland) für 30 - 300 s oder mit einer Piranha-Lösung gereinigt und anschließend gründlich mit DI-Wasser gespült und mit Stickstoff getrocknet. Vor jeder Untersuchung wird der gereinigte Schwingquarz mittels Impedanzanalyse charakterisiert. Diese Daten werden später für Charakterisierung des Stoffsystems benötigt.

Messvorgang

Die Untersuchungen mit dem Wasser-Isopropanol-Gemisch sowie die Untersuchungen mit Ceramiden wurden in einem klimatisierten Raum durchgeführt, der eine ausreichend konstante Umgebungstemperatur realisiert. Die Feuchtemessungen werden in einem Klimaschrank bei konstanter Temperatur und schrittweise variierender Feuchte durchgeführt. Die Messungen erfolgten in einer offenen Messzelle, der jeweilige Messzyklus ohne Demontage des Schwingquarzes. Trotz montageseitiger Vorkehrungen können sich die Resonanzfrequenzen des LFE-Quarzes bei wiederholtem Öffnen und Schließen der Messzelle bis mehrere 10 Hz (1...10 ppm) ändern. Die Absolutwerte der Frequenz verschiedener Messungen haben demnach untergeordnete Bedeutung. Der Wechsel der Flüssigkeiten erfolgt nach Abblasen des Schwingquarzes mit Stickstoff und Verwerfen der ersten neuen Mischung zur Vermeidung von Kontaminationen. Die Messeinrichtung wird kalibriert, insbesondere um die Störeinflüsse der Kabelverbindung zwischen dem Sensor und dem außerhalb des Klimaschranks stehenden Impedanzanalysator zu minimieren. Steuerung der Impedanzanalyse, Datenaufzeichnung und -aufbereitung übernimmt ein im Hause entwickeltes Programm.

Tabelle 1: Literaturdaten von Dichte, Viskosität und Permittivität einer 2-Propanol-Wasser-Mischung [17].

	Wasser- gehalt [%]	Dichte [g cm⁻³]	Viskosität [mPas]	relative Diel.konst.
2-Propanol	0	0.7808	2.061	20.18
	20	0.831	2.545	24.44
	40	0.8786	3.033	36.28
	60	0.9256	2.917	51.07
	80	0.9666	2.059	65.72
Wasser	100	0.99707	1.002	80.2

Neue Messungen mit LFE-Sensoren wurden in der folgenden Weise qualifiziert. Der Schwingquarz wird zunächst mit einem ca. 100 nm dicken Nafionfilm beschichtet und charakterisiert. Auf diese Schicht werden reine Ceramid- bzw. Ceramid-Cholesterol-Schichten aufgebracht. Die beschichteten Sensoren werden zunächst bei geringer Luftfeuchtigkeit getrocknet und danach schrittweise erhöhter Luftfeuchtigkeit ausgesetzt.

4. Ergebnisse

Bild 5 fasst beispielhaft die Voruntersuchungen zusammen, die mit einem unbeschichteten LFE-Quarz an Wasser-Alkohol-Gemischen durchgeführt wurden. Es zeigt alle im Kapitel 2 diskutierten Effekte am Beispiel des Spektrums des Realteils der elektrischen Admittanz des Sensors. In Luft ist der C101-Peak nur schwach ausgeprägt, seine Bandbreite ist sehr gering (zur Bestimmung des exakten Wertes wäre eine höhere Frequenzauflösung erforderlich). Bei Kontakt mit Wasser verschiebt sich die Resonanzfrequenz um 19 kHz. Der durch die akustische Last verursachte Anteil liegt nach Gl. 9 bei ca. 2 kHz. Gleichzeitig erhöht sich der Wert der maximalen Leitfähigkeit in scheinbarem Widerspruch zu Gl. 10, während die Bandbreite zunimmt, wie durch Gl. 11 vorausgesagt. Bild 6 fasst die aus Bild 5 extrahierten Daten zusammen und vergleicht sie mit den durch Gl. 9-11 berechneten Veränderungen, die durch die akustische Last hervorgerufen werden. Tatsächlich stimmen nur die Verläufe der Bandbreite des Admittanzpeaks überein, während Frequenzverschiebung und Widerstandsänderung einen grundsätzlich anderen Verlauf zeigen. Beide Werte werden wesentlich durch die Veränderung der relativen Dielektrizitätszahl des Wasser-Propanol-Gemisches bestimmt. Dies wird in Bild 7 deutlich, wo der Verlauf von Frequenzverschiebung und Ersatzwiderstand über ϵ_{rel} dargestellt ist, nachdem der Beitrag der akustischen Last nach Gl. 9 und 10 abgezogen wurde. Beide Kurven überlappen bei geeigneter Maßstabstransformation und können durch eine quadratische Gleichung näherungsweise beschrieben werden.

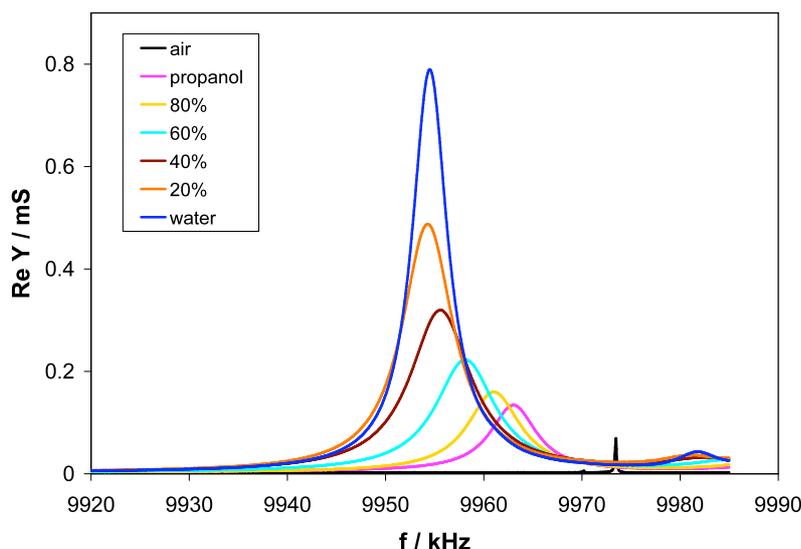


Bild 5: Admittanzspektrum eines LFE-Sensors, der auf seiner elektrodenfreien Oberfläche mit einer Wasser-Isopropanol-Mischung in Kontakt steht. Mit der Änderung der Zusammensetzung, die Legende gibt den Propanolgehalt an, ändern sich Dichte, Viskosität und relative Dielektrizitätskonstante der Mischung. Die Daten sind in Tabelle 1 zusammen gefasst.

Tabelle 2: Resonanzfrequenz und Q-Faktor von LFE-Quarzen ohne und mit Beschichtung vor, während und nach Benetzung mit Wasser [18]

Zustand		f_{C101} Hz	Q
	unbeschichtet, vor	5 074 375	-
	unbeschichtet, mit	5 062 750	2 600
	unbeschichtet, nach	5 074 375	-
nach Präparation	Cer[AP], vor	5 073 025	>30 000
	Cer[AP], mit	5 061 325	2 500
	Cer[AP], nach	5 073 025	>30 000
nach Erhitzen auf Schmelztemperatur	Cer[AP], vor	5 073 025	>30 000
	Cer[AP], mit	5 061 025	2 500
	Cer[AP], nach	5 073 025	>24 000
nach thermischer Behandlung	Cer[AP], vor	5 073 025	>30 000
	Cer[AP], mit	5 061 100	2 600
	Cer[AP], nach	5 072 950	>30 000
nach Erhitzen auf Schmelztemperatur	Cer[AS], vor	5 071 450	>30 000
	Cer[AS], mit	5 059 450	2 500
	Cer[AS], nach	5 071 450	>30 000
nach thermischer Behandlung	Cer[AS], vor	5 071 450	> 30 000
	Cer[AS], mit	5 059 300	2 400
	Cer[AS], nach	5 071 450	>30 000
nach Präparation	Cer[AP]+Cholest., vor	5 075 725	>30 000
	Cer[AP]+Cholest., mit	5 063 875	2 600
	Cer[AP]+Cholest., nach	5 075 650	>30 000
nach Präparation	Cer[AS]+Cholest., vor	5 068 975	>30 000
	Cer[AS]+Cholest., mit	5 056 675	1 900
	Cer[AS]+Cholest., nach	5 068 900	>30 000

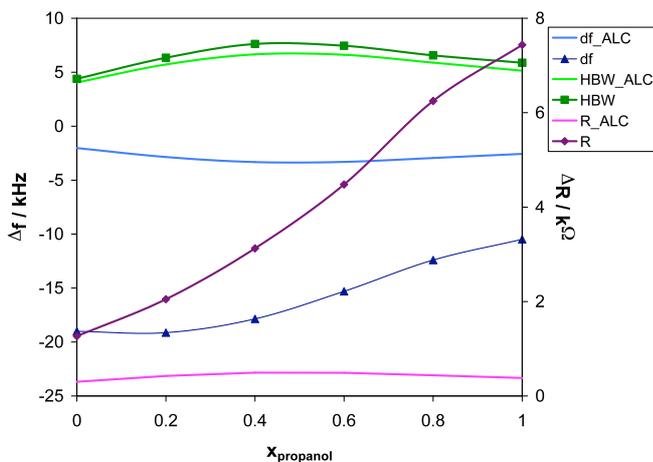
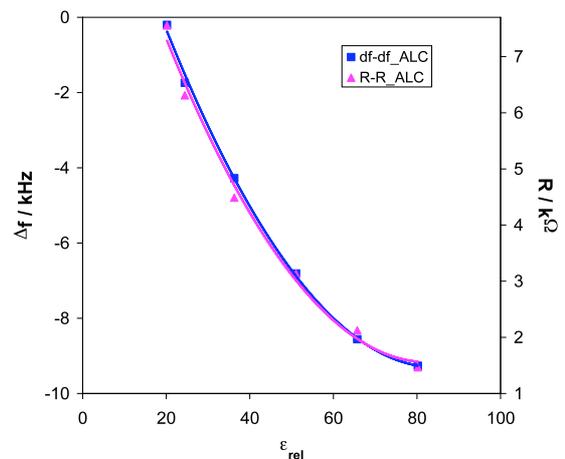


Bild 6: Aus Bild 5 extrahierte Werte für die Frequenzverschiebung, den äquivalenten Ersatzwiderstand und die Bandbreite des Admittanzpeaks im Vergleich zwischen Theorie (ALC) und Messung.

Bild 7: Abhängigkeit von reduzierter Frequenzverschiebung und äquivalentem Ersatzwiderstand von ϵ . Der Werteverlauf kann durch eine quadratische Gleichung beschrieben werden.

Der quadratische Term reflektiert die Zunahme der effektiven, in der Ebene liegenden piezoelektrisch aktiven Fläche ($\sim r^2$) des TFE-Resonators, der negative lineare Term die Abnahme der in der Schnittebene liegenden effektiven piezoelektrisch aktiven Fläche ($\sim r d_q$) des LFE-Resonators [19].

Das Verhalten von verschiedenen Ceramidbeschichtungen wird in Tabelle 2 zusammengefasst. Die hier aufgeführten Daten sind die Gleichgewichtswerte, die sich in der Regel nach wenigen Minuten einstellen. Ausnahmen bilden die Mischschichten. Allen Messungen ist gemeinsam, dass durch das Aufbringen von Wasser die Frequenz um ca. 12 kHz fällt. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den vorherigen Beobachtungen. Der akustische Beitrag zur Frequenzverschiebung durch das Wasser beträgt nach Gl. 9 ca. 715 Hz. Der elektrische Beitrag fällt ebenfalls geringer aus, was durch die höhere Dicke h_q des 5 MHz Schwingquarzes begründet ist. Der Unterschied in der Frequenzverschiebung zwischen unbeschichtetem und beschichtetem Sensor ist gering. Demnach dominiert das über der ca. 35 nm dicke Ceramidschicht liegende Wasser den elektrischen Anteil der Sensorantwort. Die mögliche Diffusion von Wasser in die Ceramidschicht würde somit keinen elektrischen Beitrag zusätzlich zum akustischen liefern. Die Ergebnisse stehen mit den in [20] beschriebenen Eigenschaften von Ceramiden im Einklang, nach dem Wasser kein Quellen bewirkt, auch nicht nach dem Erhitzen über den Schmelzpunkt.

Einzig die um 75 Hz (ca. 10% der durch die Beschichtung verursachten Frequenzverschiebung) geringere Resonanzfrequenz bei der getemperten Cer[AP]-Schicht und den beiden Cer[AP]-Cholesterin bzw. Cer[AS]-Cholesterin-Mischschichten könnten als Ergebnis der Einlagerung von Wasser interpretiert werden. Diese Interpretation wird nur bei den Mischschichten durch den zeitlichen Verlauf der Frequenz unterstützt. Er zeigt nach dem Sprung um ca. 10 kHz einen exponentiellen Verlauf mit einem zusätzlichen Abfall um ca. 1,3 kHz nach mehr als 10 h (bei Langzeitmessungen), Bild 8. Cholesterin lagert in reiner Form Wasser ein. Nach [20] liegt die Zeitkonstante dieses Prozesses bei mehreren Stunden. Während des Temperprozesses wird Cholesterin über die Dehydratisierungstemperatur von 86 °C erhitzt, jedoch in Anwesenheit einer hohen Luftfeuchte. Es liegt nahe, dass Cholesterin aufgrund seiner Struktur, welche sich auffällig von der Struktur der Ceramide unterscheidet, die vermutlich sehr dichte Kettenpackung der Ceramide aufbricht und somit die Möglichkeit schafft, dass Wasser in die Schicht eindiffundieren kann.

Die Q-Faktoren der Schwingquarze zeigen außer dem erwarteten Abfall bei Kontakt mit Wasser zunächst keine verwertbaren Informationen.

Bild 9 zeigt beispielhaft Ergebnisse der modifizierten Untersuchungen mit einer Nafion-Zwischenschicht. Vergleichsweise wurde ein klassischer 10 MHz TFE-Schwingquarz in analoger Weise mit Nafion präpariert. Der LFE-Sensor zeigt bei hoher Luftfeuchtigkeit die höhere Empfindlichkeit. Auf Basis der vorangegangenen Untersuchungen kann geschlußfolgert werden, dass der zusätzliche Beitrag zur Frequenzverschiebung durch Änderung der Permittivität der Nafion-Schicht hervorgerufen wird. Durch die Cer[AS]-Cholesterin-Schicht oberhalb des Nafions wird die Diffusion von Wasser eingeschränkt aber nicht unterbunden. Die Frequenzverschiebung bleibt höher als beim TFE-Sensor. Dieser Befund bestätigt erneut die aus der Literatur und bisherigen Untersuchungen bekannten Ergebnisse. Er beweist die grundsätzliche Eignung der LFE-Sensoren zur Untersuchung des Penetrationsverhaltens von Stoffen durch Modellmembranen.

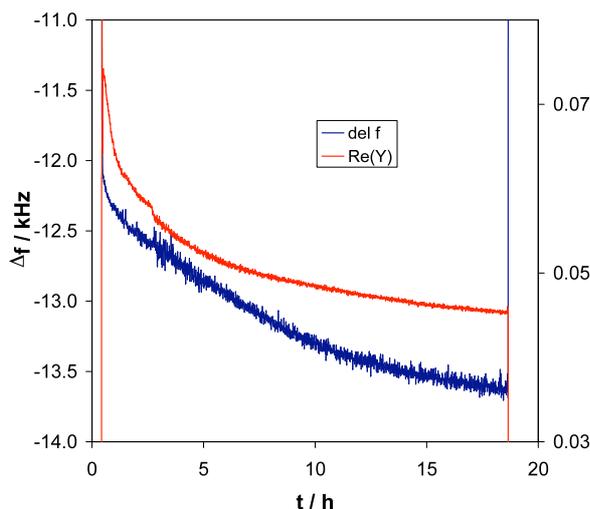


Bild 8: Zeitlicher Verlauf von Frequenzverschiebung und Admittanzmaximum eines mit Cer[AS]-Cholesterin beschichteten LFE-Sensors. Der scharfe Sprung nach Aufbringen von Wasser wurde abgeschnitten.

5. Zusammenfassung

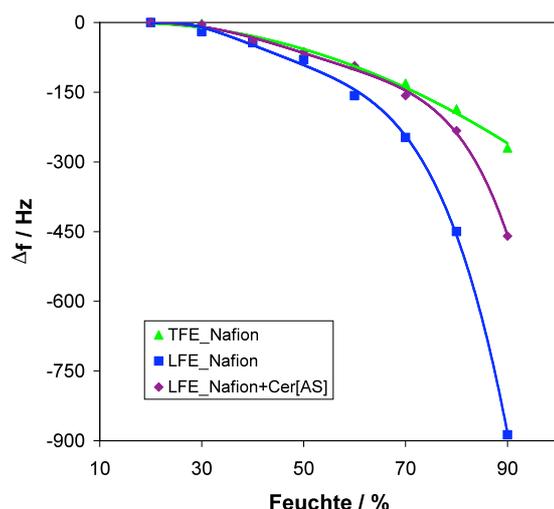


Bild 9: Frequenzverschiebung eines mit Nafion- bzw. Nafion+Cer[AS]-Cholesterin-beschichteten LFE-Sensors im Vergleich zum TFE-Sensor. Δf des TFE-Sensors ist frequenzkorrigiert.

LFE-Schwingquarze sind eine interessante Sensorplattform für Fragestellungen, wo durch den zu beobachtenden Vorgang Änderungen der Permittivität eines an den Sensor angrenzenden Mediums in einem Bereich von $\epsilon_r \approx 20 \dots 80$ erwartet werden können. Dies kann die Dielektrizitätskonstante einer Flüssigkeit sein, die sich infolge der Änderung der Zusammensetzung verändert, oder die einer auf den Sensor befindlichen Schicht infolge der Anreicherung eines Analyten oder z. B. auch durch einfache Änderung des Aggregatzustandes (Wasser-Eis).

Für pharmazeutische Anwendungen stellen perspektivisch aus den Sensorsignalen abgeleitete Größen wie Verteilungskoeffizienten oder Zeitkonstanten das Bindeglied zu anderen Untersuchungsmethoden dar, die ein vom Sensorprinzip unabhängiges Werkzeug zur pharmakologischen Beurteilung von Wirkstoffen bilden. Es bleibt weiteren Arbeiten vorbehalten, das Präparations- und Messprotokoll so zu qualifizieren, damit quantitative Aussagen abgeleitet werden können. Dazu zählen die Optimierung der Zwischenschicht hinsichtlich Dicke und Material, Haftung der Modellmembran auf der Zwischenschicht, die Geschlossenheit der Modellmembran oder die thermische Nachbehandlung zur Verringerung ihres künstlichen Charakters. Dazu sind u. a. unabhängige morphologische und spektroskopische Untersuchungen erforderlich, die Informationen bereitstellen, die aus dem Impedanzspektrum nicht gewonnen werden können.

Literatur:

- [1] R. Lucklum, P. Hauptmann, The quartz crystal microbalance: mass sensitivity, viscoelasticity and acoustic amplification. *Sensors Actuators B* 70, 30–36, 2000.
- [2] J. Vig, Chemical and biological sensor based on microresonators U. S. Patent 5,744,902, 1998.
- [3] J. Vig, A. Ballato, Techniques for sensing the properties of fluids with a resonators assembly U. S. Patent 6,260,408, 2001.
- [4] Y. Hu, L.A. French Jr., K. Radecsky, M.P. DaCunha, P. Millard, J.F. Vetelino, A lateral field excited liquid acoustic wave sensor, *IEEE Ultrason. Symp., Proc.*, 46-51, 2003.
- [5] C. Behling, R. Lucklum, P. Hauptmann, The non-gravimetric quartz crystal resonator response and its application for polymer shear moduli determination, *Meas. Sci. Technol.* 9, 1886–1893, 1998.
- [6] H. Nowotny, E. Benes, General one-dimensional treatment of the layered piezoelectric resonator with two electrodes, *Electron. Lett.* 6, 398–99, 1970.
- [7] A. Arnau *ed.*, *Piezoelectric Transducers and Applications*, Springer, 2008.
- [8] J. F. Rosenbaum, *Bulk Acoustic Wave Theory and Devices*, Artech House Acoustics Library, 1988.
- [9] D. Johannsmann, K. Mathauer, G. Wegner, W. Knoll, Viscoelastic properties of thin films probed with a quartz crystal resonator, *Phys Rev B* 46, 7808–7815, 1992.
- [10] C. Filiatre, G. Bardeche, M. Valentin, Transmission-line model for immersed quartz-crystal sensors, *Sensors Actuators A* 44, 137-144, 1994.
- [11] K.K. Kanazawa, J.G. Gordon, Frequency of a quartz microbalance in contact with liquid, *Anal. Chem.*, 57, 1770-1771, 1985.
- [12] R. Lucklum, Non-Gravimetric Contributions to QCR Sensor Response, *Analyst* 130, 1465–1473, 2005.
- [13] U. Hempel, R. Lucklum, P. Hauptmann, E.P. EerNisse, D. Puccio, R. Fernandez Diaz, A. Arnau Vives, Lateral field excited quartz crystal resonator sensors for determination of acoustic and electrical properties of liquids, *IEEE Freq. Contr. Symp., Proc.*, 705-710, 2008.
- [14] U. Hempel, R. Lucklum, P.R. Hauptmann, E.P. EerNisse, D. Puccio, R. Fernandez Diaz, Quartz crystal resonator sensors under lateral field excitation - a theoretical and experimental analysis, *Meas. Sci. Techn.*, 19, 055201, 2008.
- [15] E.P. EerNisse, D. Puccio, R. Lucklum, U. Hempel, "Finite Element Analysis of Lateral Field Excited Thickness Shear Sensors," *IEEE Freq. Contr. Symp., Proc.*, 31-34, 2008.
- [16] U. Hempel, T. Schneider, S. Doerner, R. Lucklum, P. Hauptmann, J.F. Vetelino, Application of a portable RF impedance spectrum analyzer for the investigation of lateral field excited acoustic wave sensors in a liquid environment, *IEEE Ultrason. Symp, Proc.*, 373-376, 2007.
- [17] D. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, 2003-2004; H. Landolt, R. Börnstein, O. Madelung, *Statische Dielektrizitätskonstanten reiner Flüssigkeiten und binärer flüssiger Mischungen*, in *Landolt-Börnstein Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaften und Technik*, New Series 4 (6), Springer, 1991.
- [18] A. Kästner, *Quarzkristall-Untersuchungen zum Sorptionsverhalten biologischer Membranen*, Studienarbeit, , Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2010.
- [19] U. Hempel, *Lateral field excited quartz crystal resonators – From theoretical approach to sensor application*, Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Shaker, 2008.
- [20] D. Lee, J.N. Ashcraft, E. Verploegen, E. Pashkovski, D.A. Weitz, Permeability of Model Stratum Corneum Lipid Membrane Measured Using Quartz Crystal Microbalance, *Langmuir* 25, 5762-5766, 2009.