

# Siliziumbasierte Mikrosensoren für biotechnologische Anwendungen

Matthias Bäcker

Hanau, 22. April 2010



Institut für Nano- und Biotechnologien,  
FH Aachen, Campus Jülich

- > Labor für Chemo- und Biosensorik
  - > Prof. Dr. Michael J. Schöning
  
- > Labor für Zellkulturtechnik
  - > Prof. Dr. Manfred Biselli



Forschungszentrum Jülich GmbH

Mitarbeit von:

Dipl.-Ing. Stefan Beging

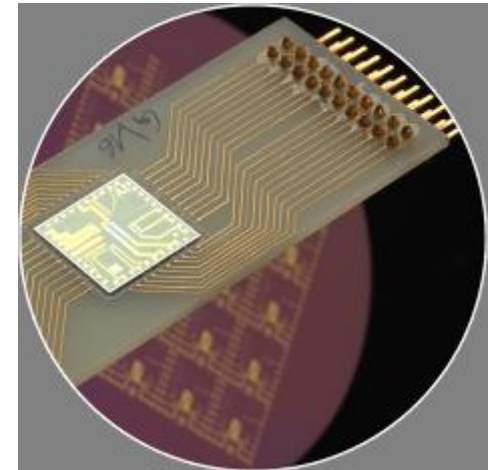
Dr. Torsten Wagner

Dipl.-Ing. Thomas Schnitzler

# Übersicht

---

- > Feldeffektbasierte Sensorkonzepte I
  - > EIS-Sensoren
- > CIP- und SIP-Untersuchungen an EIS-Sensoren zur pH-Messung
- > pH-Monitoring in Bioreaktoren
- > Feldeffektbasierte Sensorkonzepte II
  - > LAPS
- > Multiparametermessung mit EIS- und LAPS-Systemen



# Anforderungen an die Sensorik in der Biotechnologie

---

## > Sensitivität

- > Messbereich muss prozessrelevanten Bereich abdecken
- > Sensoren müssen langzeitstabil sein

## > Selektivität

- > Medienbestandteile können an der Sensoroberfläche adhären und das Sensorverhalten negativ beeinflussen

## > Stabilität

- > Stabile Messsignale auch unter harschen Bedingungen (Einfluss durch Scherkräfte, Sterilisation, Medienkomposition)

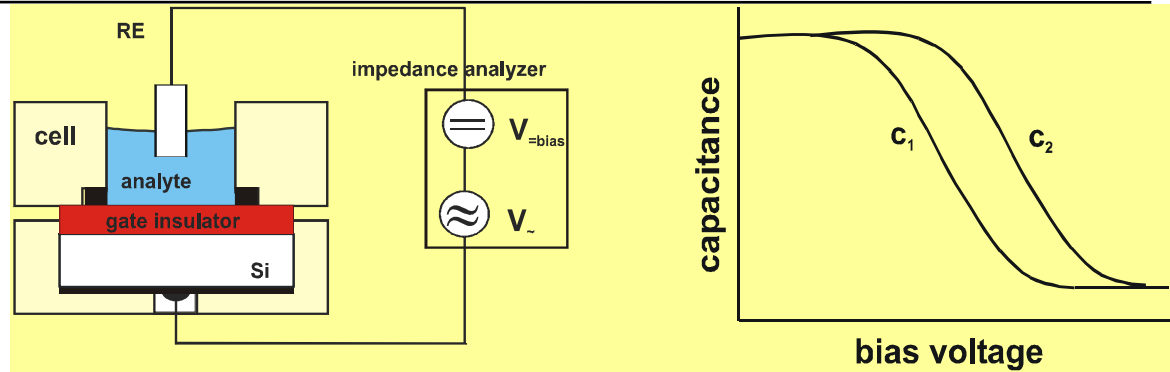
## > Einsatz/Aufbau

- > „Online/Inline“-Messung
- > Gewährleistung der Sterilität des Bioreaktors
  - > Jedweder Sensor muss sterilisierbar sein
  - > Verwendung biokompatibler Materialien

# Feldeffektbasierte Sensoren

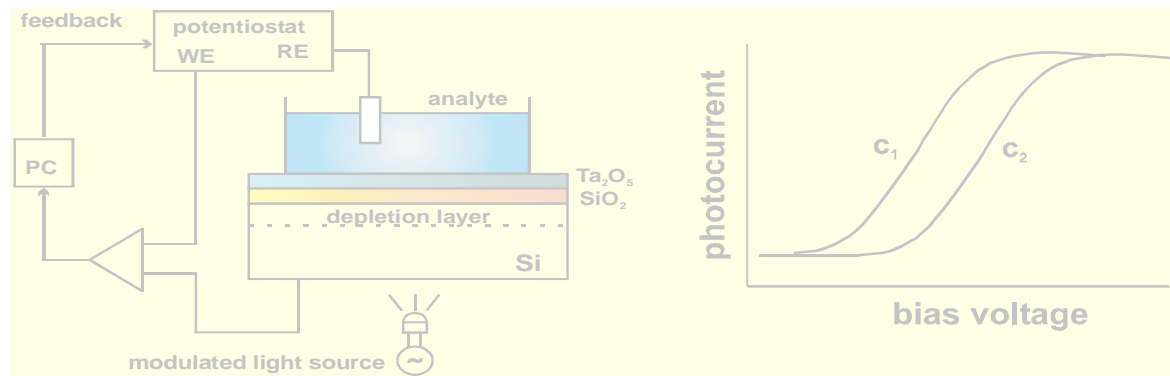
## EIS

(Electrolyte-insulator-semiconductor)



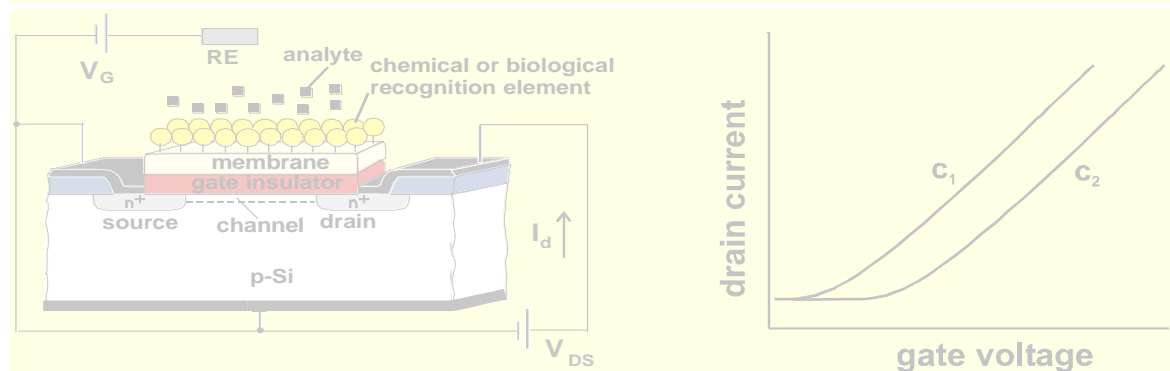
## LAPS

(Light-addressable Potentiometric sensor)

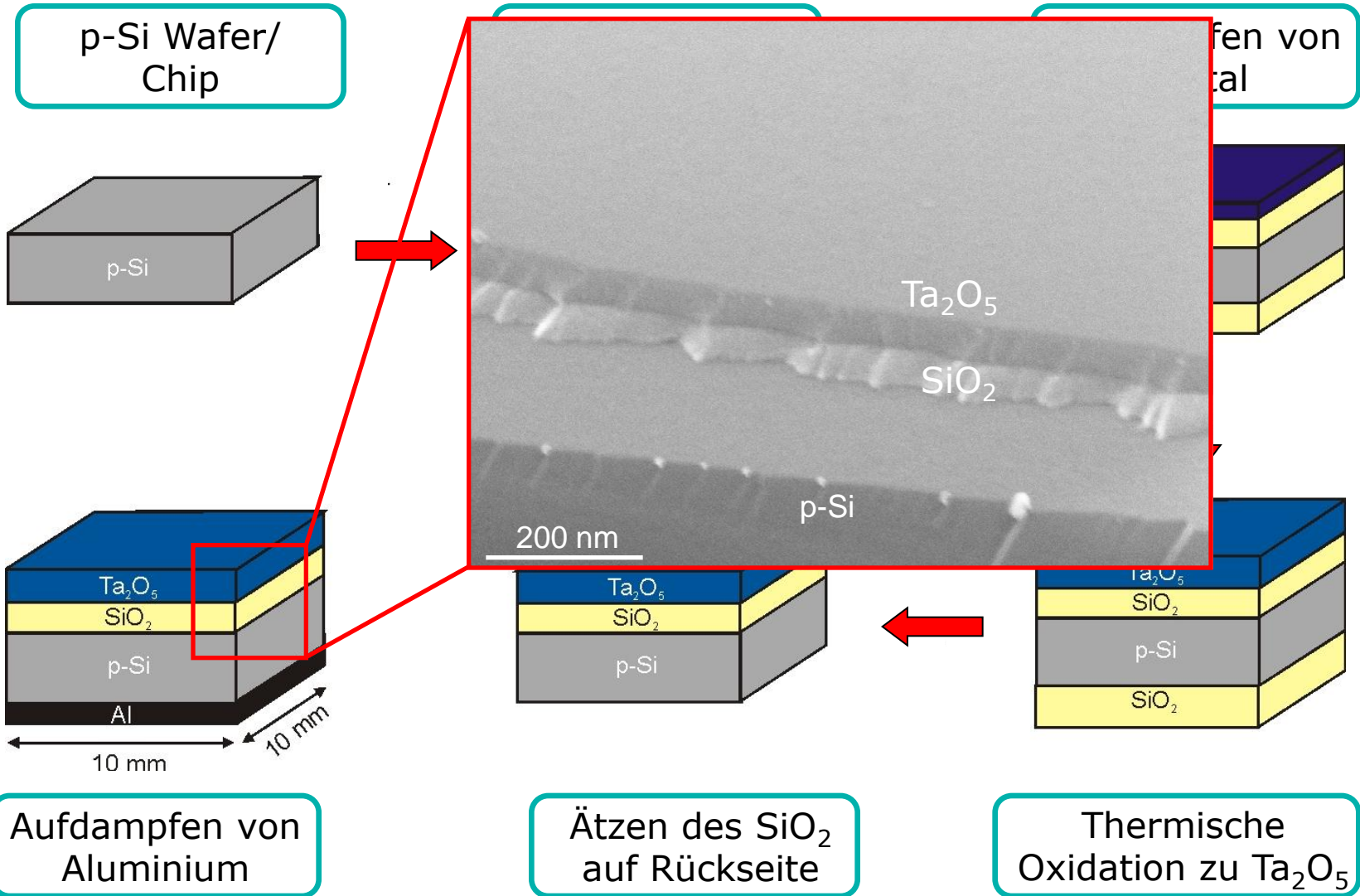


## ISFET

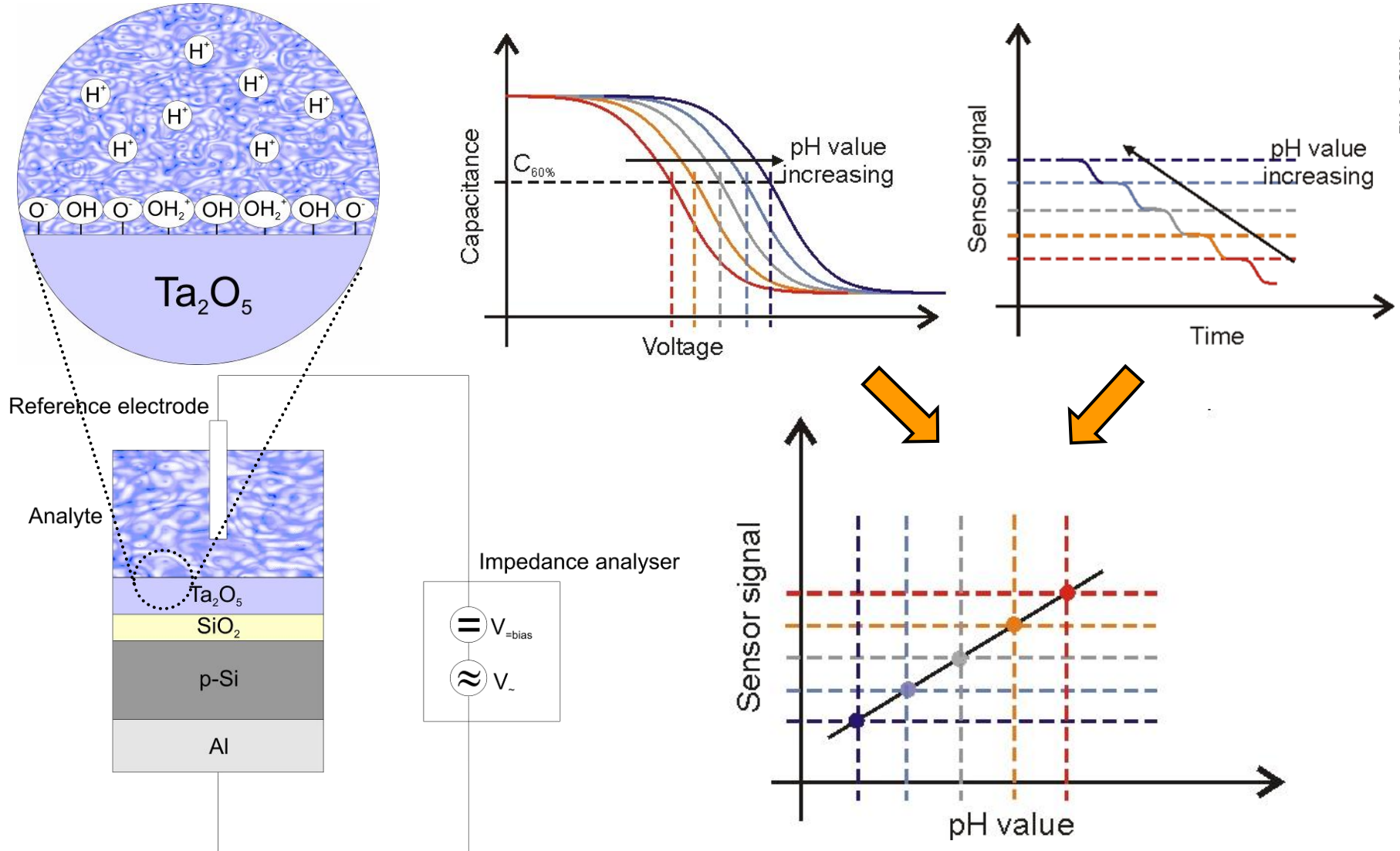
(Ion-sensitive field-effect transistor)



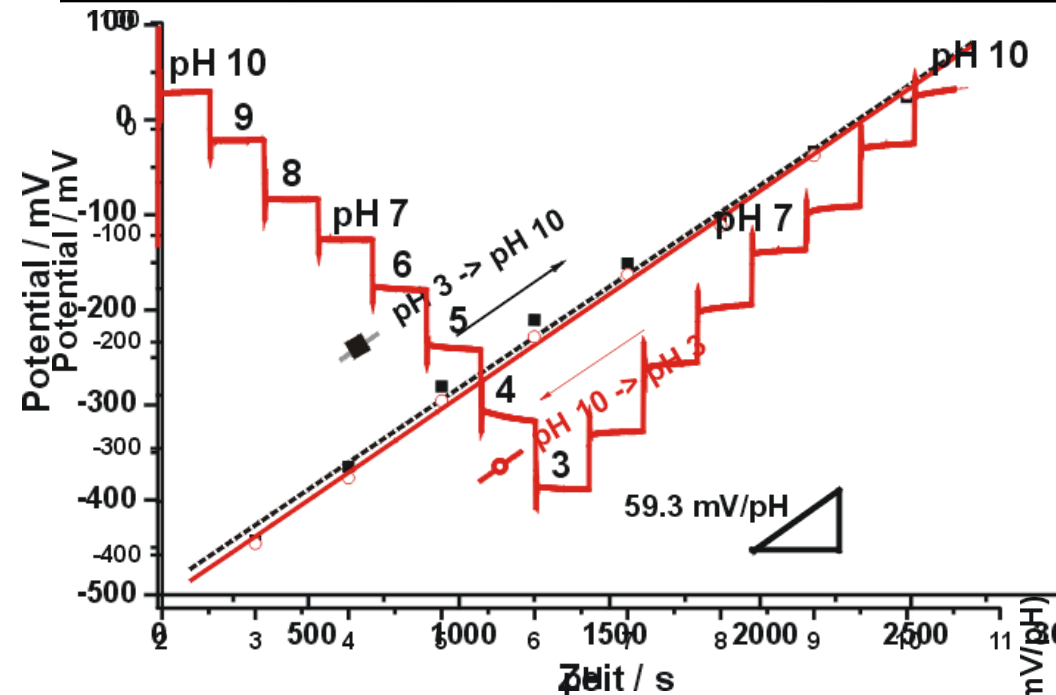
# Herstellung eines EIS-pH-Sensors



# Funktionsprinzip eines kapazitiven EIS- (Elektrolyt-Isolator-Halbleiter) pH-Sensors



# Verwendung zum Cleaning-in-place

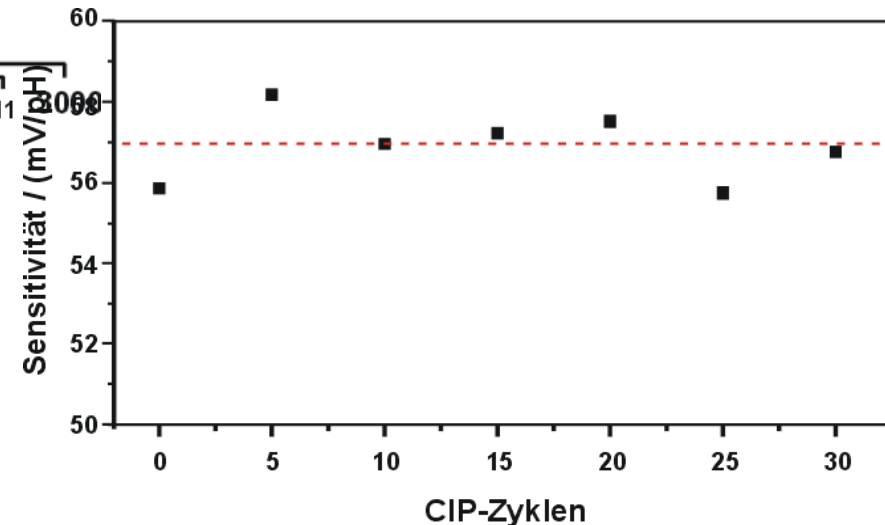


Typische pH-Messung bzw. Kalibrierkurve nach 30 CIP-Zyklen

## CIP-Zyklus:

- > 4% NaOH bei 80°C (15 Min.)
- > 0.65% HNO<sub>3</sub> bei 80°C (5 Min.)

- > Keine Auswirkung auf pH-Sensitivität
- > Keine Degradierung der Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Schicht beobachtet (Ellipsometrie, REM)

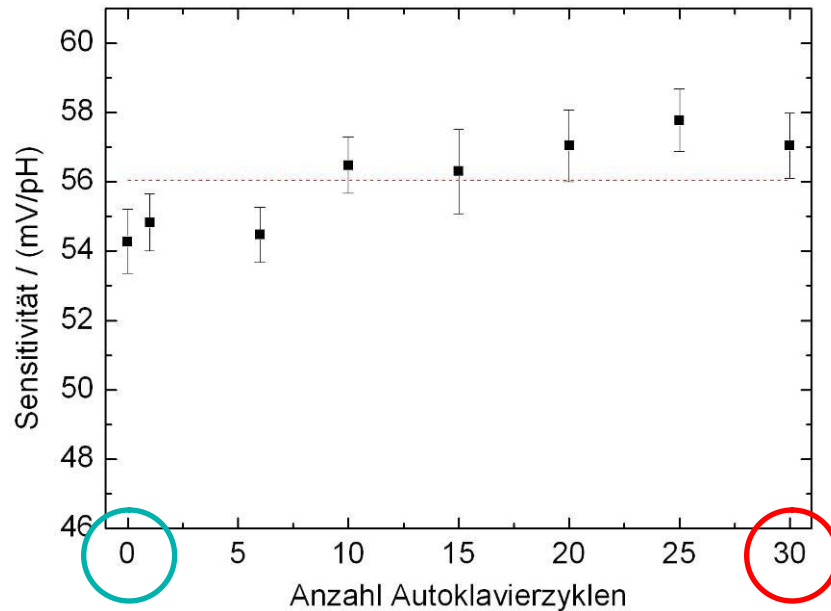




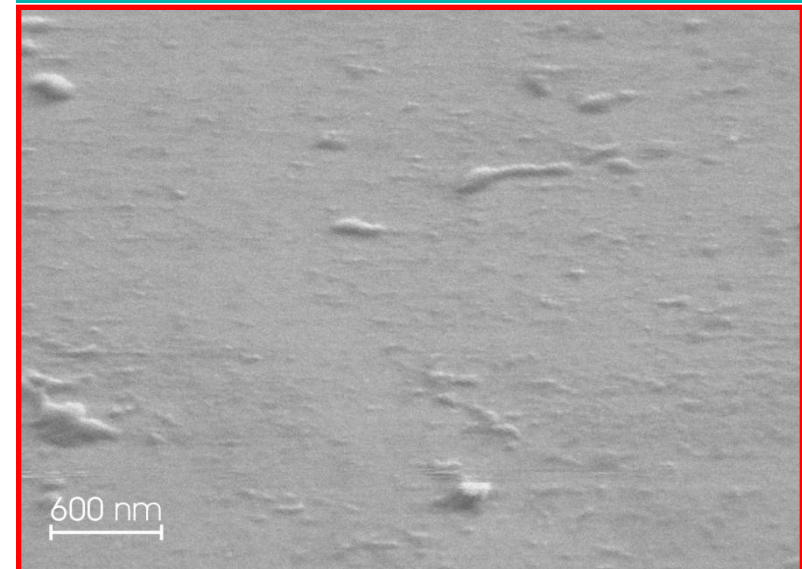
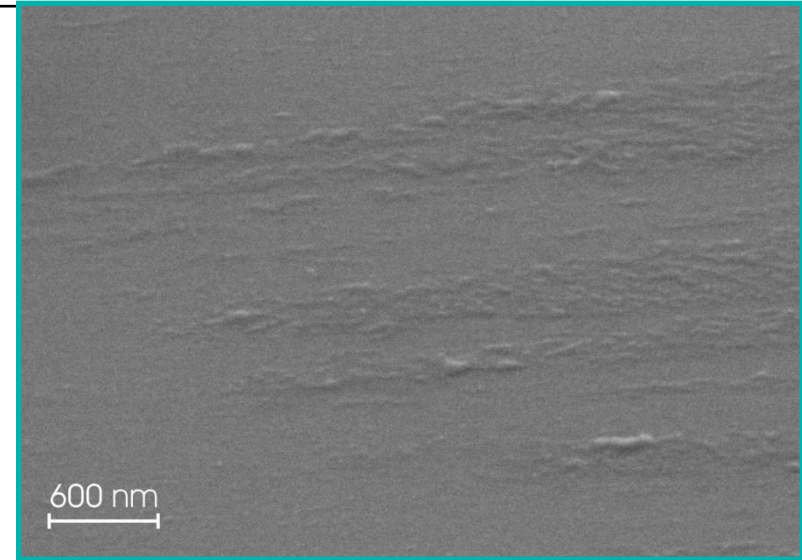
# Verwendbarkeit zum Sterilisation-in-place

## Autoklavierzyklus:

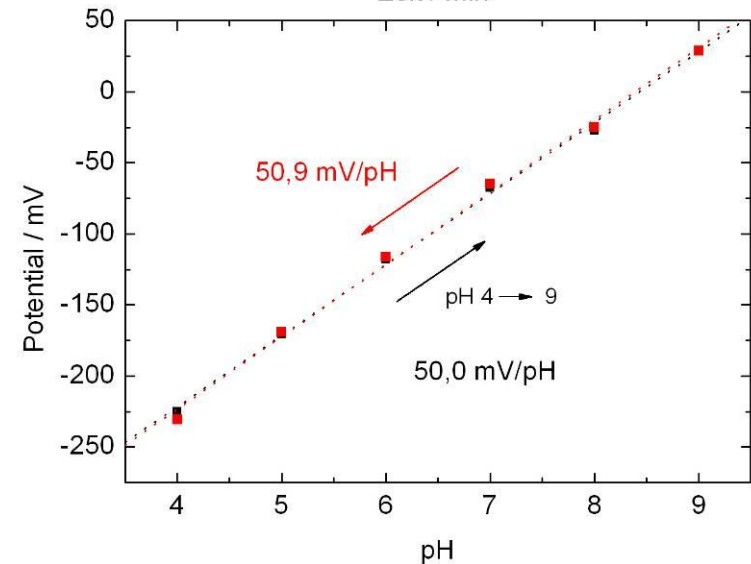
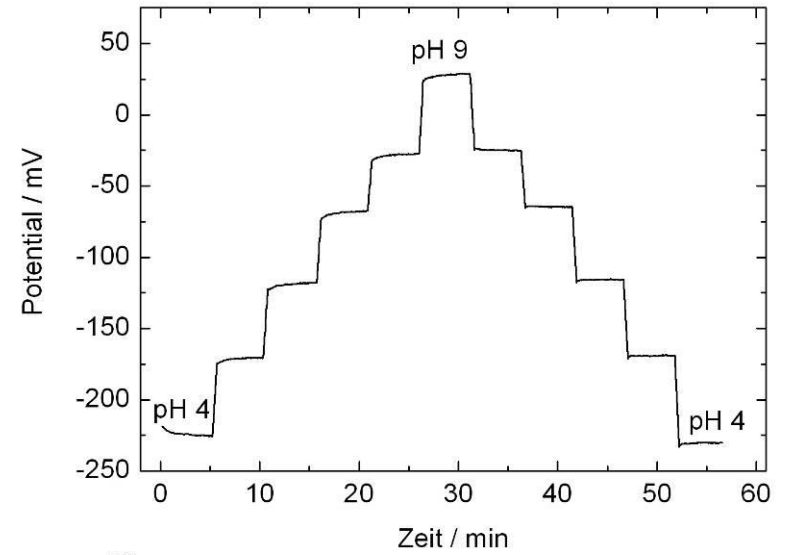
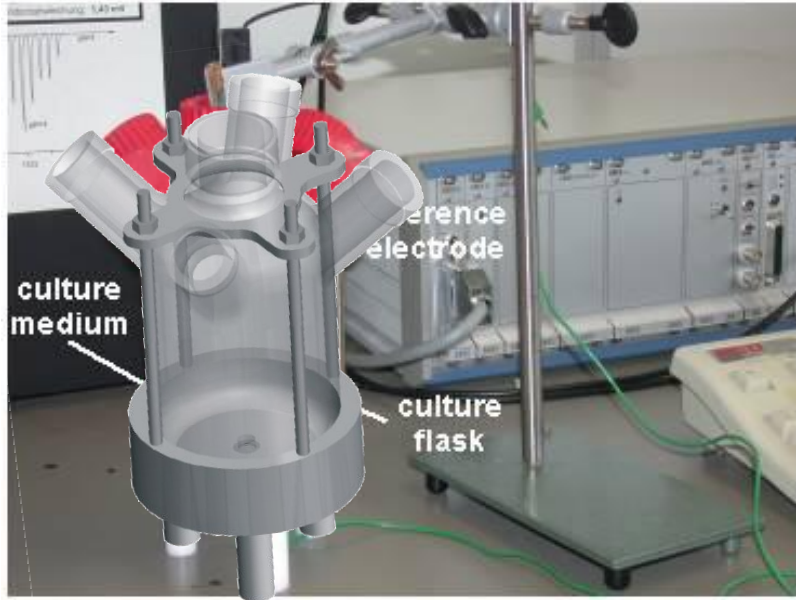
> Dampf bei 121°C und 1.5 bar (20 Min.)



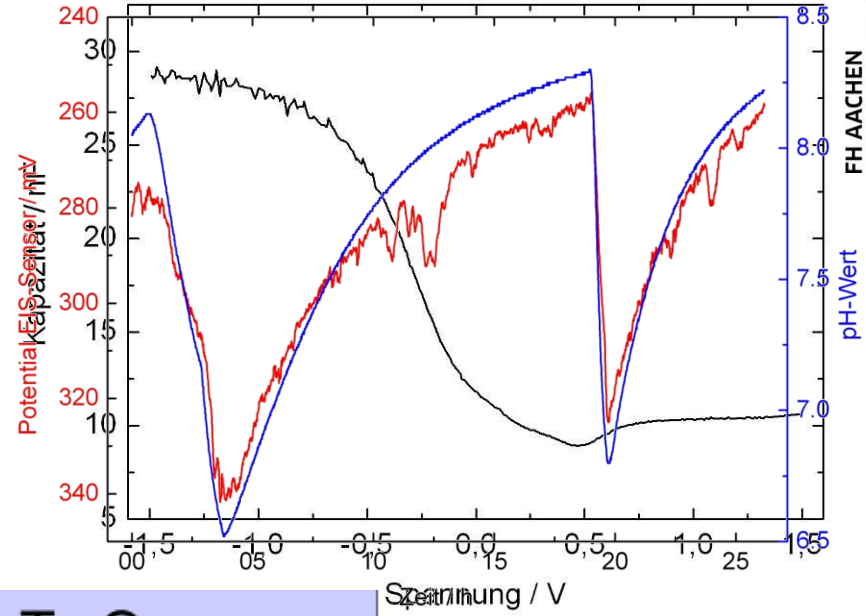
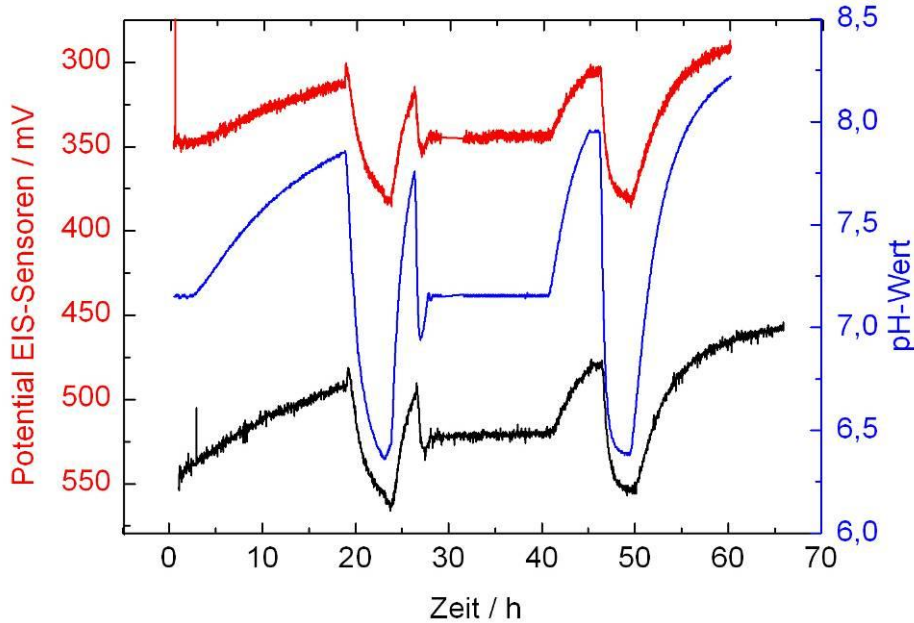
- > Keine Auswirkung auf pH-Sensitivität
- > Keine Degradierung der Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-Schicht beobachtet (Ellipsometrie, REM)



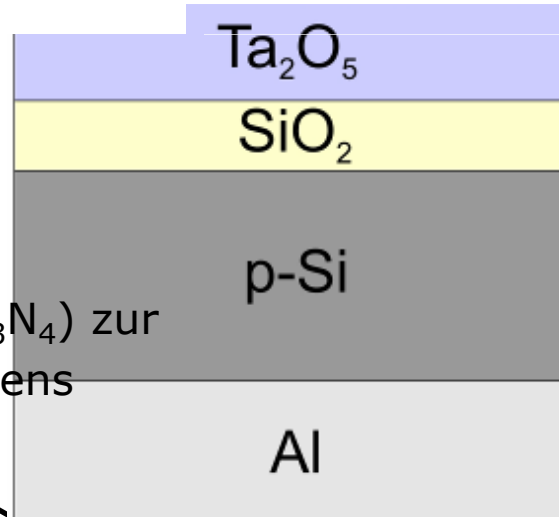
# pH-Messung in Kulturmedium



# Inline pH-Messung im Bioreaktor



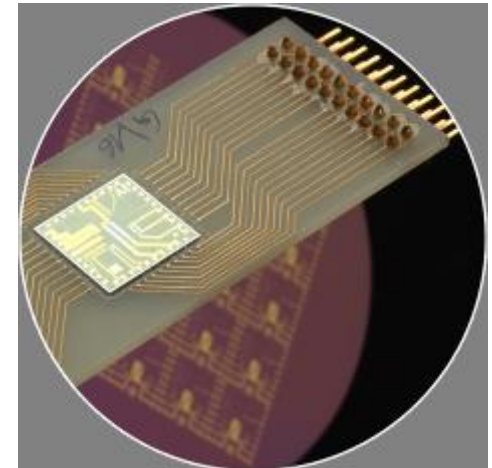
> Differenzanordnung von unterschiedlich pH-sensitiven Materialien (bsp.  $Ta_2O_5$  und  $Si_3N_4$ ) zur Verbesserung des Driftverhaltens



# Übersicht

---

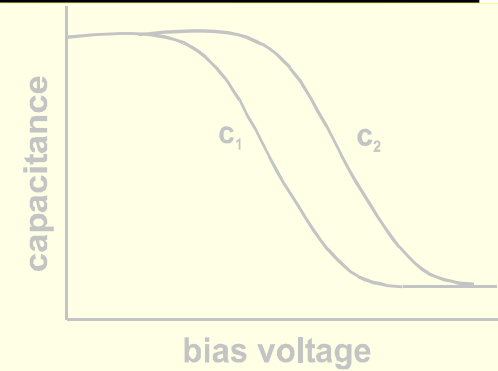
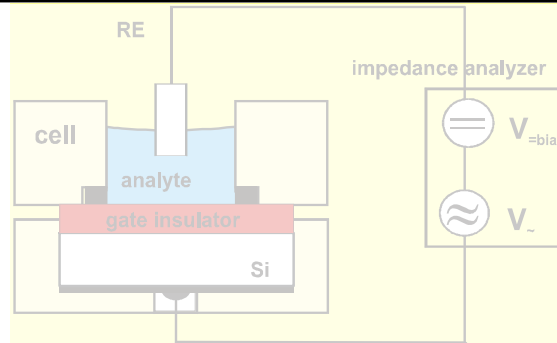
- > Feldeffektbasierte Sensorkonzepte I
  - > EIS-Sensoren
- > CIP- und SIP-Untersuchungen an EIS-Sensoren zur pH-Messung
- > pH-Monitoring in Bioreaktoren
- > Feldeffektbasierte Sensorkonzepte II
  - > LAPS
- > Multiparametermessung mit EIS- und LAPS-Systemen



# Feldeffektbasierte Sensoren

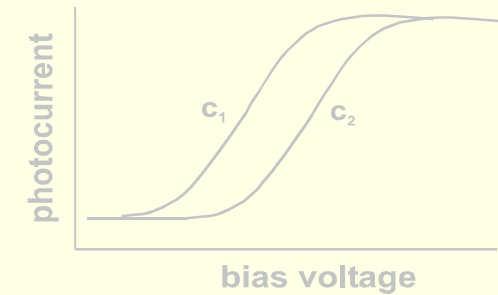
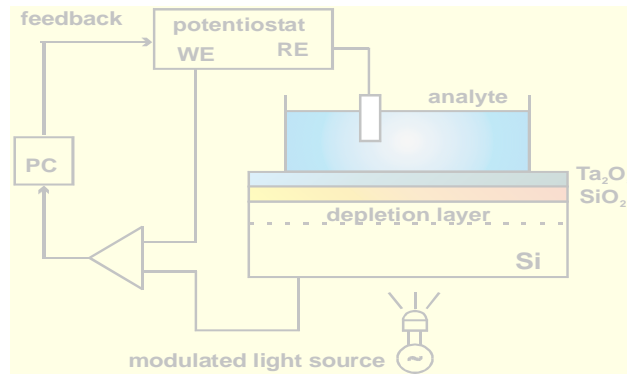
## EIS

(Electrolyte-insulator-semiconductor)



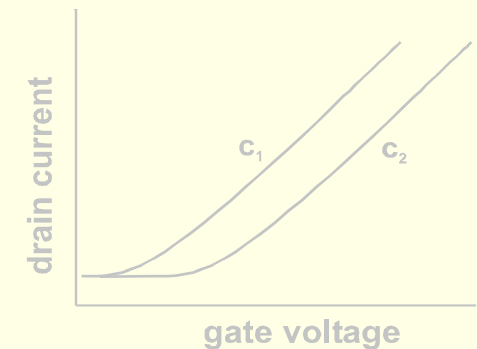
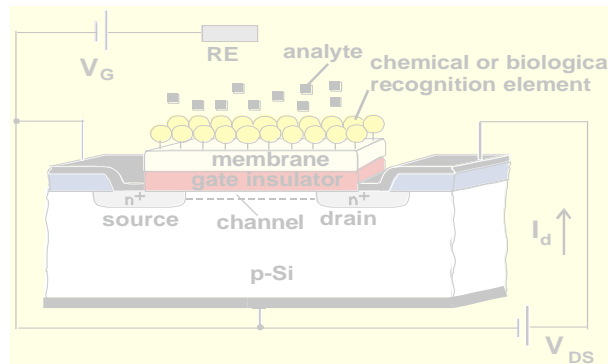
## LAPS

(Light-addressable Potentiometric sensor)

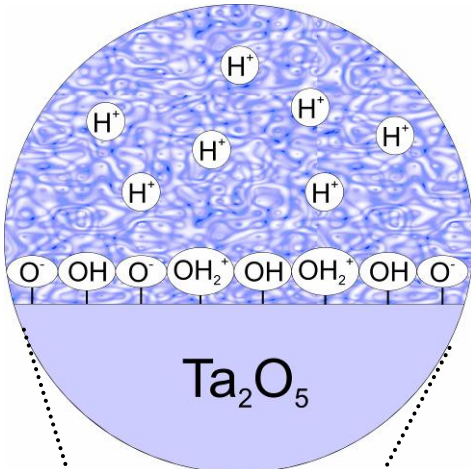


## ISFET

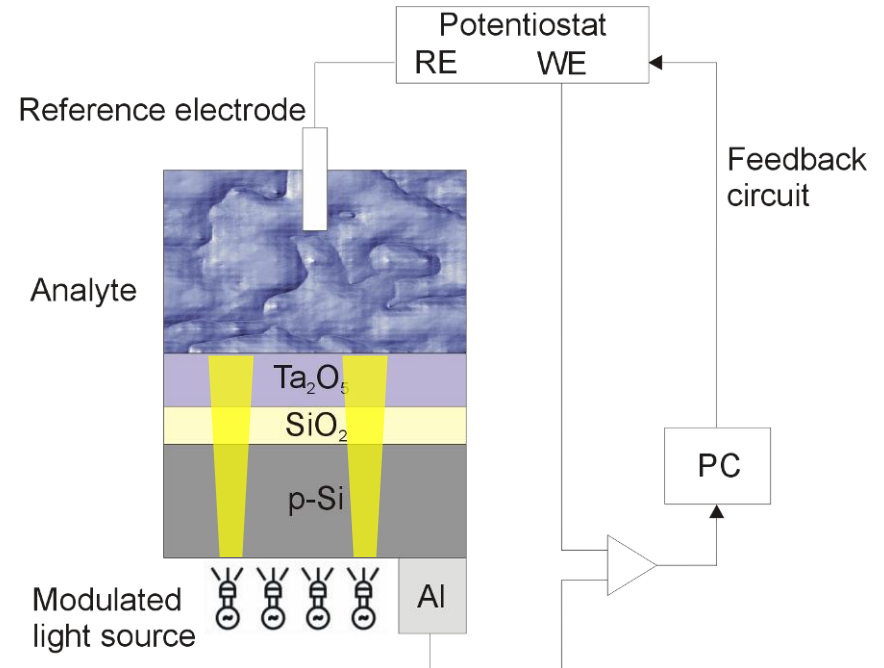
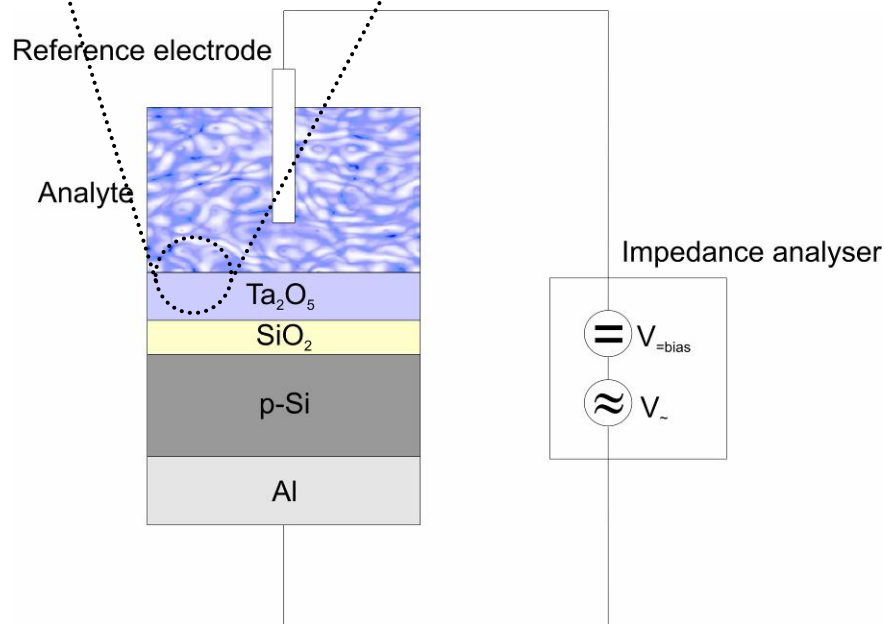
(Ion-sensitive field-effect transistor)



# Funktionsprinzip eines Lichtadressierbaren potentiometrischen Sensors (LAPS)

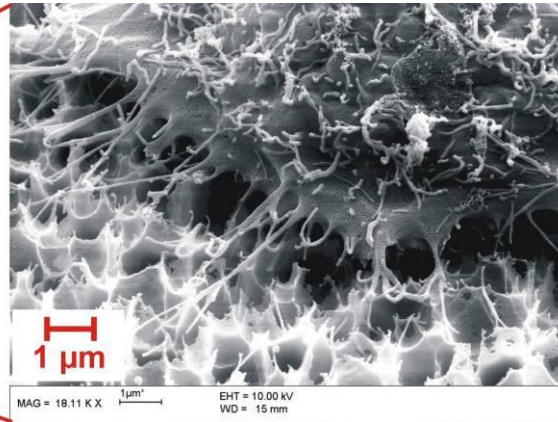
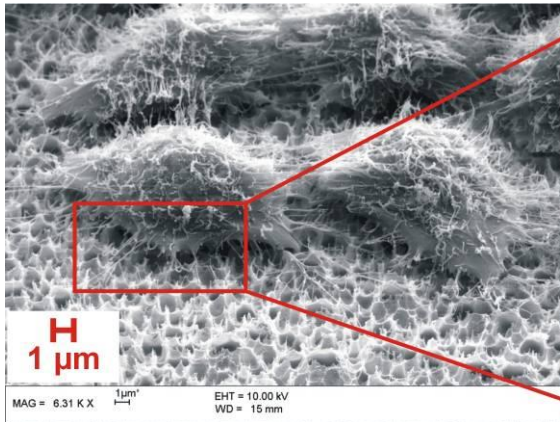
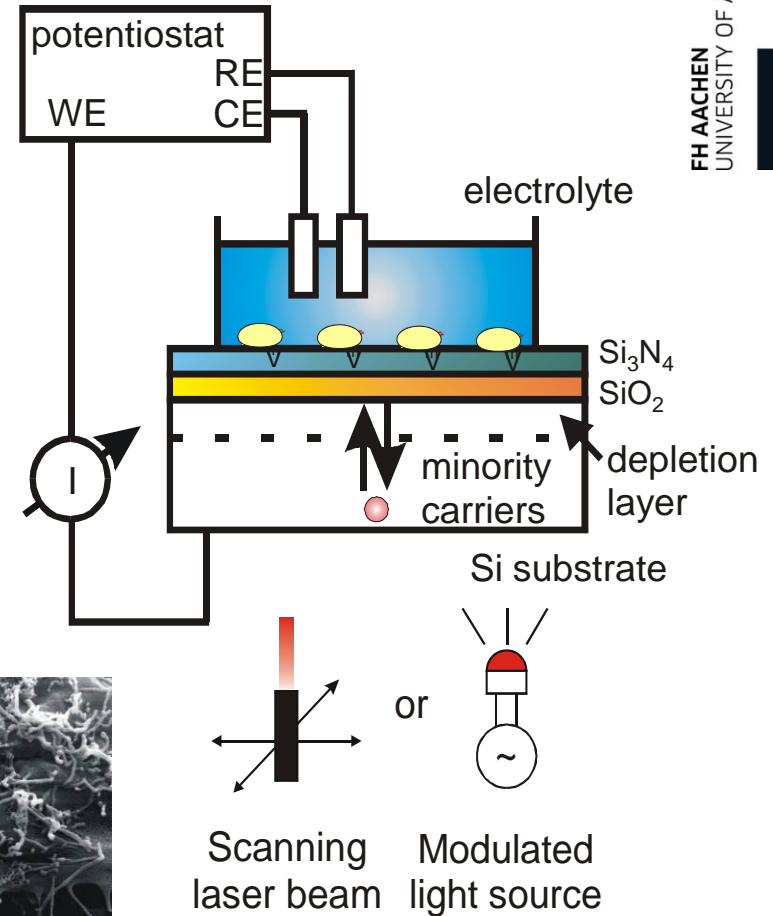
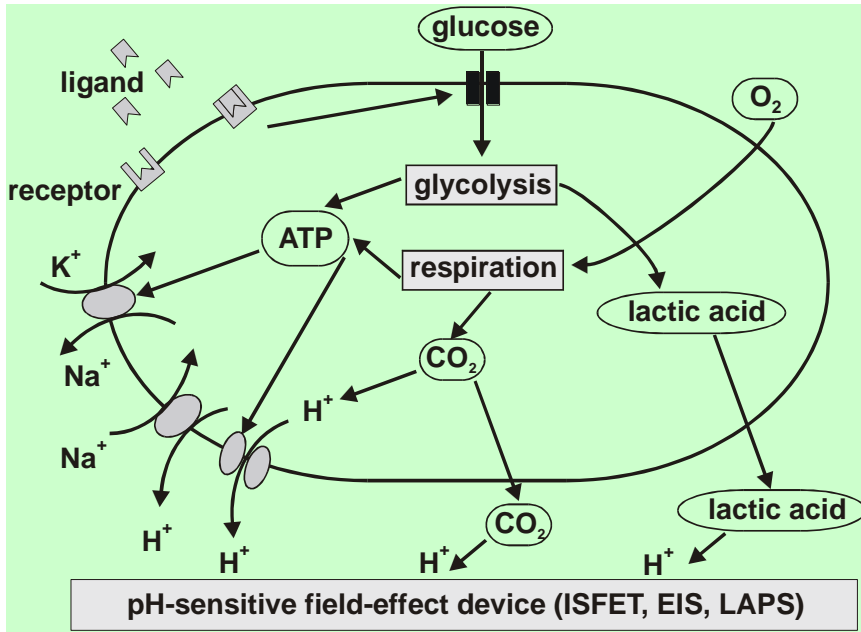


Lichtquelle erzeugt Photostrom  
 abhängig von Raumladungszone und damit vom  
 Potential  
 Messung möglich  
 Parameter- und Differenzmessungsanordnung

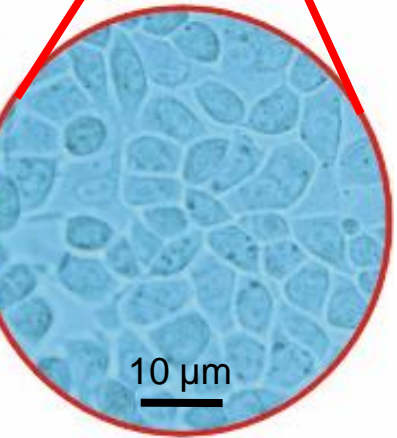
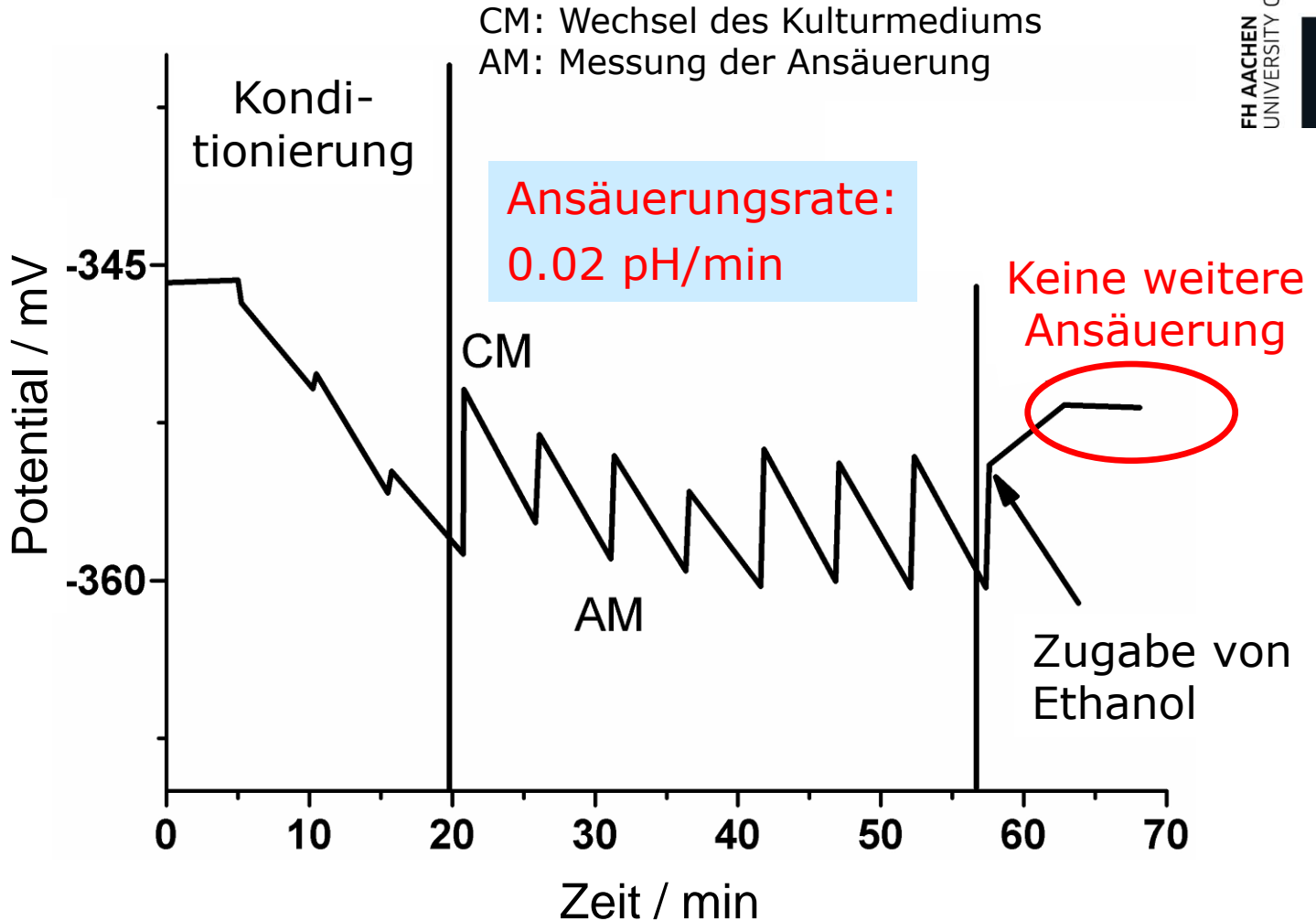
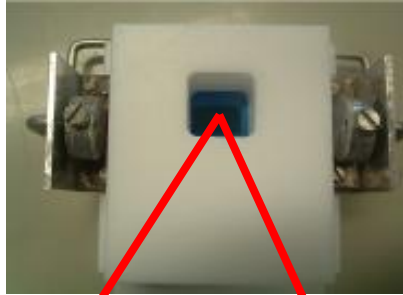




# "Cells" meet "silicon"



# Bestimmung der Ansäuerungsrate von CHO-Zellen

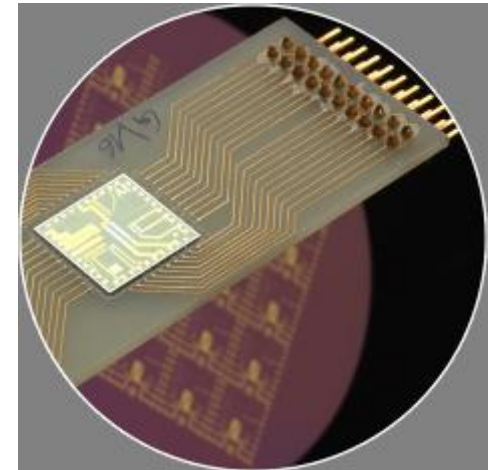




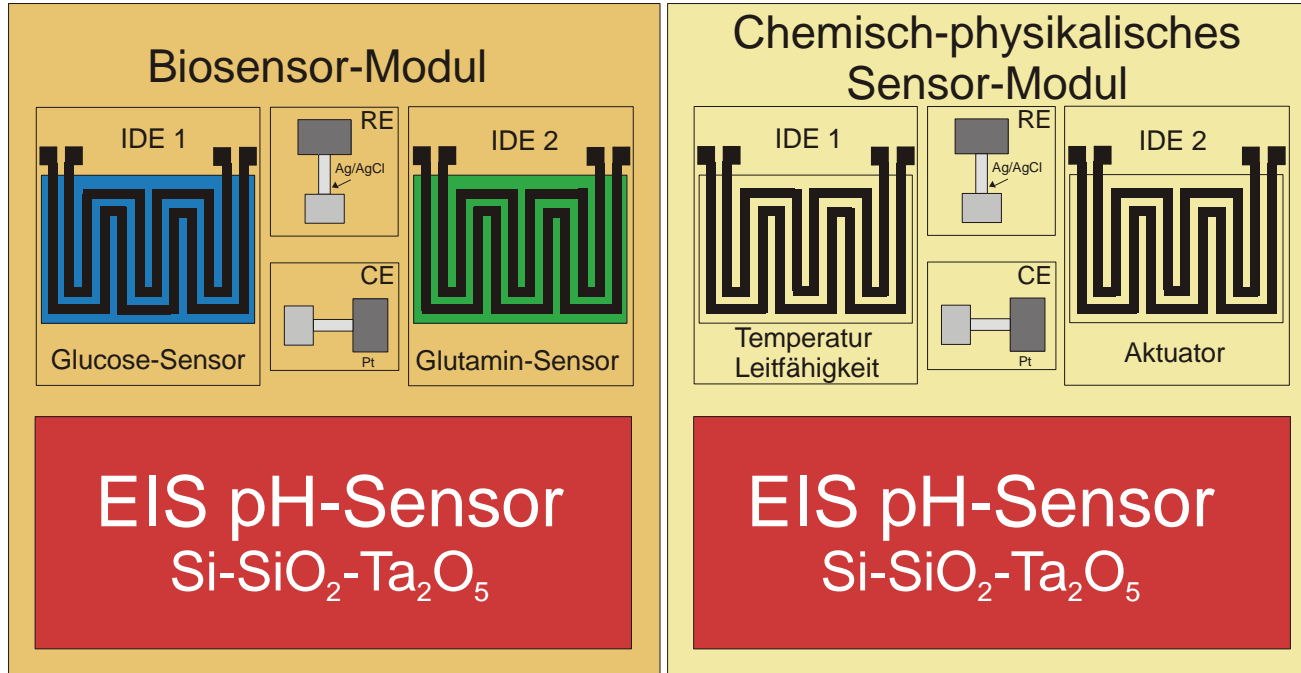
# Übersicht

---

- > Feldeffektbasierte Sensorkonzepte I
    - > EIS-Sensoren
  - > CIP- und SIP-Untersuchungen an EIS-Sensoren zur pH-Messung
  - > pH-Monitoring in Bioreaktoren
  - > Feldeffektbasierte Sensorkonzepte II
    - > LAPS
- > Multiparametermessung mit EIS- und LAPS-Systemen

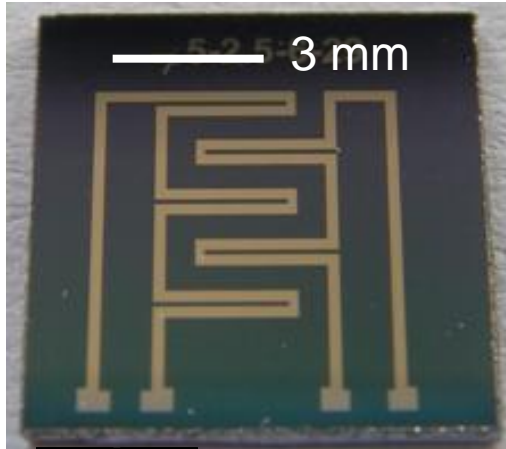


# Aktuelle Projekte: Cellsens



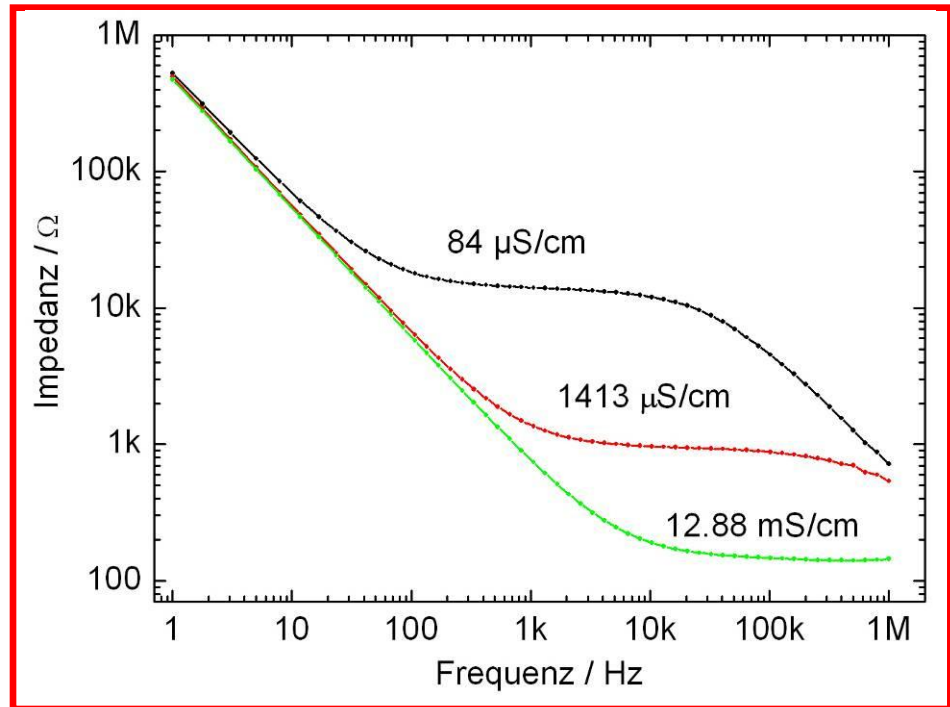
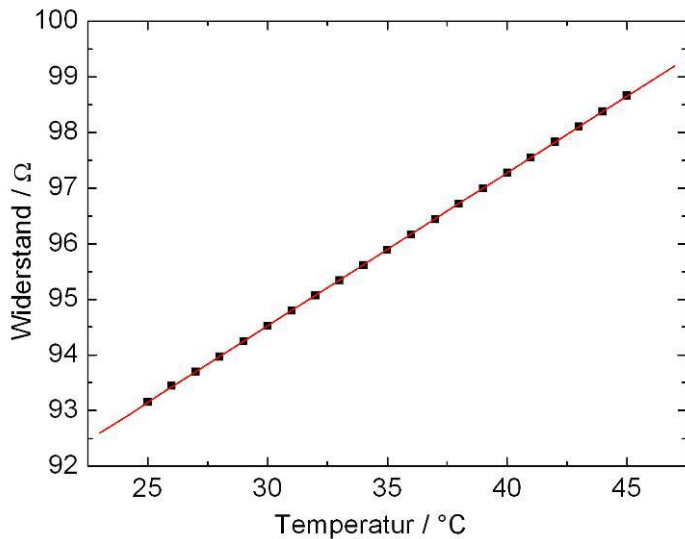
pH-Wert	Kapazitive Feldeffektstruktur (EIS-Sensor)
Elektrolytleitfähigkeit	Konduktometrisch mit Interdigitalelektroden
Temperatur	Widerstandsänderung einer Platinelektrode
Glucose	Amperometrischer enzymbasierter Biosensor
Glutamin	Amperometrischer enzymbasierter Biosensor

# Interdigitale Mäanderstrukturen zur kombinierten Leitfähigkeits- und Temperaturmessung



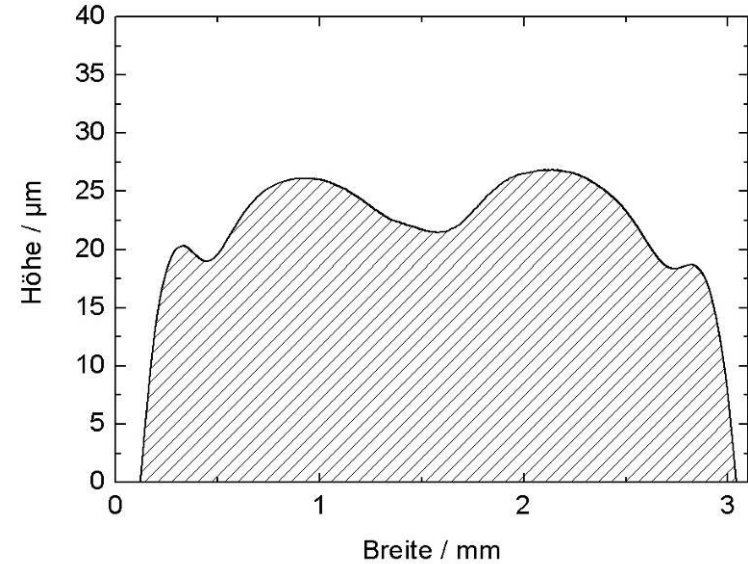
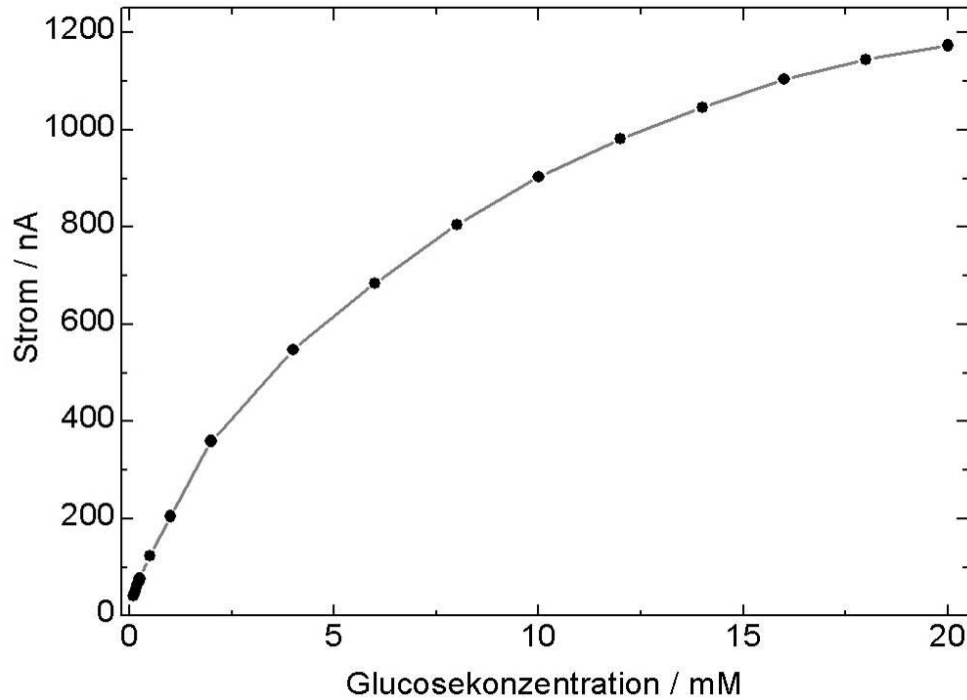
A+B

C+D

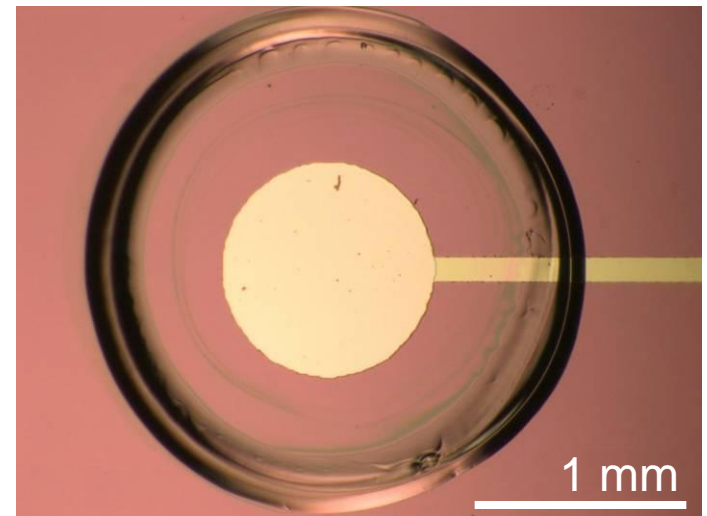


- > Temperaturkoeffizient  $\alpha$ :  $3,19 \cdot 10^{-3} \text{ K}^{-1}$
- > Standardabweichung:  $0,008 \text{ } \Omega$
- > Weiter resistiver Messbereich
- > Messung bei einer Frequenz möglich

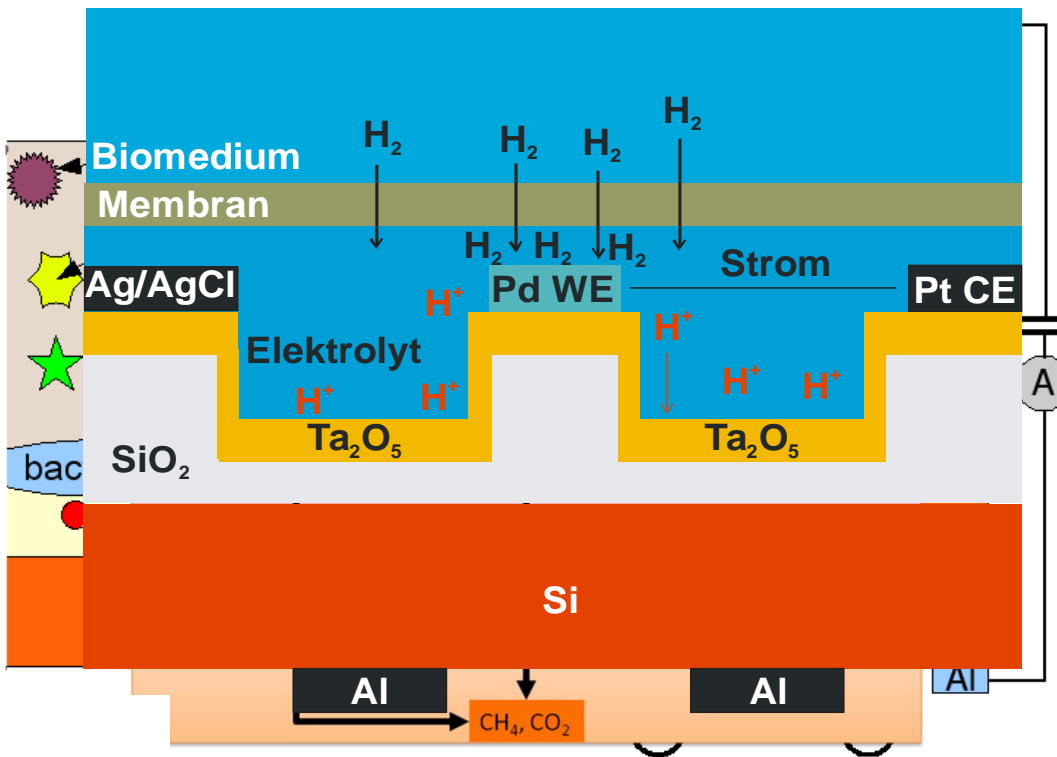
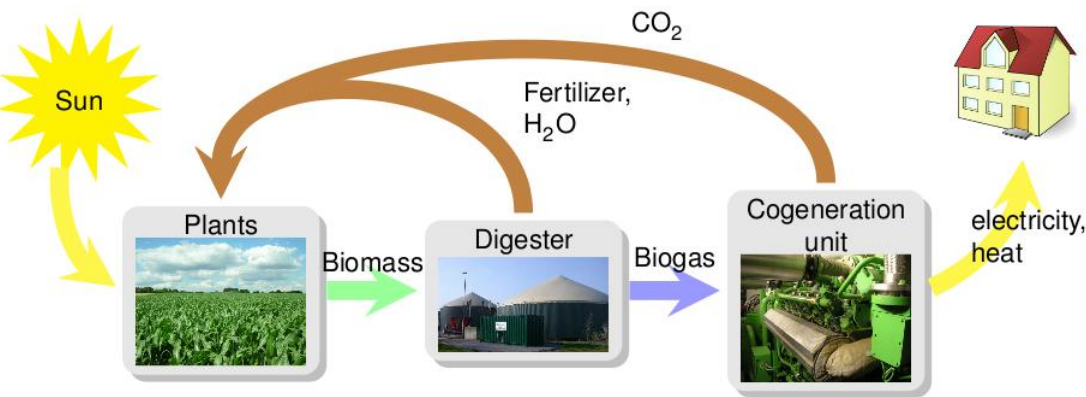
# Elektrochemische und physikalische Charakterisierung des Glucosesensors



- Homogene Enzymmembran von etwa 20  $\mu\text{m}$
- Sensitivität: 168 nA/mM
- Linearer Messbereich: bis 2 mM



# Aktuelle Projekte: Bio-LAPS und EMSiG



**Bio-LAPS:**

> Messung der Aktivität acetogener Bakterien zur Optimierung der Biogasbildung

**EMSiG:**

> Messung der Wasserstoffkonzentration in der Flüssigphase als Frühwarnindikator

---

# Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Die Autoren bedanken sich für finanzielle Unterstützung durch das BMBF (Projekte „Cellsens“ und „EMSiG“) und das BMELV (Projekt „Bio-LAPS“).