



Politechnika  
Śląska

WYDZIAŁ CHEMICZNY  
KATEDRA FIZYKOCHEMII I TECHNOLOGII POLIMERÓW

**mgr inż. Marta Chrószcz-Porębska**

## STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

**Modyfikacje kopolimerów dimetakrylanowych z  
wykorzystaniem związków zawierających czwartorzędowe  
grupy amoniowe w celu otrzymania nowych  
antybakteryjnych spoiw kompozytów stomatologicznych**

*Przewodnik po monotematycznym cyklu publikacji*

promotor: dr hab. inż. Izabela Barszczewska-Rybarek, prof. PŚ

GLIWICE 2023

## WYKAZ DOROBKU NAUKOWEGO BĘDĄCEGO PODSTAWĄ NINIEJSZEJ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Rozprawę doktorską stanowi cykl ośmiu publikacji (**P1–P8**) opublikowanych w latach 2020–2023 w czasopismach naukowych indeksowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR). Sumaryczny współczynnik wpływu (ang. *impact factor (IF)*) wymienionych publikacji wynosi 39,884, sumaryczna punktacja MEiN wynosi 1080, a liczba cytowań (bez autocytowań) wynosi 26.

W skład niniejszej rozprawy doktorskiej wchodzi również seria pięciu patentów krajowych (**K1–K5**) oraz jedno zgłoszenie patentowe (**Z1**).

### PUBLIKACJE NAUKOWE

1. **Chrószcz, M.\***; Barszczewska-Rybarek, I. Nanoparticles of Quaternary Ammonium Polyethylenimine Derivatives for Application in Dental Materials, *Polymers* **2020**, *12*, 2551, DOI: 10.3390/polym12112551, IF<sub>2020</sub>: 4,329, punktacja MEiN: 100 pkt. (**P1**)
2. Barszczewska-Rybarek, I.M.\*; **Chrószcz, M.W.**; Chladek, G. Physicochemical and Mechanical Properties of Bis-GMA/TEGDMA Dental Composite Resins Enriched with Quaternary Ammonium Polyethylenimine Nanoparticles, *Materials* **2021**, *14*, 2037, DOI: 10.3390/ma14082037, IF<sub>2021</sub>: 3,748, punktacja MEiN: 140 pkt. (**P2**)
3. **Chrószcz, M.W.**; Barszczewska-Rybarek, I.M.\* Synthesis and Characterization of Novel Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylate Monomers—A Pilot Study, *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22*, 8842, DOI: 10.3390/ijms22168842, IF<sub>2021</sub>: 6,208, punktacja MEiN: 140 pkt. (**P3**)
4. **Chrószcz, M.W.\***; Barszczewska-Rybarek, I.M.; Kazek-Kęsik, A. Novel Antibacterial Copolymers Based on Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylate Analogues and Triethylene Glycol Dimethacrylate, *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23*, 4954, DOI: 10.3390/ijms23094954, IF<sub>2022</sub>: 6,208, punktacja MEiN: 140 pkt. (**P4**)
5. **Chrószcz-Porebska, M.W.**; Barszczewska-Rybarek, I.M.; Chladek, G\*. Characterization of the Mechanical Properties, Water Sorption, and Solubility of Antibacterial Copolymers of Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylates and Triethylene Glycol Dimethacrylate, *Materials* **2022**, *15*, 5530, DOI: 10.3390/ma15165530, IF<sub>2022</sub>: 3,748, punktacja MEiN: 140 pkt. (**P5**)
6. **Chrószcz-Porebska, M.W.**; Barszczewska-Rybarek, I.M.\*; Chladek, G. Physicochemical Properties of Novel Copolymers of Quaternary Ammonium UDMA Analogues, Bis-GMA, and TEGDMA, *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, *24*, 1400, DOI: 10.3390/ijms24021400, IF<sub>2023</sub>: 6,208, punktacja MEiN: 140 pkt. (**P6**)
7. **Chrószcz-Porebska, M.W.**; Barszczewska-Rybarek, I.M.\*; Kazek-Kęsik, A.; Ślęzak-Prochazka, I. Cytotoxicity and Microbiological Properties of Copolymers Comprising Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylates with Bisphenol A Glycerolate Dimethacrylate and Triethylene Glycol Dimethacrylate, *Materials* **2023**, *16*, 3855, DOI: 10.3390/ma16103855, IF<sub>2023</sub>: 3,748, punktacja MEiN: 140 pkt. (**P7**)

8. **Chrószcz-Porębska, M.;** Kazek-Kęsik, A.; Chladek, G.; Barszczewska-Rybarek, I.\* Novel mechanically strong and antibacterial dimethacrylate copolymers based on quaternary ammonium urethane-dimethacrylate analogues, *Dental Materials*, manuskrypt w druku, DOI: 10.1016/j.dental.2023.05.008, IF<sub>2023</sub>: 5,687, punktacja MEiN: 140 pkt. **(P8)**

\* autor korespondencyjny

*Wskaźnik Impact Factor (IF) został podany zgodnie z rokiem opublikowania. W przypadku publikacji ukazanych w latach 2022 i 2023 został podany IF z roku 2021. Punkty Ministra Edukacji i Nauki (MEiN) zostały podane zgodnie z najnowszym wykazem z dn. 21.12.2021 roku.*

## **PATENTY KRAJOWE**

1. Barszczewska-Rybarek, I.M.; **Chrószcz, M.W.** Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, sposób jej otrzymywania i zastosowanie, patent nr Pat.242186, data udzielenia prawa: 3.11.2022 **(K1)**
2. Barszczewska-Rybarek, I.M.; **Chrószcz, M.W.** Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, sposób jej otrzymywania i zastosowanie, patent nr Pat.242187, data udzielenia prawa: 3.11.2022 **(K2)**
3. Barszczewska-Rybarek, I.M.; **Chrószcz, M.W.** Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, sposób jej otrzymywania i zastosowanie, patent nr Pat.242188, data udzielenia prawa: 3.11.2022 **(K3)**
4. Barszczewska-Rybarek, I.M.; **Chrószcz, M.W.** Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, sposób jej otrzymywania i zastosowanie, patent nr Pat.242189, data udzielenia prawa: 3.11.2022 **(K4)**
5. Barszczewska-Rybarek, I.M.; **Chrószcz, M.W.** Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, sposób jej otrzymywania i zastosowanie, patent nr Pat.242190, data udzielenia prawa: 3.11.2022 **(K5)**

## **ZGŁOSZENIE PATENTOWE**

1. Barszczewska-Rybarek, I.M.; **Chrószcz, M.W.** Żywica uretanowo-dimetakrylanowa o właściwościach antybakteryjnych, do spoiw stomatologicznych kompozytowych materiałów rekonstrukcyjnych oraz sposób jej otrzymywania, zgłoszenie patentowe nr P.434582, data zgłoszenia: 07.07.2020 **(Z1)**

*Oświadczenia autorów wymienionych publikacji, patentów krajowych oraz zgłoszenia patentowego określające wkład autorski w ich powstanie znajdują się w załącznikach do niniejszej rozprawy doktorskiej.*

## WYKAZ SKRÓTÓW

BG:QAm:TEG	kopolimery złożone z 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. QAUDMA-m i 20% wag. TEGDMA, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym QAUDMA-m
BG:TEG	kopolimer złożony z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA
BG:UD:TEG	kopolimer złożony z 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. UDMA i 20% wag. TEGDMA
Bis-GMA	dimetakrylan eteru diglicydylowego bisfenolu A
C <sub>m</sub>	długość łańcucha N-alkilowego w QAUDMA-m, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym
DC	stopień konwersji wiązań podwójnych (ang. <i>degree of conversion</i> )
DC <sub>DSC</sub>	stopień konwersji wiązań podwójnych wyznaczony metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC)
DC <sub>IR</sub>	stopień konwersji wiązań podwójnych wyznaczony metodą spektroskopii w podczerwieni FT IR
d <sub>m</sub>	gęstość monomeru (ang. <i>monomer density</i> )
DLS	analiza dynamicznego rozpraszania światła (ang. <i>dynamic light scattering</i> )
d <sub>p</sub>	gęstość polimeru (ang. <i>polymer density</i> )
DSC	różnicowa kalorymetria skaningowa (ang. <i>differential scanning calorimetry</i> )
E	moduł sprężystości (ang. <i>flexural modulus</i> )
η	lepkość
FS	wytrzymałość na zginanie (ang. <i>flexural strength</i> ). W publikacji <b>P2</b> zastosowano skrót $\sigma$ . W celu ujednoczenia, w niniejszej rozprawie doktorskiej zastosowano skrót <i>FS</i> .
FT IR	spektroskopia w podczerwieni z transformatą Fouriera (ang. <i>Fourier transform infrared spectroscopy</i> ).
HAMA	metakrylan N,N-(2-hydroksyetylo)metyloaminoetylu
HB	twardość (ang. <i>Brinell hardness</i> )
MDEA	N-metylodietanoloamina
MMA	metakrylan metylu
MW	masa cząsteczkowa (ang. <i>molecular weight</i> )
QAHAMA-m	bromek [2-(metakryloiloksy)etylo]-2-hydroksyetylometyloalkiloamoniowy, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym
QAM	monomery metakrylanowe zawierające czwartorzędowe grupy amoniowe
QAm:TEG	kopolimery złożone z 60% wag. QAUDMA-m i 40% wag. TEGDMA, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym QAUDMA-m
QA-PEI NP	nanocząstki czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy
QAUDMA-m	czwartorzędowe amoniowe pochodne monomeru uretanowo-dimetakrylanowego, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym
RI	współczynnik załamania światła (ang. <i>refractive index</i> )
S	skurcz polimeryzacyjny (ang. <i>polymerization shrinkage</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
S <sub>e</sub>	skurcz polimeryzacyjny wyznaczony eksperymentalnie (ang. <i>experimental polymerization shrinkage</i> ). W publikacjach <b>P2</b> i <b>P3</b> zastosowano skrót <i>S</i> . W celu ujednoczenia, w niniejszej rozprawie doktorskiej zastosowano skrót <i>S<sub>e</sub></i> .

SKMR	stomatologiczne kompozytowe materiały rekonstrukcyjne
SL	wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (ang. <i>leachability of residual monomer</i> )
$S_t$	skurcz polimeryzacyjny obliczony przy założeniu 100% konwersji wiązań podwójnych (ang. <i>theoretical polymerization shrinkage</i> )
TEGDMA	dimetakrylan glikolu trietylenowego
$T_g$	temperatura zeszklenia (ang. <i>glass transition temperature</i> )
$T_{gm}$	temperatura zeszklenia monomeru (ang. <i>monomer glass transition temperature</i> )
$T_{gp}$	temperatura zeszklenia polimeru (ang. <i>polymer glass transition temperature</i> )
TMDI	diizocyjanian 2,4,4- trimetyloheksametylenu
UDMA	monomer uretanowo-dimetakrylanowy
WCA	kąt zwilżania (ang. <i>water contact angle</i> )
WS	wodochłonność (ang. <i>water sorption</i> )
$x_{DB}$	stężenie wiązań podwójnych w monomerach/kompozycjach monomerów metakrylanowych (ang. <i>double bond concentration</i> )
$x_{UB}$	stężenie wiązań uretanowych w monomerach/kompozycjach monomerów metakrylanowych (ang. <i>urethane bond concentration</i> )
$^1\text{H NMR}$	spektroskopia magnetycznego rezonansu jąder wodoru (ang. <i>proton nuclear magnetic resonance</i> )
$^{13}\text{C NMR}$	spektroskopia magnetycznego rezonansu jąder węgla-13 (ang. <i>carbon-13 nuclear magnetic resonance</i> )

## CEL I ZAKRES PRACY

Przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej było przeprowadzenie modyfikacji kopolimerów dimetakrylanowych wykorzystywanych jako spoiwa stomatologicznych kompozytowych materiałów rekonstrukcyjnych w kierunku nadania im właściwości antybakteryjnych bez uszczerbku na właściwościach użytkowych. Właściwości antybakteryjne kopolimerów, których osiągnięcie było istotnym celem prowadzonych badań, zostały zapewnione poprzez zastosowanie związków zawierających czwartorzędowe ugrupowania amoniowe.

Badania prowadzone w ramach niniejszej pracy doktorskiej miały charakter dwukierunkowy.

Pierwszy z podjętych kierunków badań obejmował fizyczną modyfikację kopolimerów dimetakrylanowych z wykorzystaniem znanych z literatury nanocząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP) charakteryzujących się wysoką aktywnością antybakteryjną. Prace prowadzone w tym obszarze można podzielić na następujące etapy:

- i) przeprowadzenie przeglądu literatury na temat QA-PEI NP, jak i materiałów stomatologicznych wzbogaconych ich dodatkiem (**P1**),
- ii) modyfikacja kopolimeru złożonego z 60% wag. dimetakrylanu eteru diglicydylowego bisfenolu A (Bis-GMA) i 40% wag. dimetakrylanu glikolu trietylenowego (TEGDMA) poprzez zdyspergowanie w nim QA-PEI NP oraz charakterystyka jego właściwości fizykochemicznych i mechanicznych (**P2**).

Drugi i zarazem główny kierunek badań prowadzonych w ramach niniejszej pracy doktorskiej dotyczył chemicznej modyfikacji kopolimerów dimetakrylanowych z wykorzystaniem monomerów zawierających czwartorzędowe ugrupowania amoniowe. W ramach tych badań otrzymano serię sześciu nowych czwartorzędowych amoniowych pochodnych monomeru uretanowo-dimetakrylanowego (QAUDMA-m, m – ilość atomów węgla w podstawniku N-alkilowym). Ich cząsteczki składały się z rdzenia pochodzącego od diizocyjanianu 2,4,4-trimetyloheksametyleny (TMDI) oraz dwóch skrzydeł zakończonych ugrupowaniem metakrylanowym, z których każde zawierało czwartorzędową grupę amoniową podstawioną łańcuchem N-alkilowym o długości od 8 do 18 atomów węgla. Obecność rdzenia pochodzącego od TMDI pozwala na sklasyfikowanie monomerów QAUDMA-m jako pochodnych monomeru uretanowo-dimetakrylanowego (UDMA), który jest obecnie powszechnie wykorzystywany w stomatologii. Prace prowadzone w tym obszarze można podzielić na następujące etapy:

- i) synteza oraz charakterystyka właściwości fizykochemicznych serii sześciu nowych monomerów QAUDMA-m (**P3, K1–K5, Z1**),
- ii) modyfikacja kopolimeru złożonego z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA poprzez całkowite zastąpienie Bis-GMA monomerami QAUDMA-m oraz charakterystyka właściwości antybakteryjnych, fizykochemicznych oraz mechanicznych otrzymanych kopolimerów (**P4, P5**),
- iii) modyfikacja kopolimeru złożonego z 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. UDMA i 20% wag. TEGDMA poprzez całkowite zastąpienie UDMA monomerami QAUDMA-m oraz charakterystyka właściwości antybakteryjnych, antygrzybiczych, fizykochemicznych, mechanicznych, oraz cytotoksyczności otrzymanych kopolimerów (**P6–P8**).

## I. OPIS PRZEDMIOTU BADAŃ

Próchnica zębów stanowi jedną z chorób cywilizacyjnych XXI wieku [1–3]. W 2022 roku Światowa Organizacja Zdrowia oszacowała, że na całym świecie 2 miliardy ludzi zmagają się z problemem próchnicy zębów, z czego 540 milionów dzieci cierpi z powodu próchnicy zębów mlecznych. Problem ten nie dotyczy jedynie ludności zamieszkującej kraje słabo rozwinięte. Z tego samego raportu wynika bowiem, że 3 na 4 osoby dotknięte próchnicą mieszkają w krajach rozwiniętych gospodarczo [4].

Próchnica stanowi poważny problem zdrowotny, ponieważ poza bólem w obrębie zainfekowanych zębów [5] i pogorszeniem walorów estetycznych uzębienia [6], wywołuje również stany zapalne jamy ustnej [5], a w skrajnych przypadkach może pogłębiać patogenezę chorób układu krążenia [7], moczowego [8], kostno-stawowego [9], a także problemów okulistycznych [10].

Jednym z najskuteczniejszych sposobów leczenia próchnicy jest oczyszczenie zęba z zainfekowanych tkanek i zastąpienie ich odpowiednim substytutem [11,12]. Do tych celów najczęściej wykorzystuje się fotoutwardzalne stomatologiczne kompozytowe materiały rekonstrukcyjne (SKMR) oparte na spoiwach dimetakrylanowych [13,14]. Powszechność ich stosowania wynika głównie z bardzo dobrych właściwości użytkowych, wysokiej estetyki, a także względów ekonomicznych [15–17]. Jednakże, brak właściwości antybakteryjnych SKMR stanowi jedną z ich niedoskonałości [18,19]. Badania prowadzone w tym kierunku wykazały, że powierzchnie kompozytów stomatologicznych zawierających spoiwa dimetakrylanowe są miejscem akumulacji większej liczby bakterii niż powierzchnie innych materiałów stomatologicznych, takich jak np. amalgamaty czy materiały ceramiczne [19–23]. Dodatkowo, w trakcie utwardzania ulegają one skurczowi polimeryzacyjnemu, który prowadzi do powstawania nieszczelności brzeżnych pomiędzy ścianami wypełnienia kompozytowego a przylegającymi do niego tkankami zęba [24–26]. Bakterie, które występują w środowisku jamy ustnej, głównie szczepu *Streptococcus mutans*, gromadzą się na powierzchni takiego wypełnienia, jak również w powstałych nieszczelnościach brzeżnych, a kwaśne produkty ich metabolizmu prowadzą do powstawania próchnicy wtórnej zębów [27,28] i porekonstrukcyjnych stanów zapalnych tkanek sąsiadujących z miejscem rekonstrukcji [29].

Ograniczenie występowania próchnicy wtórnej oraz porekonstrukcyjnych stanów zapalnych jest jednym z głównych celów współczesnej stomatologii odtwórczej. Można to osiągnąć poprzez fizyczną oraz chemiczną modyfikację spoiw SKMR substancjami o właściwościach antybakteryjnych [30].

Najprostszą, ale bardzo skuteczną metodą otrzymania SKMR o właściwościach antybakteryjnych jest fizyczna modyfikacja spoiwa polimerowego polegająca na zdyspergowaniu w nim cząstek związków o właściwościach antybakteryjnych. Wykorzystuje się tutaj zarówno związki nieorganiczne, jak i organiczne. Do związków nieorganicznych można zaliczyć nanocząstki srebra [31–35], złota [35–38], tlenku cynku [20,35,39,40], tlenku tytanu [35,41,42], czy fosforanu wapnia [43,44]. Do związków organicznych należą antybiotyki [45,46], chlorheksydyna i jej pochodne [47,48], furanon [20] czy kwas ursolowy [20]. Największym problemem wynikającym ze stosowania tych związków jest brak ich chemicznego związania ze spoiwem polimerowym. Ze względu na mały rozmiar ich cząstek mogą one w łatwy sposób wymywać się ze struktury materiału kompozytowego, powodując spadek jego właściwości antybakteryjnych oraz pogorszenie właściwości

fizykomechanicznych. Co więcej, związki te po uwolnieniu się z materiału mogą migrować do bardziej odległych tkanek organizmu i powodować ich podrażnienie lub wywierać działanie cytotoksyczne [30,49,50].

W związku z powyższym, zaczęto poszukiwać rozwiązań alternatywnych. Jedną z propozycji jest przeprowadzenie modyfikacji fizycznej SKMR z wykorzystaniem bioaktywnych nanocząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP) [51]. Innowacyjny charakter tego rozwiązania wynika z wysokiej zawartości czwartorzędowych ugrupowań amoniowych, co pozwala na uzyskanie materiałów o wysokiej aktywności antybakteryjnej przy niskim stężeniu QA-PEI NP [52].

Jednakże, w ostatnim czasie zdecydowanie większe zainteresowanie naukowców skierowane jest w stronę chemicznej modyfikacji SKMR wykorzystującej monomery metakrylanowe z czwartorzędowymi grupami amoniowymi (QAM) [53–55]. Wynika to z możliwości projektowania szerokiej gamy monomerów o zróżnicowanej budowie chemicznej, pozwalając na otrzymanie materiałów o wysokiej aktywności mikrobiologicznej oraz zróżnicowanych właściwościach fizykochemicznych i mechanicznych. QAM posiadają w swej strukturze ugrupowania metakrylanowe, przez co mogą zostać chemicznie wbudowane w spoiwo kompozytowe, poprzez kopolimeryzację z innymi monomerami metakrylanowymi [53]. W ten sposób bioaktywne monomery zostają w sposób trwały wprowadzone w strukturę materiału kompozytowego, co zapewnia stałość jego właściwości przez cały okres użytkowania oraz długotrwałe działanie antybakteryjne.

Pomimo iż dane literaturowe dostarczają szerokiej gamy informacji zarówno na temat QA-PEI NP, QAM, jak i spoiw SKMR zmodyfikowanych ich dodatkiem nie udało się do tej pory opracować układu o zadowalającej aktywności antybakteryjnej przy jednoczesnym zachowaniu odpowiednich właściwości fizykochemicznych oraz mechanicznych. Z tego względu projektowanie związków polimerowych z czwartorzędowymi grupami amoniowymi wciąż stanowi nowe i trudne, ale obiecujące wyzwanie dla współczesnej stomatologii odtwórczej. Stanowiło to inspirację do podjęcia tej tematyki badawczej.

## **II. OMÓWIENIE WYNIKÓW**

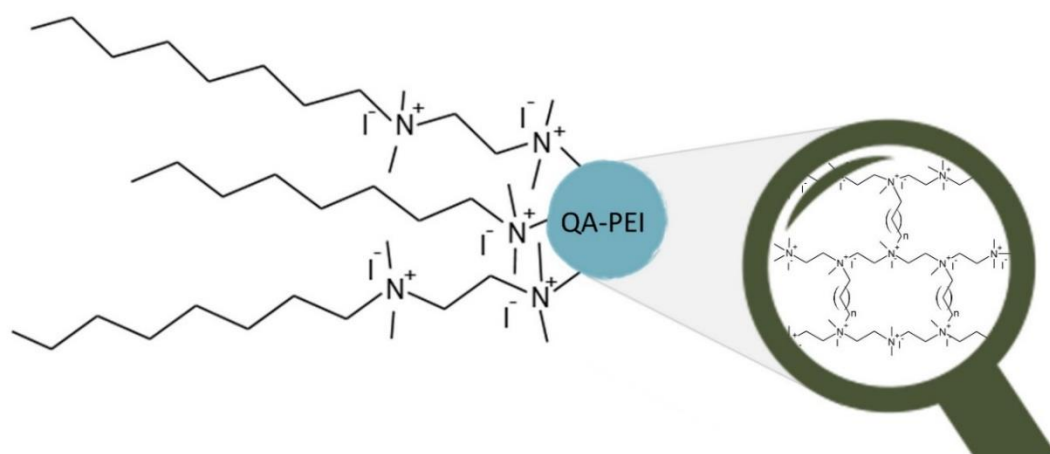
Tematyka niniejszej pracy doktorskiej obejmowała przeprowadzenie modyfikacji kopolimerów dimetakrylanowych wykorzystywanych jako spoiwa SKMR celem nadania im właściwości antybakteryjnych, bez uszczerbku na właściwościach użytkowych.

Prowadzone prace miały charakter dwukierunkowy i biegły z wykorzystaniem związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe. Pierwszy z kierunków badań obejmował fizyczną modyfikację kopolimerów z wykorzystaniem nanocząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP). Drugi kierunek badań opierał się na chemicznej modyfikacji kopolimerów z wykorzystaniem czwartorzędowych amoniowych pochodnych monomeru uretanowo-dimetakrylanowego (QAUDMA-m).



# 1. MODYFIKACJA FIZYCZNA KOPOLIMERÓW Z WYKORZYSTANIEM NANOCZĄSTEK CZWARTORZĘDOWEJ AMONIOWEJ POCHODNEJ POLIETYLENOIMINY

Badania prowadzone z wykorzystaniem QA-PEI NP (Rysunek 1) rozpoczęto od przeprowadzenia szerokiego przeglądu literatury na temat samych nanocząstek jak i materiałów stomatologicznych wzbogaconych ich dodatkiem. Efektem przeprowadzonego przeglądu literatury było opublikowanie artykułu przeglądowego (**P1**), w którym szczegółowo opisano metody syntezy QA-PEI NP oraz zależności pomiędzy budową chemiczną QA-PEI NP a ich właściwościami antybakteryjnymi. Omówiono również wpływ obecności QA-PEI NP na właściwości antybakteryjne oraz cytotoksyczność SKMR oraz innych klas materiałów stomatologicznych.



Rysunek 1. Budowa chemiczna QA-PEI NP.

Zebrane dane literaturowe wykazały że, same QA-PEI NP, jak również materiały stomatologiczne zmodyfikowane ich dodatkiem, charakteryzują się wysoką aktywnością antybakteryjną oraz odpowiednio niską cytotoksycznością. Jednocześnie, analizując bieżący stan wiedzy zaobserwowano istnienie luki badawczej, którą stanowi brak informacji na temat właściwości fizykochemicznych materiałów wzbogaconych QA-PEI NP. Właściwości te zostały zbadane w niewielkim stopniu, a są kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania materiału stomatologicznego. W celu uzupełnienia wskazanej w przeglądzie literaturowym (**P1**) luki badawczej, w ramach niniejszej pracy doktorskiej podjęto badania mające na celu ocenę właściwości fizykochemicznych oraz mechanicznych kopolimeru dimetakrylanowego wzbogaconych dodatkiem QA-PEI NP.

Badania laboratoryjne nad fizyczną modyfikacją kopolimeru rozpoczęto od syntezy QA-PEI NP, według znanej z literatury procedury [51,52], co zostało szczegółowo opisane w publikacji **P2** (Rozdz. 2.2).

W pierwszym etapie, poprzez kwaśną hydrolizę poli(2-etylo-2-oksazoliny) otrzymano liniową polietylenoiminę, którą poddano następnie procesom sieciowania z wykorzystaniem 1,5-dibromopentanu, N-alkilowania z wykorzystaniem 1-bromooktanu, oraz czwartorzędowania z wykorzystaniem jodometanu, prowadzącym do otrzymania QA-PEI NP. Strukturę QA-PEI NP potwierdzono metodami spektroskopii magnetycznego rezonansu jąder wodoru ( $^1\text{H NMR}$ ) (**Rys. 4** w **P2**) oraz spektroskopii w podczerwieni (FT IR) (**Rys. 5** w **P2**). Z kolei, analiza dynamicznego

rozpraszania światła (DLS) potwierdziła, że otrzymano QA-PEI NP o rozmiarach nanometrycznych, które średnio wynosiły 151 nm (**Rys. 6 w P2**).

Otrzymane nanocząstki wykorzystano następnie jako fizyczne modyfikatory kopolimeru złożonego z 60% wag. Bis-GMA, 40% wag. TEGDMA, reprezentującego najprostszy pod względem składu chemicznego układ wykorzystywany jako spoiwo SKMR. Modyfikacji dokonano poprzez zdyspergowanie 0,5, 1 i 2% wag. QA-PEI NP w kompozycji monomerów oraz następczą fotopolimeryzację. Procedurę modyfikacji kopolimerów opisano szczegółowo w publikacji **P2** (Rozdz. 2.3).

Zmodyfikowane kopolimery poddano następnie badaniom ich właściwości fizykochemicznych (Tabela 1) i mechanicznych (Tabela 2), co opisano w publikacji **P2**.

Analizując otrzymane wartości zauważono, że wprowadzenie QA-PEI NP w strukturę modyfikowanego kopolimeru w ilości nie przekraczającej 2% wag. nie wpłynęło negatywnie na wiele z jego właściwości fizykochemicznych.

Tabela 1. Eksperymentalny skurcz polimeryzacyjny ( $S_e$  – **Tab. 1 w P2**), stopień konwersji wiązań podwójnych ( $DC$  – **Rys. 8 w P2**), temperatura zeszklenia ( $T_{gp}$  – **Rys. 9 w P2**), kąt zwilżania ( $WCA$  – **Rys. 12 i Rys. 13 w P2**) wodochłonność ( $WS$  – **Rys. 10 w P2**) oraz wymywalność monomeru resztkowego w wodzie ( $SL$  – **Rys. 11 w P2**) kopolimerów zawierających QA-PEI NP.

	$S_e$ (%)		$DC$ (%)		$T_{gp}$ (°C)		$WCA$ (°)		$WS$ ( $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ )		$SL$ ( $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ )	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
0,5% QA-PEI NP	7,37	0,58	70,44	6,25	58,96	4,08	84,26	3,93	36,59	2,52	2,54	0,30
1% QA-PEI NP	8,13	0,72	70,34	5,49	57,12	2,78	85,63	4,10	34,63	2,63	4,05	0,33
2% QA-PEI NP	8,87	0,63	70,77	6,06	55,47	3,05	89,01	4,46	35,16	3,62	10,48	1,08
0% QA-PEI NP	7,37	0,70	68,08	6,27	54,19	3,31	81,08	5,89	31,50	3,78	2,17	0,32

Kopolimery zawierające QA-PEI NP charakteryzowały się nieznacznie wyższymi stopniami konwersji ( $DC$ ) niż kopolimer referencyjny, co miało wpływ na wartości eksperymentalnego skurczu polimeryzacyjnego ( $S_e$ ), który dla kopolimerów zawierających QA-PEI NP był wyższy niż dla kopolimeru referencyjnego. Dodatek QA-PEI NP nie wpłynął również negatywnie na temperaturę zeszklenia kopolimeru ( $T_{gp}$ ), której wartości były wyższe niż 55°C. Zapewnia to występowanie kopolimerów w stanie szklistym w warunkach temperaturowych jamy ustnej [56]. Wprowadzenie QA-PEI NP w strukturę kopolimeru nie wpłynęło również istotnie na hydrofilowość jego powierzchni. Zaobserwowano, co prawda niewielki wzrost hydrofobowości powierzchni wraz ze wzrostem zawartości QA-PEI NP, jednak otrzymane wartości kąta zwilżania ( $WCA$ ) były niższe niż 90°, co pozwoliło na sklasyfikowanie powierzchni otrzymanych materiałów jako hydrofilowe [57].

Wprowadzenie QA-PEI NP wpłynęło jednak na zachowanie kopolimeru w środowisku wodnym, co przejawiało się wzrostem wodochłonności ( $WS$ ) oraz wymywalności monomeru resztkowego w wodzie ( $SL$ ) kopolimerów zawierających QA-PEI NP, w porównaniu do kopolimeru referencyjnego. W przypadku  $WS$  wzrost ten był nieznaczny, i wszystkie z modyfikowanych kopolimerów miały  $WS$  niższą niż wartość 40  $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ , sprecyzowana w normie ISO 4049 [58]. W przypadku  $SL$ , obecność QA-PEI NP spowodowała znaczący wzrost jej wartości. Największy wzrost  $SL$  zaobserwowano dla kopolimeru zawierającego 2% wag. QA-PEI NP. Kopolimer ten był jedynym spośród badanych kopolimerów, który przekraczał wartość maksymalną sprecyzowaną dla materiałów stomatologicznych w normie ISO 4049, równą 7,5  $\mu\text{g}/\text{mm}^3$  [58].

Spośród badanych właściwości mechanicznych, wytrzymałość na zginanie (*FS*) wykazywała najwyższą wrażliwość na obecność QA-PEI NP. Wprowadzenie QA-PEI NP w masę badanego kopolimeru referencyjnego już w ilości 0,5% wag. spowodowało spadek wartości *FS* o 26%. Tendencję spadkową zaobserwowano również dla modułu sprężystości (*E*). Jednakże, skala obserwowanych zmian nie była tak znacząca jak w przypadku *FS*. Wprowadzenie QA-PEI NP w ilości 0,5% wag. spowodowało spadek wartości *E* jedynie o 0,5%. Zupełnie inną odpowiedź na obecność QA-PEI NP zaobserwowano dla twardości (*HB*), której wartości wzrosły wskutek wprowadzenia QA-PEI NP, o średnio 4,17%.

Tabela 2. Twardość (*HB* – Rys. 16 w P2), wytrzymałość na zginanie (*FS* – Rys. 15 w P2), oraz moduł sprężystości (*E* – Rys. 14 w P2) kopolimerów zawierających QA-PEI NP.

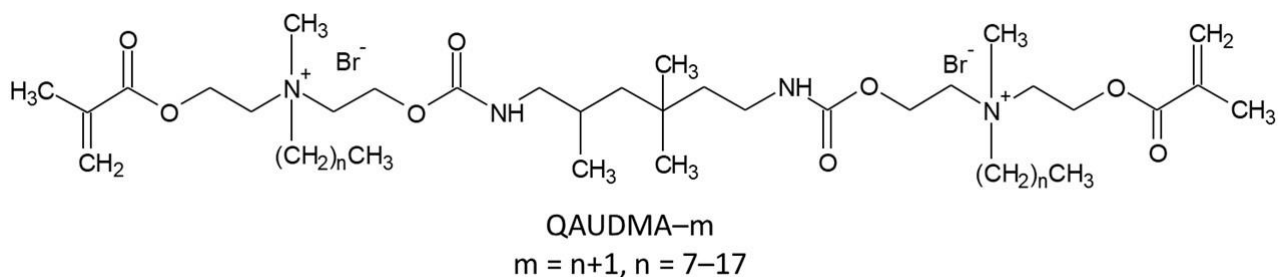
	<i>HB</i> (MPa)		<i>FS</i> (MPa)		<i>E</i> (MPa)	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
0,5% QA-PEI NP	111,81	2,31	63,09	3,69	3712,67	203,95
1% QA-PEI NP	110,94	4,08	52,94	6,90	3634,18	297,77
2% QA-PEI NP	109,10	3,94	36,76	5,87	3557,40	290,61
0% QA-PEI NP	106,19	5,14	85,18	7,91	3731,65	321,61

## 2. MODYFIKACJA CHEMICZNA KOPOLIMERÓW Z WYKORZYSTANIEM CZWARTORZĘDOWYCH AMONIOWYCH POCHODNYCH MONOMERU URETANOWO-DIMETAKRYLANOWEGO

Monomery zawierające czwartorzędowe grupy amoniowe (QAM) charakteryzują się dużą aktywnością antybakteryjną w stosunku do szczepów bakterii występujących w jamie ustnej. Analiza danych literaturowych, której dokonano przed rozpoczęciem prac laboratoryjnych, wykazała, że chemiczna modyfikacja spoiw dimetakrylanowych z wykorzystaniem QAM, umożliwia otrzymanie materiałów o znaczącej aktywności antybakteryjnej. Jednakże, często wraz z wprowadzeniem QAM do spoiwa pogorszą się jego właściwości fizykochemiczne oraz mechaniczne. Z tego względu, wciąż poszukuje się QAM o budowie chemicznej pozwalającej na otrzymanie spoiw o odpowiednich właściwościach fizykochemicznych, zadowalających parametrach mechanicznych, wysokiej aktywności antybakteryjnej, oraz niskiej cytotoxyczności.

Badania nad chemiczną modyfikacją spoiw dimetakrylanowych, prowadzone w ramach niniejszej pracy doktorskiej, opierały się na wykorzystaniu serii sześciu nowych czwartorzędowych amoniowych monomerów uretanowo-dimetakrylanowych (QAUDMA-m, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym) (Rysunek 2).

Ze względu na obecność w ich strukturze rdzenia pochodzącego od diizocyjanianu 2,4,4-trimetyloheksametyleny (TMDI) można sklasyfikować je jako pochodne monomeru uretanowo-dimetakrylanowego (UDMA). Poza rdzeniem pochodzącym od TMDI, monomery te posiadają dwa skrzydła zakończone ugrupowaniem metakrylanowym i zawierające czwartorzędową grupę amoniową podstawioną łańcuchem N-alkilowym o długości od 8 do 18 atomów węgla.



*Rysunek 2. Budowa chemiczna monomerów QAUDMA-m.*

## 2.1. Synteza i charakterystyka monomerów QAUDMA-m

Prace laboratoryjne nad chemiczną modyfikacją kopolimerów rozpoczęto od syntezy oraz charakterystyki właściwości fizykochemicznych serii sześciu monomerów QAUDMA-m oraz ich homopolimerów, co opisano w publikacji **P3**, patentach krajowych **K1-K5**, oraz zgłoszeniu patentowym **Z1**.

Monomery QAUDMA-m zostały otrzymane na drodze trój etapowej syntezy obejmującej:

- i) transestryfikację metakrylanu metylu przy użyciu N-metylodietanoloaminy prowadzącą do otrzymania metakrylanu N,N-(2-hydroksyetylo)metyloaminoetylu (HAMA),
- ii) N-alkilowanie HAMA przy użyciu bromków alkilowych o różnej długości łańcucha, prowadzące do otrzymania bromku [2-(metakryloiloxy)etylo]-2-hydroksyetylometyloalkiloamoniowego (QAHAMA-m, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym)
- iii) addycję grupy hydroksylowej QAHAMA-m do grup izocyjanianowych TMDI, prowadzącą do otrzymania monomerów QAUDMA-m.

Budowę chemiczną monomerów QAUDMA-m, oraz produktów pośrednich (HAMA, QAHAMA-m) potwierdzono metodami  $^1\text{H}$  NMR (HAMA – **Rys. 1** w **P3**, QAHAMA-m – **Rys. 3** w **P3**, QAUDMA-m – **Rys. 5** w **P3**),  $^{13}\text{C}$  NMR (HAMA – **Rys. 2** w **P3**, QAHAMA-m – **Rys. 4** w **P3**, QAUDMA-m – **Rys. 6** w **P3**) oraz FT IR (QAUDMA-m – **Rys. 7** w **P3**), a następnie poddano badaniom ich właściwości fizykochemicznych (Tabela 3).

Monomery QAUDMA-m były wysokolepkimi cieczami o słabym zabarwieniu. Tym samym spełniały one podstawowy warunek dotyczący monomerów do zastosowań w spoiwach SKMR, mówiący o konieczności występowania monomerów w stanie ciekłym. Współczynnik załamania światła (*RI*) monomerów mieścił się w zakresie od 1,46 do 1,55, przewidzianym dla monomerów do zastosowań w stomatologii, zapewniając tym samym odpowiednią przejrzystość spoiw opartych na monomerach QAUDMA-m [59]. Wysoka lepkość monomerów QAUDMA-m wyklucza jednak możliwość ich wykorzystania jako samodzielnych komponentów spoiw SKMR i narzuca konieczność ich stosowania w połączeniu z monomerami dimetakrylanowymi o niskiej lepkości tzw. rozcieńczalnikami reaktywnymi np. TEGDMA.

Tabela 3. Długość podstawnika N-alkilowego ( $C_m$ ), masa cząsteczkowa ( $MW$  – Tab. 1 w P3), stężenie wiązań podwójnych ( $x_{DB}$  – Tab. 1 w P3), stężenie wiązań uretanowych ( $x_{UB}$  – Tab. 1 w P3), współczynnik załamania światła ( $RI$  – Tab. 1 w P3), lepkość ( $\eta$  – Tab. 1 w P3), gęstość ( $d_m$  – Tab. 1 w P3) oraz temperatura zeszklenia ( $Tg_m$  – Tab. 1 i Rys. 9 w P3) monomerów QAUDMA-m.

	$C_m$	$MW$ (g/mol)	$x_{DB} = x_{UB}$ (mol/kg)	$RI^*$	$\eta$ (Pa·s) (50°C)		$d_m$ (g/cm <sup>3</sup> )		$Tg_m$ (°C)	
					średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
QAUDMA-8	C8	970	2,06	1,5161	$1,28 \times 10^3$	$0,28 \times 10^3$	1,199	0,010	-17,25	0,61
QAUDMA-10	C10	1026	1,95	1,5112	$1,39 \times 10^4$	$0,14 \times 10^4$	1,166	0,010	-16,38	0,71
QAUDMA-12	C12	1082	1,85	1,5080	$1,14 \times 10^4$	$0,13 \times 10^4$	1,129	0,010	-15,15	1,03
QAUDMA-14	C14	1138	1,76	1,5054	$3,18 \times 10^3$	$0,36 \times 10^3$	1,101	0,010	-22,39	1,71
QAUDMA-16	C16	1194	1,68	1,5005	$2,79 \times 10^3$	$0,39 \times 10^3$	1,085	0,018	-24,32	1,65
QAUDMA-18	C18	1250	1,60	1,5003	$3,33 \times 10^3$	$0,32 \times 10^3$	1,070	0,010	-31,01	0,92
Bis-GMA	-	512	3,90	1,5493	$1,14 \times 10^{3**}$ 8,36	$0,13 \times 10^3$ 0,2	1,150	0,010	-7,31	0,76
UDMA	-	470	4,25	1,4614	9,54**	0,02	1,096	0,010	-35,93	1,24
TEGDMA	-	286	6,99	1,4852	0,011***	-	1,070	0,020	-83,74	1,56

\* SD dla  $RI$  w każdym przypadku było równe 0,0001

\*\* zmierzone w 25°C

\*\*\* zaczerpnięto z cytowania [60]

Kolejno, monomery QAUDMA-m poddano procesowi homopolimeryzacji, a otrzymane homopolimery scharakteryzowano pod względem skurczu polimeryzacyjnego oraz stopnia konwersji wiązań podwójnych (Tabela 4).

Tabela 4. Teoretyczny ( $S_t$ ) i eksperymentalny ( $S_e$ ) skurcz polimeryzacyjny, stopień konwersji wiązań podwójnych wyznaczony przy pomocy analizy FT IR ( $DC_{IR}$ ) oraz DSC ( $DC_{DSC}$ ) homopolimerów QAUDMA-m (Tab.2 w P3).

	$S_t$ (%)	$S_e$ (%)		$DC_{IR}$ (%)		$DC_{DSC}$ (%)	
		średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
QAUDMA-8	5,56	1,24	0,07	60,39	1,41	61,36	3,90
QAUDMA-10	5,11	1,69	0,16	71,76	2,31	70,76	3,54
QAUDMA-12	4,69	2,25	0,22	73,35	2,49	71,64	4,90
QAUDMA-14	4,35	2,99	0,37	79,42	1,94	78,12	2,59
QAUDMA-16	4,09	1,99	0,10	74,79	2,03	74,27	2,95
QAUDMA-18	3,85	1,47	0,04	53,37	2,67	52,83	2,77
Bis-GMA	10,11	4,72	0,19	32,56	0,92	-*	-*
UDMA	10,65	2,33	0,26	78,92	1,33	-*	-*
TEGDMA	17,12	10,61	0,20	84,23	0,91	-*	-*

\* dla homopolimerów monomerów handlowych  $DC_{DSC}$  nie został wyznaczony

Monomery QAUDMA-m polimeryzowały do wysokich stopni konwersji ( $DC$ ). W porównaniu do monomerów referencyjnych, monomery QAUDMA-m polimeryzowały do  $DC$  wyższych niż Bis-GMA, ale niższych niż UDMA i TEGDMA. Zadowalający jest również fakt, że monomery QAUDMA-m charakteryzowały się niższym niż monomery handlowe skurczem polimeryzacyjnym, teoretycznym ( $S_t$ ) i eksperymentalnym ( $S_e$ ). Sugeruje to, że kopolimery dimetakrylanowe zawierające

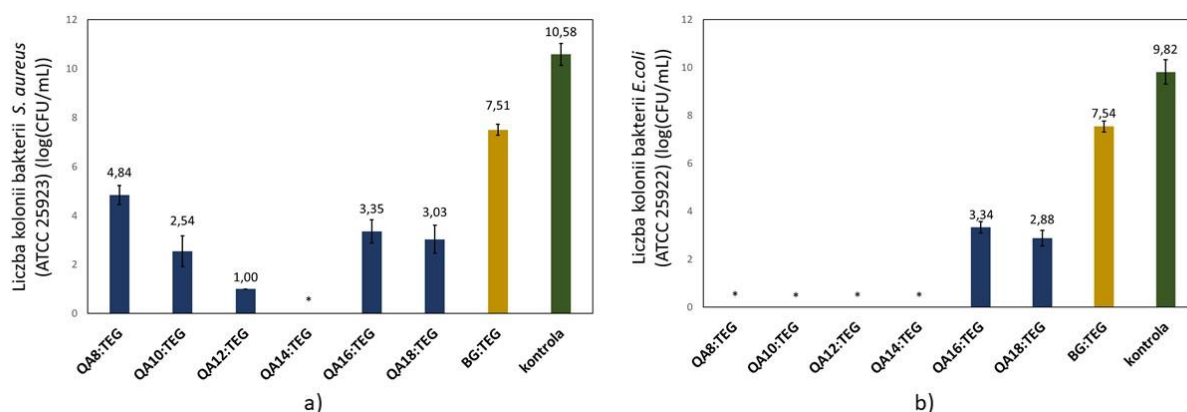
QAUDMA-m będą charakteryzowały się małymi nieszczelnościami brzeżnymi oraz stabilnością właściwości fizykochemicznych [61,62].

Zadowalające właściwości fizykochemiczne monomerów QAUDMA-m dały podstawę do dalszych badań, w których wykorzystano je jako modyfikatory chemiczne dwóch najczęściej wykorzystywanych spoiw SKMR.

## 2.2. Charakterystyka kopolimerów złożonych z 60% wag. QAUDMA-m i 40% wag. TEGDMA (QAm:TEG)

W pierwszej kolejności, modyfikacji poddano kopolimer złożony z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA (BG:TEG), w którym Bis-GMA został całkowicie zastąpiony monomerami QAUDMA-m. Otrzymaną w ten sposób serię sześciu nowych kopolimerów QAm:TEG (gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym QAUDMA-m) scharakteryzowano pod względem właściwości antybakteryjnych, fizykochemicznych, oraz mechanicznych, co opisano w publikacjach **P4** i **P5**.

W pierwszym kroku, przeprowadzono badania aktywności antybakteryjnej kopolimerów QAm:TEG w stosunku do bakterii *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli* (Rysunek 3, Tabela 5).



Rysunek 3. Liczba kolonii bakterii **a)** *S. aureus* (ATCC 25923), **b)** *E. coli* (ATCC 25922) na powierzchni kopolimerów QAm:TEG (Rys. 6 w P4).

\* nie zaobserwowano kolonii bakterii

Tabela 5. Strefa inhibicji wzrostu bakterii *S. aureus* (ATCC 25923) i *E. coli* (ATCC 25922) (Tab. 4 i Rys. 7 w P4) oraz aktywność bakteriobójcza (Rys. 8 w P4) kopolimerów QAm:TEG.

	strefa inhibicji wzrostu bakterii (mm)*				aktywność bakteriobójcza**	
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)		<i>E. coli</i> (ATCC 25922)		<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)
	średnia	SD	średnia	SD		
QA8:TEG	19	1	10	1	+	+
QA10:TEG	12	1	8	1	+	+
QA12:TEG	13	2	7	1	+	+
QA14:TEG	13	2	6	1	+	+
QA16:TEG	10	1	5	0	+	-
QA18:TEG	6	1	5	0	+	-
BG:TEG	6	1	5	0	-	-

\* wartość 5 mm odpowiada średnicy pola wyciętego w pożywce agarowej i jest jednoznaczna z brakiem występowania strefy inhibicji wzrostu bakterii

\*\* wyznaczona dla suspensji kopolimerów o stężeniu 25 mg/ml

W przypadku wszystkich kopolimerów QAm:TEG, zaobserwowano zmniejszoną ilość kolonii bakterii na powierzchni, w porównaniu do kopolimeru referencyjnego, przy czym na powierzchni kopolimeru QA14:TEG, nie zaobserwowano bakterii obu badanych szczepów.

Strefy inhibicji wzrostu bakterii *S. aureus* zaobserwowano dla wszystkich kopolimerów QAm:TEG, przy czym największą strefę inhibicji wzrostu bakterii zaobserwowano dla kopolimeru QA8:TEG, a najmniejszą dla kopolimeru QA18:TEG. W stosunku do bakterii *E. coli*, strefę inhibicji wzrostu bakterii zaobserwowano dla kopolimerów QAm:TEG o *Cm* mniejszym niż C16. Podobną tendencję zaobserwowano dla działania bakteriobójczego suspensji kopolimerów QAm:TEG. Suspensje wszystkich kopolimerów QAm:TEG wywierały działanie bakteriobójcze w stosunku do bakterii *S. aureus*, podczas gdy jedynie suspensje kopolimerów QAm:TEG o *Cm* mniejszym niż C16 wywierały działanie bakteriobójcze wobec bakterii *E. coli*.

Następnie ocenie poddano właściwości fizykochemiczne (Tabela 6) oraz mechaniczne (Tabela 7) kopolimerów QAm:TEG.

Tabela 6. Teoretyczny ( $S_t$  – Tab. 3 w P4) i eksperymentalny ( $S_e$  – Tab. 3 w P4) skurcz polimeryzacyjny, stopień konwersji wiązań podwójnych ( $DC$  – Tab. 3 w P4), temperatura zeszklenia ( $T_{gp}$  – Tab. 3 i Rys. 4 w P4), kąt zwilżania ( $WCA$  – Rys. 5 w P4), wodochłonność ( $WS$  – Rys. 3 w P5), oraz wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (Rys. 3 w P5) kopolimerów QAm:TEG.

	$S_t$ (%)	$S_e$ (%)		$DC$ (%)		$T_{gp}$ (°C)		$WCA$ (°)		$WS$ ( $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ )		$SL$ ( $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ )	
		średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
QA8:TEG	10,41	6,62	0,28	84,16	1,18	60,52	0,79	82,05	2,72	148,31	1,33	52,39	3,58
QA10:TEG	10,05	6,44	0,29	83,96	0,91	60,33	1,37	82,64	2,42	138,42	2,71	32,23	4,67
QA12:TEG	9,66	6,57	0,63	86,06	1,16	63,18	1,43	84,41	1,67	130,67	2,04	24,21	3,33
QA14:TEG	9,43	6,88	0,59	88,67	1,38	64,07	1,15	86,12	1,74	124,89	2,84	19,08	1,01
QA16:TEG	9,23	6,53	0,96	87,41	1,10	65,03	0,73	94,70	2,31	121,21	1,07	15,41	1,41
QA18:TEG	9,04	6,52	0,92	87,11	0,91	66,32	1,23	98,66	2,08	116,08	1,75	12,67	3,27
BG:TEG	12,89	8,38	0,57	64,83	1,57	61,66	0,58	87,85	2,30	27,20	1,36	3,92	0,71

Kopolimery QAm:TEG charakteryzowały się bardzo wysokimi stopniami konwersji ( $DC$ ), które w każdym przypadku przekraczały zakres wartości typowy dla spoiw SKMR [63]. Zadowalający jest również fakt, że kopolimery QAm:TEG miały niższy niż kopolimer referencyjny skurcz polimeryzacyjny ( $S_e$ ). Charakteryzowały się one również wartościami temperatury zeszklenia ( $T_{gp}$ ) wyższymi niż 60°C, co zapewnia stabilność właściwości fizykomechanicznych w warunkach panujących w jamie ustnej [56]. Większość z badanych powierzchni kopolimerów QAm:TEG miała charakter hydrofilowy. Zapewnia to ich dobrą adhezję do szkliwa oraz zwiększa powinowactwo z cząsteczkami napełniaczy nieorganicznych, które również wykazują charakter hydrofilowy [57]. Jedynie powierzchnie kopolimerów QA16:TEG i QA18:TEG miały charakter hydrofobowy. Zastąpienie monomeru Bis-GMA, monomerami QAUDMA-m negatywnie wpłynęło na zachowanie kopolimerów w środowisku wodnym. Zarówno w przypadku wodochłonności ( $WS$ ) jak i wymywalności monomeru resztkowego w wodzie ( $SL$ ) kopolimery QAm:TEG znacząco przewyższały wartości maksymalne sprecyzowane dla spoiw SKMR w normie ISO 4049 [58].

W przypadku właściwości mechanicznych, zastąpienie Bis-GMA monomerami QAUDMA-m spowodowało dwukrotny spadek twardości ( $HB$ ) i wytrzymałości na zginanie ( $FS$ ) oraz czterokrotny spadek modułu sprężystości ( $E$ ). Oznacza to, że zastosowanie kopolimerów QAm:TEG jako spoiw

SKMR nie umożliwiłoby uzyskania materiałów o odpowiednich właściwościach mechanicznych. Tym samym, takie materiały nie byłyby odporne na działanie sił wywieranych na wypełnienie w trakcie przeżuwania i gryzienia.

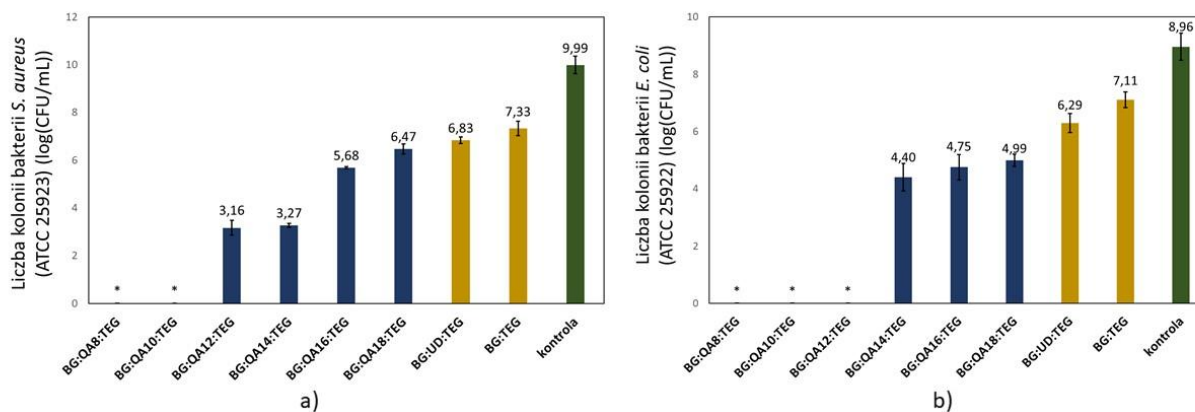
Tabela 7. Twardość (HB), wytrzymałość na zginanie (FS) oraz moduł sprężystości (E) kopolimerów QAm:TEG (Tab. 2 w P5).

	HB (MPa)		FS (MPa)		E (MPa)	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
QA8:TEG	51,41	4,32	21,59	0,66	679,04	36,20
QA10:TEG	51,17	6,93	37,37	2,27	851,58	47,41
QA12:TEG	50,87	4,08	34,46	2,18	848,86	24,69
QA14:TEG	41,60	3,63	28,38	1,38	772,34	31,08
QA16:TEG	41,21	2,27	20,13	1,62	753,46	31,79
QA18:TEG	42,17	1,08	21,75	1,90	459,41	34,42
BG:TEG	107,56	5,70	51,63	6,76	2800,87	78,85

### 2.3. Charakterystyka kopolimerów złożonych z 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. QAUDMA-m i 20% wag. TEGDMA (BG:QAm:TEG)

Kolejnej modyfikacji poddano kopolimer złożony z 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. UDMA, oraz 20% wag. TEGDMA (BG:UD:TEG). Kopolimer ten zmodyfikowałam poprzez całkowite zastąpienie monomeru UDMA monomerami QAUDMA-m. Modyfikacja ta miała na celu sprawdzenie czy zmniejszenie stężenia monomerów QAUDMA-m w kopolimerach o 20% wag. oraz obecność monomeru Bis-GMA pozwoli na otrzymanie kopolimerów o zadowalającej aktywności antybakteryjnej i zapewni kopolimerom odpowiednią charakterystykę fizykochemiczną. Otrzymaną w ten sposób serię sześciu nowych kopolimerów BG:QAm:TEG (gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym QAUDMA-m) scharakteryzowano pod względem właściwości antybakteryjnych, antygrzybiczych, fizykochemicznych, mechanicznych oraz cytotoksyczności, co opisano w publikacjach P6, P7 i P8.

W pierwszym kroku, ocenie poddano działanie antybakteryjne kopolimerów BG:QAm:TEG w stosunku do bakterii *S. aureus* i *E. coli* (Rysunek 4, Tabela 8).



Rysunek 4. Liczba kolonii bakterii a) *S. aureus* (ATCC 25923) oraz b) *E. coli* (ATCC 25922) na powierzchni kopolimerów BG:QAm:TEG (Tab. 3 w P8).

\* nie zaobserwowano kolonii bakterii



W przypadku wszystkich kopolimerów BG:QAm:TEG, zaobserwowano redukcję ilości kolonii bakterii na powierzchni, w porównaniu do kopolimerów referencyjnych BG:TEG i BG:UD:TEG, przy czym na powierzchni kopolimerów BG:QA8:TEG i BG:QA10:TEG, nie zaobserwowano bakterii obu badanych szczepów.

Tabela 8. Strefa inhibicji wzrostu bakterii *S. aureus* (ATCC 25923) oraz *E. coli* (ATCC 25922) (Tab. 3 w P8) oraz aktywność bakteriobójcza kopolimerów BG:QAm:TEG (Rys. 7b i Rys. 7c w P7).

	strefa inhibicji wzrostu bakterii (mm)*				aktywność bakteriobójcza**	
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)		<i>E. coli</i> (ATCC 25922)		<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)
	średnia	SD	średnia	SD		
BG:QA8:TEG	23	1	21	1	+	+
BG:QA10:TEG	20	1	20	1	+	+
BG:QA12:TEG	20	1	20	1	+	+
BG:QA14:TEG	18	1	16	1	+	+
BG:QA16:TEG	15	1	12	1	+	+
BG:QA18:TEG	10	1	5	0	+	+
BG:UD:TEG	5	0	5	0	-	-
BG:TEG	6	0	5	0	-***	-***

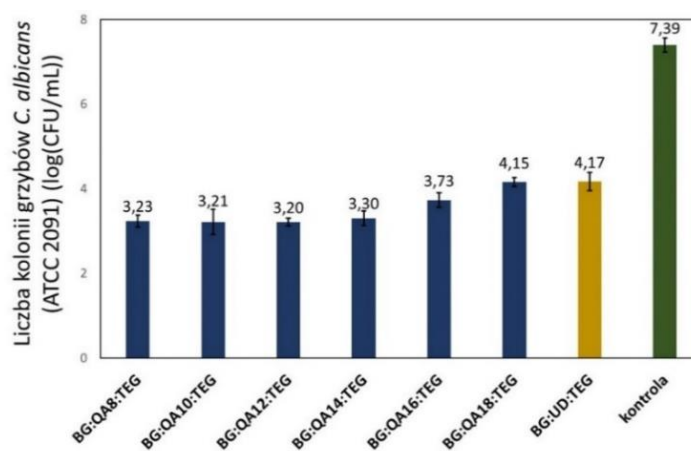
\*wartość 5 mm odpowiada średnicy pola wyciętego w pożywce agarowej i jest jednoznaczna z brakiem występowania strefy inhibicji wzrostu bakterii

\*\* wyznaczona dla suspensji kopolimerów o stężeniu 25 mg/ml

\*\*\* dla kopolimeru BG:TEG nie wyznaczono działania bakteriobójczego

Strefę inhibicji wzrostu bakterii *S. aureus* zaobserwowano dla wszystkich kopolimerów BG:QAm:TEG, przy czym największą strefę inhibicji wzrostu bakterii zaobserwowano dla kopolimeru BG:QA8:TEG, a najmniejszą dla kopolimeru BG:QA18:TEG. Strefę inhibicji wzrostu bakterii *E. coli*, zaobserwowano dla wszystkich kopolimerów BG:QAm:TEG, za wyjątkiem kopolimeru BG:QA18:TEG. Z kolei działanie bakteriobójcze zaobserwowano dla suspensji wszystkich kopolimerów BG:QAm:TEG, w stosunku do obu badanych szczepów bakterii.

Kopolimery BG:QAm:TEG wykazywały również działanie grzybobójcze w stosunku do grzybów *C. albicans* (Rysunek 5, Tabela 9).



Rysunek 5. Liczba kolonii grzybów *C. albicans* (ATCC 2091) na powierzchni kopolimerów BG:QAm:TEG (Rys. 5 w P7). Badania nie przeprowadzono dla kopolimeru BG:TEG.

Kopolimery BG:QAm:TEG, za wyjątkiem kopolimeru BG:QA18:TEG charakteryzowały się mniejszą ilością kolonii grzybów na powierzchni, w porównaniu do kopolimeru referencyjnego BG:UD:TEG. Największą i zarazem podobną redukcją liczby kolonii bakterii na powierzchni charakteryzowały się kopolimery o *Cm* mniejszym niż C16.

Tabela 9. Strefa inhibicji wzrostu grzybów *C. albicans* (ATCC 2091) (Rys. 6 w P7) oraz aktywność grzybobójcza (Rys. 7a w P7) kopolimerów BG:QAm:TEG.

	strefa inhibicji wzrostu grzybów (mm)*		aktywność grzybobójcza **
	średnia	SD	
BG:QA8:TEG	13	1	+
BG:QA10:TEG	11	1	+
BG:QA12:TEG	9	1	+
BG:QA14:TEG	7	1	+
BG:QA16:TEG	5	0	+
BG:QA18:TEG	5	0	+
BG:UD:TEG	5	0	-
BG:TEG	-***	-	-***

\* wartość 5 mm odpowiada średnicy okręgu wyciętego w pożywce agarowej i jest jednoznaczna z brakiem występowania strefy inhibicji wzrostu bakterii

\*\* wyznaczona dla suspensji kopolimerów o stężeniu 25 mg/ml

\*\*\* dla kopolimeru BG:TEG badania nie przeprowadzono

Strefę inhibicji wzrostu grzybów zaobserwowano dla kopolimerów BG:QAm:TEG o *Cm* mniejszym niż C16, przy czym największą strefę inhibicji wzrostu grzybów zaobserwowano dla kopolimeru BG:QA8:TEG, a najmniejszą dla kopolimeru BG:QA14:TEG. Z kolei działanie grzybobójcze zaobserwowano dla suspensji wszystkich kopolimerów BG:QAm:TEG.

Następnie ocenie poddano właściwości fizykochemiczne (Tabela 10) oraz mechaniczne (Tabela 11) kopolimerów BG:QAm:TEG.

Tabela 10. Teoretyczny ( $S_t$  – Tab. 2 w P6) i eksperymentalny ( $S_e$  – Tab. 2 w P6) skurcz polimerizacyjny, stopień konwersji wiązań podwójnych ( $DC$  – Tab. 2 w P8), temperatura zeszklenia ( $T_{g_p}$  – Rys. 3 w P6), kąt zwilżania ( $WCA$  – Rys. 4 w P6), wodochłonność ( $WS$  – Rys. 5 w P6) oraz wymywalność monomeru resztkowego w wodzie ( $SL$  – Rys. 5 w P6) kopolimerów BG:QAm:TEG.

	$S_t$ (%)	$S_e$ (%)		$DC$ (%)		$T_{g_p}$ (°C)		$WCA$ (°)		$WS$ (µg/mm <sup>3</sup> )		$SL$ (µg/mm <sup>3</sup> )	
		średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
BG:QA8:TEG	9,81	5,08	0,40	59,28	1,51	42,21	1,34	81,41	1,57	68,27	5,36	5,15	0,84
BG:QA10:TEG	9,60	5,48	0,37	60,14	1,97	45,81	1,17	84,68	2,36	48,42	2,90	5,18	0,77
BG:QA12:TEG	9,38	6,07	0,49	61,08	1,57	46,63	1,12	86,32	1,63	35,54	1,49	5,22	0,54
BG:QA14:TEG	9,18	6,14	0,41	63,18	1,72	47,83	1,08	85,52	1,40	34,43	2,23	5,58	0,41
BG:QA16:TEG	9,04	6,24	0,54	66,52	1,31	50,41	1,87	91,05	1,24	32,67	1,13	5,42	0,55
BG:QA18:TEG	8,90	6,40	0,48	68,37	1,97	50,81	0,95	99,53	1,62	25,94	4,00	5,54	0,46
BG:UD:TEG	12,90	8,35	0,23	68,21	0,94	55,90	1,91	80,76	1,99	11,71	1,09	1,12	0,42
BG:TEG	11,61	8,07	0,80	64,62	1,85	61,46	1,42	86,57	1,53	18,31	1,70	1,56	0,25

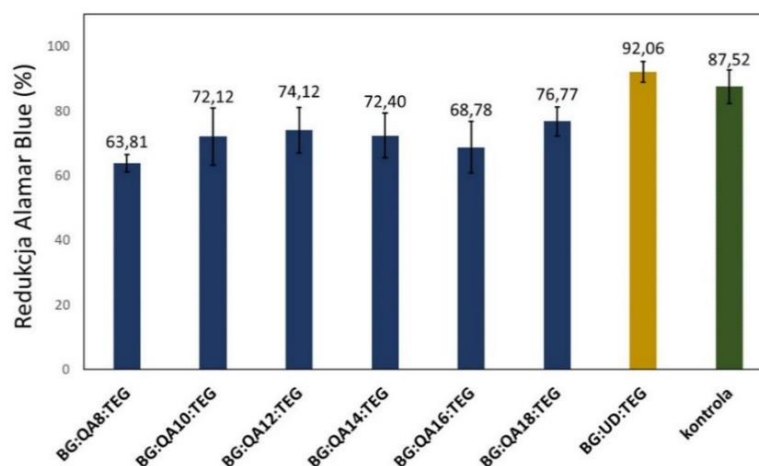
Kopolimery BG:QAm:TEG charakteryzowały się porównywalnym z kopolimerami referencyjnymi stopniem konwersji ( $DC$ ) oraz mniejszym skurczem polimeryzacyjnym ( $S_e$ ). Wartości ich temperatury zeszklenia ( $T_{gp}$ ) były wyższe niż  $40^\circ\text{C}$ , co jest wystarczające do zapewnienia ich występowania w stanie szklistym w warunkach termicznych jamy ustnej [56]. Podobnie jak dla kopolimerów QAm:TEG, powierzchnie kopolimerów BG:QAm:TEG miały charakter hydrofilowy, za wyjątkiem powierzchni kopolimerów BG:QAm:TEG o C16 i C18, które miały charakter hydrofobowy. Kopolimery BG:QAm:TEG charakteryzowała również odpowiednio niska wodochłonność ( $WS$ ) oraz wymywalność monomeru resztkowego w wodzie ( $SL$ ). Jedynie kopolimery BG:QAm:TEG o  $C_m$  równym C8 i C10 przekraczały znormalizowaną dla materiałów stomatologicznych wartość  $WS$  [58].

Wprowadzenie monomeru Bis-GMA oraz obniżenie zawartości monomerów QAUDMA-m istotnie poprawiło parametry mechaniczne kopolimerów. Ocenę tę przeprowadzono w odniesieniu do wartości otrzymanych dla dwóch kopolimerów referencyjnych: BG:TEG i BG:UD:TEG. Z punktu widzenia właściwości mechanicznych, kopolimery BG:QAm:TEG o  $C_m$  w zakresie od C8 do C12 mogłyby być stosowane jako zamienniki kopolimeru BG:TEG, ponieważ charakteryzowały się one wyższą twardością ( $HB$ ), wytrzymałością na zginanie ( $FS$ ) oraz modułem sprężystości ( $E$ ). W porównaniu do kopolimeru BG:UD:TEG, żaden z kopolimerów BG:QAm:TEG nie osiągnął w pełni tak samo dobrych parametrów mechanicznych. Spośród nich, kopolimer BG:QA8:TEG charakteryzował się wyższymi wartościami  $HB$  i  $E$ . Pomimo, że jego  $FS$  była najwyższa spośród badanych kopolimerów BG:QAm:TEG, wartość ta była wciąż mniejsza o około 20% w porównaniu do kopolimeru BG:UD:TEG.

Tabela 11. Twardość ( $HB$ ), wytrzymałość na zginanie ( $FS$ ) oraz moduł sprężystości ( $E$ ) kopolimerów BG:QAm:TEG (Tab. 2 w P8).

	$HB$ (MPa)		$FS$ (MPa)		$E$ (MPa)	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD
BG:QA8:TEG	153,91	5,56	74,47	4,67	3716,68	90,76
BG:QA10:TEG	128,21	8,08	65,25	3,63	3393,39	83,10
BG:QA12:TEG	126,96	3,98	60,01	3,75	2958,97	177,27
BG:QA14:TEG	113,63	5,25	55,58	3,02	2636,08	190,78
BG:QA16:TEG	98,13	3,04	54,75	3,48	2181,70	164,70
BG:QA18:TEG	83,84	2,85	50,81	4,96	1986,74	58,03
BG:UD:TEG	130,81	4,30	95,65	5,19	3701,30	102,99
BG:TEG	101,34	5,93	55,54	1,75	2810,34	248,29

Analiza cytotoksyczności kopolimerów BG:QAm:TEG (Rysunek 6) w stosunku do linii komórkowej mysich fibroblastów L929 pozwoliła na sklasyfikowanie kopolimerów BG:QAm:TEG jako nietoksycznych, ponieważ ich ekstrakty powodowały spadek przeżywalności komórek o mniej niż 30% w porównaniu do wartości kontrolnej [64].



Rysunek 6. Procent redukcji Alamar Blue odpowiadający przeżywalności komórek mysich fibroblastów L929 po 24 h inkubacji.

### III. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W ramach niniejszej rozprawy doktorskiej prowadzono badania nad modyfikacją fizyczną i chemiczną kopolimerów dimetakrylanowych, stosowanych jako spoiwa stomatologicznych kompozytowych materiałów rekonstrukcyjnych (SKMR), celem nadania im aktywności antybakteryjnej bez uszczerbku na właściwościach użytkowych. Modyfikacje te przeprowadzono z wykorzystaniem związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe.

Podsumowanie wyników tych prac przedstawiono schematycznie na Rysunku 7.

#### Modyfikacja fizyczna

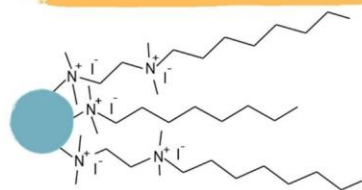
Modyfikację fizyczną kopolimerów przeprowadzono z wykorzystaniem bioaktywnych nanocząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP). W badaniach modyfikacji poddano kopolimer o składzie 60% wag. dimetakrylanu eteru diglicydylowego bisfenolu A (Bis-GMA) i 40% wag. dimetakrylanu glikolu trietylenowego (TEGDMA).

Analiza otrzymanych wyników wykazała że wprowadzenie QA-PEI NP w ilości 2% wag. wyklucza możliwość stosowania zmodyfikowanego kopolimeru jako spoiwo SKMR. Jest to związane z wartościami wytrzymałości na zginanie oraz wymywalności monomeru resztkowego, które znacząco odbiegały od tych dopuszczalnych dla materiałów stosowanych w stomatologii. Rozważając materiały zawierające 0,5 i 1% wag. QA-PEI zaobserwowano że charakteryzują się one odpowiednimi parametrami fizykochemicznymi (w tym niską wymywalnością monomeru resztkowego w wodzie) oraz zadowalającymi wartościami parametrów mechanicznych. Dodatkowo, biorąc pod uwagę dane literaturowe dotyczące właściwości antybakteryjnych materiałów dimetakrylanowych zmodyfikowanych tą samą ilością QA-PEI NP można zauważyć, że układ zawierający 1% wag. QA-PEI NP charakteryzuje się najbardziej optymalnym połączeniem właściwości fizykomechanicznych i mikrobiologicznych.

#### Modyfikacja chemiczna

Modyfikację chemiczną kopolimerów przeprowadzono z wykorzystaniem nowo otrzymanych monomerów dimetakrylanowych zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe (QAUDMA-m), będących pochodnymi monomeru uretanowo-dimetakrylanowego (UDMA). Ze względu na zadowalające właściwości fizykochemiczne monomerów QAUDMA-m oraz ich homopolimerów, wykorzystano je jako modyfikatory chemiczne dwóch najczęściej wykorzystywanych spoiw SKMR.

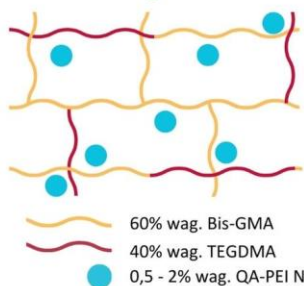
## MODYFIKACJA FIZYCZNA



ZWIĄZEK BIOAKTYWNY:  
nanocząstki czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP)

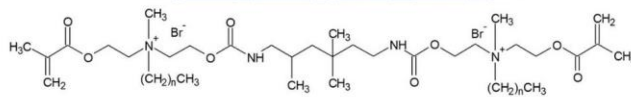
+ średni rozmiar 151 nm

MODYFIKACJA → zdyspergowanie w sieci polimerowej



- + nieznaczny wzrost stopnia konwersji
- + nieznaczny wzrost skurczu polimerizacyjnego
- + nieznaczny wzrost temperatury zeszklenia
- + zachowana wysoka twardość
- + zachowany wysoki moduł sprężystości
- wzrost wodochłonności
- podwyższona wymywalność monomeru resztkowego w wodzie
- spadek wytrzymałości na zginanie

## MODYFIKACJA CHEMICZNA



QAUDMA-m  
m = n+1, n = 7-17

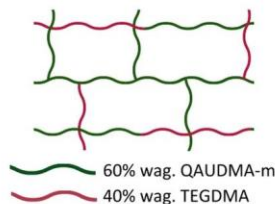
ZWIĄZKI BIOAKTYWNE:  
czwartorzędowe amoniowe pochodne monomeru uretanowo-dimetakrylanowego (QAUDMA-m)

- + forma żywicy
- + odpowiedni współczynnik załamania światła
- + wysoki stopień konwersji
- + niski skurcz polimerizacyjny

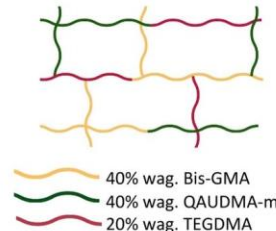
MODYFIKACJA

chemiczne wbudowanie w sieć polimerową poprzez kopolimeryzację

kopolimery QAm:TEG



kopolimery BG:QAm:TEG



- + wysoka aktywność antybakteryjna w stosunku do bakterii *S. aureus* i *E. coli*
- + wysoki stopień konwersji
- + niski skurcz polimerizacyjny
- + wysoka temperatura zeszklenia
- wysoka wodochłonność i wymywalność monomeru resztkowego w wodzie
- nieodpowiednie właściwości mechaniczne
- + wysoka aktywność antybakteryjna, w stosunku do bakterii *S. aureus* i *E. coli*, oraz antygrzybiczna, w stosunku do grzybów *C. albicans*
- + wysoki stopień konwersji
- + niski skurcz polimerizacyjny
- + wysoka temperatura zeszklenia
- + niska wodochłonność i wymywalność monomeru resztkowego w wodzie
- + odpowiednie właściwości mechaniczne
- + nietoksyczne dla komórek mysich fibroblastów

NAJLEPSZE UKŁADY

1% wag. QA-PEI NP

BG:QA12:TEG

Rysunek 7. Podsumowanie wyników badań prowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej.

Jako pierwszy, modyfikacji poddano kopolimer złożony z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA. Całkowite zastąpienie Bis-GMA, monomerami QAUDMA-m doprowadziło do otrzymania serii sześciu kopolimerów QAm:TEG.

Kopolimery QAm:TEG charakteryzowała wysoka aktywność antybakteryjna w stosunku do bakterii *S. aureus* i *E. coli*, która przejawiała się zmniejszoną liczbą bakterii na powierzchni kopolimerów, występowaniem strefy inhibicji wzrostu bakterii, oraz działaniem bakteriobójczym suspensji kopolimerów. Kopolimery QAm:TEG charakteryzował również wysoki stopień konwersji, niski skurcz polimerizacyjny, oraz wysoka temperatura zeszklenia. Jednakże, wykazywały one wodochłonność i wymywalność monomeru resztkowego w wodzie kilkukrotnie wyższą niż dozwolona dla spoiw SKMR, a także nieodpowiednie parametry mechaniczne. Sugeruje to, że skład chemiczny kopolimerów QAm:TEG jest nieodpowiedni do zastosowań w stomatologii.

Otrzymane wyniki badań dostarczyły również fundamentalnej wiedzy na temat zależności pomiędzy długością łańcucha N-alkilowego a badanymi parametrami. Zaobserwowano, że i) temperatura zeszklenia i kąt zwilżania rosły wraz ze wzrostem długości łańcucha N-alkilowego ( $C_m$ ), ii) wodochłonność, wymywalność monomeru resztkowego w wodzie, twardość, oraz średnica strefy inhibicji wzrostu bakterii malały wraz ze wzrostem  $C_m$ , iii) wytrzymałość na zginanie oraz moduł sprężystości początkowo rosły wraz ze wzrostem  $C_m$  do C10, a następnie malały, iv) liczba bakterii na powierzchni kopolimerów malała wraz ze wzrostem  $C_m$  do C14, a następnie rosła, v) jedynymi z pośród badanych parametrów, które nie wykazały zależności pomiędzy ich wartościami a  $C_m$  były skurcz polimeryzacyjny oraz stopień konwersji.

Badania nad kopolimerami QAm:TEG wykluczyły możliwość ich stosowania jako spoiwa SKMR. Ich wyniki ujawniły jednak, że monomery QAUDMA-m mogą być interesującym antybakteryjnym składnikiem spoiw SKMR, gdy zostaną zastosowane w mniejszym stężeniu. Z tego względu, kolejnej modyfikacji poddano kopolimer o składzie 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. UDMA, oraz 20% wag. TEGDMA (BG:UD:TEG), w którym UDMA całkowicie zastąpiono monomerami QAUDMA-m (BG:QAm:TEG).

Zmniejszenie stężenia monomerów QAUDMA-m w kopolimerach BG:QAm:TEG, nie wpłynęło negatywnie na właściwości antybakteryjne. Kopolimery BG:QAm:TEG charakteryzowała znacząca aktywność antybakteryjna w stosunku do bakterii *S. aureus* i *E. coli* jak również antygrzybiczna w stosunku do szczepu *C. albicans*. W obu przypadkach przejawiała się ona zmniejszoną liczbą kolonii mikroorganizmów na powierzchni kopolimerów, występowaniem stref inhibicji wzrostu mikroorganizmów, oraz działaniem biobójczym. Kopolimery BG:QAm:TEG charakteryzował również wysoki stopień konwersji wiązań podwójnych, niski skurcz polimeryzacyjny, wysoka temperatura zeszklenia, niska wodochłonność i wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (za wyjątkiem kopolimerów BG:QA8:TEG i BG:QA10:TEG), oraz odpowiednie właściwości mechaniczne. Dodatkowo, wszystkie z kopolimerów BG:QAm:TEG nie wywierały działania cytotoksycznego w stosunku do komórek mysich fibroblastów.

Dokładniejsza analiza wartości badanych parametrów, prowadzi do wniosku, że kopolimer BG:QA12:TEG wydaje się być najbardziej odpowiedni do zastosowań jako potencjalne spoiwo SKMR. Charakteryzował się on zadowalającymi właściwościami fizykochemicznym i mechanicznymi, wysoką aktywnością mikrobiologiczną oraz brakiem działania cytotoksycznego. Konieczne jest jednak przeprowadzenie bardziej zaawansowanych badań, które ostatecznie potwierdzą możliwość bezpiecznego stosowania wyłonionego kopolimeru jako spoiwo SKMR.

Przeprowadzone, w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej, badania wskazują, że wykorzystanie czwartorzędowych związków amoniowych do przeprowadzenia fizycznej oraz chemicznej modyfikacji kopolimerów dimetakrylanowych pozwala na nadanie im wysokiej aktywności mikrobiologicznej przy zachowaniu odpowiednich właściwości użytkowych. Poza wyłonieniem kopolimerów odpowiednich do zastosowań jako potencjalne spoiwa SKMR, wyniki prowadzonych badań mają znaczenie poznawcze i stanowią istotne uzupełnienie wiedzy na temat wpływu budowy chemicznej związków z czwartorzędowymi grupami amoniowymi na właściwości kopolimerów dimetakrylanowych zmodyfikowanych ich dodatkiem.

## IV. BIBLIOGRAFIA

1. Hayashi, M.; Haapasalo, M.; Imazato, S.; Lee, J. II; Momoi, Y.; Murakami, S.; Whelton, H.; Wilson, N. Dentistry in the 21st Century: Challenges of a Globalising World. *Int. Dent. J.* **2014**, *64*, 333–342.
2. James, S.L.; Abate, D.; Abate, K.H.; Abay, S.M.; Abbafati, C.; Abbasi, N.; Abbastabar, H.; Abd-Allah, F.; Abdela, J.; Abdelalim, A.; et al. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **2018**, *392*, 1789–1858.
3. Peres, M.A.; Macpherson, L.M.D.; Weyant, R.J.; Daly, B.; Venturelli, R.; Mathur, M.R.; Listl, S.; Celeste, R.K.; Guarnizo-Herreño, C.C.; Kearns, C.; et al. Oral Diseases: A Global Public Health Challenge. *Lancet* **2019**, *394*, 249–260.
4. Raport Światowej Organizacji Zdrowia. *Global Oral Health Status Report: Towards Universal Health Coverage for Oral Health by 2030*. Geneva: World Health Organization **2022**.
5. Holland, G.R. Dental Pain, Etiology, Pathogenesis and Management [w:] *Encyclopedia of Pain*, red. Schmidt, R.; Willis, W, Springer: Berlin, Niemcy, **2007**, s. 538–540.
6. Kaur, P.; Singh, S.; Mathur, A.; Makkar, D.K.; Aggarwal, V.P.; Batra, M.; Sharma, A.; Goyal, N. Impact of Dental Disorders and Its Influence on Self Esteem Levels among Adolescents. *J. Clin. Diagn. Res.* **2017**, *11*, ZC05-ZC08.
7. Kim, K.; Choi, S.; Chang, J.; Kim, S.M.; Kim, S.J.; Kim, R.J.; Cho, H.J.; Park, S.M. Severity of Dental Caries and Risk of Coronary Heart Disease in Middle-Aged Men and Women: A Population-Based Cohort Study of Korean Adults, 2002–2013. *Sci. Reports* **2019**, *9*, 10491.
8. Kiliç, F.E.; Almiş, H.; Bucak, I.H.; Turgut, M. Evaluation of the Relationship between Dental Caries and Urinary Tract Infections. *Zeynep Kamil Med. J.* **2022**, *53*, 146–150.
9. Lee, Y.H.; Myong, J.P. Relationship between Bone Mineral Density and Dental Caries in Koreans by Sex and Menopausal State. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 6917.
10. Tsai, K.Z.; Liu, P.Y.; Lin, Y.P.; Pao, S.I.; Tai, M.C.; Chen, J.T.; Lin, G.M. Dental Caries and Periodontitis and the Risk of Myopia in Young Adults: CHIEF Oral Health Study. *BMC Oral Health* **2022**, *22*, 384.
11. Cheng, L.; Zhang, L.; Yue, L.; Ling, J.; Fan, M.; Yang, D.; Huang, Z.; Niu, Y.; Liu, J.; Zhao, J.; et al. Expert Consensus on Dental Caries Management. *Int. J. Oral Sci.* **2022**, *14*, 17.
12. Szufnara, A.; Majewska-Beška, S.; Szczepańska, J. Treatment Methods of Deep Caries in Immature Permanent Teeth. *New Med.* **2020**, *2*, 76–82.
13. Zheng, L.W.; Wang, J.Y.; Yu, R.Q. Biomaterials in Dentistry [w:] *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, red. Narayan, R., Elsevier Inc.: Amsterdam, Holandia, **2019**, s. 278–288.
14. Aminoroaya, A.; Neisiany, R.E.; Khorasani, S.N.; Panahi, P.; Das, O.; Madry, H.; Cucchiari, M.; Ramakrishna, S. A Review of Dental Composites: Challenges, Chemistry Aspects, Filler Influences, and Future Insights. *Compos. Part B Eng.* **2021**, *216*, 108852.
15. Watts, D.C. Adhesives and Sealants [w:] *Biomaterials Science: An Introduction to Materials*, red. Ratner, B.; Hoffman, A.; Schoen, F.; Lemons, J., Elsevier Inc.: Amsterdam, Holandia, **2013**, s. 889–904.
16. Lin, G.S.S.; Abdul Ghani, N.R.N.; Ismail, N.H.; Singbal, K.P.; Yusuff, N.M.M. Polymerization Shrinkage and Degree of Conversion of New Zirconia-Reinforced Rice Husk Nanohybrid Composite. *Eur. J. Dent.* **2020**, *14*, 448–455.
17. Pratap, B.; Gupta, R.K.; Bhardwaj, B.; Nag, M. Resin Based Restorative Dental Materials: Characteristics and Future Perspectives. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* **2019**, *55*, 126–138.
18. Delaviz, Y.; Finer, Y.; Santerre, J.P. Biodegradation of Resin Composites and Adhesives by Oral Bacteria and Saliva: A Rationale for New Material Designs That Consider the Clinical Environment and Treatment Challenges. *Dent. Mater.* **2014**, *30*, 16–32.
19. Spencer, P.; Ye, Q.; Misra, A.; Goncalves, S.E.P.; Laurence, J.S. Proteins, Pathogens, and Failure at the Composite-Tooth Interface. *J. Dent. Res.* **2014**, *93*, 1243–1249.
20. Ali, S.; Sangi, L.; Kumar, N.; Kumar, B.; Khurshid, Z.; Zafar, M.S. Evaluating Antibacterial and Surface Mechanical Properties of Chitosan Modified Dental Resin Composites. *Technol. Heal. Care* **2020**, *28*, 165–173.
21. Bourbia, M.; Ma, D.; Cvitkovitch, D.G.; Santerre, J.P.; Finer, Y. Cariogenic Bacteria Degrade Dental Resin Composites and Adhesives. *J. Dent. Res.* **2013**, *92*, 989–994.

22. Kuper, N.K.; Van De Sande, F.H.; Opdam, N.J.M.; Bronkhorst, E.M.; De Soet, J.J.; Cenci, M.S.; Huysmans, M.C.D.J.N.M. Restoration Materials and Secondary Caries Using an in Vitro Biofilm Model. *J. Dent. Res.* **2015**, *94*, 62–68.
23. Zhang, N.; Melo, M.A.S.; Weir, M.D.; Reynolds, M.A.; Bai, Y.; Xu, H.H.K. Do Dental Resin Composites Accumulate More Oral Biofilms and Plaque than Amalgam and Glass Ionomer Materials? *Materials* **2016**, *9*, 888.
24. Hamama, H.H. Recent Advances in Posterior Resin Composite Restorations [w:] *Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry*, red. Abdullah, M.A.; Inamuddin,; Mohammad, A., Elsevier Inc.: Amsterdam, Holandia, **2018**, s. 319-336.
25. Pałka K, Janiczuk P, K.J. Polymerization Shrinkage of Resin Mixtures Used in Dental Composites. *Eng. Biomater.* **2020**, *154*, 16–21.
26. Irie, M.; Suzuki, K.; Watts, D.C. Marginal Gap Formation of Light-Activated Restorative Materials: Effects of Immediate Setting Shrinkage and Bond Strength. *Dent. Mater.* **2002**, *18*, 203–210.
27. Forssten, S.D.; Björklund, M.; Ouwehand, A.C. Streptococcus Mutans, Caries and Simulation Models. *Nutrients* **2010**, *2*, 290–298.
28. Halpin, R.M.; O'Connor, M.M.; McMahon, A.; Boughton, C.; O'Riordan, E.D.; O'Sullivan, M.; Brady, D.B. Role of Streptococcus Mutans in Human Dental Decay. *Eur. food Res. Technol.* **2008**, *227*, 353–380.
29. Sirajuddin, S.; Narasappa, K.N.; Gundapaneni, V.; Chungkham, S.; Walikar, A.S. Iatrogenic Damage to Periodontium by Restorative Treatment Procedures: An Overwiev. *Open. Dent. J.* **2015**, *9*, 217-222.
30. Sun, Q.; Zhang, L.; Bai, R.; Zhuang, Z.; Zhang, Y.; Yu, T.; Peng, L.; Xin, T.; Chen, S.; Han, B. Recent Progress in Antimicrobial Strategies for Resin-Based Restoratives. *Polymers* **2021**, *13*, 1590.
31. Cheng, L.; Weir, M.D.; Xu, H.H.K.; Antonucci, J.M.; Lin, N.J.; Lin-Gibson, S.; Xu, S.M.; Zhou, X. Effect of Amorphous Calcium Phosphate and Silver Nanocomposites on Dental Plaque Microcosm Biofilms. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* **2012**, *100*, 1378–1386.
32. Cheng, L.; Weir, M.D.; Xu, H.H.K.; Antonucci, J.M.; Kraigsley, A.M.; Lin, N.J.; Lin-Gibson, S.; Zhou, X. Antibacterial Amorphous Calcium Phosphate Nanocomposites with a Quaternary Ammonium Dimethacrylate and Silver Nanoparticles. *Dent. Mater.* **2012**, *28*, 561–572.
33. Durner, J.; Stojanovic, M.; Urcan, E.; Hickel, R.; Reichl, F.X. Influence of Silver Nano-Particles on Monomer Elution from Light-Cured Composites. *Dent. Mater.* **2011**, *27*, 631–636.
34. Corrêa, J.M.; Mori, M.; Sanches, H.L.; Cruz, A.D. Da; Poiate, E.; Poiate, I.A.V.P. Silver Nanoparticles in Dental Biomaterials. *Int. J. Biomater.* **2015**, *2015*, 485275.
35. Allaker, R.P.; Memarzadeh, K. Nanoparticles and the Control of Oral Infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2014**, *43*, 95–104.
36. Sokołowski, J.; Szynkowska, M.I.; Kleczewska, J.; Kowalski, Z.; Sobczak-Kupiec, A.; Pawlaczyk, A.; Sokołowski, K.; Łukomska-Szymańska, M. Evaluation of Resin Composites Modified with Nanogold and Nanosilver. *Acta Bioeng. Biomech.* **2014**, *16*, 51–61.
37. Dadkan, S.; Khakbiz, M.; Ghazanfari, L.; Chen, M.; Lee, K.B. Evaluation of Antibacterial and Mechanical Features of Dental Adhesives Containing Colloidal Gold Nanoparticles. *J. Mol. Liq.* **2022**, *365*, 119824.
38. Bapat, R.A.; Chaubal, T. V.; Dharmadhikari, S.; Abdulla, A.M.; Bapat, P.; Alexander, A.; Dubey, S.K.; Kesharwani, P. Recent Advances of Gold Nanoparticles as Biomaterial in Dentistry. *Int. J. Pharm.* **2020**, *586*, 119596.
39. Ferrando-Magraner, E.; Bellot-Arcís, C.; Paredes-Gallardo, V.; Almerich-Silla, J.M.; García-Sanz, V.; Fernández-Alonso, M.; Montiel-Company, J.M. Antibacterial Properties of Nanoparticles in Dental Restorative Materials. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med.* **2020**, *56*, 55.
40. Wang, Y.; Hua, H.; Li, W.; Wang, R.; Jiang, X.; Zhu, M. Strong Antibacterial Dental Resin Composites Containing Cellulose Nanocrystal/Zinc Oxide Nanohybrids. *J. Dent.* **2019**, *80*, 23–29.
41. Dias, H.B.; Bernardi, M.I.B.; Bauab, T.M.; Hernandez, A.C.; de Souza Rastelli, A.N. Titanium Dioxide and Modified Titanium Dioxide by Silver Nanoparticles as an Anti Biofilm Filler Content for Composite Resins. *Dent. Mater.* **2019**, *35*, e36–e46.
42. Esteban Florez, F.L.; Hiers, R.D.; Larson, P.; Johnson, M.; O'Rear, E.; Rondinone, A.J.; Khajotia, S.S. Antibacterial Dental Adhesive Resins Containing Nitrogen-Doped Titanium Dioxide Nanoparticles. *Mater. Sci. Eng. C* **2018**, *93*, 931–943.



43. Zhou, W.; Peng, X.; Zhou, X.; Weir, M.D.; Melo, M.A.S.; Tay, F.R.; Imazato, S.; Oates, T.W.; Cheng, L.; Xu, H.H.K. In Vitro Evaluation of Composite Containing DMAHDM and Calcium Phosphate Nanoparticles on Recurrent Caries Inhibition at Bovine Enamel-Restoration Margins. *Dent. Mater.* **2020**, *36*, 1343–1355.
44. Li, Y.; Hu, X.; Ruan, J.; Arola, D.D.; Ji, C.; Weir, M.D.; Oates, T.W.; Chang, X.; Zhang, K.; Xu, H.H.K. Bonding Durability, Antibacterial Activity and Biofilm PH of Novel Adhesive Containing Antibacterial Monomer and Nanoparticles of Amorphous Calcium Phosphate. *J. Dent.* **2019**, *81*, 91–101.
45. Zhang, R.; Jones, M.M.; Moussa, H.; Keskar, M.; Huo, N.; Zhang, Z.; Visser, M.B.; Sabatini, C.; Swihart, M.T.; Cheng, C. Polymer–Antibiotic Conjugates as Antibacterial Additives in Dental Resins. *Biomater. Sci.* **2018**, *7*, 287–295.
46. Colton, M.B.; Ehrlich, E. Bactericidal Effect Obtained by Addition of Antibiotics to Dental Cements and Direct Filling Resins. *J. Am. Dent. Assoc.* **1953**, *47*, 524–531.
47. Boaro, L.C.C.; Campos, L.M.; Varca, G.H.C.; dos Santos, T.M.R.; Marques, P.A.; Sugii, M.M.; Saldanha, N.R.; Cogo-Müller, K.; Brandt, W.C.; Braga, R.R.; et al. Antibacterial Resin-Based Composite Containing Chlorhexidine for Dental Applications. *Dent. Mater.* **2019**, *35*, 909–918.
48. Gilbert, P.; Moore, L.E. Cationic Antiseptics: Diversity of Action under a Common Epithet. *J. Appl. Microbiol.* **2005**, *99*, 703–715.
49. Zhang, J.F.; Wu, R.; Fan, Y.; Liao, S.; Wang, Y.; Wen, Z.T.; Xu, X. Antibacterial Dental Composites with Chlorhexidine and Mesoporous Silica. *J. Dent. Res.* **2014**, *93*, 1283–1289.
50. Ceci, M.; Viola, M.; Rattalino, D.; Beltrami, R.; Colombo, M.; Poggio, C. Discoloration of Different Esthetic Restorative Materials: A Spectrophotometric Evaluation. *Eur. J. Dent.* **2017**, *11*, 149–156.
51. Domb, A.J.; Weiss, E.I.; Beyth, N.; Farber, I.; Davidi, M.P. Antimicrobial Nanoparticulate Additives Forming Non-Leachable Sustained Antimicrobial Polymeric Compositions. Patent nr CA2594216A1, **2006**.
52. Beyth, N.; Yudovin-Farber, I.; Bahir, R.; Domb, A.J.; Weiss, E.I. Antibacterial Activity of Dental Composites Containing Quaternary Ammonium Polyethylenimine Nanoparticles against Streptococcus Mutans. *Biomaterials* **2006**, *27*, 3995–4002.
53. Makvandi, P.; Jamaledin, R.; Jabbari, M.; Nikfarjam, N.; Borzacchiello, A. Antibacterial Quaternary Ammonium Compounds in Dental Materials: A Systematic Review. *Dent. Mater.* **2018**, *34*, 851–867.
54. Ge, Y.; Wang, S.; Zhou, X.; Wang, H.; Xu, H.H.K.; Cheng, L. The Use of Quaternary Ammonium to Combat Dental Caries. *Materials* **2015**, *8*, 3532–3549.
55. Imazato, S.; Chen, J. hua; Ma, S.; Izutani, N.; Li, F. Antibacterial Resin Monomers Based on Quaternary Ammonium and Their Benefits in Restorative Dentistry. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* **2012**, *48*, 115–125.
56. Moraes, J.C.S.; Sostena, M.M.D.S.; Grandini, C.R. The Glass Transition Temperature in Dental Composites w Cuppoletti, J. (red.) *Metal, Ceramic and Polymeric Composites for Various Uses*. IntechOpen: Londyn, Wielka Brytania, **2011**.
57. Commentary, G. Definitions for Hydrophilicity, Hydrophobicity, and Superhydrophobicity: Getting the Basics Right. *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 686–688.
58. PN-EN ISO 4049:2019 - Stomatologia - Materiały polimerowe do odbudowy. Międzynarodowa Oragnizacja Normalizacyjna (ISO): Londyn, Wielka Brytania, **2019**.
59. Manappallil, J.J. Basic Dental Materials. Jaypee Brothers Medical Publishers: New Delhi, Indie, 2015.
60. Sideridou, I.; Tserki, V.; Papanastasiou, G. Effect of Chemical Structure on Degree of Conversion in Light-Cured Dimethacrylate-Based Dental Resins. *Biomaterials* **2002**, *23*, 1819–1829.
61. Al Sunbul, H.; Silikas, N.; Watts, D.C. Polymerization Shrinkage Kinetics and Shrinkage-Stress in Dental Resin-Composites. *Dent. Mater.* **2016**, *32*, 998–1006.
62. Abbasi, M.; Moradi, Z.; Mirzaei, M.; Kharazifard, M.J.; Rezaei, S.; Rezaei, S. Polymerization Shrinkage of Five Bulk-Fill Composite Resins in Comparison with a Conventional Composite Resin. *J. Dent.* **2018**, *15*, 365–374.
63. Alshali, R.Z.; Silikas, N.; Satterthwaite, J.D. Degree of Conversion of Bulk-Fill Compared to Conventional Resin-Composites at Two Time Intervals. *Dent. Mater.* **2013**, *29*, e213–e217.
64. PN-EN ISO 10993-5:2009. Biologiczna ocena wyrobów medycznych - część 5: Badania cytotoksyczności in vitro. Międzynarodowa Oragnizacja Normalizacyjna (ISO): Londyn, Wielka Brytania, **2009**.