

# Herstellung von komplexen polymeren Mikro- und Nanostrukturen: Lithographie in Mikrofluidiksystemen\*\*

Ravi S. Kane\*

Mikrofertigung · Mikrofluidik · Nanostrukturen · Nanotechnologie · Polymere

Gegenwärtig besteht ein beträchtliches Interesse an der Fertigung von polymeren Mikro- und Nanopartikeln sowie von komplexen dreidimensionalen Polymerstrukturen, die auf Längenskalen im Mikrometerbereich und darunter gemustert sind.<sup>[1-5]</sup> Die Anwendungen derartiger Materialien reichen von der Photonik bis hin zu künstlichen Geweben und der Entwicklung diagnostischer Assays.<sup>[6-10]</sup> Eine Vielzahl von innovativen Strategien wurde entwickelt, um solche Strukturen herzustellen. Hierzu zählen „Bottom-up“-Ansätze, bei denen Moleküle oder Kolloide zu Aggregaten angeordnet werden, „Top-down“-Ansätze – z.B. mit lithographischen Techniken – sowie Templatgießverfahren, das Verstrecken von Partikeln, die Fertigung in Mikrofluidiksystemen und andere Verfahren. Die komplementäre Anwendung dieser Techniken könnte helfen, ein Fernziel dieser Forschungen, die Entwicklung einfacher und skalierbarer Methoden zum Aufbau beliebig komplexer Mikro- und Nanostrukturen, zu erreichen.

Die Selbstorganisation ist in der Natur allgegenwärtig: Dieses Prinzip sorgt für die selbstdärtige Anordnung von Komponenten zu komplexen Mustern oder Strukturen ohne menschlichen Eingriff. Es ist eine der wenigen praktikablen Strategien zum Aufbau makroskopischer Strukturen aus nanoskaligen Bausteinen.<sup>[11]</sup> Ansätze, die auf der Anordnung von Peptiden und Proteinen<sup>[12]</sup> oder von DNA<sup>[5,13]</sup> beruhen, sind in Übersichten zusammengefasst worden. Die Selbstorganisation von Blockcopolymeren ermöglicht die Bildung von komplexen Nanostrukturen, einschließlich wurmförmigen Micellen,<sup>[14]</sup> Vesikeln<sup>[15]</sup> und zylindrischen Nanostrukturen.<sup>[16,17]</sup> Komplexe Strukturen wurden auch durch die Anordnung<sup>[18,19]</sup> oder Kristallisation<sup>[20]</sup> von Kolloiden gebildet, ebenso wie durch die lithographisch definierte Anordnung von nichtsphärischen Partikeln – ein Beispiel für die Leistungsfähigkeit einer Kombination von Lithographie und

Selbstorganisation.<sup>[21]</sup> Jedoch können mithilfe von Methoden der Selbstorganisation bislang noch nicht beliebige dreidimensionale Strukturen aufgebaut werden.

Ein anderer Ansatz zur Erzeugung komplexer Polymerstrukturen beruht auf dem Einsatz von Templaten. Zum Beispiel nutzten Jiang et al.<sup>[22]</sup> kolloidale Kristalle zur Bildung von Polymertemplaten, die wiederum zur Erzeugung monodisperser polymerer Kolloide dienten. Andere Beispiele betreffen die Herstellung von Nanokapseln mit kolloidalen Templaten,<sup>[23]</sup> die Bildung von polymeren Nanoröhren im Inneren poröser Template,<sup>[24]</sup> die Anwendung von „weichen“ lithographischen Mikrofertigungstechniken<sup>[1,25,26]</sup> und von nichtbenetzenenden Templaten zur Herstellung von Mikro- und Nanopartikeln verschiedenster Formen.<sup>[27]</sup>

Das Verstrecken sphärischer Polymerpartikel ist ein interessanter Ansatz zur Erzeugung komplexer Mikro- und Nanopartikel. Über die Herstellung ellipsoidaler Polymerpartikel durch Verstrecken sphärischer Partikel ist schon früher berichtet worden.<sup>[28,29]</sup> Kürzlich haben Champion et al.<sup>[30]</sup> eine einfache, kostengünstige und vielseitige Methode entwickelt, mit der sie ausgehend von sphärischen Polymerpartikeln über 20 verschiedene Partikelformen mit charakteristischen, zwischen 60 nm und 80 µm großen Strukturmerkmalen herstellen konnten.

Neben den oben beschriebenen Fertigungsmethoden wurden zahlreiche „Top-down“-Methoden entwickelt, die eine präzise und gezielte Einstellung der Größe und Form von Polymerstrukturen ermöglichen. Ein interessantes Beispiel ist ein direkter Schreibprozess mit konzentrierten Polyelektrolyttinten, der die Herstellung komplexer dreidimensionaler Polymermikrostrukturen ermöglicht.<sup>[31]</sup> Die Mehrphotonenabsorption ist eine Methode zur hochkontrollierten Herstellung von komplexen dreidimensionalen Strukturen.<sup>[32,33]</sup> Da sie aber nur seriell anwendbar ist, ist der Durchsatz begrenzt, und es ist schwierig, größere Bereiche zu mustern oder eine große Zahl von Strukturen herzustellen.<sup>[34]</sup>

Die Mehrfachstrahl-Interferenzlithographie, eine vielversprechende „Top-down“-Methode zur schnellen und großflächigen Fertigung dreidimensionaler periodischer Polymermikrostrukturen,<sup>[6,35-38]</sup> beruht auf der Anwendung nicht-coplanarer Laserstrahlen, die in einem aus einem Photowiderstand bestehenden Film interferieren.<sup>[6]</sup> Die Verwendung von hochauflösungskonformen Phasenmasken bietet

[\*] Prof. R. S. Kane  
Department of Chemical and Biological Engineering  
Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, NY 12180 (USA)  
Fax: (+1) 518-276-4030  
E-Mail: kaner@rpi.edu

[\*\*] R.S.K. dankt dem NIRT-Programm der NSF (CBET 0608978) für Unterstützung und Dr. Abe Stroock für kritisches Lesen des Manuskripts.

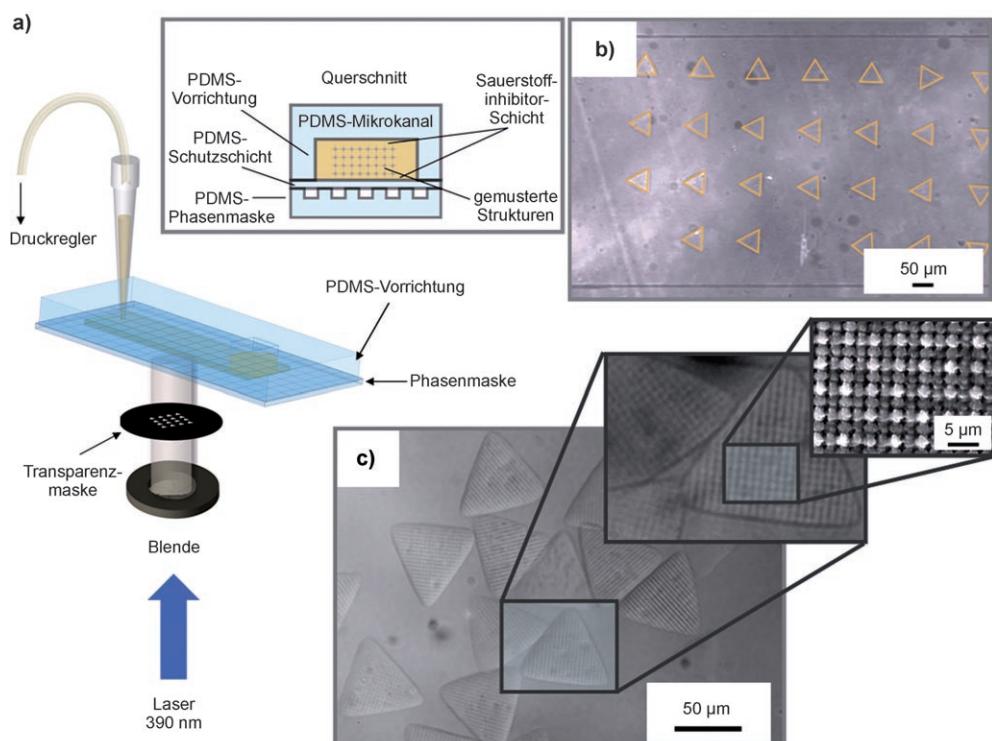
die Möglichkeit, mithilfe eines einzelnen kollimierten Lichtstrahls komplexe dreidimensionale Nanostrukturen zu erzeugen; beim Durchgang des Lichtstrahls durch die Maske wird eine komplexe dreidimensionale Verteilung der Lichtintensität erzeugt, sodass bestimmte Bereiche des Photowiderstands gezielt belichtet werden können.<sup>[34]</sup> Dieser Ansatz ermöglicht die Erzeugung von periodischen oder aperiodischen Strukturen.<sup>[34]</sup> Anders als durch Mehrphotonenlithographietechniken sind mit diesen Methoden jedoch nicht beliebige Strukturen erhältlich.

Ein aufstrebendes Forschungsgebiet befasst sich mit der Mikrofertigung in Mikrofluidiksystemen.<sup>[39]</sup> Solche Systeme wurden zur Herstellung von monodispersen Mikropartikeln mit einstellbarer Größe, Form und Zusammensetzung,<sup>[40]</sup> von funktionellen Mikrogelenken,<sup>[41]</sup> Doppelkemulsionen<sup>[42]</sup> und Polymervesikeln<sup>[42]</sup> eingesetzt. Eine wichtige Eigenschaft von Mikrofluidiksystemen, die bei Mikrofertigungsverfahren genutzt werden kann, ist das laminare Strömungsverhalten des Fluids bei niedrigen Reynolds-Zahlen. Unter diesen Bedingungen können parallele Fluidströme scharf voneinander abgegrenzt bleiben; eine Durchmischung findet dann nur durch die Diffusion über die Grenzfläche statt.<sup>[39]</sup>

Bemerkenswerte Fortschritte bei Mikrofertigungsverfahren wurden jüngst durch die gemeinsame Anwendung von Mikrofluidik- und Lithographiemethoden erzielt.<sup>[9, 10, 43–46]</sup> Dendukuri et al.<sup>[45]</sup> kombinierten die Vorteile der Projektionslithographie, die eine präzise Bildung spezifischer Formen

ermöglicht, mit denen der Mikrofluidik, die eine kontinuierliche Prozessführung mit laminaren Stoffströmen ermöglicht,<sup>[39]</sup> um morphologisch komplexe und chemisch anisotrope Mikropartikel herzustellen. Die Partikel wurden gebildet, indem eine fließende Lösung eines Oligomers, das einen photoempfindlichen Initiator enthielt, kontrollierten Pulsen ultravioletter Strahlung durch eine Transparenzmaske ausgesetzt wurde. Die Form der Partikel wurde durch die Strukturmerkmale der Maske festgelegt. Die kontinuierliche Prozessführung ermöglichte die Hochdurchsatzsynthese von 400000 Polymerpartikeln pro Stunde.<sup>[45]</sup> Darüber hinaus konnte das diffusionsbestimmte Mischungsverhalten der laminaren Strömung genutzt werden,<sup>[39]</sup> um chemisch anisotrope Partikel zu erhalten; dabei verlief die Polymerisation an der Grenzfläche zwischen parallel fließenden Lösungen unterschiedlicher Zusammensetzung. Die Anwendung der Stop-Flow-Lithographie,<sup>[43]</sup> bei der ein fließender Strom eines Oligomers vor der Polymerisation gestoppt wird, verbesserte sowohl die Auflösung als auch den Partikeldurchsatz.

Mithilfe dieser Transparenzmaskenverfahren war es lediglich möglich, Mikropartikel mit festen zweidimensionalen Formen herzustellen. Eine weitere Neuerung, über die kürzlich Jang et al. berichteten,<sup>[10]</sup> ist die Anwendung der Phasenmasken-Interferenzlithographie in einem Mikrofluidiksystem, die weitaus komplexere Strukturen zugänglich macht. Diese Stop-Flow-Interferenzlithographie (SFIL) ermöglicht die Hochdurchsatzsynthese von komplexen dreidimensiona-



**Abbildung 1.** Herstellung von komplexen dreidimensionalen Mikrostrukturen durch SFIL. a) Experimenteller Aufbau der SFIL-Vorrichtung. Mit einer Transparenzmaske gefiltertes Licht gelangt durch eine Phasenmaske aus Poly(dimethylsiloxan) (PDMS) auf einen stationären Oligomerfilm innerhalb der Mikrofluidikapparatur. Dieser Prozess führt zur Bildung einer Anordnung von Strukturen, die jeweils ein dreidimensionales, durch die Phasenmaske festgelegtes Muster aufweisen. b) Hellfeldaufnahme einer Anordnung gemusterter Dreiecke (gelb umrahmt) von 60 µm Seitenlänge, die in einer 600 µm breiten und 30 µm hohen Mikrofluidikapparatur erzeugt wurden. c) Differenzinterferenzkontrastbild der in (b) gezeigten Dreiecke nach Suspendieren in Ethanol. Auf der Oberfläche der Partikel ist das durch die Phasenmaske erzeugte Gittermuster zu erkennen. Der vergrößerte Ausschnitt oben rechts wurde rasterelektronenmikroskopisch aufgenommen. Wiedergabe mit Genehmigung nach Jang et al.<sup>[10]</sup>

len und chemisch anisotropen Mikrostrukturen (Abbildung 1).

Eine besonders vielversprechende Anwendung der SFIL ist die Erzeugung von Partikeln, die in der Sensorik und für diagnostische Assays genutzt werden können. Pregibon et al.<sup>[9]</sup> haben bereits eine kontinuierliche Strömungslithographie zur Erzeugung von multifunktionellen Polymermikropartikeln mit spezifischen sondenbeladenen Regionen (zur Anbindung von Zielmolekülen) und mit graphisch codierten Regionen (zur Codierung von Analyten) eingesetzt. Bibliotheken solcher codierter Partikel können für die hochspezifische und hochempfindliche Multiplex-Detektion von fluoreszenzmarkierten DNA-Oligomeren genutzt werden. Bei diesen Systemen könnte die Anwendung der SFIL die Bildung von Polymermikropartikeln mit einem noch größeren Verhältnis von Oberfläche zu Volumen ermöglichen, wodurch höhere Empfindlichkeiten für Sensor- und Diagnostikanwendungen erreichbar wären.<sup>[10]</sup> Die Möglichkeit, mit SFIL poröse Strukturen zu erzeugen, könnte für zahlreiche Anwendungen, etwa in der Stofftrennung, der Stoffvermischung oder dem Entwurf von Katalysatorträgern nützlich sein.<sup>[10,34]</sup>

Darüber hinaus könnte die SFIL als experimentelle Methode in der Zellbiologie und für die Entwicklung von künstlichem Gewebe Anwendung finden.<sup>[7,8]</sup> Mikrofertigungstechniken haben bereits grundlegende Erkenntnisse zu der Frage geliefert, wie die Mikroumgebung einer Zelle (Zellform, Zusammensetzung des extrazellulären Mediums usw.) deren Funktion beeinflusst.<sup>[7,8]</sup> Die Fähigkeit, mithilfe der SFIL dreidimensionale, chemisch anisotrope Hydrogele zu erzeugen, könnte für Experimente mit dreidimensionalen Zellkulturen nützlich sein.<sup>[47]</sup> Durch die Aufspaltung der durch SFIL erzeugten kontinuierlichen dreidimensionalen Mikrostrukturen könnte es gelingen, submikrometergroße dreidimensionale Partikel mit komplexen Formen zu erzeugen.<sup>[48]</sup> Solche Partikel wären für grundlegende Studien, aber auch für Anwendungen in der Biotechnologie nützlich,<sup>[30]</sup> da die Form eines Partikels dessen Phagocytose<sup>[49]</sup> und Persistenz im Blutkreislauf beeinflusst.<sup>[50]</sup>

Die hier diskutierten Ergebnisse verdeutlichen die Vorteile einer kombinierten Anwendung von Mikrofluidik- und Lithographietechniken. Insbesondere die Stop-Flow-Interferenzlithographie könnte die Herstellung von chemisch anisotropen Partikeln mit uneinheitlichen Mustern ermöglichen. Diese Partikel könnten sich unter geeigneten Bedingungen zu Strukturen organisieren, die mit klassischen Methoden nur schwer zugänglich sind.<sup>[51]</sup> Eine Kombination der SFIL mit diesem dritten, äußerst wirkungsvollen Syntheseprinzip – der Selbstorganisation – könnte den Weg zu allen Arten von Anwendungen ebnen, die man sich nur vorstellen kann.

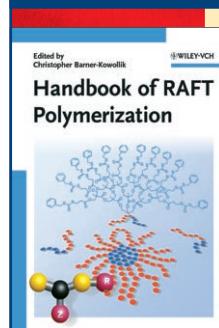
Online veröffentlicht am 22. Januar 2008

- [1] Y. Xia, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 550.  
 [2] S. Förster, T. Plantenberg, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 712; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 688.

- [3] I. W. Hamley, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1730; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1692.  
 [4] S. Nayak, L. A. Lyon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7862; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7686.  
 [5] U. Feldkamp, C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1856.  
 [6] M. Campbell, D. N. Sharp, M. T. Harrison, R. G. Denning, A. J. Turberfield, *Nature* **2000**, *404*, 53.  
 [7] R. S. Kane, S. Takayama, E. Ostuni, D. E. Ingber, G. M. Whitesides, *Biomaterials* **1999**, *20*, 2363.  
 [8] A. Khademhosseini, R. Langer, J. Borenstein, J. P. Vacanti, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 2480.  
 [9] D. C. Pregibon, M. Toner, P. S. Doyle, *Science* **2007**, *315*, 1393.  
 [10] J.-H. Jang, D. Dendukuri, T. A. Hatton, E. L. Thomas, P. S. Doyle, *Angew. Chem.* **2007**, *9185*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *9027*.  
 [11] G. M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science* **2002**, *295*, 2418.  
 [12] S. Zhang, *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 1171.  
 [13] N. C. Seeman, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 1151.  
 [14] Y. Y. Won, H. T. Davis, F. S. Bates, *Science* **1999**, *283*, 960.  
 [15] B. M. Discher, Y. Y. Won, D. S. Ege, J. C. Lee, F. S. Bates, D. E. Discher, D. A. Hammer, *Science* **1999**, *284*, 1143.  
 [16] H. Cui, Z. Chen, S. Zhong, K. L. Wooley, D. J. Pochan, *Science* **2007**, *317*, 647.  
 [17] X. Wang, G. Guerin, H. Wang, Y. Wang, I. Manners, M. A. Winnik, *Science* **2007**, *317*, 644.  
 [18] Y. Yin, Y. Xia, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 267.  
 [19] A. D. Dinsmore, M. F. Hsu, M. G. Nikolaides, M. Marquez, A. R. Bausch, D. A. Weitz, *Science* **2002**, *298*, 1006.  
 [20] O. D. Velev, A. M. Lenhoff, E. W. Kaler, *Science* **2000**, *287*, 2240.  
 [21] S. Badaire, C. Cottin-Bizonne, J. W. Woody, A. Yang, A. D. Stroock, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 40.  
 [22] P. Jiang, J. F. Bertone, V. L. Colvin, *Science* **2001**, *291*, 453.  
 [23] F. Caruso, R. A. Caruso, H. Möhwald, *Science* **1998**, *282*, 1111.  
 [24] M. Steinhart, J. H. Wendorff, A. Greiner, R. B. Wehrspohn, K. Nielsch, J. Schilling, J. Choi, U. Gösele, *Science* **2002**, *296*, 1997.  
 [25] E. Kim, Y. Xia, G. M. Whitesides, *Nature* **1995**, *376*, 581.  
 [26] Y. Xia, E. Kim, X.-M. Zhao, J. A. Rogers, M. Prentiss, G. M. Whitesides, *Science* **1996**, *273*, 347.  
 [27] J. P. Rolland, B. W. Maynor, L. E. Euliss, A. E. Exner, G. M. Denison, J. M. DeSimone, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10096.  
 [28] C. C. Ho, A. Keller, J. A. Odell, R. H. Ottewill, *Colloid Polym. Sci.* **1993**, *271*, 469.  
 [29] Y. Lu, Y. Yin, Y. Xia, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 271.  
 [30] J. A. Champion, Y. K. Katare, S. Mitrugotri, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 11901.  
 [31] G. M. Gratson, M. Xu, J. A. Lewis, *Nature* **2004**, *428*, 386.  
 [32] S. Kawata, H. B. Sun, T. Tanaka, K. Takada, *Nature* **2001**, *412*, 697.  
 [33] C. N. Lafratta, J. T. Fourkas, T. Baldacchini, R. A. Farrer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6352; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6238.  
 [34] S. Jeon, J.-U. Park, R. Cirelli, S. Yang, C. E. Heitzman, P. V. Braun, P. J. A. Kenis, J. A. Rogers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12428.  
 [35] J. H. Jang, C. K. Ullal, T. Gorishnyy, V. V. Tsukruk, E. L. Thomas, *Nano Lett.* **2006**, *6*, 740.  
 [36] C. K. Ullal, M. Maldovan, E. L. Thomas, G. Chen, Y.-J. Han, S. Yang, *Appl. Phys. Lett.* **2004**, *84*, 5434.  
 [37] S. Yang, J. Ford, C. Ruengruglikit, Q. Huang, J. Aizenberg, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 4200.  
 [38] S. Yang, M. Megens, J. Aizenberg, P. Wiltzius, P. Chaikin, W. B. Russel, *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 2831.  
 [39] P. J. Kenis, R. F. Ismagilov, G. M. Whitesides, *Science* **1999**, *285*, 83.  
 [40] S. Xu, Z. Nie, M. Seo, P. Lewis, E. Kumacheva, H. A. Stone, P. Garstecki, D. B. Weibel, I. Gitlin, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 734; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 724; Er-

- ratum: S. Xu, Z. Nie, M. Seo, P. Lewis, E. Kumacheva, H. A. Stone, P. Garstecki, D. B. Weibel, I. Gitlin, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3865; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3799
- [41] J. W. Kim, A. S. Utada, A. Fernandez-Nieves, Z. Hu, D. A. Weitz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1851; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1819.
- [42] A. S. Utada, E. Lorenceau, D. R. Link, P. D. Kaplan, H. A. Stone, D. A. Weitz, *Science* **2005**, *308*, 537.
- [43] D. Dendukuri, S. S. Gu, D. C. Pregibon, T. A. Hatton, P. S. Doyle, *Lab Chip* **2007**, *7*, 818.
- [44] D. Dendukuri, T. A. Hatton, P. S. Doyle, *Langmuir* **2007**, *23*, 4669.
- [45] D. Dendukuri, D. C. Pregibon, J. Collins, T. A. Hatton, P. S. Doyle, *Nat. Mater.* **2006**, *5*, 365.
- [46] D. C. Pregibon, M. Toner, P. S. Doyle, *Langmuir* **2006**, *22*, 5122.
- [47] M. C. Cushing, K. S. Anseth, *Science* **2007**, *316*, 1133.
- [48] J. H. Jang, C. K. Ullal, S. E. Kooi, C. Koh, E. L. Thomas, *Nano Lett.* **2007**, *7*, 647.
- [49] J. A. Champion, S. Mitrugotri, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 4930.
- [50] Y. Geng, P. Dalhaimer, S. Cai, R. Tsai, M. Tewari, T. Minko, D. E. Discher, *Nat. Nanotechnol.* **2007**, *2*, 249.
- [51] S. C. Glotzer, M. J. Solomon, N. A. Kotov, *AIChE J.* **2004**, *50*, 2978.

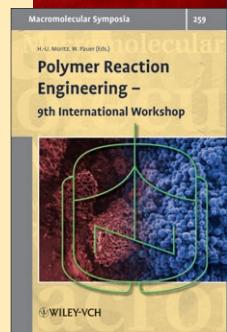
## Wiley-VCH BOOK SHOP



### C. Barner-Kowollik (ed.) **Handbook of RAFT Polymerization**

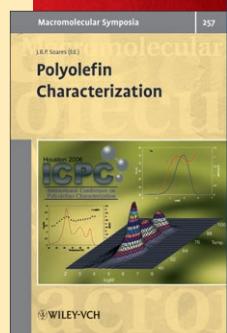
The one-stop source of comprehensive information ranging from fundamentals to applications in material science.

approx. 620 pp, cl, € 169.00  
ISBN: 978-3-527-31924-4



### H.-U. Moritz / W. Pauer (eds.) **Polymer Reaction Engineering** 9th International Workshop

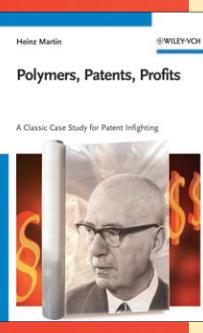
approx. 420 pp, cl, approx. € 129.00  
ISBN: 978-3-527-32356-2



### J. B. P. Soares (ed.) **Polyolefin Characterization** The First International Conference on Polyolefin Characterization

An excellent overview of recent advances in polyolefin characterization, providing many facts hitherto unavailable. The top quality contributions span such fields as separation and fractionation, high throughput, thermal and crystallinity analysis, spectroscopy and rheology.

approx. 170 pp, cl, € 109.00  
ISBN: 978-3-527-32192-6



### H. Martin **Polymers, Patents, Profits** A Classic Case Study for Patent Infighting

A thrilling story about one of the most outstanding patents in chemistry -- the discovery by Nobel laureate Ziegler's catalysts. This is an impressive case study of how to gain not only the academic but also the financial accolades of research.

294 pp, pr, € 55.00  
ISBN: 978-3-527-31809-4

You can order online via <http://www.wiley-vch.de>  
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA · POB 10 11 61 · D-69451 Weinheim, Germany  
Phone: 49 (0) 6201/606-400 · Fax: 49 (0) 6201/606-184 · E-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)

WILEY-VCH

39440801\_gu