

# Entwicklung von optisch aktiven Hydrogelsensorelementen zum Nachweis von pH-Wertänderung

*Christoph Kroh<sup>1</sup>, Margarita Günther<sup>1</sup>, Gerald Gerlach<sup>1</sup>, Thomas Härtling<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Institut für Festkörperelektronik, TU Dresden, Dresden, Germany*

*<sup>2</sup>Fraunhofer Institut IKTS, Dresden, Germany*

*christoph.kroh@tu-dresden.de*

## Zusammenfassung

In vielen Industriezweigen wächst gegenwärtig der Bedarf für die Inline-Überwachung von Parametern in flüssigen Medien. Ein Ansatz dafür ist das Auslesen entsprechender Parameteränderungen, wie z.B. des pH-Wertes, über ein optisches Messsystem. In diesem Beitrag wird dafür ein kostengünstiges, nanostrukturiertes Sensorsubstrat vorgestellt, welches mit Nanoimprint-Lithografie hergestellt wird und das mit einem pH-sensitiven Hydrogel beschichtet ist. Das Hydrogel quillt in einem bestimmten pH-Bereich proportional zum pH-Wert und bietet somit die Möglichkeit auftretende Brechzahlveränderungen über die plasmonische Sensorfläche, mit einem einfachen Transmissionsaufbau zu detektieren. Beispielhaft wurde ein Hydrogel mit einem pKs-Wert im physiologischen pH-Bereich genutzt, welches über eine Funktionalisierungsschicht an die Goldoberfläche gebunden wurde. Erste Messungen zeigten eine nahezu lineare Abhängigkeit zwischen der durch Plasmonenschwingungen induzierten Resonanzwellenlänge und der Quellung des Hydrogels im pH-Bereich zwischen 4.5 und 6.5. Beobachtete Signalabweichungen konnten auf Haftungsprobleme an den Grenzflächen Gold-Hydrogel und Fotolack-Glasträger zurückgeführt werden.

**Keywords:** optischer plasmonischer Sensor, Hydrogel, pH-sensitiv, Substratlebensdauer

## Einleitung

In der Verfahrenstechnik wächst der Bedarf an effizienten, inlinefähigen und kostengünstigen Sensoren für die Detektion von physikalischen oder chemischen Parametern. Speziell die Messung von Flüssigkeitsparametern, wie dem pH-Wert oder der Konzentrationen spezieller chemischer Spezies nimmt in vielen Industriezweigen eine wichtige Rolle ein. Aktuelle Sensoren basieren zumeist auf elektrischen Messmethoden, welche einen hohen Kalibrierungsaufwand aufweisen [1, 2]. Ein anderer Ansatz für die Messung von pH-Werten bietet sich durch die Nutzung von pH-sensitiv quellenden Hydrogelen, wo die Sensitivität jedoch möglichst dicke Schichten verlangt, die wiederum zu langen Ansprechzeiten führen [3]. Ein alternativer Ansatz ist die Nutzung von optischen Methoden, bei denen sehr geringe Hydrogel-Schichtdicken (bis  $< 1 \mu\text{m}$ ) für die Signalerfassung ausreichend sind.

Ein solcher Ansatz wird in dieser Arbeit verfolgt, wofür ein einfaches plasmonisch

aktives, nanostrukturiertes Goldsubstrat mit einem pH-sensitiven Hydrogel kombiniert wird. Plasmonenschwingungen sind sensitiv für Brechzahländerungen an der Metalloberfläche, welche durch die Quellung und Entquellung des Hydrogels entstehen und zu spektralen Verschiebungen im Transmissionsspektrum der Goldoberfläche führen [4-6]. Der Nachweis dieses Effektes wurde in der Literatur bereits mehrfach gezeigt [7-10]. Diese Arbeit fokussiert sich auf die Nutzung dieser optischen Messmethode für den Aufbau eines kompakten und robusten Sensorsystems für Inline-Messungen von verschiedenen Parametern in flüssigen Medien mit einer Lebensdauer von mehr als 10 Tagen. Im Hinblick auf eine mögliche Verwendbarkeit solcher Sensoren für biomedizinische Anwendungen, wurde ein Hydrogel mit einem pKs-Wert im physiologischen Bereich um 7.4 genutzt [11].

## Methoden und Materialien

### Sensoraufbau

Der Sensor besteht aus einem optisch aktiven, nanostrukturierten Substrat und einer pH-sensitiven Hydrogel-Schicht für die parameterspezifische Detektion von Brechzahlveränderungen. Die optische Abfrage der Substrate wird mit einem einfachen Transmissionsaufbau realisiert (Abb. 1). Die Sensorchips werden auf einer optischen Halterung platziert und mit einer LED (875 nm) bestrahlt. Das durch das Sensorsubstrat transmittierende Licht wird mit einer optischen Faser gesammelt und zu einem Spektrometer (iHR550, Horiba Jobin Yvon GmbH, Unterhaching, Deutschland) geführt, welches den sensitiven spektralen Bereich zwischen 750 und 1000 nm aufnimmt.

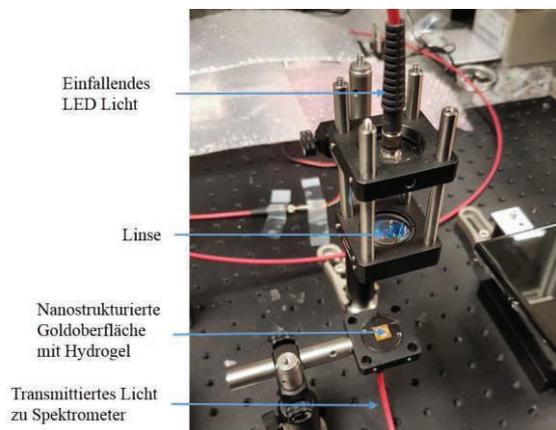


Abb. 1: Transmissionsaufbau zur Belichtung der nanostrukturierten Sensorchips mit einer LED.

Das Sensorsignal entsteht durch die Überlagerung des einfallenden Lichtspektrums mit dem Extinktionsspektrum des Substrates, wodurch ein Transmissionsspektrum mit einem charakteristischen Minimum im Bereich von 870 nm entsteht. Das Minimum, auch als Resonanzwellenlänge bezeichnet, verschiebt sich bei Brechzahländerungen, welche durch die Quellung des pH-sensitiven Hydrogels hervorgerufen werden.

### Synthese des pH-sensitiven Hydrogels

Nach der Herstellung und Funktionalisierung des Sensorsubstrates wird ein pH-sensitives Hydrogel auf die nanostrukturierten Goldsubstrate aufgebracht (Schichtdicke circa 30  $\mu\text{m}$ ). Das Hydrogel besteht aus den

Monomeren Hydroxypropylmethacrylat (HPMA), 2-(dimethylamino)ethylmethacrylat (DMAEMA), Tetraäthyleneglykoldimethacrylat (TEGDMA) und Ethylenglykol (EG). HPMA ist verantwortlich für die Bindung an Organosilizium-Gruppen. Das Co-Monomer DMAEMA enthält die pH-sensitiven tertiären Amine. TEGDMA fungiert als Vernetzer und EG als Lösungsmittel. Die Pregel-Lösung wird entsprechend [12] mit einem Konzentrationsverhältnis von 70:30:1:20 hergestellt und 15 min unter Stickstoffatmosphäre gespült. Nach Zugabe des Photoinitiators 2-hydroxy-4'-(2-hydroxyethoxy)-2-methylpropiophenone und weiterer 15 min Stickstoffspülung wird die Pregel-Lösung auf den funktionalisierten Sensorsubstraten mit Spin-Coating verteilt und für 5 min unter UV-Licht polymerisiert. Zur Entfernung unpolymerisierter Reste werden die Proben für 24 Stunden in einem Ethanol-Wasser-Bad gewaschen. Alle Chemikalien wurden von Sigma-Aldrich (Taufkirchen, Deutschland) bezogen.

### Herstellung der Sensorsubstrate

Die Sensorsubstrate bestehen aus einem hexagonalen 3 x 3 mm<sup>2</sup> Nanosäulen-Feld, welches, wie in [5] beschrieben, mit Nanoimprint-Lithografie (NIL) hergestellt wird (in Kooperation mit GeSiM mbH, Großerkmannsdorf, Deutschland). Ein mit Elektronenstrahl-Lithografie hergestellter Silizium-Master dient zur Übertragung der Nanostrukturen in eine PDMS-Schicht. Diese Schicht enthält die negative Master-Struktur und wird in eine UV-sensitive SU-8-Schicht auf einem Glaträger gestempelt. Die Stempelung und die anschließende UV-Aushärtung wurden mit dem  $\mu\text{ContactPrinter}$  4.1 (GeSiM) durchgeführt. Ein REM-Bild der nanostrukturierten Goldoberfläche ist in Abbildung 2 dargestellt.

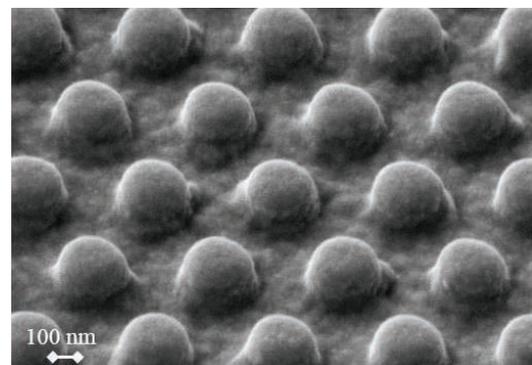


Abb. 2: REM-Abbildung der nanostrukturierten Goldoberfläche.

Die Nanosäulen besitzen einen Durchmesser von 230 nm, einen Abstand von 450 nm und eine Höhe von 150 nm. Abschließend wird eine 2 nm dicke Titan-Haftschrift und eine 25 nm dicke Gold-Schicht zur Plasmonenaktivierung auf die Nanostruktur aufgetragen. Nach der Herstellung aller Substrate wird der Wafer in 10 x 10 mm<sup>2</sup> große Chips zerteilt, welche das 3 x 3 mm<sup>2</sup> große sensitive Nanosäulen-Feld enthalten.

#### Oberflächenfunktionalisierung

Zunächst werden die Sensorsubstrate jeweils 10 min mit Isopropanol, Reinstwasser und Ethanol gespült. Anschließend werden die Proben unter Stickstoff getrocknet und für 5 min unter O<sub>2</sub>-Plasma gereinigt. Die Oberflächenfunktionalisierung erfolgt mit einer 4 mM (3-Mercaptopropyl)trimethoxysilan-Lösung, in die die Substrate für 2.5 h eingelegt werden. Die Lösung enthält die notwendigen Thiol- und Aminogruppen für die Bindung zwischen der Goldoberfläche und dem Hydrogel. Abschließend werden die Substrate mit Methylbenzol gespült, um verbleibende Bindungsstellen zu schließen und unter Stickstoffatmosphäre getrocknet.

#### Ergebnisse und Diskussion

Für die Untersuchung unterschiedlicher Quellzustände wurde das Sensorsubstrat für jeweils 15 min in Lösungen zwischen pH 4.5 und 6.5 eingelegt. Nach jeder Quellung erfolgte eine Messung mit dem zuvor beschriebenen Transmissionsaufbau. Das Gauss'sche Emissionsspektrum mit dem sensitiven Bereich zwischen 750 und 1000 nm enthält eine Resonanzwellenlänge im Bereich von circa 870 nm, welche durch die durch Plasmonenschwingungen induzierte Extinktion des Lichtes auf dem Sensorsubstrat entsteht. Die Position dieser Resonanzwellenlänge ist abhängig vom umgebenden Brechungsindex und verschiebt sich proportional mit diesem. Zur Auswertung der spektralen Ergebnisse wurde die Position der Resonanzwellenlänge für jeden Quellzustand des Hydrogels mit einem Gauss-Fit berechnet. Abbildung 3 zeigt die Transmissionsspektren der Quellzustände zwischen pH 4.5 und 6.5.

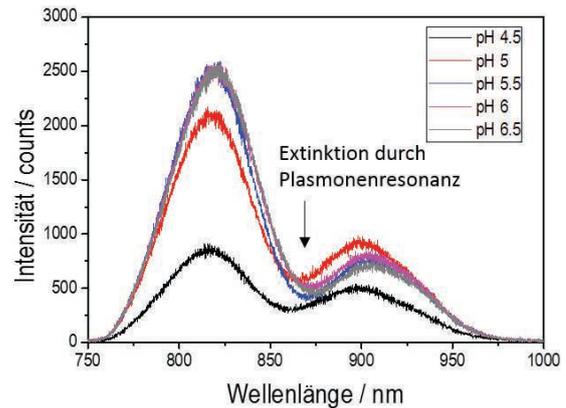


Abb. 3: Transmissionsspektren der Sensorchips mit Hydrogel in pH-Werten zwischen 4.5 und 6.5.

Die Ergebnisse zeigen eine generelle Tendenz zu in das Blaue verschobenen Resonanzwellenlängen mit sinkendem pH-Wert. Dies korreliert mit dem Quellverhalten des Hydrogels. Die dargestellten Messunsicherheitsbalken setzen sich aus der Messunsicherheit infolge der zur Herstellung der pH-Lösungen eingesetzten Elektrode und den Abweichungen des Gauss-Fits zusammen.

In Abbildung 4 ist zu erkennen, dass der Brechungsindex des Hydrogels mit steigendem Wassergehalt abnimmt. Dies zeigt die Eignung des Sensors für die Detektion von pH-Werten in flüssigen Medien zwischen pH 4.5 und 6.5.

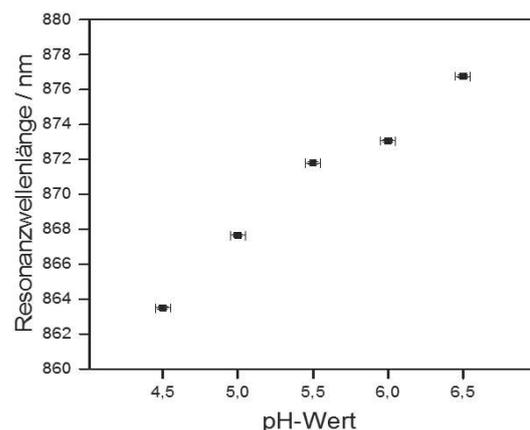


Abb. 4: Position der Resonanzwellenlänge in Abhängigkeit von der Hydrogelquellung bei pH-Werten zwischen 4.5 und 6.5.

Aus der Darstellung in Abb. 4 geht ebenfalls hervor, dass zur Realisierung eines strikt linearen Quellverhaltens weitere Untersuchungen erforderlich sind. Die

beobachteten Abweichungen zum ideal linearen Zusammenhang zwischen Resonanzwellenlänge und Quellzustand können auf Haftprobleme zwischen Goldoberfläche und Hydrogel zurückgeführt werden. Zur Untersuchung dieses Verhaltens wurden mehrere Substrate für fünf Tage in eine Ethanol-Wasser-Lösung eingelegt, bei der eine fortschreitende Ablösung des Hydrogels von der Goldoberfläche festgestellt werden konnte. Weiterhin wurde an einigen Substraten eine Ablösung der Fotolack-Schicht vom Glasträger beobachtet. Diese Effekte verursachen eine Diffusion der pH-Lösung unter die Hydrogel-Schicht und somit eine Brechzahländerung an der Substratoberfläche, die das Sensorsignal verfälscht. Um dies zukünftig zu vermeiden, ist es notwendig, die Funktionalisierung der Goldoberfläche und ebenso die Haftung zwischen Fotolack und Glasträger zu verbessern.

### Schlussfolgerungen und Ausblick

In dieser Arbeit wurde die optische Detektion des Quellverhaltens eines pH-sensitiven Hydrogels auf einer nanostrukturierten, plasmonisch aktiven Goldoberfläche dargestellt. Es wurde eine nahezu lineare Verschiebung der Resonanzwellenlänge des Transmissionsspektrums mit fortschreitender Hydrogel-Quellung und sinkendem pH-Wert hin zum Blauen festgestellt. Beobachtete Abweichungen der Signale verschiedener Sensorsubstrate konnten auf unzureichende Hafteigenschaften an der Grenzfläche Gold-Hydrogel und Fotolack-Glasträger zurückgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass durch die Kombination eines einfachen nanostrukturierten Sensorsubstrates und einer parametersensitiven Hydrogel-Schicht die Herstellung eines kompakten, robusten und inlinefähigen Multi-Sensorsystems für die Messung verschiedener Parameter, wie pH-Wert, Ethanolkonzentration und Temperatur in flüssigen Medien möglich wird.

### Literaturnachweis

- [1] M. Wang, S. Yao, M. Madou, *Sens Actuat B* 81, 313-315 (2002); DOI: 10.1016/S0925-4005(01)00972-8
- [2] D. Wilhelm, H. Voigt, W. Treichel, R. Ferretti, S. Prasad, *Sens Actuat B: Chemical* 4 (1-2), 145-149 (1991); DOI: 10.1016/0925-4005(91)80190-U
- [3] T. Tanaka, D. J. Fillmore, *J Chem Phys* 70, 1214 (1979); DOI: 10.1063/1.437602

- [4] S. J. Zalyubovskiy, M. Bogdanova, A. Deinega, Y. Lozovik, A. D. Pris, K. H. An, W. P. Hall, R. A. Potyrailo, *J. Opt. Soc. Am. A* 29, No. 6 (2012); DOI: 10.1364/JOSAA.29.000994
- [5] S.-C. Yang, J.-L. Hou, A. Finn, A. Kumar, Y. Ge, W.-J. Fischer, *Nanoscale* 7, 5760–5766 (2015); DOI: 10.1039/C5NR00472A
- [6] M. Piliarik, H. Šípová, P. Kvasnička, N. Galler, J.R. Krenn, J. Homola, *Opt. Express* 20, 672–680 (2012)
- [7] J. Yao, A. Le, S. K. Gray, J. S. Moore, J. A. Rogers, R. G. Nuzzo, *Adv. Materials* 22, 1102–1110 (2010); DOI: 10.1002/adma.200904097
- [8] N. H. Mack, J. W. Wackerly, V. Malyarchuk, J. A. Rogers, J. S. Moore, R. G. Nuzzo, *Nano Letters* 7 (3), 733-737 (2007); DOI: 10.1021/nl0629759
- [9] I. Tokarev, I. Tokareva, S. Minko, *Adv. Material* 20, 2730–2734 (2008); DOI: 10.1002/adma.200702885
- [10] H. Jiang, J. Markowski, J. Sabarinathan, *Opt. Express* 17 (24), 21802-21807 (2009); DOI: 10.1364/OE.17.021802
- [11] V. Schulz, G. Gerlach, M. Günther, J. J. Magda, F. Solzbacher, *Technisches Messen* 77 (3) (2010); DOI: <https://doi.org/10.1524/teme.2010.0045>
- [12] U. Schmidt, M. Guenther, G. Gerlach, *De Gruyter, Curr. Dir. in Biomed. Engin.* 2(1), 117–121 (2016); DOI: 10.1515/cdbme-2016-0029

### Danksagung

Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Finanzierung des Promotionsprojektes im Rahmen des GRK 1865 „Hydrogel-basierte Mikrosysteme“.