

Photopolymerization of Molecularly Imprinted Polymers and Their Photo-structure in Sensors

Laleh Adlnasab^{*1}, Leila Heidary²

1- Department of Chemistry and Polymer, Chemical and Petrochemical Institute,
Standard Research Institute, P.O. Box: 31745-139, Karaj, Iran

2- Department of Chemistry, Payame Noor University, P.O. Box: 19395-3697,
Tehran, Iran

Received: 1 March 2016, Accepted: 23 October 2016

Abstract

Today biosensors are synthesized in analytical chemistry, which are used for clinical diagnostics, environmental analysis, product monitoring, detection and drug screening. Synthetic biomimetic receptors like molecular imprinting polymer (MIPs) have shown to be a potential alternative to biomolecules as recognition element for biosensing. MIPs are capable of recognizing and binding target molecules with similar specificity and selectivity. One of the main challenges in MIP sensor development is the miniaturization of MIP structures and their interfacing with transducers or with microchips. So, photostructuring is suggested as one of the most suitable methods for patterning MIPs at the micro and nano scale on the transducer surface. In this study, photopolymerization, photopatterning of MIPs and their biosensing applications are described from 1972 up to 2012. Also, some lithography methods are recommended for MIP photostructures. MIP films patterning by the use of optical methods is fairly compared to other structuring approaches such as soft lithography or mechanical microspotting, which is a new method with ability to synthesize nanostructure with high quality, precision and resolution. The contact and proximity printing, projection photolithography, microstereo-lithography, and near-field assisted optical lithography were all successfully combined with MIPs, resulting in specificity and selectivity high-resolution patterns.

Key Words

photopolymerization,
molecularly imprinted polymer,
photostructuring,
lithography,
sensor

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: laleh_adlnasab@standard.ac.ir

پلیمر شدن نوری پلیمرهای نقش بسته مولکولی و نور ساختار آنها برای کاربرد در حسگرها

لاله عدل نسب^{۱*}، لیلا حیدری^۲

۱- کرج، پژوهشگاه استاندارد، پژوهشکده شیمی و پتروشیمی، گروه پژوهشی شیمی و پلیمر،

صندوق پستی: ۳۱۷۴۵-۱۳۹

۲- تهران، دانشگاه پیام نور، گروه شیمی، صندوق پستی: ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷

دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۱۱، پذیرش: ۱۳۹۵/۸/۲

بسیار

فصلنامه علمی- ترویجی

سال هفتم، شماره ۲

صفحه ۱۳۹۶، ۱۰۱-۱۱۲

ISSN: 2252-0449

چکیده



لاله عدل نسب



لیلا حیدری

امروزه زیست حسگرهایی از راه شیمی تجزیه سنتز می شوند که برای تشخیص بالینی، تجزیه و تحلیل های محیطی، نمایش محصول، آشکارسازی یا غربال کردن دارو استفاده می شوند. گیرنده های زیست تقلیدی مصنوعی مانند پلیمرهای نقش بسته مولکولی (MIP) به عنوان جایگزین بالقوه برای شناسایی زیست مولکول ها نشان داده شده اند. MIP ها قابلیت شناسایی و پیوندی مولکول های هدف را با گزینش پذیری و ویژگی مشابه دارند. از چالش های اصلی در توسعه حسگرها، کوچک سازی ساختار و سطح مشترک آنها با مبدل یا ریزتراشه است. در نتیجه ساختار نوری به عنوان یکی از مناسب ترین روش ها برای الگوبرداری MIP ها در مقیاس میکرو و نانو در سطح مبدل پیشنهاد می شود. در این مقاله، پلیمر شدن نوری و الگوبرداری نوری از MIP ها و کاربرد آنها در محیط زیست و زمینه های زیستی از سال ۱۹۷۲ تا سال ۲۰۱۲ بررسی شده است. همچنین، انواع روش های لیتوگرافی برای نور ساختار MIP ها معرفی شده است. الگوبرداری فیلم های MIP با استفاده از روش های نوری در مقایسه با سایر وسایل ساختاری مانند لیتوگرافی نرم یا مکان یابی مکانیکی، روش نسبتا جدید با قابلیت تولید نانوساختارهایی با کیفیت و دقت ابعادی مناسب و وضوح زیاد است. تمام روش های چاپ تماسی، لیتوگرافی نوری پرتوافکنی، لیتوگرافی میکروسه بعدی و لیتوگرافی نوری میدان نزدیک کمکی، در ترکیب با MIP موفق بوده و الگوهایی با وضوح زیاد ویژه و گزینشی به دست می دهند.

واژگان کلیدی

پلیمر شدن نوری،
پلیمر نقش بسته مولکولی،
نور ساختار،
لیتوگرافی،
حسگر

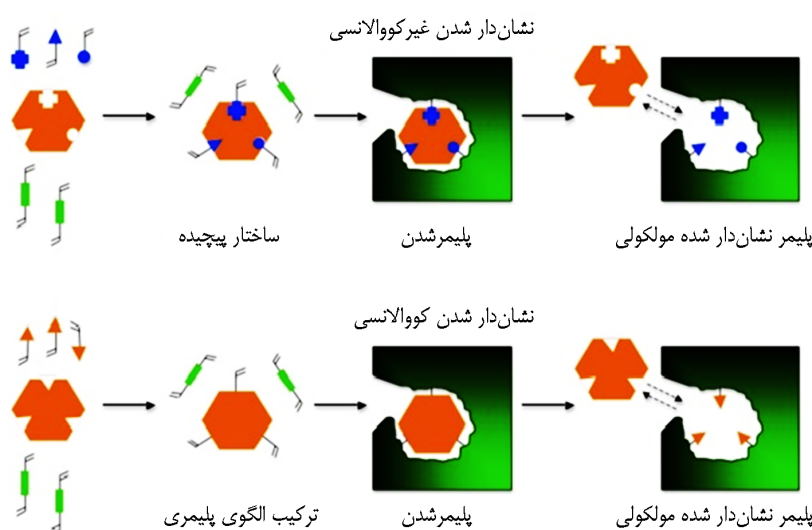
مقدمه

پلیمرهای نقش‌بسته مولکولی از سال ۱۹۷۲ شناخته شده‌اند و از آسان‌ترین راهبردها برای ساخت حسگر و شناسایی گزینشی مولکول‌های هدف هستند. در این فن، ابتدا مولکول هدف و مونومرهای موجود کمپلکس تشکیل می‌دهند. پس از کوپلیمر شدن، گروه‌های عاملی در موقعیت ویژه با پیوند عرضی ایجاد شبکه پلیمری کرده و محکم می‌شوند. سپس، مولکول‌های هدف حذف می‌شوند. این کار به ایجاد حفره‌های خالی در ساختار پلیمر منجر می‌شود که کاملاً در اندازه، شکل و موقعیت گروه‌های شیمیایی مولکول هدف هستند (شکل ۱).

کاربرد MIPها به عنوان حسگرهای زیست تقلیدی

در زیست‌حسگرها یک سیگنال فیزیکی یا شیمیایی برای تشخیص پیوند مولکول هدف به عناصر مشخص، تولید شده که به سیگنال قابل اندازه‌گیری و وابسته به غلظت آنالیت تبدیل می‌شود. زیست‌حسگرها بر مبنای گیرنده‌های زیستی (آنزیم، DNA، پادتن) پایه‌گذاری شده‌اند که در بیشتر موارد در سطح مبدل جمع می‌شوند و به مولکول هدف وابستگی نشان می‌دهند. به دلیل هزینه زیاد تشخیص و پایداری محدود (pH، گرما، قدرت یونی، حلال‌های آلی و سایر افزودنی‌ها) تحلیل نتایج، ذخیره‌سازی و استفاده از آن‌ها محدود است. بنابراین، پژوهشگران برای افزایش پایداری و کم کردن هزینه گیرنده‌های سنتزی زیست‌تقلیدی مانند پلیمرهای نقش‌بسته مولکولی، تلاش می‌کنند که از آن‌ها به عنوان عامل تشخیص در زیست‌حسگرها و زیست‌تراشه‌های جایگزین گیرنده‌های طبیعی استفاده کنند [۱]. MIPها با انواع مختلف مبدل‌ها

ترکیب می‌شوند. حسگرهای الکتروشیمیایی قابلیت تبدیل تفاوت خواص الکتروشیمیایی سامانه را در مجاورت آنالیت، به یک نشانه الکتریکی دارند. حسگرهای صوتی تغییرات سرعت انتشار یا بسامد موج صوتی را به محض پیوند آنالیت تشخیص می‌دهند. حسگرهای گرماسنجی، گرمای آزاد شده در واکنش شیمیایی را اندازه گرفته و مشخص می‌کنند که هر پدیده شامل کدام آنالیت است. همچنین، فن‌های تشخیص نوری مانند فلوئورسان یا لومینسان به همراه MIPها برای کاربردهای حسی استفاده می‌شود. اخیراً حسگرهای نوری بی‌نشان (label-free) ایجاد شده که می‌توانند شناسایی را بدون نیاز به ویژگی‌های خاصی از آنالیت و بدون نیاز به نشان انجام دهند. تغییرات در بسیاری از ویژگی‌های عمومی MIP مانند جذب، انعکاس یا شکست شاخص‌هایی هستند که در تشخیص نوع آنالیت و ارتباط خاصیت آن با نشان خروجی مناسب به کار می‌روند. Wu و همکاران در سال ۲۰۰۸ حسگر نوری بی‌نشان را بر مبنای پلیمرهای نوری نقش‌بسته مولکولی برای تشخیص غلظت‌های بسیار کم علف‌کش آترازین در محلول آبی معرفی کرده‌اند [۲]. جذب آترازین به مواضع اتصال، باعث تغییر در پراش براگ پلیمر با تغییر رنگ می‌شود که با چشم غیرمسلح قابل رویت است. توسعه حسگرهای با حساسیت زیاد بر پایه MIP معمولاً مستلزم وجود اتصال کاملی بین عنصر شناسایی شونده و مبدل است. برای این کار یا باید MIP سطح مبدل را بپوشاند یا در سطح آن درجا پلیمر شود. از مزیت‌های پلیمر شدن نوری تنوع روش‌ها برای کنترل فضایی پلیمر شدن درجاست. به عنوان مثال، می‌توان با کنترل خوب ضخامت فیلم‌های نازک MIPها (کمتر از محدوده نانومتر) و شکل‌شناسی درونی (تخلخل و ویژگی‌های نوری) از



شکل ۱- اصول فرایند نقش‌بسته‌دار شدن مولکولی [۱].

آن‌ها حسگر ساخت [۳].

روش سنتز پلیمرهای نقش بسته مولکولی

ماهیت پیوندهای میان مولکول هدف و مونومرهای شرکت کننده در پلیمر شدن، متفاوت است. دو روش برای سنتز پلیمرهای نقش بسته مولکولی توسعه داده شده است. اولین روش در سال ۱۹۷۲ مطرح شد که شامل جفت شدن کووالانسی مونومرها با مولکول هدف پیش از پلیمر شدن بود. دومین روش، جفت شدن غیر کووالانسی است که در آن مونومرها با مولکولهای هدف، با خودگردایش (self-assembly) کمپلکس تشکیل می‌دهند. گاهی اوقات ترکیب دو روش کووالانسی و غیر کووالانسی می‌تواند استفاده شود. MIPها در کلیه زمینه‌ها مانند استخراج با فاز جامد، کنترل رهایش دارو، جداسازی تمایلی، ایمنی سنجی (immunoassay)، حسگرهای شیمیایی، سنتزهای کاتالیزوری و سایر زمینه‌ها کاربرد دارند [۴].

گروه Shea در سال ۲۰۰۸ ثابت کرده‌اند، نانوذرات MIP قابلیت به هم پیوستن و خنثی کردن پپتید سیتوتوکسیک ملیتین را در جریان خون موش دارند که به عنوان اولین مثال از کاربرد MIPها در محیط زنده است. حسگرهای بر پایه MIP و تراشه‌های زیستی در زمینه‌های تشخیص بالینی، تجزیه و تحلیل غذا، اندازه گیری آلودگی محیطی، نمایش تولید یا سنجش دارو توسعه یافته‌اند.

سنتزها بر اساس سازوکار واکنش می‌تواند به شکل رادیکالی یا یونی (آنیونی و کاتیونی) انجام شود. از میان روش‌های سنتز، روش پلیمر شدن رادیکالی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. تولید بیش از ۵۰٪ از فراورده‌های پلیمری با استفاده از این روش، گواه قوی بر این ادعاست. زیرا، تقریباً تمام مونومرهای دارای پیوند دوگانه کربن-کربن می‌توانند با پلیمر شدن رادیکالی پلیمر شوند. در حالی که فقط تعداد کمی از این مونومرها که گروه‌های استخلافی الکترون دهنده یا الکترون گیرنده دارند، می‌توانند در پلیمر شدن یونی شرکت کنند. همچنین، اگرچه به واسطه کشف و گسترش

پلیمر شدن یونی (آنیونی) بسیاری از مشکلات پلیمر شدن رادیکالی معمولی مرتفع شد، اما کاربرد روش یونی (آنیونی) نیز با مشکلاتی مواجه است. از آن جمله می‌توان به حساسیت شدید به رطوبت، کربن دی‌اکسید و مقدارهای ناچیز ترکیبات اسیدی و بازی در محیط واکنش و محدودیت تعداد مونومرهای اشاره کرد که با این روش پلیمر شدن هستند [۵].

روش‌های متداول پلیمر شدن رادیکالی را می‌توان به دو نوع نورشیمیایی و گرمایی تقسیم کرد. در روش‌های گرمایی، مولکول پایداری در دمای زیاد تجزیه می‌شود که معمولاً تجزیه‌های گرمایی برگشت‌ناپذیرند. از جمله روش‌های عمومی تهیه رادیکال‌های آزاد، روش‌های نورشیمیایی است. تقریباً کلیه ترکیبات آلی گازی به روش نورشیمیایی از مسیر رادیکال‌های آزاد تجزیه می‌شوند. این روش از کاربرد گسترده‌ای برخوردار بوده که در این مقاله پلیمر شدن نوری بررسی شده است.

پلیمر شدن نوری MIPها و پلیمر شدن رادیکال آزاد نورالقایی

همان‌طور که گفته شد، بیشتر MIPها با پلیمر شدن رادیکال آزاد (FRP) تولید می‌شوند. به دلیل داشتن انعطاف‌پذیری زیاد بر حسب شرایط واکنش، FRP می‌تواند به طور نورشیمیایی یا گرمایی آغاز شود، بنابراین می‌تواند در گستره وسیعی از دماها به کار برده شود. MIP می‌تواند در قالب توده یا محلول تشکیل شود و به آب حساس نیست.

FRP فرایند سه مرحله‌ای شامل آغاز، انتشار و پایان به شرح زیر است (جدول ۱):

مرحله آغاز: رادیکال‌های آزاد $R^{\bullet}$ از حالت‌های برانگیخته گونه آغازگر در سامانه پلیمر شدن تولید می‌شوند. افزایش رادیکال‌های آزاد به مونومرهای اولیه، یک رادیکال آغازگر زنجیری مانند معادله ۱ جدول ۱، می‌سازد.

تولید گونه‌های فعال از آغازگر می‌تواند با استفاده از گرما یا

جدول ۱- فرایند پلیمر شدن رادیکال آزاد [۶-۸].

مرحله	واکنش مربوط	محصول ایجاد شده	معادله
آغاز	$R^{\bullet} + M_1 \xrightarrow{k_i} RM_1^{\bullet}$	$RM_1^{\bullet}$	۱
انتشار	$RM_n^{\bullet} + M \xrightarrow{k_p} RM_{n+1}^{\bullet}$	$RM_{n+1}^{\bullet}$	۲
پایان	$R_1M_n^{\bullet} + R_2M_m^{\bullet} \xrightarrow{k_{tb,c}} R_1M_{n+m}R_2$	$R_1M_{n+m}R_2$	۳
	$R_1M_n^{\bullet} + R_2M_m^{\bullet} \xrightarrow{k_{tb,d}} R_1M_n + R_2M_m$	$R_1M_n + R_2M_m$	۴

واکنش و راهبرد آغاز بستگی دارد که باید برای هر MIP بهینه‌سازی شوند. انواع آغاز گرمایی، الکتروشیمیایی، ریزموج یا القای نوری برای ساختن MIPها به کار برده شده‌اند. پلیمر شدن نوری سرعت‌های آغاز بسیار بیشتری در مقایسه با سایر انواع پلیمر شدن نشان می‌دهد که می‌تواند در دمای محیط و کمتر از آن به کار برده شود. ساخت MIP با L-فنیل‌آلانین آنیلید با استفاده از AIBN به عنوان آغازگر گرمایی در 60°C و به عنوان آغازگر نوری در 0°C برای کاربردهای کروماتوگرافی مایع کارآمد گزارش شده است [۹]. انانتیومرهای فنیل‌آلانین آنیلید با پلیمر شدن گرمایی جداسازی بهتری داشته‌اند. افزایش دما در پلیمر شدن گرمایی، انرژی جنبشی کمپلکس مولکول هدف و مونومرها را افزایش می‌دهد که به تبع آن تعادل به سمت گونه‌های کمپلکس نشده هدایت می‌شود. مزیت مشخص پلیمر شدن نوری این است که تقریباً همه شکل‌های فیزیکی MIP (یک‌پارچه، نانوذرات، فیلم‌های باریک مجزا، مواد نانوساختار و غیره) همراه با گستره وسیعی از آغازگرهای نوری تجاری در دسترس، روش متنوعی را ایجاد می‌کند. البته محدودیت‌های پلیمر شدن آغاز نوری، عمق نفوذ کم نور در مواد مات یا نفوذناپذیر است که این روش برای سنتز مونولیت‌های بزرگ‌تر، چندان مناسب نیست و می‌تواند برای مواد ناهمگن بهبود یابد. به عنوان مثال، اگر شدت نور درون مواد کم باشد، سرعت پلیمر شدن آهسته‌تر می‌شود. همچنین با هم‌زدن مناسب، آغازگر نوری می‌تواند برای رقیق کردن محلول‌ها و شتاب‌دهی به پلیمر شدن امولسیون استفاده شود. موضوع اصلی دیگر پلیمر شدن نوری MIP، به حساسیت مولکول هدف به نور و به‌ویژه نور UV مربوط است. اخیراً دو مثال از آغازگرهای نوری از نور مرئی برای ترکیبات MIPها و پلیمرهای مشابه وینیل ارائه شده است.

ساختار نوری پلیمرهای نقش‌بسته مولکولی

برای توسعه حسگرها و تراشه‌های زیستی براساس MIP به عنوان عنصر شناسایی، پلیمر با رابطی به پایه دارای شکل الگو متصل می‌شود تا تفکیک بین مقدار میکرومتر و ده‌ها نانومتر ایجاد کند. برای دست‌یافتن به ساختار نرم ماده در مقیاس میکرو، روش‌های متفاوتی استفاده می‌شود که در دو گروه فن‌های تماسی و غیرتماسی طبقه‌بندی می‌شوند. Uzun و همکاران ساخت ریزساختارهای MIP را با میکرونقش‌بست‌ها در لوله‌های موئین (MIMIC) گزارش کردند. آن‌ها توانستند میکرومونولیت نقش‌بست‌دار شده $4.2\text{-}\mu\text{m}$ دی‌کلروفلوئوکسی استیک اسید را با ابعاد $20\text{ }\mu\text{m}$ در $20\text{ }\mu\text{m}$ طراحی کنند [۱۰]. اخیراً روش فن تماسی

نور به عنوان منبع انرژی انجام گیرد. برای ساخت پلیمر، آغازگر نوری معمول‌تر است که پلیمر شدن با آغاز نوری نیز نامیده می‌شود. در ارتباط با تولید رادیکال‌های فعال دو نوع آغازگر نوری قابل تشخیص است. با تفکیک آغازگرهای نوری نوع ۱، دو رادیکال آزاد از شکستن پیوند جورکافتی ایجاد می‌شوند. مثال‌هایی از آغازگرهای نوع ۱، استوفنون، دی‌آزو یا مولکول‌های با پایه بنزوین اتر هستند که نور را در ناحیه UV و مشتقات آسیل فسفین اکسید که نور را در ناحیه مرئی جذب می‌کنند [۶]. در آغازگرهای نوع ۲ الکترون-پروتون هیدروژن به طور مستقیم بین آغازگر نوری (یا حسگر نوری) و کمک‌آغازگر منتقل می‌شود که رادیکال‌های ابتدایی را تولید می‌کند. بنزوفنون، تیوگزانتون یا آنتراکینون از حسگرهای نوری نوع ۲ بوده که جاذب نور در ناحیه UV هستند. تعدادی از آغازگرهای نوری نوع ۲ جاذب نور عبارت از کامفورکینون (حساس به نور آبی)، esinY (جاذب نور سبز) یا متیلن بلو (جاذب نور قرمز) هستند [۷].

مرحله انتشار: در این مرحله، رادیکال‌های آغاز زنجیر $\text{RM}_1^{\bullet}$ تشکیل می‌شوند. پلیمر با افزایش پی‌درپی مونومر به رادیکال‌های حدواسط ساخته می‌شود که در زمان بسیار کوتاهی درشت‌مولکول‌های با وزن مولکولی زیاد تشکیل می‌شوند (معادله ۲، جدول ۱). غلظت مونومرها طی زمان در مخلوط واکنش کاهش یافته و تعداد و اندازه درشت‌مولکول‌ها افزایش می‌یابد.

مرحله پایانی: در بعضی از نقاط واکنش رشد درشت‌مولکول‌ها متوقف می‌شود و پلیمر شدن خاتمه می‌یابد. ختم دومولکولی معمولاً در شروع واکنش و زمانی اتفاق می‌افتد که گرانروی محلول حاصل کم است. این موضوع با شدت زیاد نور یا غلظت زیاد آغازگر نوری تشدید می‌شود. همچنین، می‌تواند به جفت‌شدن رادیکالی (معادله ۳، جدول ۱) یا تسهیم نامتناسب (معادله ۴، جدول ۱) منجر شود.

مسیر پایانی مهم دیگر، نقش بازدارندگی اکسیژن در FRP است. اکسیژن برای مصرف قوی رادیکال‌های آزاد و تولید رادیکال‌های پروکسیدی لازم است که قابلیت پلیمر شدن بیشتری ندارند. در پلیمر شدن نوری کنترل شده، وجود بازدارنده‌ها راه مؤثری برای محدود کردن حجم پلیمر بوده و برای حصول تفکیک یا وضوح در مقیاس میکرو یا نانو کاملاً مفید است. به علت واکنش‌های پایانی برگشت‌ناپذیر و انتقال اتم‌ها در FRP، کنترل اندازه معماری و تعداد درشت‌مولکول‌های سنتز شده امکان‌پذیر نیست [۸]. به دلیل پیچیدگی فرمول‌بندی MIP، موفقیت در سنتز به ترکیب ذرات و پارامترهای پلیمر شدن، از جمله نوع پلیمر شدن، سرعت رشد، زمان



شکل ۲- تصویر فلئوئورسان نقاط پلیمر شده و خطوط کشیده شده روی شبکه سیلیکون با قلم نانو به همراه مخلوط نقش بسته دار شده شامل الگوی فلئوئورسان [۱۱].

(لیتوگرافی نرم) برای طراحی فیلم های MIP در مقیاس نانو استفاده شده است. بدین منظور، آرایه هایی از خطوط روی بستر سیلیکون با قابلیت ایجاد پیوند ویژه با مشتقات آمینو اسید فلئوئورسانی دنسیل-L- فنیل تولید شده است. متأسفانه لیتوگرافی نرم که نقش الاستومری PDMS با ساختارهای جانشینی طراحی شده روی سطح را ضروری می سازد، ممکن است با تعدادی از مخلوط های تشکیل شده جدید از MIP ناسازگار باشد. وجود حلال های آلی می تواند نقش بسته PDMS را متورم کند یا به آن آسیب برساند. همچنین، گرانیروی محلول را کاهش می دهد که فرایند لیتوگرافی نرم سخت تر انجام می شود [۱۱]. فن های مکانیکی لکه گذاری میکرو نیز با نوشتن آرایه های MIP روی سطح استفاده می شوند که این روش زمانبر است. شکل ۲، MIP میکروسکوپی را متشکل از نقاط و خطوط، با استفاده از نانوقلم عملگر AFM نشان می دهد. از نظر MIP، درجه های بیشتر پیوندهای عرضی MIP برای نگهداری کل مواضع پیوندی در شبکه پلیمری لازم است.

وجود منفذ و خلل و فرج در شبکه پلیمری برای تولید مواضع پیوند و تسهیل انتقال جرم ضروری است. اگرچه پلیمر شدن نوری سریع اغلب با جداسازی فاز بین حلال و زنجیر پلیمری حاصل، از تشکیل منفذها جلوگیری می کند. همچنین، مونومرهای وینیلی و حلال های آلی که به عنوان پیش ساز (progen) برای سنتز MIP استفاده می شوند، به ایجاد مخلوط پیش پلیمر شدن با گرانیروی

کم منجر می شوند. در حالی که برای ساختار نوری، محلول های با گرانیروی کم، سخت تر روی سطح تراشه ته نشین می شوند [۱۲]. بنابراین، تعداد کمی از مقالات علمی در زمینه الگوبرداری نوری MIP ها با فن های استاندارد گزارش شده است. در ادامه به برخی مثال ها از مهندسی حسگرهای زیستی MIP با روش های الگوبرداری نوری جدید اشاره می شود.

لیتوگرافی

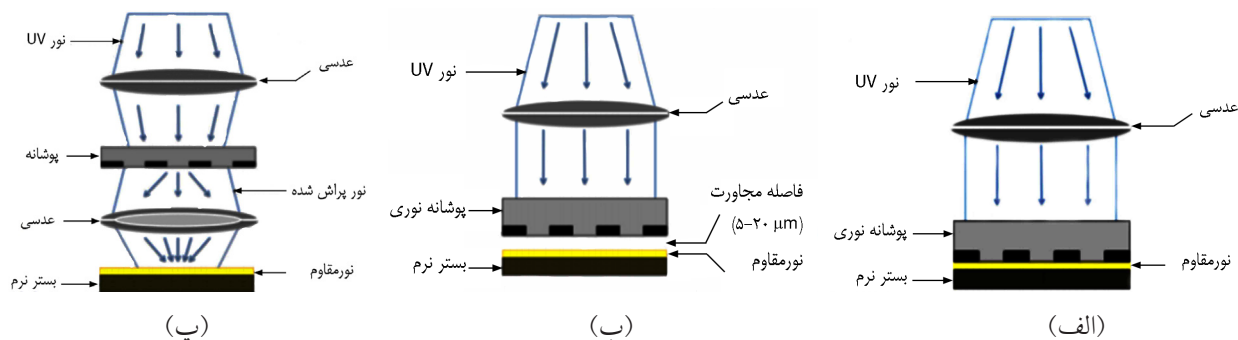
لیتوگرافی واژه یونانی است که از دو قسمت لیتوس (Lithos) به معنای سنگ و گرافی (Graphia) به معنای نوشتن و حکاکی کردن، تشکیل شده است. این روش شامل تشکیل طرح لیتوگرافی از الگوی روی ماده الکترونیک و انتقال آن طرح به ماده دیگری برای تولید ابزار الکترونیکی یا نوری است. در طول زمان با پیشرفت ابزارها و ظهور فناوری های جدید، این فن به شکل روش های بسیار پیچیده و دقیق تحت عنوان نانولیتوگرافی، برای معماری در ابعاد مولکولی و نانو توسعه یافته اند. به طوری که برای ساخت مدارهای مجتمع، ابزارهای ذخیره اطلاعات، حسگرهای کوچک شده، سامانه های میکروالکترومکانیک (MEMS) و نانوالکترومکانیک (NEMS) تراشه های زیستی استفاده می شود [۱۳]. فن های لیتوگرافی براساس ابزار مورد نیاز، فنون انتقال تصویر و الگو گذاری به دو روش تقسیم می شوند که شامل نوشتن یا حکاکی مستقیم و انتقال طرح با استفاده از پوشانه (mask) نوری با روش های متداول تابش و غیره است (جدول ۲).

روش های لیتوگرافی مستقیم (بدون پوشانه)

در لیتوگرافی مستقیم (بدون پوشانه) عامل محرک به طور مستقیم به سطح می تابد و نیازی به پوشانه نیست. دقت این روش به تمرکز و شعاع باریکه تابش یا ذره محرک وابسته است. روش حکاکی ردیفی، مانند لیتوگرافی کاونده پویشی، امکان تولید الگوهای دلخواه را با تفکیک زیاد و ثبت دقیق فراهم می کند، ولی بازده و خروجی محدودی دارد. لیتوگرافی کاونده پویشی (SPL)

جدول ۲- فنون لیتوگرافی و انواع آن [۱۳].

فنون	انواع روش ها
لیتوگرافی مستقیم (بدون پوشانه)	لیتوگرافی کاونده روبشی
لیتوگرافی غیرمستقیم یا پوشانه لیتوگرافی (لیتوگرافی نوری)	الف- لیتوگرافی نوری مجاورتی یا ارتباطی ب- لیتوگرافی نوری پرتوافکنی



شکل ۳- نمای قیاسی از: (الف) لیتوگرافی تماسی، (ب) لیتوگرافی مجاورتی و (پ) لیتوگرافی نوری پرتوافکنی [۱۵].

لیتوگرافی نوری تماسی یا ارتباطی

لیتوگرافی نوری تماسی، اولین فن لیتوگرافی نوری تجاری در دسترس بوده که در سال ۱۹۶۴ معرفی شده است (شکل ۳). بستر نورمقاوم برای تماس با یک پوشانه نوری دارای الگو، طراحی شده است. این پوشانه نوری از دو سطح مات تشکیل شده که نور برخوردی را به سطوح انتقالی قطع می‌کند. البته ایجاد تماس پایدار و محدود میان پوشانه نوری بزرگ و نورمقاوم همیشه مشکل بوده و می‌تواند موجب نقص‌هایی در نورمقاوم و آلودگی پوشانه شود. یک پیشنهاد، نگاه داشتن فاصله کوچکی میان پوشانه و بستر است. این روش، چاپ تماسی نامیده می‌شود که کاهش وضوح را با افزایش فاصله ارائه می‌دهد. معادله ۵، بیشینه وضوح الگوی نظری به دست آمده با فناوری چاپ تماسی را نشان می‌دهد. در این معادله، b نیمه عمر الگو، λ طول موج نور برخوردی، s فاصله بین پوشانه نوری و نورمقاوم و e ضخامت نورمقاوم است:

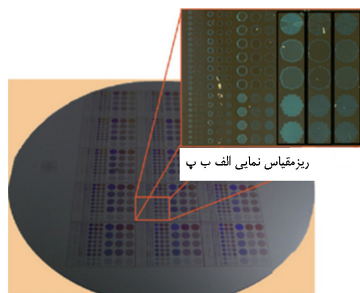
$$2b_{\min} = 3\sqrt{\lambda\left(s + \frac{1}{2}e\right)} \quad (5)$$

در سال ۲۰۰۴، لیتوگرافی نوری با MIP با وضوح حدود $50 \mu\text{m}$

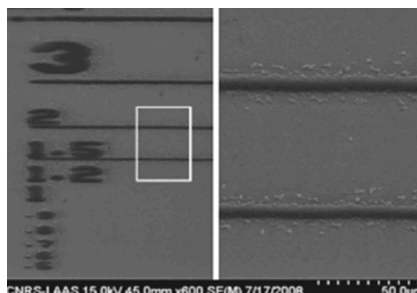
به فن‌های بر پایه میکروسکوپی کاونده پوششی (SPM) گفته می‌شود که طرح را روی زیرلایه با استفاده از روش‌های مختلف مانند خراش، نوشتن و تابش ایجاد می‌کنند. این فنون شامل میکروسکوپی نیروی اتمی (AFM)، میکروسکوپی تونلی پوششی (STM) و میکروسکوپی نوری پوششی میدان نزدیک (SNOM) هستند. ساختار حاصل از این دست‌کاری (manipulation) دارای ابعادی بین $10 \text{ nm} - 100 \text{ nm}$ است. نکته مهم این است که انتقالات انجام شده با روش‌های لیتوگرافی سبب افزایش دما تا بیش از 100°C می‌شود که مواد زیستی در این دما غیرفعال می‌شوند. فن‌های SPL به چنین دمایی نیاز ندارند و از این رو برای دست‌کاری مواد زیستی و نرم مناسب هستند [۱۴].

لیتوگرافی پوشانه‌ای

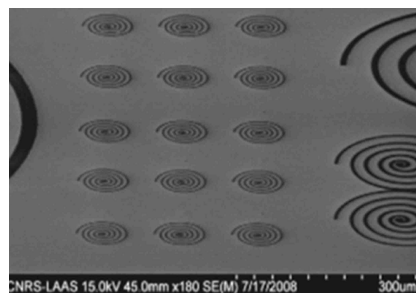
این نوع لیتوگرافی (لیتوگرافی نوری) روشی نوری برای ایجاد الگوی شبکه‌ای در شش دهه اخیر است. در سال ۱۹۷۰، لیتوگرافی نوری قابلیت تولید ساختارهایی با پهنای خطی $10 \mu\text{m}$ را داشت. ولی امروزه، فناوری لیزر با نور UV عمیق، اجازه تولید اندازه‌های کوچک‌تر از 32 nm را می‌دهد [۱۵].



(پ)

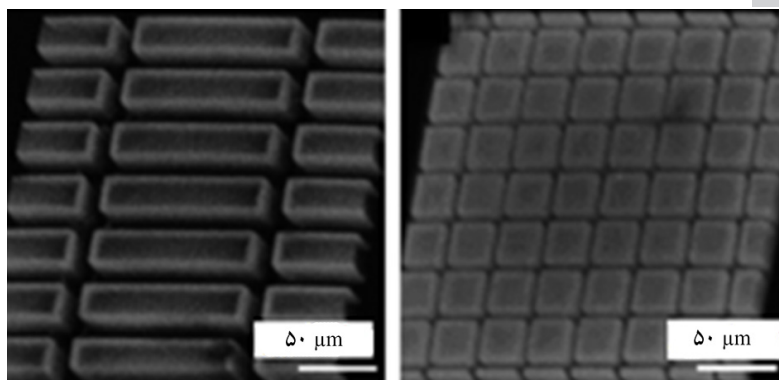


(ب)



(الف)

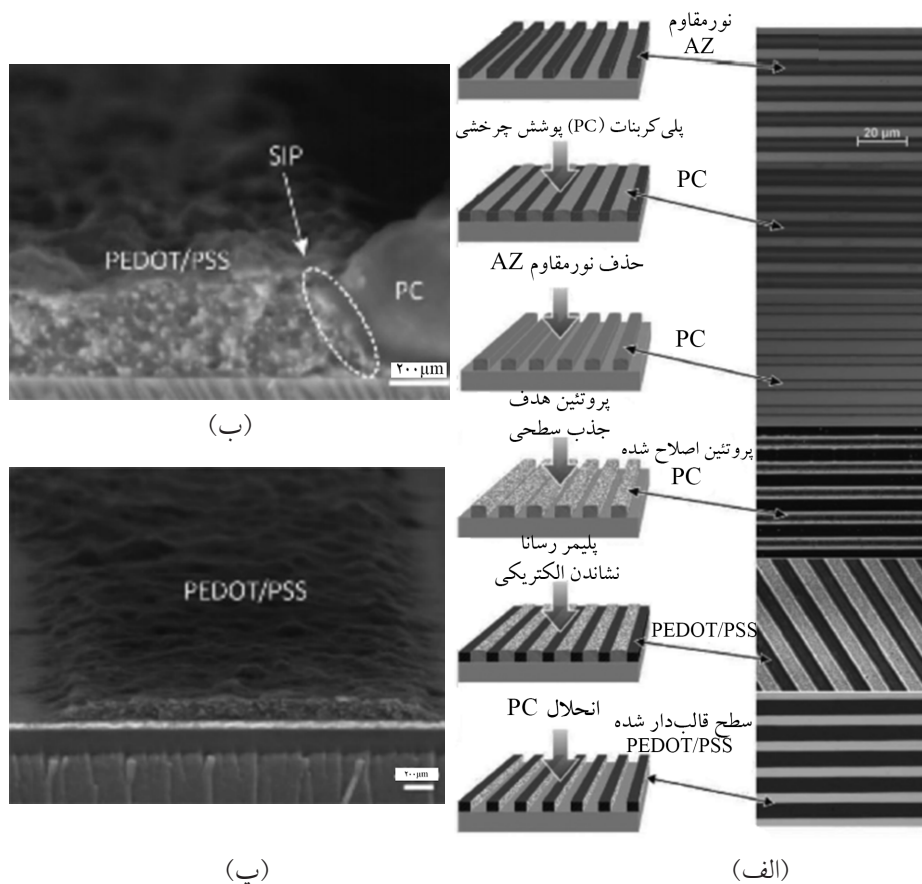
شکل ۴- نمونه الگوهای پلیمرهای نقش بسته مولکولی به دست آمده با لیتوگرافی نوری: (الف) MIP نقش بسته دار شده با phe-L-dansyl، (ب) MIP نقش بسته دار شده با phe-L-Boc و (پ) پلیمر کنترل شده غیرنقش بسته دار [۱۶].



شکل ۵- طرح سه بعدی ریزالگوی آرایه مستطیل شکل شبکه پلیمری شناسایی شده زیست تقلیدی که با استفاده از میکروسکوپ هم کانون به دست آمده است [۱۷].

آمده است. تصاویر SEM (شکل های ۴ الف تا پ) ماتریس مارپیچی و ویژگی های خطی استفاده شده برای تعیین حداکثر وضوح قابل دستیابی را ارائه می کنند (اعداد عرض از خط را نشان می دهند) (شکل ۴-پ). ۴ in لایه سیلیکونی با MIP تسهیم شده است.

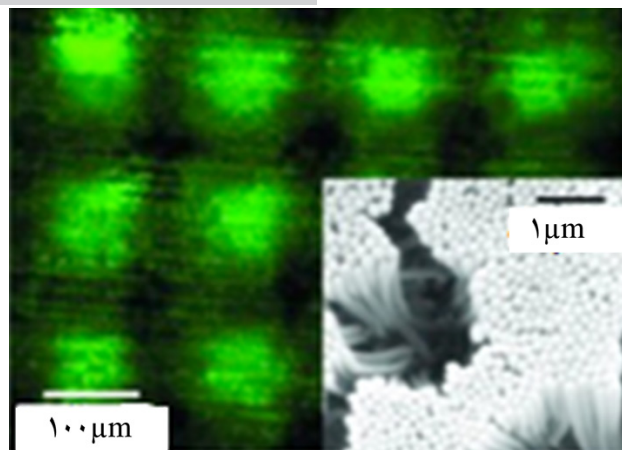
برای ساخت حسگرهای ولتاژمتری برای Albuterol ارائه شده است. گروه دیگری، مخلوط های جدید MIP برپایه مونومرهای مرسوم را توسعه دادند که الگوبرداری بسیار کارآمد و تکرارپذیری بوده و ترکیب های مختلف می توانند با وضوح ۱ μm شناسایی شوند. در شکل ۴ نمونه الگوهای MIP به دست آمده با لیتوگرافی نوری



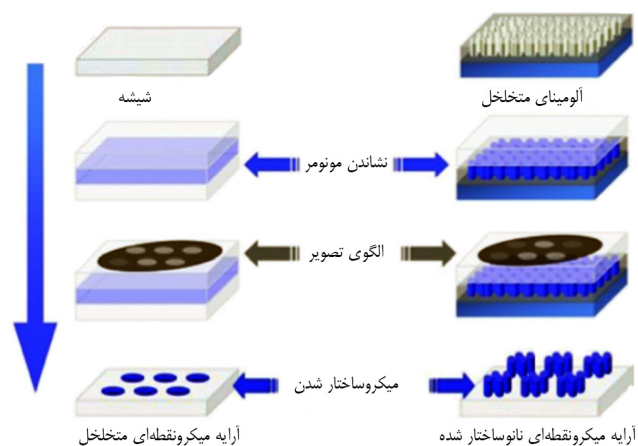
(پ)

(الف)

شکل ۶- (الف) نمایی از روش نشان دار شدن سطح برای میکرونوارهای پلیمرهای نقش بسته مولکولی سنتزی رزونانس سطحی پلاسما روی تراشه های عریان طلا با دستگاه لیتوگرافی نوری. نمای عرضی از تصاویر میکروسکوپ الکترون پوششی روی (ب) نوارهای پلی کربنات و پلی (۴،۳-اتیلن دی اکسی تیوفن)-پلی استیرن سولفونات (PEDOT/PSS) و (پ) سطح نقش بسته دار شده (PEDOT/PSS) [۱۸].



(ب)



(الف)

شکل ۷- (الف) نمایی از ریزنواحی پلیمرهای نقش بسته مولکولی الگوبرداری شده با ترکیب نانو نقش بستی و طرح نورلیتوگرافی و (ب) تصویر میکروسکوپ فلئورسان از ریزنواحی نشان دار شده پلیمرهای نقش بسته مولکولی نانوساختار با فلئورسین با طرح لیتوگرافی [۱۹].

ارائه شد. نورمقاوم MIP، مخلوط استاندارد از مونومرها بر پایه وینیل و آرایه‌های نقطه‌ای با پوشاندن مخلوط و پرتوافکنی الگو روی بستر مسطح، با استفاده از میکروسکوپ با بزرگ‌نمایی ۱۰ و اندازه نهایی ۰/۵ mm روی پوشش و اندازه‌های نقطه ۷۰ μm به دست آمده بود (شکل ۷) اگرچه ساختارهای بسیار ریزتر هم ممکن است [۱۹].

پلیمر شدن پرتو لیزر متمرکز شده

برای برخی از حسگرها، تولید کنترل شده میکروساختار سه‌بعدی MIP لازم است. این نوع پلیمر شدن شامل روش‌هایی مانند میکرولیتوگرافی سه‌بعدی (microstereolithography)، تداخل سنجی دوبعدی و سه‌بعدی و لیتوگرافی چند فوتونی می‌شود. در میکرولیتوگرافی سه‌بعدی، تصویر سه‌بعدی مدل با طراحی نرم‌افزار درون مجموعه‌ای از لایه‌های دوبعدی با ضخامت یکسان قرار می‌گیرد. پرتو متمرکز شده پوششی فرابنفش با مخلوط مونومرها جذب می‌شود که حرکت هماهنگ در صفحه x-y قابلیت پلیمر کردن نوری لایه پلیمر دوبعدی را دارد. همان‌طور که در شکل ۸-الف نشان داده شده است، حرکت انتقالی در طول محور z اجازه می‌دهد تا لایه بعدی مونومر روی لایه قبلی پلیمر شود. سرانجام ساختار سه‌بعدی پیچیده پلیمر با روش لایه‌به‌لایه سنتز می‌شود. شکل ۸-ج الگوهای وافل (waffle) سه‌بعدی نقش بسته دار شده با اتیل آدنین سنتز شده با میکرولیتوگرافی سه‌بعدی را نشان می‌دهد. پلیمر شدن با پرتو لیزر متمرکز شده در بسامد کم پرتو زیرقرمز در طول موج ۱۰/۶ μm انجام شده که پلیمر شدن به شکل گرمایی آغاز

لیتوگرافی نوری قابل کاربرد برای ماتریس ژل پلیمر به کار رفته که کوپلیمر جدید شامل پلی اتیلن گلیکول دی متاکریلات و آکریل آمید با مولکول هدف D-glucose نقش بسته دار شده است (شکل ۵). از سال ۲۰۱۱ امکان نقش بسته دار شدن، فقط برای مولکول‌های کوچک نبوده و پروتئین‌ها نیز در لایه‌های پلیمری ساختار نوری می‌توانند قرار گیرند (شکل ۶) [۱۸].

لیتوگرافی نوری پرتوافکنی

مشکلات مکانیکی در لیتوگرافی نوری مجاورتی باعث توسعه لیتوگرافی نوری پرتوافکنی در هشت دوره اخیر شد. نورمقاوم و پوشش در فاصله‌ای از یکدیگر قرار گرفته و سامانه نوری بین آن‌ها برای متمرکز شدن تصویر از پوشانه به نورمقاوم نصب می‌شود. بدین ترتیب، که الگوبرداری با وضوح خوب بدون آسیب رسانی به نورمقاوم امکان پذیر می‌شود. برای چاپ مجاورتی پراش نور از لبه‌های سطح مات پوشش، وضوح الگو را کم می‌کند. زمانی که برای متمرکز کردن تصویر، از پوشش به سمت پایه از عدسی‌ها استفاده می‌شود، روزنه رقمی مهم است. روزنه رقمی بزرگ‌تر، وضوح بهتر الگو را سبب می‌شود. حداقل جداسازی بین دو تصویر در معادله زیر مشخص می‌شود که λ طول موج و N.A روزنه رقمی است:

$$L_{\min} = \frac{0.61\lambda}{N.A} \quad (6)$$

در سال ۲۰۱۱ الگوبرداری MIP با استفاده از چاپ پرتوافکنی



لیتوگرافی کمکی میدان نزدیک نوری

می‌شود. تمرکز لیزر زیرقرمز روی مخلوط تشکیل شده می‌تواند مونومرها را گرم کرده و نقاط ریز را با حدود ضخامت $70 \mu\text{m}$ پلیمر کند [۲۰].



شکل ۹- (الف) تنظیم آزمایشگاهی استفاده شده برای پلیمرشدن نوری با امواج محوشونده و پیمایش میکروسکوپ نیروی اتمی سطح: (ب) فیلم‌های پلیمری الگودار یک‌بعدی با استفاده از تابش امواج محوشونده (۱۶۰ nm) و (پ) الگودار شده [۲۰].

فقط چند ده نانومتر است.

نتیجه گیری

در این مقاله، پلیمر شدن نوری و نور ساختار پلیمرهای نقش بسته مولکولی برای توسعه ریز تراشه ها و ریز حسگرها بررسی شده است. در مقایسه با سایر حالت های آغاز، واکنش های آغاز نوری به طور ویژه برای نقش بست غیر کووالانسی پلیمرهای سنتزی به کار می روند که پلیمر شدن در دمای کم و با بازده نقش بستی بهتر انجام می گیرد. الگوبرداری فیلم های MIP با استفاده از روش های نوری در مقایسه با سایر وسایل ساختاری، مانند لیتوگرافی نرم یا مکان یابی مکانیکی، روش به نسبت جدید با قابلیت تولید نانو ساختارهایی با کیفیت، دقت و وضوح زیاد است. تمام روش های چاپ تماسی، لیتوگرافی نوری پرتوافکنی، لیتوگرافی میکروسه بعدی و میدان نزدیک کمکی لیتوگرافی نوری، در ترکیب با MIP موفق بوده و الگوهای با وضوح زیاد ویژه و گزینشی به دست می دهند. پژوهشگران در تلاش اند تا بتوانند از این فنون در تولید انبوه ابزارهای الکترونیک با کیفیت استفاده کنند.

مراجع

1. He H., Zhou L., Yi W., Li Ch., Yao J., Zhang W., Zhang Q., Li M., Li H., and Dong W., Detection of Trace Microcystin-LR on a 20 MHz QCM Sensor Coated with in Situ Self-Assembled MIPs, *Talanta*, **131**, 8-13, 2015.
2. Wu Z., Tao C., Lin C., Shen D., and Li G., Label-Free Colorimetric Detection of Trace Atrazine in Aqueous Solution by Using Molecularly Imprinted Photonic Polymers, *Chem. Eur. J.*, **14**, 11358-11368, 2008.
3. Linares A.V., Vandeveld F., Belmont A.S., Pantigny J., and Haupt K., Polymer Films Composed of Surface-Bound Nanofilaments with a High Aspect Ratio, Molecularly Imprinted with Small Molecules and Proteins, *Adv. Mater.*, **19**, 1299-1303, 2009.
4. Jha Sunil K., and Hayashi K., Polyacrylic Acid Polymer and Aldehydes Template Molecule based MIPs Coated QCM Sensors for Detection of Pattern Aldehydes in Body Odor, *Sensor Actuat. B: Chem.*, **206**, 471-487, 2015.
5. Cunningham M.F., Controlled/Living Radical Polymerization in Aqueous Dispersed Systems, *Prog. Polym. Sci.*, **33**, 365-398, 2008.
6. Odian G., *Principles of Polymerization*, John Wiley and Sons, New York, 4th ed., Ch. 3, 198-330, 2004.
7. Jha Sunil K. and Hayashi K., A Quick Responding Quartz Crystal Microbalance Sensor Array Based on Molecular Imprinted Polyacrylic Acids Coating for Selective Identification of Aldehydes in Body Odor, *Talanta*, **134**, 105-119, 2015.
8. Deeb C., Ecoffet C., Bachelot R., Plain J., Bouhelier A., and Soppera O., Plasmon-based Free-Radical Photopolymerization: Effect of Diffusion on Nanolithography Processes, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 10535-10542, 2011.
9. EL-Sharif Hazim F., Aizawa H., and Reddy Subrayal M., Spectroscopic and Quartz Crystal Microbalance (QCM) Characterisation of Protein-based MIPs, *Sensor Actuat. B-Chem.*, **206**, 239-245, 2015.

10. Uzun L. and Turner Anthony P.F., Molecularly-Imprinted Polymer Sensors: Realising Their Potential, *Biosens. Bioelectron.*, **76**, 131-144, 2016.
11. Barrios C.A., Zhenhe C., Navarro-Villoslada F., Lopez-Romero D., and Moreno Bondi M.C., Molecularly Imprinted Polymer Diffraction Grating as Label-free Optical Bio(Mimetic) Sensor, *Biosens. Bioelectron.*, **26**, 2801-2804, 2011.
12. Soppera O., Jradi S., and Lounnot D.J., Photopolymerization with Micro Scale Resolution: Influence of the Physico-Chemical and Photonic Parameters, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.*, **46**, 3783-3794, 2008.
13. De Middeleer G., Dubruel P., and De Saeger S., Characterization of MIP and MIP Functionalized Surfaces: Current State-of-the-Art, *Trac-Trend. Anal. Chem.*, **76**, 71-85, 2016.
14. Kyzas G.Z., Bikiaris D.N., and Lazaridis N.K., Selective Separation of Basic and Reactive Dyes by Molecularly Imprinted Polymers (MIPs), *Chem. Eng. J.*, **149**, 263-272, 2009.
15. Yang Y., Yi Ch., Luo J., Liu R., Liu J., Jiang J., and Liu X., Glucose Sensors Based on Electrode Position of Molecularly Imprinted Polymeric Micelles: A Novel Strategy for MIP Sensors, *Biosens. Bioelectron.*, **26**, 2607-2612, 2011.
16. *Molecularly Imprinted Sensors*, Piletsky S., Piletsky S., and Chianella I. (Eds.), Elsevier, Ch. 14, 339-354, 2012.
17. Huang H.C., Lin C.I., Joseph A.K., and Lee Y.D., Photo-lithographically Impregnated and Molecularly Imprinted Polymer Thin Film for Biosensor Applications, *J. Chromatogr. A*, **1027**, 263-268, 2004.
18. Lautner G., Kaev J., Reut J., Oepik A., Rappich J., Syritski V., and Gyurcsanyi R.E., Selective Artificial Receptors based on Micropatterned Surface-Imprinted Polymers for Lable Free Detection of Proteins by SPR Imaging, *Adv. Funct. Mater.*, **21**, 591-597, 2011.
19. Linares A.V., Falcimaigne Cordin A., Gheber L.A., and Haupt K., Patterning Nanostructured, Synthetic, Polymeric Receptors by Simultaneous Projection Photolithography, Nanomolding, and Molecular Imprinting, *Small*, **7**, 2318-2325, 2011.
20. Reimhult K., Yoshimatsu K., Risveden K., Chen S., Ye L., and Krozer A., Characterization of QCM Sensor Surfaces Coated with Molecularly Imprinted Nanoparticles, *Biosens. Bioelectron.*, **23**, 1908-1914, 2008.
21. Ton X.A., Acha V., Bonomi P., Sum Bui B.T., and Haupt K., A Disposable Evanescent Wave Fiber Optic Sensor Coated with a Molecularly Imprinted Polymer as a Selective Fluorescence Probe, *Biosens. Bioelectron.*, **64**, 359-366, 2015.