

Wykorzystanie technologii GLAD do zastosowań w przenośnych analizatorach oddechu

Streszczenie. W pracy przedstawione zostały najważniejsze parametry technologii osadzania pod kątem GLAD (ang. Glancing Angle Deposition) z wykorzystaniem magnetronowego rozpylania jonowego w celu wytwarzania półprzewodnikowych, rezystancyjnych czujników gazów przeznaczonych do zastosowania w układach elektronicznego nosa (ang. e-nose) do analizy wydychanego powietrza.

Abstract. In this paper, the major parameters of the GLAD (Glancing Angle Deposition) technique with the utilization of the magnetron sputtering technology were presented. The GLAD technology was applied to deposition of resistive, semiconductor type gas sensors that will be applied to electronic nose (e-nose) for exhaled breath analysis in a portable device. (The use of GLAD technology for applications in portable respiratory analyzers)

Słowa kluczowe: technologia GLAD, czujniki gazów, analiza wydychanego powietrza

Keywords: GLAD technology, gas sensors, exhaled breath analysis

Wstęp

Wydychane ludzkie powietrze jest mieszaniną wielu związków, m.in. azotu, tlenu, dwutlenku węgla oraz lotnych związków organicznych. Dzięki rozwojowi chromatografii i spektrometrii mas w ciągu ostatnich 50 lat udało się oznaczyć ponad 3000 różnych lotnych związków obecnych w wydychanym powietrzu w różnym zakresie stężeń od pojedynczych cząsteczek na trylion (ppt) do setek cząsteczek na milion (ppm) [1,2]. Część z tych związków obecna jest w wydechu permanentnie, a część jedynie w trakcie stanów patologicznych. Te związki, które udało się skorelować z występowaniem w trakcie choroby oznaczono jako „biomarkery”, a ich liczba wzrasta każdego roku dzięki coraz nowocześniejszym technikom detekcji [3]. Detekcja związków w zakresie stężeń ppm–ppt możliwa jest przy wykorzystaniu wysokiej klasy aparatury pomiarowej tj. GC-MS (ang. gas chromatography - mass spectrometry), PTR-MS (ang. proton transfer reaction-mass spectrometry), SIFT-MS (ang. selected ion flow tube-mass spectrometry), itd. Takie zestawy pomiarowe są jednak bardzo kosztowne i ze względu na wymiary nieprzydatne w charakterze urządzeń przenośnych.

Obecnie pracuje się równolegle nad dwoma ścieżkami, które pozwalają rozwiązać ten problem. Jedna z nich koncentruje się na opracowywaniu bardzo czułych i selektywnych czujników gazów, których próg detekcji byłby na poziomie sub-ppm przy jednoczesnym poziomie selektywności zapewniającym poprawną detekcję wybranych związków w całej mieszaninie LZO w oddechu [4-8].

Inne rozwiązanie bazuje na wykorzystaniu dodatkowych układów, tzw. prekoncentratorów. Zagadnienie prekoncentracji jest znane w detekcji gazów z techniki chromatograficznej, gdzie czasami do współpracy ze złożonym systemem chromatografu wprowadza się na wejściu układ mający na celu zagęszczenie badanej próbki. Zastosowanie prekoncentracji stosowane jest również do detekcji biomarkerów w oddechu [9-11].

Głównym biomarkerem cukrzycy obecnym w wydychanym powietrzu jest aceton. Mechanizm produkcji acetonu w ludzkim organizmie wiąże się z metabolizmem hepatocytów. Powstaje on na drodze dekarboksylacji nadmiaru acetylo-CoA, a formowany jest w procesie dekarboksylacji acetylooctanu pochodzącego z lipolizy lub peroksydacji lipidowej. Stężenie wydychanego acetonu zawiera się w przedziale od 0,2–0,8 ppm dla osób

zdrowych, i w przedziale od 1,8–3,4 ppm dla osób ze zdiagnozowaną cukrzycą [12]. Zakres stężeń wydychanego acetonu jest poza zasięgiem dostępnych obecnie czujników acetonu w związku z czym prowadzone są badania nad opracowaniem nowych materiałów, które można by zastosować jako warstwy gazoczułe w czujnikach acetonu. Warstwy takie charakteryzować się muszą wysokimi parametrami 3-S, tj. czułość (ang. sensitivity), selektywność (ang. selectivity), stabilność (ang. stability). Detekcja acetonu jako biomarkera cukrzycy jest atrakcyjna ze względu na możliwość zastąpienia metod inwazyjnych metodami nieinwazyjnymi.

Wyzwaniem technicznym związanym z wykorzystaniem stężenia acetonu w wydychanym powietrzu do monitorowania poziomu glukozy we krwi jest stężenie acetonu, które mieści się w zakresie 0,2–0,9 ppm dla osób bez cukrzycy oraz 1,25–2,5 ppm dla osób z cukrzycą [13], a granica wykrywalności dla dostępnych w handlu czujników acetonu wynosi 50 ppm (TGS822, Figaro, Inc) [10].

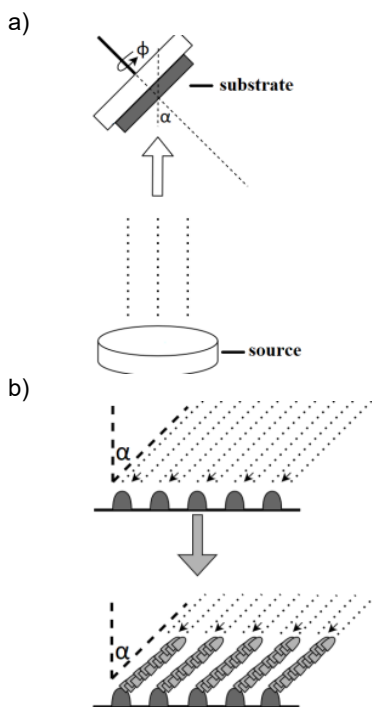
Stosowanie analizy wydychanego acetonu jako nowatorskiej metody w diagnostyce cukrzycy ma sens jedynie w sytuacji, w której wdrożone zostaną przenośne – osobiste urządzenia do pomiaru [14]. W tym celu podjęte zostały prace badawcze zmierzające do wykorzystania technologii osadzania pod kątem GLAD (ang. Glancing Angle Deposition) w magnetronowym rozpylaniu jonowym celem opracowania półprzewodnikowych, rezystancyjnych czujników gazów spełniających wymagania stawiane analizatorom oddechu, w szczególności do detekcji biomarkerów cukrzycy.

W pracy przedstawiono zbiór najważniejszych parametrów technologii GLAD użytych przy fabrykacji sensorów na bazie CuO [15], WO₃ [16], które stanowią punkt wyjścia do produkcji czujników do platformy detekcyjnej urządzenia DIABETOMAT.

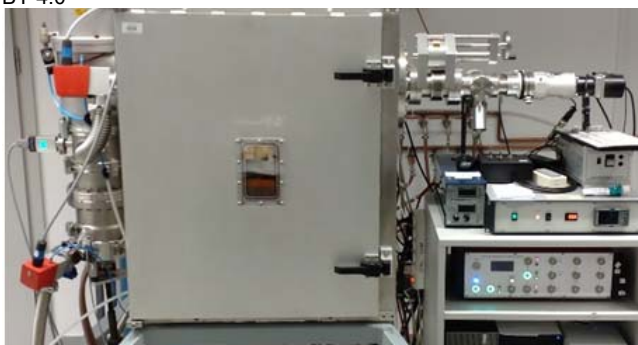
Technologia GLAD

W ostatnim czasie ukazało się wiele opracowań, w których szczegółowo została omówiona technologia osadzania pod kątem GLAD wraz ze szczegółowym omówieniem poszczególnych elementów technologii, np. [17] mających bezpośredni wpływ na jakość uzyskiwanych warstw, m.in. do zastosowań w sensorach gazów [18-20]. Schematycznie proces osadzania przedstawiono na rysunku 1. gdzie rysunek 1a przedstawia geometrię układu, zaś rysunek 1b efekt cieniowania i wzrostu warstw. W

zależności od zaprojektowanego procesu osadzania, wykonanie może wymagać niewielkiej zmiany, na przykład niewielkiej korekty kąta osadzania lub niewielkiej zmiany prędkości obrotowej czy temperatury podłoża. Te trzy parametry mają bowiem największy wpływ na morfologię osadzanych warstw i w następstwie przekładają się pośrednio na poprawę parametrów 3S sensorów, tj. czułości (ang. sensitivity), selektywności (ang. selectivity), stabilności (ang. stability). W trakcie osadzania zastosowano system GLAD (rys.2) składający się z: (i) komory próżniowej (640 x 640 x 780 mm), która została wykonana ze stali nierdzewnej 304 i została wyposażona w uszczelnione O-ringiem drzwi wykonane z aluminium 6061-T6 (rys.2); (ii) manipulatora ECR (ECR-UHV-20532-001); (iii) zasilacza DC-MF 2kW DORA POWER SYSTEM oraz pozostałych komponentów próżniowych poprzednio szczegółowo omówionych w pracy [17].



Rys.1. Schemat techniki GLAD: (a) rysunek przedstawiający geometrię procesu osadzania, (b) proces osadzania warstwy na podłożu z efektem cieniowania. Na podstawie [17] wg licencji CC BY 4.0

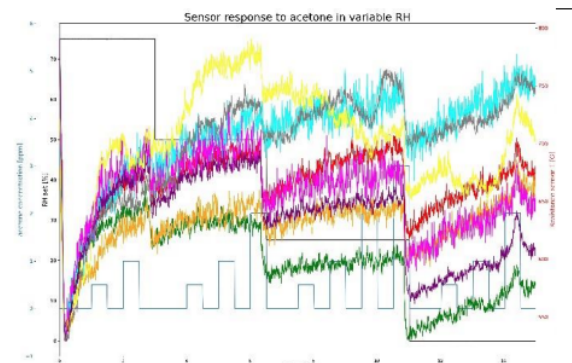


Rys. 2. Zdjęcie komory procesowej z manipulatorem GLAD

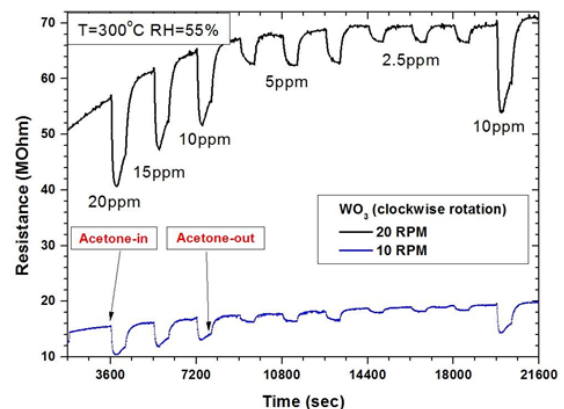
Wyniki

Stabilność parametrów procesu wpływa bezpośrednio na parametry napylnych warstw. Niestabilne warunki podczas procesu GLAD mogą powodować nierównomierne nawarstwianie się materiału, ponieważ najwyższe kolumny rosną kosztem mniejszych elementów, stąd też w trakcie osadzania czujników biomarkerów cukrzycy zastosowano

między innymi sterownik procesu osadzania, który umożliwi kontrolowanie przez operatora wszystkich parametrów podczas osadzania. Przetestowano odczyty o wysokiej precyzji, gdzie błędy względne obliczone przy użyciu parametrów dostarczonych przez producenta wynosiły odpowiednio 1,5% i 1,9% dla kierunku lewego i prawego. Jednak dzięki opracowanej przez nasz zespół formule wartości zostały obniżone odpowiednio do 0,8% i 0,69% [17]. Wyniki odpowiedzi czujników uzyskanych bez optymalizacji procesu pokazano na rysunku 3., gdzie różne kolory odpowiadają wybranym parametrom osadzania, obecnie są przedmiotem zgłoszenia patentowego. celu zobrazowania jak stabilizacja parametrów osadzania wpływa na odpowiedź czujników, na rysunku 4. przedstawiono odpowiedź czujnika na bazie WO_3 , wykonanego w procesie osadzania GLAD ze stabilizacją (kąąt osadzania: 80° wybrany na podstawie wcześniejszych eksperymentów [21] przy 10 i 20 obr./min ze stabilizacją). Czujnik był testowany pod wpływem acetonu o stężeniu 2,5 ppm, 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm i 20 ppm. Podczas pomiarów utrzymywano stałe warunki pomiaru tj. $300^\circ C$ i 55% wilgotności względnej (RH). Co ciekawe, czujnik osadzony na niższych obrotach (10 obr/min) wykazywał niższą rezystancję bazową i dalsze słabsze odpowiedzi w porównaniu z czujnikiem osadzonym na maksymalnych obrotach (20 obr/min). Można to wytłumaczyć efektami wynikającymi z osadzania GLAD, tutaj występują efekty cieniowania. Wyjaśnione wcześniej w [15] Optymalną rotację można oszacować biorąc pod uwagę materiał bazowy (w tym przypadku wolfram osadzony w trybie reaktywnym), wymiary komory, temperaturę osadzania i moc. Ponadto czujniki osadzone bez obracania nie wykazywały odpowiedzi na aceton w wyżej wymienionym zakresie; zakres obejmuje stężenia acetonu w wydychanym przez człowieka powietrzu.



Rys.3. Wyniki pomiaru czujnika gazu na bazie WO_3 osadzonego przy różnych obrotach bez stabilizacji dla różnych stężeń acetonu (kolory odpowiadają różnym konfiguracjom procesu)



Rys.4. Wyniki pomiaru czujnika gazu na bazie WO_3 osadzonego przy różnych obrotach ze stabilizacją, pod wpływem acetonu w zakresie 2,5-20 ppm, w $300^\circ C$ i 55% RH [17] wg licencji CC BY 4.0

Podsumowanie

Zaprezentowano metodę analizy wydychanego powietrza w zastosowaniu do bezinwazyjnej diagnostyki cukrzycy. Przedstawiono opis zastosowanej technologii nanoszenia cienkich warstw tlenkowych użytych jako parametryczne czujniki rezystancyjne w urządzeniu do diagnostyki cukrzycy tzw. Diabetomatu. Dla wybranego czujnika na bazie tlenku wolframu WO₃ przedstawiono wpływ parametrów technologicznych na charakterystyki gazowe tego czujnika. Prowadzone prace są częścią wdrożenia metody i urządzenia do badań medycznych cukrzycy.

Podziękowania

Praca została zrealizowana w ramach projektu „Przenośne urządzenie do wykrywania biomarkerów w wydychanym powietrzu” współfinansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach programu Dostępność plus, umowa nr Rzeczy są dla ludzi/0089/2020.

Autorzy: mgr inż. Dominik Grochala (grochala@agh.edu.pl), mgr inż. Anna Paleczek (paleczek@agh.edu.pl), mgr inż. Jakub Bronicki (bronicki@agh.edu.pl), dr hab. inż. Konstanty Marszałek, prof. AGH (marszale@agh.edu.pl), dr hab. inż. Artur Rydosz, prof. AGH (rydosz@agh.edu.pl).

LITERATURA

- [1] A. Lemanik, "Retinopatia cukrzycowa najczęstsza przyczyna utraty wzroku u osób w wieku produkcyjnym," *Optyka*, 2020.
- [2] Y. Saalberg and M. Wolff, "VOC breath biomarkers in lung cancer," *Clin Chim Acta*, vol. 459, pp. 5–9, Aug. 2016, doi: 10.1016/J.CCA.2016.05.013.
- [3] E. Janssens, J. P. van Meerbeeck, and K. Lamote, "Volatile organic compounds in human matrices as lung cancer biomarkers: a systematic review," *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 153, p. 103037, Sep. 2020, doi: 10.1016/J.CRITREVO.2020.103037.
- [4] A. Amann *et al.*, "The human volatilome: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva," *J Breath Res*, vol. 8, no. 3, Sep. 2014, doi: 10.1088/1752-7155/8/3/034001.
- [5] T. Saidi *et al.*, "Exhaled breath gas sensing using pristine and functionalized WO₃ nanowire sensors enhanced by UV-light irradiation," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 273, pp. 1719–1729, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.SNB.2018.07.098.
- [6] J. E. Chang *et al.*, "Analysis of volatile organic compounds in exhaled breath for lung cancer diagnosis using a sensor system," *Sensors and Actuators, B: Chemical*, vol. 255, pp. 800–807, 2018, doi: 10.1016/J.SNB.2017.08.057.
- [7] L. Fleming, D. Gibson, S. Song, C. Li, and S. Reid, "Reducing N₂O induced cross-talk in a NDIR CO₂ gas sensor for breath analysis using multilayer thin film optical interference coatings," *Surface and Coatings Technology*, vol. 336, pp. 9–16, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.SURFCOAT.2017.09.033.
- [8] R. Kalidoss, S. Umapathy, and Y. Sivalingam, "An investigation of GO-SnO₂-TiO₂ ternary nanocomposite for the detection of acetone in diabetes mellitus patient's breath," *Applied Surface Science*, vol. 449, pp. 677–684, Aug. 2018, doi: 10.1016/J.APSUSC.2017.12.090.
- [9] L. Gao, X. Yang, Y. Shu, X. Chen, and J. Wang, "Ionic liquid-based slab optical waveguide sensor for the detection of ammonia in human breath," *J Colloid Interface Sci*, vol. 512, pp. 819–825, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.JCIS.2017.10.114.
- [10] A. Rydosz, "A Negative Correlation Between Blood Glucose and Acetone Measured in Healthy and Type 1 Diabetes Mellitus Patient Breath," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 9, no. 4, pp. 881–884, Jul. 2015, doi: 10.1177/1932296815572366.
- [11] G. Gregis *et al.*, "Detection of Lung Cancer Bio-markers in Human Breath Using a Micro-fabricated Air Analyzer," *Materials Today: Proceedings*, vol. 2, no. 9, pp. 4664–4670, Jan. 2015, doi: 10.1016/J.MATPR.2015.09.020.
- [12] J. Jagiello, J. Kenvin, A. Celzard, and V. Fierro, "Enhanced resolution of ultra micropore size determination of biochars and activated carbons by dual gas analysis using N₂ and CO₂ with 2D-NLDFT adsorption models," *Carbon N Y*, vol. 144, pp. 206–215, Apr. 2019, doi: 10.1016/J.CARBON.2018.12.028.
- [13] S. J. Kim, S. J. Choi, J. S. Jang, H. J. Cho, and I. D. Kim, "Innovative Nanosensor for Disease Diagnosis," *Accounts of Chemical Research*, vol. 50, no. 7, pp. 1587–1596, Jul. 2017, doi: 10.1021/ACS.ACCOUNTS.7B00047/SUPPL_FILE/AR7B00047_SI_001.PDF.
- [14] A. Rydosz, K. Marszałek, G. Putynkowski, "A Novel Approach for Device Dedicated to Non-Invasive Diabetes Control," *Journal of Diabetes and Treatment*, 2020, doi: 10.29011/2574-7568.001077.
- [15] A. Rydosz, K. Dyndał, W. Andrysiewicz, D. Grochala, and K. Marszałek, "GLAD Magnetron Sputtered Ultra-Thin Copper Oxide Films for Gas-Sensing Application," *Coatings 2020*, Vol. 10, Page 378, vol. 10, no. 4, p. 378, Apr. 2020, doi: 10.3390/COATINGS10040378.
- [16] A. Rydosz, K. Dyndał, K. Kollbek, W. Andrysiewicz, M. Sitarz, and K. Marszałek, "Structure and optical properties of the WO₃ thin films deposited by the GLAD magnetron sputtering technique," *Vacuum*, vol. 177, p. 109378, Jul. 2020, doi: 10.1016/J.VACUUM.2020.109378.
- [17] J. Bronicki, D. Grochala, and A. Rydosz, "Developing GLAD Parameters to Control the Deposition of Nanostructured Thin Film," *Sensors 2022*, Vol. 22, Page 651, vol. 22, no. 2, p. 651, Jan. 2022, doi: 10.3390/S22020651.
- [18] S. D. Han *et al.*, "Versatile approaches to tune a nanocolumnar structure for optimized electrical properties of In₂O₃ based gas sensor," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 248, pp. 894–901, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.SNB.2017.01.108.
- [19] P. Luo, M. Xie, J. Luo, H. Kan, and Q. Wei, "Nitric oxide sensors using nanospiral ZnO thin film deposited by GLAD for application to exhaled human breath," *RSC Advances*, vol. 10, no. 25, pp. 14877–14884, Apr. 2020, doi: 10.1039/D0RA00488J.
- [20] G. Lei *et al.*, "Thin films of tungsten oxide materials for advanced gas sensors," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 341, p. 129996, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.SNB.2021.129996.
- [21] Rydosz, A., "Nanosensors for exhaled breath monitoring as a possible tool for noninvasive diabetes detection," *Nanosensors for Smart Cities*, 2020, pp. 467–481. Elsevier.