

Diss. ETH No. 25872

# **Microdroplet-Based Calibration for Single-Particle ICP-TOFMS: Fundamentals and Applications**

A thesis submitted to attain the degree of

**DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH**

(Dr. sc. ETH Zurich)

Presented by

**LYNDSEY HENDRIKS**

MSc Chemistry, ETH Zurich

Born on 01.06.1990

British citizen

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Detlef Günther

Prof. Dr. Wendelin Stark

Dr. Norbert Jakubowski

Dr. Alexander Gundlach-Graham

2019

# Abstract

In this dissertation, the capabilities offered by Inductively Coupled Plasma Time-of-Flight Mass Spectrometry (ICP-TOFMS) for modern single-particle-ICP-MS (*sp*-ICP-MS) analysis, with microdroplets as a means for NP mass calibration, are discussed. In the first part of this work, the current state-of-the-art in *sp*-ICP-MS for the detection and characterisation of single nanoparticles is reviewed in order to fully understand the objectives that are involved in the analysis of NPs. Successively, before launching straight ahead into the analysis of NPs, a thorough characterisation of the analytical figures of merit of the ICP-TOFMS instrument used throughout this dissertation, is presented. Thanks to its good sensitivity, low detection limits, broad dynamic range, resolving power  $>4000$ , and its simultaneous multi-isotope detection capabilities over the whole  $m/z$  range (14 to 270) at a  $\mu\text{s}$  time resolution, the ICP-TOFMS is well-suited to tackle the special challenges of inorganic NPs characterisation in environmental samples. Then, after assessing the performance of the instrument in conventional operation mode, the instrument is operated in *sp*-ICP-MS mode. NPs introduced into the ICP are vaporized, atomized, and ionized, and each NP produces a burst of ions that is measurable as a signal spike above the baseline. ICP-TOFMS delivers complete elemental mass spectra for individual NPs, which allows for high-throughput, untargeted quantitative analysis of dispersed NPs in natural matrices. In order to assess the size of NPs, first an appropriate mass-sensitivity calibration is required for NP mass determination. Then assuming a spherical shape and the same density as the bulk, a corresponding size can be calculated.

In this work, the use of microdroplet standards for NP mass calibration was investigated. Monodisperse microdroplets were produced by a microdroplet generator and doped with known amounts of the analyte(s) of interest; combined with the ICP-TOFMS, microdroplet signals enable the determination of absolute mass sensitivities ( $\text{counts}\cdot\text{gram}^{-1}$ ) for NP mass calibration. Thanks to the narrow size distribution of the droplets, the time required to undergo complete desolvation, atomization, excitation and ionization is highly reproducible from one

droplet to another, which allowed investigation of particle-plasma interaction. A comparison study of the behaviour of microdroplets and single NPs in the plasma was conducted. This study confirmed that dried residues from microdroplets behave similarly to NPs and that microdroplets may effectively be used as proxy for calibration of mass-limited discrete samples such as NPs. Microdroplet-based calibration was shown to be linear from  $10 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$  to  $1 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  for Au, which corresponds to a NP size range of 20 to 200 nm. This microdroplet calibration strategy was successfully applied to size Ag and Au NPs ranging from 30 to 200 nm.

While sizing of engineered NPs (ENPs) in aqueous media is relatively straightforward by *sp*-ICP-MS, accurate mass determination of NPs in complex media, such as consumer products and natural systems still remains a challenge. Indeed, when NPs are suspended in a complex matrix, matrix effects - which are caused by salt ions in the sample solution - can occur affecting the instrument's sensitivity. Consequently, the use of a dual-sample introduction system with online microdroplet calibration for NP sizing in various matrices was evaluated. Several established types of matrix effects, including acid effects, space-charge effects, and ionisation suppression, were investigated. The applicability of this setup to provide matrix-independent mass quantification of NPs was demonstrated by the analysis of Au NPs in orange juice, milk and sunscreen.

Finally in order to tackle a lingering issue in *sp*-ICP-MS regarding the best strategy to differentiate low count signals produced by NPs from low count signals from dissolved content, the composition of low count signals acquired with ICP-TOFMS fast ADC detection electronics, was investigated. It allowed to gain a deeper insight into the dominating noise source in ICP-TOFMS and thereby enabled the definition of critical values adapted to TOFMS noise for robust NP identification.

## Résumé

Vous avez dit nano? Oui, même si nous n'en sommes qu'à peine conscients, les nanoparticules (NPs) font partie intégrante de notre quotidien. Tandis que certaines existent à l'état naturel depuis toujours, qu'elles soient issues de volcans ou d'incendies, d'autres ont été manufacturées par l'homme avec un but bien précis, celui par exemple d'améliorer les performances (légèreté, solidité, etc.), d'offrir d'attrayantes propriétés antibactériennes ou des filtres UV. Bien que l'infiniment petit recèle de grandes promesses technologiques dans des domaines aussi vastes et divers que l'agroalimentaire, le biomédical ou l'industrie de l'électronique, les NPs sont également susceptibles de causer des effets néfastes sur la santé humaine ainsi que sur l'environnement. En effet, comme le démontrent quelques expériences avec des produits innovants tels que les chlorofluorocarbones (CFCs) ou le dichlorodiphé-nyltrichloroéthane (DDTs), l'utilisation généralisée de certaines avancées technologiques n'est pas toujours sans conséquences. En effet, les CFCs utilisés comme agents réfrigérants ont contribué à l'effet de serre et sont en outre responsables de la dégradation de la couche d'ozone, alors que les DDTs utilisés comme insecticides sont des polluants organiques persistants. La toxicité des NPs est toujours un problème non résolu, et les conséquences d'une application généralisée sont encore inconnues. Aussi, que ce soit pour optimiser des produits contenant des NPs ou pour évaluer les risques potentiels qui peuvent leur être associés, des instruments de pointe ainsi que de nouvelles stratégies analytiques sont nécessaires pour la détection et caractérisation des NPs. De plus, compte tenu du rythme rapide auquel la nanotechnologie se développe, un réel besoin de méthodes analytiques fiables et applicables de manière routinière a récemment motivé une intensification des recherches dans cette direction.

Dans ce contexte, la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) employée en mode "single-particle" (*sp*-ICP-MS) a déjà été reconnue comme étant un outil prometteur pour l'analyse des NPs. Cette technique repose sur l'extrême sensibilité de détection élémentaire de l'ICP-MS et permet d'obtenir plusieurs informations sur les propriétés des NPs (taille, distribution des tailles, concentration en nombre, composition élémentaire, distinction d'éléments dissous

et des constituants nano-particulaires, etc.) qui s'avèrent pertinentes dans le cadre d'études environnementales et toxicologiques, ainsi que dans le domaine réglementaire. Cependant, la vitesse d'analyse des systèmes ICP-MS conventionnels, qui analysent séquentiellement des ions de différentes masses, est un facteur limitant. En effet, le signal d'une NP est d'environ 300  $\mu$ s et pour cette courte durée, les instruments ICP-MS conventionnels tels que les quadrupoles, ne peuvent détecter qu'un isotope à cette échelle temporelle. La détection d'un seul isotope par NP est désavantageuse car c'est l'information combinée de plusieurs éléments – ou isotopes – qui permet de réellement comprendre la composition de la NP, et peut-être son origine. En effet, la détection simultanée de plusieurs éléments permettrait de distinguer les NPs artificielles des NPs naturelles, ces dernières contenant tendanciellement plus d'impuretés.

Aussi, cette thèse met l'accent en particulier sur les détecteurs à temps de vol, couramment appelés TOF – selon l'acronyme de Time of Flight – qui offrent la possibilité unique de mesurer simultanément la présence de la quasi-totalité des éléments du tableau périodique en un scan, et permettent ainsi de déterminer la composition exhaustive d'une NP. La capacité multi-élémentaire et la rapidité d'acquisition des TOFMS permettent également l'élaboration de configurations originales pour l'analyse des NPs.

Précédée tout d'abord d'une courte introduction sur les nanoparticules et leur problématique d'un point de vue analytique, la théorie relative au mode d'opération *sp*-ICP-MS sera ensuite expliquée. Elle sera suivie d'une évaluation complète des capacités et performances analytiques de l'icpTOF, l'instrument employé pour les travaux présentés dans cette dissertation. Puis, l'accent sera mis sur l'étalonnage par microgouttes dopées de solution étalons comme alternative à l'étalonnage classique, qui est basé sur l'analyse de matériaux de référence de taille nano ou d'étalons ioniques. Une étude démontrant un comportement similaire pour les microgouttes à celui des NPs dans le plasma sera présentée. Elle sera suivie d'une application de la méthode d'étalonnage avec des microgouttes à l'analyse de NPs d'or et d'argent. Afin d'étudier des NPS dans des matrices complexes, un dispositif expérimental permettant l'introduction simultanée (via le nébuliseur) de NPs et de microgouttes est évalué dans un second temps. Ce système a pour but de corriger les interférences

liées à la viscosité de la matrice, aux effets d'espace de charge (les ions légers sont plus défocalisés que les ions plus lourds) ou aux changements du degré d'ionisation des éléments (suppression sélective de l'ionisation des analytes comparés aux éléments majeurs qui s'ionisent facilement). L'application de ce dispositif est ensuite évaluée à travers l'analyse des NPs dans des produits de la vie courante, notamment du lait, du jus d'orange et de la crème solaire. Une dernière partie présente l'étude d'une modélisation par Monte Carlo du bruit de fond de l'icpTOF. Cette approche permet le développement de nouveaux calculs de seuils pour l'identification de NPs afin d'améliorer la distinction des signaux. L'ensemble de ces travaux permet donc une meilleure compréhension de l'analyse de NPs par *sp*-ICP-TOFMS, et met ainsi en avant le potentiel de cette méthode pour l'analyse de différents types de NPs, sans être limitée aux NPs d'or et d'argent.