

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

BRUNA DONIDA

**SÍNTESE DE POLÍMEROS GLICOSILADOS E APLICAÇÃO COMO
COMPONENTES DE NANOPARTÍCULAS PARA VETORIZAÇÃO DE
FÁRMACOS**

**PORTO ALEGRE
2010**

BRUNA DONIDA

**SÍNTESE DE POLÍMEROS GLICOSILADOS E APLICAÇÃO COMO
COMPONENTES DE NANOPARTÍCULAS PARA VETORIZAÇÃO DE
FÁRMACOS**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial à obtenção do título de Farmacêutica, sob orientação da Prof. Dra. Adriana Raffin Pohlmann e co-orientação da M.Sc. Fernanda Poletto.

PORTO ALEGRE

2010

Aos meus pais, Miguel Carlos e Maria Luiza.

“O sucesso é uma consequência e não um objetivo”

Gustave Flaubert

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Miguel Carlos e Maria Luiza, por terem me dado liberdade para decidir o meu caminho e por terem me dado subsídios para que eu continuasse nele. Por me apoiarem quando mais precisei, por serem meu porto seguro quando tudo parecia desabar e principalmente por acreditaram e confiarem em mim durante todo o tempo. Agradeço pelas palavras carinhosas, pelo amor incondicional, pelas ligações preocupadas com o meu bem-estar, e principalmente pela presença constante, apesar da distância. Agradeço às minhas irmãs, Michelle, Alessandra e Camile, pelo exemplo que são para mim, pelos conselhos valiosos e por serem minhas eternas amigas e companheiras.

Agradeço também à família Vancin, minha “segunda” família, por ter me acolhido de forma tão amável e por ter me encorajado durante toda a jornada. Principalmente ao Daniel, meu Amor, pelo carinho e por ter sido tão paciente, prestativo e atencioso durante todo o tempo. Por ter estado ao meu lado nas adversidades sempre trazendo soluções, quando parecia que elas não existiam mais e principalmente por ter enchido minha vida de alegria. Agradeço à Tânia, por ter me mimado como sua filha e me dado conselhos como uma mãe.

Agradeço às minhas amigas da Faculdade, pelo companheirismo nas noites sem dormir antes das provas, no desespero do final dos semestres, nas festas. Agradeço pelas risadas, pelo carinho e pelo ombro amigo, sem elas eu não chegaria até o final. Queria agradecer à Carolina pela imensa amizade, por estar sempre pronta a me escutar, sempre alegrando a casa com seu jeito meigo.

Agradeço à Fernanda pelos ensinamentos durante toda a Faculdade, pelos conselhos profissionais e pessoais, pela amizade e por ser para mim um grande exemplo.

Agradeço à Professora Adriana pelas oportunidades, pela compreensão e principalmente pelos ensinamentos que foram de suma importância para a minha formação.

RESUMO

Nanopartículas poliméricas carreadoras de fármaco são dispositivos capazes de atuar no controle da liberação, no aumento da eficácia e na redução da toxicidade de fármacos. As estratégias de vetorização ativa dessas partículas exploram os princípios baseados em receptores, nos quais ligantes de receptores específicos anexados ao carreador levam o fármaco a uma célula-alvo, onde é liberado. Dentre os tipos de ligantes que podem ser anexados ao carreador, destacam-se os carboidratos, os quais possuem afinidade a lectinas (receptores) presentes em diversas células/órgãos. Os resíduos de carboidrato podem ser ligados à cadeia polimérica que compõe a parede da nanopartícula ou que atua como estabilizadora da mesma. Sendo assim, o objetivo desta revisão é abordar as diferentes técnicas de polimerização utilizadas na síntese de glicopolímeros, além da possível aplicação destes materiais na vetorização ativa de nanopartículas. Os carboidratos mais utilizados na síntese de glicopolímeros são a galactose, que proporciona a vetorização das partículas aos hepatócitos, a manose que vetoriza para células apresentadoras de antígenos (APC) e o sialil Lewis^x, que apresenta afinidade às lectinas presente em células endoteliais. A ligação entre o carboidrato e o polímero pode ser realizada através de duas formas: 1) funcionalização de um monômero com carboidrato e posterior polimerização ou 2) glicosilação pós-polimerização. No caso da primeira, a síntese pode ocorrer através da polimerização em cadeia, sendo o iniciador radicalar o mais utilizado. Contudo, este tipo de polimerização não proporciona glicopolímeros com massa molecular controlada, sendo utilizada quando este não é um pré-requisito. Já as polimerizações radiculares vivas são técnicas mais aprimoradas, que garantem um controle maior da estrutura final do polímero devido à quase extinção das reações de terminação. No caso da glicosilação do polímero pré-formado, pode-se utilizar reações “click”. Como os glicopolímeros, sintetizados através de diferentes técnicas, apresentam capacidade de auto-organização, podem ser utilizados como nanodispositivos para a entrega de fármacos. Também pelo seu caráter anfífilico podem ser utilizados como tensoativos de nanopartículas. Em ambos os casos existem carboidratos expostos na superfície, fazendo com que as nanopartículas possam ser vetorizadas a locais específicos do organismo, aonde se encontram os receptores destes carboidratos, aumentando a eficácia do fármaco e diminuindo a incidência de efeitos adversos.

Palavras-chave: Nanopartículas. Carboidratos. Glicopolímeros. Polimerização em cadeia. Polimerização viva. Reações “click”. Vetorização ativa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química dos carboidratos ligantes de lectinas apresentados na tabela 1	16
Figura 2. Esquema de reação de polimerização em cadeia (radicalar).....	19
Figura 3. Esquema da Polimerização Radicalar por Transferência Atômica.....	25
Figura 4. Esquema de Polimerização mediada por Nitróxido.....	26
Figura 5. Esquema de Polimerização Radicalar por Transferência de Cadeia tipo Adição-Fragmentação Reversível.	27
Figura 6. Esquema da cicloadição azida-alcino catalisada por cobre.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Exemplos de carboidratos ligantes e seus respectivos receptores em células e órgãos-alvo no organismo.....	15
Tabela 2. Exemplos de monômeros contendo resíduo de carboidrato e os respectivos polímeros formados por síntese radicalar convencional.	22
Tabela 3. Glicopolímeros sintetizados pelas técnicas de polimerização radicalar viva.....	30
Tabela 4. Exemplos de monômeros utilizados para a construção da cadeia polimérica, com a respectiva técnica de polimerização, e de carboidratos empregados para a construção dos glicopolímeros a partir de reações “click” ..	35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	CARBOIDRATOS COMO LIGANTES PARA VETORIZAÇÃO ATIVA DE FÁRMACOS	13
3	ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE DE GLICOPOLÍMEROS	18
3.1	REAÇÕES DE POLIMERIZAÇÃO EMPREGANDO MONÔMEROS FUNCIONALIZADOS COM RESÍDUO DE CARBOIDRATO.....	18
3.1.1	Obtenção de glicopolímeros através de polimerização em cadeia.....	20
3.2	FUNCIONALIZAÇÃO DE POLÍMEROS PRÉ-FORMADOS COM RESÍDUO DE CARBOIDRATO.....	30
3.2.1	Reações “click”	31
4	UTILIZAÇÃO DE GLICOPOLÍMEROS PARA A CONSTRUÇÃO DE NANOCARREADORES POLIMÉRICOS	36
4.1	GLICOPOLÍMEROS COMO TENSOATIVOS DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS	37
4.2	GLICOPOLÍMEROS COMO COMPONENTES ESTRUTURAIS DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS.....	40
5	CONCLUSÃO	43
6	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

Nanopartículas constituídas por polímeros biodegradáveis, cuja faixa de diâmetro é de 10 a 1000 nm, vem atraindo grande interesse no meio científico por serem carreadores capazes de atuar no controle da liberação, (POLETTTO et al., 2007; CRUZ et al., 2006) no aumento da eficácia (SCHAFFAZICK et al., 2005) e na redução da toxicidade de substâncias ativas. (BARAN; OZER; HASIRCI, 2002). Exemplos desses carreadores compreendem nanocápsulas (vesículas constituídas de um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo lipofílico) (JÄGER et al., 2007) e nanoesferas (sistema de matriz polimérica), (POHLMANN et al., 2002), ambas estabilizadas por tensoativos (COUVREUR et al., 2002). Uma das principais potencialidades destes carreadores é transportar substâncias ativas geralmente lipofílicas, fazendo com que haja uma menor degradação e uma maior concentração da substância no tecido alvo (OTMAN et al., 2008).

O tamanho, a morfologia e a composição das partículas poliméricas podem ser ajustados para otimizar a sua resposta biológica, seja pelo controle da cinética de liberação da substância ativa ou pela vetorização da partícula ao local de ação no organismo. Uma das modificações relevantes na estrutura da partícula envolve alterações químicas da matriz polimérica (OTMAN et al., 2010) que podem facilitar o controle da liberação da substância ativa e o reconhecimento molecular das nanopartículas através de interações com determinados sítios alvo no organismo (HAMAIDE et al., 2001).

Por muitos anos, considerou-se que carboidratos seriam apenas fonte de energia ou constituintes da parede celular. No entanto, esse panorama mudou nos últimos 30 a 40 anos com a descoberta de que carboidratos participam de uma série de processos biológicos, tais como inflamação, contato entre células, transmissão de

sinal e fertilização. A importância dos carboidratos na biologia foi ignorada por tanto tempo provavelmente devido à complexidade dos glicoconjugados, o que dificultou seu estudo em comparação com outras classes de moléculas como ácidos nucleicos e proteínas (SPAIN; GIBSON; CAMERON, 2007). Os carboidratos são moléculas-chave no reconhecimento celular, que se baseia em interações específicas entre resíduos de carboidrato do antígeno e proteínas de membrana chamadas lectinas, que atuam como receptores desses carboidratos na célula.

Nanopartículas contendo resíduos de carboidrato expostos podem ser utilizadas para a vetorização ativa de fármacos a células-alvo, tornando a síntese de glicopolímeros um assunto de grande interesse no meio científico. Vários destes compostos têm sido desenvolvidos para propósitos terapêuticos, analíticos e de diagnóstico (NÈGRE et al., 1992; PASPARAKIS; ALEXANDER, 2007; GENG et al., 2007a). Devido ao efeito multivalente do agrupamento (*cluster*) de carboidratos no polímero, os glicopolímeros apresentam maior interação com as proteínas de membrana do que os carboidratos livres (LEÓN et al., 2010).

As técnicas de preparação de polímeros contendo resíduos de carboidrato se dividem em duas estratégias principais: 1) funcionalização dos monômeros com resíduo de carboidrato e posterior polimerização, ou 2) pós-funcionalização do polímero pré-formado com o resíduo de carboidrato (também chamada de glicosilação pós-polimerização) (OKADA, 2001). A ligação de resíduos de carboidrato na porção hidrofílica de copolímeros dibloco anfífilicos é vantajosa porque facilita a exposição do resíduo de carboidrato ao meio aquoso externo (e, portanto, facilita sua disponibilidade para o reconhecimento celular), devido à capacidade de auto-organização destes sistemas (PASPARAKIS; ALEXANDER, 2007). A flexibilidade, o volume hidrodinâmico e a extensão das cadeias de polímero influenciam na interação do carboidrato com o alvo biológico (POLIZZOTTI et al., 2007). Dessa forma, se o carboidrato for mono- ou oligossacarídico, deve ser preferencialmente ancorado na cadeia polimérica através da utilização de um espaçador hidrofílico com a finalidade de permitir que fique mais livre na fase aquosa e, portanto, mais disponível para a ligação ao receptor de interesse. Cabe salientar que o grau de complexidade da rota sintética não deve ser alto demais de forma que seu escalonamento seja inviabilizado (OTMAN et al., 2010).

O número de artigos científicos contendo a palavra-chave “glycopolym*” vem aumentando significativamente, com 557 artigos publicados desde 2001. Destes,

cerca de 29% são referentes aos últimos dois anos. Cruzando as palavras-chave “glycopolym* and drug” e “glycopolym* and nano*”, observa-se a mesma tendência de crescimento, com 54 e 79 artigos científicos publicados desde 1999 e 2003, respectivamente. Em ambos os cruzamentos, verificou-se que cerca de 47% do total foram publicados nos últimos dois anos (Web of Science® Database). Desta forma, este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre o emprego de carboidratos como ligantes para vetorização ativa, as metodologias sintéticas para a obtenção de glicopolímeros, bem como sua utilização na construção de nanocarreadores poliméricos de fármacos.

2 CARBOIDRATOS COMO LIGANTES PARA VETORIZAÇÃO ATIVA DE FÁRMACOS

A resposta farmacológica (efeito terapêutico) está estritamente relacionada à quantidade de fármaco que alcança o sítio de ação no organismo. Contudo, em formas farmacêuticas convencionais, uma alta dose é necessária para que se consiga atingir uma concentração de fármaco no sítio de ação que seja capaz de gerar resposta terapêutica. Esta alta dose pode acabar causando também diversos efeitos adversos (MARCATO; DURAN, 2008). Sendo assim, o encapsulamento de fármacos em sistemas coloidais (como nanopartículas) pode ser vantajoso por possibilitar sua entrega a alvos específicos no organismo, além de controlar a velocidade de liberação do fármaco a partir do carreador (SCHAFFAZICK et al., 2003; CHENG et al., 2008). Esta promoção do acúmulo de fármaco em um órgão ou tecido específico de forma quantitativa e seletiva é denominada vetorização.

A vetorização de fármacos ao sítio de ação no organismo pode ser alcançada de diferentes formas, as quais podem ser classificadas em duas estratégias principais segundo Torchilin (2000):

- (a) vetorização passiva, e
- (b) vetorização ativa.

Na vetorização passiva, ocorre o acúmulo espontâneo de fármaco (geralmente encapsulado nos carreadores) em determinadas regiões do organismo de forma inespecífica (MOGHIMI; HUNTER; MURRAY, 2001). Dentre estas regiões, destacam-se tumores e órgãos como fígado, linfonodos e baço. O acúmulo preferencial de nanocarreadores em tumores sólidos e regiões inflamadas ocorre devido ao aumento do extravasamento de macromoléculas dos vasos sanguíneos e sua retenção nos tecidos ao redor do vaso. Este fenômeno é conhecido como efeito

EPR (do inglês *Enhanced Permeability and Retention effect*) (MAEDA; BHARATE; DARUWALLA, 2009). Nesse fenômeno, há um aumento do espaçamento das células endoteliais devido ao processo inflamatório, bem como secreção de proteoglicanos e colágeno pelas células, aumentando a viscosidade do líquido intersticial. Por sua vez, o acúmulo no fígado, linfonodos e baço pode ocorrer pela captação do nanocarreador por células do sistema monocítico fagocitário através de um processo conhecido como opsonização. As opsoninas são cofatores que atuam como “radares” do organismo, reconhecendo a superfície hidrofóbica de entidades exógenas, o que por sua vez permite o reconhecimento do nanocarreador pelos monócitos. Uma forma de aumentar o tempo de circulação do nanocarreador no sangue consiste, justamente, em revesti-lo com macromoléculas hidrofílicas, como polietilenoglicóis, para evitar a ligação de opsoninas em sua superfície.

As estratégias de vetorização ativa exploram os princípios baseados em receptores, nos quais ligantes de receptores específicos anexados ao complexo carreador-fármaco levam o fármaco a uma célula-alvo, onde este é liberado. Dependendo do caso, o fármaco pode inclusive atingir um compartimento específico dentro da célula-alvo. Em uma situação ideal, a dose de fármaco pode ser bastante reduzida através dessa estratégia, o que reduziria os efeitos adversos. Por essa razão, a pesquisa na área de vetorização de fármacos tem se voltado especialmente para o desenvolvimento de nanopartículas de superfície modificada.

Nanopartículas contendo glicopolímeros em sua superfície são nanocarreadores que vêm recebendo crescente atenção do meio científico. Glicopolímeros mimetizam os glicoconjugados de origem biológica envolvidos em processos como reconhecimento celular, adesão célula-célula, regulação de crescimento celular e inflamação (LEÓN et al., 2010). O reconhecimento celular baseia-se em interações específicas entre resíduos de carboidrato do antígeno (Figura 1) e proteínas de membrana chamadas lectinas, que atuam como receptores desses carboidratos na célula. Cabe salientar que as lectinas geralmente apresentam baixa afinidade pelos seus ligantes livres, na forma de monossacarídeos. Por isso, interações multivalentes são necessárias para que o efeito biológico seja exercido (LEPENIES; YIN; SEEBERGER, 2010).

Mesmo que carboidratos ligantes existam naturalmente como glicoconjugados (glicolipídeos ou glicoproteínas) ou como polímeros de alta massa molar (glicosaminoglicanos), as frações que são realmente reconhecidas pelas proteínas

de membrana são frequentemente pequenos oligossacarídeos (de 3 a 10 unidades de carboidrato). Há relatos na literatura que demonstram que alguns monossacarídeos também podem apresentar afinidade por receptores de membrana específicos. Dentre esses, pode-se citar partículas contendo resíduos de galactose com afinidade por lectinas presentes nos hepatócitos (MURAJI et al., 2006) e lipossomas contendo resíduos de manose vetorizados para células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células dendríticas) (COPLAND et al., 2003; IKEHARA et al., 2006).

Considerando-se que uma vetorização ativa de fármacos a células-alvo pode ser planejada via lectinas de membrana (Tabela 1), vários materiais poliméricos contendo resíduos de carboidrato têm sido desenvolvidos para propósitos terapêuticos, analíticos e de diagnóstico (NÉGRE et al, 1992; PASPARAKIS; ALEXANDER, 2007; GENG et al., 2007a).

Tabela 1. Exemplos de carboidratos ligantes e seus respectivos receptores em células e órgãos-alvo no organismo.

Ligante	Receptor	Célula/órgão	Referência
Galactose/N-acetilgalactosamina	Asialoglicoproteína (ASGP-R)	Fígado	Wu; Nantz e Zern, 2002
Manose/Fucose/N-acetilglicosamina	Receptor de manose	Mácrofagos alveolares, macrófagos do fígado e do baço	Taylor, Bezouska e Drickamer, 1992 Stahl, 1990 Fukasawa et al., 1998 Vyas et al., 2000 Opanasopit et al., 2001
Sialil-Lewis ^X	P-Selectina e E-Selectina	Células endoteliais	Murohara et al., 1995 Vodovozova et al., 2000 Eniola e Hammer, 2003 Yamazaki, Kojima e Yokoyama, 2005 Zhu et al., 2007 Hirai et al., 2007 Hashida et al., 2008

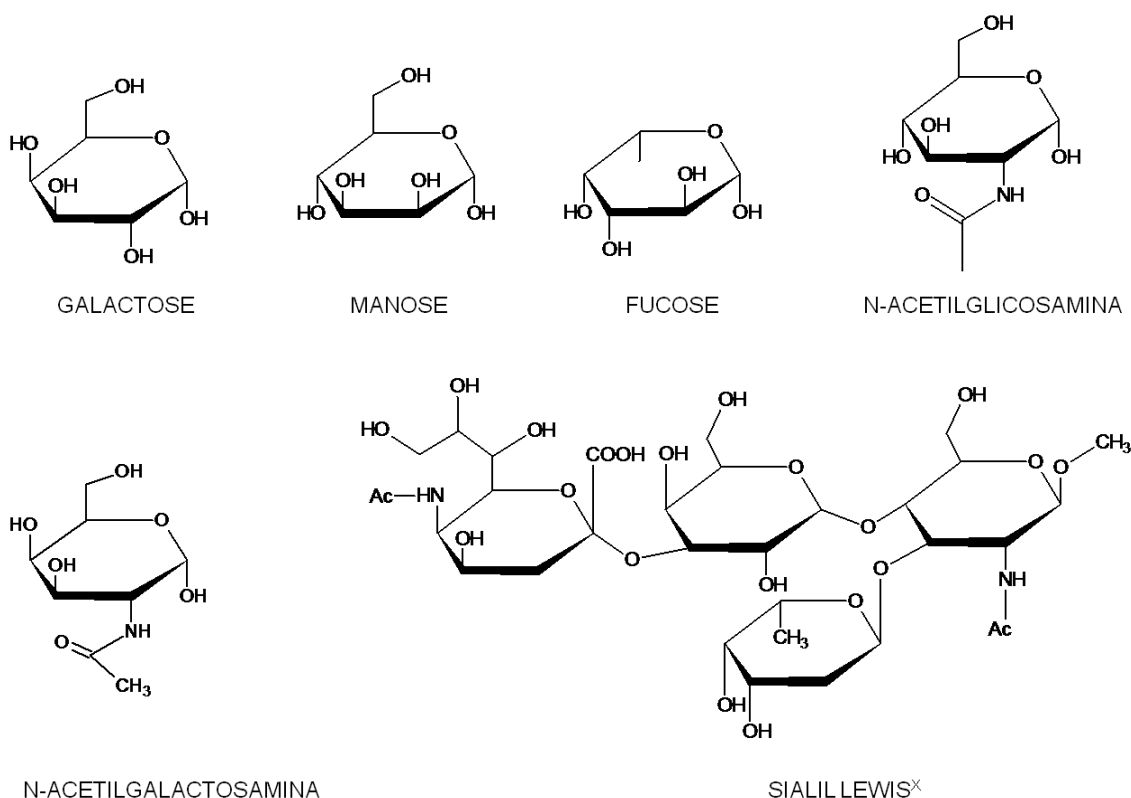


Figura 1. Estrutura química dos carboidratos ligantes de lectinas apresentados na tabela 1

Exemplos de receptores de carboidratos que merecem destaque compreendem o receptor asialoglicoproteína (ASGP-R) e o receptor de manose (MR). O primeiro é um alvo atrativo quando se desenvolvem nanopartículas para vetorização ao fígado, devido à sua alta incidência na superfície de hepatócitos. O ASGP-R apresenta especificidade a ligantes contendo resíduos de galactose ou *N*-acetilgalactosamina (WU; NANTZ; ZERN, 2002). Os receptores de manose são lectinas do tipo-C, expressos com abundância em macrófagos do fígado, do baço e dos alvéolos. Embora nanocarreadores sejam alvo de macrófagos através da estratégia de vetorização passiva (LEU et al., 1984), a introdução de ligantes específicos na superfície dos nanocarreadores aumenta significativamente sua taxa e extensão de absorção pelos macrófagos (BARRAT, 2003).

Um outro processo que merece destaque é o aumento da expressão de determinadas glicoproteínas, conhecidas como E- e P-selectinas, em células endoteliais do sistema cardiovascular, devido a estados de inflamação aguda e crônica, lesão e reparação, angiogênese e aterogênese (ULBRICH; ERIKSSON;

LINDBOM, 2003). Visto que estas glicoproteínas apresentam afinidade por sialil-Lewis^x (um tipo de tetrassacarídeo também conhecido como fator sialilado x de Lewis), este carboidrato pode ser um ligante promissor para vetorização ativa de fármacos anti-inflamatórios, antitrombóticos e antitumorais nos órgãos e tecidos do sistema cardiovascular empregando nanocarreadores (EHRHARDT; KNEUER; BAKOWSKY, 2004).

A funcionalização dos polímeros com resíduos de carboidrato, para posterior utilização na formação de nanopartículas, pode ser alcançada empregando-se diversas estratégias, as quais são discutidas a seguir.

3 ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE DE GLICOPOLÍMEROS

Na síntese de glicopolímeros, duas estratégias gerais podem ser empregadas: (1) funcionalização dos monômeros com resíduo de carboidrato e posterior polimerização, ou (2) pós-funcionalização do polímero pré-formado com o resíduo de carboidrato (também chamada de glicosilação pós-polimerização). Esta última em geral é experimentalmente mais simples por apresentar menor número de etapas que a polimerização empregando monômeros com resíduo de carboidrato. Contudo, a glicosilação pós-polimerização pode resultar em produtos com maior variabilidade estrutural. Isto ocorre especialmente devido à natureza macromolecular dos reagentes, que causa alto impedimento estérico. Nesse sentido, mesmo sendo mais trabalhosa, a polimerização de monômeros contendo resíduo de carboidrato é vantajosa quando é relevante obter produtos com uma estrutura molecular mais bem definida (OKADA, 2001).

Considerando o exposto, a síntese de glicopolímeros empregando ambas as estratégias foi abordada abaixo de forma mais detalhada considerando-se seus mecanismos gerais, bem como suas vantagens e desvantagens.

3.1 REAÇÕES DE POLIMERIZAÇÃO EMPREGANDO MONÔMEROS FUNCIONALIZADOS COM RESÍDUO DE CARBOIDRATO

Os polímeros podem ser classificados de duas formas distintas. A primeira classificação foi introduzida por Wallace H. Carothers em 1929 (ODIAN, 1991), que distinguiu os polímeros como de adição ou de condensação conforme a reação de polimerização empregada para sintetizá-los. Na reação de adição, os monômeros se somam e não há perda de matéria. Por sua vez, na reação de condensação, há

perda de matéria, com formação de subprodutos. Isso ocorre porque, no contexto de polímeros, o termo condensação corresponde a uma reação de substituição. Geralmente, polímeros de adição apresentam apenas átomos de carbono em sua cadeia principal, enquanto que polímeros de condensação contêm grupos funcionais com outros átomos, como oxigênio, nitrogênio e enxofre.

Uma nova classificação foi proposta por Paul J. Flory em 1953 (ODIAN, 1991), considerando o mecanismo da reação de polimerização, que pode corresponder à polimerização em cadeia ou em etapas. A primeira compreende três reações sucessivas (dependentes umas das outras): iniciação, propagação (adição seqüencial de monômeros) e terminação. A polimerização em cadeia caracteriza-se pela necessidade de um iniciador (radical livre ou íon) que forma um centro ativo em monômeros presentes na mistura de reação.

A etapa de propagação se caracteriza pela inserção de monômeros, um a um, no centro ativo, criando sempre um novo centro ativo no final da cadeia em crescimento (Figura 2). Cada molécula de polímero cresce muito rapidamente rendendo polímeros com alta massa molar. A etapa de terminação ocorre devido à extinção do centro ativo. Em geral, polímeros de adição são obtidos por polimerização em cadeia.

Por sua vez, a polimerização em etapas compreende um único tipo de reação independente (por exemplo, esterificação, amidação etc), de forma que duas moléculas quaisquer (monômeros, oligômeros ou polímeros), iguais ou diferentes, podem reagir entre si. Durante a polimerização, a mistura reacional contém oligômeros de diferentes tamanhos e polímeros de baixo peso molecular. Os polímeros de peso molecular máximo formam-se só no final da polimerização. Isso resulta tipicamente em um crescimento mais lento da cadeia de polímero. Polímeros de condensação geralmente são obtidos por polimerização em etapas (ODIAN, 1991). Como o número de relatos na literatura envolvendo a síntese de glicopolímeros através da polimerização em cadeia é significativamente maior, esta estratégia é descrita em mais detalhes abaixo devido à sua relevância.

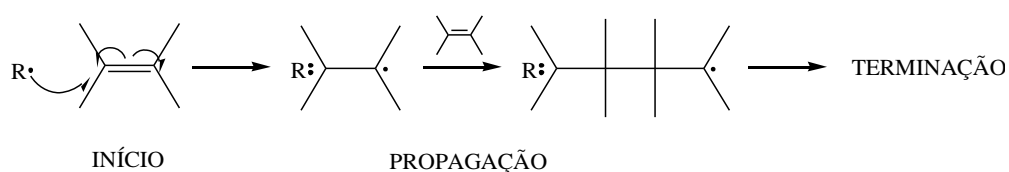


Figura 2. Esquema de reação de polimerização em cadeia (radicalar)

3.1.1 Obtenção de glicopolímeros através de polimerização em cadeia

3.1.1.1 Polimerizações convencionais

A polimerização em cadeia pode ser realizada utilizando-se iniciadores radiculares ou iônicos (ODIAN, 1991). A polimerização radicalar é uma técnica de síntese bastante robusta, sendo tolerante a uma ampla gama de condições de reação e de monômero funcionais. Por ser amplamente empregada para fins industriais, o preço dos iniciadores é relativamente baixo. Contudo, uma das maiores desvantagens associadas a essa técnica é a dificuldade de controlar a massa molar dos polímeros obtidos. A polidispersão tende a ser alta ($>2,0$) e é quase impossível controlar a funcionalidade terminal dos polímeros de forma precisa (LADMIRAL; MELIA; HADDLETON, 2004). Isto ocorre em especial devido à etapa de terminação (CUNLIFFE; PENNADAM; ALEXANDER, 2004), que pode ser ocasionada por: 1) *combinação* - quando dois radicais presentes nas extremidades de duas cadeias reagem entre si, criando um polímero com uma massa molar duas vezes maior, ou quando uma cadeia reage com um radical iniciador; 2) *desproporcionamento* - quando um átomo de hidrogênio da extremidade reativa de uma cadeia polimérica é retirado pela extremidade reativa de outra cadeia, originando duas moléculas de polímeros, uma saturada e outra insaturada; 3) *interação com impurezas ou inibidores* - onde o oxigênio se apresenta como um inibidor comum, que reage com a cadeia em crescimento produzindo um radical de oxigênio, que é muito menos reativo, diminuindo significativamente o ritmo de propagação; 4) *transferência de cadeia* - resulta na destruição de um radical, com a criação de outro, que frequentemente não é capaz de continuar a propagação. Como exemplo, tem-se a retirada de um hidrogênio de uma molécula de solvente por um centro ativo, criando um radical no reagente, o qual não é capaz de continuar com a propagação (ODIAN, 1991; COWIE; ARRIGHI, 2008).

O primeiro relato da utilização de polimerização radicalar livre para a síntese de glicopolímeros foi feito por Horejsi e colaboradores em 1978 (HOREJSI; SMOLEK; KOCOUREK, 1978). Neste estudo, foi realizada a copolimerização de acrilamida e diversos glicosídeos alílicos (derivados de glicose, galactose, manose e

xilose) em meio aquoso utilizando persulfato de amônio como iniciador e tetrametiletenodiamina (TMEDA) como catalisador. Os produtos obtidos (derivados O-glicosilados de poli(acrilamida)) apresentaram afinidade à lectina similar àquela apresentada por polissacarídeos naturais.

Em 1990, Kitazawa e cols. (1990) descreveram um método para a obtenção de novos monômeros acrílicos contendo resíduos de carboidrato. Estes compostos foram obtidos através da glicosidação de glicosídeos metílicos com 2-hidroxietil acrilato ou metacrilato, na presença de um heteropoliácido como catalisador. Após, vários comonomeros foram facilmente polimerizados e copolimerizados através de reação radicalar.

Em 1992, Roy, Tropper e Romanowska (1992) propuseram um novo método para sintetizar monômeros de acrilamida contendo resíduos de carboidrato. Brometo de lactose e óxido de *p*-nitrofenol reagiram empregando-se o método de catálise de transferência de fase (CTF), resultando em 4-nitrofenil- β -lactosídeo com estereocontrole total do centro anomérico. Este derivado de nitrofenol foi transformado em um monômero acrilamida contendo resíduo de carboidrato (4-acrilamidofenil- β -lactosídeo) através da reação com a amina apropriada. Através deste método, os monômeros 4-acrilamidofenil- β -lactosídeo (ROY; TROPPER; ROMANOWSKA, 1992) e trissacarídeo biomimético GM₃ (CAO; ROY, 1996) foram sintetizados e depois copolimerizados com acrilamida em água, na presença de persulfato de amônio como iniciador e tetrametiletenodiamina (TMEDA) como catalisador.

Os exemplos acima citados, assim como outros exemplos de polimerização radicalar para a obtenção de glicopolímeros, podem ser visualizados na tabela 2. Entre os carboidratos mais utilizados na polimerização radicalar, encontram-se a lactose, a galactose e a glicose, enquanto que a acrilamida aparece como o monômero mais utilizado, tanto para ser funcionalizado com o carboidrato como componente de reações de copolimerização.

Tabela 2. Exemplos de monômeros contendo resíduo de carboidrato e os respectivos polímeros formados por síntese radicalar convencional.

Monômero(s)	Polímero	Catalisador/Iniciador	Referência
Acrilamida e glicosídeos alílicos de vários carboidratos	Derivados O-glicosilados de poli(acrilamida)	Tetrametiletilenodiamina (TMEDA)/persulfato de amônio	Horejsi, Smolek e Kocourek, 1978
4-acrilamidofenil- β -lactosídeo e acrilamida	Poli(acrilamida-co- <i>p</i> -acrilamidofenil- β -lactosídeo)	Tetrametilenodiamina (TMEDA)/persulfato de amônio	Roy, Tropper e Romanowska, 1992
Trissacarídeo biomimético GM ₃ e acrilamida	GM ₃ -Copolímero	Persulfato de amônio (iniciador)	Cao e Roy, 1996
D-lactose O-(<i>p</i> -vinilbenziloxima)	poli(D-lactose O-(<i>p</i> -vinilbenziloxima))	Tetrametilenodiamina(TMEDA)/ persulfato de potássio	Zhou et al., 1997
(<i>p</i> -vinilbenzamido)- β -quitobiose, (<i>p</i> -vinilbenzamido)- β -lactose e acrilamida	Homopolímeros: 1) poli(<i>p</i> -vinilbenzamido)- β -diacetilquitobiose 2) poli(<i>p</i> -vinilbenzamido)- β -lactose) Copolímeros dos carboidratos com acrilamida	2,2'-azo-bis-isobutironitrila (iniciador)	Kobayashi et al., 1997
2-(-2',3',4',6'-tetra-O-acetil- β -D-glicosiloxi)etil metacrilato e 2-(-2',3',4',6'-tetra-O-acetil- β -D-galactosiloxi)etil metacrilato	poli[2-(-2',3',4',6'-tetra-O-acetyl- β -D-glucosiloxi)etil metacrilato], pAcGlcEMA poli[2-(-2',3',4',6'-tetra-O-acetil- β -D-galactosiloxi)etil methacrilato], pAcGalEMA	2,2'-azoisobutironitrila (iniciador)	Ambrosi et al., 2002

Contudo, as polimerizações radicalares convencionais proporcionam pouco controle da massa molecular e da polidispersão devido aos processos rápidos de terminação, como já mencionado anteriormente (CUNLIFFE; PENNADAM; ALEXANDER, 2004). Sendo assim, esforços consideráveis para o desenvolvimento de métodos de polimerização radicalar controlada vêm sendo realizados, como discutido de forma mais detalhada no item 3.1.1.2.

A polimerização iônica, por sua vez, é um tipo de polimerização em cadeia cujo iniciador é iônico, diferindo da polimerização radicalar quanto à robustez. Na polimerização iônica são necessários requisitos rigorosos para a estabilização dos

íons na etapa de propagação, pois a formação de um produto de alta massa molar por essa estratégia requer que o tempo de vida dos íons que correspondem aos centros de propagação seja suficientemente alto. Geralmente, isso é obtido pela sua estabilização através de solvatação. A temperatura utilizada na reação também deve ser mantida baixa ou moderada para que não ocorra a destruição do centro propagador. Como a polimerização iônica ocorre de forma muito rápida e é um processo extremamente sensível à presença de pequenas impurezas, a obtenção de dados cinéticos reproduzíveis pode ser um desafio.

A síntese iônica de polímeros se divide em catiônica e aniônica, conforme a natureza do íon presente na mistura reacional. A polimerização catiônica é essencialmente limitada a monômeros que possuem substituintes doadores de elétrons, como alcóxi, fenila, vinila e 1,1- dialquila. Já a polimerização aniônica acontece com monômeros que possuem grupos retiradores de elétrons como nitrila, carboxila, fenila e vinila. Como glicopolímeros com massa molar controlada e estreita polidispersão são muito difíceis de serem obtidos pelo método convencional de polimerização iônica (ODIAN, 1991), poucos exemplos dessa estratégia são encontrados na literatura.

Um tipo especial de polimerização em cadeia iônica envolve abertura de anel de compostos heterocíclicos como etapa de propagação. Tanto no caso de polimerização por abertura de anel aniônica (**AROP**) quanto catiônica (**CROP**), há um grupo restrito de monômeros disponíveis que apresentam tensão no anel, tipo de ligação e reatividade favoráveis. A AROP possibilita a produção de polímeros com massa molar alta e controlada, bem como a obtenção de copolímeros em bloco. Em relação à CROP, é possível empregar um espectro muito mais amplo de monômeros em comparação com a AROP, desde que haja tensão suficiente no anel. A incorporação de lactonas, lactídios, epóxidos, entre outros, resulta em grupos éster no esqueleto do polímero que os tornam biodegradáveis sob condições fisiológicas. Há poucos relatos na literatura envolvendo a síntese de glicopolímeros por abertura de anel (AOI; TSUTSUMIUCHI; OKADA, 1994; AOI et al., 1996; TSUTSUMIUCHI; AOI; OKADA, 1997), sendo Aoi e colaboradores um dos únicos que se utilizam desta técnica. Tais estudos apresentam a síntese de glicopeptídeos por AROP empregando *N*-carboxianidridos glicosilados e posterior polimerização.

3.1.1.2 Polimerizações vivas

Uma série de glicopolímeros sintetizados através de polimerização radicalar com monômeros contendo resíduo de carboidratos já foi relatada na literatura (Tabela 2). Contudo, a massa molar e a polidispersão dos glicopolímeros (e de polímeros de forma geral) não eram suficientemente controladas até que a técnica conhecida como *polimerização viva* fosse aplicada (OKADA, 2001). A polimerização radicalar viva (ou polimerização radicalar controlada) consiste no uso de espécies (controladores), que reagem reversivelmente com os (macro) radicais formados durante a reação, para a diminuição das taxas de terminação. Geram-se então espécies dormentes relativamente estáveis, em equilíbrio com os radicais. O resultado desse equilíbrio é o crescimento quase concomitante de todas as cadeias, que praticamente não sofrem terminação, pois a concentração de controladores é sempre muito maior que a de radicais (ODIAN, 2004). A polimerização acaba apenas quando o monômero é esgotado do meio reacional. Como o suprimento de monômero é controlado, o tamanho de cadeia do polímero resultante pode ser manipulado conforme desejado, o que resulta não só em alto controle da massa molar como também em um baixo valor de polidispersão (ODIAN, 2004).

Entre as técnicas de polimerização radicalar viva, destacam-se:

1) Polimerização Radicalar por Transferência Atômica (**ATRP**) (Figura 3): o agente controlador, neste caso, é um complexo metálico (também chamado como composto de coordenação de metal de transição). Este complexo, formado por um metal de transição halogenado complexado com ligante (geralmente uma base) atua retirando e repondo o átomo halogênio do iniciador em um processo redox reversível. Ao retirar o átomo de halogênio do iniciador (alquil-halogenados), o complexo metálico se oxida e há a formação do radical alquila. Este radical forma um centro ativo no monômero, a partir do qual a cadeia se propaga. As cadeias em propagação podem reagir reversivelmente com o complexo oxidado, regenerando o complexo reduzido e formando a espécie dormente (cadeia com haleto) (Figura 3). Para que reações de terminação sejam evitadas, é necessário manter o equilíbrio deslocado para a formação de espécies dormentes. Entre as principais desvantagens da ATRP destacam-se a contaminação do meio reacional com metais de transição (cobre e ferro, por exemplo), o que gera a necessidade de purificação

adicional, além de que a polimerização é sensível ao oxigênio e, via de regra, tem que ser realizada em ambiente orgânico (WANG, MATYJASZEWSKI, 1995).

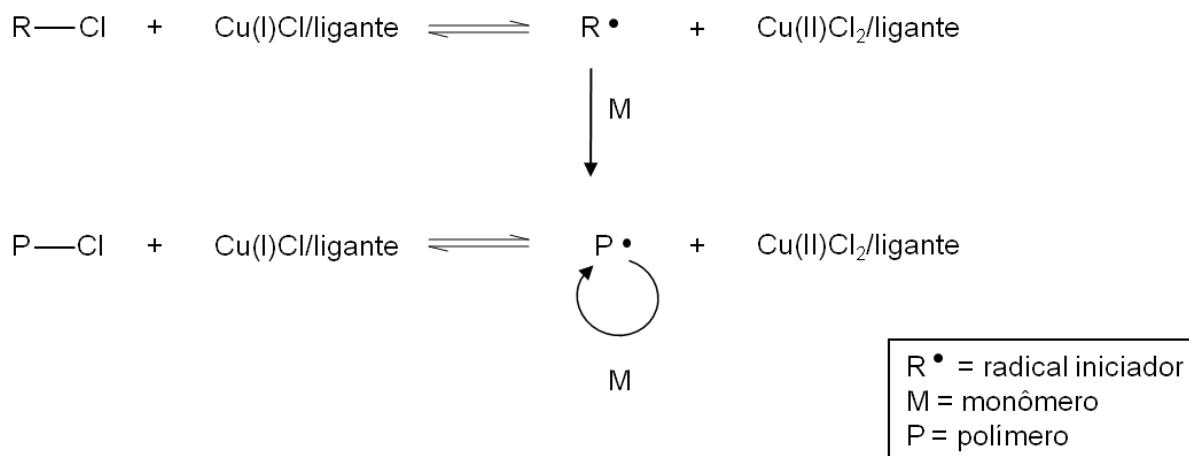


Figura 3. Esquema da Polimerização Radicalar por Transferência Atômica.

2) Polimerização mediada por Nitróxido (**NMP**) (Figura 4): esta reação se baseia no uso de radicais estáveis de nitrogênio como agentes controladores, sendo um tipo de Polimerização mediada por Radical Livre Estável (SFRP). O iniciador neste caso é um monômero funcionalizado com nitróxido que, ao clivar-se (geralmente através da utilização de altas temperaturas), forma tanto o radical que irá começar a polimerização quanto o radical nitróxido controlador. O radical estável de nitrogênio pode reagir reversivelmente com a cadeia em propagação, gerando a espécie dormente. O radical estável de nitrogênio mais utilizado é o *TEMPO* (óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinila). Sua alta estabilidade é atribuída à proteção estérea causada pelos quatro grupos metila adjacentes ao grupo nitróxido. Os produtos formados neste tipo de reação são termolábeis, podendo clivar-se homoliticamente, regenerando as espécies radicalares (SOLOMON, 2005). O equilíbrio permanece deslocado para a formação das espécies dormentes, o que diminui muito a concentração de radicais na solução e a probabilidade da terminação. Uma das principais desvantagens da NMP é a necessidade do uso de altas temperatura, que impede o uso de solventes com baixa temperatura de ebulição à pressão ambiente (MATYJASZEWSKI, 2002).

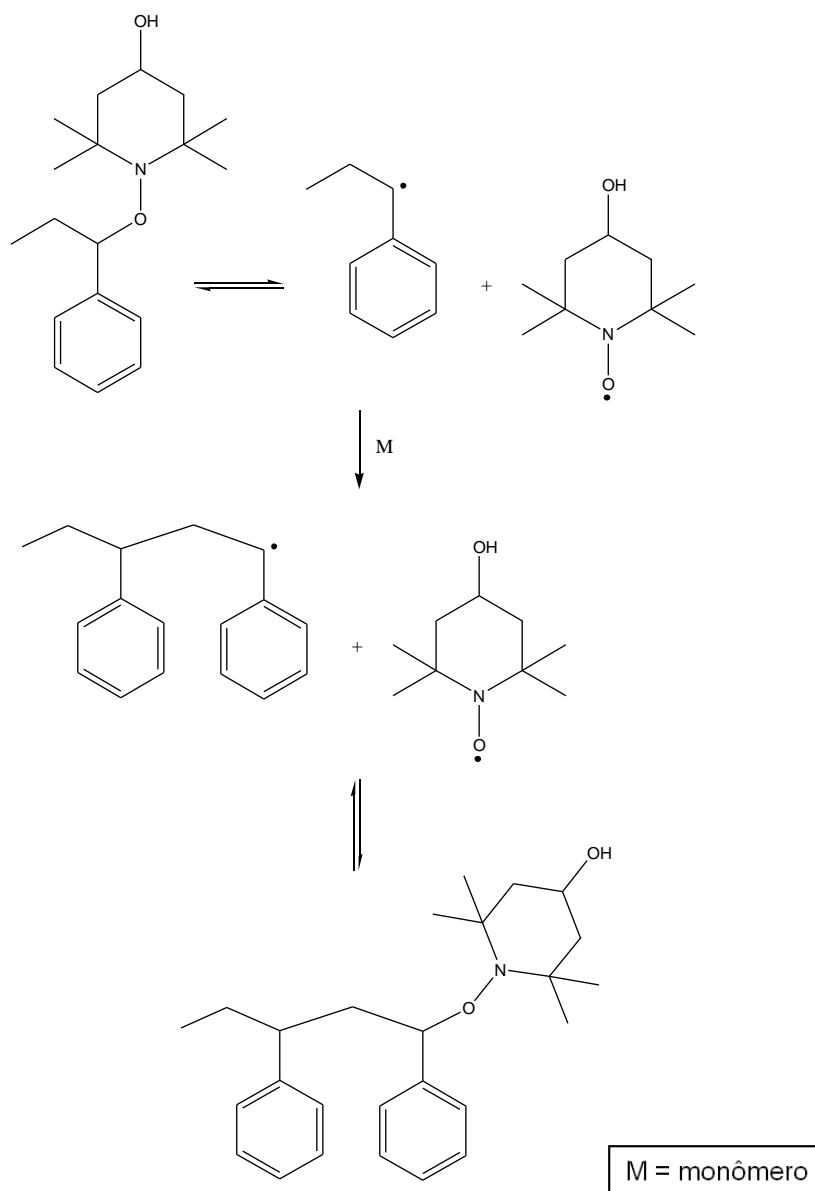


Figura 4. Esquema de Polimerização mediada por Nitróxido (NMP).

3) Polimerização Radicalar por Transferência de Cadeia tipo Adição-Fragmentação Reversível (**RAFT**) (Figura 5): Este tipo de polimerização é dividido em 4 etapas. Primeiramente, ocorre o processo de iniciação, no qual o monômero apresenta um centro ativo radicalar capaz de iniciar a polimerização. Esta cadeia ativa reage com um agente de transferência (normalmente compostos ditioéster), e permite que ele libere um novo radical (grupo de saída) (adição-fragmentação). Este radical reage com outro monômero, gerando uma nova cadeia ativa de polímero (reinício). A última etapa compreende a etapa de equilíbrio, na qual a maioria das espécies reativas é transformada na espécie dormente, limitando a possibilidade de

terminação (MOAD; RIZZARDO; THANG, 2005). A chave do sucesso da RAFT é o agente de transferência de cadeia. Diversos grupos de substâncias podem ser usados para isso, destacando-se os xantatos, os tioésteres e, em especial, os ditioésteres.

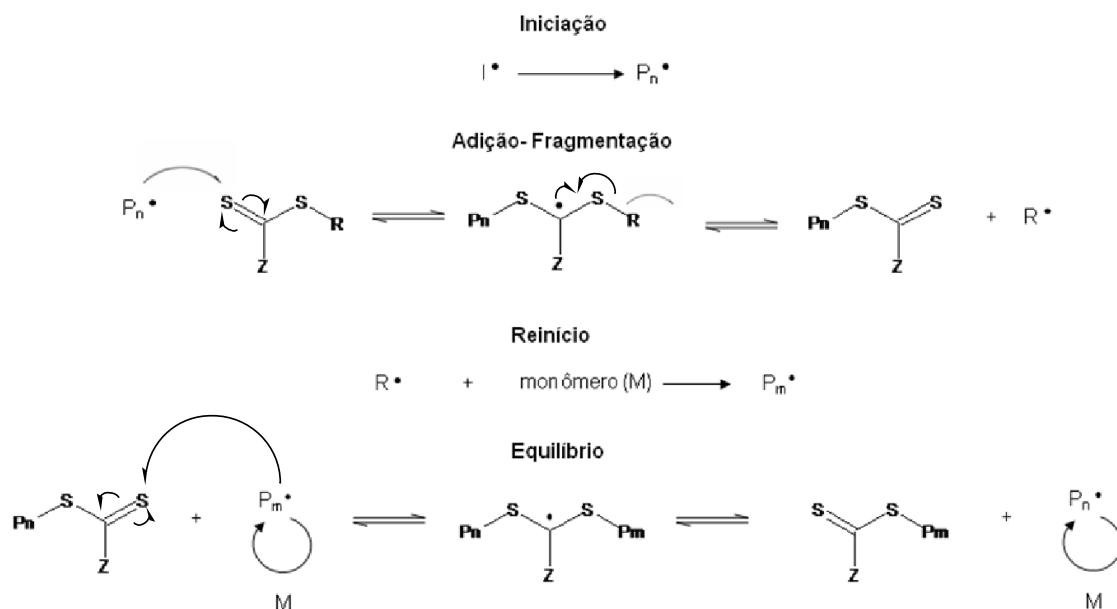


Figura 5. Esquema de Polimerização Radicalar por Transferência de Cadeia tipo Adição-Fragmentação Reversível (RAFT).

O uso de polimerizações radiculares vivas tornou possível a obtenção de glicopolímeros com arquitetura bem definida. Desde seu advento, polimerizações radiculares de derivados de estireno e metacrilato com resíduo de carboidrato foram obtidas com sucesso através de NMP (OHNO et al., 1998) e ATRP, (OHNO; TSUJI; FUKUDA, 1998) respectivamente. Um derivado protegido de estireno com resíduo de oligossacarídeo *N*-(*p*-vinilbenzil)-2,3,5,6-tetra-*O*-acetil-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -*D*-galactopiranosil)-*D*-gliconamida (VLA acetilado), foi polimerizado pela técnica de polimerização radicalar livre mediada por nitróxido. Os fatores indispensáveis para o sucesso da aplicação desta técnica foram a utilização de nitróxido di-*tert*-butílico (DBN), a acetilação de VLA e o uso do radical iniciador DCP (peróxido de dicumila) como acelerador. O nitróxido DBN promoveu uma polimerização controlada e foi utilizado no lugar do *TEMPO*, pois o monômero em questão não suporta altas temperaturas. A acetilação impediu efetivamente a transferência de cadeia que leva

a polímeros ‘mortos’ e altas polidispersões. Por sua vez, o radical iniciador DCP aumentou significativamente a taxa de polimerização sem causar nenhum aumento apreciável da polidispersão (OHNO et al., 1998). Já através da técnica de ATRP, Ohno, Tsuji e Fukuda (1998), produziram poli(3-*O*-metacrilóil-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno-*D*-glicofuranose) (PMAIpGlc) com baixa polidispersão, utilizando como sistema controlador o complexo Cu(I)Br/4,4’-Di-*n*-heptil-2,2’-bipiridina e como iniciador o haleto de alquila isobutirato de 2-bromoetila. Em outro estudo, o glicomonômero 6-*O*-metacrilóil manose foi sintetizado por Granville e colaboradores (2007) através de um método químico-enzimático (GRANVILLE et al., 2007). Este glicomonômero foi posteriormente polimerizado através da técnica de RAFT, utilizando-se o ditiobenzoato do ácido 4-cianopentanóico (CPADB) como agente transferidor de cadeia e o 4,4’-azobis(ácido cianopentanóico) (ACPA) como iniciador de radical livre. O glicopolímero linear obtido apresentou estrutura definida e pode ser sintetizado sem a necessidade de proteção e desproteção do grupo químico. Alguns exemplos de trabalhos recentes envolvendo a síntese de glicopolímeros pelas técnicas de polimerização viva citadas acima se encontram descritos na Tabela 3.

Reações de polimerização controlada (vivas) também podem ser obtidas por mecanismo iônico. Esta estratégia, da mesma forma que a polimerização viva radicalar, possibilita a produção de polímeros com valores de polidispersão muito baixos ($<1,20$) e com pesos molares controlados, além de produtos com arquitetura e estereoquímica definidas. Entretanto, existem alguns problemas inerentes associados à técnica de polimerização iônica viva. Esta geralmente requer solventes apróticos (para que não ocorra transferência de próton que leve à terminação) e reagentes com alto grau de pureza. No caso de reações aniônicas, os monômeros não podem possuir prótons ácidos ou funcionalidades fortemente eletrofílicas para reduzir a ocorrência de reações laterais. Além disso, as reações de polimerização aniônica viva também são bastante sensíveis ao oxigênio e, usualmente requerem temperaturas de reação abaixo da temperatura ambiente. Devido a essas dificuldades, seu uso para fins industriais é restrito. Polimerizações catiônicas vivas apresentam problemas muito similares (LADMIRAL; MELIA; HADDLETON, 2004).

Apesar dessas dificuldades, a polimerização iônica viva foi utilizada para a obtenção de glicopolímeros de massa molar controlada empregando éteres de vinila contendo resíduo de carboidrato (YAMADA et al., 1997; YAMADA; MINODA; MIYAMOTO, 1997; YAMADA; MINODA; MIYAMOTO, 1999). Num desses estudos (YAMADA; MINODA; MIYAMOTO, 1999), blocos de copolímero anfifílico de éter de vinila com resíduos de *N*-acetil-D-glicosamina (GlcNAc) foram obtidos empregando-se os monômeros éter vinílico de isobutila (IBVE) e éter vinílico com resíduo de 3,4,5-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glicose. Os dois monômeros foram copolimerizados utilizando-se $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{EtAlCl}_2$ como sistema iniciador, resultando no bloco de copolímero precursor com distribuição de massa molar estreita e com composição regulada de seus segmentos. A desproteção e subsequente *N*-acetilação do polímero precursor resultou nos blocos de copolímero anfifílico de éter de vinila com resíduos de *N*-acetil-D-glicosamina (GlcNAc), com estrutura controlada. A interação deste composto com a lectina aglutinina do germe de trigo (WGA) foi avaliada e demonstrou-se sua maior afinidade pela lectina do que *N*-acetil-D-glicosamina livre e seus oligômeros. Derivados de estireno meta-substituídos com glicofuranose, galactopirranose, frutopirranose e sorbofuranose contendo o grupamento funcional protegido foram polimerizados através da técnica de polimerização aniônica viva por Loykulnant e colaboradores (1998), resultando em polímeros com massas molares semelhantes às aquelas previstas e baixa polidispersão (LOYKULNANT; HAYASHI; HIRAO, 1998). O iniciador utilizado nessas polimerizações foi o *s*-BuLi (sec-butil-lítio).

Outro método de polimerização viva é conhecido como metátese (também conhecida como reação de dupla troca) por abertura de anel (ROMP). A obtenção de glicopolímeros através deste método ganhou maior interesse com o advento dos catalisadores de rutênio, desenvolvidos por Grubbs (FRASER; GRUBBS, 1995), pois estes possuem alta tolerância a monômeros com funcionalidades polares não protegidas. Mortell, Ginfras e Kiessling (1994) sintetizaram glicopolímeros através desta técnica empregando como monômero um derivado de oxanorborneno contendo dois resíduos de glicose. A polimerização foi realizada através do tratamento do monômero com tricloreto de rutênio em água, resultando em um bom rendimento do glicopolímero. Entretanto, cabe salientar que esta técnica é altamente sensível aos gases oxigênio e nitrogênio e que o catalisador (metal de transição) precisa ser removido no final do processo se alta pureza for requerida. Além disso,

existe um número limitado de monômeros que podem ser utilizados por esta técnica (LADMIRAL; MELIA; HADDLETON, 2004).

Tabela 3. Glicopolímeros sintetizados pelas técnicas de polimerização radicalar viva.

Técnica	Polímero	Iniciador	Controlador	Referência
ATRP	poli(metacrilato) contendo resíduo de <i>N</i> -acetil-D-glucosamina	Conjugado de biotina com bromo	CuBr/ tris(2-(dimetilamino)etil) amina	Vázquez-Dorbatt e Maynard, 2006
ATRP	poli(amido amina)- <i>b</i> -poli(3-caprolactona)- <i>b</i> -poli(D-gliconamidoetil metacrilato)	brometo de 2-bromo-2-metilpropionila	CuBr/bipiridina	Dai, Zhang e Dong, 2009
RAFT	poli(6- <i>O</i> -metacriloil manose) e poli(6- <i>O</i> -metacriloil-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropilideno-galactopiranoose)	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrila)	ditiobenzoato do ácido 4-cianopentanóico (CPADB) ou ditiobenzoato de cumila (CDB) (agente de transferência)	Pfaff et al., 2010
NMP	poli(2-(2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetil- β -D-galactosiloxi)etil metacrilato- <i>co</i> -estireno)	(SG1)-alcoxiamina Sendo (SG1) = nitróxido <i>N</i> -tert-butil- <i>N</i> -(1-dietilfosfeno-2,2-dimetilpropila)	Nitróxido <i>N</i> -tert-butil- <i>N</i> -(1-dietilfosfeno-2,2-dimetilpropila) (SG1)	Ting et.al, 2009

3.2 FUNCIONALIZAÇÃO DE POLÍMEROS PRÉ-FORMADOS COM RESÍDUO DE CARBOIDRATO

A modificação química de polímeros pré-formados utilizando reagentes contendo resíduo de carboidrato pode ser uma rota sintética alternativa à polimerização *in situ* para a obtenção de glicopolímeros. Tal estratégia pode ser vantajosa, visto que existem menos etapas envolvidas quando se compara com a

polimerização de monômeros glicosilados. A abordagem da modificação pós-polimerização evita os processos complexos de reação e purificação associados com a síntese de monômeros contendo resíduos de carboidrato. No entanto, como são baseadas nas reações de grupos funcionais laterais, as reações desejadas muitas vezes não são completadas devido ao impedimento estérico e o resultado são polímeros com arquitetura menos definida. Alguns grupos funcionais inevitavelmente permanecem sem reagir, gerando uma sequência não homogênea ao longo da cadeia. Dessa maneira, a síntese de glicopolímeros empregando polímeros pré-formados é mais adequada para fins práticos quando não há a necessidade da obtenção de produtos com a estrutura bem definida (OKADA, 2001).

Os métodos de glicosilação pós-polimerização mais utilizados são as chamadas reações “click”, que podem ser diferenciadas em reações de cicloadição azida-alcino catalisadas por cobre e reações através de grupamentos tiol, chamadas de “tiol-click”.

3.2.1 Reações “click”

Em 2001, foi introduzida a ideia de reações “click” (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001) que consistem na geração de produtos através da junção de pequenas unidades pela ligação de heteroátomos (C-X-C). As reações podem ser classificadas como “click” se forem modulares, estereoespecíficas, de larga escala, apresentarem alto rendimento e gerarem somente subprodutos seguros. Além disso, a reação deve ser conduzida sob condições simples, com materiais facilmente disponíveis e sem nenhum solvente ou com um solvente benigno. O processo de purificação destas reações também deve ser simples, de forma que métodos não cromatográficos, como cristalização e destilação, são preferíveis para o isolamento dos produtos. Tais reações são preferencialmente conduzidas em água à temperatura ambiente e com uma elevada tolerância a grupos funcionais.

3.2.1.1 Cicloadição azida-alcino catalizada por cobre

Um dos tipos de reação que merece destaque é a cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC), que consiste na reação de Cicloadição de Huisgen com o uso de cobre como catalisador (TORNOE; CHRISTENSEN; MEDAL, 2002; (ROSTOVTSEV et al., 2002). A presença de cobre torna a reação mais rápida e permite que o produto final seja o anel triazol 1,4 –dissubstituído, e não uma mistura dos regioisômeros 1,4 e 1,5 – dissubstituídos, como obtido através da Cicloadição de Huisgen sem o catalisador. Este tipo de reação “click” (Figura 6) proporciona uma variedade de novas rotas para a síntese de glicopolímeros.

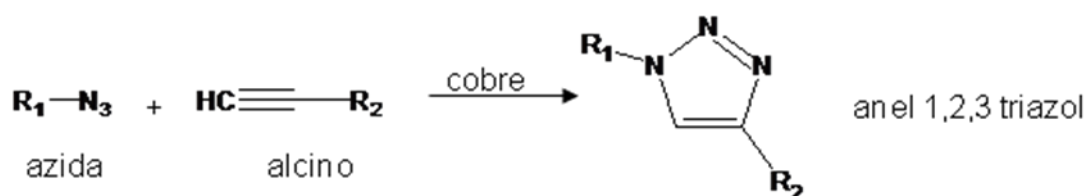


Figura 6. Esquema da cicloadição azida-alcino catalisada por cobre.

Geralmente, cadeias de polímeros bem definidas e funcionalizadas com a terminação alcino são produzidas utilizando-se várias técnicas de polimerização e então, um carboidrato funcionalizado com azida é “clickado” na cadeia. A funcionalização dos carboidratos com azida pode ser realizada sem a necessidade da proteção dos grupamentos hidroxila através da utilização de uma resina trocadora de cátion altamente ácida (TANAKA et al., 2009).

Outro método para obter carboidratos contendo azida consiste no emprego da reação mediada por cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (DMC). O DMC é capaz de ativar diretamente o grupamento hidroxila anomérico seguido pelo ataque nucleofílico intermolecular do íon azida. Esta seletividade é devido ao menor valor de pK_a do grupamento hidroxila presente no carbono anomérico em comparação com os outros grupamentos hidroxila presentes no carboidrato (TANAKA et al., 2009).

Através de reações “click”, um mesmo polímero com uma terminação alcino pode ser “clickado” à diferentes carboidratos funcionalizados com azida, resultando em uma vasta gama de glicopolímeros. Ladmiral e cols. (2006) sintetizaram glicopolímeros contendo resíduos de carboidrato através da técnica de cicloadição

azida-alcino catalisada por cobre. Primeiramente foram obtidas as cadeias poliméricas contendo a terminação alcino através da técnica de ATRP, utilizando o monômero metacrilato de (trimetilsilil) propargila e o iniciador *O*-benzil- α -bromoéster. Após a polimerização, a remoção do grupamento de proteção trimetilsilil foi realizada sob condições brandas utilizando-se fluoreto de tetra-*n*-butilamônio e ácido acético, com desproteção total do grupamento terminal alcino. Os derivados azídicos de carboidrato 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosil azida, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-galactopiranosil azida e metil- α -D-6-azido-6-desoximanopiranosídeo foram obtidos através da transformação das hexoses em compostos bromados e posterior transformação em compostos azídicos. Estes derivados foram “clickados” com sucesso à cadeia polimérica sintetizada anteriormente, tanto via azida ligada aos carbonos anoméricos α e β , quanto via azida ligada ao carbono 6. Neste trabalho, também foram preparados glicopolímeros contendo resíduo de manose e galactose através de reações “co-click”, onde uma gama de polímeros idênticos é sintetizada mudando somente a densidade de epítomos ligantes presentes na superfície do polímero.

O carboidrato também pode ser funcionalizado com um grupo alcino, enquanto que o polímero pode apresentar grupamento azida em sua estrutura, para que uma reação “click” seja feita. Xu e colaboradores (2009) sintetizaram um copolímero dibloco PCL-*b*-PBrCL, onde poli(*epsilon*-caprolactona) (PCL) obtida através da polimerização por abertura de anel (ROP) da ϵ -caprolactona foi utilizada como macroiniciador para a ROP de 2-bromo-*epsilon*-caprolactona.

A reação do copolímero com azida de sódio converteu os grupamentos brometo em grupamentos azida. Em uma etapa final, a ligação dos grupamentos azida do copolímero com a terminação alcino dos carboidratos propargil- β -D-glicopiranosídeo, propargil-4-*O*-[α -D-glicopiranosil]- β -D-glicopiranosídeo, e propargil- α -D-manopiranosídeo foi realizada através de reação “click” utilizando CuBr/*N,N,N,N',N''*-pentametildietilenotriamina (PMDETA) como sistema catalisador. Os glicopolímeros sintetizados apresentaram a capacidade de automontagem e de se ligarem a lectinas específicas, podendo ser utilizados para a vetorização de fármacos.

Mesmo que a reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre tenha se mostrado uma rota versátil e efetiva para a produção de glicopolímeros, a

remoção do catalisador metálico continua sendo um desafio para a utilização biológica destes materiais. Devido a isso, novas reações “click”, que não utilizam catalisador metálico estão sendo desenvolvidas, são as chamadas reações “tiol-click”.

3.2.1.2 Reações “tiol-click”

Reações baseadas em grupamentos tiol se mostram como uma rota alternativa para a síntese de glicopolímeros através de reações “click” devido à sua alta reatividade com vários compostos e por não necessitarem da utilização de metais pesados como catalisadores (BECER et al., 2009; BOYER; DAVIS, 2009). A maioria das reações empregando tiol apresenta alta eficiência e proporciona alto rendimento sob as condições empregadas. As reações ocorrem entre um carboidrato contendo o grupamento tiol e a cadeia polimérica contendo alceno, alcino, *p*-F-fenila ou haleto. A obtenção de polímeros com grupamentos capazes de reagir com tiol é relativamente fácil. Entretanto, a preparação de carboidratos contendo grupamento tiol em geral pode ser mais difícil do que a preparação de carboidratos contendo o grupamento azida (SLAVIN et al., 2010). Um dos exemplos de reações “tiol-click” consiste na reação que emprega o grupamento *p*-F-fenila na cadeia polimérica para posterior ligação com o carboidrato contendo o grupamento tiol. Becer e colaboradores (2009) sintetizaram homopolímeros a partir de monômeros de pentafluorestireno através da polimerização mediada por nitróxido (NMP) e “clickaram” o grupamento tiol do carboidrato (2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glicopiranosídeo) ao grupamento *p*-F-fenila do polímero à temperatura ambiente na presença de trietilamina como base e *N,N*-dimetilformamida como solvente (BECER et al., 2009).

Outro exemplo de reação “tiol-click” é aquela que emprega um hidreto no lugar do grupamento contendo flúor. Esta abordagem foi utilizada por Boyer e cols. (2010) para a obtenção de glicopolímeros de estrutura controlada. Primeiramente, foi sintetizado o polímero poli(tert-butilacrilato-co-clorometilestireno) contendo cloro como grupamento lateral através de RAFT, sendo utilizado como agente transferidor

de cadeia o ácido 3-(benzilsulfaniltiocarbonil-sulfanil) propiônico e como iniciador a 2,2'-azobis(isobutironitrila) (AIBN). A reação do grupamento cloro do polímero com o grupamento tiol de tioglicose, em presença de trietilamina, foi completada em 16 horas e rendeu polímeros funcionalizados com glicose. O glicopolímero foi então purificado através da precipitação em água para remoção do excesso de tioglicose.

Reações “tiol-click” também podem ser realizadas através da reação entre terminações duplas ou triplas do polímero com o grupamento tiol do carboidrato. Estas reações são conhecidas como tiol-eno e tiol-ino, respectivamente (GRESS; SCHAAD, 2007; SEMSARILAR; LADMIRAL; PERRIER, 2010). Alguns dos trabalhos descritos na literatura empregando reações “click” para a síntese de glicopolímeros com a respectiva técnica de polimerização utilizada para a síntese da cadeia polimérica estão exemplificados na Tabela 4.

Tabela 4. Exemplos de monômeros utilizados para a construção da cadeia polimérica, com a respectiva técnica de polimerização, e de carboidratos empregados para a construção dos glicopolímeros a partir de reações “click”.

Monômero(s)	Técnica de polimerização	Carboidrato(s)	Reação “click”	Referência
Metacrilato	ATRP	Galactose, Manose e Glicose	CuAAC	Ladmiral et al., 2006
Metacrilato	ATRP	Manose	CuAAC	Geng et al., 2007 ^a
Metacrilato	ATRP	Manose, Galactose e Lactose	CuAAC	Geng et al, 2007b
Acrilato e metacrilato	RAFT	Galactose e Glicose	CuAAC, tiol-ino e tiol-eno	Semsarilar, ladmiral e Perrier, 2010.
<i>Epsilon</i> -caprolactona	ROP	Maltose, manose e glicose	CuAAC	Xu et al., 2009
Pentafluorestireno	NMP	Glicose	<i>p</i> -F-tiol	Becer et al., 2009

4 UTILIZAÇÃO DE GLICOPOLÍMEROS PARA A CONSTRUÇÃO DE NANOCARREADORES POLIMÉRICOS

Durante as últimas décadas, nanopartículas poliméricas vêm despertando crescente interesse da comunidade científica tanto como sistemas de liberação de fármacos quanto como ferramentas para diagnóstico (SCHAFFAZICK et al., 2003; RIEGER et al., 2007). No âmbito da nanotecnologia empregada para liberação de fármacos, a faixa geralmente aceita como eficiente para nanomedicamentos encontra-se entre alguns nanômetros e 800 nm de diâmetro (GARNETT; KARLLINTERI, 2006). O crescente interesse nestes nanocarreadores é devido às vantagens apresentadas em relação aos sistemas carreadores convencionais, tais como o aumento do tempo de circulação do fármaco na corrente sanguínea e a possibilidade de direcionar a liberação do fármaco a sítios-alvo no organismo. (TORCHILIN, 2000; BARRATT, 2003). Dentre os materiais utilizados na preparação desses sistemas coloidais carreadores de fármaco, poli(D,L-lactídeo) (PLA) e poli(*epsilon*-caprolactona) (PCL) são os polímeros sintéticos de maior interesse por serem biocompatíveis e biodegradáveis. Em condições fisiológicas eles são rapidamente hidrolisados em metabólitos não tóxicos (JAGUR-GRODZINSKI, 1999).

Além disso, para que as nanopartículas apresentem melhor atividade e compatibilidade biológica, sua superfície pode ser modificada (JAGUR-GRODZINSKI, 1999). Um dos métodos de modificação é o recobrimento de nanopartículas com poli(etileno glicol) (PEG) utilizando-se copolímeros contendo blocos de PEG. Esse recobrimento reduz a captura das nanopartículas pelo sistema monocítico fagocitário, prolongando o seu tempo de circulação na corrente sanguínea (GREF et al., 1994). Contudo, a principal desvantagem de carreadores com este tipo de recobrimento é a interação não específica com células e proteínas,

podendo levar a um acúmulo significativo do fármaco também em tecidos saudáveis (BAZILE et al., 1995). Para contornar este inconveniente, o uso de nanopartículas recobertas com carboidrato parece ser bastante promissor, principalmente no caso de nanopartículas recobertas por resíduos de oligo- ou polissacarídeos (ou glicopolímeros produzidos a partir destes compostos). Além dos carboidratos serem utilizados na vetorização das nanopartículas a sítios específicos no organismo, eles possuem natureza hidrofílica, o que pode conferir resistência à adsorção não-específica de proteínas séricas a nanopartículas (MARUYAMA et al., 1997). Os glicopolímeros também podem ser utilizados como agentes estabilizadores de sistemas coloidais, desde que resíduos de carboidratos sejam ligados a uma cadeia macromolecular hidrofóbica e que essa ligação resulte em um copolímero com características anfifílicas (OTMAN et al., 2008).

Considerando o exposto, o uso de carboidratos para a modificação de superfície de nanopartículas e posterior vetorização das mesmas vem ganhando crescente interesse no meio científico (CHO et al., 1997; KIM; KIM; CHO, 2000; MARUYAMA et al., 1997; UCHIDA et al., 2001). As propriedades de automontagem dos blocos de copolímeros fazem com que eles atraiam a atenção para potencial aplicação na área farmacêutica como tensoativos ou nanocarreadores (SCHATZ; LECOMMANDOUX, 2010). O tipo de emprego do glicopolímero é definido por uma série de fatores, como o método de preparação da partícula, o equilíbrio hidrófilo-lipófilo do glicopolímero, seu tamanho de cadeia, entre outros.

4.1 GLICOPOLÍMEROS COMO TENSOATIVOS DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Em sistemas coloidais, tensoativos (em particular tensoativos poliméricos não-iônicos) são necessários para assegurar a estabilização de nanopartículas poliméricas em meio aquoso. As propriedades de micelas (como tamanho, dinâmica, concentração micelar crítica) dependem da estrutura química desses copolímeros anfifílicos utilizados como tensoativos. Nos tensoativos macromoleculares não-iônicos (copolímeros em bloco), a parte hidrofóbica é maior em comparação com tensoativos de menor massa molar, o que permite uma melhor adsorção às

partículas e aumentada estabilidade a longo tempo. Esta forte adsorção também reduz a concentração residual de tensoativo livre na fase aquosa. Já a parte hidrofílica, frequentemente composta por cadeias de PEG (polietilenoglicol), além de proporcionar a estabilização estérea, também reduz a detecção das partículas pelo sistema imune, aumentando o tempo de circulação destas no sangue (OTMAN et al., 2010).

Os copolímeros em bloco convencionais utilizados como tensoativos podem ser substituídos de maneira vantajosa por glicopolímeros, pois além deles reduzirem a interação não específica das nanopartículas com proteínas e células, são capazes de vetorizar ativamente a partícula para o sítio-alvo no organismo (OTMAN et al., 2010). Otman e colaboradores (2008) sintetizaram glicopolímeros através do acoplamento de 8-amino-3,6-dioxaoctil- α -D-manopiranosídeo e 8-amino-3,6-dioxaoctil- β -D-galactopiranosídeo com um copolímero constituído de poli(*epsilon*-caprolactona) e anidrido maléico. Os glicopolímeros foram utilizados em conjunto com Pluronic® F-68 (poloxamer 188) na estabilização de nanopartículas preparadas pela técnica de emulsificação-difusão. Mesmo que ainda seja necessária a utilização de outro tensoativo para a estabilização de nanopartículas além destes glicopolímeros, eles permitem que uma quantidade suficiente de carboidrato esteja presente na superfície para que estas partículas possam ser vetorizadas a alvos específicos.

Outro estudo, desenvolvido por Cade e cols. (2004), relata a síntese de copolímeros maleicos, com diferentes quantidades de resíduos de galactose, e sua utilização como tensoativos na preparação de nanopartículas de poli(*epsilon*-caprolactona) (PCL) pela técnica de emulsificação-difusão. O tamanho das nanopartículas foi controlado através da variação da concentração inicial dos copolímeros maléicos modificados. Com o aumento da concentração destes, houve a diminuição do tamanho das partículas, indicando que estes copolímeros podem ser utilizados como tensoativos. Além disso, as nanopartículas contendo somente PCL apresentaram potencial zeta negativo (-32 mV) devido aos grupamentos carboxílicos terminais deste polímero. Já as nanopartículas preparadas na presença do copolímero apresentaram valores muito mais negativos, variando de -58 a -62 mV. De acordo com os autores, estes resultados reforçaram o fato dos copolímeros estarem associados à superfície das nanopartículas e de atuarem como bons estabilizantes, pois o maior valor absoluto de potencial zeta está relacionado com

uma maior estabilidade das partículas. Também neste trabalho foi realizado um ensaio para determinação da ligação das nanopartículas com uma lectina específica para resíduos de galactose. O ensaio baseia-se em reações em várias etapas, as quais permitem a detecção qualitativa da ligação entre a partícula contendo carboidrato e a lectina ligada a biotina. Após a ligação, é adicionado um complexo enzimático que se encaixa na biotina. E este, por sua vez, ao ser incubado com seu substrato, produz coloração que é medida espectroscopicamente. Através deste ensaio, pôde-se comprovar que existem resíduos de galactose livres na superfície das nanopartículas de PCL.

Um método simples e versátil foi utilizado para funcionalizar a superfície de nanopartículas de poli(lactídeo) (PLA) com resíduos de manose. Este método consistiu na utilização de copolímero dibloco anfifílico poli(óxido de etileno)-*b*-poli(*epsilon*-caprolactona) manosilado como modificador de superfície biodegradável, em um processo de nanoprecipitação-evaporação. O copolímero influenciou na formação das nanopartículas, visto que o tamanho e potencial zeta das partículas foi dependente da razão molar entre o copolímero e o PLA. A biodisponibilidade de resíduos de manose como sítios de reconhecimento específico na superfície das nanopartículas também foi demonstrada através de um ensaio modificado de enzima ligada a lectina utilizando uma lectina ligada a biotina que interage especificamente com derivados de α -D-manopiranosídeos. Observou-se não só interações específicas entre os resíduos de manose e lectina, como também a adsorção não-específica da lectina à superfície das nanopartículas. Os autores sugeriram que o balanço entre as interações específicas e não-específicas pode ser controlado pela quantidade de polímero glicosilado utilizado na preparação das nanopartículas. Considerando os resultados obtidos no estudo, sugeriu-se que estas nanopartículas poderiam ser utilizadas como carreadores de vacinas (RIEGER et al., 2009).

4.2 GLICOPOLÍMEROS COMO COMPONENTES ESTRUTURAIS DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

A vetorização de nanopartículas a tecidos específicos é uma técnica que pode ser utilizada na pesquisa biológica médica, no diagnóstico e terapia de várias doenças. A modificação química dos carreadores permite com que sejam anexados ligantes na superfície do carreador, os quais são reconhecidos por receptores específicos em células ou órgãos, resultando em vetorização ativa ao órgão alvo (TAKAKURA; HASHIDA, 1996; DAEMEN et al., 1998) e aumento da entrada de fármaco através da endocitose induzida pelo ligante (SATO et al., 1996; BROW; GOLDSTEIN, 1986). Sistemas carreadores de agentes quimioterápicos vetorizados para as células do fígado vêm ganhando crescente interesse, como lipossomas (KIM; HAN, 1995), microesferas (KIM, HWANG; LEE, in press) e conjugados moleculares (SEYMOUR et al., 1991). Dentre os receptores de superfície presentes nos hepatócitos, asialoglicoproteína é conhecida como sendo receptora para galactose (WU; NANTZ; ZERN, 2002). Ela também está presente em linhas celulares de vários hepatomas humanos.

Sendo assim, Kim e Kim (2003) desenvolveram nanopartículas compostas por biotina, poli(etilenoglicol) com terminação diamina e resíduo de galactose proveniente do ácido lactobiônico. Como modelo de fármaco antitumoral, foi utilizado o ácido *trans*-retinóico. O conjugado foi preparado através de duas etapas. Inicialmente, foi formado o conjugado de biotina com uma das terminações do polímero. Cabe ressaltar que a biotina foi utilizada porque há um aumento de seu conteúdo em tecidos cancerosos. Sendo assim, ela pode atuar de forma sinérgica com a galactose na vetorização das nanopartículas. Após a formação do primeiro conjugado, foi realizada a segunda conjugação adicionando-se o ácido lactobiônico à outra extremidade do polímero. As nanopartículas automontadas apresentaram diâmetro em torno de 40 nm e foram capazes de internalizar fisicamente o ácido *trans*-retinóico. Este foi lentamente liberado da nanopartícula ao longo de um mês, com cinética de pseudo-ordem zero. Os autores propuseram que estas nanopartículas poliméricas são carreadores promissores para a vetorização de quimioterápicos para os hepatócitos.

Nanoesferas poliméricas contendo um núcleo de poliestireno recoberto pelo oligômero metacrilato de glicosiloxietila (GEMA) foram sintetizadas através de copolimerização radicalar livre de estireno e do macromonômero GEMA na presença de 2,2'-azobis(isobutironitrila) (AIBN) (SERIZAWA; YASUNAGA; AKASHI, 2001). O tamanho das partículas permaneceu na faixa de 300 e 620 nm dependendo da razão de macromonômero utilizada, e as distribuições de tamanho foram significativamente estreitas. A quantidade do conjugado de glicose por unidade de área superficial de nanoesfera foi maior quanto maior o tamanho das mesmas, de acordo com os resultados de quantificação obtidos pelo método de antrona-ácido sulfúrico. A transmitância da solução de nanoesferas dispersas (concentração de glicose correspondente a 73 mM) aumentou com a adição da lectina concanavalina A (ConA), indicando que as nanoesferas foram precipitadas devido à reticulação com a ConA. Um ensaio enzimático de ligação à lectina mostrou que a ConA se liga à glicose das nanopartículas de 250 a 700 vezes mais que à glicose monomérica.

Hamaide e colaboradores (2001) sintetizaram poli(caprolactona)s (PCL) funcionalizadas com galactopiranosose como grupamento terminal através da técnica de polimerização aniônica coordenada por abertura de anel, sendo que o iniciador utilizado foi $Al(O-i-Pr)_3$ e o monossacarídeo foi utilizado como agente de transferência. O polímero obtido foi utilizado para a formação de nanopartículas e nanocápsulas estáveis através da técnica de emulsificação-difusão, resultando em partículas com diâmetro de cerca de 500 nm.

Um estudo recente de Ghotbi e colaboradores (2010), mostrou que a adição de manana a nanopartículas de poli(D,L- lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA) aumentou a taxa de internalização das partículas em células dendríticas de camundongos. Isto ocorreu porque a manana é reconhecida pelo receptor de manose presente na superfície destas células. As nanopartículas, neste estudo, foram preparadas pelo método de dupla-emulsificação evaporação do solvente, utilizando PLGA com terminação éster ou ácido carboxílico. O polissacarídeo pode ser incorporado nas nanopartículas durante as etapas de emulsificação ou após a formação das nanopartículas, pela ligação da manana na superfície das partículas liofilizadas, através de adsorção física ou conjugação química (no polímero com terminação ácido carboxílico). O efeito do tipo de polímero e do método de incorporação de manana, na extensão da absorção das nanopartículas fluorescentes pelas células dendríticas, foi investigado através de citometria de fluxo. Entre as estratégias de

incorporação de manana, a ligação covalente com a terminação ácido carboxílico das nanopartículas de PLGA proporcionou a maior concentração de carboidrato na superfície. O máximo de captura pelas células dendríticas foi alcançado com a utilização das nanopartículas de PLGA com terminação ácido carboxílico contendo a manana adsorvida ou covalentemente ligada. Os resultados apresentados pelo estudo sugerem que as nanopartículas de PLGA decoradas com manana possuem grandes chances de serem utilizadas na vetorização ativa de fármacos e/ou vacinas para células dendríticas, que são células-chave para a ativação da imunidade mediada por células-T.

5 CONCLUSÃO

Nanopartículas revestidas com carboidratos apresentam grande potencial para vetorização ativa de fármacos devido à sua afinidade por lectinas presentes em células e órgãos. Os glicopolímeros empregados como componentes destes nanocarreadores são vantajosos devido ao efeito cluster que confere-lhes maior afinidade pelas lectinas em comparação com carboidratos na sua forma livre.

Estes materiais inovadores podem ser sintetizados através de vários métodos. Uma das estratégias principais consiste na funcionalização do monômero e sua posterior polimerização, geralmente por técnicas de polimerização em cadeia. A polimerização em cadeia que utiliza uma espécie radicalar como iniciador se apresenta mais robusta em comparação com a técnica iônica. Isto ocorre porque, na polimerização iônica, são necessários requisitos rigorosos para a estabilização dos íons durante a etapa de propagação. Por isso, glicopolímeros com massa molecular controlada e estreita polidispersão são muito difíceis de serem obtidos pelo método convencional de polimerização iônica. Existe, contudo, um tipo especial de polimerização em cadeia iônica, a qual envolve a abertura de anel de compostos heterocíclicos como etapa de propagação, tornando possível a obtenção de polímeros com massa molar controlada. Entretanto existe um número restrito de monômeros que podem ser utilizados por esta técnica, fazendo com que ela praticamente não seja utilizada para a síntese de glicopolímeros.

Devido às limitações apresentada pelas reações de polimerização em cadeia convencionais, os esforços na área de glicopolímeros foram direcionados às polimerizações vivas. Neste tipo de polimerização, não ocorre a etapa de terminação e sim a formação de espécies dormentes, de forma que a massa final do polímero possa ser controlada de acordo com a quantidade de monômero adicionado.

Entre as técnicas de polimerização radicalar viva, a NMP, diferentemente da ATRP, apresenta a vantagem de não necessitar de catalisador metálico, sendo mais viável sua utilização na produção de glicopolímeros para aplicação biológica, contudo na NMP é necessária a utilização de altas temperaturas, não sendo possível o uso de solventes com baixa temperatura de ebulição.

A polimerização do tipo RAFT depende ainda do desenvolvimento de catalisadores economicamente acessíveis, para que possa ser utilizada industrialmente de forma adequada.

Os carboidratos mais utilizados nestes tipos de polimerização são a manose e a galactose, provavelmente porque suas lectinas ligantes nas células já sejam conhecidas. A manose é preferencialmente vetorizada para células apresentadoras de antígenos (APC), enquanto que a galactose apresenta afinidade pelo fígado, devido à abundância de asialoglicoproteínas presentes nos hepatócitos.

A glicosilação de polímeros pré-formados mostra-se mais vantajosa do que a polimerização de monômeros contendo resíduo de carboidrato no que concerne à simplicidade das reações. Contudo, devido à natureza macromolecular dos reagentes, pode haver a formação de glicopolímeros com maior variabilidade estrutural em função do impedimento estérico. Reações “click” podem ser utilizadas para a formação de glicopolímeros através de polímeros já prontos. As reações “click” do tipo alcino-azida possuem como desvantagem para a aplicação biológica ter como catalisador um metal, sendo as reações “tiol-click” mais vantajosas neste aspecto. A utilização de reações “click” é bastante recente, principalmente no que diz respeito à síntese de glicopolímeros, contudo, já se mostra como uma área promissora para o desenvolvimento destes materiais.

As propriedades de automontagem dos glicopolímeros fazem com que eles atraiam atenção para potenciais aplicações na área farmacêutica como tensoativos ou como componentes estruturais de nanocarreadores, visto que através do reconhecimento dos carboidratos presentes em sua superfície pelas lectinas de membrana é possível realizar a vetorização ativa de fármacos.

Grande parte dos estudos envolvendo nanopartículas poliméricas revestidas com carboidrato para vetorização ativa apresenta como foco principal a produção e caracterização do glicopolímero e da nanopartícula. A prova de conceito geralmente é realizada através de ensaios *in vitro*. A avaliação biológica *in vivo*, embora fundamental, ainda não é prática corrente. Provavelmente, isso se deve ao fato de

que os primeiros trabalhos na área ainda são bastante recentes. Isto evidencia a tendência da área para os próximos anos e reforça o seu grande potencial como foco de estudo acadêmico.

6 REFERÊNCIAS

AMBROSI, M.; BATSANOV, A.S.; CAMERON, N.R.; DAVIS, B.G.; HOWARD, J.A.K.; HUNTER, R. Influence of preparation procedure on polymer composition: synthesis and characterisation of polymethacrylates bearing β -D-glucopyranoside and β -D-galactopyranoside residues. **Journal of the Chemical Society**, Perkin Transactions, vol 1, p. 45–52, 2002.

AOI, K.; TSUTSUMIUCHI, K.; AOKI, E.; OKADA, M. First Synthesis of Glycopeptide Macromonomers and Graft-Type Sugar-Containing Polymers with Glycopeptide Side Chains. **Macromolecules**, vol. 29, 4456–4458, 1996.

AOI, K.; TSUTSUMIUCHI, K.; OKADA, M. Glycopeptide Synthesis by an α -Amino Acid N-Carboxyanhydride (NCA) Method: ring-opening polymerization of a sugar-substituted NCA. **Macromolecules**, vol. 27, p. 875-877, 1994.

BARAN, E.T.; OZER, N.; HASIRCI, V. In vivo half life of nanoencapsulated L-asparaginase, **Journal of Material Science.: Materials in Medicine**, vol 13, 1113–1121, 2002.

BARRATT, C. Colloidal drug carriers: achievements and perspectives. **CMLS, Cellular and Molecular Life Sciences**, vol. 60, p. 21–37, 2003.

BAZILE, D.; PRUD'HOMME, C.; BASSOULLET, M.-T.; MARLAND, M.; SPENLEHAUER, G.; VEILLARD, M. Stealth Me.PEG-PLA nanoparticles avoid uptake by the mononuclear phagocytes system. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 84, p. 493–498, 1995.

BECER, C.R.; BABIUCH, K.; PILZ, D.; HORNIG, S.; HEINZE, T., GOTTSCHALDT, M., SCHUBERT, U.S. Clicking pentafluorostyrene copolymers: synthesis, nanoprecipitation, and glycosylation, **Macromolecules**, vol. 41, p. 2387–2394, 2009.

BOYER, C.; BOUSQUET, A.; RONDOLO, J.; WHITTAKER, M.R.; STENZEL M.H., DAVIS, T.P. Glycopolymer decoration of gold nanoparticles using a LbL approach. **Macromolecules**, vol. 43, p. 3775–3784, 2010.

BOYER, C.; DAVIS, T.P. One-pot synthesis and biofunctionalization of glycopolymers via RAFT polymerization and thiol-ene reactions, **Chemical Communications**, vol. 40, p. 6029–6031, 2009.

BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L.. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. **Science**, vol. 232, p. 34-47, 1986.

CADE, D.; RAMUS, E.; RINAUDO, M.; AUZELY-VELTY, R.; DELAIR, T.; HAMAIDE, T. Tailoring of Bioresorbable Polymers for Elaboration of Sugar-Functionalized Nanoparticles. **Biomacromolecules**, vol. 5, p. 922–927, 2004.

CAO, S.D.; ROY, R. Synthesis of glycopolymers containing GM3-saccharide. **Tetrahedron Letters**, vol. 37, p. 3421–3424, 1996.

CHENG, C.; WEI, H.; SHI, B.X.; CHENG, H.; LI, C.; GU, Z.W.; CHENG, S.X.; ZHANG, X.Z.; ZHUO, R.X. Biotinylated thermoresponsive micelle self-assembled from double-hydrophilic block copolymer for drug delivery and tumor target. **Biomaterials**, vol. 29, p. 497–505, 2008.

CHO, C. S.; JEONG, Y. I.; ISHIHARA, T.; TAKEI, R.; PARK, J. U.; PARK, K. H.; Maruyama, A.; Akaike, T. Simple preparation of nanoparticles coated with carbohydrate-carrying polymers. **Biomaterials**, vol. 18, p. 323-326, 1997.

COPLAND, M.J.; BAIRD, M.A.; RADES, T.; MCKENZIE, J.L.; BECKER, B.; RECK, F.; TYLER, P.C.; DAVIES, N.M. Liposomal delivery of antigen to human dendritic cells. **Vaccine**, vol. 21, p. 883- 890, B, 2003.

COUVREUR, P.; BARRATT, G.; FATTAL, E.; LEGRAND, P., VAUTHIER, C. Nanocapsule technology: a review, **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, vol 19, p. 99–134, 2002.

COWIE, J. M. G.; ARRIGHI, V. **Polymers: chemistry and physics of modern materials**. 3. ed. Scotland: CRC Press, 2008.

CRUZ, L.; SCHAFFAZICK, S.R.; DALLA COSTA, T.; SOARES, L.U.; MEZZALIRA, G.; DA SILVEIRA, N.P.; SCHAPOVAL, E.E.S.; POHLMANN, A.R., GUTERRES, S.S. Physico-chemical characterization and in vivo evaluation of indomethacin ethyl ester-loaded nanocapsules by PCS, TEM, SAXS, interfacial alkaline hydrolysis and antiedematogenic activity. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**. 6, p. 3154–3162, 2006.

CUNLIFFE, D.; PENNADAM, S., ALEXANDER, C. Synthetic and biological polymers—merging the interface. **European Polymer Journal**, vol. 40, p. 5-25, 2004.

DAEMEN, M.J.; SMITS, J.F.; THIJSSSEN, H.H.; STRUYKER-BOUDIER, H.A. Pharmacokinetic consideration in target-organ directed drug delivery. **Trends in Pharmacological Sciences**, vol. 9, p. 138-141, 1998.

DAI, X-H.; ZHANG, H-D.; DONG, C-M. Fabrication, biomolecular binding, in vitro drug release behavior of sugar-installed nanoparticles from star poly(3-

caprolactone)/glycopolymer biohybrid with a dendrimer core. **Polymer**, vol. 50, p. 4626–4634, 2009.

EHRHARDT, C.; KNEUER, C.; BAKOWSKY, U. Selectins-an emerging target for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, vol. 56, p. 527–549, 2004.

ENIOLA, A.O.; HAMMER, D.A. Artificial polymeric cells for targeted drug delivery. **Journal of Controlled Release**, vol. 87, p. 15–22, 2003.

FRASER, C.; GRUBBS, R.H. Synthesis of Glycopolymers of Controlled Molecular Weight by Ring-Opening Metathesis Polymerization Using Well-Defined Functional Group Tolerant Ruthenium Carbene Catalysts. **Macromolecules**, vol. 28, p. 7248–7255, 1995.

FUKASAWA, M.; SHIMIZU, Y.; SHIKATA, K.; NAKATA, M.; SAKAKIBARA, R.; YAMAMOTO, N.; HATANAKA, M.; MIZUOCHI, T. Liposome oligomannose-coated with neoglycolipid, a new candidate for a safe adjuvant for induction of CD81 cytotoxic T lymphocytes. **FEBS Letters**, vol. 441, p. 353–356, 1998.

GARNETT, M.C.; KALLINTERI, P. Nanomedicines and nanotoxicology: some physiological principles. **Occupational Medicine**, vol. 56, p. 307–311, 2006.

GENG, J.; LINDQVIST, J.; MANTOVANI, G.; CHEN, G.; SAYERS, C.T.; CLARKSON, G. J., HADDLETON, D.M. Well-defined poly(N-glycosyl 1,2,3-triazole) multivalent ligands: design, synthesis and lectin binding studies, **QSAR & Combinatorial Science**, vol. 26, p. 1220–1228, 2007b.

GENG, J.; MANTOVANI, G.; TAO, L.; NICOLAS, J.; CHEN, G.; WALLIS, R.; MITCHELL, D.A.; JOHNSON, B.R.G.; EVANS, S.D.; HADDLETON, D.M. Site-directed conjugation of “clicked” glycopolymers to form glycoprotein mimics: binding to mammalian lectin and induction of immunological function. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 129, p. 15156–15163, 2007a.

GHOTBI, Z.; HADDADI, A.; HAMDY, S.; HUNG, R.W.; SAMUEL, J., LAVASANIFAR, A. Active targeting of dendritic cells with mannan-decorated PLGA nanoparticles. **Journal of Drug Targeting**, p. 1–12, 2010. Early Online

GRANVILLE, A.M.; QUÉMENER, D.; DAVIS, T.P.; BARNER-KOWOLLIK, C., STENZEL, M.H. Chemo-enzymatic Synthesis and RAFT Polymerization of 6-O-Methacryloyl Mannose: A Suitable Glycopolymer for Binding to the Tetrameric Lectin Concanavalin A? **Macromolecular Symposia**, vol. 255, p. 81–89, 2007.

GRAF, R.; MINAMITAKE, Y.; PERACCHIA, M. T.; TRUBETSKOY, V.; TORCHILIN, V.; LANGER, R. Biodegradable Long-Circulating Polymeric Nanospheres. **Science**, vol. 263, p. 1600–1603, 1994.

GRESS, A. V.; SCHLAAD, H. Thio-click modification of poly[2-(3-butenyl)-2-oxazoline], **Macromolecules**, vol. 40 p. 7928–7933, 2007.

HAMAIDE, T.; PANTIRU, M.; FESSI, H.; BOULLANGER, P. Ring-Opening Polymerisation of Caprolactone with Monosaccharides as Transfer Agents. A Novel

Route to Functionalised Nanoparticles. **Macromolecular Rapid Communications**, vol 22, 659-663, 2001.

HASHIDA, N.; OHGURO, N.; YAMAZAKI, N.; ARAKAWA, Y.; OIKI, E.; MASHIMO, H.; KUROKAWA, N.; TANO, Y. High-efficacy site-directed drug delivery system using sialyl-Lewis X conjugated liposome. **Experimental Eye Research**, vol. 86, p. 138-149, 2008.

HIRAI, M.; MINEMATSU, H.; KONDO, N.; OIE, K.; IGARASHI, K.; YAMAZAKI, N. Accumulation of liposome with Sialyl Lewis X to inflammation and tumor region: Application to in vivo bio-imaging. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, vol. 353, p. 553–558, 2007.

HOREJSI, V.; SMOLEK, P.; KOCOUREK, J. Studies on lectins XXXV. Water-soluble O-glycosyl polyacrylamide derivatives for specific precipitation of lectins. **Biochimica et Biophysica Acta**, vol 538, p. 293–298, 1978.

IKEHARA, Y.; NIWA, T.; BIAO, L.; IKEHARA, S.K.; OHASHI, N.; KOBAYASHI, T.; SHIMIZU, Y.; KOJIMA, N.; NAKANISHI, H. A carbohydrate recognition–based drug delivery and controlled release system using intraperitoneal macrophages as a cellular vehicle. **Cancer Research**, vol. 66, p. 8740-8748, 2006.

JÄGER, A.; STEFANI, V.; GUTERRES S.S., POHLMANN, A.R. Physico-chemical characterization of nanocapsule polymeric wall using fluorescent benzazole probes, **International Journal of Pharmaceutics**, vol 338, p. 297–305, 2007.

JAGUR-GRODZINSKI, J. Biomedical application of functional polymers. **Reactive & Functional Polymer**, vol. 39, p. 99–138, 1999.

KIM, C.K.; HAN, J.H. Lymphatic delivery and pharmacokinetics of methotrexate after intramuscular injection of differently charged liposome-entrapped methotrexate to rats. **Journal of Microencapsulation**, vol. 12, p. 437-446, 1995.

KIM, C.K.; HWANG, S.J.; LEE, M.G. The organ targetability of small and large albumin microspheres containing free and HAS conjugate methotrexate. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 89, p. 91-102, in press.

KIM, I. S.; KIM, S. H.; CHO, C. S. Preparation of polymeric nanoparticles composed of cholic acid and poly(ethylene glycol) end-capped with a sugar moiety. **Macromolecular Rapid Communications**, vol. 21, p. 1272-1275, 2000.

KIM, I-S., KIM, S-H. Development of polymeric nanoparticulate drug delivery systems: evaluation of nanoparticles based on biotinylated poly (ethylene glycol) with sugar moiety. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 257, p. 195-203, 2003.

KITAZAWA, S.; OKUMURA, M.; KINOMURA, K., SAKAKIBARA, T. Syntheses and Properties of Novel Vinyl Monomers Bearing a Glycoside Residue. **Chemical Letters**, vol. 19, p. 1733–6, 1990.

KOBAYASHI, K.; TSUCHIDA, A.; USUI, T.; AKAIKE, T. A New Type of Artificial Glycoconjugate Polymer: a convenient synthesis and its interaction with lectins. **Macromolecules**, vol. 30, p. 2016–2020, 1997.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: diverse chemical function from a few good reactions angewandte, **Chemie International Edition**, vol. 40, p. 2004–2021, 2001.

LADMIRAL, V.; MANTOVANI, G.; CLARKSON, G.J.; CAUET, S.; IRWIN J.L., HADDLETON, D.M. Synthesis of neoglycopolymers by a combination of “click chemistry” and living radical polymerization, **Journal of American Chemical Society**, vol. 128, p. 4823–4830, 2006.

LADMIRAL, V.; MELIA, E.; HADDLETON, D.M. Synthetic glycopolymers: an overview. **European Polymer Journal**, vol, 40, p. 431–449, 2004.

LEÓN, O.; BORDEGÉ, V.; MUNÓZ-BONILLA, A.; SÁNCHEZ-CHAVES, M.; FERNÁNDEZ-GARCÍA, M. Well-Controlled Amphiphilic Block Glycopolymers and Their Molecular Recognition with Lectins. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, vol 48, p. 3623–3631, 2010.

LEPENIES, B.; YIN, J.; SEEBERGER, H. P. Applications of synthetic carbohydrates to chemical biology. **Current opinions in chemical biology**, vol. 14, p. 404-411, 2010.

LEU, D.; MANTHEY, B.; KREUTER, J.; SPEISER, P., DELUCA, P.P. Distribution And Elimination Of Coated Poly(Methyl [2-C-14] Methacrylate Nanoparticles After Intravenous-Injection In Rats. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, vol. 73, p. 1433-1437, 1984.

LOYKULNANT, S.; HAYASHI, M.; HIRAO, A. Protection and Polymerization of Functional Monomers. 28. Anionic Living Polymerization of Styrene Derivatives Containing Acetal-Protected Monosaccharide Residues. **Macromolecules**, vol. 31, p. 9121–9126, 1998.

MAEDA, H.; BHARATE, G.Y., DARUWALLA, J. Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 71, p.409-419, 2009.

MARCATO, M.D.; DURÁN, N. New Aspects of Nanopharmaceutical Delivery Systems. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, vol.8, 1–14, 2008.

MARUYAMA, A.; ISHIHARA, T.; KIM, J. S.; KIM, S. W.; AKAIKE, T. Nanoparticle DNA Carrier with Poly(L-lysine) Grafted Polysaccharide Copolymer and Poly(D,L-lactic acid). **Bioconjugate Chemistry**, vol. 8, p. 735-742, 1997.

MATYJASZEWSKI, K.; DAVIS, T. P. **Handbook of radical polymerizations**. New York: John Wiley & Sons, 2002.

MOAD, G.; RIZZARDO, E., THANG, S. H. Living Radical Polymerization by the RAFT Process. **Australian Journal of Chemistry**, vol. 58, p. 379-410, 2005.

MOGHIMI, S.M.; HUNTER, A.C.; MURRAY, J.C. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. **Pharmacological Reviews**, vol. 53, p. 283–318, 2001.

MORTELL, K.H.; GINGRAS, M.; KIESSLING, L. Synthesis of Cell Agglutination Inhibitors by Aqueous Ring-Opening Metathesis Polymerization. **Journal of American Chemical Society**, vol. 116, p. 12053-12054, 1994.

MURAJI, Y.; NAKAGAWA, Y.; YAMANE, S.; KAWANAMI, S.; AOKI, T.; SAITO, S.; IKAI, A. Measurement of Interaction Forces between Galactose-Coated Particle and Hepatocyte from Mouse Using Atomic Force Microscopy. **Japanese Journal of Applied Physics**, vol. 45, p. 2298–2300, 2006.

MUROHARA, T.; MARGIOTTA, J.; PHILLIPS, L.M.; PAULSON, J.C.; DEFREES, S.; ZALIPSKY, S.; GUO, L.S.; LEFER, A.M. Cardioprotection by liposome-conjugated sialyl Lewisx-oligosaccharide in myocardial ischaemia and reperfusion injury. **Cardiovascular Research**, vol. 30, p. 965–974, 1995.

NÈGRE, E.; CHANCE, M.L.; HANBOULA, S.Y.; MONSIGNY, M.; ROCHE, A.C.; MAYER, R.M.; HOMMEL, M. Antileishmanial drug targeting through glycosylated polymers specifically internalized by macrophage membrane lectins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, vol. 36, p. 2228-2232, 1992.

ODIAN, G. **Principles of polymerization**. 3. ed. New York: Wiley-Interscience, 1991.

ODIAN, G. **Principles of polymerization**. 4. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2004.

OHNO, K.; TSUJI, Y.; FUKUDA, T. Synthesis of a Well-Defined Glycopolymer by Atom Transfer Radical Polymerization. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, vol. 36, p. 2473–2481, 1998.

OHNO, K.; TSUJI, Y.; MIYAMOTO, T.; FUKUDA, T.; GOTO, M.; KOBAYASHI, K.; AKAIKE, T. Synthesis of a Well-Defined Glycopolymer by Nitroxide-Controlled Free Radical Polymerization. **Macromolecules**, vol. 31, p.1064-1069, 1998.

OKADA, M. Molecular design and syntheses of glycopolymers. **Progress in Polymer Science**, vol 26, 67-104, 2001.

OPANASOPIT, P.; HIGUCHI, Y.; KAWAKAMI, S.; YAMASHITA, F.; NISHIKAWA, M.; HASHIDA M. Involvement of serum mannan binding proteins and mannose receptors in uptake of mannosylated liposomes by macrophages. **Biochimica et Biophysica Acta**, vol. 1511, p. 134–145, 2001.

OTMAN, O.; BOULLANGER, P.; DROCKENMULLER, E.; HAMAIDE, T. New amphiphilic glycopolymers by click functionalization of random copolymers – application to the colloidal stabilisation of polymer nanoparticles and their interaction with concanavalin A lectin. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**. vol 6, n. 58, 2010.

OTMAN, O.; BOULLANGER, P.; LAFONT, D.; HAMAIDE, T. New Amphiphilic Glycopolymers Based on a Polycaprolactone-maleic anhydride Copolymer Backbone: Characterization by ¹⁵N NMR and Application to Colloidal Stabilization of Nanoparticles. **Macromolecular Chemistry And Physics**, vol. 209, p. 2410–2422, 2008.

PASPARAKIS, G.; ALEXANDER, C. Synthetic polymers for capture and detection of microorganisms. **Analyst**, vol. 132, p. 1075-1082, 2007.

PFAFF, A.; BARNER, L.; MÜLLER, A.H.E.; GRANVILLE, A.M. Surface modification of polymeric microspheres using glycopolymers for biorecognition. **European Polymer Journal**, 2010.

POHLMANN, A.R.; WEISS, V.; MERTINS, O.; DA SILVEIRA, N.P.; GUTERRES, S.S. Spray-dried indomethacin-loaded polyesters nanocápsulas and nanospheres: development, stability evaluation and nanostructure models, **European Journal of Pharmaceutical Science**, vol 16, p. 305–312, 2002.

POLETTI, S.; JÄGER, E.; CRUZ, L.; POHLMANN, A.R., GUTERRES, S.S. The effect of polymeric wall on the permeability of drug-loaded nanocápsulas. **Material Science Engineer: C** 28, p. 472–478, 2007.

POLIZZOTTI, B.D.; MAHESHWARI, R.; VINKENBORG, J.; KIICK, K.L. Effects of saccharide spacing and chain extension on toxin inhibition by glycopolypeptides of well-defined architecture. **Macromolecules**, vol. 40, p. 7103-7110, 2007.

RIEGER, J.; FREICHELS, H.; IMBERTY, A.; JEAN-LUC PUTAUX, J.-L.; DELAIR, T.; JÉRÔME, C.; AUZÉLY-VELTY, R. Polyester Nanoparticles Presenting Mannose Residues: Toward the Development of New Vaccine Delivery Systems Combining Biodegradability and Targeting Properties. **Biomacromolecules**, vol. 10, p. 651–657, 2009.

RIEGER, J.; JÉRÔME, C.; JÉRÔME, R.; AUZÉLY-VELTY, R. Polymeric Nanomaterials: Synthesis, Functionalization and Applications. In CHALLA, S. S. R., KUMAR, EDS.; WILEY: WEINHEIM. **Diagnosis and Therapy In Nanotechnologies for the Life Sciences**: nanomaterials for medical diagnosis and therapy. Germany, vol. 10, p. 342-408, 2007.

ROSTOVTSEV, V.V.; GREEN, L.G.; FOKIN V.V., SHARPLESS, K.B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes, **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 41, p. 2596–2599, 2002.

ROY, R.; TROPPER, F.D.; ROMANOWSKA, A. New strategy in glycopolymer synthesis: preparation of antigenic water-soluble poly(acrylamide-co-p-acrylamidophenyl beta-lactoside). **Bioconjugate Chemistry**, vol. 3, p. 256–261, 1992.

SATO, J., SUGIYAMA Y., TSUJI, A., HORIKOSHI, I. Importance of receptor-mediated endocytosis in peptide delivery and targeting: kinetic aspects. **Advanced Drug Delivery Reviews**, vol. 19, p. 445-467, 1996.

SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.S.; FREITAS, L.L.; POHLMANN, A.R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, vol. 26, p. 726-737, 2003.

SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.S.; FREITAS, L.L.; POHLMANN, A.R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, vol. 26, p. 726-737, 2003.

SCHAFFAZICK, S.R.; POHLMANN, A.R.; DE CORDOVA, C.A.S.; CRECZYNSKI-PASA T.B., GUTERRES, S.S. Protective properties of melatonin-loaded nanoparticles against lipid peroxidation. **International Journal of Pharmaceutics**, vol 289, p. 209–213, 2005.

SCHATZ, C.; LECOMMANDOUX, S. Polysaccharide-Containing Block Copolymers: Synthesis, Properties and Applications of an Emerging Family of Glycoconjugates. **Macromolelular Rapid Communications**, vol. 31, p. 1664–1684, 2010.

SEMSARILAR, M.; LADMIRAL, V., PERRIER, S.B. Highly branched and hyperbranched glycopolymers via reversible addition–fragmentation chain transfer polymerization and click chemistry, **Macromolecules**, vol. 43 , p.1438–1443, 2010.

SERIZAWA,T.; YASUNAGA,S.; AKASHI. M. Synthesis and Lectin Recognition of Polystyrene Core-Glycopolymer Corona Nanospheres. **Biomacromolecules**, vol. 2, p. 469-475, 2001.

SEYMOUR, L.W.; ULBRICH, K.; WEDGE, S.R.; HUME, I.C.; STROHALM, J.; DUNCAN, R. N-(2-Hydroxypropyl)methacrylamide copolymer targeted to the hepacyte galactose-receptor: pharmacokinetics in DBA2 mice. **British Journal of Cancer**, vol. 63, p. 859-866, 1991.

SLAVIN, S.; BURNS, J.; HADDLETON, D.M.; BECER, C.R. Synthesis of glycopolymers via click reactions. **European Polymer Journal**, 2010.

SOLOMON, D. H. Genesis of the CSIRO polymer group and the discovery and significance of nitroxide-mediated living radical polymerization. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, vol. 43, p. 5748-5764, 2005.

SPAIN, S.G.; GIBSON, M. I.; CAMERON N. R. Recent Advances in the Synthesis of Well-Defined Glycopolymers. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, vol. 45, 2059–2072, 2007.

STAHL, P. D. The macrophage mannose receptor: current status. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, vol 2,p. 317- 318, 1990.

TAKAKURA, Y., HASHIDA, M. Macromolecular Carrier systems for targeted drug delivery: phamacokinetic considerations on biodistribution. **Pharmaceutical Research**, vol. 13, p. 820-831, 1996.

TANAKA, T.; NAGAI, H.; NOGUCHI, M.; KOBAYASHI, A., SHODA, S.-I. One-step conversion of unprotected sugars to β -glycosyl azides using 2-chloroimidazolium salt in aqueous solution, **Chemical Communications**, vol. 23, p. 3378–3379, 2009.

TAYLOR, M.E.; BEZOUSKA, K., DRICKAMER, K. Contribution to LigandB inding by Multiple Carbohydrate-recognition Domains in the Macrophage Mannose Receptor. **The Journal of Biological Chemistry**, vol. 267, p. 1719-1726, 1992.

TING, S.S.R.; MIN, E.H.; ESCALÉ, P.; SAVE, M.; BILLON, L., STENZEL, M.H. Lectin Recognizable Biomaterials Synthesized via Nitroxide-Mediated Polymerization of a Methacryloyl Galactose Monomer. **Macromolecules**, vol.42, p. 9422–9434, 2009.

TORCHILIN, V.P. Drug targeting. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol 11, S81–S91, 2000.

TORNOE, C.W.; CHRISTENSEN, C., MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, **Journal of Organic Chemistry**, vol. 67, p. 3057–3064, 2002.

TSUTSUMIUCHI, K.; AOI, K., OKADA, M. Synthesis of Polyoxazoline-(Glyco)peptide Block Copolymers by Ring-Opening Polymerization of (Sugar-Substituted) α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides with Polyoxazoline Macroinitiators. **Macromolecules**, vol. 30, p. 4013–4017, 1997.

UCHIDA, T.; SERIZAWA, T.; ISE, H.; AKAIKE, T.; AKASHI, M. Graft Copolymer Having Hydrophobic Backbone and Hydrophilic Branches. 33. Interaction of Hepatocytes and Polystyrene Nanospheres Having Lactose-Immobilized Hydrophilic Polymers on Their Surfaces. **Biomacromolecules**, vol. 2, p. 1343-1346, 2001.

ULBRICH, H.; ERIKSSON, E.E.; LINDBOM, L. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease. **Trends in Pharmacological Science**, vol. 24, p. 640–647, 2003.

VÁZQUEZ-DORBATT, V.; MAYNARD, H.D. Biotinylated Glycopolymers Synthesized by Atom Transfer Radical Polymerization. **Biomacromolecules**, vol. 7, p. 2297-2302, 2006.

VODOVOZOVA, E.L.; MOISEEVA, E.V.; GRECHKO, G.K.; GAYENKO, G.P.; NIFANT'EV, N.E.; BOVIN, N.V.; MOLOTKOVSKY, J.G. Antitumour activity of cytotoxic liposomes equipped with selectin ligand SiaLe(X), in a mouse mammary adenocarcinoma model. **European Journal of Cancer**, vol. 36, p. 942-949, 2000.

VYAS, S.P.; KATARE, Y.K.; MISHRA, V.; SIHORKAR, V. Ligand directed macrophage targeting of amphotericin B loaded liposomes. **International Journal of Pharmaceutics**, vol 210, p. 1-14, 2000.

WANG, J; MATYJASZEWSKI, K. Controlled "Living" Radical Polymerization. Atom Transfer Radical Polymerization in the Presence of Transition-Metal Complexes. **Journal of American Chemical Society**, vol. 117, p. 5614–5615, 1995.

WU, J.; NANTZ, M.H.; ZERN, M.A. Targeting hepatocytes for drug and gene delivery: Emerging novel approaches and applications. **Frontiers in Bioscience**, vol. 7, d717–d725, 2002.

XU, N.; WANG, R.; DU, F-S., LI, Z-C. Synthesis of amphiphilic biodegradable glycopolymers based on poly(ϵ -caprolactone) by ring-opening polymerization and click chemistry, **Journal of Polymer Science A: Polymer Chemistry**, vol. 47, p. 3583–3594, 2009.

YAMADA, K.; MINODA, M.; MIYAMOTO, T. Controlled Synthesis of Amphiphilic Block Copolymers with Pendant N-Acetyl-d-glucosamine Residues by Living Cationic Polymerization and Their Interaction with WGA Lectin. **Macromolecules**, vol. 32, p. 3553-3558, 1999.

YAMADA, K.; MINODA, M.; MIYAMOTO, T. Controlled synthesis of glycopolymers with pendant D-glucosamine residues by living cationic polymerization. **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, vol. 35, p. 751–757, 1997.

YAMADA, K.; YAMAOKA, K.; MINODA, M.; MIYAMOTO, T. Controlled synthesis of amphiphilic block copolymers with pendant glucose residues by living cationic polymerization **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, vol. 35, p. 255–261, 1997.

YAMAZAKI, N.; KOJIMA, S.; YOKOYAMA, H. Biomedical nanotechnology for active drug delivery systems by applying sugar-chain molecular functions. **Current Applied Physics**, vol. 5, p. 112–117, 2005.

ZHOU, W-J.; WILSON, M.E.; KURTH, M.J.; HSIEH Y-L.; KROCHTA J.M.; SHOEMAKER, C.F. Synthesis and Properties of a Novel Water-Soluble Lactose-Containing Polymer and Its Cross-Linked Hydrogel. **Macromolecules**, vol. 30, p. 7063–7068, 1997.

ZHU, J.; XUE, J.; GUO, Z.; ZHANG, L.; MARCHANT, R.E. Biomimetic glycoliposomes as nanocarriers for targeting P-selectin on activated platelets. **Bioconjugate Chemistry**, vol. 18, p. 1366–1369, 2007.