

# پلیمرهای قالب مولکولی برای به کارگیری در روش استخراج فاز جامد: مروری بر روش‌های سنتز، پیشرفت‌های اخیر و نگاهی به آینده

سهیلا آقاجانپور، میلاد غنی\*

مازندران، دانشگاه مازندران، دانشکده شیمی، گروه شیمی تجزیه

## چکیده ...

مرحله آماده‌سازی نمونه، به علت عدم ایجاد گزینش پذیری مطلوب، همچنان عامل محدودکننده‌ی فرایندهای تجزیه‌ای در نظر گرفته می‌شود. پلیمرهای قالب مولکولی (Molecularly Imprinted Polymers (MIPs)، پلیمرهای سنتزی هستند که دارای انتخاب‌پذیری بالقوه و ویژه برای برخی از آنالیت‌های خاص یا گروهی از ترکیبات هستند که آن‌ها را به موادی ایده‌آل برای استفاده در فرایندهای استخراج یا جداسازی تبدیل می‌کند. در این راستا، در طول سال‌های گذشته مقالات زیادی در مورد استفاده از MIPها در کاربردهای مختلف از جمله جذب در استخراج فاز جامد، که با نام استخراج فاز جامد قالب مولکولی نامیده می‌شود، منتشر شده است. اگرچه اکثر این مقالات، توصیفی برای به کارگیری MIPهای سنتز شده برای بهبود روش استخراج هستند، ولی در خلال این توصیفات، راهکارهایی برای بهبود برخی از معایب موجود در این روش‌ها از جمله رهاسازی قالب از بستر، پیچیده بودن مراحل سنتز، زمان بر بودن مرحله ساخت جاذب و... ارائه شده است. بنابراین، در این مقاله سعی خواهد شد تا پس از ارائه خلاصه‌ای از روش سنتز این پلیمرها، پیشرفت‌های صورت گرفته برای بهبود عملکرد MIPها در روش استخراج فاز جامد و دیگر کاربردها را مورد بررسی قرار دهیم.

## واژه‌های کلیدی:

پلیمرهای قالب مولکولی،  
پلیمری شدن توده‌ای،  
ریز استخراج فاز جامد،  
پلیمری شدن تورم  
چندمرحله‌ای

\*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

m.ghani@umz.ac.ir

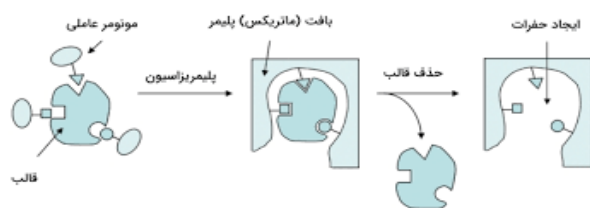
## ۱ مقدمه

حلال، آغازگر، روش آغازگری و مدت زمان پلیمری شدن، در ساخت پلیمرهای قالب مولکولی موثر هستند [۳]. از آنجایی که تعداد این متغیرها زیاد است، طراحی ساخت پلیمرهای قالب مولکولی فرایندی پیچیده است که در ادامه در مورد هر کدام از این متغیرها توضیح داده خواهد شد. روش ساخت پلیمرهای قالب مولکولی به طور مختصر به این صورت است که در مرحله اول مولکول هدف و منومر عاملی در یک حلال خاص، با هم مخلوط شده که در این مرحله پیوندی بین این دو مولکول برقرار می‌شود. در مرحله بعد، عامل شبکه‌ساز به محلول اضافه شده، سپس، با استفاده از روش آغازگری، فرایند پلیمری شدن، آغاز می‌شود. در این مرحله، کمپلکسی که بین مولکول هدف و منومر آلی در مرحله اول شکل گرفته بود، در شبکه پلیمری تثبیت شده، در مرحله آخر، مولکول هدف از شبکه پلیمری استخراج می‌شود و پلیمری که باقی مانده است، دارای حافظه دائمی برای مولکول هدف است. بدان معنا که اگر در مخلوطی از ترکیبات مشابه با مولکول هدف قرار بگیرد، می‌تواند آن را شناسایی و جذب کند [۴].

## ۲ سازوکارهای قالب‌زنی مولکولی

سازوکارهای قالب‌زنی مولکولی به طور کلی به سه روش سازوکار کوالانسی، سازوکار غیرکوالانسی و سازوکار نیمه‌کوالانسی انجام می‌شود که نوع سازوکار، بستگی به نوع برهمکنشی که بین مولکول هدف و منومر عاملی اتفاق می‌افتد، دارد. روش کوالانسی، شامل تشکیل پیوندهای کوالانسی برگشت‌پذیر بین مولکول الگو و منومرهای مورد نظر، قبل از فرایند پلیمری شدن است. در نهایت، با اتمام فرایند پلیمری شدن، پیوندهای کوالانسی که بین مولکول قالب و منومرها ایجاد شده بود، شکسته شده، قالب مربوط، از پلیمر حذف می‌شود تا آنالیت بتواند در این جایگاه، قرار بگیرد. اگرچه این روش، به عنوان روشی مناسب و ساده برای تهیه MIP مورد استفاده قرار گرفته است، ولی به دلیل پایداری نسبتاً زیاد پیوند ایجاد شده بین مولکول الگو و منومرها، توده نسبتاً همگنی از پیوندها و گروه‌های عاملی درگیر در پیوند، ایجاد شده که در نهایت منجر به کاهش گروه‌های عاملی فعال در پلیمر می‌شود [۵]. از معایب این روش، به این نکته می‌توان اشاره کرد که در اغلب موارد، سنتز کمپلکس بین مولکول هدف و منومر عاملی، پرهزینه و دشوار است. علاوه بر آن، این روش به طور کلی، با محدودیت روبرو است، زیرا همان‌گونه که اشاره شد باید از پیوند کوالانسی استفاده شود که برگشت‌پذیر باشد که در نهایت بتوان مولکول هدف را از شبکه پلیمری، استخراج کرد. اما از آنجایی که

فناوری قالب‌زنی مولکولی (حکاکی مولکولی)، روشی آسان و در حال رشد برای ساخت پلیمرهایی است که این پلیمرها، دارای مکان‌هایی هستند که می‌توانند ترکیب معینی را شناسایی و جذب کنند. این پلیمرها دارای خاصیتی هستند که مشابه آن، در آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن‌ها و سایر ترکیباتی که شبیه به قفل و کلید عمل می‌کنند، قابل مشاهده است. با پلیمری شدن منومرها و اتصال‌دهنده‌ها در اطراف قالب مولکولی (با شکلی شبیه به آنالیت هدف) و در نهایت رهایش قالب از این بستر پلیمری، پلیمر شبکه‌ای سه‌بعدی با اتصالات عرضی ایجاد می‌شود. شکل ۱، نحوه سنتز پلیمر حکاکی شده را نشان می‌دهد [۱]. در این نوع مواد، منومرها بر اساس توانایی که در ایجاد پیوند با گونه قالب مولکولی و گروه‌های عاملی مولکول قالب دارند، انتخاب می‌شوند. پس از انجام فرایند پلیمری شدن، مولکول قالب از بستر جدا شده، جایگاه‌ها با شکل، اندازه و مکمل ترکیب هدف، بر روی بستر پلیمری ایجاد می‌شود. این جایگاه‌ها، فقط با آنالیت خاص ترکیب شده، در نهایت، برهمکنش‌ها به صورت انتخاب‌پذیر صورت می‌گیرند. پلیمرهای قالب‌مولکولی ایجاد شده، بسیار پایدار و مقاوم بوده، به طیف گسترده‌ای از pH، حلال‌ها و دما، مقاوم هستند. همچنین، از آنجایی که رفتاری شبیه به آنتی‌ژن-آنتی‌بادی از خود نشان می‌دهند، می‌توانند شکل مولکول هدف را بر روی خود حفظ کرده، در نهایت به صورت انتخاب‌پذیر و بدون محدودیت، گونه هدف را استخراج کنند. علاوه بر آنچه گفته شد، سنتز این نوع از پلیمرها بسیار ارزان و ساده بوده، می‌تواند به عنوان جایگزینی برای به کارگیری در اکثر روش‌ها مورد استفاده قرار بگیرد. این پلیمرها نسبت به همتهای زیستی خود مانند آنتی‌بادی‌ها، دارای مزایایی از جمله آسان و کم هزینه بودن آماده‌سازی، قدرت بالای مکانیکی و مقاومت در برابر فشار و دما و پایداری برای ذخیره هستند و در محیط‌های شیمیایی بدون آسیب به آن‌ها، می‌توان از آن‌ها استفاده کرد [۲]. متغیرهایی شامل مولکول هدف (مولکولی که پلیمر برای استخراج آن آماده می‌شود)، منومر عاملی، عامل شبکه‌ساز،



شکل ۱ نحوه سنتز پلیمر قالب مولکولی [۱].

تا مزایای روش کوالانسی و غیر کوالانسی را یک‌جا جمع کند. در این روش نیز، شکل‌گیری کمپلکس اولیه میان قالب و مونومر، از طریق برهمکنش‌های کوالانسی انجام می‌گیرد، اما پیوند مجدد قالب با ساختار پلیمر، از طریق برهم‌کنش‌های غیرکوالانسی است [۱۰]. به‌طور کلی، دو حالت متفاوت برای توصیف روش نیمه کوالانسی وجود دارد: الف) مونومر و قالب به‌صورت مستقیم به‌هم متصل شده باشند که در این روش، از استر به‌عنوان اتصال‌دهنده استفاده می‌شود. اولین کار در زمینه استفاده از روش نیمه کوالانسی، برای قالب‌گذاری پارا-فنیل آلانین اتیل استر گزارش شد. در این روش، ساختار مشابهی که دارای دو گروه پلیمرشونده بود، به‌وسیله‌ی اتصال‌دهنده استر به‌هم متصل شد و بعد از آب‌کافت گروه‌های کربوکسیلیک‌اسید در مکان‌های پیوندی پلیمر باقیمانده، با آمینو اسید توسط پیوند از نوع هیدروژنی و الکتروستاتیک پیوند برقرار می‌کند [۱۱]. قالب‌هایی مانند تستوسترون، بیس‌فنول‌آ و نیتروفنل با استر و به وسیله روش نیمه کوالانسی، قالب‌دار شده‌اند [۱۲]. ب) مونومر و قالب با استفاده از گروه میانجی به‌هم متصل شده باشند: برای اجتناب از ازدحام در جایگاه‌های پیوندی و برای این که دوباره برقراری پیوند غیرکوالانسی صورت پذیرد، روش گروه میانجی معرفی شد [۱۳]. در اولین مورد، قالب کلاستروپل به‌وسیله کربونیل میانجی به ۴-وینیل فنل، متصل شده، موجب تولید ۴-وینیل فنیل کربنات به‌عنوان قالب-مونومر می‌شود. بعد از پلیمری‌شدن، کلاستروپل به‌وسیله روش آب‌کافت از پلیمر خارج شده و در جایگاه پیوندی گروه فنولیک هیدروکسیل، که قادر به واکنش با کلاستروپل به‌وسیله برقراری پیوند هیدروژنی است، باقی می‌ماند. گروه کربونیل نیز به‌صورت دی‌اکسیدکربن خارج شده، موجب به‌وجود آمدن فضای کافی بین گروه‌های عاملی برای برقراری پیوند هیدروژنی می‌شود. نشان داده شده است که پلیمر قالب مولکولی تولید شده برای کلاستروپل، با استفاده از این روش، دارای عملکرد بهتری نسبت به پلیمر قالب مولکولی تولید شده به‌وسیله روش غیر کوالانسی است. به‌ویژه زمانی که به‌عنوان فاز ساکن در دستگاه سوانگاری مایع با کارایی بالا استفاده می‌شود [۱۳].

### ۳ قالب‌گذاری با حد واسط یونی

یون‌های فلزی این توانایی را دارند تا با گستره وسیعی از گروه‌های عاملی از طریق به اشتراک گذاشتن الکترون‌ها (از اتم‌های تکی لیگاندها گرفته تا اوربیتال‌های غیرپوشیده‌ی کئوردیناسیون خارجی فلزات)، واکنش دهند و قدرت این واکنش‌ها می‌تواند در حد ضعیف، متوسط و پیوند قوی مانند

تعداد پیوندهای کوالانسی که برگشت‌پذیر باشد، محدود است، این روش، به‌طور کلی با محدودیت همراه است. علاوه بر این، چون هم تشکیل و هم تفکیک پیوند کوالانسی به‌کندی انجام می‌شود، این روش کند و زمان‌بر است [۶]. در روش غیرکوالانسی، کمپلکس بین مولکول هدف و مونومر عاملی، به‌وسیله برهمکنش‌های غیرکوالانسی، مثل برهمکنش‌های آب‌گریز، پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های الکترواستاتیک انجام می‌شود [۷]. در این روش، در ابتدا مونومرهای عاملی به‌خاطر همین نیروهای جاذبه (آب‌گریزی-آب‌دوستی و ...) به‌صورت خودتجمعی اطراف مولکول هدف تجمع کرده، کمپلکس تشکیل می‌دهند و بعد از پلیمری‌شدن، برای استخراج مولکول هدف از شبکه پلیمری، نیازی به تفکیک شیمیایی نیست و استخراج به‌کمک حلال انجام می‌شود. اولین مزیت روش قالب‌زنی غیرکوالانسی، آن است که نیازی به سنتز کمپلکس بین مونومر عاملی و مولکول هدف نیست و همان‌گونه که اشاره شد، مولکول عاملی به‌صورت خودتجمعی اطراف مولکول هدف قرار می‌گیرد و کمپلکس تشکیل می‌شود. مزیت دیگر، این است که مولکول هدف بسیار راحت و با شرایط ملایمی از شبکه پلیمری، استخراج می‌شود. علاوه بر آن، سریع بودن روش نیز، از دیگر مزایای این روش است، زیرا هم اتصال و هم آزادسازی مولکول هدف، خیلی سریع انجام می‌گیرد که این، برخلاف پیوند کوالانسی است. همچنین، از معایب این روش، میتوان به این نکات اشاره کرد که تشکیل کمپلکس بین مونومر عاملی و مولکول هدف، استوکیومتری مشخصی ندارد. همچنین، ایراد دیگر این روش این است که پلیمرهایی که در نهایت تولید می‌شوند، گزینش‌پذیری پایین‌تری دارند [۸]. به این معنا که مجموعه‌ای از مکان‌های پیوندی که همان عاملیت مولکول هدف را دارند، بر روی پلیمر ایجاد شده، اما نحوه قرارگیری آن‌ها به‌گونه‌ای نیست که مولکول هدف بتواند درون آن‌ها قرار بگیرد. این موضوع، باعث شده که در نهایت، گزینش‌پذیری پلیمر تولیدشده، پایین‌تر باشد. به‌طورکلی، از بین دو روش کوالانسی و غیرکوالانسی، روش قالب‌گیری غیرکوالانسی به دلایل زیر، بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است و برای گستره وسیع‌تری از مولکول‌های هدف، از آن استفاده شده است: این روش آسان‌تر انجام می‌گیرد، خارج کردن مولکول هدف، آسان‌تر بوده، انواع بیشتری از مونومرهای عاملی را می‌توان برای مکان‌های پیوندی استفاده کرد [۹]. این روش، به دلیل سادگی و در دسترس بودن تجاری مونومرهای مختلف که قادر به ایجاد پیوند با تقریباً هر نوع الگو هستند، تا حد زیادی برای آماده‌سازی MIPها مورد استفاده قرار می‌گیرد [۷]. روش نیمه کوالانسی، تلاش می‌کند

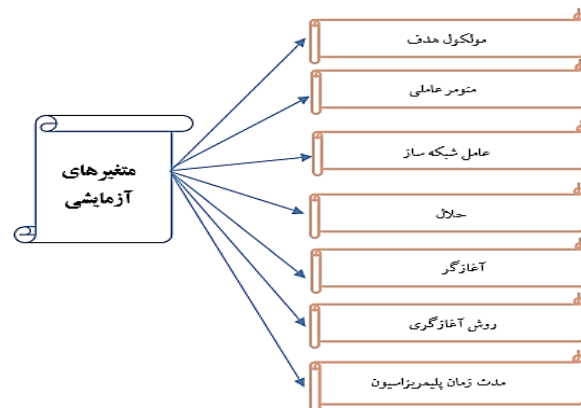
نخواهد گرفت [۱۵].

یکی از انتخاب‌های مهم دیگر در فرایند قالب‌زنی مولکولی، انتخاب دقیق منومر عاملی است. چون منومر عاملی مسئول برهمکنش در مکان‌های پیوندی است، از این رو بسیار اهمیت دارد. بنابراین انتخاب درست این مولکول بسیار مهم است تا پلیمری که در نهایت شکل می‌گیرد، دارای گزینش‌پذیری بالایی باشد. در فرایند قالب‌زنی کوالانسی، منومر عاملی و مولکول هدف، بر اساس نسبت استوکیومتری با هم پیوند برقرار می‌کنند، ولی در قالب‌زنی غیرکوالانسی، نسبت بهینه مولکول هدف و منومر عاملی، به صورت تجربی به دست می‌آید. به این ترتیب که ابتدا چند نسبت انتخاب‌شده، برای هرکدام از نسبت‌ها، پلیمری سنتز شده، پلیمرهای حاصل، مورد ارزیابی قرار می‌گیرند، سپس از بین آن‌ها، پلیمری که دارای بالاترین کارایی بوده است، به عنوان نسبت بهینه انتخاب شده، بعد از آن، با این نسبت، فرایند قالب‌زنی انجام می‌گیرد. آکریلیک‌اسید و متا‌اکریلیک‌اسید، دو مورد از مهم‌ترین منومرهای عاملی در قالب‌زنی غیرکوالانسی است. یکی دیگر از انتخاب‌های مهم در فرایند قالب‌زنی، انتخاب عامل شبکه‌ساز است. زیرا، نوع عامل شبکه‌سازی که مورد استفاده قرار می‌گیرد و نیز مقدار آن، بر روی گزینش‌پذیری پلیمر نهایی موثر است. عامل شبکه‌ساز در پلیمر قالب‌مولکولی، سه وظیفه عمده را برعهده دارد که عبارتند از: ۱) مورفولوژی شبکه پلیمری را کنترل می‌کند، ۲) مکان‌های پیوندی قالب‌زنی شده را در شبکه پلیمری کاملاً تثبیت می‌کند و ۳) پایداری برای شبکه پلیمری به وجود می‌آورد. اگر از درصد بالای شبکه‌سازی در فرایند قالب‌زنی استفاده شود، این کار باعث شده که شکل و عاملیت مکانیکی حفرات بعد از حذف مولکول هدف به طور کامل حفظ شده، آن مکان بتواند مجدداً مولکول هدف را به درستی شناسایی کرده، جذب خود کند. دی‌ونیل‌بنزن و اتیلن‌گلیکول دی‌متا‌اکریلات، از مهم‌ترین و پرکاربردترین عوامل شبکه‌ساز هستند. عامل مهم دیگری که باید مورد بررسی قرار گیرند، حلال است. حلال نقش مهمی در شکل‌گیری ساختار متخلخل پلیمرهای قالب‌مولکولی دارد. در واقع، حلالی که مورد استفاده قرار می‌گیرد، میزان قدرت برهمکنش‌های غیرکوالانسی را تعیین می‌کند و از طرف دیگر، بر روی مورفولوژی پلیمر هم موثر است. حلال باید ویژگی‌های شاخصی داشته باشد که برخی از ویژگی‌های مهم آن عبارتند از: حلال باید بتواند اجزای پلیمر، از جمله مولکول هدف، منومر عاملی، عامل شبکه‌ساز و آغازگر را کاملاً در خود حل کند. علاوه بر آن، این ترکیب باید بتواند حفرات بزرگی در پلیمر ایجاد کند. همچنین، حلال باید قطبیت نسبتاً کمی داشته باشد.

پیوندهای کوالانسی که بسته به فلز، تغییر می‌کند، باشد. در نتیجه، عدد کئوردیناسیون فلز، به عنوان وسیله‌ای مناسب برای تشکیل پیوند بین قالب و منومر عاملی در ساختن پلیمرهای قالب‌مولکولی به کار برده می‌شود. کمپلکسی که برای قالب‌دار کردن استفاده می‌شود، در حالت عمومی شامل لیگاند دارای توانایی پلیمرشدن برای تشکیل کمپلکس، با یون فلزی (عموماً یون‌های فلزات واسطه که با تغییر عدد کئوردیناسیون به قالب متصل می‌شوند)، است. این روش، در ابتدا توسط فوجی ابداع و در قالب‌گذاری آمینواسیدها به کار گرفته شد [۱۴].

## ۴ اجزای موثر در تهیه پلیمرهای قالب مولکولی

در تهیه پلیمرهای قالب مولکولی، متغیرهای آزمایشی فراوانی دخیل هستند که کنترل آن‌ها، به شدت در کاربرد پلیمرهای ایجاد شده موثر است. در همه فرایندهای قالب‌زنی مولکولی، مولکول هدف در مرکز توجه قرار دارد. چون آرایش گروه‌های عاملی و نحوه قرار گرفتن آن‌ها به ساختار مولکول هدف بستگی دارد. نمی‌توان از همه مولکول‌ها به عنوان مولکول هدف استفاده کرد، بلکه این مولکول باید دارای سه ویژگی باشد تا بتواند در فرایند قالب‌زنی شرکت کند. اولین ویژگی آن است که این مولکول باید فاقد عاملی باشد که به صورت بالقوه برای پلیمری شدن، بازدارندگی ایجاد کرده، یا آن را کند کند. ویژگی دیگر، آن است که مولکول هدف باید در معرض دماهای بالا یا تابش نور فرابنفش پایدار باشد، چون به این شرایط برای انجام فرایند پلیمری شدن نیاز داشته، در صورتی که مولکول تحت این شرایط پایدار نباشد، تخریب شده، در فرایند قالب‌زنی، تداخل به وجود می‌آورد. در نهایت، مولکول هدف باید فاقد گروه‌های قابل پلیمری شدن باشد، چون در غیر این صورت وارد فرایند پلیمری شدن شده، مکان‌های پیوندی که مدنظر است، شکل



شکل ۲ متغیرهای آزمایشی موثر در تهیه پلیمرهای قالب‌مولکولی [۱۵].

آسان تر می‌کند. با به کارگیری این روش، پلیمرها با ظرفیت اتصال بالا و انتخاب پذیری مناسب برای آنالیت‌های مختلف به دست می‌آیند. شایان گفتن است که این رویکرد، نسبتاً جدید بوده، بنابراین قبل از همه‌گیر شدن، هنوز هم لازم است که بهترین پلیمرها (همچنین برای بدترین پلیمرها مطلوب است) برای تأیید درستی پیش‌بینی محاسباتی، آماده و ارزیابی شوند [۱۹].

## ۵-۲ حک کردن ترکیبی

یکی از بهترین رویکردها برای بررسی اثر همزمان این متغیرها و بهبود روش ساخت پلیمر، روش ترکیبی است که اولین بار به صورت مستقل توسط دو دانشمند به نام‌های Takeuchi و Sellergren ارائه شد. در این روش، ابتدا در تعدادی ظرف بسیار کوچک به نام ویال‌های HPLC، تعداد نسبتاً زیادی از پلیمرهای حاوی قالب‌های مختلف سنتز شده، سپس این پلیمرهای کوچک که با نام mini-MIPs نام گذاری می‌شوند، برای مدت زمان نسبتاً طولانی در درون حلالی مناسب قرار گرفته تا قالب‌های مورد استفاده، خارج شود و در نهایت، این مولکول‌های قالب‌سازی شده، اندازه‌گیری می‌شوند. بر مبنای میزان قالب رهاسازی شده و اندازه‌گیری دقیق آن، می‌توان بهترین پلیمر را انتخاب کرد. این رویکرد یکی از بهترین و سریع‌ترین راهبردها برای دستیابی به بهترین پلیمر قالب مولکولی برای استخراج انتخاب پذیر برخی از گونه‌ها از جمله تریازین‌ها و علف‌کش‌های سولفونیل‌اوره است [۱۹]. انتخاب فرمول‌بندی بهینه را می‌توان با استفاده از طراحی‌های تجربی یا روش‌های تحلیل چند متغیره، انجام داد که این امر منجر به کاهش تعداد متغیرها و نیز شناسایی و تحلیل عوامل اصلی موثر بر خواص MIPs می‌شود. با این حال، با وجود مزایای ذکر شده، یکی از اشکالات اصلی موجود در این روش، محدودیت در شناسایی مولکول‌های قالب‌رهاسازنده، در نهایت اندازه‌گیری دقیق آن‌ها است. به منظور پیشرفت این روش، روشی موازی توسط Pérez-Moral و همکاران، ارائه شد. این روش (که کاربرد فراوانی نیز یافته است)، بر پایه تهیه مقادیر بسیار کم MIP توسط تعلیق‌های از فلوروکربن‌ها و در درون کارتريج SPE به صورت درجا است. تمامی مراحل سنتز، صاف کردن، شست‌وشو و در نهایت حذف مولکول قالب از بستر پلیمری، همگی هم‌زمان با هم و در درون یک کارتريج صورت می‌گیرد [۱۹].

## ۶ راهبردهای پلیمری شدن

به طور کلی هفت روش برای سنتز پلیمرهای قالب مولکولی شناخته شده است که در ادامه به آن‌ها پرداخته خواهد شد.

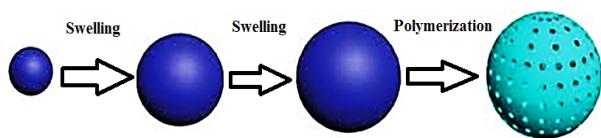
اگر حلال، قطبیت بالایی داشته باشد، در فرایند شکل‌گیری کمپلکس، بین مولکول هدف و مونومر عاملی، تداخل ایجاد می‌کند. آغازگر معمولاً به مقدار نسبتاً کمی نسبت به مونومر عاملی استفاده می‌شود. از روش‌های مختلفی برای تجزیه آغازگر می‌توان استفاده کرد تا فرایند پلیمری شدن آغاز شود که این روش‌ها عبارتند از روش گرمایی، روش نوری، روش شیمیایی و روش الکتروشیمیایی. به طور مثال می‌توان به محلول، گرما اعمال کرد یا آن را در معرض تابش نور فرابنفش قرار داد تا آغازگر تجزیه شده، فرایند پلیمری شدن آغاز شود. پر کاربردترین آغازگرها در فرایند قالب‌زنی غیرکوالانسی، آزوبیس ایزو بوتیرونیتریل و بنزول پروکسید است [۱۶].

## ۵ راهکارهای ساخت و بهینه‌سازی فرمول‌بندی MIP

همانطور که اشاره شد، روش سنتز بر پایه روش غیرکوالانسی، بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد. این روش بسیار ساده بوده، می‌تواند برای اکثر ترکیبات هدف و قالب‌های مختلف نیز استفاده شود. متغیرهای متعددی مانند نوع و مقدار مونومر یا ماهیت عامل شبکه‌ای‌کننده و همچنین حلال در فرایند ساخت این پلیمرها وجود دارند که بر ویژگی‌های نهایی مواد به دست آمده، از نظر ظرفیت جذب، میل ترکیبی و انتخاب پذیری آنالیت‌های هدف، تأثیر می‌گذارند. بنابراین، به دست آوردن MIP بهینه برای به کارگیری در روش استخراج فاز جامد، ممکن است چندین هفته طول بکشد تا آزمون و خطا صورت گرفته، در نهایت فرمول‌بندی‌های مناسب به دست آید. به منظور افزایش سرعت عمل ساخت MIP، استفاده از برخی فرمول‌های استاندارد خاص (برای مثال الگوی نسبت مولی ۱:۴:۲۰ از قالب: مونومر: اتصال‌دهنده) [۱۷] بسیار مورد استفاده قرار گرفته است. با این حال، تلاش‌های زیادی برای بهینه‌سازی فرمول‌بندی MIP و ارائه روشی ساده، سریع و منطقی برای به دست آوردن MIP‌های مطلوب با بهبود قابلیت شناسایی مولکول خاص، پیشنهاد شده است که در ادامه به آن می‌پردازیم.

## ۵-۱ رویکرد محاسباتی

این روش، از نرم‌افزار مدل‌سازی مولکولی برای طراحی و نمایش کتابخانه مجازی از مونومرها در برابر الگوی مورد نظر استفاده می‌کند. از طریق این روش، می‌توان انرژی‌های پیوندی بین مونومرها و مولکول قالب مولکولی را محاسبه و در نهایت موقعیت‌های مناسب برای برهمکنش بین الگو-مونومر را پیش‌بینی کرد که انتخاب بهترین میزان مونومر مورد نیاز را



شکل ۳ روش پلیمری شدن تورم چندمرحله‌ای [۱۸].

پایه تورم هسته‌های اولیه (مانند ذرات لاتکس پلی‌استایرن) با استفاده از میکروامولسیون حلال فعال‌کننده اولیه با وزن مولکولی پایین (به‌عنوان مثال دی‌بوتیل فتالات) در آب حاوی سدیم دودسیل سولفات (به‌عنوان پایدار کننده)، و در حضور آغازگر است. زمانی که این امولسیون‌ها بر روی ذرات اولیه جذب شدند، این ماده به ظرف دیگری که حاوی اتصال‌دهنده عرضی، پروژن، منومرها و مولکول قالب است، اضافه می‌شود. در نهایت به این مخلوط، پلی‌وینیل‌الکل نیز اضافه می‌کنند تا باعث بهبود فرایند پلیمری شدن شود. این مخلوط به مدت چند ساعت همزده می‌شود تا این قطرات بر روی بستر اولیه جذب شوند. در نهایت، گاز بی‌اثری به محلول دمیده شده و در نتیجه فرایند پلیمری شدن، انجام می‌شود. پلیمری شدن رسوب به‌عنوان راهکاری ساده و آسان برای تهیه MIP با بازده بالا پیشنهاد شده است. این روش، شامل انجام فرایند پلیمری شدن در مقدار زیادی از حلال مناسب است و با موفقیت برای آماده‌سازی بسترهای حکاکی مولکولی برای استفاده در روش‌های رادیومتری، الکتروفورز موئین و SPE به کار گرفته شده است. با این حال، به نظر می‌رسد که این روش برای هر ترکیب پلیمری کننده قابل اجرا نیست [۱۸]. فرایند انجام این روش، در شکل ۳ نشان داده شده است.

### ۳-۶ روش پلیمری شدن تعلیقی

این روش، توسط مایز و در سال ۱۹۹۶ پیشنهاد شد. در این روش، مخلوط پلیمری شدن به‌صورت قطراتی در مایعاتی مانند آب یا پرفلوروکربن حاوی ماده فعال سطحی معلق می‌شود، پلیمری شدن در این قطره‌ها با سازوکار رادیکال آزاد انجام می‌شود. در واقع، هر کدام از این قطرات، شبیه راکتور عمل می‌کند و حصول ذرات پلیمری با توجه به حجم قطرات، مورد انتظار است. با استفاده از این روش، ذرات پلیمری با توزیع اندازه در گستره ۵ تا ۵۰ میکرومتر قابل سنتز بوده که به مقدار ماده فعال سطحی استفاده شده و سرعت هم زدن وابسته است. این روش نیز ترکیبات کروی را ایجاد می‌کند. علاوه بر آن، این روش برای حذف مزاحمت‌ها به کار می‌رود [۲۱].

### ۱-۶ روش پلیمری شدن توده‌ای

این روش، شناخته‌شده‌ترین روش در تهیه پلیمرهای قالب‌مولکولی است. انجام این روش، به مهارت خاص و تجهیزات پیشرفته‌ای نیاز ندارد و خیلی ساده و سریع و راحت انجام می‌گیرد. روش انجام کار به این صورت است که ابتدا مولکول هدف، منومر عاملی، عامل شبکه‌ساز و آغازگر در حلال مناسب، حل شده، سپس به مخلوط واکنش، گاز نیتروژن دمیده می‌شود. علت دمیدن گاز نیتروژن، این است که حضور گاز اکسیژن در مخلوط واکنش باعث شده که در فرایند پلیمری شدن و تجزیه آغازگر، تداخل ایجاد شود. به همین دلیل، معمولاً گازی خنثی مانند نیتروژن یا آرگون را به مخلوط وارد می‌کنند تا اکسیژن محلول در آن به‌طور کامل خارج شده، سپس ظرف واکنش را به‌طور کامل، آب‌بندی کرده، در مرحله بعد با کمک حرارت یا تابش نور فرابنفش، فرایند پلیمری شدن آغاز می‌شود. بعد از انجام پلیمری شدن، توده جامد پلیمری به دست می‌آید که باید به‌صورت دستی کاملاً خرد شود. بعد از خرد کردن پلیمر، الک و دانه‌بندی انجام شده تا ذرات ریزتر و یکنواخت‌تری به دست آید. در نهایت هم به کمک شست‌وشو با حلال، استخراج مولکول هدف انجام می‌شود. با اینکه این روش، سریع و آسان است، ولی دارای اشکالاتی است. ذراتی که به دست می‌آیند، شکل و اندازه نامنظم دارند. همچنین، مراحل خرد کردن و دانه‌بندی، کار را دشوارتر کرده، علاوه بر آن، در حین فرایند خرد کردن، تعدادی از مکان‌های پیوندی هم تخریب می‌شوند که این موضوع باعث شده ظرفیت جذب پلیمر در نهایت، کاهش پیدا کند [۲۰].

### ۲-۶ روش پلیمری شدن تورم چندمرحله‌ای

این روش به‌طور گسترده توسط گروه Haginaka's برای سنتز بسترهای حاوی پلیمرهای قالب‌مولکولی حکاکی شده با استفاده از قالب‌های مختلف به کار گرفته شده است. همچنین، در این زمینه سعی شده تا از لایه‌هایی با خاصیت آب‌دوست نیز در ساختار MIP استفاده شود که استخراج انتخابی آنالیت‌ها از نمونه‌های پیچیده را بهبود می‌بخشد. اگرچه این روش به احتمال زیاد یکی از مناسب‌ترین روش‌ها برای سنتز پلیمرهای قالب‌مولکولی با بازدهی بالا است، اما یکی از پر زحمت‌ترین روش‌ها نیز محسوب می‌شود. در این روش، برخلاف روش قبل، تعدادی ذرات کروی و یکنواخت به دست می‌آید. اما روش انجام کار و شرایطی که برای واکنش نیاز است، نسبتاً پیچیده است. همچنین، ذراتی هم که به دست می‌آیند، گزینش‌پذیری راضی‌کننده‌ای ندارند. روش تورم چندمرحله‌ای، اساساً بر

پلیمری شدن رادیکال آزاد ناهمگن محسوب می‌شود، مونومر نسبتاً آب‌گریز در آب با استفاده از یک امولسیون‌کننده روغن در آب، امولسیون می‌شود و در ادامه، واکنش شروع در حضور آغازگر محلول در آب (مانند سدیم پرسولفات (NaPS)) یا آغازگر محلول در روغن (مانند ۲' و ۲'-آزوبیس ایزوبوتیرونیتریل (AIBN)) رخ می‌دهد. این فرایند پلیمری شدن، نخستین بار در اوایل سال ۱۹۳۰ میلادی تجاری شد. برخی از مونومرهای مورد استفاده برای ساخت پلیمرهای امولسیونی عبارتند از اتیلن، بوتادی‌ان، استایرن، اکریلونیتریل، مونومرهای اکریلات استر و متاکریلات استر، وینیل استات و وینیل کلرید [۲۳].

#### ۶-۶ روش پلیمری شدن مینی امولسیون

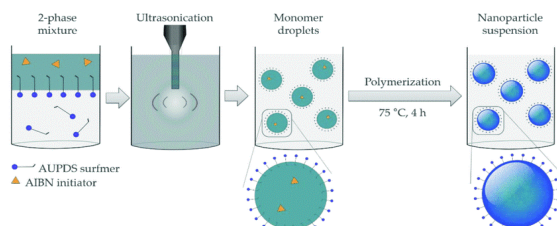
در این روش نیز ذراتی در حد ۵۰ تا ۵۰۰ نانومتر تولید شده که این ذرات نسبتاً به ذرات ایجاد شده در پلیمری شدن رسوبی، میل ترکیبی پایین‌تری دارند. همین‌طور مراحل انجام کار نیز دشوار و طولانی است. روش انجام این فرایند در شکل ۵، آورده شده است.

#### ۶-۷ روش پلیمری شدن هسته-پوسته

در این روش ابتدا ذرات پلیمری قالب مولکولی سنتز شده، سپس یک لایه از آن‌ها بر روی سطح نانوذره از جنس سیلیکا یا پلیمر که از قبل ساخته شده است، قرار گرفته، ذراتی که به دست می‌آید، در نهایت قطری بین ۰/۰۵ تا ۲ میکرومتر دارند. این روش برای سنتز نانوذرات پلیمری قالب مولکولی با اندازه کنترل شده، استفاده می‌شود.

#### ۷ کاربردهای پلیمرهای قالب مولکولی

با توجه به انتخاب‌پذیری ذاتی MIP، علاقه روبه‌رشدی در زمینه سنتز و به‌کارگیری این ترکیبات، ایجاد شده، به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. اکثر مقالات مرتبط با استخراج فاز جامد بر پایه قالب مولکولی که به‌تازگی منتشر شده‌اند، استفاده از قالب‌های مختلف را برای کاربردهای مختلف توصیف می‌کنند و تنها تعداد کمی از آن‌ها، جایگزین‌های جدیدی را برای به حداقل رساندن معایب ذاتی آماده‌سازی و استفاده از



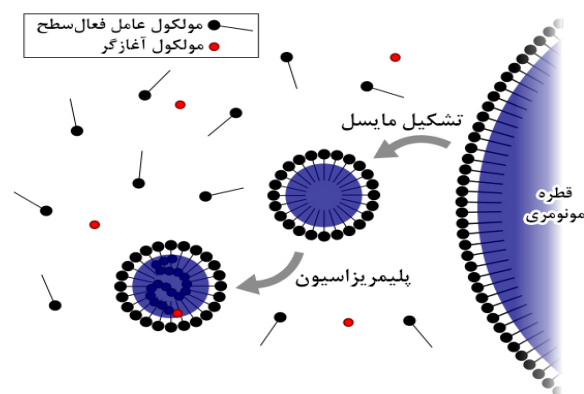
شکل ۵ روش انجام فرایند پلیمری شدن مینی امولسیون [۱].

#### ۶-۴ روش پلیمری شدن رسوبی

این روش، برای اولین بار در سال ۱۹۹۹ و برای تولید نانوذرات پلیمری قالب مولکولی ارائه شد. در این روش، ابتدا اجزای پلیمر در حلال حل شده، سپس به مخلوط واکنش گاز نیتروژن دمیده شده، در مرحله سوم با اعمال حرارت یا تابش نور فرابنفش، پلیمری شدن آغاز می‌شود. اما در این روش، برخلاف روش پلیمری شدن توده‌ای، به جای توده جامد از پلیمر، پودری از ذرات پلیمری به دست می‌آید که باید با استفاده از سانتریفوژ، از حلال جدا شود. در نتیجه، نیازی به مراحل خرد کردن و دانه‌بندی پلیمر وجود ندارد و فقط به کمک شست‌وشو با حلال، استخراج مولکول هدف، انجام می‌گیرد. این روش، نسبت به سایر روش‌ها دارای مزایای زیادی است. از جمله این‌که انجام آن، آسان‌تر بوده، بازدهی بالاتری دارد، نیاز به زمان کمتری برای انجام کار دارد، نیاز به مراحل خرد کردن و دانه‌بندی ندارد و همین‌طور ذراتی که در نهایت تولید می‌شود، توانایی شناخت مولکولی بالاتری دارند. ذرات کاملاً کروی بوده، توزیع اندازه آنها کاملاً یکنواخت است [۲۲].

#### ۶-۵ پلیمری شدن امولسیونی

در این روش، مقدار ماده فعال سطحی استفاده شده نسبت به روش تعلیقی بیشتر بوده، منجر به تشکیل مایسل می‌شود. آغازگرهای به کار رفته در این روش، محلول در آبند و قادرند ذرات پخش شده در محلول و خارج از میسل‌های تشکیل شده را پلیمری کنند. با پیشرفت پلیمری شدن این قطرات، ذرات دیگر، به تدریج از مایسل خارج شده، پلیمری می‌شوند. اندازه ذرات تشکیل شده در حدود ۰/۰۵ تا ۲ میکرومتر است و توزیع همگنی به وجود می‌آید. روش انجام این فرایند در شکل ۴ آورده شده است. در پلیمری شدن امولسیونی (که فرایند



شکل ۴ روش انجام پلیمری شدن امولسیونی [۲۳].

امکان بازیابی نمونه‌ها و کارای بالای ستون، از مزایای این روش بود [۲۵]. سنتز بستر فلورسانس فاز جامد جدید با خاصیت جذب ویژه برای رودامین (RB) یا سولفامتوکسازول (SMX) با قرار دادن MIPها در هیدروژل شکل‌پذیر آماده‌شده توسط پلی‌وینیل الکل (PVA)، برای غربالگری انتخابی برخی ترکیبات مضر در مواد غذایی، مطالعه شد. در اینجا، MIPs همراه با استخراج فاز جامد (SPE) و به دنبال آن تشخیص فلورسانس مستقیم در محیط استخراج مشابه، برای غربالگری انتخابی سریع در محل، بدون آماده‌سازی نمونه پیشنهاد شد. این روش پیشنهادی، در زمان کوتاه ۵ دقیقه و با حساسیت و تکرارپذیری بالا به‌عنوان پروتکل غربالگری سریع و در محل بسیار امیدوار کننده است. یکی از مسائلی که در حال حاضر، در حال ظهور است وجود آلاینده‌های پرخطر در فاضلاب‌های محیطی مثل وجود ترکیبات خطرناک دارویی یا سموم کشاورزی، از جمله کاربامازپین در فاضلاب محیطی است. شناسایی و حذف بقایای سموم دفع آفات که برای مبارزه با کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرند بسیار حائز اهمیت است. مطالعه حذف فارچ‌کش دی‌تیوکربامات از فاز مایع، که مثالی از فنون حذف آلاینده‌های خطرناک از محیط پیرامون ما است؛ از جمله کاربردهای MIP برای حذف آلاینده‌ها است [۲۶]. یکی از کاربردهای بسیار وسیع پلیمرهای قالب‌مولکولی، استفاده از آن‌ها به‌عنوان فاز ساکن در سوانگاری است. ستون‌های سوانگاری که از پلیمرهای قالب‌مولکولی در آن‌ها استفاده شده است، نتایج بسیار خوبی را از خود نشان داده‌اند. در اکثر روش‌های استخراج SPE، در ابتدا پلیمرهای قالب‌مولکولی که برای گونه مورد نظر سنتز شده، به‌عنوان فاز ساکن در داخل ستون قرار گرفته، سپس محلولی که حاوی گونه مورد نظر است، وارد ستون می‌شود. از آنجایی که این گونه، تمایل به ترکیب با پلیمرهای قالب‌مولکولی دارد، با آن‌ها برهم‌کنش برقرار کرده، بقیه محلول از پایین ستون، خارج می‌شود.

## ۷-۲ حسگرها

در حسگرهای زیستی، از مولکول‌های زیستی مانند آنزیم، آنتی‌بادی، پروتیین، گیرنده‌ها و... استفاده می‌شود. همانطور که قبلاً هم اشاره شد، این مولکول‌های زیستی قادرند مولکول خاصی را شناسایی و جذب کنند. به همین خاطر است که از آن‌ها به‌عنوان عنصر تشخیص در حسگرهای زیستی، استفاده می‌شود. اما امروزه محققان، پلیمرهای قالب‌مولکولی را جایگزین این مولکول‌های زیستی کرده‌اند. از آنجایی که پلیمرهای قالب‌مولکولی به‌عنوان همتای این مولکول‌های

MIPها پیشنهاد می‌کنند. پلیمرهای قالب‌مولکولی از آنجایی که نسبت به سایر جاذب‌ها، مزایای بسیار زیادی دارند و کارایی بسیار بهتری هم از خود نشان داده‌اند، در زمینه‌های مختلفی از آنها استفاده می‌شود که در این قسمت به بررسی برخی از آن کاربردها پرداخته خواهد شد.

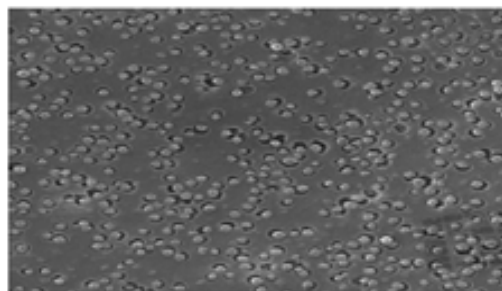
## ۷-۱ استخراج فاز جامد بر پایه پلیمر قالب‌مولکولی

امروزه استفاده از پلیمرهای قالب‌مولکولی در استخراج فاز جامد که استخراج فاز جامد قالب‌مولکولی نیز نامیده می‌شود، پیشرفته‌ترین کاربرد فنی MIP است. استفاده از MIPها به‌عنوان مواد جاذب انتخابی، امکان انجام یک مرحله پاک‌سازی نمونه را پیش از تعیین نهایی غلظت، فراهم می‌آورد. زمانی که نمونه دارای بافت پیچیده است و حضور عوامل تداخل‌کننده در آن، می‌تواند کار با دستگاه‌های سوانگاری (کروماتوگرافی) را مختل کند، وجود روش آماده‌سازی نمونه، مبتنی بر جاذب انتخاب‌پذیر که بتواند فقط با گونه مورد نظر پیوند برقرار کند، مورد توجه ویژه‌ای قرار خواهد گرفت. اگر چه روش SPE یکی از پرکاربردترین روش‌ها بوده است، با این حال، ضعف بزرگ روش SPE انتخاب‌پذیری پایین و در نتیجه بازدهی کم در استخراج نمونه و در نهایت، حد تشخیص پایین در تجزیه و تحلیل نمونه است. به همین دلیل، گرایش به سمت روش‌های نوین همچون پلیمرهای قالب‌مولکولی، گسترش پیدا کرده است. این روش، با طراحی دقیق قالب چه توسط مدل‌سازی مولکولی و چه با طراحی تجربی یا روش‌های غربالگری طراحی حفره‌ها، صورت می‌گیرد. امروزه، کاربرد این روش بسیار گسترش یافته است. به‌عنوان مثال، سنتز جاذب پلیمری قالب‌مولکولی به‌منظور استخراج انتخابی علف‌کش‌ها از نمونه‌های زیستی [۲۴] در سال‌های اخیر، مورد استقبال قرار گرفته است. ترکیب کردن دستگاه سوانگاری مایع با SPE-MIPs برای تعیین مقدار آنالیت یا آلاینده مدنظر در غذا یا دارو از دیگر نوآوری‌ها در این زمینه بوده که بسیار مورد استفاده قرار گرفته است. در مطالعه‌ای، روش استخراج فاز جامد پلیمری قالب‌مولکولی با ترکیب سوانگاری مایع با کارایی بالا برای تعیین باقیمانده‌های داروهای تتراسایکلین در غذا توسعه داده شد. پلیمر با استفاده از کلروتتراسایکلین به‌عنوان مولکول قالب، متاکریلیک اسید به‌عنوان مونومر عاملی در نسبت الگو / مونومر ۴:۱ سنتز شد. ستون استخراج فاز جامد تهیه شده، قادر به استخراج چهار نوع از تتراسایکلین‌ها به‌طور همزمان با ظرفیت‌های جذب بالا (۳۵۶۰-۴۷۰۰ نانو گرم) و بازیابی بالا (۸۷ درصد) و قادر به استفاده مجدد برای حداقل سی مرتبه بود. حد تشخیص پایین و



## ۸ نتیجه گیری و آینده نگری

پلیمرهای قالب مولکولی، نشان دهنده رده جدیدی از موادی هستند که به صورت مصنوعی تولید شده و دارای جایگاه‌های شناسایی اختصاصی هستند. استفاده از MIPها در آماده سازی نمونه، پیشرفت عظیمی در طول سال‌های گذشته داشته است. اگرچه برخی از معایب برای این روش گزارش شده اند، ولی در حال حاضر پیشرفت‌های چشم‌گیری رخ داده که منجر به ارائه روش‌هایی برای به حداقل رساندن این معایب و بهبود عملکرد ابزارهای حاوی MIP شده است. به عنوان ابزار انتخابی، عملکرد اختصاصی در شناسایی مولکول‌های هدف، راحتی آماده سازی و ارزان بودن تهیه پلیمرهای قالب مولکولی، موجب استفاده روز افزون از آنها در روش‌های جداسازی مانند غشاهای زیست‌حسگرها و فنون تجزیه‌ای استخراج فاز جامد، سوانگاری مایع با عملکرد بالا، سوانگاری الکتروفورز و غیره شده است. تهیه و تولید پلیمرهایی با عملکرد بالا برای شناسایی اختصاصی مولکول‌های هدف، نیازمند مطالعه در مورد اجزا و روش‌های به کار گرفته شده برای تولید، شناسایی و به کارگیری این مواد سنتزی است. در حال حاضر، کارتریج‌های تجاری حاوی MIPها برای استخراج برخی از ترکیبات از قبیل حلقه بوتترول، تریازین و ریوفلاوین در دسترس هستند و برخی از شرکت‌ها سنتز سفارشی MIPها را برای SPE ارائه می‌دهند، که باعث تسهیل اجرای این روش در آزمایشگاه‌ها خواهد شد. در این زمینه، سنتز و ارائه MIP که به طور مستقیم به سامانه تشخیص متصل شود، هنوز در مراحل ابتدایی آزمایش است. در این روش، استخراج، پیش‌تغلیظ، جداسازی و شناسایی گونه‌های هدف هم‌زمان با هم روی می‌دهد.



شکل ۶ تصویری از غشای ایجاد شده با روش قالب‌زنی مولکولی.

زیستی، پایداری بالاتری دارند، خواص شیمیایی-حرارتی مناسب‌تری را از خود نشان می‌دهند، گزینش‌پذیری بالاتری دارند و قیمت تمام شده آنها پایین‌تر است؛ می‌تواند به عنوان جایگزینی مناسب و ایده‌آل به عنوان عنصر تشخیصی برای حسگرها باشند [۲۷].

## ۳-۲ جداسازی غشایی

یکی از پرکاربردترین و مهم‌ترین فرایندها در صنایع مختلف، فرایند جداسازی است. بسیاری از مشکلاتی که در فرایندهای جداسازی وجود دارد با غشاهای موجود، قابل حل نیست. به همین دلیل، محققان از فن قالب‌زنی در فرایندهای غشایی هم استفاده کرده‌اند. به این ترتیب که آنها، مکان‌های پیوندی یا مکان‌های شناخت مولکولی خاصی را در غشاهای ایجاد کردند که این مکان‌ها قادرند به صورت گزینشی، مولکول خاص را شناسایی و جداسازی کنند. این غشاهای دارای گزینش‌پذیری بالایی هستند، برای جداسازی ترکیباتی مثل مواد سمی، داروها و مولکول‌های زیستی پیچیده، مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲۵].

## مراجع

1. BelBruno J.J., Molecularly Imprinted Polymers, *Chemical Review*, 119, 94-119, **2019**.
2. Cristian C.V., Leidy T.S., Germán A.V., Shakeel A., Tomy J.G., Molecularly Imprinted Polymers for Food Applications: A Review, *Trends in Food Science & Technology*, 111, 642-669, **2021**.
3. Zhao Q., Ma C., Liu J., Chen Z., Zhao H., Li B., Synthesis of Magnetic Covalent Organic Framework Molecularly Imprinted Polymers at Room Temperature: A Novel Imprinted Strategy for Thermo-sensitive Substance, *Talanta*, 225, 121958, **2021**.
4. Ramanavicius S., Jagminas A., Ramanavicius A., Advances in Molecularly Imprinted Polymers Based Affinity Sensors (Review), *Polymers*, 13, 974-985, **2021**.
5. Wulff G., Vesper R., Grobe M., Sarahan, A., An Enzyme-analogue Built Polymer, on the Synthesis of Polymers Containing Chiral Cavities and Their Use for the Resolution of Racemates. *Makromolekular Chemistry*, 178, 2799-2816, **1977**.
6. Cui Y., He Z., Xu Y., Su Y., Ding L., Li Y., Fabrication of Molecularly Imprinted Polymers with Tunable Adsorption Capability based on Solvent-responsive Cross-linker, *Chemical Engineering Journal*, 405, 126608, **2021**.
7. Arshady R., Mosbach K., Synthesis of Substrate-selective Polymers by Host-guest Polymerization. *Makromolekular Chemistry*, 182, 687-692, **1981**.
8. Lamaoui A., Palacios-Santander J.M., Amin A., Cubillana-Aguiler L., Molecularly Imprinted Polymers Based on Polydopamine: Assessment of Non-specific Adsorption, *Microchemical Journal*, 164, 106043, **2021**.
9. Yano K., Nakagiri T., Takeuchi T., Matsui J., Ikebukuro K., Karube I., Stereoselective Recognition of Dipeptide Derivatives in Molecularly Imprinted Polymers Which Incorporate an L-valine Derivative as a Novel Functional Monomer, *Analytical Chimica Acta*, 357, 91-98, **1997**.
10. Umpleby R.J., Bode M., Shimizu K.D., Measurement of the Continuous Distribution of Binding Sites in Molecularly Imprinted Polymers, *Analyst*, 125, 1261-1265, **2000**.
11. Sellergren B., Andersson L., Molecular Recognition in Macroporous Polymers Prepared by a Substrate-analog Imprinting Strategy, *Journal of Organic Chemistry*, 55, 3381-3383, **1990**.
12. Caro E., Masque' N., Marce' R.M., Borrull F., Cormack P.A.G., Sherrington D.C., Non-Covalent and Semi-covalent Molecularly Imprinted Polymers for Selective On-line Solid-phase Extraction of 4-nitrophenol from Water Samples, *Journal of Chromatography A*, 963, 169-178, **2002**.
13. Whitcombe M.J., Rodriguez M.E., Villar P., Vulfson E.N., A new Method for the Introduction of Recognition site Functionality into Polymers Prepared by Molecular Imprinting Synthesis and Characterization of Polymeric Receptors for Cholesterol. *Journal of American Chemical Society*, 117, 7105-7111, **1995**.
14. Fujii Y., Matsutani K., Kikuchi K., Formation of a Specific Coordination Cavity for a Chiral Amino-acid by Template Synthesis of a Polymer Schiff Base Cobalt(III) Complex, *Journal of Chemical Society Chemical Communication*, 10, 415-417, **1985**.
15. Bouvarel T., Delaunay N., Pichon V., Molecularly Imprinted Polymers in Miniaturized Extraction and Separation Devices, *Journal of Separation Science*, 44, 1727-1751, **2021**.
16. Hu T., Chen R., Wang Q., He C., Liu S., Recent Advances and Applications of Molecularly Imprinted polymers in Solid-phase Extraction for Real Sample Analysis, *Journal of Separation Science*, 44, 274-309, **2021**.
17. Jamalipour Soufi G., Iravani S., Varma R.S., Molecularly Imprinted Polymers for the Detection of Viruses: Challenges and Opportunities, *Analyst*, 10, 240-265, **2021**.
18. Tamayo F.G., Turiel E., Mart'in-Esteban A., Molecularly Imprinted Polymers for Solid-phase Extraction and Solid-phase Microextraction: Recent Developments and Future Trends, *Journal of Chromatography A*, 1152, 32-40, **2007**.
19. P'erez-Moral N., Mayes A.G., Molecularly Imprinted Sensors: Overview and Applications, *Biosensor and Bioelectronics*, 21, 1798, **2006**.
20. Rycke E.D., Leman O., Dubruel P., Hedström M., Völker M., Beloglazova N., Novel Multiplex Capacitive Sensor Based on Molecularly Imprinted Polymers: A Promising Tool for Tracing Specific Amphetamine Synthesis Markers in Sewage Water, *Biosensors and Bioelectronics*, 178, 113006, **2021**.
21. Benachio I., Lobato A., Gonçalves L.M., Employing Molecularly Imprinted Polymers in the Development of Electroanalytical Methodologies for Antibiotic Determination, *Journal of Molecular Recognition*, 34, 1-12, **2021**.
22. Ye L., Cormack P.A., Mosbach K., Molecularly Imprinted Monodisperse Microspheres for Competitive Radioassay. *Analytical Communication*, 36, 35-38, **1999**.
23. Moral N., Mayes A.G., Comparative Study of Imprinted

- Polymer Particles Prepared by Different Polymerization Methods. *Analytical Chimica Acta*, 504, 15-21, **2004**.
24. Heravizadeh O.R., Synthesis of Molecular Imprinted Polymer as an Absorbent for Selective Extraction of a Triazine Herbicide from Biological Samples, *Iran Occupational Health*, 1, 1-11, **2018**
25. Martín-Esteban A., Membrane-protected Molecularly Imprinted Polymers: Towards Selectivity Improvement of Liquid-phase Microextraction, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 138, 116236, **2021**.
26. Guo B., Tong Y., Zhang B., Tian M., Double Affinity Based Molecularly Imprinted Polymers for Selective Extraction of Luteolin: A Combination of Synergistic Metal Chelating and Boronate Affinity, *Microchemical Journal*, 160, 105670, **2021**.
27. Tan L., Zhou L.D., Jiang Z.F., Ma R.R., Selective Separation and Inexpensive Purification of Paclitaxel Based on Molecularly Imprinted Polymers Modified with Ternary Deep Eutectic Solvents, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 192, 113661, **2021**.

