

Artigo

Sensores Eletroquímicos Baseados em Polímeros Impressos Molecularmente e a Determinação de Fármacos em Amostras Farmacêuticas e Biológicas

Coelho, M. K.L.; Giarola, J. F.; Pereira, A. C.*

Rev. Virtual Quim., 2018, 10 (5), 1180-1206. Data de publicação na Web: 30 de outubro de 2018

<http://rvq.sbq.org.br>

Electrochemical Sensors Based on Polymers Printed Molecularly and The Determination of Drugs in Pharmaceutical and Biological Samples

Abstract: Quality control of medicines is of extreme importance since its use is carried out on a large scale throughout the world, and any errors in its production directly affect the effectiveness of the same, as well as the people who use them. Therefore, the search for more sensitive, selective, lower cost and easy handling methods is essential for this control to be done efficiently. Among the techniques that present such characteristics, electroanalytical techniques stand out, especially with the use of modified sensors, both for determination and for quantification of drugs. One of the modifiers that see gaining space in this area are molecularly printed polymers (MIPs), which appear as a promising tool for the development of systems with biomimetic recognition, similar to specific systems (antigen-antibody). The advantages of MIPs relative to biological materials include easy and low cost preparation and simple storage, which often occurs at room temperature for long periods of time. Despite the diversity of work involving MIPs in the preparation of samples in general, their application as modifying agents in sensors for any analyte is still restricted. Thus, the present review aims to evaluate the application of modified MIP sensors for the determination of drugs in biological and pharmaceutical samples and the progress of this analytical methodology in the present time.

Keywords: MIP; sensors; pharmaceutical industry.

Resumo

O controle de qualidade dos medicamentos é de extrema importância visto que sua utilização é feita em grande escala pelo mundo, e qualquer erro em sua produção afeta diretamente a eficácia dos mesmos, bem como as pessoas que os utilizam. Com isso, a busca por novas tecnologias e técnicas mais sensíveis, seletivas, com um custo mais baixo e que apresentem um fácil manuseio é essencial para que esse controle seja feito de forma eficiente. Dentre as técnicas que apresentam tais características, destacam-se as técnicas eletroanalíticas, principalmente com o emprego de sensores modificados, tanto para determinação quanto para quantificação de fármacos. Um dos modificadores que veem ganhando espaço nessa área são os polímeros molecularmente impressos (MIPs), que aparecem como uma ferramenta promissora para o desenvolvimento de sistemas com reconhecimento biomimético, semelhante aos sistemas específicos (antígeno-anticorpo). As vantagens dos MIPs em relação aos materiais biológicos incluem o preparo fácil e de baixo custo e o armazenamento simples, que acontece muitas vezes à temperatura ambiente por longos períodos de tempo. Apesar da diversidade de trabalhos que envolvem MIPs no preparo de amostras em geral, sua aplicação como agentes modificadores em sensores, para qualquer analito, ainda é restrita. Assim, a presente revisão tem como objetivo avaliar a aplicação de sensores modificados com MIP para a determinação de fármacos em amostras biológicas e farmacêuticas e o progresso dessa metodologia analítica na atualidade.

Palavras-chave: MIP; sensor; indústria farmacêutica.

* Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Departamento de Ciências Naturais, Campus Dom Bosco, Praça Dom Helvécio 74, Fábricas, CEP 36301-160, São João del-Rei-MG, Brasil.

✉ arnaldocsp@yahoo.com.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20180083](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180083)

Sensores Eletroquímicos Baseados em Polímeros Impressos Molecularmente e a Determinação de Fármacos em Amostras Farmacêuticas e Biológicas

Malena Karla L. Coelho,^a Juliana F. Giarola,^b Arnaldo César Pereira^{a,*}

^a Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Departamento de Ciências Naturais, Campus Dom Bosco, Praça Dom Helvécio 74, Fábricas, CEP 36301-160, São João del-Rei-MG, Brasil.

^b Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, CEP 13083-970, Campinas-SP, Brasil.

* arnaldocsp@yahoo.com.br

Recebido em 22 de outubro de 2017. Aceito para publicação em 5 de outubro de 2018

1. Introdução

2. Materiais e Método

3. Resultados e Discussão

3.1. Síntese dos MIPs

3.2. Sensores eletroquímicos

3.3. Imobilização do MIP em diferentes transdutores

3.4. Controle de qualidade de medicamentos no Brasil

3.5. Aplicação de sensores baseados em MIP

4. Conclusão

1. Introdução

Os medicamentos são utilizados na prevenção e no tratamento de doenças ou ainda para fornecer uma melhor qualidade de vida. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), medicamento é um produto farmacêutico utilizado para a recuperação ou manutenção da saúde. Dessa forma, o controle de qualidade desses medicamentos pela indústria farmacêutica é muito importante, principalmente pelo aumento crescente do número de pessoas que consomem algum medicamento todos os dias.

Além disso, segundo o Conselho Nacional de Saúde,¹ o Brasil está entre os 10 países que mais consomem medicamentos no mundo.

Pensando nisso, a indústria farmacêutica é uma fração vital do sistema de cuidados da saúde, já que conduz a pesquisa, produz e comercializa os medicamentos. Para garantir o cumprimento das legislações vigentes e de suas políticas e procedimentos internos, a fim de produzir produtos farmacêuticos de qualidade, a empresa deve desenvolver protocolos bastante sofisticados, com responsabilidades bem definidas.^{2,3} Dessa forma, têm surgido no cenário mundial novos desafios para o controle de qualidade e para

os sistemas que trabalham para assegurar a característica essencial do produto.^{2,4}

O controle de qualidade é parte das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM), cujas atividades envolvidas são amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e liberação, que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória.⁴

No Brasil, o órgão que estabelece e regulariza a legislação de controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Essa resolução estabelece requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos, para padronizar a verificação do cumprimento das BPFM durante as inspeções sanitárias. Os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos envolvem desde a chegada da matéria prima nas indústrias, a produção dos medicamentos, testes referentes à eficiência e formulação, embalagens utilizadas e o transporte desses produtos.^{3,5}

Além do controle de qualidade dos fármacos na indústria, é de extrema importância sua determinação em amostras biológicas como os fluidos biológicos, devido a problemas causados pelos fármacos no organismo humano, como por exemplo, alucinações, vômitos, inflamações e em casos mais extremos até a morte, no caso de superdosagem, e para o acompanhamento da porcentagem de absorção do fármaco pelo organismo.⁶ Dessa forma, torna-se imprescindível o desenvolvimento de métodos analíticos cada vez mais eficazes e confiáveis para a determinação de baixas concentrações de fármacos em amostras complexas.²

Diante do exposto, esse trabalho teve como objetivo detalhar o uso de MIPs como

agentes modificadores de sensores eletroquímicos aplicados na determinação de fármacos em amostras farmacêuticas e biológicas.

2. Materiais e Método

Esta pesquisa tratou-se de uma revisão de literatura, tendo como fonte de pesquisa periódicos com o tema sensores modificados com MIP. Foram priorizados os artigos, sites e livros publicados nos últimos sete anos, em um total de 44 exemplares, utilizando os seguintes descritores: sensores, MIP e fármacos.

Construiu-se um formulário de coleta de dados, obtendo informações sobre o analito, sobre a síntese do MIP, faixa linear de resposta, matriz, monômero utilizado, limite de detecção, eletrodo utilizado e identificação do exemplar por autores.

Os artigos foram analisados de forma sistematizada. Os dados foram inseridos e tabulados no programa *Microsoft Excel 2016* a fim de permitir a análise qualitativa.

3. Resultados e Discussão

Para a determinação de fármacos no processo de controle de qualidade, diferentes métodos analíticos são reportados na literatura. Essas análises são realizadas normalmente por técnicas instrumentais como, espectrofotometria, cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e cromatografia em camada delgada (CCD). Entretanto, essas técnicas apresentam algumas desvantagens consideráveis como custo elevado, longo tempo de análise, alto consumo de reagentes e a necessidade de preparo da amostra, quando comparada com as técnicas eletroquímicas. Tais técnicas são sensíveis, rápidas e baratas, podendo então, ser uma alternativa viável para aplicação no controle de qualidade de medicamentos.^{2,7,8}

Nesse contexto, os biossensores surgem como pequenos dispositivos promissores aliados a métodos eletroquímicos, questão entre os mais utilizados para a determinação de espécies químicas em baixas concentrações (menores que $\mu\text{g/L}$), devido a características como boa seletividade e sensibilidade e possibilidade de serem portáteis, de pequeno tamanho e rápida resposta. No entanto, uma das principais desvantagens desses dispositivos, é a pouca estabilidade química e física, resultando em uma falta de estabilidade operacional e de armazenamento, por usarem materiais biológicos como agentes de reconhecimento. Nesse aspecto, os receptores artificiais têm atraído crescente interesse.^{9,10}

Uma metodologia alternativa que envolve o uso de receptores artificiais é a de impressão molecular, que apresenta alta estabilidade e seletividade, sendo dessa forma uma ótima opção para o desenvolvimento de sensores biomiméticos.¹⁰ Estes sensores biomiméticos podem ser utilizados em várias áreas, como no controle de qualidade de alimentos e de medicamentos, no controle ambiental, entre outros.

O conceito de impressão molecular surgiu a partir da teoria de Pauling, na qual um antígeno desempenharia o papel de molécula molde para moldar a cadeia polipeptídica de anticorpos, dando origem a estruturas complementares altamente seletivas.^{11,12} A partir desta teoria, outros pesquisadores desenvolveram metodologias para a preparação de materiais adsorventes com afinidades específicas para algumas substâncias como Wulff e Sarhan em 1972,¹³ que obtiveram o primeiro resultado positivo no uso de polímeros impressos enantioseletivos para ácido glicérico. As interações entre a molécula (ácido glicérico) e os monômeros funcionais eram de natureza covalente, apresentando uma alta seletividade.

Na década de 1980, Arshady e Mosbach¹⁴ apresentaram o primeiro artigo em que o MIP interagia com a molécula molde por meio de ligações não covalentes, permitindo que o

processo de desligamento fosse suscetível a fatores como modificação de pH, força iônica, solvente, entre outros. Por fim, Whitcombe *et al.*¹⁵ em 1995, propuseram um novo MIP, no qual a molécula molde e o monômero funcional interagem por ligações covalentes no momento da síntese e, por ligações não covalentes no momento de religação, produzindo um MIP altamente seletivo e de fácil remoção da molécula molde durante o reconhecimento.

A partir desses trabalhos, observou-se um aumento exponencial do número de publicações utilizando os MIP na etapa de preparo de amostras, como a extração em fase sólida¹⁶ e a microextração em fase sólida¹⁷, e em técnicas de separação tais como; cromatografia líquida de alta eficiência¹⁸ e eletroforese capilar.¹⁹

Os estudos utilizando MIPs em associação com técnicas eletroanalíticas vêm crescendo nas últimas décadas, principalmente no desenvolvimento de sensores devido às características oferecidas por esse material, tais como boa seletividade e sua rápida resposta. Sendo assim, os MIPs tornam-se materiais promissores para a aplicação em várias áreas, como por exemplo, no controle de qualidade de indústrias farmacêuticas.^{10,20}

3.1. Síntese dos MIPs

Para sintetizar um MIP, a molécula do analito de interesse é utilizada como molde, interagindo por meio de ligação covalente ou não covalente com as moléculas do monômero. Posteriormente, é adicionado um agente reacional que promove ligações cruzadas entre as moléculas no monômero, ao redor do molde, a fim de formar uma matriz polimérica rígida. A reação de polimerização é iniciada após a adição de um iniciador radicalar ao meio reacional. Por fim, a molécula molde é removida da matriz polimérica, por meio de lavagens com solventes apropriados, ou quando necessário, por clivagem química, caso a molécula

estabeleça ligações covalentes com o monômero. Com a remoção da molécula molde, o polímero resultante possuirá microcavidades com tamanhos uniformes, capazes de reter seletivamente a molécula

molde, quando esta estiver presente em uma amostra complexa.^{12,20} O processo de síntese do MIP está representado no esquema da Figura 1.

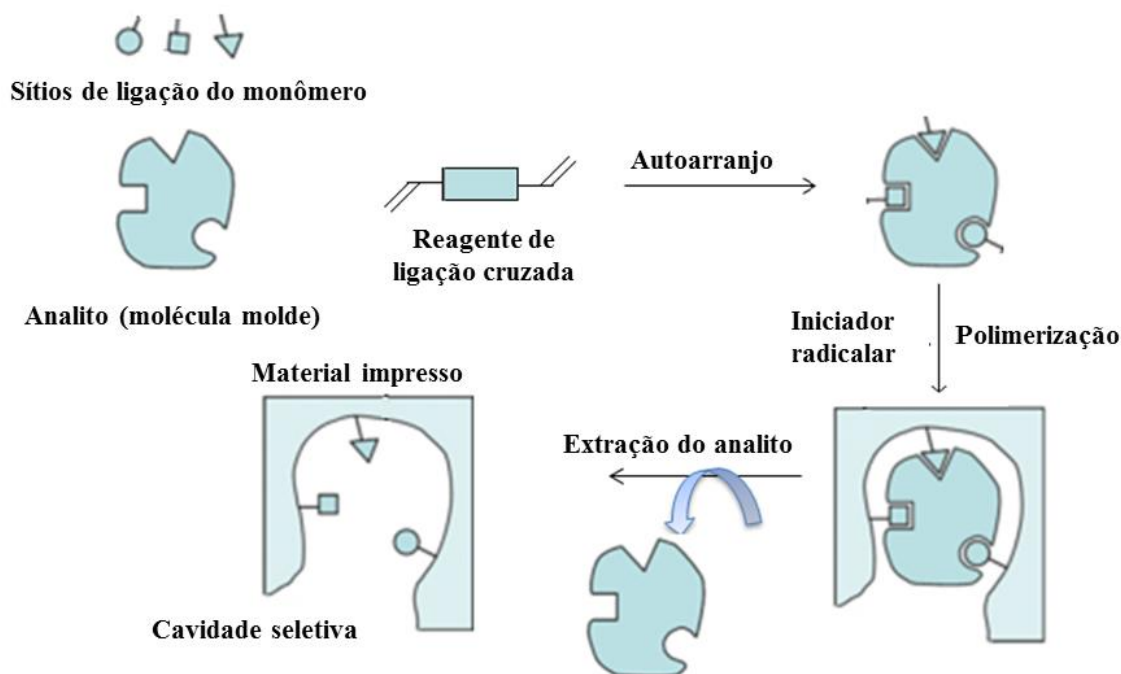


Figura 1. Esquema geral de síntese do MIP (Reprodução da ref. 21 com autorização. Copyright© 2017 Bentham Science Publishers)

O princípio de preparação do MIP é bastante simples, mas se não houver uma combinação adequada dos componentes da reação, bem como o tipo de procedimento empregado na síntese, o polímero resultante pode obter características indesejáveis tanto para a morfologia, quanto para os locais seletivos.^{20,22}

Visto a seletividade apresentada pelo sítio específico gerado durante sua síntese, o MIP tem sido utilizado como uma ferramenta promissora para o desenvolvimento de sistemas com reconhecimento semelhante ao de sistemas biológicos específico-seletivos como antígeno-anticorpo e/ou enzima-substrato. Na área de sensores, o termo sensor biomimético refere-se àqueles sensores nos quais os elementos biológicos, usados nos biossensores convencionais, são substituídos por compostos ou materiais que permitem interações de reconhecimento de

forma seletiva para um determinado analito, de forma similar ao que ocorre com a substância biológica, como os MIP.^{10,11}

Os sistemas biomiméticos possuem algumas vantagens em relação aos sistemas biológicos como; simplicidade, baixo custo no preparo, armazenamento simples, a maioria das vezes em temperatura ambiente e por um longo período, capacidade de adsorção e reprodutibilidade no preparo do polímero.^{10,11}

3.1.1. Métodos de preparo do MIP

Convencionalmente os MIP são preparados pelo método conhecido como polimerização em “bulk”, no qual a reação é realizada em sistema homogêneo. Essa reação é conduzida em frascos fechados contendo

monômero, analito, solvente, reagente de ligação cruzada e iniciador radicalar. A reação ocorre na ausência de oxigênio sob fluxo de N₂ ou Ar e induzida com aquecimento e/ou radiação UV. O oxigênio deve ser eliminado, pois retarda a reação de polimerização radicalar. Por fim, o sólido polimérico resultante é moído, peneirado e submetido a uma lavagem com solvente para extração do analito.^{11,20}

Apesar da simplicidade do método de polimerização em “*bulk*”, o polímero obtido depois de triturado apresenta partículas com formatos irregulares e tamanhos variando de 20 a 50 µm, outra desvantagem desse método, refere-se ao elevado tempo reacional (20 h) e ao fato de que alguns sítios seletivos formados podem ser parcialmente destruídos durante a trituração, o que diminui a capacidade seletiva do MIP.^{11,20}

Devido às desvantagens apresentadas pelo método em “*bulk*”, novos métodos de preparo dos MIP são relatados na literatura com o objetivo de produzir partículas com tamanhos mais uniformes. A maioria dos novos métodos de preparo utilizam reações em sistemas heterogêneos, como a polimerização por suspensão, por precipitação e por expansão em multi-etapas. Outros métodos de preparo abrangem reações de polimerização dentro de poros de sólidos (sílica e resinas) e reações de polimerização sobre superfícies modificadas.^{20,22}

Na polimerização por suspensão, a reação ocorre dentro das gotas do monômero dispersas em um solvente imiscível, geralmente água. O polímero obtido é facilmente separado da fase aquosa. A primeira etapa da síntese, consiste em solubilizar todos os componentes necessários para a reação em um solvente orgânico apolar. Posteriormente, a mistura reacional é adicionada em água contendo um agente estabilizador que evitará a coagulação das gotas dos monômeros durante o processo. A reação de polimerização inicia após o aquecimento do meio reacional, sob agitação constante, resultando em partículas poliméricas com tamanhos uniformes.

Entretanto, uma desvantagem desse método é que algumas moléculas de água se dissolvem na mistura polimérica, podendo interferir na interação analito-monômero, principalmente quando esta, se dá por ligações de hidrogênio. Outro ponto a ser considerado, é quando o monômero e o analito possuem elevada solubilidade em água, pois há a possibilidade de ocorrer partição destes constituintes reacionais da fase orgânica para a aquosa, resultando em um polímero com baixo reconhecimento molecular. A polimerização por suspensão é, portanto, uma alternativa viável quando analitos e monômeros interagem preferencialmente por interações hidrofóbicas e iônicas.^{20,22}

O método de preparo de MIP por meio de polimerização por precipitação, por sua vez, é análogo ao método de polimerização em “*bulk*”, porém, volumes superiores de solventes (cerca de 5 vezes) são empregados para impedir a formação de uma pasta polimérica. Convencionalmente, a formação de partículas poliméricas a partir do método de polimerização por precipitação ocorre devido ao crescimento da cadeia polimérica ao longo da reação, o que torna o polímero cada vez menos solúvel no meio reacional. Devido a este fator, a formação de microesferas na forma de um precipitado, ocorre sem a necessidade de se empregar agentes estabilizantes. Esse método de síntese é ainda induzido por luz ou aquecimento, na ausência de oxigênio e, tanto monômero quanto analito alvo são dissolvidos no solvente, seguido da adição do reagente de ligação cruzada e iniciador radicalar. Por fim, as micropartículas são obtidas por meio de centrifugação. A principal vantagem deste método está na produção de partículas com tamanho uniforme e um maior rendimento da reação, cerca de 85 %.²²

O método de polimerização por expansão em multi-etapas envolve o emprego de partículas poliméricas com diâmetro bem definido (1 µm), as quais sofrem etapas de expansão com o monômero e o solvente antes do início da reação de polimerização do MIP. Neste método, as partículas poliméricas

atuam como solventes porogênicos, permitindo a produção de polímeros com tamanhos e poros maiores. Dentre todos os métodos, este é o mais trabalhoso. Primeiramente, uma micro-emulsão de partículas de poliestireno é preparada em água contendo o tensoativo dodecil sulfato de sódio e o solvente dibutil ftalato. O sistema é agitado até eliminar a micro-emulsão. Em seguida, a expansão das partículas de poliestireno é realizada com a adição de uma micro-emulsão preparada a partir do iniciador radicalar, solvente porogênico e álcool polivinílico como agente estabilizante. Após um tempo de agitação, o analito e o reagente de ligação cruzada dissolvidos em água e álcool polivinílico são adicionados ao meio reacional. O sistema é novamente agitado, caracterizando a segunda etapa de expansão das partículas de poliestireno. Por fim, a reação de polimerização do MIP é iniciada sob agitação e induzida por aquecimento sob atmosfera inerte. As partículas do MIP são posteriormente separadas do sobrenadante e submetidas a uma lavagem com solvente para extração do analito. São obtidas partículas poliméricas com tamanhos 5 vezes maiores, aproximadamente, que as partículas de poliestireno empregadas no processo.²⁰

As reações de polimerização dentro dos poros de sólidos, em especial a sílica, permitem obter partículas esféricas, devido à uniformidade do sólido poroso. Os poros são utilizados como pequenos frascos reacionais, onde ocorre a reação. Após a adição da mistura reacional, o aquecimento das partículas induz a reação de polimerização do MIP, que adquire tamanho e formato uniformes após a dissolução do sólido poroso.²⁰

Uma última forma de preparo dos MIP é a polimerização sobre superfície de sílica modificada. Neste método, partículas de sílica (diâmetro de 10 µm), são modificadas com trietoxi-aminopropilsilano. A reação de polimerização é iniciada após adição do iniciador radicalar e, em seguida, são adicionados ao meio reacional o monômero, o reagente de ligação cruzada e o analito alvo, previamente dissolvidos no solvente. A reação

ocorre sobre a superfície da sílica, formando uma fina camada polimérica e, as micropartículas obtidas, assumem características uniformes e mecanicamente estáveis.²⁰

A aplicabilidade dos MIP em diferentes segmentos da química analítica faz com que os procedimentos de preparo sejam dependentes das características das técnicas em que serão utilizados. Portanto, o preparo de um MIP visando seu uso para modificação de eletrodos pode vir a ser diferente daquele em que o MIP é utilizado em técnicas de separação ou preparo de amostra.^{10,20}

3.1.2. Principais reagentes empregados na síntese dos MIP

Nos processos de impressão molecular, inicialmente é feita a avaliação da estrutura da molécula molde e, a seguir, é realizada a organização dos grupos funcionais do molde que permitam a interação com algum tipo de monômero funcional. Outras considerações a serem feitas, são a respeito da presença de grupos funcionais que podem inibir ou retardar a reação de polimerização e, ainda, se o molde é estável a temperaturas moderadamente elevadas ou quando exposto à radiação ultravioleta.^{10,20}

As interações químicas entre o molde e o monômero podem ocorrer por meio de ligações covalentes ou não covalentes, por meio de ligações intermoleculares, interações hidrofóbicas e eletrostáticas. Quantidades superiores do monômero em relação ao analito devem ser empregadas com intuito de deslocar o equilíbrio, formando uma maior quantidade de sítios específicos de reconhecimento. Quando dois ou mais monômeros funcionais são utilizados simultaneamente no processo de polimerização, é importante verificar a razão da reatividade dos monômeros, a fim de assegurar que a copolimerização seja realizada, pois a complexação do molde pelo monômero funcional pode influenciar na reatividade do co-monômero, devido ao

resultado de perturbação eletrônicas e\ou estéricas do monômero.^{10, 20}

Polímeros preparados por meio de ligações covalentes, possuem sítios mais seletivos, mas restringem a aplicabilidade dos MIP para poucos analitos e apresenta certa dificuldade na retirada da MM devido à natureza dessas ligações, que são consideradas fortes, ou por meio de ligações não covalentes em que a quebra das interações para a retirada da MM é feita de forma simples e apresentam sítios menos seletivos, porém é a mais utilizada dada a maior flexibilidade de aplicação dos MIP para diferentes analitos.^{10, 20}

Existem vários monômeros funcionais com estruturas químicas e polaridades diversas disponíveis comercialmente e muitos outros podem ser sintetizados. Entre os mais empregados na síntese de MIP, estão: ácido *p*-vinilbenzóico, 4-vinilpiridina, acrilamida, ácido metacrílico, 2- vinilpiridina, metacrilamida, ácido acrílico, entre outros.^{10, 20}

O reagente de ligação cruzada por sua vez, cumpre 3 funções importantes em um MIP: controle da morfologia da matriz polimérica, a qual pode ser do tipo gel, pó macroporoso ou microporoso; estabilizar o sitio de ligação impresso e fornecer a estabilidade mecânica à matriz do polímero. Vários reagentes de ligação cruzada são compatíveis com a impressão molecular e alguns são capazes de complexar simultaneamente com o molde, atuando como monômeros funcionais. Dentre eles, os mais conhecidos são: etileno glicol dimetacrilato, *p*-divinilbenzeno, tetrametileno dimetacrilato, *N,N'*-metileno-bis-acrilamina e *N,N'*-fenilendiacrilamida, entre outros.^{10, 20}

O solvente é outro parâmetro importante na síntese do MIP, sendo que sua principal função é solubilizar todos os componentes da polimerização. No entanto, ele não deve interferir na interação molde-monômero, uma vez que tal interferência pode conduzir à formação de sítios de ligação pouco seletivos e de pequeno número. Além disso, o solvente também é responsável pela criação dos poros no caso dos polímeros macroporosos. Além de

seu duplo papel, como solvente e como um agente de formação de poro, na polimerização impressa não covalente, o solvente deve ser escolhido com critério, para que possa maximizar a probabilidade da formação do complexo molde-monômero. Assim, solventes apolares são preferidos, pois não interferem nas interações ocorridas por meio de forças eletrostáticas e por ligação de hidrogênio.^{10, 20, 21}

Por fim, o iniciador radicalar atua na síntese dos MIP, sofrendo uma quebra homolítica em sua estrutura, desencadeada por estímulos físicos, como temperatura e\ou radiação UV, a fim de gerar radicais, que iniciarão o mecanismo da reação de polimerização. A escolha do iniciador deve obedecer às propriedades físico-químicas do molde, por exemplo; se a molécula molde for fotoquimicamente ou termoquimicamente instável, os iniciadores foto ou termoquimicamente sensíveis, não devem ser selecionados.^{10, 20, 21}

3.2. Sensores eletroquímicos

Nos últimos tempos, desenvolver métodos analíticos cada vez mais seletivos e sensíveis, de respostas rápidas, precisas e eficientes é de grande relevância em diferentes áreas do conhecimento, abrangendo os setores ambientais, farmacêuticos, alimentício, entre outros. Nesse ponto, as técnicas analíticas desempenham um papel fundamental.¹⁰

Entre estas técnicas, as técnicas eletroquímicas merecem destaque devido a algumas características vantajosas como custo moderado, portabilidade, elevada sensibilidade e seletividade, resposta rápida, possibilidade de miniaturização do sistema e de análise de matrizes complexas, destacando o emprego de sensores.^{23, 24}

Os sensores eletroquímicos são dispositivos que permitem a coleta de dados e a obtenção de informações com uma mínima manipulação do sistema em estudo, além de possuírem características que os distinguem

de métodos instrumentais de grande porte, pois permitem a obtenção de informações *in situ* e em tempo real.^{24,25} Dessa forma, os sensores podem ser aplicados com alta sensibilidade e seletividade em amostras ambientais, biológicas e de interesse industrial em ambientes externos ao laboratório.²⁶

Estes sensores são sensíveis às variações associadas ao reconhecimento químico,

sendo formados por três componentes: o reconhecedor, capaz de interagir com as espécies de interesse (analito) de maneira seletiva gerando um sinal químico; o transdutor ou amplificador, que torna o sinal químico em um sinal mensurável e o comunicador, que transporta o sinal mensurável para o instrumento de medida, permitindo a interpretação do analista.²⁷ Um esquema geral mostrando esses componentes encontra-se na Figura 2.

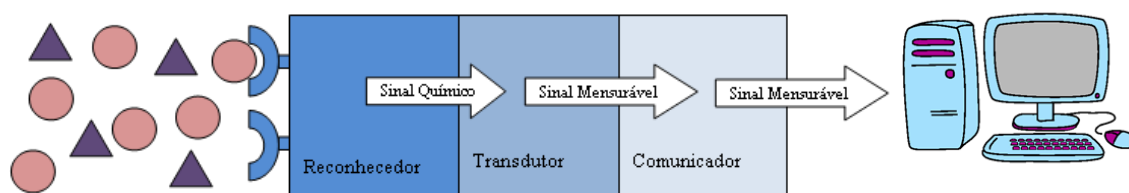


Figura 2. Esquema geral dos principais componentes de um sensor químico

Apesar dessas características, os sensores apresentam algumas limitações em seu emprego as quais estão associadas a problemas de sensibilidade, estabilidade a longo prazo, entre outras. Dessa forma, pensando na melhoria dos sensores eletroquímicos surgiram os eletrodos quimicamente modificados (EQM).²⁸ Essa denominação foi introduzida por Murray e colaboradores na década de 1970, para nomear eletrodos modificados com espécies quimicamente ativas, imobilizadas em suas superfícies.²⁹

3.2.1. Eletrodos quimicamente modificados

Os EQM's são eletrodos modificados com espécies quimicamente ativas, resultantes da imobilização de um agente modificador sobre a superfície de um eletrodo base, tendo como função pré-estabelecer e controlar a natureza físico-química da interface eletrodo-solução para alterar a reatividade e seletividade do sensor base, proporcionando o desenvolvimento de eletrodos para vários propósitos e aplicações.²⁹

Um eletrodo quimicamente modificado compõe-se de duas partes, o eletrodo base e uma camada do modificador químico. O eletrodo base deve apresentar características eletroquímicas apropriadas e ser adequado para a imobilização do modificador na superfície. Entre os inúmeros materiais utilizados destacam-se o ouro, platina, carbono vítreo, fibras de carbono e pasta de carbono.^{29,30,31} Dessa forma, os diferentes eletrodos bases e a possibilidade de associá-los a outros materiais faz com que esses dispositivos tenham uma vasta gama de aplicações.

O uso de camadas de agentes modificadores sobre a superfície do eletrodo tem sido a principal forma de modificar a superfície de um eletrodo.³⁰ Os métodos mais importantes para a introdução de um agente modificador sobre a superfície do eletrodo consistem em adsorção, formação de compósitos, ligação covalente, recobrimento com membranas poliméricas e eletrodeposição.³⁰ A escolha de qual método empregar para a construção do EQM depende diretamente da aplicação desejada para o dispositivo, e suas principais características, encontram-se na Tabela 1. Neste trabalho, restringiremos a discussão para a construção dos sensores biomiméticos.

Tabela 1. Métodos de modificação da superfície de eletrodos³⁰

Métodos de modificação	Principais características
Adsorção	Consiste na dissolução do agente modificador em um solvente apropriado e na exposição (em geral por imersão) do eletrodo na solução. Apesar de ser um método simples, somente uma camada de modificador é obtida e a dessorção pode prejudicar a reprodutibilidade do sistema.
Formação de compósitos	É uma mistura de diferentes componentes (por exemplo orgânicos e inorgânicos) em que duas ou mais substâncias são combinadas, passando a apresentar propriedades únicas. Exemplos: eletrodo de pasta de carbono, grafite-epóxi, “screen-printed” e pastilhas.
Ligação covalente	Incorporação de várias substâncias, de maneira estável, por meio da manipulação da reatividade dos grupos funcionais existentes na superfície do eletrodo. É um método muito estável e reprodutivo. Entretanto, necessita de um tempo maior de realização e gera uma única camada imobilizada.
Membranas poliméricas	Tem como objetivo recobrir a superfície do eletrodo com polímeros condutores ou permeáveis ao eletrólito suporte e à espécie eletroativa de interesse. Por meio da imobilização de policamadas da espécie ativa na superfície do eletrodo, ampliando assim a resposta eletroquímica.
Eletrodeposição	Ocorre pela deposição de uma espécie na superfície do eletrodo mediante a aplicação de um potencial apropriado. Por meio deste processo há a transferência de cargas na interface eletrodo/eletrólito, ocorrendo reações químicas em que os produtos são sólidos.

3.3. Imobilização do MIP em diferentes transdutores

Na construção dos sensores biomiméticos é muito importante encontrar uma forma adequada de acoplar o material sintético,

contendo o receptor seletivo, ao transdutor. Dessa forma, o modo como vai ocorrer o acoplamento do MIP ao transdutor dependerá da natureza física desse transdutor. Caso o transdutor seja um eletrodo sólido (ouro,³² carbono vítreo,³³ etc.), a imobilização pode ser dividida em dois

grupos: o primeiro envolve o encapsulamento do MIP nas matrizes suportes e, posteriormente, o material é depositado sobre a superfície do transdutor; o segundo, a imobilização do MIP é feita a partir da formação de filmes sobre a superfície do eletrodo, sendo este último o mais empregado.³⁴⁻³⁶ Quando o transdutor apresenta características granulares, como grafite em pó e nanotubos de carbono, o material seletivo é simplesmente misturado com o material formando um composto.³⁷⁻³⁹

A seguir, serão descritas essas diferentes formas de imobilização dos MIPs, usualmente empregadas em transdutores eletroquímicos.

3.3.1. Imobilização por oclusão

Consiste no encapsulamento de partículas de MIP nas matrizes suportes, como géis ou polímeros solúveis inertes, para a formação de membranas que podem ser fixadas diretamente na superfície do transdutor. Apesar da facilidade da imobilização, existem algumas desvantagens, tais como; limitações difusionais, ligações não específicas do analito, que podem acontecer na matriz suporte e, diminuição da capacidade de ligação, devido ao bloqueio dos sítios específicos por parte do material usado como matriz suporte.¹¹

El-Nabye Kamel⁴⁰ desenvolveram um sensor para determinação de dextrometorfano, a partir da oclusão das partículas de MIP em PVC. A síntese do MIP foi feita por polimerização térmica, em que dextrometorfano atuou como molécula molde, o ácido metacrílico e acrilonitrilo foram utilizados como monômeros funcionais e etileno glicol dimetacrilato como agente de ligação cruzada. Para a formação do sensor foi utilizado 15 mg de MIP, 350 mg de plastificante e 195 mg de PVC dissolvidos em 3 mL de THF em um anel de vidro. A mistura resultante foi deixada em repouso durante a noite, à temperatura ambiente, para evaporar o solvente. A membrana resultante foi retirada do anel de vidro e foi colado sobre o

corpo de PVC. O sensor proposto apresentou uma alta seletividade e sensibilidade e um baixo limite de detecção de $1,9 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ quando utilizado o ácido metacrílico como monômero funcional e $1,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ quando utilizado o acrilonitrilo. O método proposto apresentou uma recuperação de dextrometorfano em amostras de fármacos 96,8-98,5 % (ácido metacrílico como monômero funcional) e 98,1-101,1 % (acrilonitrilo como monômero funcional) e em amostras de urina 94,2-98,8% (ácido metacrílico como monômero funcional) e 95,1-99,1 % (acrilonitrilo como monômero funcional).

3.3.2. Formação de filmes sobre a superfície do transdutor

A formação de filmes sobre a superfície do transdutor pode ser feita de duas formas: por polimerização direta do MIP ou por eletropolimerização.¹¹

A primeira é o método mais utilizado na construção de sensores biomiméticos e englobam várias estratégias para a obtenção dos filmes. Esses filmes podem ser preparados por meio da polimerização de monômeros funcionais, seguindo processos semelhantes com os usados na polimerização em "bulk". Várias alternativas têm sido empregadas para a obtenção dos filmes como, a adição de quantidades pequenas da solução de polimerização sobre a superfície do transdutor, seguida da imersão em uma solução na qual a polimerização já tenha sido iniciada, entre outras.¹¹

Roushani *et al*³⁴ desenvolveram um sensor para a determinação de loratadina utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com MIP e nanopartículas de carboneto de silício. O MIP foi preparado por polimerização em "Bulk", utilizando ácido metacrílico como monômero funcional, acetonitrilo como solvente porogênico e etileno glicol dimetacrilato como agente de ligação cruzada e loratadina como molécula molde. Após a polimerização o MIP foi lavado e seco. Para a

modificação do eletrodo, primeiramente a superfície do eletrodo foi polida e lavada. Após essa limpeza 10 μL de carboneto de silício disperso em água e etanol (3:2, v/v) foram depositados sobre a superfície do eletrodo e deixado secar à temperatura ambiente, em seguida 5 μL de MIP disperso em água e etanol (3:2, v/v) foram depositados sobre a superfície do eletrodo já modificada com carboneto de silício e deixado secar à temperatura ambiente. Esse sensor apresentou uma boa sensibilidade, uma boa faixa linear de 1-33 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e um baixo limite de detecção de 0,15 $\mu\text{mol L}^{-1}$. O método proposto foi aplicado em amostras reais de soro humano e formulações farmacêuticas, apresentando uma boa recuperação de 97-101% em soro humano e 94-100,5% em formulações farmacêuticas.

A formação de filmes por eletropolimerização é realizada sobre uma superfície condutora, por exemplo, ouro e grafite. Esta técnica é de fácil execução, pois é realizada por sucessivas varreduras cíclicas de potencial em solução contendo o monômero funcional e a molécula molde, podendo resultar em filmes muito finos e reprodutíveis. Entretanto, sua aplicação é limitada para construção de sensores que possuam transdutores com superfícies condutoras, como os eletroquímicos.¹¹

Um exemplo de sensor biomimético empregando filmes formados por eletropolimerização, foi o trabalho de Liang et al³⁶. Nesse trabalho foi desenvolvido um sensor para daidzeína utilizando um eletrodo de carbono vítreo modificado com óxido de grafeno reduzido modificado com Poliestireno Sulfonado (PSS-rGO) e MIP. Para modificação do eletrodo de trabalho, primeiramente a superfície do eletrodo foi polida e lavada. Em seguida 10 μL de PSS-rGO foram depositados sobre a superfície do eletrodo, em seguida o eletrodo já modificado foi imerso em solução tampão de acetado (pH= 5,2) contendo 60 μM de daidzeína como molécula molde e 1,2 mM de *o*-fenilenodiamina como monômero funcional, a polimerização eletroquímica foi realizada por voltametria cíclica no potencial

de 0,0-1,0 V a uma taxa de varredura de 50 mV/s durante 20 ciclos e por fim o eletrodo modificado com PSS-rGO/MIP foi incubado em solução de NaOH 0,1 mol L^{-1} durante 15 minutos para extrair a molécula molde. O sensor proposto apresentou uma boa sensibilidade uma boa faixa linear de $1,0 \times 10^{-9}$ - $2,0 \times 10^{-8}$ mol L^{-1} e um baixo limite de detecção de $5,0 \times 10^{-10}$ mol L^{-1} . O método proposto foi aplicado com sucesso em amostras reais obtendo uma boa recuperação 90,7-110,3 % em soro humano e 106,4-111,75 % em amostra de Puerária.

3.3.3. Imobilização de MIP em compósitos

A imobilização de MIP em compósitos constitui-se na utilização de materiais carbonáceos como base dos compósitos. O método para a construção de sensores usando este tipo de imobilização é o uso de pasta de carbono, que possibilita a fácil incorporação de partículas de MIP na construção de sensores eletroquímicos. A principal vantagem desta imobilização é tornar o processo de limpeza dos sensores mais simples, pois, desta forma, após cada uso, a superfície do sensor pode ser facilmente renovada por meio de um simples polimento mecânico da superfície.¹¹

El Nashar et al³⁸ desenvolveram um sensor para determinação de citrato de mosaprida utilizando um eletrodo de pasta de carbono modificado com MIP. O MIP foi sintetizado por polimerização em "Bulk", utilizando citrato de mosaprida como molécula molde e ácido metacrílico como monômero funcional. O eletrodo foi formado por grafite em pó óleo de parafina e o MIP. O sensor proposto apresentou uma boa faixa linear de $1,0 \times 10^{-4}$ - $8,0 \times 10^{-7}$ e $8,0 \times 10^{-7}$ - $8,0 \times 10^{-8}$ mol L^{-1} , uma boa sensibilidade e um baixo limite de detecção de $2,6 \times 10^{-8}$ mol L^{-1} . O sensor foi utilizado com sucesso em amostras reais de urina, soro humano e formulações farmacêuticas, obtendo uma boa recuperação de 98,8-100,8

% em urina, 98,4-100,3 % em soro humano e 99,6-1003 % em formulações farmacêuticas.

3.3 Controle de qualidade de medicamentos no Brasil

No Brasil, desde a época da monarquia, regulamentos, decretos e portarias foram impostos com objetivo de fiscalizar medicamentos, drogas e alimentos, sendo a realização destas análises responsabilidade da Vigilância Sanitária. O sistema de Vigilância Sanitária constitui-se em um espaço de intervenção na saúde e, suas funções e instrumentos conferem-lhe a propriedade de atuar para adequar o sistema produtivo de bens e serviços de interesse sanitário às demandas sociais de saúde e às necessidades do Sistema Único de Saúde (SUS).^{4,6}

A fiscalização, realizada pela Vigilância Sanitária, possibilita a verificação do cumprimento da legislação, auxiliando a avaliação técnica necessária à aprovação de produtos e serviços de interesse para a saúde. Esta ação, é representada pela verificação da conformidade dos produtos e serviços em relação às normas correspondentes pré-estabelecidas, que no caso dos medicamentos, inclui autorização de instalação da empresa, licença de funcionamento e condições sanitárias do estabelecimento, cumprimento das normas estabelecidas para a fabricação, distribuição e comercialização, além das especificações de identidade e de qualidade declarados no registro do produto.⁴

As análises previstas para medicamentos na legislação sanitária brasileira são análise prévia e análise de controle. A análise prévia consiste na avaliação do produto tecnologicamente proposto e, o objetivo principal é verificar a eficácia, a qualidade e outros parâmetros de novos produtos, associações medicamentosas e novas aplicações já conhecidas, para fim de registro. Já a análise de controle é considerada de grande importância no conjunto das ações da Vigilância Sanitária, pois serve para constatar

se o fabricante foi capaz de produzir o produto de acordo com as especificações de registros aprovados previamente, o que implicaria, em caso negativo, no cancelamento do registro, seguido de apreensão e inutilização do produto em todo território nacional.⁴

Dessa forma, é de extrema importância que as análises de qualidade sejam bem precisas para que esses medicamentos exerçam suas funções sem prejudicar a saúde de seus usuários. Com isso, a busca por novas técnicas que sejam rápidas, precisas e seletivas, é muito importante, destacando os trabalhos envolvendo MIP e sensores para a determinação e quantificação de fármacos.^{4,6}

Dentre os diversos fármacos existentes, a maior parte dos trabalhos envolvendo MIP e sensores, é dedicado para análise de antibiótico, antialérgico, analgésico, entre outros, apresentando limites de detecção na ordem de ng mL^{-1} sendo aplicado em amostras biológicas ou formulações farmacêuticas.

3.4. Aplicação de sensores baseados em MIP

Alguns trabalhos, ao longo dessa revisão, merecem destaque; como o sensor relatado por Gholivand e Karimiam⁴¹ para ganciclovir (GCV), que é um fármaco antiviral utilizado para tratamento de infecções causadas por citomegalovírus, vírus do herpes, entre outros, e também em pacientes com AIDS e em diálise. Neste trabalho, foi utilizado como sensor base um eletrodo de carbono vítreo e, sobre a superfície foi realizado a eletropolimerização do MIP com nanopartículas de ouro sobre nanotubos de carbono de paredes múltiplas funcionalizado com grupos carboxílicos (NTCPM-COOH). As nanopartículas de ouro promoveram um aumento na taxa de transferência de elétrons devido a sua elevada condutividade e grande área superficial. O sensor proposto apresentou uma boa seletividade e sensibilidade, com faixa linear de $5,0 \times 10^{-8}$ a $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e um limite de detecção de $1,5 \times 10^{-9} \text{ mol L}^{-1}$. A seletividade do sensor foi

demonstrada na realização de testes com os possíveis interferentes, como aciclovir, valaciclovir, cisteína, entre outros, que não influenciaram nas medidas de GVC. O sensor também foi avaliado na determinação de GVC em amostras reais de soro humano e apresentou uma recuperação de 96-103%.

Em 2016, Alizadeh e Azizi⁴² construíram um sensor baseado em MIP para fluoxetina, um fármaco antidepressivo que atua como inibidor seletivo da recaptação da serotonina. O sensor apresentou uma boa seletividade, sendo analisados possíveis interferentes, como oxazepam e clozapina, entre outros, e não influenciaram no sinal da fluoxetina. A faixa linear encontrada foi de $6,0 \times 10^{-9}$ a $1,0 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹, e o limite de detecção de $1,5 \times 10^{-9}$ mol L⁻¹. O sensor proposto apresentou ainda boa recuperação do fármaco em amostras reais de plasma humano 91–110 % e de formulações farmacêuticas 102 %.

Em 2015 Gohary e colaboradores⁴³ desenvolveram um sensor utilizando um eletrodo de pasta de carbono modificado com MIP para a determinação de fanciclovir (FCV), uma pró-droga antiviral, utilizada para tratamento de herpes tipos I e II, e aos vírus de varicela-zoster e Epstein-Barr. Neste trabalho, os autores fizeram os estudos da otimização dos parâmetros experimentais da síntese do MIP a partir de estudos computacionais, otimizando a ligação entre o monômero e a molécula molde a partir da menor energia de ligação. Os resultados obtidos demonstraram que o complexo formado entre o ácido meta-acrílico (monômero funcional) e o FCV foi o mais estável e que a melhor razão entre eles é de 4:1. Além do ácido meta-acrílico, também foram utilizados o etileno glicol dimetacrilato, como reagente de ligação cruzada, e cloreto de metileno como solvente porogênico na síntese do MIP pela polimerização em "bulk". O uso da pasta de carbono com o MIP ofereceu várias vantagens como a facilidade de preparação, os limites de detecção menores do que de outros trabalhos da literatura, uma vasta gama de concentrações utilizáveis e alta seletividade e estabilidade.

Este sensor apresentou faixa linear de resposta de $2,5 \times 10^{-6}$ a $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ e limite de detecção de $7,5 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹. A seletividade do sensor foi avaliada na presença de várias substâncias interferentes como histidina e triptofano entre outros e não apresentou mudanças significativas para concentrações equimolares em relação ao analito e para concentrações 10 vezes maiores. Para concentrações 100 vezes maiores que o analito, houve interferência de duas substâncias: histidina e triptofano. No entanto, esses níveis de concentrações de histidina e triptofano são muito mais elevados do que os níveis normais encontrados em amostras biológicas, confirmando dessa forma, que o sensor proposto pode ser utilizado para determinar FCV nessas amostras. O sensor foi aplicado em amostras de formulações farmacêuticas, apresentando recuperação de 98,5–104,0 %, apresentando também boa sensibilidade, seletividade e precisão.

Torkashvand e colaboradores⁴⁴ desenvolveram um sensor para determinação de ceftazidima (CFZ) um antibiótico betalactâmico do grupo das cefalosporinas de terceira geração, amplamente utilizado no tratamento de infecções provocadas por micro-organismos Gram-positivos e Gram-negativos susceptíveis, como por exemplo, infecções urinárias, faringites, sinusites, infecções respiratórias, infecções da pele, entre outras. O MIP empregado foi polimerizado diretamente sobre a superfície do eletrodo de carbono vítreo, previamente modificada com NTCPM funcionalizado com grupos carboxílicos. Além disso, foram depositados dendritos de prata (AGDs) por eletrodeposição potenciostática. O sensor desenvolvido apresentou boa sensibilidade e seletividade, com faixa linear de resposta de $2,0 \times 10^{-9}$ a $5,0 \times 10^{-7}$ mol L⁻¹ e $5,0 \times 10^{-7}$ – $7,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹ e um limite de detecção de $5,5 \times 10^{-10}$ mol L⁻¹. A seletividade do sensor foi comprovada a partir de testes com possíveis interferentes, como cefixima e cefepima. Por fim, o sensor proposto foi aplicado para determinação de CFZ em amostras reais de soro humano e de formulação farmacêutica,

tendo uma recuperação de 98–104 % para soro humano e 100–105 % para formulação farmacêutica, comprovando que esse sensor pode ser utilizado para a determinação de CFZ em amostras de diferentes matrizes.

Em 2015 Silva e colaboradores⁴⁵ desenvolveram um sensor a partir da modificação de um eletrodo de carbono vítreo com uma suspensão de MIP e nanotubo de carbono de paredes múltiplas (NTCPM) para a determinação de norfloxacino (NFX). NFX é um antibiótico da classe das fluoroquinolonas de segunda geração, sendo um agente antibacteriano importante e usado para infecções do trato urinário, infecções nas vias respiratórias, oculares e infecções de pele. O preparo do sensor foi feito a partir da formação de uma suspensão entre NTCPM e dimetilformamida (DMF), que foi depositada sobre a superfície do eletrodo de trabalho. Após a secagem da suspensão, o MIP foi eletropolimerizado, sobre o eletrodo, a partir do pirrol. O sensor apresentou faixa linear de trabalho de $1,0 \times 10^{-7}$ a $8,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹, limite de detecção de $4,6 \times 10^{-8}$ mol L⁻¹ e boa reprodutibilidade, precisão e seletividade. Foram realizados testes com possíveis interferentes como ureia, ácido ascórbico e glicose, que demonstraram que não houve alterações significativas na resposta para NFX. Apenas a molécula de emrofloxacino, outro antibiótico da mesma classe, apresentou uma possível interferência. O sensor apresentou uma recuperação de 85 % para NFX em amostras reais de urina, comprovando sua eficiência e seletividade para o fármaco.

Hosseini e Motaharian⁴⁶ em 2015 desenvolveram um sensor utilizando MIP enxertado na superfície de NTCPM funcionalizado, para a determinação de diazepam (DZ). O diazepam é um medicamento do grupo dos benzodiazepinas, que produz efeito calmante e é utilizado para tratar ansiedade, síndrome de abstinência alcoólica, espasmos musculares e convulsões, entre outras. Após a síntese do material, realizada a partir da modificação do NTCPM pela sua funcionalização com o grupo vinilo (NTCPM-CH=CH₂), o sensor foi preparado à base de pasta de carbono (MIP enxertado na

superfície de NTCPM e grafite em pó), apresentando boa sensibilidade, limite de detecção de $3,7 \times 10^{-9}$ mol L⁻¹, e faixa linear de resposta de $8,0 \times 10^{-9}$ a $1,0 \times 10^{-6}$ mol L⁻¹. A aplicação do sensor em formulações farmacêuticas e soro humano apresentou uma boa recuperação, 91,7–100,2 % de DZ, comprovando que o sensor proposto pode ser utilizado na determinação DZ em amostras complexas. A seletividade do sensor foi avaliada pelo estudo de interferentes como ácido úrico, ácido ascórbico, lorazepam, oxazepam, entre outros, demonstrando que o desempenho do sensor desenvolvido não é afetado.

Os trabalhos citados ao longo deste trabalho descrevem sensores eletroquímicos que empregam MIP sintetizados de maneiras diversas, que possuem viabilidade para aplicação em amostras complexas, como fluidos biológicos ou formulações farmacêuticas. Isso se deve, principalmente, pelos curtos tempos de análise, possibilidade de miniaturização e automação, além da elevada especificidade e sensibilidade. A Tabela 2 apresenta outros sensores baseados em MIP desenvolvidos nos últimos 7 anos, com o objetivo de quantificar fármacos em amostras biológicas, farmacêuticas e alimentares destacando a polimerização utilizada na síntese do MIP, o monômero funcional e as principais características de cada sensor proposto.

Tabela 2. Trabalhos utilizando MIP para a determinação de fármacos

Analito	Faixa de resposta (mol L ⁻¹)	Polimerização utilizada na síntese do MIP	Monômero (síntese MIP)	Outros modificadores	Limite de detecção (mol L ⁻¹)	Eletrodo	Amostra	Ref.
Prometazina	7,0x10 ⁻⁹ – 4,0x10 ⁻⁷ e 4,0x10 ⁻⁷ – 7,0x10 ⁻⁶	Polimerização por precipitação	Vinil benzeno e ácido metacrílico	-	3,2x10 ⁻⁹	Pasta de carbono	Soro humano	47
Cafeína	6,0x10 ⁻⁸ – 2,5x10 ⁻⁵	Polimerização por precipitação	Ácido metacrílico	-	1,5x10 ⁻⁸	Pasta de carbono	Amostra de chá	48
Prometazina	5,0x10 ⁻⁷ – 1,0x10 ⁻¹	Polimerização por precipitação	Vinil-benzeno	-	1,0x10 ⁻⁷	Membrana de PVC	Soro humano e formulação farmacêutica	49
Sertralina	1,0x10 ⁻⁶ – 1,0x10 ⁻²	Polimerização por precipitação	Ácido metacrílico	-	8,0x10 ⁻⁷	Membrana de PVC	Fluidos biológicos	50
Metimazol	4,4x10 ⁻⁶ – 5,3x10 ⁻⁵	Polimerização por precipitação	Ácido metacrílico	Nanotubos de carbono de paredes múltiplas e Salen-Co*	4,2x10 ⁻⁷	Carbono vítreo	Formulação farmacêutica e urina	51
Sulfasalazina	1,0x10 ⁻⁸ – 1,0x10 ⁻⁶	Polimerização por precipitação	Ácido meta-acrílico	-	4,6x10 ⁻⁹	Pasta de carbono	Formulação farmacêutica e soro humano	52

Sulfadiazina	$2,0 \times 10^{-7}$ – $1,0 \times 10^{-4}$	Polimerização por precipitação	Ácido metacrílico	-	$1,4 \times 10^{-7}$	Pasta de carbono	Soro humano e leite de vaca	53
Analito	Faixa de resposta (mol L⁻¹)	Polimerização utilizada na síntese do MIP	Monômero (síntese MIP)	Outros modificadores	Limite de detecção (mol L⁻¹)	Eletrodo	Amostra	Ref.
Rivastigmina	$2,0 \times 10^{-6}$ – $1,0 \times 10^{-3}$	Polimerização por radicais livres	Ácido metacrílico	-	$4,4 \times 10^{-7}$	Pasta de carbono	Fluidos biológicos e formulação farmacêutica	54
Tetraciclina	$2,25 \times 10^{-7}$ – $2,25 \times 10^{-5}$	Polimerização térmica	Ácido metacrílico	Micro- nano Pt	$5,85 \times 10^{-8}$	Folha de titânio	-	55
Cloridrato de tetraciclina	$1,0 \times 10^{-5}$ – $5,0 \times 10^{-4}$	Eletropolimerização	<i>o</i> -Fenilenodiamina	-	$1,0 \times 10^{-5}$	Eletrodo de carbono vítreo	Amostras de água	56
Trimetoprim	$1,0 \times 10^{-6}$ – $1,0 \times 10^{-4}$	Eletropolimerização	Pirrol	grafeno	$1,3 \times 10^{-7}$	Carbono vítreo	Urina	57
Ácido ascórbico	$1,0 \times 10^{-10}$ – $1,0 \times 10^{-8}$	Eletropolimerização	<i>o</i> -Fenilenodiamina e <i>o</i> -aminofenol	-	$3,6 \times 10^{-7}$	Carbono vítreo	Comprimidos de vitamina C e suco de laranja	58

Analito	Faixa de resposta (mol L ⁻¹)	Polimerização utilizada na síntese do MIP	Monômero (síntese MIP)	Outros modificadores	Limite de detecção (mol L ⁻¹)	Eletrodo	Amostra	Ref.
Varfarina	1,0x10 ⁻¹⁰ -2,0x10 ⁻⁹	Eletropolimerização	<i>o</i> -Fenilenodiamina	Nanotubo de carbono de paredes múltiplas e nanopartículas de Au	7,8x10 ⁻¹¹	Carbono vítreo	Amostras de soro humano	59
Gliclazide	5,0 x10 ⁻¹¹ - 4,0 x10 ⁻¹⁰	Eletropolimerização	Pirrol	-	1,2 x10 ⁻¹	Carbono vítreo	Formulações farmacêuticas e urina	60
Lorazepam	2,0x10 ⁻¹⁰ -2,0x10 ⁻⁹ e 2,0x10 ⁻⁹ -2,0x10 ⁻⁸	Eletropolimerização	Polipirrol	Nanopartículas de Au	9x10 ⁻¹¹	Eletrodo de lápis de grafite	Comprimidos, plasma e urina	61
Eritromicina	5,0x10 ⁻⁸ - 1,0x10 ⁻⁵	Polimerização por precipitação	Ácido metacrílico	-	1,9x10 ⁻⁸	Pasta de carbono	Mel e produtos lácteos	62
Minoxidil	3,0x10 ⁻⁸ -5,0x10 ⁻⁴	Eletropolimerização	Ácido poli (<i>o</i> -fenilenodiamina-co-ácido gálico-co- <i>p</i> -aminobenzóico)	Nanopartículas de Ag	1,0x10 ⁻⁸	Carbono vítreo	Formulação farmacêutica e soro humano	63
Azitromicina	1,0x10 ⁻⁶ -1,0x10 ⁻¹	Polimerização térmica	Ácido acrílico e 2-vinilpiridina	-	1,0x10 ⁻⁷	Eletrodo de grafite	Formulação farmacêutica	64

Analito	Faixa de resposta (mol L ⁻¹)	Polimerização utilizada na síntese do MIP	Monômero (síntese MIP)	Outros modificadores	Limite de detecção (mol L ⁻¹)	Eletrodo	Amostra	Ref.
Mesalazina	5,0x10 ⁻⁸ -1,0x10 ⁻⁴	Eletropolimerização	Ácido poli (o-fenilenodiamina-co-ácido gálico-co- <i>p</i> -aminobenzóico)	Nanopartículas de Ag	1,5x10 ⁻⁸	Carbono vítreo	Soro sanguíneo e urina	65
Gencitabina	3,8x10 ⁻¹² -3,8x10 ⁻⁸	Eletropolimerização	<i>p</i> -Aminotiofenol	Nanopartículas de Au	3x10 ⁻¹²	Ouro	Soro humano	66
Paracetamol	5,0x10 ⁻⁸ -1,0x10 ⁻⁴	Eletropolimerização	<i>o</i> -Fenilenodiamina	Filme condutor de poli(ácido <i>p</i> -aminobenzeno sulfônico)	4,3x10 ⁻⁸	Carbono vítreo	Formulação farmacêutica e urina	67
Metronidazol	5,0x10 ⁻⁷ -1,0x10 ⁻³	Eletropolimerização	Complexo cobre-melamina	Nanopartículas de A	1,2x10 ⁻⁷	Carbono vítreo	Formulação farmacêutica	68
Furosemida	1,0x10 ⁻⁷ -7,0x10 ⁻⁶	Eletropolimerização	<i>o</i> -Fenilenodiamina	-	7,0x10 ⁻⁸	Ouro	Formulação farmacêutica e urina	69
Naloxona	2,7x10 ⁻⁷ -1,0x10 ⁻⁵	Eletropolimerização	Ácido <i>p</i> -aminobenzóico	Nanotubos de carbono de paredes múltiplas	2,0x10 ⁻⁷	Eletrodo impresso	Urina e soro humano	70

Analito	Faixa de resposta (mol L ⁻¹)	de Polimerização utilizada na síntese do MIP	Monômero (síntese MIP)	Outros modificadores	Limite de detecção (mol L ⁻¹)	Eletrodo	Amostra	Ref.
Teofilina	4,0x10 ⁻⁷ -1,7x10 ⁻⁵	Eletropolimerização	Ácido 4-amino-5-hidroxi-2,7-naftaleno sulfônico	-	3,2x10 ⁻⁷	Carbono vítreo	Formulação farmacêutica	71
Cefixima	1,0x10 ⁻⁸ -6,0x10 ⁻⁴	Polimerização em "Bulk"	Acrilamida	Nanotubos de carbono de paredes múltiplas e nanopartículas de Ag	1,0x10 ⁻⁹	Carbono vítreo	Formulação farmacêutica e urina	72
Dacarbazina	5,5x10 ⁻¹⁰ -2,8x10 ⁻⁷	Polimerização em suspensão	Ácido N-acrilóil aminobutírico	Nanotubos de carbono de paredes múltiplas	1,1x10 ⁻¹⁰	Lápis de grafite	Formulação farmacêutica, urina e plasma.	73
Tramadol	2,0x10 ⁻¹⁰ -2,0x10 ⁻⁹ e 2,0x10 ⁻⁹ -2,0x10 ⁻⁸	Deposição eletroquímica	Polipirrol	Nanotubos de carbono de paredes múltiplas	3x10 ⁻¹¹	Carbono vítreo	Formulação farmacêutica e urina	33
Amantadina	4,0x10 ⁻¹⁰ - 8,0x10 ⁻⁹	Eletrodeposição	<i>o</i> -aminotiofenol	-	3,06x10 ⁻¹²	Ouro	Carne de frango, porco e vaca.	32
S-ornidazole	6,0x10 ⁻⁸ –1,0x10 ⁻⁶ e 1,0x10 ⁻⁶ –3,5x10 ⁻⁴	Eletropolimerização	aminopropiltriétoxissilano	Polímero condutor	1,1x10 ⁻⁸	Pasta de carbono	Formulações farmacêuticas, soro e urina	37

Analito	Faixa de resposta (mol L ⁻¹)	de Polimerização utilizada na síntese do MIP	Monômero (síntese MIP)	Outros modificadores	Limite de detecção (mol L ⁻¹)	Eletrodo	Amostra	Ref.
Lamivudina e zidovudina	Lamivudina- 3,2x10 ⁻⁸ - 3,5x10 ⁻⁷ e zidovudina – 1,8x10 ⁻⁸ - 4,8x10 ⁻⁷	Polimerização por radicais	2,4,6-trisacrilamido-1,3,5-triazina (TAT)	Sílica vinilada	Lamivudina – 9,7x10 ⁻⁹ e zidovudina – 4,7x10 ⁻⁹	Lápis de grafite	Sangue e formulações farmacêuticas	74
Timolol	1,0x10 ⁻⁷ – 2,1x10 ⁻⁶	Polimerização em suspensão	Ácido metacrílico	-	2,3x10 ⁻⁸	Pasta de carbono	Formulações farmacêuticas, urina e soro humano	39
Sulfanilamida	5,8x10 ⁻⁸ - 1,0x10 ⁻⁶	Polimerização por precipitação	Ácido metacrílico	Oxido de grafeno	5,8x10 ⁻⁸	Carbono vítreo	Leite	75

*Salen-Co ((R, R) - (-) - N, N-bis (3,5-di-terc-butil-salicilideno) -1,2-ciclo-hexanodiamina-acético- cobalto (III)).

Devido aos baixos níveis de concentração de fármacos no plasma, sangue e urina, devem ser utilizados métodos analíticos adequados para a quantificação de fármacos em níveis de traço. Com isso os MIPs são uma alternativa promissora, pois são feitos sob medida, estáveis e com habilidades especiais de reconhecimento molecular que, devido à sua alta seletividade, podem ser utilizados para a detecção de analitos alvo relacionados em muitas abordagens bioanalíticas.⁷⁶ Atualmente os MIPs veem progredindo rapidamente para a análise de fármacos em amostras biológicas, ambientais e farmacêuticas, mas o crescimento em relação a utilização em indústrias ainda é lento.

O que se espera é um rápido crescimento da utilização dos MIPs para a análise de fármacos em diferentes setores da sociedade. Para isso, os futuros estudos e desenvolvimentos na análise de fármacos com MIPs podem se concentrar nas seguintes categorias: produção de novas técnicas de impressão para síntese dos MIPs e exploração de rotas sintéticas em grande escala para facilitar a industrialização dos MIPs e, aumentar sua comercialização.⁷⁶

4. Conclusão

Com este trabalho foi possível verificar que o desenvolvimento de sensores empregando a tecnologia de polímeros impressos molecularmente contribui muito nos avanços para o controle de qualidade de medicamentos.

Assim, esta tecnologia apresenta-se como uma ferramenta promissora para o desenvolvimento de sensores químicos, principalmente por possuírem um reconhecimento biomimético semelhante aos sistemas antígeno-anticorpo e/ou enzima-substrato, que são extremamente seletivos. Os sensores produzidos a partir dos MPs apresentam algumas vantagens em relação a outros, como o preparo fácil e de baixo custo,

alta estabilidade e principalmente a elevada seletividade.

De forma geral, esses sensores modificados com MIP podem ser aplicados em várias áreas, destacando o uso no controle de medicamentos, pois eles proporcionam análises mais rápidas, seletivas, com uma ampla faixa linear de trabalho e baixos limites de detecção, o que é de grande importância nessa área. Pode-se concluir então, que as tecnologias de polímeros impressos molecularmente oferecem uma nova ferramenta na procura de sensores químicos mais seletivos, estáveis e sensíveis, e podem ser uma alternativa viável quando comparados com outros modificadores e com outras técnicas convencionais, usualmente empregados.

Referências Bibliográficas

- ¹ Sítio do Conselho Nacional de saúde. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2005/medicamentos.htm>. Acesso em: 25 de novembro de 2017.
- ² Kesič, D., Strategic development trends in the world pharmaceutical industry. *Managing Global Transition* **2011**, *9*, 207. [Link]
- ³ Rocha, T.G.; Galende, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. *Revista Uningá Review* **2014**, *20*, 97. [Link]
- ⁴ Farmacopeia Brasileira, vol 2, Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Brasília, 2010. [Link]
- ⁵ Amorim, S. R.; Klier, A. H.; Angelis, L. H. Controle de qualidade na indústria farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no infravermelho. *Revista Brasileira de Farmácia* **2013**, *94*, 234. [Link]
- ⁶ Santos, M. G.; Tavares, I. M.; Barbosa, A. F.; Bettini, J.; Figueiredo, E. C. Analysis of tricyclic antidepressants in human plasma using online-restricted access molecularly imprinted solid phase extraction followed by

- direct mass spectrometry identification/quantification. *Talanta* **2017**, *163*, 8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷ Yang, J. J.; Sun, G. Z.; Qian, M. R.; Huang, L. L.; Ke, X. B.; Yang, B. Development of a high-performance liquid chromatography method for the determination of florfenicol in animal feedstuffs. *Journal of Chromatography B* **2017**, *9*, 1068. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Sharma, S.; Sharma, M. C.; Sahu, N. K. Simultaneous determination of Nitazoxanide and Ofloxacin in pharmaceutical preparations using UV-spectrophotometric and high performance thin layer chromatography methods. *Arabian Journal of Chemistry* **2017**, *10*, S62. [[CrossRef](#)]
- ⁹ Marestoni, L. D.; Sotomayor, M. D. P. T.; Segatelli, M. G.; Sartori, L. R.; Tarley, C. R. T. Polímeros impressos com íons: fundamentos, estratégias de preparo e aplicações em química analítica. *Química Nova* **2013**, *36*, 1194. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰ Tarley, C. R. T.; Sotomayor, M. D. P. T.; Kubota, L. T. Polímeros biomiméticos em química analítica. Parte 2: aplicações de MIP (“Molecularly Imprinted Polymers”) no desenvolvimento de sensores químicos. *Química Nova* **2005**, *28*, 1087. [[CrossRef](#)]
- ¹¹ Figueiredo, E. C.; Dias, A. C. B.; Arruda, M. A. Z. Impressão molecular: uma estratégia promissora na elaboração de matrizes para a liberação controlada de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2008**, *44*, 361. [[CrossRef](#)]
- ¹² Alves, L. T. O.; Erbeta, C. D. C.; Fernandes, C.; Ribeiro e Silva, M. E. S.; Freitas, R. F. S.; Sousa, R. G. Síntese e caracterização de MIP com fenilalanina visando sua aplicação na técnica de SPE. *Polímeros* **2015**, *25*, 596. [[CrossRef](#)]
- ¹³ Wulff, G.; Sarhan, A. Use of polymers with enzyme-analogous structures for the resolution of racemates. *Angewandte Chemie* **1972**, *11*, 341. [[CrossRef](#)]
- ¹⁴ Arshady, R.; Mosbach, M. Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization. *Macromolecular Chemistry and Physics* **1981**, *182*, 687. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ 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 the American Chemical Society* **1995**, *117*, 7105. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ Foguel, M. V.; Pedro, N. T. B.; Wong, A.; Khan, S.; Zanoni, M. V. B.; Sotomayor, M. P. T. Synthesis and evaluation of a molecularly imprinted Polymer for selective adsorption and quantification of Acid Green 16 textile dye in water samples. *Talanta* **2017**, *170*, 244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Ansari, S.; Karimi, M. Recent progress, challenges and trends in trace determination of drug analysis using molecularly imprinted solid-phase microextraction technology. *Talanta* **2017**, *164*, 612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Li, P.; wang, T.; Lei, F.; Peng, X.; Wang, H.; Qin, L.; Jiang, J. Preparation and evaluation of paclitaxel-imprinted polymers with a rosin-based crosslinker as the stationary phase in high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* **2017**, *1502*, 30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Li, J.; Lu, J.; Qiao, X.; Xu, Z. A study on biomimetic immunoassay-capillary electrophoresis method based on molecularly imprinted polymer for determination of trace trichlorfon residue in vegetables. *Food Chemistry* **2017**, *221*, 1285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Tarley, C. R. T.; Sotomayor, M. D. P. T.; Kubota, L.T. Polímeros biomiméticos em química analítica. Parte 1: preparo e aplicações de MIP (“Molecularly Imprinted Polymers”) em técnicas de extração e separação. *Química Nova* **2005**, *28*, 1076. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Pereira, A. C.; Silva, D. N.; Moreira, D. A. R.; Giarola, J. F. Em *Recent Advances in Analytical Techniques*; Atta-ur-Rahman, S. A. Ozkan, R. A., eds; Bentham Science Publishers: Sharjah, 2017, cap 2. [[Link](#)]
- ²² Sellergren, B.; *Molecularly imprinted polymers man-made mimics of antibodies and*

- their applications in analytical chemistry, Elsevier science: Amsterdam, 2001. [Link]
- ²³ Shadjou, N.; Hasanzadeh, M.; Saghatforoush, L.; Mehdizadeh, R.; Jouyban, A. Electrochemical behavior of atenolol, carvedilol and propranolol on copper-oxide nanoparticles. *Electrochimica Acta* **2011**, *58*, 336. [CrossRef]
- ²⁴ Lowinsohn, D.; Bertotti, M. Sensores eletroquímicos: considerações sobre mecanismos de funcionamento e aplicações no monitoramento de espécies químicas em ambientes microscópicos. *Química Nova* **2006**, *29*, 1318. [CrossRef]
- ²⁵ Couto, R. A. S.; Lima, J. L. F. C.; Quinaz, M. B. Recent developments, characteristics and potential applications of screen-printed electrodes in pharmaceutical and biological analysis. *Talanta* **2016**, *146*, 801. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁶ Arvand, M.; Ghodisi, N.; Zanjanchi, M. A. A new microplatform based on titanium dioxide nanofibers/graphene oxide nanosheets nanocomposite modified screen printed carbon electrode for electrochemical determination of adenine in the presence of guanine. *Biosensors and Bioelectronics* **2016**, *77*, 837. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁷ Ortiz, L. P. C.; Pabello, V. M. L.; Pietrine, R. V. Estado da arte y perspectivas del uso de biosensores ambientales em México. *Revista internacional de Contaminação Ambiental* **2007**, *27*, 35. [Link]
- ²⁸ Pereira, A. C.; Aguiar, M. R.; Kisner, A.; Macedo, D. V.; Kubota, L. T. Amperometric biosensor for lactate based on lactate dehydrogenase and Meldola Blue coimmobilized on multi-wall carbon-nanotube. *Sensors and Actuator B-Chemical* **2007**, *124*, 269. [CrossRef]
- ²⁹ Souza, M. F. B. Eletrodos quimicamente modificados aplicados à eletroanálise: uma breve abordagem. *Química Nova* **1997**, *20*, 191. [CrossRef]
- ³⁰ Pereira, A. C.; Santos, A. D.; Kubota, L. T. Tendências em modificação de eletrodos amperométricos para aplicações eletroanalíticas. *Química Nova* **2002**, *25*, 1012. [CrossRef]
- ³¹ Tanuja, S. B.; Swamy, B. E. K.; Pai, K. V. Electrochemical determination of paracetamol in presence of folic acid at nevirapine modified carbon paste electrode: A cyclic voltammetric study. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. **2017**, *798*, 17. [CrossRef]
- ³² Yun, Y.; Pan, M.; Fang, G.; Yang, Y.; Guo, T.; Deng, J.; Liu, B.; Wang, S. Molecularly imprinted electrodeposition o-aminothiophenol sensor for selective and sensitive determination of amantadine in animal-derived foods. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2017**, *238*, 32. [CrossRef]
- ³³ Deiminiat, B.; Rounaghi, G. H.; Arbab-Zavar, M. H. Development of a new electrochemical imprinted sensor based on poly-pyrrole, sol-gel and multiwall carbon nanotubes for determination of tramadol. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2017**, *238*, 651. [CrossRef]
- ³⁴ Roushani, M.; Nezhadali, A.; Jalilian, Z.; Azadbakht, A. Development of novel electrochemical sensor on the base of molecular imprinted polymer decorated on SiC nanoparticles modified glassy carbon electrode for selective determination of loratadine. *Materials Science and Engineering C* **2017**, *71*, 1106. [CrossRef]
- ³⁵ Gholivand, M. B.; Torkashvand, M. The fabrication of a new electrochemical sensor based on electropolymerization of nanocomposite gold nanoparticle-molecularly imprinted polymer for determination of valganciclovir. *Materials Science and Engineering C* **2016**, *59*, 594. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁶ Liang, Y.; Qu, C.; Yang, R.; Qu, L.; Li, J. Molecularly imprinted electrochemical sensor for daidzein recognition and detection based on poly(sodium 4-styrenesulfonate) functionalized graphene. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2017**, *251*, 542. [CrossRef]

- ³⁷ Wang, H.; Qian, D.; Xiao, X.; He, B.; Gao, S.; Shi, H.; Liao, L.; Deng, J. Enantioselective determination of S-ornidazole by using carbon paste electrode modified with boron-embedded conductive copolymer-polysiloxane-based molecularly imprinted hybrid film. *Electrochimica Acta* **2017**, *246*, 338. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ El Nashar, R. M.; Ghani, N. T. A.; Gohary, N. A.; Barhoum, A.; Madbouly, A. Molecularly imprinted polymers based biomimetic sensors for mosapride citrate detection in biological fluids. *Materials Science and Engineering C* **2017**, *76*, 123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Alizadeh, T.; Ganjali, M. R.; Rafiei, F.; Akhoundian, M. Synthesis of nano-sized timolol-imprinted polymer via ultrasonication assisted suspension polymerization in silicon oil and its use for the fabrication of timolol voltammetric sensor. *Materials Science and Engineering C*, **2017**, *77*, 300. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ El-Naby, E. H.; Kamel, A. H. Potential transducers based man-tailored biomimetic sensors for selective recognition of dextromethorphan as an antitussive drug. *Materials Science and Engineering C* **2015**, *54*, 217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Gholivand, M.B.; Karimian, N. Fabrication of a highly selective and sensitive voltammetric ganciclovir sensor based on electropolymerized molecularly imprinted polymer and gold nanoparticles on multiwall carbon nanotubes/glassy carbon electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2015**, *215*, 471. [[CrossRef](#)]
- ⁴² Alizadeh, T.; Azizi, S. Graphene/graphite paste electrode incorporated with molecularly imprinted polymer nanoparticles as a novel sensor for differential pulse voltammetry determination of fluoxetine. *Biosensors and Bioelectronics* **2016**, *81*, 198. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴³ Gohary, N. A.; Madbouly, A.; Nashar, R. M.; Mizaikoff, B. Synthesis and application of a molecularly imprinted polymer for the voltammetric determination of famciclovir. *Biosensors and Bioelectronics* **2015**, *65*, 108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Torkashvand, M.; Gholivand, M. B.; Malekzadeh, G. Construction of a new electrochemical sensor based on molecular imprinting recognition sites on multiwall carbon nanotube surface for analysis of ceftazidime in real samples. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2016**, *231*, 759. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁵ Silva, H.; Pacheco, J.; Silva, J.; Viswanathan, S. Molecularly imprinted sensor for voltammetric detection of norfloxacin. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2015**, *219*, 301. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁶ Hosseini, M. R. M.; Motaharian, A. Electroanalytical determination of diazepam in tablet and human serum samples using a multiwalled carbon nanotube embedded molecularly imprinted polymer-modified carbon paste electrode. *Royal Society of Chemistry*, **2015**, *5*, 81650. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁷ Alizadeh, T.; Akhoundian, M. Promethazine determination in plasma samples by using carbon paste electrode modified with molecularly imprinted polymer (MIP): Coupling of extraction, preconcentration and electrochemical determination. *Electrochimica Acta* **2010**, *55*, 5867. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁸ Alizadeh, T.; Ganjali, M. R.; Zare, M.; Norouzi, P. Development of a voltammetric sensor based on a molecularly imprinted polymer (MIP) for caffeine measurement. *Electrochimica Acta* **2010**, *55*, 1568. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁹ Alizadeh, T.; Akhoundian, M. A novel potentiometric sensor for promethazine based on a molecularly imprinted polymer (MIP): The role of MIP structure on the sensor performance. *Electrochimica Acta* **2010**, *55*, 3477. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁰ Arvand, M.; Hashemi, M. Synthesis by Precipitation Polymerization of a Molecularly Imprinted Polymer Membrane for the Potentiometric Determination of Sertraline in Tablets and Biological Fluids. *Journal of The Brazilian Chemical Society* **2012**, *23*, 392. [[CrossRef](#)]

- ⁵¹ Pan, M.; Fang, G.; Duan, Z.; Kong, L.; Wang, S. Electrochemical sensor using methimazole imprinted polymer sensitized with MWCNTs and Salen-Co(III) as recognition element. *Biosensors and Bioelectronics* **2012**, *31*, 11. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵² Sadighi, S.; Motaharian, A.; Moghaddam, A. Z. Electroanalytical determination of sulfasalazine in pharmaceutical and biological samples using molecularly imprinted polymer modified carbon paste electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2012**, *168*, 336. [CrossRef]
- ⁵³ Sadeghi, S.; Motaharian, A. Voltammetric sensor based on carbon paste electrode modified with molecular imprinted polymer for determination of sulfadiazine in milk and human serum. *Materials Science and Engineering C* **2013**, *33*, 4884. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁴ Arvand, M.; Fallahi, P. Voltammetric determination of rivastigmine in pharmaceutical and biological samples using molecularly imprinted polymer modified carbon paste electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2013**, *188*, 797. [CrossRef]
- ⁵⁵ Zhao, H.; Wang, H.; Quan, X.; Tan, F. Amperometric Sensor for Tetracycline Determination Based on Molecularly Imprinted Technique. *Procedia Environmental Sciences* **2013**, *18*, 249. [CrossRef]
- ⁵⁶ Liu, Y.; Zhu, L.; Luo, Z.; Tang, H. Fabrication of molecular imprinted polymer sensor for chlortetracycline based on controlled electrochemical reduction of graphene oxide. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2013**, *185*, 438. [CrossRef]
- ⁵⁷ Silva, H.; Pacheco, J. G.; Magalhães, J. M. C. S.; Viseuanathan, S.; Delerue-Matos, C. MIP-graphene-modified glassy carbon electrode for the determination of trimethoprim. *Biosensors and Bioelectronics* **2014**, *52*, 56. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁸ Kong, Y.; Shan, X.; MA, J.; Chen, M.; Chen, Z. A novel voltammetric sensor for ascorbic acid based on molecularly imprinted poly(o-phenylenediamine-co-o-aminophenol). *Analytica Chimica Acta* **2014**, *809*, 54. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁹ Rezaei, B.; Rahmanian, O.; Ensafi, A. A. An electrochemical sensor based on multiwall carbon nanotubes and molecular imprinting strategy for warfarin recognition and determination. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2014**, *196*, 539. [CrossRef]
- ⁶⁰ Hrichi, H.; Louhaichi, M. R.; Monser, L.; Adhoum, N. Gliclazide voltammetric sensor based on electropolymerized molecularly imprinted polypyrrole film onto glassy carbon electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2014**, *204*, 42. [CrossRef]
- ⁶¹ Rezaei, B.; Boroujeni, M. K.; Ensafi, A. A. A novel electrochemical nanocomposite imprinted sensor for the determination of lorazepam based on modified polypyrrole@sol-gel@gold nanoparticles/pencil graphite electrode. *Electrochimica Acta* **2014**, *123*, 332. [CrossRef]
- ⁶² Song, B. Zhou, Y.; Jin, H.; Jing, T.; Zhou, T.; Hso, Q.; Zhou, Y. Selective and sensitive determination of erythromycin in honey and dairy products by molecularly imprinted polymers based electrochemical sensor. *Microchemical Journal* **2014**, *116*, 183. [CrossRef]
- ⁶³ Karimian, N.; Gholivand, M. B.; Taherkhani, F. Computational design and development of a novel voltammetric sensor for minoxidil detection based on electropolymerized molecularly imprinted polymer. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2015**, *740*, 45. [CrossRef]
- ⁶⁴ Abu-Dalo, M.A.; Nassory, N. S.; Abdulla, N. I.; Al-Mheidat, I. R. Azithromycin-molecularly imprinted polymer based on PVC membrane for Azithromycin determination in drugs using coated graphite electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2015**, *751*, 75. [CrossRef]
- ⁶⁵ Torkashvand, M.; Gholivand, M. B.; Taherkhani, F. Fabrication of an electrochemical sensor based on computationally designed molecularly

- imprinted polymer for the determination of mesalamine in real samples. *Materials Science and Engineering C* **2015**, *55*, 209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁶ Florea, A.; Guo, Z. Z.; Cristea, C.; Bessueille, F.; Vocanson, F.; Goutaland, F.; Dzyadevych, S.; Sandulescu, R.; Jaffrezic-Renault, N. Anticancer drug detection using a highly sensitive molecularly imprinted electrochemical sensor based on an electropolymerized microporous metal organic framework. *Talanta* **2015**, *138*, 71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁷ Teng, Y.; Fan, L.; Dai, Y.; Zhong, M.; Lu, X.; Kan, X. Electrochemical sensor for paracetamol recognition and detection based on catalytic and imprinted composite film. *Biosensors and Bioelectronics* **2015**, *71*, 137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁸ Gu, Y.; Yan, X.; Li, C.; Zheng, B.; Li, Y.; Liu, W.; Zang, Z. Biomimetic sensor based on molecularly imprinted polymer with nitroreductase-like activity for metronidazole detection. *Biosensors and Bioelectronics* **2016**, *77*, 393. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁹ Kor, K.; Zarei, K. Development and characterization of an electrochemical sensor for furosemide detection based on electropolymerized molecularly imprinted polymer. *Talanta* **2016**, *146*, 181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁰ Lopes, F.; Pacheco, J. G.; Rebelo, P.; Delerue-Matos, C. Molecularly imprinted electrochemical sensor prepared on a screen printed carbon electrode for naloxone detection. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2017**, *243*, 745. [[CrossRef](#)]
- ⁷¹ Aswini, K. K.; Mohan, A. M. V.; Biju, V. M. Molecularly imprinted poly(4-amino-5-hydroxy-2,7-naphthalenedisulfonic acid) modified glassy carbon electrode as an electrochemical theophylline sensor. *Materials Science and Engineering C*, **2016**, *65*, 116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷² Karimian, N.; Gholivand, M.B.; Malekzadeh, G. Cefixime detection by a novel electrochemical sensor based on glassy carbon electrode modified with surface imprinted polymer/multiwall carbon nanotubes. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **2016**, *771*, 64. [[CrossRef](#)]
- ⁷³ Prasad, B. B.; Pathak, P. K. Development of surface imprinted nanospheres using the inverse suspension polymerization method for electrochemical ultra sensing of dacarbazine. *Analytica Chimica Acta* **2017**, *974*, 75. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁴ Prasad, B. B.; Singh, K. Molecularly imprinted polymer-based core-shells (solid vs hollow) @pencil graphite electrode for electrochemical sensing of certain anti-HIV drugs. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2017**, *244*, 167. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁵ Wei, X.; Xu, X.; Qi, W.; Wu, Y.; Wang, L. Molecularly imprinted polymer/graphene oxide modified glassy carbon electrode for selective detection of sulfanilamide. *Progress in Natural Science: Materials International* **2017**, *27*, 374. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁶ Ansari, S.; Karimi, M. Novel developments and trends of analytical methods for drug analysis in biological and environmental samples by molecularly imprinted polymers. *Trends in Analytical Chemistry* **2017**, *89*, 146. [[CrossRef](#)]