

POLÍMEROS COM CAPACIDADE DE RECONHECIMENTO MOLECULAR NO CONTROLO DA LIBERTAÇÃO DE FÁRMACOS. PARTE 1: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

Margarita Domingues Sousa

Serviço de Tecnologia Farmacêutica Prof. Doutor Nogueira Prista, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Carlos Maurício Barbosa*

Serviço de Tecnologia Farmacêutica Prof. Doutor Nogueira Prista, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto / Centro de Química Medicinal, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido em 30/8/08; aceito em 20/1/09; publicado na web em 10/8/09

MOLECULARLY IMPRINTED POLYMERS FOR CONTROLLING DRUG RELEASE. PART 1: SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION. Molecularly imprinted polymers (MIPs) consist of synthetic macromolecular matrix, obtained through molecular imprinting-based methods that show ability to selectively recognize important biological molecules and its application in the drug delivery field is under development. In the present review the main aspects related to the synthesis and characterization of MIPs are studied. The fundamental variables participating in the synthesis process, such as template molecule, functional monomers, cross-linking agents, solvents and imprinting approaches are discussed. Moreover, the main available methods for MIPs chemical and morphological characterization are presented and the importance of the obtained information is discussed.

Keywords: molecularly imprinted polymers (MIPs); imprinting approaches; MIPs characterization.

INTRODUÇÃO

O reconhecimento molecular é definido como a capacidade de uma molécula se ligar a outra que apresenta uma forma complementar com a primeira.¹ Os polímeros com capacidade de reconhecimento molecular (designados na literatura anglo-saxónica *molecularly imprinted polymers* – MIPs) encontram-se actualmente bem definidos. Consistem em matrizes macromoleculares sintéticas, obtidas com base em métodos de moldagem molecular, que apresentam a capacidade de reconhecer selectivamente moléculas importantes do ponto de vista biológico, como fármacos, proteínas e biomoléculas.²⁻⁶ Com efeito, as tecnologias baseadas na moldagem molecular permitem disponibilizar sistemas poliméricos eficientes, com capacidade para reconhecer moléculas bioactivas específicas, em que a interacção depende das propriedades e da concentração da molécula-molde presente no meio circundante.

O reconhecimento molecular constitui já uma ferramenta bem desenvolvida na área analítica, principalmente no que se refere à separação e quantificação de diferentes substâncias, como fármacos e moléculas bioactivas, presentes em matrizes mais ou menos complexas.⁷⁻¹⁰ Presentemente, encontram-se comercializados alguns produtos baseados nesta tecnologia.^{11,12} Embora estes materiais ainda não tenham alcançado uma aplicação clínica no domínio do controlo da libertação de fármacos, vários autores referem que esta tecnologia apresenta grande potencial no desenvolvimento de formas farmacêuticas mais adequadas.¹³⁻¹⁶ Outra razão que tem vindo a promover o interesse pelos MIPs reside no facto de estes poderem mimetizar receptores biológicos em estudos de desenvolvimento de novas substâncias com actividade farmacológica e também poderem detectar substâncias específicas em fluidos biológicos (como, por exemplo, nos testes de detecção de drogas de abuso).^{12,17} De acordo com Mosbach e Ramström,¹⁸ esta especificidade é comparável à dos anticorpos monoclonais utilizados em técnicas imunológicas.

O presente trabalho constitui uma revisão de conjunto relativa à

síntese e caracterização de MIPs. No âmbito da síntese, apresenta-se uma breve revisão acerca da polimerização e copolimerização por radicais livres e reticulação dos polímeros obtidos e estuda-se, de um modo específico, as variáveis fundamentais que intervêm no processo (molécula-molde, monómeros funcionais, agentes de reticulação, solventes, iniciadores e processos de moldagem). Neste âmbito, são apresentadas as diferentes estratégias de moldagem molecular referidas para a obtenção de MIPs: covalente, semi-covalente, com “espaçadores” descartáveis, não-covalente, por coordenação com metais e por interacção não polar. Por fim, apresenta-se de forma sumária os principais métodos actualmente disponíveis para a caracterização química e morfológica destes materiais e discute-se a importância das informações obtidas.

RECONHECIMENTO MOLECULAR: CONSIDERAÇÕES HISTÓRICAS

As primeiras referências ao reconhecimento molecular datam dos anos 30 do século passado, quando o químico soviético Polyakov preparou geles de sílica, tendo verificado que, no caso dos geles obtidos em presença de um solvente específico, a sílica resultante apresentava uma capacidade de ligação preferencial a esse solvente.¹⁹ Embora Polyakov tenha continuado o trabalho até à década de 50, os seus estudos foram muito pouco referidos no exterior da Europa de leste. Em 1949, Frank Dickey (um antigo estudante de Linus Pauling) publicou os resultados de experiências realizadas com geles de sílica obtidos na presença de corantes.²⁰ Dickey observou que, após a remoção do corante-molde, a sílica ligava-se preferencialmente a este corante em comparação com outros. Os estudos com sílica continuaram a ser realizados durante as décadas de 50 e 60, mas o número de artigos publicados foi pouco significativo.

Em 1972 verificou-se um ponto de viragem na sequência do desenvolvimento, por Wulff e Sarhan,²¹ de um polímero orgânico com capacidade de reconhecimento molecular. Os autores utilizaram o método de moldagem molecular actualmente conhecido por moldagem covalente na obtenção do polímero, o qual exibia capacidade para dis-

*e-mail: mauricio.barbosa@ff.up.pt

tinguir os enantiómeros do ácido glicérico. Durante as décadas de 70 e 80, Wulff publicou vários trabalhos efectuados com base no referido método.^{22,23}

O segundo maior avanço verificado na tecnologia de moldagem molecular de polímeros orgânicos ocorreu em 1981, quando Arshady e Mosbach prepararam um MIP orgânico com base num processo diferente.²⁴ Esta abordagem foi designada moldagem não-covalente, por oposição à covalente usada por Wulff. O mecanismo não-covalente, implicando uma metodologia simples, veio incrementar marcadamente os estudos nesta área que ocorreram durante a década de 90.

Em 1995, Whitcombe *et al.* descreveram uma abordagem intermédia, a moldagem semi-covalente, que parece combinar as vantagens de ambos os processos.²⁵ Esta última envolve o estabelecimento de interacções covalentes durante a etapa de polimerização e de interacções não-covalentes durante a etapa de recaptção da molécula-molde. Com o propósito de melhorar a subsequente geometria da ligação não-covalente, foi incorporado um grupo “espaçador”, concebido para ser eliminado durante a remoção da molécula-molde.

Presentemente, o processo não-covalente é o mais utilizado na síntese de MIPs. Muitas das dificuldades inerentes a este método podem ser ultrapassadas pelo uso de sistemas que associam estequiometricamente monómeros e moléculas-molde.²⁶⁻²⁹ Este processo tem proporcionado a obtenção de uma grande variedade de receptores, que apresentam elevada capacidade e grande eficácia de reconhecimento molecular em meio aquoso.

SÍNTESE DE POLÍMEROS COM CAPACIDADE DE RECONHECIMENTO MOLECULAR

Em vários laboratórios, a nível mundial, têm vindo a ser reproduzidos, adaptados e desenvolvidos métodos de síntese de MIPs, com vista a estudar e explorar as propriedades específicas destes materiais para vários fins.^{25,30,31} A síntese destes polímeros envolve múltiplas variáveis (em regra, interdependentes) e requer o domínio dos fundamentos do equilíbrio químico, da teoria de reconhecimento molecular, da termodinâmica e da química dos polímeros, apoiando-se cada vez mais em ferramentas analíticas poderosas.

No presente capítulo, aborda-se de forma concisa e selectiva o tema da síntese de polímeros com base em processos de moldagem molecular. Inicialmente, efectua-se uma abordagem dos processos de polimerização por radicais livres e de reticulação dos polímeros obtidos. Em seguida, aborda-se, de um modo específico, os aspectos relativos à moldagem molecular e, por conseguinte, à obtenção de MIPs.

ASPECTOS GERAIS DA POLIMERIZAÇÃO

Polimerização por radicais livres

Actualmente, a polimerização por radicais livres (ou crescimento em cadeia) constitui o método de síntese mais importante para a conversão de monómeros em polímeros, sendo largamente explorada na produção industrial de diversos plásticos importantes. Vários monómeros de vinilo – como o etileno, o estireno e o metacrilato de metilo – podem ser polimerizados de uma forma muito eficaz, com excelentes rendimentos, através de métodos de polimerização por radicais livres. Estes podem ser realizados em condições reaccionais suaves (à temperatura ambiente e à pressão atmosférica normal), em *bulk* ou em solução, não sendo influenciados, de modo significativo, pela presença de grupos funcionais nos monómeros e de impurezas no sistema. Por estas razões e também pelo facto de muitos monómeros de vinilo estarem comercialmente disponíveis a baixo custo, a polimerização por radicais livres constitui, em geral, o método seleccionado para a preparação de MIPs.³²

A polimerização por radicais livres caracteriza-se por três etapas distintas: iniciação, propagação e terminação.³³⁻³⁶ Em regra, numa polimerização por radicais livres típica a velocidade de propagação (crescimento da cadeia) é muito superior à velocidade de iniciação. Logo que é iniciada a formação da cadeia polimérica esta propaga-se num curto intervalo de tempo (possivelmente num ou dois segundos), originando uma molécula com elevado peso molecular antes de ocorrer o processo de terminação. Isto significa que existe no sistema um produto com um elevado peso molecular, mesmo quando a quantidade consumida de monómero é baixa. Normalmente, o iniciador – que promove a formação dos radicais livres – mantém-se activo durante todo o processo de polimerização. Muitos iniciadores químicos, com diferentes propriedades químicas, podem ser usados como fonte de radicais em processos de polimerização por radicais livres. Normalmente, a sua concentração é baixa em comparação com a correspondente à do monómero (por exemplo, 1% em relação ao número total de moles de duplas ligações polimerizáveis). Dependendo da natureza química do iniciador, a sua velocidade e modo de decomposição, com vista à formação de radicais, podem ser estimulados e controlados por vários processos, incluindo o calor, luz e meios químicos/electroquímicos.

Copolimerização por radicais livres

Muitas vezes é desejável polimerizar em simultâneo dois ou mais monómeros de vinilo diferentes. Através deste processo – denominado copolimerização – são obtidos copolímeros, em lugar de homopolímeros (resultantes da polimerização de um único tipo de monómero). Isto permite obter materiais com propriedades químicas distintas dos polímeros preparados com base na polimerização de cada monómero, independentemente.

Nos processos de copolimerização por radicais livres torna-se necessário dedicar uma atenção especial às reactividades relativas dos monómeros e ter em consideração que todos os monómeros não são consumidos à mesma velocidade.³² Além disso, a composição química dos copolímeros e a respectiva distribuição das unidades monoméricas podem apresentar diferenças significativas em relação ao que se poderia esperar caso cada monómero fosse adicionado isoladamente ao meio reaccional. Certos pares de monómeros copolimerizam originando especificamente copolímeros alternados (como o estilbeno e o anidrido maleico), independentemente da composição do meio reaccional em monómeros. No entanto, outros pares de monómeros (como a maleimida e o anidrido maleico) não copolimerizam de um modo eficiente ou simplesmente não sofrem copolimerização. Importa ainda salientar que, para qualquer par de monómeros, a composição molecular do copolímero resultante e a distribuição das unidades monoméricas na macromolécula dependem também das respectivas concentrações relativas no meio reaccional, as quais podem variar ao longo do tempo.

As reactividades relativas de muitos monómeros comuns são conhecidas e encontram-se descritas em tabelas, em geral sob a forma de razões de reactividade para certos pares de monómeros.^{37,38} Em regra, os valores das razões de reactividade estão compreendidos entre 0 e 1, podendo ser superiores em certos casos. Um valor de razão de reactividade baixo implica uma reactividade baixa, enquanto um valor elevado implica uma reactividade alta. Dado que não se encontram disponíveis na literatura valores da razão de reactividade para todos os monómeros, podem ser feitas aproximações.

Reticulação

As polimerizações anteriormente abordadas envolvem a propagação (crescimento) de polímeros derivados de monómeros com um único grupo vinilo polimerizável, habitualmente designados

monómeros mono-funcionais. Em geral, estes monómeros polimerizam de forma a originar macromoléculas lineares, solúveis em solventes quimicamente compatíveis. No entanto, os monómeros multi-funcionais – isto é, que apresentam dois ou mais grupos vinilo polimerizáveis –, quando são sujeitos a polimerização (isoladamente ou em combinação com um ou mais co-monómeros), conduzem a um resultado bastante diferente, permitindo a obtenção de polímeros não-lineares, com diferentes arranjos moleculares.³⁹ Estes materiais podem apresentar diferentes solubilidades, sendo classificados em: macromoléculas ramificadas; microgeles e redes macroscópicas. Os monómeros multi-funcionais permitem ligar quimicamente duas ou mais cadeias poliméricas lineares, sendo habitualmente designados agentes reticulantes.

De um modo geral, os polímeros ramificados, os microgeles e as redes poliméricas macroscópicas, podem ser obtidos por polimerização por radicais livres, tal como sucede com os polímeros lineares.³² No contexto da moldagem molecular, as redes poliméricas macroscópicas constituem os polímeros não-lineares mais sintetizados e estudados, dado que tendem a ser espécies insolúveis que conferem rigidez e estabilidade mecânica a um dado local de ligação com capacidade de reconhecimento molecular. Por esta razão, no presente trabalho abordar-se-á a síntese de redes poliméricas macroscópicas insolúveis, dedicando-se uma atenção especial às suas diferentes propriedades físicas e ilustrando-se a forma como estas podem ser marcadamente influenciadas pelas condições de preparação.

Polímeros do tipo gel, polímeros macroporosos e pós microgel

Num processo de copolimerização envolvendo um monómero mono-funcional e um monómero multi-funcional dois dos parâmetros experimentais mais importantes que governam a natureza física do produto são a razão nominal de reticulação, definida como a percentagem de agente reticulante relativamente ao número total de moles de monómero, e o volume e natureza do solvente no qual a polimerização é realizada.³²

Coligindo a informação relativa a várias polimerizações com reticulação, em que a concentração do agente reticulante e o volume de solvente foram sujeitos a variações sistemáticas, torna-se possível construir um diagrama de pseudo-fase (Figura 1). Este diagrama pode ser utilizado para prever a natureza física do polímero resultante de um dado processo de polimerização.⁴⁰ Tendo em conta os objectivos do presente trabalho, restringir-nos-emos a uma breve discussão das três principais regiões aparentes do diagrama de pseudo-fase, que correspondem aos polímeros do tipo gel, aos polímeros macroporosos e aos pós microgel. Embora seja possível fazer uma série de generalizações, torna-se importante ter em conta que as fronteiras entre os diferentes tipos de polímeros no diagrama de pseudo-fase são muito ténues, sendo influenciadas por um conjunto de factores, para além da concentração do agente reticulante e do volume do solvente (embora em menor grau). Além disso, existem variações inevitáveis no comportamento entre os diferentes tipos de polímeros (como, por exemplo, estirénicos *versus* metacrilatos).

Para razões de agente reticulante relativamente baixas (inferiores a 5%) ou para razões mais elevadas de reticulante em presença de baixos volumes de solventes termodinamicamente compatíveis com a matriz polimérica, poderá acontecer que a separação de fase da matriz polimérica não ocorra durante o processo de polimerização.³² Neste caso, o produto apresenta-se como um polímero do tipo gel, ligeiramente solvatado, que colapsa após secagem, dando origem a um polímero vítreo amorfo do tipo gel. Em geral, estes materiais apresentam superfícies específicas muito baixas no estado seco (dado que as cadeias poliméricas estão muito próximas em termos moleculares),

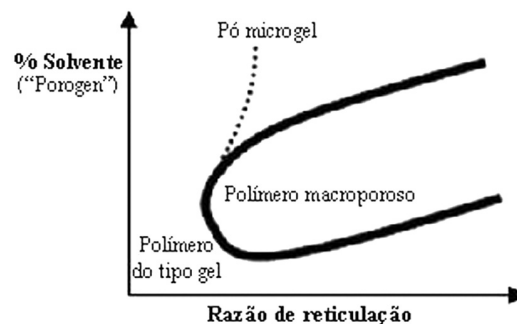


Figura 1. Diagrama de pseudo-fase de polímeros, apresentando claramente três regiões distintas (polímero do tipo gel, polímero macroporoso e pó microgel). Adaptado da ref. 32

intumescem significativamente em solventes termodinamicamente adequados e apresentam propriedades mecânicas fracas, em especial quando a razão de agente reticulante é muito baixa. Até ao presente, os polímeros do tipo gel têm tido poucas aplicações nos processos de moldagem molecular, devido, entre outros aspectos, às suas mais fracas propriedades mecânicas.

Para razões de reticulante relativamente mais elevadas e/ou em presença de volumes mais elevados de solvente, a matriz polimérica em crescimento tem capacidade para que ocorra separação de fase no meio de polimerização, originando a formação de polímeros macroporosos.³⁹ O termo “macroporoso”, que pode ser utilizado como sinónimo do termo “macrorreticular”, é adoptado para realçar o facto de os polímeros serem porosos, mas não tem qualquer implicação no que respeita aos detalhes da morfologia do polímero, como, por exemplo, a dimensão média dos poros ou a distribuição das respectivas dimensões. Os polímeros macroporosos são caracterizados por apresentarem estruturas permanentemente porosas, mesmo no estado seco, e superfícies específicas muito mais elevadas do que as dos polímeros do tipo gel. Nestes casos, mesmo os solventes termodinamicamente não compatíveis podem aceder aos poros. Além disso, os polímeros macroporosos são mecanicamente mais robustos do que os polímeros do tipo gel, dados os níveis mais elevados de agentes reticulantes presentes. Por estas razões, os polímeros macroporosos são geralmente preferidos quando se pretende desenvolver eficazmente MIPs.

Quando o volume de solvente é superior ao normalmente utilizado na preparação de polímeros macroporosos observa-se um fenómeno interessante, já que, nestas condições mais diluídas, as partículas poliméricas primárias que se formam (as quais, em condições mais concentradas, normalmente fundem-se e originam polímeros do tipo gel ou polímeros macroporosos) permanecem num estado não-agregado e, com frequência, são directamente recuperadas sob a forma de pós. As partículas primárias são conhecidas como microgeles e os produtos como pós microgel.³⁹ Estes últimos têm assumido maior importância no âmbito da moldagem molecular, com os recentes desenvolvimentos verificados na polimerização por precipitação, permitindo a síntese em rotina de partículas poliméricas esféricas com dimensão micrométrica, com bons rendimentos.³⁰

SÍNTESE DE MIPs

A concepção e síntese de MIPs constitui por si só um processo complexo, cuja complexidade se torna ainda mais acentuada pelo número de variáveis experimentais que lhe são inerentes como, por exemplo, a natureza e a concentração da molécula-molde, monómeros funcionais, agentes de reticulação, solventes, iniciadores e os próprios processos de moldagem molecular.

Molécula-molde

Em todos os processos de moldagem molecular a molécula-molde assume uma importância fundamental, já que é responsável pela definição da organização espacial dos grupos funcionais dos monómeros.³² Por vários motivos, nem todas as moléculas-molde se apresentam adequadas para utilização directa na preparação de polímeros com base em processos de moldagem molecular. Para serem compatíveis com processos de polimerização por radicais livres, as moléculas-molde ideais devem ser quimicamente inertes. Nos casos em que a molécula-molde é susceptível de participar em reacções radiculares ou, por qualquer razão, é instável nas condições de polimerização deve procurar-se estratégias alternativas para a realização da moldagem molecular.

De acordo com Cormack e Elorza,³² na presença de uma molécula-molde dever-se-á colocar as seguintes questões: i) apresenta grupos polimerizáveis?; ii) apresenta algum grupo funcional que possa inibir ou retardar um processo de polimerização por radicais livres (como, por exemplo, um grupo tiol ou hidroquinona)?; iii) é estável a temperaturas moderadamente elevadas (por exemplo, a 60 °C, quando é usado o AIBN como iniciador químico) ou após exposição à radiação UV?

Monómeros funcionais

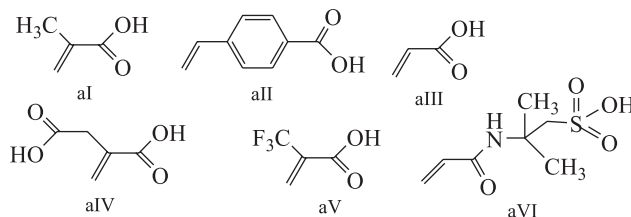
Os monómeros funcionais são responsáveis pelas interacções que se estabelecem nos locais de reconhecimento.³² Nos protocolos de moldagem molecular não-covalente, normalmente é usado um excesso de monómeros funcionais em relação ao número de moles de molécula-molde, de modo a favorecer a associação entre esta última e o monómero funcional (são comuns razões molécula-molde/monómero funcional da ordem de 1:4 e superiores). É muito importante assegurar a complementaridade da funcionalidade da molécula-molde com a funcionalidade do monómero funcional (por exemplo, um dador de prótons com um aceitador de prótons), de modo a maximizar a formação dos complexos e, portanto, o processo de moldagem molecular do polímero. Quando são usados dois ou mais monómeros funcionais em simultâneo, torna-se importante ter também em consideração as razões molares que promovem a sua reactividade, de modo a assegurar a ocorrência de copolimerização.⁴¹ Importa ainda ter em atenção que a complexação de uma molécula-molde por um monómero funcional pode influenciar a reactividade deste último, devido a perturbações electrónicas e/ou estéricas do monómero.

Actualmente, encontram-se disponíveis comercialmente vários monómeros funcionais com estruturas e polaridades diversas e muitos outros podem ser obtidos com base em processos de síntese racional. Na Figura 2 apresentam-se as estruturas químicas de alguns monómeros funcionais importantes.

Agentes de reticulação

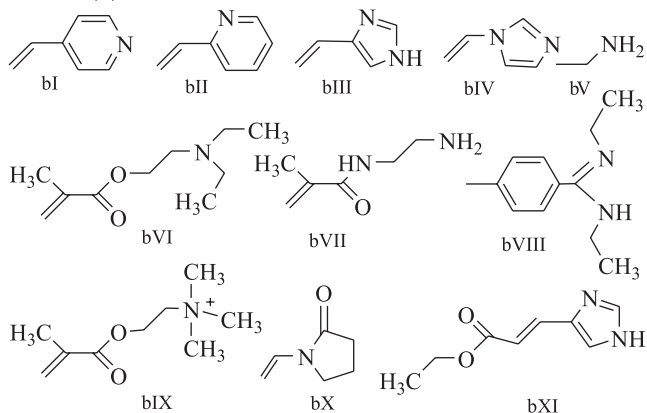
O agente de reticulação usado na obtenção de um MIP desempenha as seguintes três funções principais: controlo da morfologia da matriz polimérica (polímero do tipo gel, polímero macroporoso ou pó microgel); estabilização dos locais de ligação com capacidade de reconhecimento molecular; estabilização mecânica da matriz polimérica.³² Do ponto de vista da polimerização é adequada a existência de um elevado grau de reticulação, de modo a obter-se materiais permanentemente porosos (macroporosos) e também para garantir que os materiais apresentam uma estabilidade mecânica adequada. Em regra, os polímeros apresentam graus de reticulação superiores a 80%.

Ácidos (a)



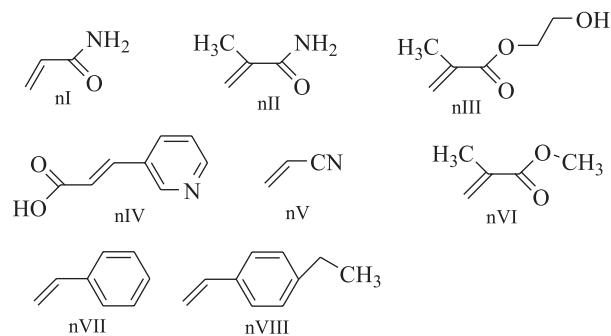
aI: ácido metacrílico (MAA); aII: ácido p-vinilbenzóico; aIII: ácido acrílico (AA); aIV: ácido itacónico; aV: ácido 2-(trifluorometil)-acrílico (TFMAA); aVI: ácido acrilamido-(2-metil)-propanosulfónico (AMPSA).

Bases (b)



bI: 4-vinilpiridina (4-VP); bII: 2-vinilpiridina (2-VP); bIII: 4-(5-vinylimidazol); bIV: 1-vinylimidazol; bV: alilamina; bVI: N,N'-diethylaminoetil-metacrilamida (DEAEM); bVII: N-(2-aminoetil)-metacrilamida; bVIII: N,N'-diethyl-4-estirilamida; bIX: N,N,N-trimetil-aminoetil-metacrilato; bX: N-vinilpirrolidona (NVP); bXI: éster-etil-urocanico.

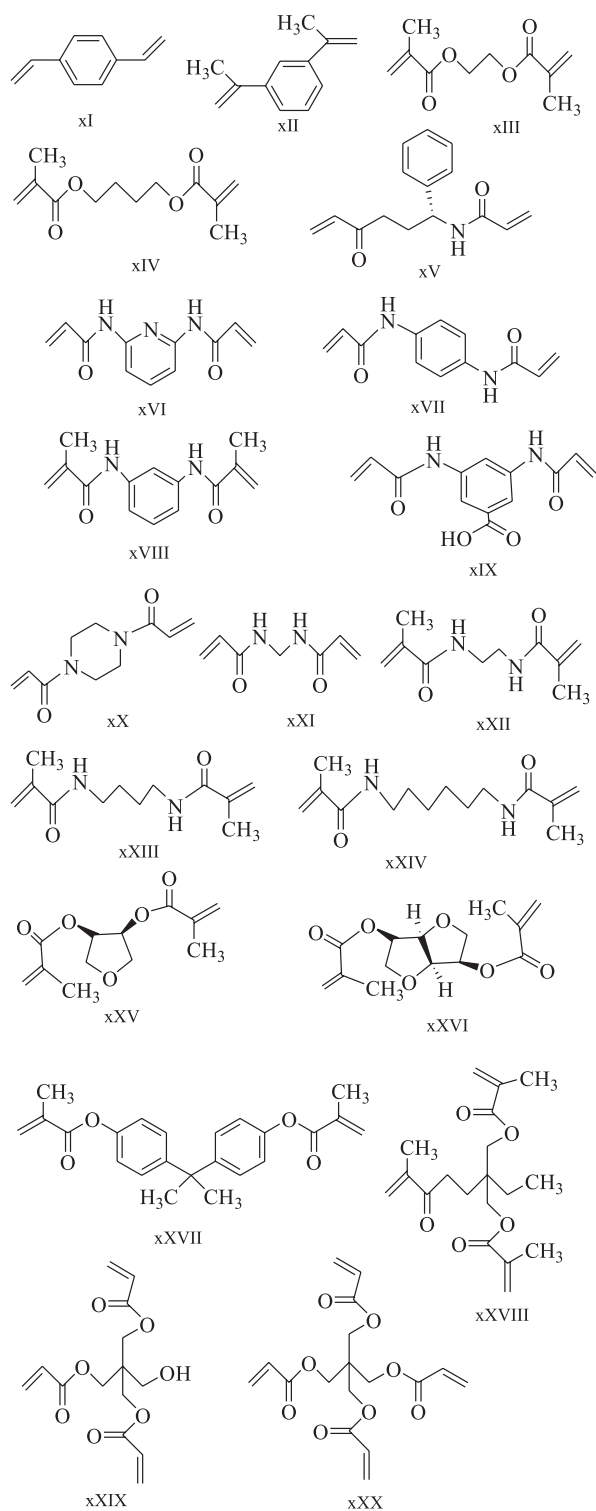
Neutros (n)



nI: acrilamida; nII: metacrilamida; nIII: 2-hidroxietil-metacrilato (2-HEMA); nIV: ácido-trans-3-(3-piridil)-acrílico; nV: acrilonitrilo (AN); nVI: metil-metacrilato (MMA); nVII: estireno; nVIII: etilestireno.

Figura 2. Monómeros habitualmente usados em moldagem não-covalente

Pelos mesmos motivos que se deve promover a adequação das razões de reactividade dos monómeros funcionais numa mistura de polimerização (para garantir uma incorporação suave dos co-monómeros) também a razão de reactividade do agente de reticulação deve ser adequada à dos monómeros funcionais. As razões de reactividade dos agentes de reticulação nem sempre são conhecidas. De acordo com Cormack e Elorza,³² nestes casos podem ser feitas aproximações através do estudo dos valores de análogos estruturais. Deve ter-se ainda em atenção a possibilidade de existirem grupos vinilo quimicamente distintos em monómeros multifuncionais, apresentando razões de reactividade distintas (por exemplo, diferentes grupos vinilo podem ser incorporados num polímero a velocidades diferentes).



xI: p-divinilbenzeno (DVB); xII: 1,3-diisopropenil-benzeno (DIP); xIII: etileno-glicol-dimetacrilato (EGDMA); xIV: tetrametileno-dimetacrilato (TDMA); xV: N,O-bisacrilóil-L-fenilalaninol; xVI: 2,6-bisacrilóilamidopiridina; xVII: 1,4-fenileno-diacrilamida; xVIII: N, N'-1,3-fenileno-bis (2-metil-2-propenamida) (PDBMP); xIX: ácido-3,5-dianidro-D-sorbitol-2,5-dimetacrilato; xXX: pentaeritritol-tetraacrilato (PETEA).

Existem vários agentes de reticulação com utilidade na obtenção de MIPs (Figura 3). Muitos estão disponíveis comercialmente e alguns apresentam, em simultâneo, capacidade para se complexar com a molécula-molde, actuando como monómeros funcionais. Wulff *et al.* e Sibirian-Vasquez e Spivak publicaram estudos sistemáticos sobre o efeito dos agentes de reticulação nas propriedades de reconhecimento dos MIPs.^{23,42}

Embora alguns sistemas requeiram um agente de reticulação quimicamente mais resistente, como o divinilbenzeno (DVB), o mais usado é o etilenoglicoldimetacrilato (EGDMA). Este combina um éster metacrilato reactivo com um espaçador curto, permitindo um número elevado de conformações e um certo grau de rigidez no polímero resultante.²³

Apesar de os agentes de reticulação bifuncionais predominarem na maioria dos MIPs, outros monómeros tri e tetra funcionais, como o trimetilpropano trimetacrilato (TRIM),⁴³ o pentaeritritol triacrilato (PETRA),^{44,45} e o pentaeritritol tetraacrilato (PETEA) também se apresentam adequados.⁴⁴ Sibirian-Vasquez e Spivak descreveram um aumento da capacidade de reconhecimento quiral por parte dos polímeros preparados com novos agentes de reticulação bifuncionais, os quais se assemelham ao EGDMA, em que o grupo éster metacrilato foi substituído por metacrilamida ou por funções vinilcetona.⁴²

A preparação de MIPs em meio aquoso levanta alguns problemas devido ao número limitado de agentes de reticulação disponíveis. Quer o metileno-bis-acrilamida, quer o etileno-bis-acrilamida têm sido usados.¹⁶ No entanto, a sua solubilidade é relativamente baixa. O N,N-diacrilóilpiperazina apresenta maior utilidade já que a sua hidrossolubilidade é superior.⁴⁶

Solventes

O solvente constitui o meio onde estão presentes todos os componentes que intervêm no processo de polimerização (molécula-molde, monómeros funcionais, agente reticulante e iniciador). Desempenha ainda uma segunda função, extremamente importante, já que é responsável pela formação dos poros nos polímeros macroporosos.³² Por esta razão, na literatura anglo-saxónica o solvente é habitualmente designado *porogen*. Na preparação de polímeros macroporosos, a natureza e a concentração do solvente constituem parâmetros que permitem controlar a morfologia e o volume total dos poros. Com efeito, o uso de um solvente com boas características termodinâmicas conduz à obtenção de polímeros com estruturas de poro bem desenvolvidas e elevadas superfícies específicas. Pelo contrário, a utilização de um solvente com fracas características termodinâmicas conduz à obtenção de polímeros com estruturas de poro pouco desenvolvidas e baixas superfícies específicas. O aumento de volume de solvente permite aumentar o volume dos poros formados.

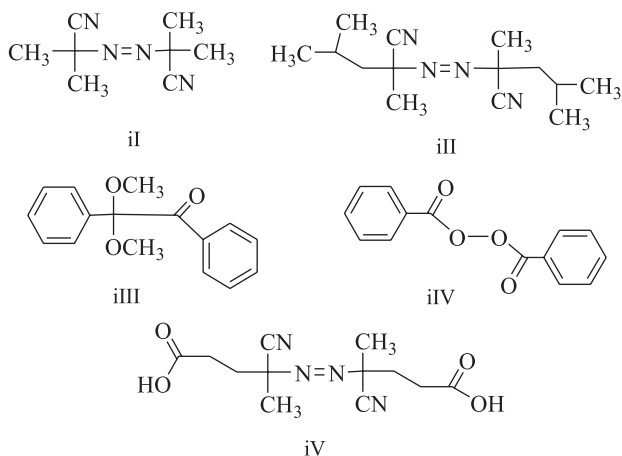
De acordo com Cormack e Elorza,³² numa polimerização em que o processo de moldagem molecular é do tipo não-covalente, o solvente deve ser criteriosamente seleccionado, já que, para além do seu duplo papel como meio reaccional e agente formador de poros, deve, simultaneamente, maximizar a probabilidade de ocorrência de formação de complexos molécula-molde/monómero funcional. Em regra, isto implica que sejam preferidos os solventes apolares, não protónicos (como o tolueno), devido à sua capacidade para estabilizar pontes de hidrogénio. Contudo, caso sejam usadas forças hidrófobas para promover a complexação então o solvente mais adequado poderá ser a água.

Iniciadores

Em princípio, qualquer método de iniciação pode ser usado para iniciar polimerizações por radicais livres em presença de moléculas-molde.³² No entanto, o método seleccionado depende sempre do

Figura 3. Agentes de reticulação habitualmente usados em moldagem molecular

sistema em estudo. Por exemplo, nos casos em que a molécula-molde é fotoquímica ou termicamente instável os iniciadores que podem ser activados por estes factores não são adequados. Nos casos em que a complexação é conduzida por ligações de hidrogénio são preferíveis temperaturas de polimerização inferiores, pelo que, nessas circunstâncias, os iniciadores fotoquimicamente activos são os mais adequados por serem eficientes a baixas temperaturas. Na Figura 4 apresentam-se as estruturas químicas de alguns agentes iniciadores de polimerização.



ii: azobisisobutironitrilo (AIBN); iii: azobisdimetilvaleronitrilo (ABDV); iiiII: dimetilacetato de benzilo; iv: benzoilperóxido (BPO); iv: ácido 4,4'-azo (4-cianovalérico).

Figura 4. Iniciadores de polimerização habitualmente usados em moldagem molecular

Processos de moldagem molecular

A maioria dos MIPs descritos na literatura são polímeros altamente reticulados, consistindo numa estrutura matricial, com locais de ligação formados por uma molécula-molde, a qual está presente no meio durante o processo de síntese do polímero (Figura 5).⁴⁷

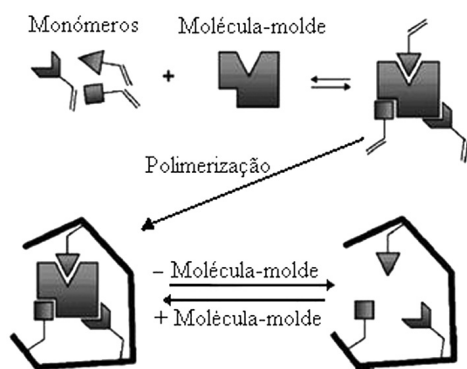


Figura 5. Esquema geral do processo de moldagem molecular. Adaptado da ref. 47

A organização tridimensional dos grupos funcionais dos MIPs é obtida através do estabelecimento de uma ligação covalente ou não-covalente entre os monómeros funcionais e a molécula-molde durante o processo de polimerização.⁴⁷ A remoção da molécula-molde, após a formação do polímero, origina uma estrutura complementar à sua. Estes locais podem ser reocupados pela molécula-molde (ou por outra estruturalmente análoga) através do restabelecimento das interações de

ligação que haviam ocorrido durante o processo de síntese do polímero ou através do estabelecimento de interações mais favoráveis.

Estão descritos vários processos de moldagem molecular, permitindo gerar locais com elevada capacidade e especificidade de reconhecimento molecular, que se distinguem pela natureza da ligação estabelecida com a molécula-molde, quer durante o processo de síntese do polímero, quer na fase de recaptação da molécula-molde. Na Figura 6 apresentam-se, de forma sumária, os princípios básicos do processo de moldagem molecular.

MOLDAGEM COVALENTE

O primeiro exemplo de moldagem molecular de polímeros orgânicos reticulados descrito por Wulff e Sarhan²¹ e, posteriormente, seguido por Shea e Dougherty⁴⁸ tem por base uma estratégia de ligação covalente. Durante o processo de formação do polímero é estabelecida uma ligação covalente entre os monómeros e a molécula-molde. Posteriormente, no âmbito do processo de reconhecimento molecular, volta a ocorrer o estabelecimento de uma ligação covalente entre a molécula-molde e o polímero. Esta abordagem tem a vantagem de apresentar uma estequiometria conhecida entre o monómero funcional e a molécula-molde. Desde que esta última possa ser recuperada com elevado rendimento, é expectável que, no final, o polímero apresente uma elevada densidade de locais de reconhecimento com boa definição. Um dos inconvenientes deste método relaciona-se com o número limitado de ligações covalentes que cumprem com estes critérios. Além disso, são necessários esforços consideráveis na síntese da própria molécula-molde e frequentemente também se verificam situações de baixa cinética na sua recaptação, que implica o restabelecimento de uma nova ligação covalente. Por esta razão, esta abordagem é difícil de compaginar nos casos em que são requeridas cinéticas rápidas de activação/desactivação.⁴⁷

MOLDAGEM SEMI-COVALENTE

Esta designação engloba todos os métodos de moldagem em que, na etapa de polimerização, é usada uma estrutura molde, que estabelece uma ligação covalente ou parcialmente covalente com os monómeros funcionais, e em que, na etapa de recaptação, é estabelecida uma ligação de natureza não-covalente.¹⁶ Na forma mais simples, um éster de metacrilato da molécula-molde é copolimerizado com a mistura monomérica que vai formar a matriz do polímero. A molécula-molde é subsequentemente removida por hidrólise. A sua recaptação (na forma não esterificada) pelo polímero é devida à interação do(s) seu(s) grupo(s) hidroxilo com os grupos metacrilato presentes nos locais de reconhecimento.

Esta abordagem comporta algumas limitações, designadamente relacionadas com o processo de hidrólise da molécula-molde, que, frequentemente, não é directo, e com o facto de, no estabelecimento de pontes de hidrogénio (etapa de recaptação), os requisitos esterequímicos de um ácido e de um álcool serem muito diferentes dos do éster correspondente, o que pode comprometer em certa extensão o processo de reconhecimento molecular.

MOLDAGEM COM “ESPAÇADORES” DESCARTÁVEIS

Algumas das limitações da abordagem semi-covalente podem ser ultrapassadas com base na estratégia inicialmente proposta por Whitcombe *et al.*,²⁵ que consiste na incorporação de um grupo de ligação entre a molécula-molde e o monómero funcional, o qual é eliminado após a conclusão da polimerização, durante o processo de remoção da molécula-molde. Isto origina uma disposição dos grupos funcionais no polímero, que permite que a recaptação ocorra com base

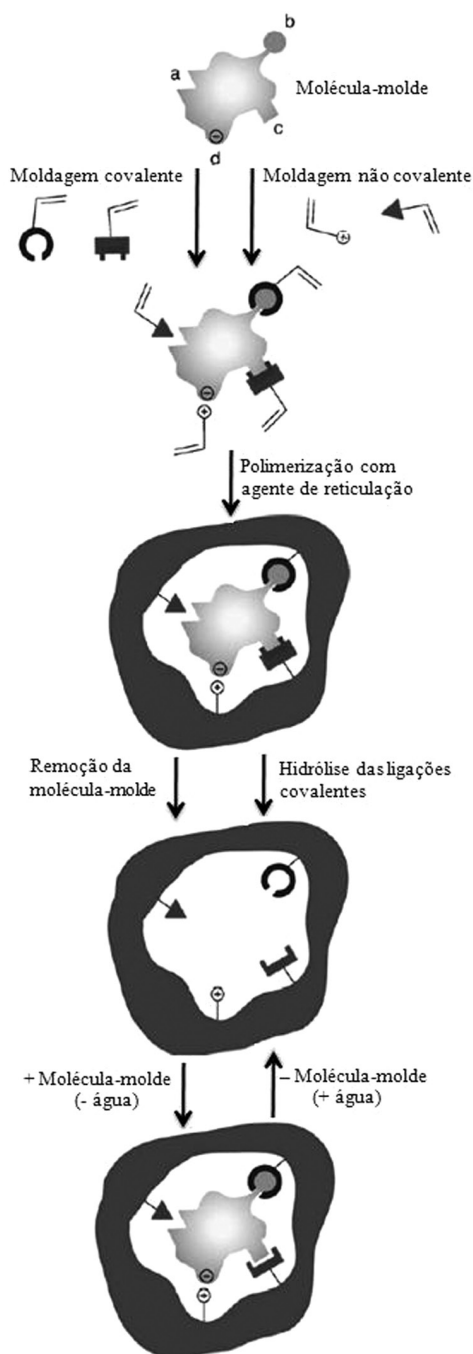


Figura 6. Representação esquemática do processo de moldagem molecular, apresentando algumas das interações usadas na criação de locais de ligação com afinidade para a molécula-molde. Adaptado da ref. 16

As interações com os grupos funcionais (a-d) da molécula-molde representam as seguintes estratégias de moldagem molecular: (a) ponte de hidrogénio (com ácido metacrílico, acrilamida, etc.); (b) interação covalente reversível (como, por exemplo, um éster de boronato); (c) método semi-covalente (“espaçador” descartável); (d) interação electrostática (com um monómero com carga eléctrica contrária).

No caso da interacção covalente (b), a recaptação/libertação da molécula-molde no local polimérico final implica uma simples reacção de condensação/hidrólise nesse local. A remoção da molécula-molde implica uma reacção química (como uma hidrólise) caso as ligações covalentes devam ser quebradas. Se o processo de recaptação implicar uma reacção de condensação (no caso da moldagem covalente) libertar-se-á uma ou mais moléculas de água quando ocorre a ligação da molécula-molde

em interações devidas ao estabelecimento de pontes de hidrogénio. O grupo incorporado tem a dupla função de ligar a molécula-molde ao monómero funcional durante a formação do polímero e de actuar como “espaçador” entre a molécula-molde e o grupo funcional do polímero, de modo a evitar a ocorrência de impedimentos estéricos durante a etapa de recaptação.¹⁶ O espaçador deverá ser facilmente removido com a molécula-molde, sendo, por isso, designado “descartável”.

De acordo com Sellergren e Allender,⁴⁷ esta estratégia apresenta-se particularmente adequada nos casos em que são requeridas cinéticas rápidas de activação/desactivação e pode constituir a abordagem mais indicada para a obtenção de polímeros com capacidade de reconhecimento molecular para uso em cromatografia.

MOLDAGEM NÃO-COVALENTE

Como já se referiu, o processo mais largamente usado na moldagem molecular envolve a associação não-covalente dos monómeros funcionais à molécula-molde.^{49,50} Esta última é misturada directamente com um ou mais monómeros funcionais, ocorrendo posteriormente a polimerização. Após esta etapa, a molécula-molde pode ser facilmente extraída do polímero e reciclada. Esta abordagem é particularmente interessante pela sua simplicidade, permitindo a obtenção de MIPs que apresentam uma afinidade elevada para o seu alvo e uma ampla aplicabilidade.⁴⁷ Assim, usando essencialmente o mesmo procedimento, podem ser desenvolvidos MIPs com capacidade para reconhecer uma grande variedade de compostos lipófilos de reduzidas dimensões. Em teoria, um monómero comum e simples, como o ácido metacrílico (MAA), pode ser utilizado para criar locais de ligação adequados para uma grande variedade de moléculas-molde com grupos funcionais aceitadores de prótons ou que estabelecem pontes de hidrogénio.⁵¹ Em regra, estes locais de ligação apresentam capacidade para discriminar pequenas diferenças estruturais da molécula-molde, de forma semelhante à selectividade apresentada pelos anticorpos.

Estão associadas ao processo de moldagem não-covalente três dificuldades significativas. A primeira assenta na heterogeneidade dos locais receptores produzidos. A segunda decorre do facto de um grande número de monómeros funcionais se encontrar distribuído ao redor da matriz polimérica, fora das cavidades receptoras. Este aspecto conduz à existência de muitos pontos de interacção não específica entre as moléculas do analito e o polímero. O terceiro problema da moldagem não-covalente está relacionado com o rendimento muito baixo de locais receptores com afinidade elevada, relativamente à quantidade de molécula-molde presente na mistura de pré-polimerização.

MOLDAGEM POR COORDENAÇÃO COM METAIS

Nos processos de moldagem, os iões metálicos podem funcionar quer como moléculas-molde, quer como componentes da interacção polímero-molécula-molde.¹⁶ Neste último caso (que corresponde à maioria das situações), a presença do ião metálico é necessária para a recaptação da molécula-molde. No entanto, em certos casos (particularmente na constituição de locais com acção catalítica), o ião metálico apenas é usado na fase de moldagem.

MOLDAGEM POR INTERACÇÃO NÃO POLAR

Embora a maioria das descrições do reconhecimento molecular se centrem em interações dos grupos polares funcionais (que incluem heteroátomos como o oxigénio e o azoto), a matriz polimérica também contribui para a ligação das moléculas-molde aos seus locais de reconhecimento, com base numa combinação de interações estéricas,

de Van Der Waals, etc.¹⁶ De facto, a observação do “efeito hidrofóbo” em MIPs obtidos por moldagem não-covalente, que conservam a capacidade de reconhecimento das respectivas moléculas-molde em solventes aquosos, em que a formação de pontes de hidrogénio não contribui para a ligação, demonstra que estas interacções podem ser efectivas.^{52,53} O “efeito hidrofóbo” pode ser explorado de um modo mais racional, fazendo uso da capacidade de compostos, como as ciclodextrinas, para formarem complexos de inclusão com compostos não polares em solventes polares. Deste modo, um complexo 3:1 de β -ciclodextrina com colesterol em dimetilsulfóxido foi reticulado com um diisocianato, com vista à obtenção de polímeros com capacidade para reconhecer o esteróide.⁵⁴ Este método foi alargado ao reconhecimento de péptidos e antibióticos, através da polimerização de um monómero funcional de acrilato associado a uma ciclodextrina, em que as interacções hidrofóbas constituem a base do processo de reconhecimento.^{55,56}

CARACTERIZAÇÃO DOS MIPs

Como já se referiu, as matrizes altamente reticuladas que constituem os MIPs integram uma classe de materiais conhecidos como polímeros macroporosos.^{57,58} Estes polímeros são reconhecidamente difíceis de caracterizar, em grande parte devido à sua insolubilidade e ao facto de se apresentarem sólidos, não podendo ser caracterizados pelos métodos mais comuns, como a cromatografia em gel, as técnicas de RMN em solução e as determinações de UV efectuadas directamente nos polímeros.^{32,59} Além disso, os métodos microscópicos e cristalográficos também não podem ser usados na determinação da estrutura dos locais de ligação dos MIPs já que estes são amorfos. No entanto, a microscopia proporciona uma melhor compreensão em termos macroscópicos da sua morfologia.

Existe um número limitado de métodos directos susceptíveis de serem usados na caracterização destes polímeros, que incluem a espectroscopia de IV e a RMN no estado sólido (espectroscopia ¹³C CP-MAS) e a determinação da superfície específica, porosidade e grau de intumescimento.⁶⁰ Os métodos espectroscópicos estão particularmente indicados no estudo dos aspectos moleculares dos MIPs. As determinações da superfície específica, da porosidade e do grau de intumescimento permitem caracterizar os aspectos macroscópicos. Contudo, a informação proporcionada por estes parâmetros no que respeita à estrutura do local de ligação dos MIPs é muito limitada. Apesar disso, estes dados podem ser muito úteis quando os materiais são usados como sistemas de libertação de fármacos, designadamente controlando a velocidade de libertação e as propriedades de intumescimento em função de factores inerentes ao meio.

No presente capítulo, apresenta-se de forma sumária os principais métodos actualmente disponíveis para a caracterização química e morfológica dos MIPs e discute-se a importância das informações obtidas.

CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA

Micro-análise elementar

A micro-análise elementar pode ser usada em rotina para medir a percentagem por massa de carbono, hidrogénio, azoto, cloro, etc. das amostras. Quando esta técnica é aplicada na análise de copolímeros, a informação relativa à composição elementar pode frequentemente ser utilizada para calcular a composição do polímero em co-monómeros.³² Tais cálculos são particularmente directos quando um dos co-monómeros contém um heteroátomo, como, por exemplo, o azoto no co-monómero 4-vinilpiridina e no poli(4-vinilpiridina-co-divinilbenzeno). Todavia, o método não é suficientemente sensível

para permitir a detecção de quantidades vestigiais de molécula-molde que permanece nos MIPs.

Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) dos MIPs podem ser obtidos de uma forma rápida (por exemplo, em disco de KBr ou directamente nas próprias partículas do MIP), sendo aplicados de um modo semelhante à microanálise elementar na obtenção de informação quantitativa relativa à composição do polímero.³² O método apresenta uma importância particular quando os diferentes ambientes químicos (por exemplo, devidos ao monómero funcional e ao agente reticulante num MIP) originam sinais com boa resolução.

A técnica de FTIR apresenta utilidade na determinação da incorporação de grupos funcionais, especialmente na quantificação do grau de polimerização e de reactividade de cada tipo de grupo polimerizável dos monómeros.⁶⁰ Por exemplo, a FTIR quantitativa pode ser utilizada na determinação da extensão de duplas ligações que não reagiram.⁶¹ Também é possível usar a FTIR na investigação de interacções não-covalentes (como, por exemplo, pontes de hidrogénio), embora a falta de sensibilidade da técnica imponha alguns limites na sua utilidade neste domínio.

Ressonância magnética nuclear no estado sólido

As técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN) no estado sólido (¹³C CP-MAS) evitam a necessidade de se trabalhar em solução, permitindo a obtenção de espectros de produtos insolúveis.³² No que respeita aos polímeros reticulados é possível obter indicações quanto aos diferentes ambientes químicos presentes na amostra e informações relativas ao grau de maturação química. No domínio dos MIPs, a RMN no estado sólido tem sido relativamente pouco explorada, tal como a RMN em suspensão. Comparativamente à FTIR, a técnica de RMN ¹³C CP-MAS proporciona uma determinação mais quantitativa do conjunto das duplas ligações que não reagiram nos diferentes MIPs, a qual, neste caso, é efectuada directamente, sem necessidade de se usar curvas de calibração.⁶⁰ Todos os grupos funcionais constituídos por carbono podem ser quantificados com base nesta técnica.⁶²

CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA

Grau de intumescimento

Em regra, o grau de intumescimento dos MIPs é medido utilizando os métodos volumétricos referidos por Sellergren e Shea.⁵⁹ Contudo, existem algumas dificuldades devidas à flutuação dos polímeros, particularmente em solventes clorados, e à falta de precisão dos métodos volumétricos em geral. Pode usar-se uma técnica mais precisa, em que se mede as alterações do volume de uma partícula isolada.⁶³ Neste caso, as dimensões da partícula polimérica isolada podem ser observadas por microscopia, quer na ausência, quer na presença de um dado líquido. As partículas são fotografadas nos estados intumescido e não intumescido, calculando-se em seguida as razões das áreas, de modo a obter a percentagem de intumescimento. Em muitos casos, as partículas apresentam uma forma irregular ou uma gama muito alargada de dimensões. Por este motivo, o ideal é acompanhar sempre a mesma partícula, desde o estado intumescido até ao estado seco.

Superfície específica e porosidade

A morfologia dos MIPs, representada na Figura 7, resulta de núcleos, que se formam à volta do iniciador e crescem até 10 a 30 nm de diâmetro, agregando-se posteriormente para formar microsferas.

Estas, por sua vez, agregam-se em aglomerados maiores, que formam o corpo das partículas. De acordo com Spivak,⁶⁰ a porosidade dos MIPs (e, em consequência, a superfície específica) resulta dos espaços vazios irregulares localizados entre os aglomerados das microsferas (diâmetro > 50 nm) ou do espaço intersticial de um dado aglomerado de microsferas (2 a 50 nm de diâmetro) ou mesmo do interior das próprias microsferas (diâmetro < 2 nm). Em regra, a superfície específica dos MIPs está compreendida entre 100 e 400 m²/g. No que respeita à distribuição de diâmetros dos poros, existem macroporos e mesoporos (2 a 1000 nm) e microporos (0,6 a 2 nm).

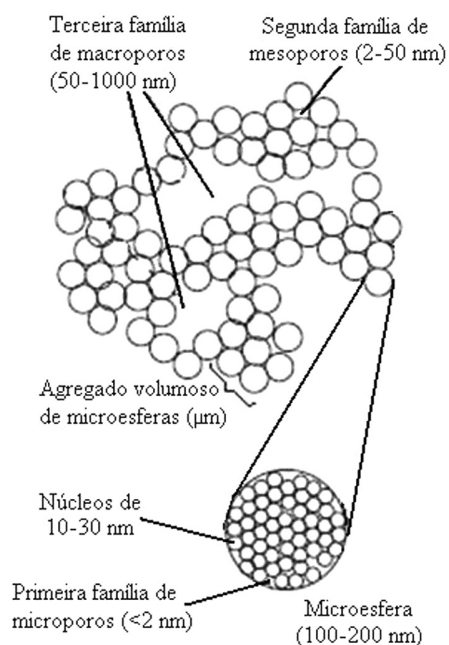


Figura 7. Modelo de formação da morfologia dos MIPs que proporciona a matriz porosa. Adaptado da ref. 60

A percentagem de monómero reticulante, a natureza e a quantidade do solvente formador de poros e a temperatura a que ocorre a polimerização constituem as variáveis mais críticas no controlo da superfície específica e da distribuição dos diâmetros dos poros.⁶⁰ Embora a ligação e a selectividade dos MIPs nos processos cromatográficos não sejam dependentes da macroporosidade, as aplicações no domínio da libertação de fármacos podem basear-se em cinéticas de transferência de massa relacionadas com a porosidade.

Os polímeros macroporosos apresentam-se permanentemente porosos, mesmo no estado seco, podendo usar-se um líquido para aceder à matriz porosa. Através da determinação da quantidade de líquido absorvido por um dado polímero é possível estimar o volume específico dos respectivos poros (ml/g).³² No entanto, a porosidade dos MIPs é determinada principalmente com base na adsorção de um gás, que, em regra, é o azoto. O método é particularmente útil para analisar em detalhe os poros de dimensões médias (mesoporos) e reduzidas (microporos). Outro método para a determinação da porosidade consiste na intrusão de mercúrio, em que este é forçado sob pressão numa massa fixa de polímero seco. A informação obtida é semelhante à proporcionada pela determinação baseada na adsorção de azoto, embora apresente maior sensibilidade para poros de maiores dimensões (macroporos).

Cromatografia de exclusão molecular

Em contraste com a porosimetria de adsorção de azoto e com a porosimetria de intrusão de mercúrio, que analisam os polímeros no

estado seco, a cromatografia de exclusão molecular permite investigar a estrutura porosa dos materiais no estado humedecido.³² Este aspecto é particularmente significativo para os MIPs, já que, na maioria das vezes, as suas aplicações têm lugar no estado humedecido. Numa experiência típica de cromatografia de exclusão molecular, o sólido poroso constitui a fase estacionária de uma coluna de fluxo contínuo, medindo-se o tempo de eluição de uma série de padrões de polímeros solúveis lineares com massa molecular conhecida, a uma velocidade de fluxo estabelecida. Através da aplicação de modelos matemáticos apropriados é possível obter informações relativas à estrutura dos poros da fase polimérica estacionária. Em muitos aspectos, a cromatografia de exclusão molecular pode ser considerada como uma técnica complementar à porosimetria de adsorção de azoto e à porosimetria de intrusão de mercúrio, apresentando a vantagem de poder realizar-se no material humedecido.

Microscopia

A microscopia de diferentes graus de resolução pode ser usada no estudo de polímeros com capacidade de reconhecimento molecular. Por exemplo, a microscopia óptica é utilizada para verificar a integridade estrutural das partículas poliméricas enquanto a microscopia electrónica de varrimento (SEM) é usada na observação dos macroporos.³²

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O reconhecimento molecular constitui uma ferramenta bem desenvolvida na área analítica, principalmente em cromatografia, na separação e quantificação de fármacos e biomoléculas, encontrando-se, presentemente, comercializados alguns produtos baseados em MIPs. Estes polímeros também têm sido investigados com sucesso como biosensores, podendo constituir alternativas robustas a receptores naturais. Nos últimos anos, têm emergido aplicações destes materiais na área farmacêutica, em particular no desenvolvimento de novas e mais sensíveis tecnologias de libertação de fármacos.⁶⁴⁻⁶⁷ Em muitos casos, estas aplicações têm envolvido a investigação de materiais bem conhecidos no domínio da libertação de fármacos mas que se encontravam pouco estudados no que se refere às propriedades de reconhecimento molecular (como sucede, por exemplo, com os hidrogeles).

Os métodos usados na síntese de MIPs têm vindo a ser aperfeiçoados, de modo a proporcionar um controlo mais rigoroso da arquitectura macromolecular, originando matrizes com propriedades de reconhecimento e de libertação mais previsíveis. De acordo com Cunliffe *et al.*,¹⁵ a combinação destes factores sugere que, no futuro, os MIPs venham a ser melhor definidos e a apresentar propriedades com valor real no campo biomédico, antevendo-se um futuro promissor para estes materiais como sistemas de libertação de fármacos.

Segundo Nicholls *et al.*,⁶⁸ a optimização da natureza e da quantidade necessária de monómeros funcionais, através da utilização de ferramentas preditivas, deverá obviar os gastos em tempo e em material inerentes ao método de "tentativa/erro" e melhorar a especificidade e afinidade da molécula-molde. Isto pode ser alcançado através do uso de processos experimentais de triagem rápidos,⁶⁹ de bibliotecas combinatórias,⁷⁰ e da aplicação da técnica de calorimetria isotérmica de titulação, que tem demonstrado constituir um método adequado para a investigação da termodinâmica do reconhecimento molecular e para a avaliação da eficiência do processo de moldagem molecular.⁷¹ Chen *et al.* criaram uma base de dados de ligações biomoleculares, que inclui afinidades de ligação para proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, fármacos e moléculas hospedeiras e hóspedes.⁷² Esta base de dados foi construída a partir de informações

obtidas na literatura científica, encontrando-se presentemente num processo de ampliação.

Cada uma das abordagens susceptíveis de serem usadas na obtenção de MIPs apresenta as suas próprias vantagens e inconvenientes, sendo a escolha determinante das características dos materiais resultantes. A abordagem a adoptar na obtenção de um material com capacidade de reconhecimento molecular dependerá sempre das propriedades requeridas, tendo em vista a sua aplicação particular e também da natureza da molécula-molde. Adicionalmente, torna-se necessário desenvolver novas metodologias com vista à preparação de MIPs, que funcionem eficientemente em solução aquosa. Embora os obtidos em solventes orgânicos possam reconhecer a molécula-molde em água, é importante melhorar os processos de moldagem molecular realizados em meio aquoso. Isto permitirá a obtenção de sistemas com capacidade para reconhecer moléculas muito instáveis, como certos fármacos peptídicos e também oligonucleotídeos. Além disso, MIPs com capacidade de reconhecimento de compostos específicos da superfície celular (designadamente oligossacarídeos e lectinas) podem apresentar-se adequados para proporcionar o direccionamento de sistemas de libertação de fármacos para locais específicos, aumentando o tempo de residência na região de absorção e permitindo um contacto íntimo com o tecido de absorção. Os avanços verificados na preparação de MIPs sob a forma de partículas esféricas e de películas também deverão potenciar as possibilidades de aplicação destes materiais no controlo da libertação de fármacos.^{31,73}

REFERÊNCIAS

1. <http://www.dictionary.reference.com/browse/recognition>, acessada em Julho 2008.
2. Ansell, R. J.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 1809.
3. Hiratani, H.; Alvarez-Lorenzo, C.; *J. Controlled Release* **2002**, *83*, 223.
4. Huval, C. C.; Bailey, M. J.; Braunlin, W. H.; Holmes-Farley, S. R.; Mandeville, W. H.; Petersen, J. S.; Sacchiro, R. J.; Polomoscanik, S. C.; Chen, X.; Dhal, P. K.; *Macromolecules (Washington, DC, U.S.)* **2001**, *34*, 1548.
5. Huval, C. C.; Chen, X.; Holmes-Farley, S. R.; Mandeville, W. H.; Polomoscanik, S. C.; Sacchiro, R. J.; Dhal, P. K. Em *Molecularly Imprinted Materials*; Kofinas, B.; Sellergren, B.; Roberts, M. J., eds.; MRS Warrendale PA, 2004, p. 787.
6. Rachkov, A.; Minoura, N.; *Biochim. Biophys. Acta/Protein Structure Molecular Enzymology* **2001**, doi: 10.1016/j.physletb.2003.10.071.
7. Owens, P. K.; Karlsson, L.; Lutz, E. S. M.; Andersson, L. I.; *Trends Anal. Chem.* **1999**, *18*, 146.
8. Andersson, L. I.; *J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2000**, *739*, 163.
9. Martin, P. D.; Jones, G. R.; Stringer, F.; Wilson, I. D.; *Analyst (Cambridge, U.K.)* **2003**, *128*, 345.
10. Prasad, B. B.; Banerjee, S.; *React. Funct. Polym.* **2003**, *55*, 159.
11. Huang, C. S.; US pat. 6458599, **2002**.
12. Nostrum, C. F. van; *Drug discovery today: technologies* **2005**, doi: 10.1016/j.ddtec.2005.05.004.
13. Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A.; *J. Chromatogr., B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2004**, *804*, 231.
14. Hilt, J. Z.; Byrne, M. E.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2004**, *56*, 1599.
15. Cunliffe, D.; Kirby, A.; Alexander C.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 1836.
16. Mayes, A. G.; Whitcombe, M. J.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 1742.
17. Ramström, O.; Ansell, R.; *Chirality* **1998**, *10*, 195.
18. Mosbach, K.; Ramström, O.; *Nat. Biotechnol.* **1996**, *14*, 163.
19. Polyakov, M. V.; *Zhur. Fiz. Khim.* **1931**, *2*, 799.
20. Dickey, F. H.; *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1949**, *35*, 227.
21. Wulff, G.; Sarhan, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1972**, *11*, 341.
22. Wulff, G.; Grobe-Einsler, R.; Vesper, W.; Sarhan, A.; *Makromol. Chem.* **1977**, *178*, 2817.
23. Wulff, G.; Vietmeier, J.; Poll, H. G.; *Makromol. Chem.* **1987**, *188*, 741.
24. Arshady, R.; Mosbach, M.; *Makromol. Chem.* **1981**, *182*, 687.
25. Whitcombe, M. J.; Rodriguez, M. E.; Villar, P.; Vulfson, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7105.
26. Wulff, G.; Gross, T.; Schönfeld, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 9162.
27. Lübke, C.; Lübke, M.; Whitcombe, M. J.; Vulfson, E. N.; *Macromolecules (Washington, DC, U.S.)* **2000**, *33*, 5098.
28. Manesiotis, P.; Hall, A. J.; Emgenbroich, M.; Quaglia, M.; De Lorenzi, E.; Sellergren, B.; *Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)* **2004**, *20*, 2278.
29. Sellergren, B.; *J. Chromatogr., A* **1994**, *673*, 133.
30. Wang, J. F.; Cormack, P. A. G.; Sherrington, D. C.; Khoshdel, E.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5336.
31. Ye, L.; Cormack, P. A. G.; Mosbach, K.; *Anal. Chim. Acta* **2001**, *435*, 187.
32. Cormack, P. A. G.; Elorza, A. Z.; *J. Chromatogr., A* **2004**, *804*, 173.
33. Billmeyer, F. W.; *Textbook of Polymer Science*, Wiley: New York, 1984.
34. Cowie, J. M. G.; *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*, Blackie Academic and Professional: London, 1991.
35. Moad, G.; Solomon, D. H.; *The Chemistry of Free Radical Polymerisation*, Pergamon Press: Oxford, 1995.
36. Stevens, M. P.; *Polymer Chemistry an Introduction*, Oxford University Press: Oxford, 1999.
37. Brandrup, J.; Immergut, E. H.; Grulke, E. A.; *Polymer Handbook*, 4th ed., Wiley: New York, 1999.
38. Greenley, R. Z.; *J. Macromol. Sci., Part A: Pure Appl. Chem.* **1980**, *14*, 445.
39. Funke, W.; *Br. J. Polym.* **1989**, *21*, 107.
40. Sherrington, D. C.; *Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)* **1998**, doi: 10.1039/a803757d.
41. Ramström, O.; Andersson, L. I.; Mosbach, K.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7562.
42. Sibrian-Vasquez, M.; Spivak, D. A.; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 3668.
43. Glad, M.; Reinholdsson, P.; Mosbach, K.; *React. Funct. Polym.* **1995**, *25*, 47.
44. Kempe, M.; *Anal. Chem. (Washington, DC, U.S.)* **1996**, *68*, 1948.
45. Dong, X.C.; Sun, H.; Lu, X.Y.; Wang, H. B.; Liu, S. X.; Wang, N.; *Analyst (Cambridge, U.K.)* **2002**, *127*, 1427.
46. Piletsky, S. A.; Andersson, H. S.; Nicholls, I. A.; *J. Mol. Recognit.* **1998**, *11*, 94.
47. Sellergren, B.; Allender, C. J.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 1733.
48. Shea, K. J.; Dougherty, T. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1091.
49. Andersson, L.; Sellergren, B.; Mosbach, K.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5211.
50. Sellergren, B.; Ekberg, B.; Mosbach, K.; *J. Chromatogr., A* **1985**, *347*, 1.
51. Sellergren, B.; Lepistoe, M.; Mosbach, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5853.
52. Andersson, L. I.; *Anal. Chem. (Washington, DC, U.S.)* **1996**, *68*, 111.
53. Karlsson, J. G.; Andersson, L. I.; Nicholls, I. A.; *Anal. Chim. Acta* **2001**, *435*, 57.
54. Asanuma, H.; Kakazu, M.; Shibata, M.; Hishiya, T.; Komiyama, M.; *Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)* **1997**, *20*, 1971.
55. Asanuma, H.; Kajiya, K.; Hishiya, T.; Komiyama, M.; *Chem. Lett.* **1999**, *7*, 665.
56. Asanuma, H.; Akiyama, T.; Kajiya, K.; Hishiya, T.; Komiyama, M.; *Anal. Chim. Acta* **2001**, *435*, 25.
57. Guyot, A. Em *Synthesis and Separations Using Functional Polymers*; Sherrington, D. C.; Hodge, P., eds.; John Wiley & Sons: New York, 1989.
58. Lloyd, L.; *J. Chromatogr. Sci.* **1991**, *544*, 201.
59. Sellergren, B.; Shea, K. J.; *J. Chromatogr. Sci.* **1993**, *635*, 31.
60. Spivak, D. A.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 1779.

61. Shea, K. J.; Sasaki, D. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4109.
62. Sibrian-Vasquez, M.; *Ph.D. Thesis*, Louisiana State University and Agricultural College, USA, 2003.
63. Sarin, V. K.; Kent, S. B. H.; Merrifield, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5463.
64. Byrne, M. E.; Park, K.; Peppas, A. N.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, *54*, 149.
65. Kim, B.; Peppas, N. A.; *Biomedical Microdevices* **2003**, doi: 10.1023/A:1027313931273.
66. Parmpi, P.; Kofinas, P.; *Biomaterials* **2004**, *25*, 1969.
67. Kataoka, K.; Miyazaki, H.; Bunya, M.; Okano, T.; Sakurai, Y.; *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* **1999**, *40*, 301.
68. Nicholls, I. A.; Adbo, K.; Andersson, P. O.; Andersson, J.; Ankarloo, J.; Hedin-Dahlstrom, P.; Jokela, J. G.; Karlsson, L.; Olofsson, J.; Rosengren, S.; Shoravi, J.; Svenson, S.; Wikman, H. S.; *Anal. Chim. Acta* **2001**, *435*, 9.
69. Lanza, F.; Sellergren, B.; *Anal. Chem. (Washington, DC, U.S.)* **1999**, *71*, 2092.
70. Takeuchi, T.; Fukuma, D.; Matsui, J.; *Anal. Chem. (Washington, DC, U.S.)* **1999**, *71*, 285.
71. Weber, A.; Dettling, M.; Brunner, H.; Tovar, G. E. M.; *Macromol. Rapid Commun.* **2002**, *23*, 824.
72. Chen, X.; Lin, Y.; Liu, M.; Gilson, M. K.; *Bioinformatics* **2002**, *18*, 130.
73. Duffy, D. J.; Das, K.; Hsu, S. L.; Penelle, J.; Rotello, V. M.; Stidham, H. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8290.