



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0802902-4 A2



(22) Data de Depósito: 20/06/2008
(43) Data da Publicação: 02/03/2010
(RPI 2043)

(51) Int.Cl.:
C07F 9/30 (2010.01)
A61K 6/00 (2010.01)
A61K 9/70 (2010.01)

(54) Título: **COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES**

(73) Titular(es): Universidade Federal de Pelotas

(72) Inventor(es): Adriana Fernandes da Silva, Ana Paula de Souza Pardo, Caroline Ely, César Liberato Petzhold, Evandro Piva, Fabricio Aulo Ogliari, Giana da Silveira Lima, Marco Antônio Ceschi, Rodrigo Varelia de Carvalho, Sergio Roberto Peres Line

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES. Apresentada no formato de um kit de três componentes, em que o primeiro componente é composto por um agente desmineralizante da superfície do dente, o segundo componente é composto por monômeros hidrofílicos e o terceiro componente é uma composição resinosa, onde podem estar presentes monômeros dimetacrilatos aromáticos e alifáticos.

W+F 9/30
A61 K 6/00
9/70

1/10


P10802902-4

COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES

Setor tecnológico da invenção

A presente invenção pertence, de maneira geral, ao setor tecnológico de adesivos odontológicos, que são materiais utilizados para aderir materiais restauradores aos tecidos dentais ou a outros materiais restauradores e se refere, mais especificamente, a composições para adesivos odontológicos com capacidade de inibição de metaloproteases da matriz.

Entende-se no presente relatório descritivo a expressão “formulação de resinas odontológicas utilizadas como adesivos dentinários” como materiais utilizados para aderir materiais restauradores dentários ao substrato dental (dentina e esmalte), a materiais restauradores cerâmicos, a materiais restauradores resinosos e a materiais restauradores metálicos.

Estado da técnica conhecido

É amplamente conhecido o uso de adesivos odontológicos, sendo que o aumento da longevidade da união destes adesivos tem concentrado esforços científicos na área odontológica, pois os materiais convencionais, atualmente empregados para a adesão de restaurações ao substrato dentário, não apresentam resultados satisfatórios no que se refere a estes quesitos.

Novidade e objetivos da invenção

Recentes pesquisas relataram a importância das metaloproteases da matriz (MMP) na degradação das fibrilas de colágeno dentinário, o que poderia ajudar a explicar a redução dos valores de resistência de união da interface dentina/resina ao longo do

tempo (Pashley *et al.*, 2004). As MMPs são endopeptidases zinco-dependentes que tem um papel fundamental no desenvolvimento embrionário, na cicatrização de lesões teciduais e em todos os estágios da progressão de tumores, como a angiogenesis, crescimento tumoral e metástase (Ikejiri *et al.*, 2005).

Diferentes inibidores de MMPs são conhecidos, como por exemplo, substâncias compostas por zinco (de Souza *et al.*, 2000), agentes alcalinos como a clorexidina (Pashley *et al.*, 2004) e substâncias contendo enxofre em sua composição (Rosenblum *et al.*, 2003). Os grupos funcionais conhecidos como tiranas ou episulfetos são conhecidos como agentes inibidores das MMPs (Gu *et al.*, 2005; Ikejiri *et al.*, 2005; Kruger *et al.*, 2005). O mecanismo de inibição da enzima pode ser explicado pela ligação do grupo episulfeto aos sítios ativos da enzima, em uma coordenação do átomo enxofre com o sítio catalítico à base de zinco. A inibição pode ser reversível, quando é formado um par iônico, gerando as espécies ionicamente inibidas e, ainda, existe a possibilidade da existência de uma inibição irreversível, quando o episulfeto tem sua ligação covalente carbono-enxofre quebrada após a coordenação com o zinco, por outras espécies reativas do próprio substrato, como o ácido glutâmico, gerando assim as espécies covalentemente inibidas. (Ikejiri *et al.*, 2005).

A novidade da invenção se refere à inédita utilização de inibidores de metaloproteases em adesivos odontológicos como, por exemplo, mas não se restringindo a estes, a clorexidina pura ou em suas diversas formas como, por exemplo, as soluções de digluconato ou diacéticas, o (met)acrilato de zinco, monômeros ácidos com capacidade de interação com o sítio catalítico enzimático, hidroxialquil (met)acrilatos, (met)acrilatos etilênicos como, por exemplo, o

triétilenoglicol metacrilato e seus análogos e monômeros funcionalizados com o grupamento funcionalizados com enxofre. Episulfetos já foram utilizados em caráter experimental por Kadoma em 2002 (Dental Materials Journal 2002; 21:156-69). No entanto, no estudo de Kadoma a utilização do monômero funcionalizado é utilizada de forma isolada, não sendo introduzido na composição de um adesivo odontológico ou de qualquer outro material odontológico.

Os inibidores de MMP aumentam a eficiência do adesivo odontológico, uma vez que aumentam a capacidade de adesão deste à superfície dental e a outros materiais restauradores e ainda determinam uma melhor estabilidade da união ao longo do tempo. A utilização dos monômeros funcionalizados aumenta a propriedade mecânica de resistência de união do material, deixando essa propriedade significativamente melhorada quando comparada aos adesivos hoje existentes. Do mesmo modo, o polímero mantém essa diferença significativa quando comparado através do tempo com os mesmos adesivos comerciais.

Em função das características apresentadas pela presente invenção e de acordo com os dados coletados até o presente momento, foi constatado um benefício sobre as propriedades mecânicas de resistência de união inicial, que se mantêm a longo prazo no produto.

Descrição detalhada da invenção

A composição para adesivos odontológicos com capacidade de inibição de metaloproteases, de acordo com os ensinamentos da presente invenção, será apresentada de forma ilustrativa, mas não se restringindo a tal, no formato de um kit de três ou mais componentes. O primeiro componente é formado por um

agente desmineralizante da superfície do dente como, por exemplo, soluções de ácido fosfórico, ácido fluorídrico, ácidos orgânicos como ácido maleico, ácido cítrico ou a combinação destes, sendo preferencialmente utilizadas soluções de ácido fosfórico em uma concentração entre 25% e 50%, as substâncias de atividades inibitórias reconhecidas, como digluconato de clorexidina nas concentrações de 0,001% a 5%, podem fazer parte da composição deste material. O segundo componente é formado por monômeros hidrofílicos tais como o 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), 3-hidroxipropil metacrilato (HPMA), glicerol dimetacrilato, e outros metacrilatos solúveis em água. Adicionalmente podem estar presentes solventes como etanol, acetona, água ou uma mistura desses. A presença de um fotoiniciador neste componente é opcional podendo ser constituídos por agentes tais como as diquetonas, mais preferencialmente a canforoquinona, derivados de iodonio como, por exemplo, o difeniliodonio hexafluorfosfato (DFIHFF) e fotoiniciadores do grupo das tioxantonas, preferencialmente o [3-(3,4-Dimetil-9-oxo-9H-tioxantona-2-iloxi)-2-hidroxipropil]trimetilamonio cloreto (QTX). Podem estar presente, da mesma forma, agentes conhecidos por obterem propriedades inibitórias das metaloproteases da matriz. Representantes dessa classe de agente são a clorexidina (CHX) e compostos sulfurados contendo o grupo funcional episulfeto. A CHX pode estar presente entre concentrações de 0,0001% a 20%, com uma faixa preferencial de 0,05 a 2%. A CHX pode atuar ainda como um agente antibacteriano eficaz. Os compostos sulfurados podem estar presentes em concentrações que vão de 0,0001% a 50%, mais preferencialmente em concentrações que vão de 0,1% a 10%. O terceiro componente é uma composição resinosa, onde podem estar

presente monômeros dimetacrilatos aromáticos e alifáticos como, por exemplo, o bisfenol A glicidil dimetacrilato (Bis-GMA), o trietenoglicol dimetacrilato (TEGDMA), o uretano dimetacrilato (UDMA), o glicerol dimetacrilato (GDMA) entre outros. Como monômero metacrilato hidrofílico pode estar presente o 2-hidroxietil metacrilato, 3-hidroxipropril metacrilato entre outros. Para tornar estes materiais polimerizáveis através da irradiação de luz visível, é possível a introdução dos mesmos fotoiniciadores adicionados no componente 2 do presente kit. Como agente redutor para a aceleração do processo de polimerização podem ser utilizadas aminas secundárias e terciárias, do tipo aromática e alifática, como por exemplo a dimetil-p-toluidina, o dimetilaminoetil metacrilato, o etilenodiaminobenzoato entre outros. É também possível a adição de partículas de carga inorgânica na composição deste 3º componente. Partículas de vidro com propriedades de radiopacidade são de interesse na presente aplicação assim como com o potencial de liberação de flúor. Partículas com tamanhos que vão entre 0,02 μm e 20 μm podem ser utilizadas. Adicionalmente pode ser utilizado partículas de dimensões nanométricas, como a sílica coloidal. Para aumentar a interação entre as partículas inorgânicas e a matriz resina orgânica pode ser lançado mão de agentes de silanização de superfície. Podem estar presentes ainda, assim como no componente 2 do kit, agentes conhecidos por obterem propriedades antibacterianas e inibitórias das metaloproteases da matriz. Agentes inibidores das metaloproteases da matriz podem estar assim presentes nas mesmas concentrações citadas no componente 2.

Outra possibilidade de apresentação do sistema adesivo é a fusão dos constituintes do componente 2 e 3 do kit anterior,

obtendo assim um kit com apenas dois componentes. O primeiro componente deste kit não difere ao componente 1 do kit anterior. O segundo componente parte da fusão dos componentes 2 e 3 do kit anterior, em proporções adequadas para a obtenção do melhor desempenho.

Componentes adicionais contendo as substâncias de atividade inibitória de MMPs listadas acima, podem ser acrescentados ao sistema com a finalidade de limpeza/desinfecção da lama dentinária, função dessensibilizante do complexo dentino-pulpar, com aplicação indicada previamente ao condicionamento por materiais ácidos do substrato dentinário, ou inclusive como tratamento pós-condicionamento do substrato antecedendo a infiltração dos tecidos dentários por constituintes do sistema adesivo. Outra forma de apresentação é através de componente com indicação de hemostático, promovedor de reparo com a capacidade de regular a resposta inflamatória de aplicação direta ou indireta sobre o tecido pulpar, contendo substâncias de atividade inibitória/reguladora de MMPs pode ser indicada.

Na seqüência são apresentados exemplos de concretizações da presente invenção, não sendo objetivo do presente relatório limitar a invenção apenas a estas concretizações, que são apresentadas a título de exemplo.

Síntese do inibidor sulfurado metacrilato de 2,3-epitiopropila (METP):

Em um balão de 250 mL foi dissolvido 10 g de metacrilato de glicidila em 80 mL de éter etílico e 20 mL de isopropanol. Nesta mistura foi adicionado 5,9 g de tiocianato de amônio e 0,5 g de nitrato de amônio cérico. A reação foi conduzida em atmosfera

de argônio durante 6 h e em temperatura ambiente. O produto foi filtrado, concentrado em vácuo e destilado. Para confirmação do produto obtido este foi analisado por ressonância magnética nuclear protônica. RMN H¹. 200MHz, CDCl₃: δ (ppm) 1,9 (s. 3H), 2,3 (d. 1H), 2,5 (d. 1H), 3,2 (q. 1H), 4,2 (m. 2H), 5,6 (s. 1H), 6,1 (s. 1H). Rendimento: 5 95%

Aplicação em um adesivo odontológico:

Uma composição para ser utilizada como adesivo odontológico de três componentes com o METP foi desenvolvida 10 conforme Tabela 1. Para grupo de comparação uma composição idêntica à da Tabela 1, exceto pela ausência do monômero sulfurado foi utilizada. Na Tabela 2 uma composição utilizada para ser utilizada 15 como adesivo odontológico de dois componentes contendo o inibidor CHX. É igualmente viável a substituição do inibidor CHX pelo composto sulfurado do exemplo da Tabela 1 ou ainda a utilização destes dois componentes em conjunto.

Tabela 1.

Componente 1	Componente 2	Componente 3
Ácido fosfórico 30% - 40%	Água 1-80%	Bis-GMA 15-80%
Espessante (SiO₂) – 5% - 50%	Etanol 1-80%	TEGDMA 5-70%
Água destilada 30% - 70%	HEMA 5-90%	HEMA 5-50%
	CHX 0,05-10%	UDMA 1-20%
	QTX 0,001-5%	CQ 0,01-5%
	DFIHFF 0,001-5%	EDMAB 0,01-5%
		Inibidor METP 0,05–20%
		SiO₂ 0,05-40%

Carga radiopaca 0,05-35%

Tabela 2

Componente 1	Componente 2
Ácido fosfórico 35% - 40%	Água 1-30%
Espessante (SiO_2) – 5% - 50%	Etanol 1-30%
Água destilada 30% - 70%	HEMA 5-50%
	Bis-GMA 15-80%
	TEGDMA 5-70%
	HEMA 5-50%
	UDMA 1-20%
	CQ 0,01-5%
	EDMAB 0,01-5%
	SiO_2 0,05-40%
	Carga radiopaca 0,05-35%
	Inibidor CHX 0,05-10%
	QTX 0,001-5%
	FIFF 0,001-5%

Metodologia de resistência de união

Os desempenhos dos materiais desenvolvidos na presente aplicação foram mensurados através de um ensaio de resistência de união a microtração. Molares humanos hígidos foram utilizados neste estudo. Os dentes foram coletados e após a limpeza, foram armazenados por 7 dias em uma solução aquosa de cloramina T a 0,5% sendo após este período, armazenados em água destilada a 4 °C. Os dentes foram incluídos em cilindros de resina acrílica, tendo o esmalte oclusal removido em desgastador de modelos de gesso. A dentina exposta foi polida com lixas de carbeto de silício de granulação

número 600. As superfícies polidas foram observadas em lupa estereoscópica com aumento de 40x para a confirmação da inexistência de esmalte residual sobre essas superfícies. A dentina polida foi condicionada com o Componente 1 durante 15 segundos.

5 Após abundante lavagem por 15 s, o excesso de água foi removido com papel absorvente, deixando a superfície visivelmente úmida. Em seguida foi aplicado o Componente 2 e a superfície recebeu um jato de ar de 5 segundos a uma distância de 3 cm. Uma camada do Componente 3 foi aplicada e fotoativada por 10 s por uma unidade de

10 lâmpada halógena (Curing Light XL 3000) com 550mW/cm² de intensidade de luz medidas por radiômetro (Model 100, Demetron, EUA). Quando utilizado o adesivo de dois componentes o componente 2 foi aplicado sobre a superfície dental previamente condicionada e após a evaporação do solvente, fotoativado. Após a hibridização as

15 superfícies foram cobertas com dois incrementos de um compósito restaurador comercial(Filtek Z250, 3M ESPE), que foram individualmente fotoativados por 20 s. Os dentes foram armazenados por 24 h em água destilada a 37 °C e seccionados perpendicularmente à interface adesiva, com um disco diamantado de 0,3 mm refrigerado

20 por água (Isomet, Buehler Ltd, Lake Bluff, IL), produzindo palitos com uma área adesiva de aproximadamente 0,5 mm² para o teste de resistência de união a microtração. A superfície adesiva de cada palito foi individualmente mensurada, com um paquímetro digital, antes de

25 cada ensaio de microtração. Estes palitos foram fixados com cola de cianoacrilato (Loctite, Brasil) em um dispositivo próprio para ensaios de microtração. O ensaio de microtração foi realizado em uma máquina de ensaios mecânicos Emic DL-500 (Emic, São José dos Pinhais, Brasil) com célula de carga de 500N em uma velocidade de

deslocamento de 1 mm/min. Os valores de resistência de união foram calculados em MPa. Nos Exemplos 1 e 2 são descritos o desempenho dos adesivos experimentais quando aplicados em dentina humana.

Exemplo 1.

Grupo	Resistência adesiva (MPa)	Desvio padrão (MPa)	n (palitos)
com inibidor METP	47,6	± 10,5	20
sem inibidor METP	30,8	± 9,8	20

5 **Exemplo 2.**

Grupo	Resistência adesiva (MPa)	Desvio padrão (MPa)	n (palitos)
com inibidor CHX	48,8	± 11,64	20
sem inibidor CHX	49,3	± 8,36	20

Tratou-se no presente relatório descritivo de uma invenção dotada de novidade, atividade inventiva, aplicação industrial e suficiência descritiva, preenchendo todos os requisitos determinados 10 pela lei da propriedade industrial para obter a concessão da patente de invenção pleiteada.

Reivindicações:

1- **COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** caracterizada por um kit de três componentes, em que o primeiro componente é composto por um agente desmineralizante da superfície do dente, o segundo componente é composto por monômeros hidrofílicos e agentes com propriedades inibitórias das metaloproteases da matriz e o terceiro componente é uma composição resinosa, onde podem estar presentes monômeros dimetacrilatos aromáticos e alifáticos.

2- **COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e ainda caracterizada por o agente desmineralizante ser escolhido entre soluções de ácido fosfórico, ácido fluorídrico, ácidos orgânicos como ácido maleico, ácido cítrico ou a combinação destes, sendo preferencialmente utilizadas soluções de ácido fosfórico em uma concentração entre 25% e 50%.

3- **COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e ainda caracterizada por os monômeros hidrofílicos do segundo componente serem escolhidos entre o 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), 3-hidroxipropril metacrilato (HPMA), glicerol dimetacrilato, e outros metacrilatos solúveis em água.

25 4- **COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e ainda caracterizada

por no segundo componente poderem estar presentes solventes como etanol, acetona, água ou uma mistura desses.

5- **COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e ainda **caracterizada por** fotoiniciadores serem opcionalmente adicionados ao segundo componente, tais como as diquetonas, mais preferencialmente a canforoquinona, derivados de iodonio e fotoiniciadores do grupo das tioxantonas, preferencialmente o [3-(3,4-Dimetil-9-oxo-9H-tioxantona-2-iloxy)-2-hidroxipropil]trimetilamonio cloreto (QTX).

10- **COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e ainda **caracterizada por** os agentes com propriedades inibitórias das metaloproteases da matriz serem a clorexidina (CHX) e compostos sulfurados contendo o grupo funcional episulfeto.

15- **COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e 6 e ainda **caracterizada por** a CHX estar presente entre concentrações de 0,0001% a 20%, com uma faixa preferencial de 0,05 a 2%.

20- **COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e 6 e ainda **caracterizada por** os compostos sulfurados estarem presentes em concentrações que vão de 0,0001% a 50%, mais preferencialmente em concentrações que vão de 0,1% a 10%.

9- COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS
ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE
METALOPROTEASES como reivindicado em 1 e ainda caracterizada
por os monômeros dimetacrilatos aromáticos e alifáticos do terceiro
5 componente compreenderem preferencialmente o bisfenol A glicidil
dimetacrilato (Bis-GMA), o trietenoglicol dimetacrilato (TEGDMA), o
uretano dimetacrilato (UDMA), o glicerol dimetacrilato (GDMA) entre
outros.

10 10- COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS
ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE
METALOPROTEASES como reivindicado em 1 e 9 e ainda
caracterizada por como monômero metacrilato hidrofílico poder estar
presente o 2-hidroxietil metacrilato, 3-hidroxipropil metacrilato entre
outros.

15 11- COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS
ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE
METALOPROTEASES como reivindicado em 1 e 9 e 10 e ainda
caracterizada por ser possível a introdução dos mesmos
fotoiniciadores adicionados no componente 2.

20 12- COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS
ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE
METALOPROTEASES como reivindicado em 1 e ainda caracterizada
por poderem ser utilizadas como agente redutor para a aceleração do
processo de polimerização aminas secundárias e terciárias, do tipo
25 aromática e alifática.

13- COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS
ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE

METALOPROTEASES como reivindicado em 1 e ainda **caracterizada por ser possível a adição de partículas de carga inorgânica na composição do 3º componente, como partículas de vidro com propriedades de radiopacidade.**

5 **14- COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e 13 e ainda **caracterizada por os tamanhos das partículas estarem no intervalo de 0,02µm a 20 µm.**

10 **15- COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e 13 e ainda **caracterizada por poderem ser utilizadas partículas de dimensões nanométricas, como a sílica coloidal.**

15 **16- COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e 13 e 14 e 15 e ainda **caracterizada por poderem ser utilizado agentes de silanização de superfície, ditos de aumento da interação entre as partículas inorgânicas e a matriz resinosa orgânica.**

20 **17- COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES** como reivindicado em 1 e ainda **caracterizada por poderem estar presentes no componente 3 agentes com propriedades antibacterianas e inibitórias das metaloproteases da matriz nas mesmas proporções do componente 2.**

18- COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS
ODONTOLÓGICOS COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE
METALOPROTEASES como reivindicado em 1 e ainda caracterizada
por alternativamente ser realizada a fusão dos constituintes do
5 componente 2 e 3.

P10802902-4

Resumo:

COMPOSIÇÃO PARA ADESIVOS ODONTOLÓGICOS

COM CAPACIDADE DE INIBIÇÃO DE METALOPROTEASES

apresentada no formato de um kit de três componentes, em que o

5 primeiro componente é composto por um agente desmineralizante da superfície do dente, o segundo componente é composto por monômeros hidrofílicos e o terceiro componente é uma composição resinosa, onde podem estar presentes monômeros dimetacrilatos aromáticos e alifáticos.