



Politechnika
Śląska

WYDZIAŁ CHEMICZNY
KATEDRA FIZYKOCHEMII I TECHNOLOGII POLIMERÓW

mgr inż. Marta Chrószcz-Porębska

ROZPRAWA DOKTORSKA

**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

Podziękowania

Chciałabym podziękować tym wszystkim, bez których pomocy i wsparcia ta rozprawa doktorska nie mogłaby powstać.

*W sposób szczególny dziękuję **dr hab. inż. Izabeli Barszczewskiej-Rybarek, prof. PŚ**, promotorce mojej rozprawy doktorskiej za okazaną pomoc, cenne uwagi i sugestie, które wpłynęły na ostateczny kształt rozprawy doktorskiej oraz za zaangażowanie, życzliwość i ogromne wsparcie już od momentu, kiedy po raz pierwszy przekroczyłam próg laboratorium numer 11.*

*Słowa podziękowania kieruję również w stronę **dr hab. inż. Alicji Kazeł-Kęsik, prof. PŚ, dr Izabelli Ślęzak-Prochazki** oraz **dr hab. inż. Grzegorza Chładka, prof. PŚ** za życzliwość, okazaną pomoc w prowadzeniu badań i owocną współpracę.*

*Pragnę również podziękować **pracownikom i doktorantom Katedry Fizykochemii i Technologii Polimerów** za wszelką pomoc, dobre słowo i zawsze miłą atmosferę.*

*Osobne, równie ważne podziękowania należą się mojej najbliższej rodzinie, a w szczególności **mężowi Pawłowi** oraz **rodzicom Aleksandrze i Wojciechowi** za cierpliwość, wytrwałość oraz wiarę w moje możliwości nawet wtedy, kiedy sama w sobie wątpiłam.*

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	4
SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION.....	5
WYKAZ DOROBKU NAUKOWEGO BĘDĄCEGO PODSTAWĄ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ ..	6
WYKAZ SKRÓTÓW	8
CEL I ZAKRES PRACY	11
I. PRZEGLĄD LITERATURY.....	12
1. WPROWADZENIE.....	12
2. STOMATOLOGICZNE KOMPOZYTOWE MATERIAŁY REKONSTRUKCYJNE.....	13
3. CZWARTORZĘDOWE ZWIĄZKI AMONIOWE W KOMPOZYTACH STOMATOLOGICZNYCH.....	17
3.1. Nanocząstki czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP).....	18
3.1.1. Synteza i właściwości QA-PEI NP.....	18
3.1.2. Kompozyty stomatologiczne zmodyfikowane QA-PEI NP.....	20
3.2. Monomery metakrylanowe z czwartorzędowymi ugrupowaniami amoniowymi (QAM).....	22
3.2.1. Monometakrylany zawierające czwartorzędowe ugrupowania amoniowe (mono-QAM)	22
3.2.2. Dimetakrylany zawierające czwartorzędowe ugrupowania amoniowe (di-QAM)	24
II. OMÓWIENIE WYNIKÓW	28
1. MODYFIKACJA FIZYCZNA KOPOLIMERÓW Z WYKORZYSTANIEM NANOCZĄSTEK CZWARTORZĘDOWEJ AMONIOWEJ POCHODNEJ POLIETYLENOIMINY	28
1.1. Synteza QA-PEI NP	28
1.2. Charakterystyka kopolimerów złożonych z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA zmodyfikowanych QA-PEI NP	30
1.2.1. Właściwości fizykochemiczne.....	31
1.2.2. Właściwości mechaniczne	33
2. MODYFIKACJA CHEMICZNA KOPOLIMERÓW Z WYKORZYSTANIEM CZWARTORZĘDOWYCH AMONIOWYCH POCHODNYCH MONOMERU URETANOWO-DIMETAKRYLANOWEGO	34
2.1. Synteza i charakterystyka monomerów QAUDMA-m	34
2.2. Charakterystyka kopolimerów złożonych z 60% wag. QAUDMA-m i 40% wag. TEGDMA (QAm:TEG) ...	41
2.2.1. Aktywność antybakteryjna kopolimerów QAm:TEG.....	42
2.2.2. Właściwości fizykochemiczne kopolimerów QAm:TEG.....	44
2.2.3. Właściwości mechaniczne kopolimerów QAm:TEG	46
2.3. Charakterystyka kopolimerów złożonych z 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. QAUDMA-m i 20% wag. TEGDMA (BG:QAm:TEG).....	47
2.3.1. Aktywność antybakteryjna i antygrzybiczna kopolimerów BG:QAm:TEG.....	48
2.3.2. Właściwości fizykochemiczne kopolimerów BG:QAm:TEG	51
2.3.3. Właściwości mechaniczne kopolimerów BG:QAm:TEG.....	53
2.3.4. Cytotoksyczność kopolimerów BG:QAm:TEG	54
III. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	55
IV. BIBLIOGRAFIA.....	61
V. WYKAZ DOROBKU NAUKOWEGO	71

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

W ramach 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.

Modyfikacja fizyczna polegała na zdyspergowaniu 0,5, 1 i 2% wag. bioaktywnych nanocząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP) w kompozycji monomerów złożonej z 60% wag. dimetakrylanu eteru diglicydylowego bisfenolu A (Bis-GMA) i 40% wag. dimetakrylanu glikolu trietylenowego (TEGDMA) oraz następczej polimeryzacji. Badania te miały na celu uzupełnienie wiedzy na temat wpływu QA-PEI NP na właściwości fizykomechaniczne kopolimerów dimetakrylanowych wzbogaconych ich dodatkiem. Otrzymane kopolimery zawierające QA-PEI NP scharakteryzowano pod względem właściwości fizykochemicznych i mechanicznych. Badania wykazały, że charakteryzował je wysoki stopień konwersji (DC), niski skurcz polimeryzacyjny (S_e) oraz wysoka temperatura zeszklenia (Tg_p). Wprowadzenie QA-PEI NP w masę kopolimerów spowodowało jednak wzrost wodochłonności (WS) oraz wymywalności monomeru resztkowego w wodzie (SL), a także pogorszenie większości badanych właściwości mechanicznych. Wytrzymałość na zginanie oraz moduł sprężystości zmalały, natomiast twardość wzrosła.

Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane w badaniach właściwości fizykomechanicznych kopolimerów wzbogaconych w QA-PEI NP oraz dane literaturowe dotyczące aktywności antybakteryjnej materiałów dimetakrylanowych zmodyfikowanych tą samą ilością QA-PEI NP można zauważyć, że układ zawierający 1% wag. QA-PEI NP charakteryzuje się optymalnym połączeniem właściwości fizykomechanicznych i mikrobiologicznych.

Modyfikacja chemiczna polegała na kopolimeryzacji serii sześciu nowo otrzymanych monomerów uretanowo-dimetakrylanowych zawierających dwie czwartorzędowe grupy amoniowe (QAUDMA-m, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym) z dimetakrylanami stomatologicznymi. Przeprowadzona w ramach pracy charakterystyka właściwości fizykochemicznych nowych monomerów QAUDMA-m pokazała, że są one odpowiednie do stosowania jako składniki matryc SKMR. Stąd podjęto badania nad kopolimerami QAUDMA-m z dimetakrylanami stomatologicznymi. W pierwszej kolejności, modyfikacji poddano kopolimer złożony z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA, w którym Bis-GMA całkowicie zastąpiono monomerami QAUDMA-m. Otrzymał serię sześciu kopolimerów QAm:TEG (gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym QAUDMA-m) charakteryzowała wysoka aktywność antybakteryjna w stosunku do szczepów *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*, wysoki DC , niski S_e , oraz wysoka Tg_p . Jednakże, wartości ich WS i SL były kilkukrotnie wyższe niż wartość zalecana dla SKMR. Z kolei, wartości ich właściwości mechanicznych były niedostatecznie wysokie. Sugeruje to, że kopolimery QAm:TEG mają skład chemiczny nieodpowiedni do zastosowań w stomatologii, ale same monomery QAUDMA-m mogą być wysoce aktywnymi antybakteryjnymi składnikami kopolimerów dimetakrylanowych. Z tego względu, podjęto badania nad kopolimerami o zmniejszonym stężeniu QAUDMA-m. Modyfikacji poddano kopolimer o składzie 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. monomeru uretanowo-dimetakrylanowego (UDMA) oraz 20% wag. TEGDMA (BG:UD:TEG), w którym UDMA całkowicie zastąpiono monomerami QAUDMA-m (BG:QAm:TEG, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym QAUDMA-m). Kopolimery BG:QAm:TEG charakteryzowała wysoka aktywność antybakteryjna w stosunku do szczepów *S. aureus* i *E. coli*, wysoka aktywność antygrzybiczna w stosunku do szczepu *Candida albicans*, wysoki DC , niski S_e , wysoka Tg_p , niska WS i SL (za wyjątkiem kopolimerów BG:QA8:TEG i BG:QA10:TEG) oraz odpowiednie właściwości mechaniczne. Badania wykazały również, że kopolimery BG:QAm:TEG nie wywierały działania cytotoksycznego w stosunku do komórek mysich fibroblastów L929.

Analiza wszystkich z badanych właściwości prowadzi do wniosku, że kopolimer BG:QA12:TEG jest najbardziej odpowiedni do zastosowań jako potencjalne spoiwo SKMR. Charakteryzowały go zadowalające właściwości fizykomechaniczne, wysoka aktywność mikrobiologiczna oraz brak działania cytotoksycznego.

Badania przeprowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej wykazały, 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.

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION

The doctoral dissertation aimed to physically and chemically modify dimethacrylate copolymers, used as dental composite adhesives, to give them antibacterial activity without compromising their utility properties. These modifications were carried out using compounds containing quaternary ammonium groups.

The **physical modification** involved the dispersion of 0.5, 1, and 2 wt.% of bioactive quaternary ammonium polyethyleneimine nanoparticles (QA-PEI NP) in a 60 wt.% bisphenol A glycerolate dimethacrylate (Bis-GMA) and 40 wt.% triethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA) monomer compositions and their subsequent polymerization. The study aimed to supplement the knowledge about the influence of QA-PEI NP on the physical and mechanical properties of dimethacrylate copolymers enriched with them. The obtained copolymers containing QA-PEI NP were tested for physicochemical and mechanical properties. They were characterized by a high degree of conversion (DC), low polymerization shrinkage (S_e), and high glass transition temperature (T_{g_p}). However, the introduction of QA-PEI NP into the copolymer caused an increase in water sorption (WS) and water solubility (SL) and the deterioration of most of the tested mechanical properties. Flexural strength and modulus decreased while hardness increased.

Taking into account the results of the physicochemical testing of copolymers enriched with QA-PEI NP and the literature data on the antibacterial activity of dimethacrylate materials modified with the same amount of QA-PEI NP, it can be concluded that the system containing 1 wt.% QA-PEI NP revealed an optimal combination of physicochemical and biological properties.

The **chemical modification** involved the copolymerization of a series of six newly obtained urethane-dimethacrylate monomers containing two quaternary ammonium groups (QAUDMA- m , where m corresponds the number of carbon atoms in the N-alkyl substituent) with dental dimethacrylates. The characterization of the physicochemical properties of the QAUDMA- m monomers carried showed that they are suitable for use as components of dental composite adhesives. Therefore, they were subjected to copolymerization with dental dimethacrylates. First, a 60 wt.% Bis-GMA and 40 wt.% TEGDMA copolymer was modified by a total replacement of Bis-GMA with QAUDMA- m . The obtained series of six QAm:TEG (where m corresponds the number of carbon atoms in the N-alkyl substituent in QAUDMA- m) copolymers had high antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* strains, high DC , low S_e , and high T_{g_p} . However, their WS and SL values were several times higher than those recommended for dental composite adhesives. On the other hand, their mechanical properties were insufficient. It suggested that QAm:TEGs had a chemical composition unsuitable for dental applications, but QAUDMA- m monomers may be used as highly active antibacterial components of dimethacrylates copolymers. For this reason, studies on copolymers with a reduced concentration of QAUDMA- m were carried out. The copolymer of 40 wt.% Bis-GMA, 40 wt.% urethane-dimethacrylate (UDMA), and 20 wt.% TEGDMA (BG:UD:TEG) was modified by the total replacement of UDMA with QAUDMA- m (BG:QAm:TEG, where m corresponds the number of carbon atoms in the N-alkyl substituent in QAUDMA- m). BG:QAm:TEGs had high antibacterial activity against *S. aureus* and *E. coli* strains, high antifungal activity against *Candida albicans*, high DC , low S_e , high T_{g_p} , low WS and SL (except for BG:QA8:TEG and BG:QA10:TEG), and appropriate mechanical properties. The studies also showed that the BG:QAm:TEGs had no cytotoxic effect on the L929 mouse fibroblast cells.

The analysis of all tested properties showed that the BG:QA12: TEG copolymer can be recognized as the most suitable potential dental composite adhesive. It was characterized by satisfying physical and mechanical properties, high microbiological activity, and no cytotoxic effect.

The research carried out within the framework of the doctoral dissertation has shown that compounds containing quaternary ammonium groups can be utilized as physical and chemical modifiers of dimethacrylate copolymers to provide them with high microbiological activity while maintaining appropriate functional properties.

WYKAZ DOROBKU NAUKOWEGO BĘDĄCEGO PODSTAWĄ 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, IF₂₀₂₀: 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, IF₂₀₂₁: 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, IF₂₀₂₁: 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, IF₂₀₂₂: 6,208, punktacja MEiN: 140 pkt. (**P4**)
5. **Chrószcz-Porębska, 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, IF₂₀₂₂: 3,748, punktacja MEiN: 140 pkt. (**P5**)
6. **Chrószcz-Porębska, 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, IF₂₀₂₃: 6,208, punktacja MEiN: 140 pkt. (**P6**)
7. **Chrószcz-Porębska, 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, IF₂₀₂₃: 3,748, punktacja MEiN: 140 pkt. (**P7**)

8. **Chrószcz-Porębska, M.**; Kazeł-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, IF₂₀₂₃: 5,687, punktacja MEiN: 140 pkt. **(P8)**

* autor korespondencyjny

Wskaźnik 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 określające ich wkład w powstanie wyżej wymienionych publikacji, patentów krajowych i zgłoszenia patentowego znajdują się w załącznikach do 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-EMA	etoksylovana pochodna Bis-GMA
Bis-GMA	dimetakrylan eteru diglicydylowego bisfenolu A
BPA	bisfenol A
Cm	długość łańcucha N-alkilowego w QAUDMA-m, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym
CQ	kamforchinon
DBTDL	dilaurynian dibutylocyny
DC	stopień konwersji wiązań podwójnych (ang. <i>degree of conversion</i>)
DC _{DSC}	stopień konwersji wiązań podwójnych wyznaczony metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC)
DC _{IR}	stopień konwersji wiązań podwójnych wyznaczony metodą spektroskopii w podczerwieni FT IR
di-QAM	dimetakrylany zawierające czwartorzędowe ugrupowania amoniowe
d _m	gęstość monomeru (ang. <i>monomer density</i>)
DLS	analiza dynamicznego rozpraszania światła (ang. <i>dynamic light scattering</i>)
DMAEMA	metakrylan N,N-dimetyloaminoetylu
DMBB	bromek N,N-bis[2-(metakryloiloksy)etylo]-N,N,N,N-tetrametylo-N,N-butanodiolodiamoniowy
DMBH	bromek N,N-bis[2-(metakryloiloksy)etylo]-N,N,N,N-tetrametylo-N,N-heksanodiolodiamoniowy
d _p	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 P2 zastosowano skrót σ . W celu ujednolicenia, w niniejszej rozprawie doktorskiej zastosowano skrót FS.
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>)
HEMA	metakrylan 2-hydroksetylu
IMQ	uretano-dimetakrylany alifatyczne z jedną czwartorzędowną grupą amoniową
MAE-DB	bromek 2-metakryloiloksyloetylododecyloamoniowy

MAE-HB	bromek 2-metakryloiloalksyloetyloheksadecylometyloamoniowy
MDEA	N-metylodietanoloamina
MDPB	bromek 12-metakryloiloalksyldodecylodipirydyniowy
MMA	metakrylan metylu
mono-QAM	monometakrylany zawierające czwartorzędowe ugrupowania amoniowe
MW	masa cząsteczkowa (ang. <i>molecular weight</i>)
PEI	polietylenoimina
PEtOx	poli(2-etylo-2-oksazolina)
PTZ	fenotiazyna
QABGMA	czwartorzędowa amoniowa pochodna monomeru Bis-GMA
QAHAMA-m	bromek [2-(metakryloiloalksylo)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	czwartorzędowa amoniowa pochodna polietylenoiminy
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
Q-DMAEMA	monometakrylanowe czwartorzędowe amoniowe pochodne monomeru DMAEMA
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 _e	skurcz polimeryzacyjny wyznaczony eksperymentalnie (ang. <i>experimental polymerization shrinkage</i>). W publikacjach P2 i P3 zastosowano skrót S. W celu ujednolicenia, w niniejszej rozprawie doktorskiej zastosowano skrót S _e .
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>)
TCPS	polistyren do celów kultur komórkowych (ang. <i>tissue culture polystyrene</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

UDMQA	uretano-dimetakrylany cykloalifatyczne z jedną czwartorzędową grupą amoniową
UDMQA-12	monomer z grupy UDMQA zawierający 12 atomów węgla w podstawniku N-alkilowym
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 H NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jąder wodoru (ang. <i>proton nuclear magnetic resonance</i>)
¹³ 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 diglicydydowego 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, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym). Ich cząsteczki składały się z rdzenia pochodzącego od diizocyjanianu 2,4,4-trimetyloheksametylenu (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. PRZEGLĄD LITERATURY

1. WPROWADZENIE

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 zmaga 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 patogenzę 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.

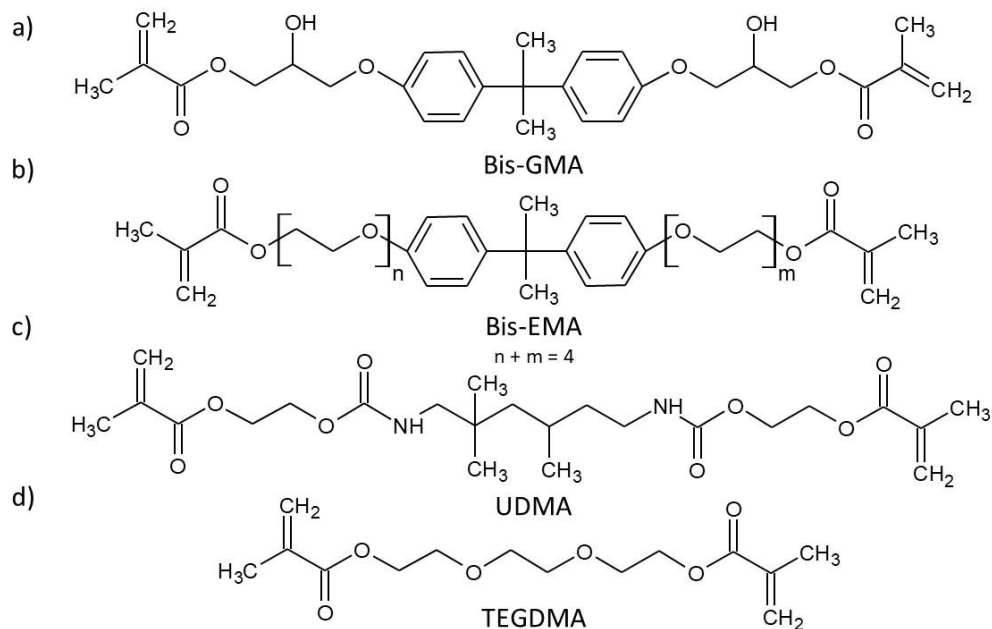
2. STOMATOLOGICZNE KOMPOZYTOWE MATERIAŁY REKONSTRUKCYJNE

Stomatologiczne kompozytowe materiały rekonstrukcyjne (SKMR) już od ponad 60 lat cieszą się dużą popularnością wśród materiałów stomatologicznych służących do odbudowy zębów [56,57].

Do ich dwóch głównych składników należą organiczne spoiwo polimerowe oraz cząstki nieorganiczne wypełniacza [14,57]. Wzbogaca się je dodatkiem środków sprzęgających [58], systemem inicjującym polimeryzację [14,57] oraz pigmentami [57] pozwalającymi na jak najlepsze dopasowanie koloru wypełnienia do koloru szkliwa.

Spoiwo stanowi od 20 do 30% materiału kompozytowego [59]. Jest to najczęściej mieszanina monomerów dimetakrylanowych zdolnych do kopolimeryzacji pod wpływem światła widzialnego [14,57]. Zdecydowana większość, bo ponad 86,2% spoiw kompozytów stomatologicznych zawiera monomery będące pochodnymi bisfenolu A (BPA), spośród których najczęściej stosowane są

dimetakrylan eteru diglicydylowego bisfenolu A (Bis-GMA, 74,7%) oraz jego etoksylogowana pochodna (Bis-EMA) (Rysunek 1). Duże zastosowanie ma również monomer uretanowo-dimetakrylanowy (UDMA) oraz dimetakrylan glikolu trietylenowego (TEGDMA) (Rysunek 1), które wchodzi w skład, odpowiednio 52,3 i 60,8% SKMR [60].



Rysunek 1. Budowa chemiczna monomerów dimetakrylanowych stosowanych w handlowych SKMR: **a)** Bis-GMA, **b)** Bis-EMA, **c)** UDMA, **d)** TEGDMA.

Główną funkcją spoiwa jest spajanie cząstek wypełniacza nieorganicznego oraz przenoszenie naprężeń mechanicznych do jego ziaren [61,62]. Dodatkowo spoiwo odpowiada za właściwości fizykochemiczne SKMR, w tym za jego zachowanie w środowisku wodnym [63–65]. Pomimo że samo spoiwo nie definiuje właściwości wytrzymałościowych materiału, odpowiada ono za ich stałość w trakcie całego czasu eksploatacji wypełnienia [14].

Dimetakrylan eteru diglicydylowego bisfenolu A (Bis-GMA), składający się z rdzenia pochodzącego od BPA oraz skrzydeł zakończonych ugrupowaniem metakrylanowym, został opracowany w 1962 roku przez R.J. Bowena i zrewolucjonizował dziedzinę odtwórczych materiałów stomatologicznych [56]. Bis-GMA charakteryzuje się bardzo dużą lepkością [66]. Wynika to z obecności dwóch grup hydroksylowych zdolnych do tworzenia wiązań wodorowych [67,68]. Grupy te powodują również, że polimery zawierające Bis-GMA mają wysoką wytrzymałość mechaniczną, dobrą adhezję do tkanek zęba [69] ale wysoką wodochłonność [70]. Kluczowym elementem budowy chemicznej Bis-GMA są pierścienie aromatyczne, które zapewniają wysoką sztywność oraz wysoką temperaturę zeszklenia polimerów Bis-GMA [68,71,72]. Wysoka sztywność cząsteczki monomeru oraz obecność wspomnianych wcześniej międzycząsteczkowych wiązań wodorowych skutkuje niskim stopniem konwersji w polimerach Bis-GMA. Z kolei, ekstremalnie wysoka lepkość monomeru Bis-GMA wyklucza możliwość jego stosowania jako samodzielnego składnika spoiwa SKMR ze względu na utrudnioną aplikację w miejscu wypełnienia oraz niedokładne wypełnienie ubytku [66,67]. Dyskusyjną kwestią wynikającą ze stosowania Bis-GMA jest również obecność w jego strukturze ugrupowań pochodzących od BPA. Ten związek oraz jego pochodne mogą

zakłócać równowagę hormonalną organizmu poprzez wiązanie z receptorami estrogenowymi, upośledzać funkcje rozrodcze u mężczyzn poprzez wiązanie z receptorami androgenowymi, zaburzać pracę wątroby i układu sercowo-naczyniowego oraz powodować zmiany w strukturze DNA [73–75].

Dalsze badania nad monomerami dimetakrylanowymi miały na celu otrzymanie materiału o lepszych właściwościach aplikacyjnych, wyższym stopniu usieciowania oraz niższej wodochłonności. Doprowadziły one do otrzymania etoksylowanej pochodnej monomeru Bis-GMA – żywicy Bis-EMA [57]. Ze względu na brak grup hydroksylowych Bis-EMA charakteryzuje się lepkością, ponad 1000-krotnie mniejszą niż lepkość Bis-GMA, a jego polimery wykazują mniejsze powinowactwo do wody [68,76,77]. Jednakże brak grup hydroksylowych przyczynia się do pogorszenia właściwości mechanicznych polimerów Bis-EMA w porównaniu z polimerami Bis GMA [78,79]. Niemniej jednak, ze względu na swoją niską lepkość, Bis-EMA często występuje w połączeniu z Bis-GMA, gdzie pełni funkcję tzw. rozcieńczalnika reaktywnego [17,25].

Jako alternatywę dla monomerów dimetakrylanowych będących pochodnymi BPA opracowano monomer uretanowo-dimetakrylanowy (UDMA). Ma on rdzeń pochodzący od diizocyjanianu 2,4,4-trimetyloheksametyleny (TMDI) oraz dwa skrzydła pochodzące od metakrylanu 2-hydroksyetylu (HEMA) [80]. Ugrupowania uretanowe obecne w cząsteczce UDMA zdolne są do tworzenia wiązań wodorowych [81]. Wiązania te są jednak słabsze niż te powstałe z udziałem grup hydroksylowych w Bis-GMA [68], przez co UDMA charakteryzuje się lepkością ponad 50-krotnie mniejszą niż Bis-GMA. Dodatkowo alifatyczna budowa chemiczna oraz wiązania uretanowe w UDMA powodują, że jego polimery charakteryzują się nieco niższym modułem sprężystości niż polimery Bis-GMA, ale wyższą wytrzymałością mechaniczną [65]. Z kolei, ze względu na brak grup hydroksylowych, polimery UDMA wykazują niższą wodochłonność niż polimery Bis-GMA [76]. Niska lepkość UDMA oraz wysoka elastyczność cząsteczki pozwalają na osiągnięcie wysokich wartości stopnia konwersji, co również przyczynia się do poprawy parametrów mechanicznych jego polimerów [82].

W skład praktycznie każdego spoiwa dimetakrylanowego opartego na Bis-GMA i UDMA wchodzi również rozcieńczalnik reaktywny [57]. Jego rolą jest obniżenie lepkości kompozycji monomerów w celu poprawy właściwości aplikacyjnych SKMR oraz zwiększenia ilości wypełniacza nieorganicznego, jaka może zostać do niego wprowadzona [14,83]. Najczęściej stosowanym rozcieńczalnikiem reaktywnym w praktyce stomatologicznej jest dimetakrylan glikolu trietylenowego (TEGDMA) [17]. Charakteryzuje się on lepkością ponad 80-krotnie mniejszą niż lepkość Bis-EMA. Wynika to z obecności wysokoelastycznych łańcuchów oligoeterowych oraz braku grup funkcyjnych zdolnych do tworzenia wiązań wodorowych w cząsteczce TEGDMA [76,84]. Jednakże stosowanie TEGDMA przyczynia się do zwiększenia skurczu polimeryzacyjnego spoiwa oraz do wzrostu jego wodochłonności [17,67]. Z tego względu zawartość TEGDMA w spoiwie powinna stanowić pewnego rodzaju kompromis, pomiędzy osiągnięciem odpowiednich właściwości aplikacyjnych przy zachowaniu odpowiednich parametrów fizykochemicznych i mechanicznych.

Zazwyczaj spoiwa SKMR są mieszaninami powyższych monomerów. Ich różnorodna budowa chemiczna oraz różne udziały wagowe w spoiwie zapewniają uzyskanie materiałów o właściwościach dedykowanych do konkretnych zastosowań [85–87].

Spoiwa te wzbogaca się dodatkiem układu inicjującego ich polimeryzację, zazwyczaj fotopolimeryzację. Najpopularniejszym systemem inicjującym fotopolimeryzację stosowanym w praktyce stomatologicznej jest kompozycja złożona z 0,4% wag. kamforchinonu (CQ) oraz 1% wag. metakrylanu N,N-dimetyloaminoetylu (DMAEMA) [88,89]. W układzie tym CQ stosowany jest jako fotoinicjator, a DMAEMA pełni funkcję koinicjatora, którego celem jest zwiększenie szybkości polimeryzacji [90]. Ponieważ CQ absorbuje promieniowanie w zakresie od 360 do 540 nm, do inicjowania procesu polimeryzacji wykorzystuje się lampy emitujące promieniowanie z zakresu światła widzialnego [91–93].

Kompozycje monomerów dimetakrylanowych polimeryzują z utworzeniem sieci polimerowych [72], w których strukturze występują chemiczne węzły sieci, powstałe przez polimeryzację ugrupowania metakrylanowego oraz fizyczne węzły sieci, tworzone przez wiązania wodorowe [94]. Z tego względu spoiwa oparte na dimetakrylanach cechują się bardzo dobrymi właściwościami mechanicznymi – wysoką twardością, wytrzymałością mechaniczną oraz modułem sprężystości [15–17]. Struktura dimetakrylanowych sieci polimerowych nie jest jednak homogeniczna. Jest to związane z akceleracją procesu polimeryzacji w jego początkowej fazie, która prowadzi do żelowania układu [94,95]. Wraz z postępem procesu polimeryzacji rośnie lepkość polimeryzującej masy, a tym samym maleje szybkość dyfuzji i propagacji rodników. Utrudnia to całkowitą konwersję grup metakrylanowych, wskutek czego od 25 do prawie 50% wiązań podwójnych mieszaniny pozostaje nieprzereagowana [65]. Działają one jak łańcuchy i grupy podwieszone rozluźniające strukturę sieci polimerowej, co prowadzi do pogorszenia właściwości mechanicznych utwardzonego spoiwa oraz zwiększa jego wodochłonność [94]. Część niecałkowicie spolimeryzowanej frakcji występuje w postaci tzw. monomeru resztkowego, który nie jest chemicznie związany z utwardzonym spoiwem i ulega wymywaniu z jego struktury w trakcie eksploatacji SKMR. Wywiera to negatywny wpływ na stabilność właściwości wytrzymałościowych materiału [96,97].

Drugim głównym składnikiem SKMR jest wypełniacz nieorganiczny, którego zawartość może wynosić od 70 do 80% całego materiału [59]. Do najczęściej stosowanych wypełniaczy nieorganicznych należą krzemionka, włókna szklane, hydroksyapatyt, różnego rodzaju tlenki: glinu, tytanu oraz cyrkonu [57]. Poza główną funkcją wypełniaczy nieorganicznych, jaką jest nadanie SKMR odpowiednich właściwości mechanicznych, dodatek wypełniaczy może przyczynić się do poprawy właściwości estetycznych i aplikacyjnych materiału [62]. W zależności od rodzaju, a także rozmiaru cząstek wykorzystanego wypełniacza można zmniejszyć wodochłonność [98], zredukować skurcz polimeryzacyjny [99], a także zwiększyć lub zmniejszyć transparentność wypełnienia [100].

Ze względu na rozmiar cząstek wypełniacza nieorganicznego, SKMR dzielą się na [62]:

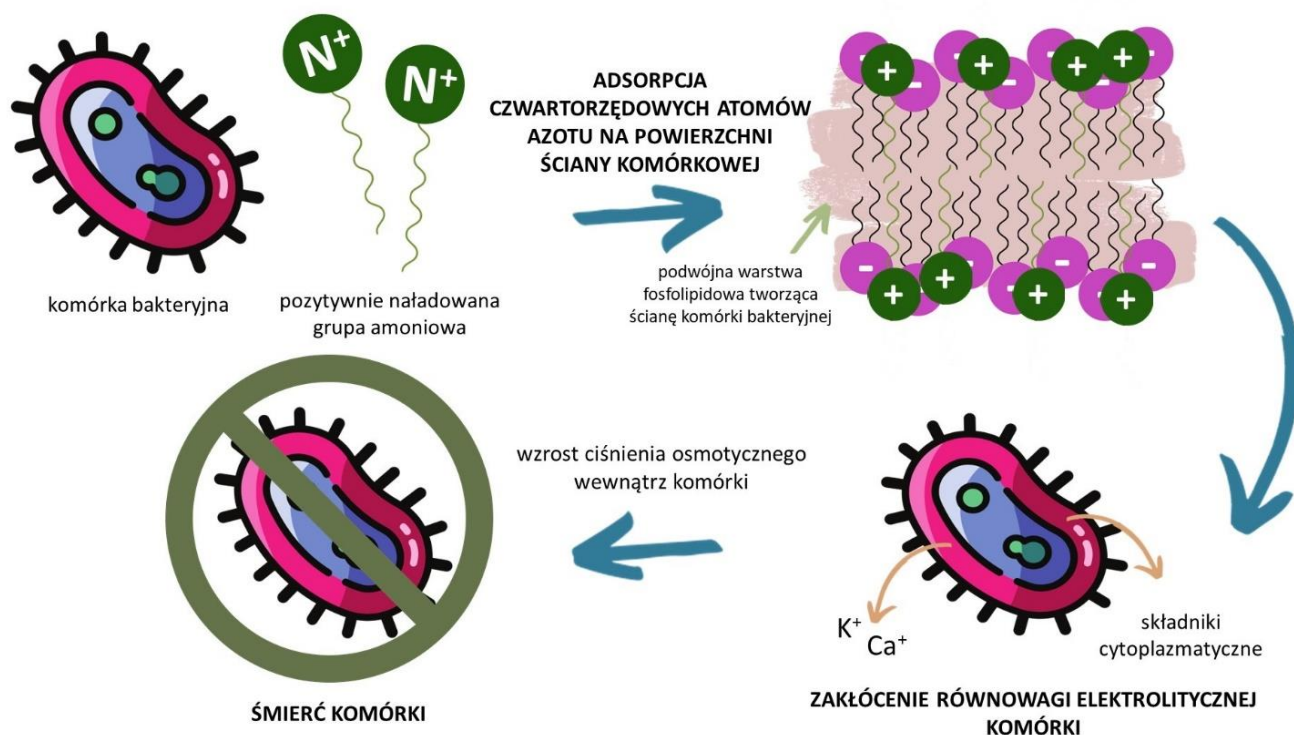
- i) kompozyty tradycyjne, zawierające makrocząstki wypełniacza o rozmiarach większych niż 1 μm ,
- ii) mikrokompozyty, zawierające mikrocząstki wypełniacza o średnim rozmiarze 0,04 μm ,
- iii) kompozyty hybrydowe, zawierające wypełniacze o rozmiarach cząstek w skali makro oraz mikro,
- iv) nanokompozyty, zawierające nanocząstki wypełniacza o rozmiarach od 5 do 100 nm lub ich aglomeraty o rozmiarach od 0,6 do 1,4 μm .

Ze względu na małe rozmiary cząstek wypełniacza nanokompozyty wykazują najlepsze parametry ze wszystkich rodzajów kompozytów. SKMR otrzymane z wykorzystaniem nanowypełniaczy charakteryzują się odpowiednią przejrzystością, wysoką jakością powierzchni, bardzo dobrą podatnością na polerowanie, a także bardzo dobrymi właściwościami mechanicznymi [62].

3. CZWARTORZĘDOWE ZWIĄZKI AMONIOWE W KOMPOZYTACH STOMATOLOGICZNYCH

Związki chemiczne, zawierające czwartorzędowe ugrupowania amoniowe są jedną z najbardziej obiecujących klas związków o właściwościach biobójczych. Okazały się one bardzo efektywne w ograniczaniu rozwoju bakterii oraz innych mikroorganizmów, takich jak grzyby. Wykorzystuje się to w wielu dziedzinach życia, takich jak medycyna (biomateriały) [101–103], przemysł opakowaniowy (folie do przechowywania żywności) [104,105], odkażanie powierzchni (powłoki o właściwościach antybakteryjnych) [101,106], czy kosmetologia (kosmetyki do higieny jamy ustnej) [107].

Szerokie spektrum aktywności biologicznej tych związków wynika z obecności w ich strukturze czwartorzędowych grup amoniowych, złożonych z obdarzonego ładunkiem dodatnim czwartorzędowego atomu azotu, przeciwjonu oraz długiego łańcucha alkilowego przyłączonego do atomu azotu [108,109].



Rysunek 2. Mechanizm działania antybakteryjnego związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe.

Mechanizm działania antybakteryjnego związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe opiera się na oddziaływaniu elektrostatycznym pomiędzy czwartorzędowymi atomami azotu a powierzchnią komórki bakteryjnej [48,110,111] obdarzonej ładunkiem ujemnym [112–114]. Po adsorpcji czwartorzędowych atomów azotu na powierzchni komórki, długie łańcuchy N-alkilowe

oddziałują z długimi łańcuchami fosfolipidów obecnymi w jej ścianie komórkowej, przenikają do jej wnętrza i destabilizują w ten sposób jej równowagę elektrolityczną. Prowadzi to do wzrostu ciśnienia osmotycznego we wnętrzu komórki, uszkodzenia jej ściany komórkowej i do wycieku substancji cytoplazmatycznych, kluczowych do prawidłowego funkcjonowania. Ciągły wzrost ciśnienia we wnętrzu komórki w konsekwencji prowadzi do jej rozpadu i śmierci (Rysunek 2) [54,115,116].

Związki zawierające czwartorzędowe grupy amoniowe znajdują się również w obszarze zainteresowań naukowców pracujących nad kompozytami stomatologicznymi o właściwościach antybakteryjnych. Badania z ich wykorzystaniem prowadzone są dwukierunkowo: w stronę fizycznej i chemicznej modyfikacji spoiw SKMR. Modyfikacja fizyczna polega na zdyspergowaniu nanocząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP) w spoiwie. Modyfikacja chemiczna polega na kopolimeryzacji monomerów metakrylanowych zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe (QAM) z monomerami tworzącymi spoiwo [53,54].

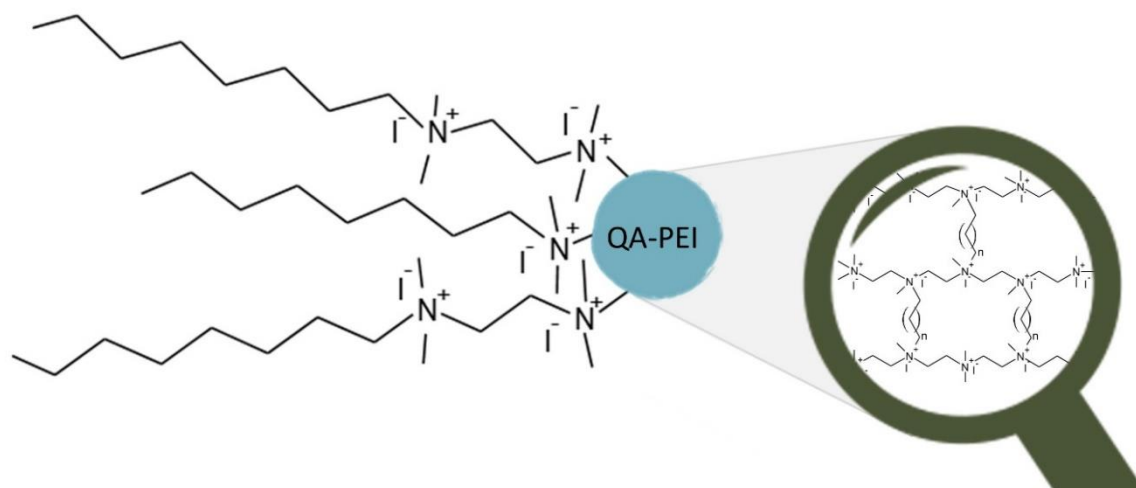
3.1. Nanocząstki czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy

Polietylenoimina (PEI), znana również pod nazwą poliazyrydyna, to polimer syntetyczny, którego jednostka powtarzalna zawiera drugorzędowe grupy aminowe [117]. Wysoka reaktywność chemiczna tych grup pozwala na modyfikację PEI celem otrzymania jej pochodnych o zróżnicowanych właściwościach [118].

Jedną z ciekawszych modyfikacji PEI jest otrzymanie jej czwartorzędowych amoniowych pochodnych (QA-PEI) [51]. Modyfikacja ta polega zastąpieniu drugorzędowych grup aminowych, obecnych w jednostce powtarzalnej PEI, czwartorzędnymi grupami amoniowymi obdarzonymi ładunkiem dodatnim. Ze względu na amfifilowy i polikationowy charakter jednostki powtarzalnej QA-PEI, składającej się z hydrofilowego czwartorzędowego atomu azotu, do którego przyłączony jest długi hydrofobowy łańcuch alkilowy, wykazują one wysoką aktywność antybakteryjną w stosunku do bakterii Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych [48,117]. Wykorzystuje się je również jako związki o działaniu antywirusowym w przypadku zapalenia wątroby typu B i C, czy ludzkiego wirusa niedoboru odporności HIV [119,120].

3.1.1. Synteza i właściwości QA-PEI NP

Duża aktywność antybakteryjna oraz antywirusowa QA-PEI skłoniła naukowców zajmujących się problemami współczesnej stomatologii do podjęcia badań z ich wykorzystaniem. Przeszkodą w stosowaniu liniowych form QA-PEI jest ich rozpuszczalność w wodzie. Problem ten wyeliminowano poprzez opracowanie usieciowanych nanocząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP) (Rysunek 3). Zostały one po raz pierwszy otrzymane w 2006 roku [51,52], a następnie poddane wielu modyfikacjom i zbadane pod kątem właściwości biologicznych [118,121–133].



Rysunek 3. Budowa chemiczna QA-PEI NP.

Zastosowanie QA-PEI NP do modyfikacji SKMR zakłada ich fizyczne rozproszenie w spoiwie. Zainteresowanie skierowane w kierunku QA-PEI NP przypisuje się ich unikalnym właściwościom, wynikającym z nanometrycznych rozmiarów, oraz wysokiej aktywności antybakteryjnej, wynikającej z polikationowego charakteru [134–137]. Połączenie ze sobą tych dwóch aspektów pozwala na otrzymanie materiałów o wysokiej aktywności antybakteryjnej przy bardzo niskim stężeniu QA-PEI NP, co nie byłoby możliwe do osiągnięcia przy użyciu związków o rozmiarach w skali makro oraz mikro.

QA-PEI NP otrzymuje się najczęściej na drodze trójetapowej metody N-alkilowania [51,52]. W pierwszym etapie prowadzi się sieciowanie PEI, które ma na celu otrzymanie nanocząstek PEI składających się z usieciowanego rdzenia, do którego wiązaniami kowalencyjnymi przyłączona jest duża liczba łańcuchów bocznych zakończonych pierwszorzędową grupą aminową [138]. Jako czynnik sieciujący najczęściej wykorzystuje się 1,5-dibromopentanol [118]. W kolejnym etapie, zwanym alkilowaniem, pierwszorzędowe grupy aminowe modyfikuje się poprzez przyłączenie do nich długich łańcuchów alkilowych. Jako czynniki N-alkilujące wykorzystuje się bromki alkilowe o różnej długości, z których najczęściej wykorzystuje się 1-bromooktanol [118,126,127]. W ostatnim etapie, grupy aminowe poddaje się procesowi czwartorzędowania z wykorzystaniem jodometanu celem przekształcenia ich w bioaktywne czwartorzędowe ugrupowania amoniowe [118].

Alternatywną metodą syntezy QA-PEI NP jest proces redukcyjnego aminowania. Od metody N-alkilowania różni się on: i) rodzajem czynnika sieciującego, którym jest aldehyd glutarowy, ii) rodzajem czynnika alkilującego, którym jest oktanol oraz iii) przebiegiem procesu alkilowania, gdzie poza tradycyjnym przyłączeniem łańcucha alkilowego do drugorzędowych grup aminowych wymagany jest również etap uwodornienia wiązań podwójnych powstałych na skutek reakcji oktanolu z drugorzędowymi grupami aminowymi biegnący z wykorzystaniem cyjanoborowodoru sodu [51,118].

Ponieważ metoda N-alkilowania jest prostszą, szybszą oraz bardziej ekonomiczną metodą syntezy QA-PEI NP jest ona zdecydowanie częściej stosowana [52,121–133] niż metoda redukcyjnego aminowania [118].

Właściwości QA-PEI NP zależą od ich budowy chemicznej, która jest projektowana na etapie syntezy poprzez zastosowanie odpowiednich związków w odpowiednich proporcjach. Właściwości

fizykochemiczne QA-PEI NP zależą od ich gęstości usieciowania. Zbyt duży udział czynnika sieciującego nadmiernie zwiększa sztywność i rozmiary nanocząstek oraz zmniejsza ilość grup amoniowych w ich strukturze [121]. Hydrofobowość QA-PEI NP determinowana jest na etapie N-alkilowania i zależy od długości łańcucha alkilowego przyłączonego do grupy aminowej zlokalizowanej na końcu łańcucha bocznego w nanocząstce, a także od stopnia N-alkilowania, czyli ilości grup aminowych podstawionych łańcuchem N-alkilowym [48,118,126,127,138]. Hydrofobowy charakter nanocząstek jest istotny z punktu widzenia właściwości antybakteryjnych, ponieważ reguluje on siłę oddziaływań pomiędzy nanocząstkami a fosfolipidami budującymi ścianę komórkową bakterii [48,115]. W przypadku QA-PEI NP zaobserwowano, że najlepszą aktywność antybakteryjną oferują nanocząstki otrzymane przy pomocy 1-bromooktanu, przy 100% stopniu N-alkilowania. Krótsze łańcuchy alkilowe charakteryzują się mniejszą zdolnością destabilizowania podwójnej warstwy fosfolipidowej komórki bakteryjnej, a dłuższe łańcuchy alkilowe mogą przesłaniać czwartorzędowe atomy azotu w QA-PEI NP, zmniejszając zdolność nanocząstek do adsorpcji na powierzchni komórek bakteryjnych [48,126–128]. Długość łańcucha N-alkilowego determinuje również rozmiar QA-PEI NP. Im dłuższy łańcuch N-alkilowy, tym większe rozmiary nanocząstek [118,121,127]. Z danych literaturowych wynika, że w zależności od parametrów syntezy rozmiar QA-PEI NP może mieścić się w zakresie od 10 do nawet 10000 nm [51]. Intensywność aktywności antybakteryjnej QA-PEI NP jest z kolei silnie związana z ilością czwartorzędowych grup amoniowych w strukturze nanocząstek, a więc z efektywnością procesu czwartorzędowania. Im więcej grup aminowych zostanie przekształconych w czwartorzędowe ugrupowania amoniowe, tym większą aktywnością antybakteryjną będą charakteryzowały się otrzymane QA-PEI NP [118,127,128].

3.1.2. Kompozyty stomatologiczne zmodyfikowane QA-PEI NP

Dane literaturowe dostarczają informacji na temat sześciu handlowych stomatologicznych materiałów kompozytowych, opartych na spoiwach metakrylanowych, które zmodyfikowano dodatkiem QA-PEI NP w ilości nieprzekraczającej 2% wag. (Tabela 1) [52,121,122,127,129–132]. Materiały te poddano badaniom właściwości antybakteryjnych, biokompatybilności, stopnia konwersji, hydrofobowości oraz właściwości mechanicznych, takich jak wytrzymałość na zginanie i moduł sprężystości.

W Tabeli 1 zestawiono informacje na temat składu chemicznego handlowych kompozytów stomatologicznych poddanych modyfikacji z wykorzystaniem QA-PEI NP.

W większości badanych kompozytów wprowadzenie QA-PEI NP w ilości 1% wag. pozwoliło na otrzymanie materiałów o wysokiej powierzchniowej aktywności antybakteryjnej przeciwko badanym szczepom bakterii: i) kompozyty Filtek Z250 (3MTM) i Single Bond (3MTM) przeciwko bakteriom *S. mutans* [52], ii) kompozyt Filtek Flow (3MTM) przeciwko bakteriom *S. mutans* [52,127,130], *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* i *Escherichia coli* [131], iii) kompozyt Q Core (BJM Laboratories Ltd.) przeciwko bakteriom *Actinomyces viscosus* i *S. mutans* [133], iv) kompozyt Filtek Supreme XT (3MTM) przeciwko bakteriom *E. faecalis* [121,129] oraz v) kompozyt Filtek Supreme XTE (3MTM) przeciwko bakteriom *E. faecalis*, *S. mutans*, *A. viscosus* i *Lactobacillus casei* [122].

Tabela 1. Skład chemiczny kompozytów stomatologicznych zmodyfikowanych dodatkiem QA-PEI NP.

Kompozyt stomatologiczny (nazwa, producent)	Skład chemiczny
Filtek™ Z250 (3M™)	spoiwo: Bis-GMA, UDMA, Bis-EMA wypełniacz nieorganiczny: tlenek cyrkonu, krzemionka [139]
Filtek Flow (3M™)	spoiwo: Bis-GMA, TEGDMA wypełniacz nieorganiczny: tlenek cyrkonu, krzemionka [52]
Single Bond (3M™)	spoiwo: żywice dimetakrylanowe, HEMA wypełniacz nieorganiczny: brak danych [140]
Q Core (BJM Laboratories Ltd.)	spoiwo: Bis-GMA, TEGDMA, HEMA wypełniacz nieorganiczny: glinoborokrzmianowy, uwalniający fluor, krzemionka, salinizowane szkło [141]
Filtek Supreme XT Flowable Restorative (3M™)	spoiwo: Bis-GMA, TEGDMA, Bis-EMA wypełniacz nieorganiczny: tlenek cyrkonu, krzemionka [142]
Filtek Supreme XTE Flowable Restorative (3M™)	spoiwo: Bis-GMA, TEGDMA, Bis-EMA wypełniacz nieorganiczny: tlenek cyrkonu, krzemionka, wypełniacz fluorkowy [143]

Dwa spośród wymienionych kompozytów stomatologicznych zmodyfikowanych dodatkiem QA-PEI NP: Filtek Z250 (3M™) oraz Filtek Flow (3M™) poddano również badaniom biokompatybilności w stosunku do linii komórkowej makrofagów [131] oraz nowotworu pęcherza mysiego [130]. W przypadku obu linii komórkowych nie obserwowano działania cytotoksycznego, spowodowanego wprowadzeniem QA-PEI NP w strukturę badanych materiałów. Kompozyt Filtek Flow (3M™) poddano również wstępnym badaniom *in vivo*. W badaniach materiału zawierającego 2% wag. QA-PEI NP zaobserwowano występowanie stanów zapalnych w tkankach szczurzych [130]. Z kolei w kolejnym badaniu *in vivo* przeprowadzonym z użyciem kompozytu Filtek Flow (3M™) wzbogaconego dodatkiem 1% wag. QA-PEI NP wykazano, że jest on bezpieczny dla tkanek ludzkich. Próbkę materiału zmodyfikowaną i niezmodyfikowaną dodatkiem QA-PEI NP były noszone przez dziesięciu wolontariuszy przez cztery godziny. Wyniki otrzymane po tym czasie ujawniły, że kompozyt zawierający 1% wag. QA-PEI NP jest bezpieczny do stosowania doustnego, ponieważ nie zaobserwowano występowania stanów zapalnych ani pojawienia się reakcji alergicznej [132].

Pomimo iż właściwości antybakteryjne oraz biokompatybilność kompozytów stomatologicznych zmodyfikowanych QA-PEI NP zostały bardzo szeroko zbadane, ich właściwości fizykochemiczne oraz mechaniczne rzadko stanowiły przedmiot badań. Spośród dziewięciu publikacji dotyczących kompozytów stomatologicznych zmodyfikowanych QA-PEI NP tematyka właściwości fizykochemicznych oraz mechanicznych została podjęta w sumarycznie czterech pracach, a badania przeprowadzono na zaledwie trzech materiałach: Filtek Z250 (3M™) [52], Filtek Flow (3M™) [127,130] oraz Filtek Supreme XTE (3M™) [122]. Na podstawie wyników tych badań można wnioskować, że wprowadzenie QA-PEI NP w strukturę materiału kompozytowego w ilości 1% wag. zwiększa hydrofobowość jego powierzchni [130], obniża wytrzymałość na zginanie, nie wywiera znaczącego wpływu na moduł sprężystości [52,127] oraz na stopień konwersji wiązań podwójnych [122].

Dane literaturowe na temat materiałów kompozytowych zmodyfikowanych QA-PEI NP pokazują duży potencjał fizycznej modyfikacji SKMR z wykorzystaniem wspomnianych nanocząstek celem nadania im intensywnej oraz długoterminowej aktywności antybakteryjnej. Jednakże, aby otrzymać

pełną charakterystykę materiałów zmodyfikowanych dodatkiem QA-PEI NP, należałoby przeprowadzić szersze badania. Istotną lukę badawczą w wiedzy na temat kompozytów stomatologicznych zmodyfikowanych QA-PEI NP stanowi brak informacji na temat właściwości i) mechanicznych, takich jak twardość, wytrzymałość mechaniczna, moduł sprężystości oraz ii) fizykochemicznych, takich jak temperatura zeszklenia, skurcz polimeryzacyjny czy wodochłonność.

Właściwości QA-PEI NP, ich synteza oraz wykorzystanie w wielu innych klasach materiałów stomatologicznych zostały szerzej opisane w artykule przeglądowym (P1).

3.2. Monomery metakrylanowe z czwartorzędowymi ugrupowaniami amoniowymi (QAM)

Zdyspergowanie cząstek związków o właściwościach antybakteryjnych w spoiwie SKMR jest najprostszą metodą ich modyfikacji [30,144]. Jednakże ich równomierne zdyspergowanie w spoiwie jest trudne do osiągnięcia ze względu na jego dużą lepkość. Wskutek tego często dochodzi do powstawania skupisk cząstek tzw. aglomeratów [145]. Zwiększa to niejednorodność utwardzonego spoiwa, co przyczynia się do pogorszenia właściwości mechanicznych oraz powoduje, że właściwości te nie są jednakowe w całej objętości materiału. Co więcej, zdyspergowane związki mogą wymywać się ze spoiwa polimerowego w trakcie eksploatacji wypełnienia. Prowadzi to do stopniowego spadku aktywności antybakteryjnej [30] oraz właściwości mechanicznych [49,146].

Alternatywną metodą otrzymania antybakteryjnych SKMR bazujących na związkach zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe jest wprowadzenie w strukturę spoiwa monomerów metakrylanowych zawierających czwartorzędowe ugrupowania amoniowe (QAM). Ponieważ związki te posiadają w swej strukturze ugrupowania metakrylanowe, mogą one zostać trwale wbudowane w sieci polimerowe utwardzonych SKMR poprzez kopolimeryzację z monomerami metakrylanowymi obecnymi w ich spoiwach [147–149].

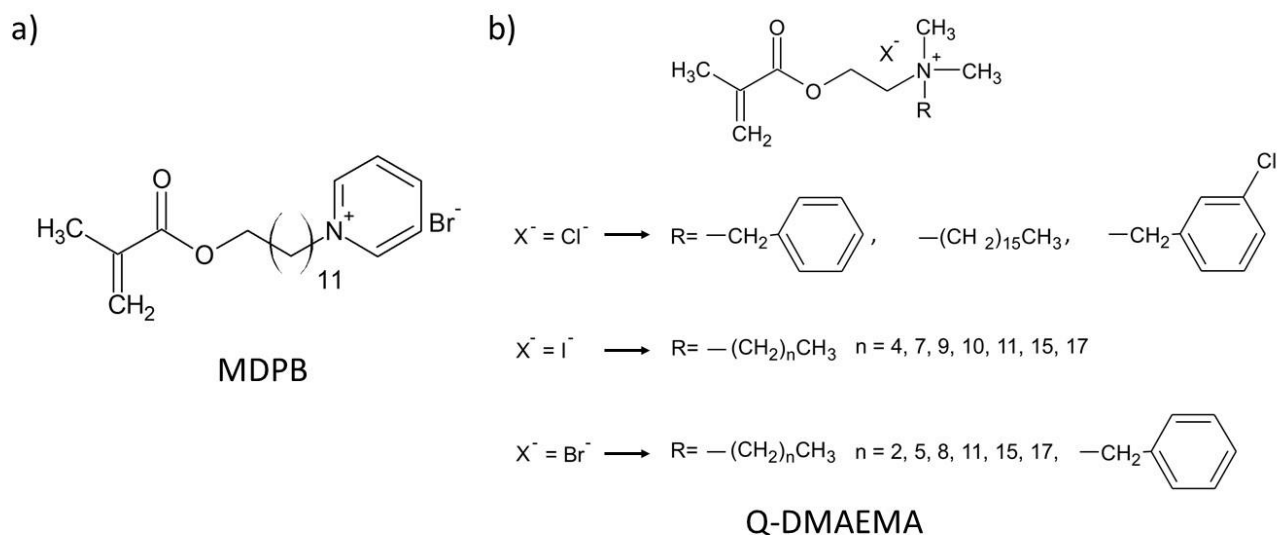
3.2.1. Monometakrylany zawierające czwartorzędowe ugrupowania amoniowe (mono-QAM)

Rozwój QAM zapoczątkowało opracowanie monomerów zawierających jedną grupę metakrylanową (mono-QAM). Wśród nich jako pierwszy, w 1994 roku, otrzymany został bromek 12-metakryloiloksydodecylpirydyniowy (MDPB) (Rysunek 4a) [150]. Monomer ten charakteryzował się wysoką aktywnością antybakteryjną w stosunku do szerokiego spektrum bakterii występujących w jamie ustnej [150]. Z tego względu podjęto próby jego wprowadzenia w strukturę spoiw materiałów stomatologicznych. Materiały te, również charakteryzowały się wysoką aktywnością antybakteryjną w stosunku do bakterii rodzaju *Streptococcus* już przy bardzo niskim stężeniu monomeru równym 0,2% wag. [151,152].

Zadowalające rezultaty otrzymane dla monomeru MDPB, jak i materiałów stomatologicznych wzbogaconych jego dodatkiem doprowadziły do opracowania kolejnych mono-QAM. Wśród nich dużą grupę związków stanowią czwartorzędowe amoniowe pochodne metakrylanu N,N-dimetyloaminoetylu (Q-DMAEMA) [153–163]. Grupa ta liczy aż 17 monomerów, różniących się między sobą rodzajem przeciwjonu oraz długością łańcucha N-alkilowego przyłączonego do czwartorzędowego atomu azotu (Rysunek 4b). Podobnie jak w przypadku MDPB, Q-DMAEMA wprowadzono w strukturę spoiw materiałów stomatologicznych. Materiały stomatologiczne bazujące na monomerach Bis-GMA i TEGDMA wzbogacone dodatkiem Q-DMAEMA w ilości

nieprzekraczającej 10% wag. charakteryzowały się wysoką aktywnością antybakteryjną w stosunku do szczepów *S. mutans*, *S. aureus* oraz *E. coli* [159,161,162]. Jednocześnie zaobserwowano, że materiały te przy stężeniu Q-DMAEMA niższym niż 10% wag. charakteryzowały się mniejszą twardością i niższym modułem sprężystości w porównaniu z materiałem niezawierającym Q-DMAEMA [154,161], a także zdecydowanie wyższą wodochłonnością oraz wymywalnością monomeru resztkowego w wodzie [161].

Badania prowadzone z udziałem Q-DMAEMA dostarczyły fundamentalnej wiedzy na temat zależności pomiędzy ich budową chemiczną a aktywnością antybakteryjną. Szczególną uwagę zwrócono na rodzaj zastosowanego przeciwjonu oraz na długość podstawnika N-alkilowego. Prace te udowodniły, że aktywność antybakteryjna Q-DMAEMA nie jest ściśle związana z rodzajem zastosowanego przeciwjonu, ponieważ wszystkie z badanych monomerów wykazywały porównywalną aktywność antybakteryjną. Jedynie monomery zawierające przeciwjon bromkowy wykazywały niewiele wyższą aktywność antybakteryjną w porównaniu do Q-DMAEMA otrzymanych z wykorzystaniem pozostałych przeciwjonów (chlorkowego i jodkowego). Silną zależność zaobserwowano jednak pomiędzy długością podstawnika N-alkilowego Q-DMAEMA a właściwościami antybakteryjnymi. We wszystkich badanych przypadkach aktywność antybakteryjna rosła wraz ze wzrostem długości łańcucha N-alkilowego. Zależność ta była obserwowana dla długości łańcucha N-alkilowego w zakresie od 4 do 16 atomów węgla. Po przekroczeniu górnej wartości tego zakresu działanie antybakteryjne znacząco spadło [156,157,159,160,163].



Rysunek 4. Budowa chemiczna omawianych monomerów z grupy mono-QAM: **a)** monomer MDPB, **b)** grupa monomerów Q-DMAEMA.

Obserwowane pogorszenie parametrów mechanicznych materiałów zmodyfikowanych mono-QAM już przy stosunkowo niskiej zawartości tych monomerów wynika z obecności jednego ugrupowania metakrylanowego w ich cząsteczkach [105,164]. Poprzez obecność tylko jednej grupy metakrylanowej, prawdopodobieństwo wbudowania się mono-QAM w spoiwo dimetakrylanowe jest dużo mniejsze niż w przypadku monomerów dimetakrylanowych [165]. Zwiększa to ryzyko powstania większej ilości frakcji wymywalnej. Dodatkowo mono-QAM obniżają gęstość

usieciowania sieci polimerowej tworzącej spoiwo, ponieważ działają jak łańcuchy podwieszone. Rozluźniają one sieć polimerową, co poza pogorszeniem właściwości mechanicznych, przyczynia się również do wzrostu wodorochłonności oraz wymywalności monomeru resztkowego w wodzie.

W celu przezwyciężenia wad wynikających ze stosowania mono-QAM podjęto badania nad monomerami zawierającymi dwa ugrupowania metakrylanowe (di-QAM) [53]. Dzięki obecności w ich strukturze dwóch grup metakrylanowych nie zmniejszają one gęstości usieciowania utwardzonego spoiwa, przez co ich ilość, jaka może zostać wprowadzona w strukturę spoiwa, nie jest tak ograniczona, jak w przypadku mono-QAM [165]. Daje to nadzieję na otrzymanie materiału o zadowalającej aktywności antybakteryjnej bez uszczerbku na jego właściwościach mechanicznych.

3.2.2. Dimetakrylany zawierające czwartorzędowe ugrupowania amoniowe (di-QAM)

W literaturze opisano obszerną grupę monomerów di-QAM o zróżnicowanej budowie chemicznej (Rysunek 5). Należą do niej:

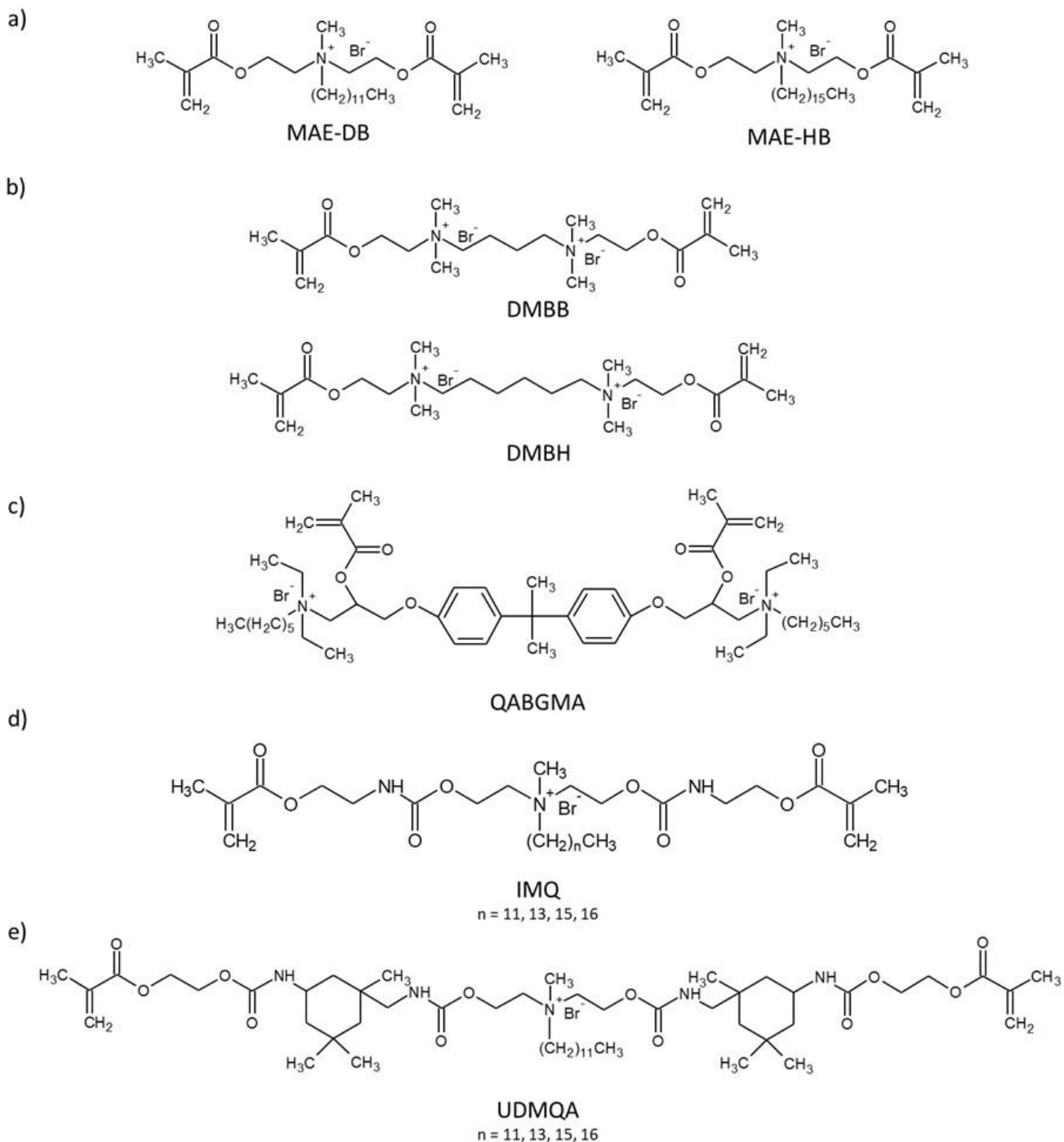
- i) pochodne DMAEMA zawierające jedną (monomery MAE-DB, MAE-HB [165,166]) oraz dwie (monomery DMBB, DMBH [167]) czwartorzędowe grupy amoniowe,
- ii) czwartorzędowa amoniowa pochodna monomeru Bis-GMA (QABGMA) [168],
- iii) uretano-dimetakrylany alifatyczne z jedną czwartorzędową grupą amoniową (IMQ) [169,170],
- iv) uretano-dimetakrylany cykloalifatyczne z jedną czwartorzędową grupą amoniową (UDMQA) [171,172].

Monomery MAE-DB (bromek 2-metakryloiloalksyloetylododecyloamoniowy) i MAE-HB (bromek 2-metakryloiloalksyloetyloheksadecyloamoniowy) zawierające, odpowiednio 12 i 16 atomów węgla w podstawniku N-alkilowym (Rysunek 5a) mają najprostszą budowę chemiczną spośród di-QAM. Charakteryzowały się one zadowalającymi właściwościami antybakteryjnymi wobec szerokiego spektrum bakterii, w tym *S. mutans*, *A. viscosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *S. aureus*, *Streptococcus sanguinis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* oraz *E. faecalis*. Ich aktywność antybakteryjna była porównywalna z aktywnością antybakteryjną chlorheksydyny, która jest obecnie stosowana w stomatologii jako fizycznie domieszkowany związek antybakteryjny [165]. W dalszych badaniach zaobserwowano również, że spoiwo o składzie 75% wag. Bis-GMA, 25% wag. TEGDMA wzbogacone dodatkiem 10% wag. monomeru MAE-HB wykazało wysoką aktywność antybakteryjną przeciwko bakteriom *S. mutans*, która utrzymywała się przez 180 dni, co świadczy o trwałym wbudowaniu monomeru w spoiwo [166].

Kolejnym przykładem związków z grupy di-QAM są monomery DMBB (bromek N,N-bis[2-(metakryloiloalksylo)etylo]-N,N,N,N-tetrametylo-N,N-butanodiyloamoniowy) i DMBH (bromek N,N-bis[2-(metakryloiloalksylo)etylo]-N,N,N,N-tetrametylo-N,N-heksanodiyloamoniowy), których czwartorzędowe grupy amoniowe podstawione są łańcuchami metylowymi (Rysunek 5b). Monomery te różnią się między sobą długością łańcuchów oligometylenowych występujących pomiędzy czwartorzędowymi grupami amoniowymi. W przypadku DMBB jest to łańcuch tetrametylenowy, a w przypadku DMBH heksametylenowy. Zauważono, że już przy stężeniu monomerów wynoszącym 1% wag. istotnie zwiększyła się aktywność antybakteryjna kleju kompozytowego Tetric N-Bond, opartego na monomerach Bis-GMA, UDMA oraz HEMA, wobec bakterii *S. mutans*. Jednocześnie zaobserwowano, że wprowadzenie DMBB i DMBH już przy tak niskim stężeniu

zwiększyło cytotoksyczność materiału handlowego w stosunku do komórek ludzkich fibroblastów [167].

Wyżej wymienione monomery mają nieskomplikowaną, w pełni alifatyczną budowę chemiczną. Nie są więc dedykowane do stosowania jako substytuty monomerów Bis-GMA czy UDMA o znacznie bardziej złożonej budowie chemicznej, w skład których wchodzi pierścień benzenowy czy grupy tworzące silne wiązania wodorowe.



Rysunek 5. Budowa chemiczna omawianych monomerów z grupy di-QAM: **a)** monomery MAE-DB i MAE-HB, **b)** monomery DMBB i DMBH, **c)** monomer QABGMA, **d)** monomery IMQ, **e)** monomery UDMQA.

Znanych jest tylko kilka przykładów di-QAM o bardziej zaawansowanych strukturach.

Jednym z nich jest czwartorzędowa amoniowa pochodna Bis-GMA – QABGMA, zawierająca dwie czwartorzędowe grupy amoniowe (Rysunek 5c). Jej wprowadzenie w ilości 5% wag. w strukturę spoiwa o składzie 50% wag. Bis-GMA, 50% wag. TEGDMA pozwoliło na otrzymanie materiałów o zauważalnej aktywności antybakteryjnej przeciwko bakteriom *E. coli*, *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *S. mutans* oraz antygrzybiczej w stosunku do szczepu *Candida albicans*. Przy wyższych stężeniach QABGMA (do 15% wag.) zaobserwowano wzrost aktywności antybakteryjnej spoiwa, ale również wzrost jego cytotoksyczności w stosunku do komórek zwierzęcych fibroblastów oraz pogorszenie parametrów mechanicznych [168].

Znana jest również grupa w pełni alifatycznych uretano-dimetakrylanów z jedną centralną czwartorzędową grupą amoniową podstawioną łańcuchem alkilowymi o długości od 12 do 18 atomów węgla (IMQ) (Rysunek 5d). Monomery te zostały wprowadzone w ilości 5, 10 i 20% wag. do spoiwa o składzie 50% wag. Bis-GMA, 50% wag. TEGDMA. Przy najniższym stężeniu IMQ, aktywność antybakteryjną przeciwko bakteriom *S. mutans* zaobserwowano jedynie dla próbki zawierającej monomer IMQ z 16 atomami węgla w łańcuchu N-alkilowym. Przy wyższych stężeniach monomerów działanie antybakteryjne zaobserwowano dla wszystkich próbek zawierających monomery IMQ. Jednakże podobnie jak w pozostałych przypadkach, wraz ze wzrostem zawartości monomerów IMQ zaobserwowano pogorszenie właściwości mechanicznych materiału (spadek wytrzymałości na zginanie oraz modułu sprężystości). Spośród badanej grupy monomerów, monomer IMQ-16 zawierający 16 atomów węgla w podstawniku N-alkilowym pozwolił na otrzymanie spoiwa o zadowalającej charakterystyce mechanicznej i zauważalnej aktywności antybakteryjnej [169,170].

W kolejnej pracy opisano grupę cykloalifatycznych uretano-dimetakrylanów, również z jedną centralną czwartorzędową grupą amoniową podstawioną łańcuchem alkilowym o długości od 12 do 18 atomów węgla (UDMQA). Badania właściwości antybakteryjnych spoiw o składzie 50% wag. UDMQA, 50% wag. TEGDMA wykazały, że na powierzchni otrzymanych kopolimerów zaobserwowano mniejszą liczbę bakterii *S. mutans*, w porównaniu ze spoiwem o składzie 50% wag. Bis-GMA, 50% wag. TEGDMA. Spoiwa zawierające UDMQA charakteryzowały się również niższym skurczem polimeryzacyjnym, niższą wytrzymałością na zginanie, niższym modułem sprężystości oraz wyższą wodochłonnością, co wykluczyło możliwość stosowania monomerów UDMQA jako zamienników Bis-GMA. Spośród badanej grupy, monomer UDMQA-12 zawierający 12 atomów węgla w łańcuchu N-alkilowym pozwolił na uzyskanie kopolimeru o właściwościach stanowiących kompromis pomiędzy zauważalną aktywnością antybakteryjną a zadowalającymi parametrami mechanicznymi [171]. Dalsze badania przeprowadzone na spoiwach złożonych z UDMQA-12, Bis-GMA i TEGDMA wykazały, że do uzyskania zadowalającego działania antybakteryjnego minimalnie należy wprowadzić 30% wag. UDMQA-12. Jednakże, przy tym stężeniu właściwości fizykomechaniczne materiału były wciąż gorsze niż te obserwowane dla materiału niemodyfikowanego dodatkiem monomeru UDMQA-12 [172].

Omówione w rozdziale 3 przykłady wykorzystania związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe jako składniki spoiw SKMR pokazują, że związki te oferują ogromny potencjał dla opracowania nowej klasy stomatologicznych materiałów rekonstrukcyjnych o zwiększonej

aktywności antybakteryjnej. Modyfikacje spoiw SKMR z wykorzystaniem omówionych związków pozwoliły na otrzymanie materiałów o wysokiej aktywności antybakteryjnej wobec szerokiego spektrum bakterii. Jednocześnie, często obserwowano pogorszenie parametrów mechanicznych tak zmodyfikowanego spoiwa, znaczący wzrost jego wodochłonności, wymywalności monomeru resztkowego w wodzie, a także wzrost cytotoksyczności, co jest niepożądane w przypadku materiałów do zastosowań w stomatologii. Niemniej, wciąż istnieje wiele możliwości projektowania nowych związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe o budowie chemicznej umożliwiającej otrzymanie kompozytów stomatologicznych o odpowiednich właściwościach fizykochemicznych, mechanicznych, aktywności antybakteryjnej oraz niskiej cytotoksyczności.

Mając na uwadze powyższe aspekty, tematyka badawcza niniejszej pracy doktorskiej wpisuje się w obecne trendy w dziedzinie kompozytów stomatologicznych, a jej przewidziane efekty stanowią istotne uzupełnienie obecnego stanu wiedzy na temat czwartorzędowych związków amoniowych.

II. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Tematyka niniejszej pracy doktorskiej obejmowała przeprowadzenie modyfikacji kopolimerów dimetakrylanowych wykorzystywanych jako spoiwa stomatologicznych kompozytowych materiałów rekonstrukcyjnych (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 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 artykule tym szczegółowo opisano metody syntezy QA-PEI NP, zależności pomiędzy budową chemiczną QA-PEI NP a ich właściwościami antybakteryjnymi, ze szczególnym uwzględnieniem gęstości ich usieciowania, długości podstawników N-alkilowych, stopnia N-alkilowania, stopnia czwartorzędowania oraz efektu przeciwnonu. Omówiono również wpływ obecności QA-PEI NP na właściwości antybakteryjne oraz cytotoksyczność SKMR, oraz innych klas materiałów stomatologicznych.

Najważniejsze informacje uzyskane w wyniku tego przeglądu literatury zaprezentowano w części literaturowej niniejszej rozprawy doktorskiej (Rozdział 3.1).

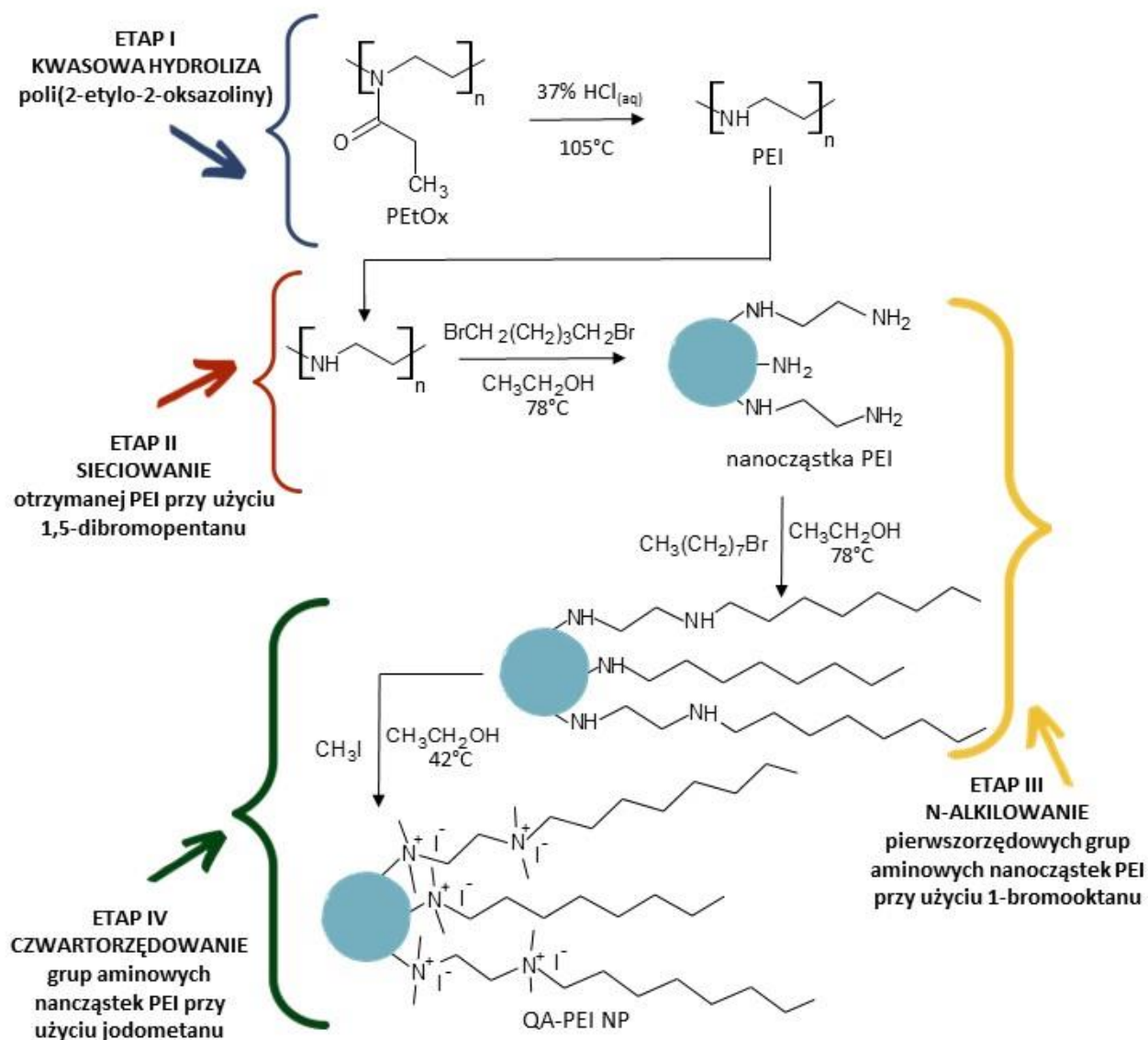
Zebrane dane literaturowe wykazały, że same QA-PEI NP, jak również materiały stomatologiczne zmodyfikowane ich dodatkiem, charakteryzują się wysoką aktywnością antybakteryjną oraz odpowiednio niską cytotoksycznością. Jednocześnie, analizując bieżący stan wiedzy, zaobserwowano istnienie luki badawczej, którą stanowił 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 zmodyfikowanego dodatkiem QA-PEI NP.

1.1. Synteza QA-PEI NP

Prace laboratoryjne 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, na drodze kwasowej hydrolizy poli(2-etylo-2-oksazoliny) (PEtOx, MW = 50 000 Da) otrzymano liniową polietylenoiminę (PEI) (Rysunek 6). Strukturę otrzymanego

związku potwierdzono z wykorzystaniem spektroskopii magnetycznego rezonansu protonowego (^1H NMR) (**Rys. 2 w P2**) oraz spektroskopii w podczerwieni (FT IR) (**Rys. 3 w P2**). Widmo ^1H NMR potwierdziło całkowity zanik sygnałów pochodzących od protonów grupy $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ w PEtOx, co świadczy o przebiegu reakcji hydrolizy ze 100% wydajnością. Z kolei widmo FT IR pokazało zanik sygnału pochodzącego od drgań wiązania grupy karbonylowej ($\text{C}=\text{O}$) PEtOx obserwowanego przy 1646 cm^{-1} i pojawienie się nowego sygnału pochodzącego od drgań wiązania N-H zlokalizowanego przy 3357 cm^{-1} , co ostatecznie potwierdziło powstanie PEI.



Rysunek 6. Schemat procesu syntezy QA-PEI NP.

PEI, otrzymaną w procesie hydrolizy PEtOx poddano kolejno, procesom sieciowania z wykorzystaniem 1,5-dibromopentanu, N-alkilowania z wykorzystaniem 1-bromooktanu, oraz czwartorzędowania z wykorzystaniem jodometanu, prowadzącym do otrzymania QA-PEI NP (Rysunek 6). Strukturę otrzymanych nanocząstek potwierdzono metodami ^1H NMR (**Rys. 4 w P2**) oraz FT IR (**Rys. 5 w P2**). Na widmie ^1H NMR zaobserwowano pojawienie się trzech poszerzonych sygnałów zlokalizowanych przy 0,87, 1,20–1,50 i 1,72 ppm, pochodzących od protonów podstawnika

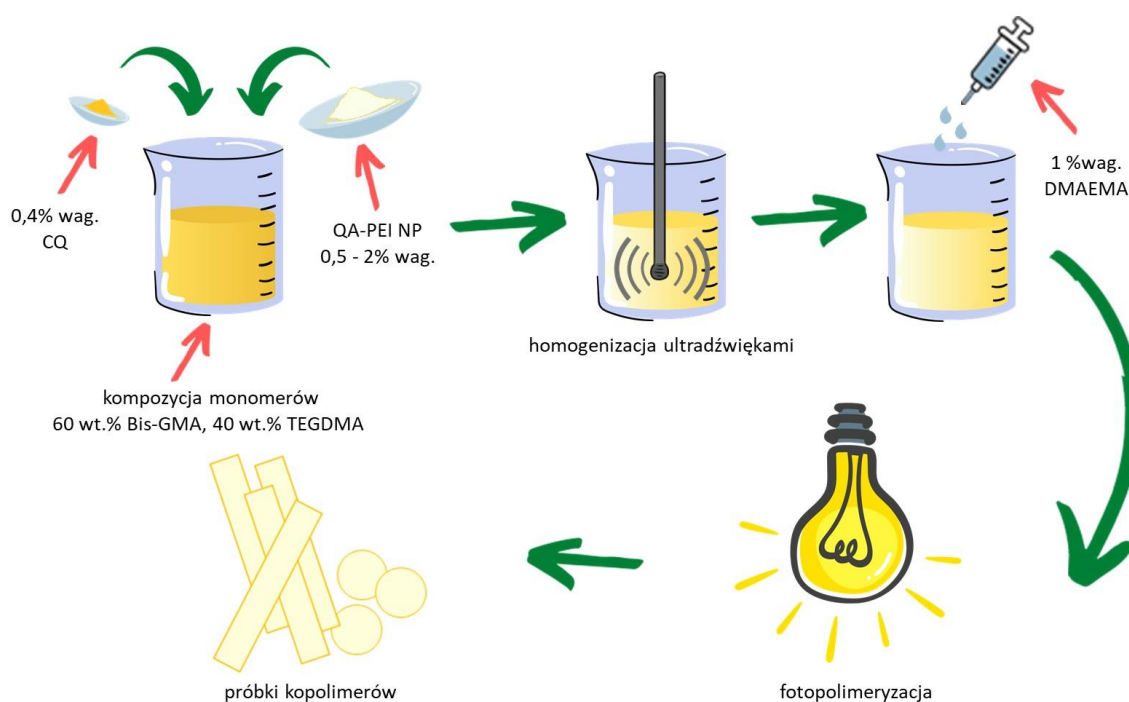
oktylowego. Odpowiadały one kolejno protonom grupy $-\text{CH}_3$, protonom pięciu grup $-\text{CH}_2-$ licząc od strony grupy CH_3- , oraz protonom szóstej w kolejności grupy $-\text{CH}_2-$. Dodatkowo zaobserwowano, że sygnał protonów grup $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, występujących w jednostce powtarzalnej PEI, uległ przesunięciu w stronę niższego pola z 2,74 ppm na 3,32 ppm w wyniku zmiany otoczenia chemicznego (powstania czwartorzędowego atomu azotu). Powstanie QA-PEI NP zostało ostatecznie potwierdzone poprzez analizę widma FT IR (**Rys. 7 w P3**), na którym zaobserwowano pik zlokalizowany przy 956 cm^{-1} , który jest charakterystyczny dla drgań wiązań N^+-C [173].

Analiza dynamicznego rozpraszania światła (DLS) potwierdziła, że otrzymano QA-PEI NP o rozmiarach nanometrycznych, które średnio wynosiły $151 (\pm 28)\text{ nm}$ (**Rys. 6 w P2**). Uzyskane wyniki są zgodne z danymi literaturowymi, które wskazują, że QA-PEI NP mogą osiągać rozmiary do 10000 nm [51]. Zauważono również obecność dwóch innych frakcji o średnich rozmiarach $732 (\pm 222)$ i $5212 (\pm 467)\text{ nm}$, które świadczą o aglomeracji QA-PEI NP. Warto również zauważyć, że frakcja aglomeratów QA-PEI NP o największym rozmiarze stanowiła zaledwie 7,2% wszystkich otrzymanych nanocząstek.

1.2. Charakterystyka kopolimerów złożonych z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA zmodyfikowanych QA-PEI NP

Druga część prac laboratoryjnych obejmowała modyfikację kopolimeru złożonego z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA poprzez zdyspergowanie w nim 0,5, 1 i 2% wag. QA-PEI NP. Kompozycje zawierające nanocząstki, jak również jedna niemodyfikowana kompozycja, zostały utwardzone na drodze fotopolimeryzacji z wykorzystaniem typowego dla materiałów stomatologicznych układu inicjującego, złożonego z 0,4% wag. kamforchinonu (CQ) i 1% wag. metakrylanu N,N-dimetyloaminoetylu (DMAEMA).

Procedura modyfikacji kopolimeru została przedstawiona schematycznie na Rysunku 7 i opisana szczegółowo w publikacji **P2** (Rozdz. 2.3).



Rysunek 7. Procedura otrzymywania kopolimerów zawierających QA-PEI NP.

Otrzymane kopolimery zawierające QA-PEI NP poddano następnie badaniom ich właściwości fizykochemicznych i mechanicznych.

1.2.1. Właściwości fizykochemiczne

Spośród właściwości fizykochemicznych kopolimerów zawierających QA-PEI NP wyznaczono i) eksperymentalny skurcz polimeryzacyjny (S_e), ii) stopień konwersji wiązań podwójnych (DC), iii) temperaturę zeszklenia (T_{gp}), iv) kąt zwilżania (WCA), v) wodochłonność (WS) oraz vi) wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (SL). Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji **P2** (S_e – **Tab. 1**, DC – **Rys. 8**, T_{gp} – **Rys. 9**, WCA – **Rys. 12 i Rys. 13**, WS – **Rys. 10**, SL – **Rys. 11**) oraz zestawione w Tabeli 2 niniejszego przewodnika.

Tabela 2. Eksperymentalny skurcz polimeryzacyjny (S_e), stopień konwersji wiązań podwójnych (DC), temperatura zeszklenia (T_{gp}), kąt zwilżania (WCA), wodochłonność (WS) oraz wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (SL) kopolimerów zmodyfikowanych QA-PEI NP (**Tab. 1**, **Rys. 8 – Rys. 13 w P2**).

	S_e (%)		DC (%)		T_{gp} (°C)		WCA (°)		WS (µg/mm ³)		SL (µg/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

Kluczowym parametrem fizykochemicznym charakteryzującym spoiwa SKMR jest skurcz polimeryzacyjny. Jest on ściśle związany z procesem utwardzania, w trakcie którego zachodzi polimeryzacja grup metakrylanowych [24]. W efekcie, oddziaływania van der Waalsa występujące pomiędzy cząsteczkami monomerów przekształcają się w wiązania kowalencyjne, wskutek czego maleje objętość polimeryzującej masy i rośnie jej gęstość [16,25]. Proces ten prowadzi do powstawania nieszczelności brzeżnych pomiędzy ścianami wypełnienia a sąsiadującymi z nim tkankami, które są dogodnym miejscem do akumulacji bakterii oraz rozwoju próchnicy wtórnej. Skurcz odpowiada również za stabilność osadzenia wypełnienia w miejscu ubytku [18,19,174]. Z tego względu, spoiwa SKMR powinny charakteryzować się jak najniższym skurczem polimeryzacyjnym. Spośród badanych materiałów, kopolimer wzbogacony 0,5% wag. QA-PEI NP charakteryzował się takim samym eksperymentalnym skurczem polimeryzacyjnym (S_e) jak kopolimer referencyjny. Z kolei kopolimery zawierające QA-PEI NP w ilościach 1 i 2% wag. charakteryzowały się wyższym S_e niż kopolimer referencyjny, przy czym najwyższą wartość S_e zaobserwowano dla kopolimeru zawierającego 2% wag. QA-PEI NP.

Wartości stopnia konwersji wiązań podwójnych (DC) kopolimerów zawierających QA-PEI NP przekraczały 70% i były o średnio 3,6% wyższe niż te wyznaczone dla kopolimeru referencyjnego. Jest to wynik zadowalający z punktu widzenia właściwości użytkowych SKMR, ponieważ jak wiadomo z literatury, im wyższy DC spoiwa SKMR, tym mniejsza zawartość łańcuchów i grup podwieszonych oraz frakcji wymywalnej w kopolimerze, a tym samym większa stabilność jego właściwości fizykochemicznych oraz mechanicznych [175–177].

Parametrem fizykochemicznym charakteryzującym sztywność kopolimerów jest temperatura zeszklenia (T_{gp}) [178]. Na eksploatowane wypełnienie działają siły wywołane gryzieniem oraz

przeżuwaniem. Aby dimetakrylanowe spoiwo kompozytu skutecznie odpowiadało na ich działanie, musi ono występować w stanie szklistym. Warunek ten jest spełniony, gdy temperatura zeszklenia utwardzonego spoiwa SKMR jest wyższa niż maksymalna temperatura występująca w jamie ustnej, która zazwyczaj nie przekracza 38°C [179,180]. Analizując wartości T_g kopolimerów zmodyfikowanych QA-PEI NP zauważono, że wszystkie z nich spełniały warunek występowania w stanie szklistym, ponieważ charakteryzowały się wartościami T_g wyższymi niż 55°C.

Kąt zwilżania (WCA) jest parametrem fizykochemicznym określającym zwilżalność powierzchni. W przypadku gdy WCA jest mniejszy niż 90°, badaną powierzchnię klasyfikuje się jako hydrofilową, tzw. dobrze zwilżalną. Jeżeli jednak WCA przekroczy 90°, powierzchnię klasyfikuje się jako hydrofobową, tzw. trudno zwilżalną [181,182]. W przypadku badanych kopolimerów zaobserwowano, że WCA rósł wraz ze wzrostem zawartości QA-PEI NP. Jest to jednoznaczne z malejącym charakterem hydrofilowym badanych powierzchni. Jednakże, powierzchnie wszystkich badanych kopolimerów charakteryzowały się wartościami WCA mniejszymi niż 90°, a więc dobrą zwilżalnością.

Wypełnienia stomatologiczne na bazie SKMR są trwale wystawione na działanie wody [183]. Z tego względu, zachowanie takich materiałów w środowisku wodnym jest kolejnym kluczowym aspektem prawidłowego funkcjonowania wypełnienia stomatologicznego. Można to ocenić poprzez wyznaczenie wodochłonności (WS) oraz wymywalności monomeru resztkowego w wodzie (SL).

Wodochłonność (WS) związana jest ze zdolnością cząsteczek wody do wnikania w strukturę sieci polimerowej tworzącej spoiwo SKMR. W niewielkiej skali, jest to zjawisko pożądane, ponieważ absorpcja wody, a co za nią idzie zwiększenie wymiarów wypełnienia, może kompensować kurczenie się materiału wskutek jego polimeryzacji [184]. Z drugiej jednak strony, zbyt duża sorpcja wody może prowadzić do nadmiernego wzrostu objętości wypełnienia, co w skrajnych przypadkach może spowodować jego pękanie i konieczność ponownego wykonania rekonstrukcji [185]. Dodatkowo nadmierna ilość wody zaabsorbowana przez materiał skutkuje pogorszeniem jego parametrów mechanicznych [186]. Z tego względu, wodochłonność materiałów stomatologicznych została znormalizowana, a jej maksymalna wartość nie powinna przekraczać 40 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ [187]. Analizując wartości WS kopolimerów zawierających QA-PEI NP zaobserwowano, że wprowadzenie QA-PEI NP spowodowało wzrost WS o średnio 12,56% w porównaniu do kopolimeru referencyjnego. Jednakże wszystkie z badanych kopolimerów charakteryzowały się WS mniejszą niż 40 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$, a tym samym odpowiednią dla materiałów do zastosowań w stomatologii.

Wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (SL) materiałów stomatologicznych również jest związana z ich zachowaniem w środowisku wodnym, a jej wartość powinna być ściśle kontrolowana. Wymywanie niespolimeryzowanego monomeru z wnętrza materiału może z jednej strony prowadzić do powstawania w jego strukturze wolnych przestrzeni, osłabiając w ten sposób jego parametry mechaniczne [96,97,188], a z drugiej strony może zwiększać cytotoksyczność materiału poprzez przenikanie do organizmu niespolimeryzowanych cząsteczek monomerów [189]. Jako maksymalną wartość SL materiałów stomatologicznych przyjęto 7,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ [187]. Analizując wartości SL badanych kopolimerów zaobserwowano, że kopolimery zawierające 0,5 i 1% wag. QA-PEI NP charakteryzowały się wyższą SL niż kopolimer referencyjny, jednakże wartości te były niższe niż wartość maksymalna sprecyzowana dla materiałów stomatologicznych. Zwiększenie

stężenia QA-PEI NP do 2% wag. skutkowało wzrostem *SL* powyżej wartości maksymalnej sugerowanej dla materiałów stomatologicznych.

1.2.2. Właściwości mechaniczne

Właściwości mechaniczne wypełnień stomatologicznych powinny być jak najbardziej zbliżone do właściwości sąsiadujących z nimi tkanek zębowych. Jest to możliwe poprzez wzbogacanie spoiwa cząstkami nieorganicznego wypełniacza. Pomimo iż samo spoiwo nie jest kluczowym składnikiem odpowiedzialnym za właściwości mechaniczne SKMR, samo w sobie również powinno charakteryzować się odpowiednimi parametrami mechanicznymi [90].

W ramach prowadzonych badań scharakteryzowano trzy kluczowe parametry mechaniczne: i) twardość (*HB*), ii) wytrzymałość na zginanie (*FS*) oraz iii) moduł sprężystości (*E*). Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji **P2** (*HB* – **Rys. 16**, *FS* – **Rys. 15**, *E* – **Rys. 14**) oraz zestawione w Tabeli 3 niniejszego przewodnika.

Tabela 3. Twardość (HB), wytrzymałość na zginanie (FS) oraz moduł sprężystości (E) kopolimerów zmodyfikowanych QA-PEI NP (Rys. 14 – Rys. 16 w P2).

	HB (MPa)		FS (MPa)		E (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

Spośród badanych właściwości, najbardziej wrażliwą na zmiany stężenia QA-PEI NP w spoiwie była wytrzymałość na zginanie (*FS*). Wraz ze wzrostem udziału wagowego QA-PEI NP zaobserwowano znaczący spadek wartości *FS*. Wprowadzenie QA-PEI NP już w ilości 0,5% wag. spowodowało spadek wartości *FS* o 26%. Tendencję spadkową wraz ze wzrostem stężenia QA-PEI NP 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%. Przy największym stężeniu QA-PEI NP spadek wartości *E* wynosił zaledwie 5%. Pogorszenie wytrzymałości na zginanie oraz modułu sprężystości kopolimerów zmodyfikowanych QA-PEI NP, można wytłumaczyć rozluźnieniem struktury sieci polimerowych tworzących utwardzone spoiwo. Obecność QA-PEI NP może przyczyniać się do cyklizacji monomerów, w wyniku czego powstają tzw. pętle, które obniżają gęstość usieciowania sieci polimerowej [94]. Prowadzi to do wzrostu elastyczności sieci polimerowej (spadek modułu sprężystości) oraz pogorszenia wytrzymałości na zginanie.

Zupełnie inną odpowiedź na obecność QA-PEI NP zaobserwowano dla twardości (*HB*). Wprowadzenie QA-PEI NP spowodowało wzrost wartości *HB* o średnio 4,17%, a wartość ta nie zależała od stężenia QA-PEI NP w spoiwie. Jest to zgodne z danymi literaturowymi na temat spoiw SKMR zmodyfikowanych dodatkiem innych nanocząstek, takich jak nanocząstki srebra [190], które pokazują, że twardość jest właściwością mechaniczną najmniej wrażliwą na obecność nanocząstek.

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

Monomery zawierające czwartorzędowe grupy amoniowe (QAM) stanowią ciekawą grupę związków, które 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 cytotoksyczności.

Najważniejsze informacje uzyskane w wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zaprezentowano w części literaturowej niniejszej rozprawy doktorskiej (Rozdział 3.2).

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). 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, w środku których zlokalizowana jest czwartorzędowa grupa amoniowa podstawiona łańcuchem N-alkilowym o długości od 8 do 18 atomów węgla.

2.1. Synteza i charakterystyka monomerów QAUDMA-m

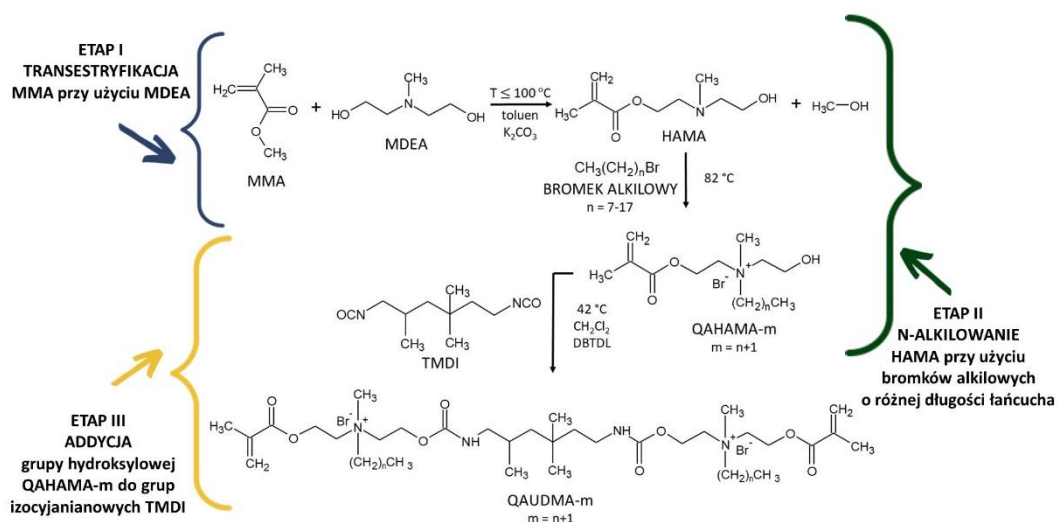
Prace laboratoryjne rozpoczęto od syntezy oraz charakterystyki właściwości fizykochemicznych serii sześciu monomerów QAUDMA-m i ich homopolimerów, co opisano w publikacji **P3**, patentach krajowych **K1–K5** oraz zgłoszeniu patentowym **Z1**.

Monomery QAUDMA-m zostały zsyntezowane na drodze trójetapowej syntezy.

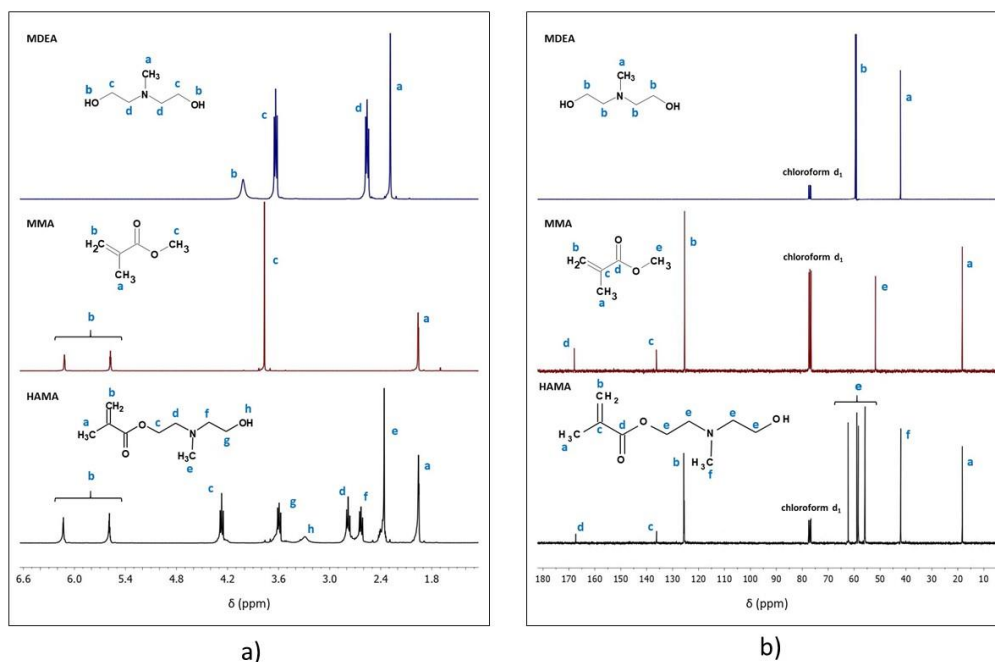
W pierwszym etapie metakrylan metylu (MMA) poddano transestryfikacji przy użyciu N-metylodietanoloaminy (MDEA) (Rysunek 8) w stosunku molowym 1:0,67. Reakcję prowadzono w obecności węglanu potasu (K_2CO_3 , 8% wag.) pełniącego funkcję katalizatora, fenotiazyny (PTZ, 500 ppm) pełniącej rolę inhibitora polimeryzacji oraz toluenu (400 ml) pełniącego rolę środowiska reakcji. Transestryfikacja przebiegała w zakresie temperatur od 65 do 100 °C, przez 2,5 h, z ciągłym odbieraniem destylatu, będącego mieszaniną azeotropową MMA, metanolu oraz toluenu. W wyniku reakcji otrzymano metakrylan N,N-(2-hydroksyetylo)metyloaminoetylu (HAMA).

Strukturę otrzymanego związku potwierdzono metodami spektroskopii magnetycznego rezonansu jąder wodoru (1H NMR, Rysunek 9a, **Rys. 1** w **P3**) oraz węgla-13 (^{13}C NMR, Rysunek 9b, **Rys. 2** w **P3**).

Widmo ^1H NMR HAMA pokazało zanik sygnału pochodzącego od protonów grupy $-\text{COOCH}_3$ MMA (3,75 ppm). Z kolei dwa sygnały pochodzące od protonów grup $-\text{CH}_2\text{OH}$ i $-\text{CH}_2\text{N}^<\text{MDEA}$, wskutek zmiany ich otoczenia chemicznego, na widmie HAMA zostały rozdzielone na cztery nowe sygnały, pochodzące od protonów grup $-\text{COOCH}_2-$ (4,27 ppm), $-\text{CH}_2\text{OH}$ (3,62 ppm), $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^<$ (2,78 ppm) oraz $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (2,63 ppm). Na widmie HAMA zaobserwowano również obecność sygnału pochodzącego od protonu grupy $-\text{OH}$ (3,29 ppm). Widmo ^{13}C NMR HAMA pokazało zanik sygnału pochodzącego od atomu węgla grupy $-\text{COOCH}_3$ MMA (51 ppm). Podobnie jak w przypadku widma ^1H NMR, dwa sygnały pochodzące od atomów węgla grup $-\text{CH}_2\text{OH}$ i $-\text{CH}_2\text{N}^<\text{MDEA}$ uległy rozdzieleniu na cztery sygnały (55, 58, 59, i 62 ppm).



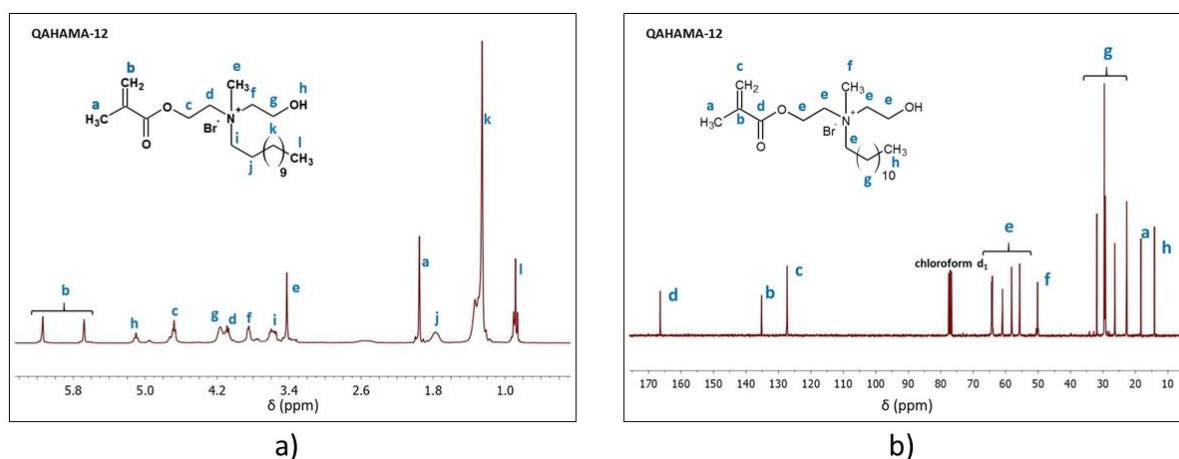
Rysunek 8. Schemat reakcji syntezy monomerów QAUDMA-m.



Rysunek 9. Widma a) ^1H NMR, b) ^{13}C NMR MDEA, MMA oraz HAMA.

W kolejnym etapie HAMA została poddana reakcji czwartorzędowania, tzw. reakcji Menshutkina, przy użyciu bromków alkilowych o długościach łańcucha 8, 10, 12, 14, 16 i 18 atomów węgla, w stosunku molowym 1:1 (Rysunek 8). Reakcję Menshutkina prowadzono w obecności PTZ (500 ppm), w temperaturze 82°C, przez 82 h – dla reakcji biegnących z wykorzystaniem bromków alkilowych o długości łańcucha nie większej niż 14 atomów węgla oraz przez 168 h – dla reakcji biegnących z wykorzystaniem bromków o długości łańcucha równej 16 i 18 atomów węgla. W wyniku reakcji Menshutkina otrzymano bromek [2-(metakryloiloxy)etylo]-2-hydroksyetylometyloalkiloamoniowy (QAHAMA-m, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym).

Strukturę otrzymanego produktu potwierdzono metodami ^1H NMR i ^{13}C NMR. Na rysunku 10 przedstawiono przykładowe widma ^1H NMR (Rysunek 10a) i ^{13}C NMR (Rysunek 10b) QAHAMA-12. Widma pozostałych związków znajdują się w publikacji **P3** (^1H NMR – Rys. 3, ^{13}C NMR – Rys. 4).



Rysunek 10. Przykładowe widmo **a)** ^1H NMR, **b)** ^{13}C NMR QAHAMA-12.

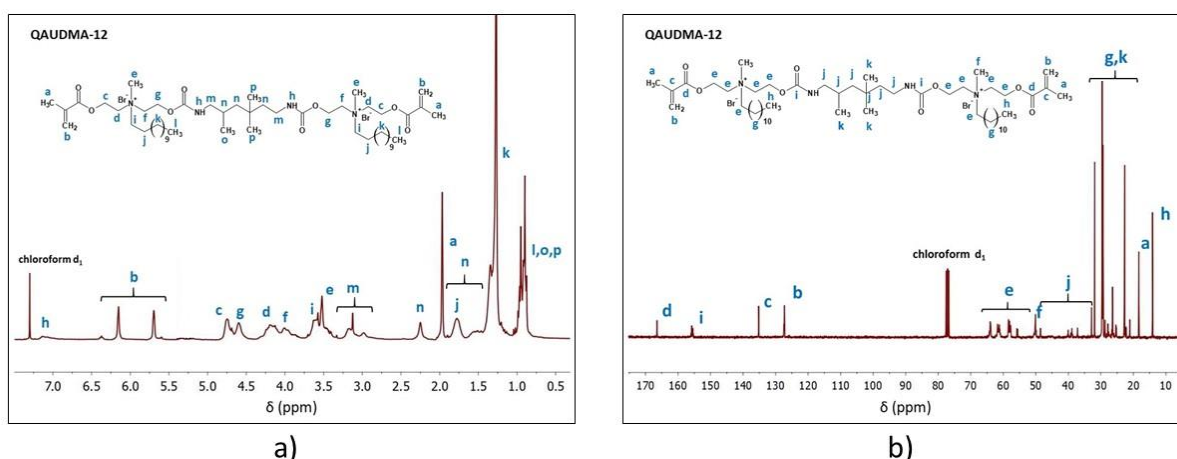
Widmo ^1H NMR QAHAMA-12 potwierdziło zajście reakcji czwartorzędowania. Sygnał pochodzący od protonów grupy $>\text{NCH}_3$ uległ przesunięciu w stronę niższego pola z 2,36 ppm na 3,42 ppm, co jest typowe dla reakcji Menshutkina i jest związane z powstaniem obdarzonego ładunkiem dodatnim czwartorzędowego atomu azotu [191]. Na widmie widoczne są również nowe sygnały pochodzące od protonów podstawnika N-alkilowego: grupy $-\text{CH}_2-$ sąsiadującej z czwartorzędowym atomem azotu (3,59 ppm), drugiej grupy $-\text{CH}_2-$ licząc od strony czwartorzędowego atomu azotu (1,77 ppm), pozostałych dziewięciu grup $-\text{CH}_2-$ (1,17 – 1,43 ppm) oraz grupy $-\text{CH}_3$ (0,87 ppm). Zaobserwowano również wpływ czwartorzędowego atomu azotu na położenie sygnałów protonów grup $-\text{CH}_2-$ pochodzących od MDEA. Zmieniły one swoje przesunięcie chemiczne w stronę niższego pola. Sygnały protonów tych grup mają następujące przesunięcia chemiczne: $-\text{COOCH}_2-$ (4,67 ppm), $-\text{CH}_2\text{OH}$ (4,15 ppm), $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)<$ (4,06 ppm), $>\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (3,85 ppm). Widmo ^1H NMR wykazało również, że reakcja czwartorzędowania przebiegła ze 100% wydajnością, ponieważ w zakresie od 1,95 do 3,40 ppm nie zaobserwowano sygnałów pochodzących od protonów nieprzereagowanej HAMA. Widmo ^{13}C NMR również potwierdziło zajście reakcji Menshutkina. Sygnał atomu węgla grupy $>\text{NCH}_3$ uległ przesunięciu z 42 na 50 ppm. Na widmie pojawiły się nowe sygnały pochodzące od atomów węgla

podstawnika N-alkilowego: grupy $-\text{CH}_2-$ sąsiadującej z czwartorzędowym atomem azotu (64 ppm), pozostałych grup $-\text{CH}_2-$ (22, 26, 29, 31 ppm) oraz grupy $-\text{CH}_3$ (14 ppm). Sygnały atomów węgla grup $-\text{CH}_2-$ pochodzących od MDEA widoczne były przy 55, 58, 60 i 64 ppm.

W ostatnim etapie przeprowadzono reakcję addycji między QAHAMA-m i TMDI. Reakcję prowadzono w stosunku molowym 2:1, w obecności dilaurynianu dibutylocyny (DBTDL, 0,03% wag.) pełniącego funkcję katalizatora i PTZ (500 ppm). Addycję prowadzono w 50% roztworze dichlorometanu, przez 3 h, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. W wyniku tej reakcji otrzymano sześć czwartorzędowych amoniowych monomerów uretanowo-dimetakrylanowych (QAUDMA-m).

Strukturę otrzymanych monomerów potwierdzono metodami ^1H NMR oraz ^{13}C NMR. Na rysunku 11 przedstawiono przykładowe widma ^1H NMR (Rysunek 11a) i ^{13}C NMR (Rysunek 11b) QAUDMA-12. Widma pozostałych związków znajdują się w publikacji **P3** (^1H NMR – Rys. 5, ^{13}C NMR – Rys. 6).

Widmo ^1H NMR QAUDMA-12 potwierdziło powstanie wiązań uretanowych. Na widmie widoczny jest poszerzony sygnał pochodzący od protonów wiązań uretanowych (7,18 ppm). Widoczne są również sygnały pochodzące od protonów grup TMDI: $-\text{CH}_2-$ sąsiadujących z wiązaniami uretanowymi (od 2,85 do 3,25 ppm), pozostałych grup $-\text{CH}_2-$ i grupy $-\text{CH}<$ (1,40 do 2,50 ppm), które częściowo nakładają się z sygnałami pochodzącymi od protonów grup $-\text{CH}_2-$ podstawników N-alkilowych oraz protonów grup $-\text{CH}_3$ (0,87 do 0,96 ppm), które nakładają się z sygnałami protonów grup $-\text{CH}_3$ podstawników N-alkilowych. Widmo ^{13}C NMR również potwierdziło powstanie wiązań uretanowych w QAUDMA-12. Sygnał pochodzący od atomów węgla tych grup widoczny był przy 155 ppm. Sygnały pochodzące od atomów węgla grup $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}<$ i $>\text{C}<$ TMDI obserwowane były przy 32, 37, 39, 40 i 48 ppm, zaś sygnały atomów węgla grup $-\text{CH}_3$ TMDI zaobserwowano przy 21, 24 i 27 ppm.

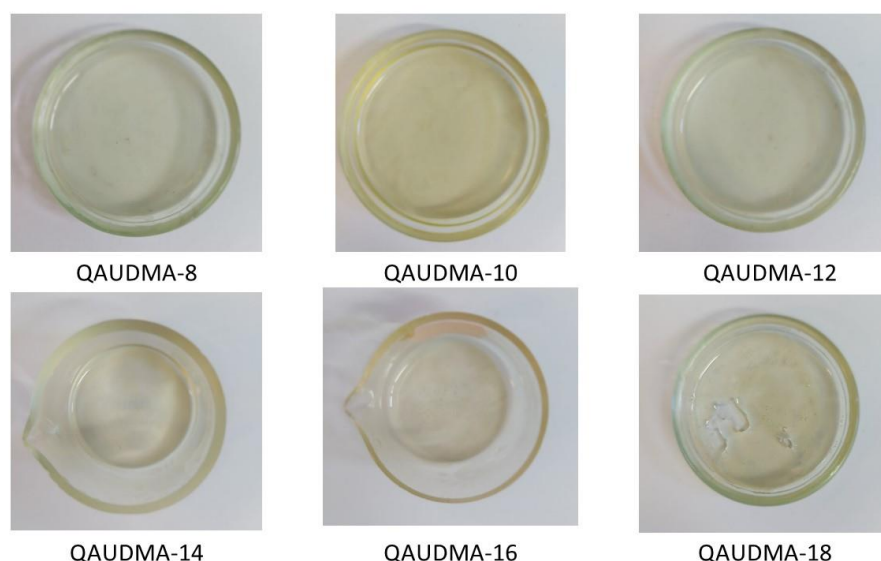


Rysunek 11. Przykładowe widmo a) ^1H NMR, b) ^{13}C NMR monomeru QAUDMA-12.

Powstanie wiązań uretanowych potwierdzono dodatkowo poprzez analizę widma FT IR (**Rys. 7** w **P3**), na którym zaobserwowano obecność sygnału pochodzącego od drgań wiązania N-H zlokalizowanego przy 1536 cm^{-1} .

W kolejnym kroku otrzymaną serię sześciu monomerów QAUDMA-m poddano charakterystyce właściwości fizykochemicznych. Wyznaczono dla nich i) współczynnik załamania światła (RI), ii) lepkość (η), iii) gęstość (d_m) oraz iv) temperaturę zeszklenia (Tg_m). Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji **P3** (RI , η , d_m – **Tab. 1**, Tg_m – **Tab. 1** i **Rys. 9**) oraz zestawione w Tabeli 4 niniejszego przewodnika.

Monomery QAUDMA-m były wysokolepkimi cieczami o słomkowym zabarwieniu (Rysunek 12). Tym samym spełniały one podstawowy warunek dotyczący monomerów do zastosowań w spoiwach SKMR, mówiący o konieczności występowania monomerów w stanie ciekłym.



Rysunek 12. Zdjęcia przedstawiające otrzymane monomery QAUDMA-m.

Tabela 4. Długość podstawnika N-alkilowego (C_m), masa cząsteczkowa (MW), stężenie wiązań podwójnych (x_{DB}), stężenie wiązań uretanowych (x_{UB}), współczynnik załamania światła (RI), lepkość (η), gęstość (d_m) oraz temperatura zeszklenia (Tg_m) monomerów QAUDMA-m (**Tab. 1** i **Rys. 9** w **P3**).

	C_m	MW (g/mol)	$x_{DB} = x_{UB}$ (mol/kg)	RI^*	η (Pa·s) (50°C)		d_m (g/cm ³)		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	$1,14 \times 10^3$ **	$0,13 \times 10^3$	1,150	0,010	-7,31	0,76
UDMA	-	470	4,25	1,4614	8,36	0,20	1,096	0,010	-35,93	1,24
TEGDMA	-	286	6,99	1,4852	9,54**	0,02	1,070	0,020	-83,74	1,56
					0,011***	-				

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

** zmierzone w 25°C

*** zaczerpnięto z cytowania [68]

Monomery QAUDMA-m charakteryzowały się bardzo wysokimi masami cząsteczkowymi (MW), które rosły wraz ze wzrostem długości podstawnika N-alkilowego (C_m , gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym). W porównaniu do monomerów handlowych MW QAUDMA-m były około dwukrotnie większe niż MW Bis-GMA i UDMA, i prawie czterokrotnie wyższe niż MW TEGDMA. Znajduje to odzwierciedlenie w wartościach stężenia wiązań podwójnych (x_{DB}), które malały wraz ze wzrostem MW . Może to wywierać dwojaki wpływ na właściwości polimerów QAUDMA-m. Z jednej strony, niskie stężenie wiązań podwójnych jest korzystne, ponieważ odpowiada za niski skurcz polimeryzacyjny. Z drugiej strony, z malejących wartości x_{DB} wynika, iż wraz ze wzrostem C_m maleje gęstość usieciowania sieci polimerowej powstałej w wyniku utwardzenia spoiwa. Może to niekorzystnie wpływać na parametry mechaniczne i fizykochemiczne materiału. Wartości stężenia wiązań uretanowych (x_{UB}), które w przypadku monomerów QAUDMA m były równe wartościom x_{DB} , informują o gęstości fizycznego usieciowania. Monomery QAUDMA-m, posiadające dwa wiązania uretanowe, będą fizycznie usieciowane poprzez wiązania wodorowe, jednak gęstość tego usieciowania będzie malała wraz ze wzrostem C_m . Fizyczne usieciowanie spoiwa jest korzystne z punktu widzenia właściwości fizykochemicznych i mechanicznych materiału, ponieważ zacieśnia strukturę sieci [94].

Współczynnik załamania światła (RI) monomerów został wyznaczony jako parametr odpowiedzialny za przejrzystość spoiwa, czyli właściwości estetyczne SKMR. Jego wartości powinny być jak najbardziej zbliżone do RI szkliva i mieścić się w zakresie od 1,46 do 1,55 [192]. Analiza wartości RI monomerów QAUDMA-m wykazała, że każdy z nich charakteryzował się przejrzystością zbliżoną do przejrzystości szkliva.

Lepkość (η) monomerów QAUDMA-m została wyznaczona jako parametr decydujący nie tylko o właściwościach użytkowych monomerów, ale również jako parametr informujący o ruchliwości ich cząsteczek. Monomery QAUDMA-m charakteryzowały się η znacznie wyższą niż monomery stomatologiczne. W porównaniu do Bis-GMA η QAUDMA-m wyznaczona w 50°C była co najmniej trzy rzędy wielkości wyższa. Oznacza to, że w przypadku wykorzystania QAUDMA-m jako składników spoiw SKMR konieczne będzie zastosowanie rozcieńczalnika reaktywnego. Z tego względu sprawdzono ich rozpuszczalność w TEGDMA, który jest najczęściej wykorzystywanym monomerem rozcieńczającym. Badania te wykazały, że wszystkie z monomerów QAUDMA-m były rozpuszczalne w TEGDMA. Analiza wartości η dodatkowo wykazała, że zależą one od C_m . Wartości η początkowo rosły, w zakresie od C8 do C12, a następnie malały. Podobny trend zaobserwowano dla temperatury zeszklenia monomerów (Tg_m). Na tej podstawie można wnioskować, że cząsteczki monomerów QAUDMA-10 i QAUDMA-12, o najwyższej lepkości i temperaturze zeszklenia, charakteryzują się występowaniem najsilniejszych oddziaływań międzycząsteczkowych w całej serii monomerów QAUDMA-m. Wynik ten powiązano z wartościami gęstości (d_m), które malały wraz ze wzrostem C_m . Sugeruje to, że podstawniki N-alkilowe przyjmują skłębione konformacje.

Podstawowym badaniom fizykochemicznym poddano również homopolimery QAUDMA-m. Wyznaczono dla nich i) teoretyczny (S_t) i eksperymentalny (S_e) skurcz polimeryzacyjny oraz ii) stopień konwersji wiązań podwójnych (DC). Ten ostatni parametr wyznaczono dwoma metodami, z wykorzystaniem różnicowej kalorymetrii skaningowej (DC_{DSC}) oraz FT IR (DC_{IR}). Wyniki badań właściwości homopolimerów QAUDMA-m zostały przedstawione w publikacji **P3 (Tab. 2)** oraz zestawione w Tabeli 5 niniejszego przewodnika.

Tabela 5. 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

Homopolimery QAUDMA-m charakteryzowały się bardzo niskimi wartościami teoretycznego (S_t) i eksperymentalnego (S_e) skurczu polimeryzacyjnego, które w prawie wszystkich przypadkach były niższe niż wartości charakteryzujące homopolimery referencyjne. Wyjątek stanowił homopolimer QAUDMA-14, który miał S_e wyższy niż UDMA. Zaobserwowano jednak odmienne tendencje zmian wartości S_t i S_e w zależności od C_m . S_t malał wraz z wydłużaniem C_m , co jest oczywiste, ponieważ wyznacza się go w oparciu o gęstość monomerów (d_m), zakładając 100% konwersję wiązań podwójnych. Z kolei wartość S_e rosła wraz ze wzrostem C_m do C14, a następnie malała. Trend tych zmian znalazł odzwierciedlenie w wartościach stopnia konwersji (DC), które ujawniły identyczną zależność jak w przypadku S_e . Wskazuje to, że głównym czynnikiem wpływającym na S_e był właśnie DC .

W porównaniu do monomerów referencyjnych, monomery QAUDMA-m polimeryzowały do DC wyższych niż Bis-GMA, ale niższych niż UDMA i TEGDMA. Wyjątek stanowił monomer QAUDMA-14, który polimeryzował do DC podobnego do UDMA. Można to wytłumaczyć wyższą ruchliwością cząsteczek monomerów QAUDMA-m niż cząsteczki Bis-GMA. Jak wskazują dane literaturowe, cząsteczki alifatycznych monomerów dimetakrylanowych są bardziej elastyczne niż cząsteczka Bis-GMA, zawierająca aromatyczny rdzeń. Znajduje to wyraz w niższych wartościach temperatury zeszklenia monomerów (Tg_m) [68,193] i wyższych DC [194]. Można więc przyjąć, że cząsteczki monomerów QAUDMA-m charakteryzowały się większą zdolnością do reorganizacji niż cząsteczka Bis-GMA, ale mniejszą niż cząsteczki UDMA i TEGDMA, ponieważ charakteryzowały się odpowiednio niższą i wyższą Tg_m .

W odniesieniu do wymogów stawianych spoiwom SKMR można uznać, że DC QAUDMA-m są zadowalająco wysokie. Wszystkie z homopolimerów QAUDMA-m charakteryzowały się DC wyższym niż 50%, zapewniając, że każda cząsteczka monomeru może teoretycznie zostać wbudowana w strukturę sieci polimerowej poprzez co najmniej jedno ugrupowanie metakrylanowe [94].

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

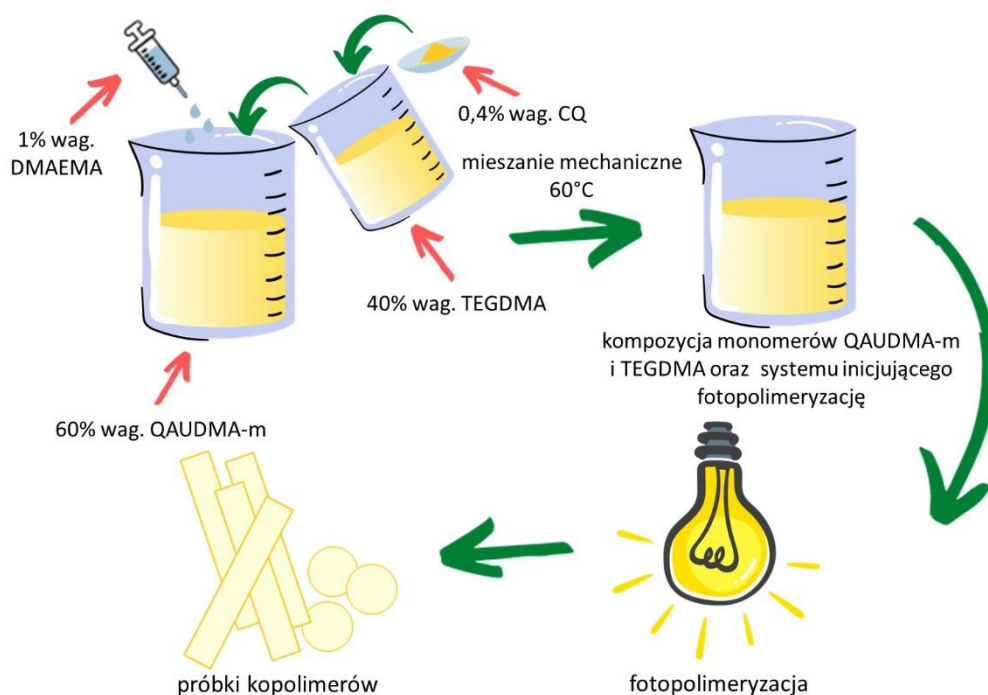
Badania nad właściwościami fizykochemicznymi monomerów QAUDMA-m jak i ich homopolimerów wykazały, że wszystkie z nich są odpowiednie do stosowania jako składniki spoiw SKMR. Monomery QAUDMA-m miały postać żywicy. Charakteryzowały się odpowiednimi wartościami współczynnika załamania światła i temperatury zeszklenia oraz polimeryzowały do wysokiego stopnia konwersji przy jednoczesnym niskim skurczu polimeryzacyjnym. Niestety, ich ekstremalnie wysoka lepkość wyklucza ich stosowanie jako jedynych składników spoiwa SKMR, ponieważ niemożliwe byłoby ich jednorodne wymieszanie z pozostałymi komponentami kompozytu oraz późniejsza aplikacja takiego materiału w miejscu ubytku. Niemniej jednak otrzymane wyniki wskazują, że monomery QAUDMA-m mogą być stosowane jako jeden ze składników spoiw SKMR. Z tego względu, w kolejnym kroku wykorzystano je jako modyfikatory chemiczne dwóch najczęściej wykorzystywanych spoiw SKMR.

W pierwszym etapie, modyfikacji poddano kopolimer złożony z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA (BG:TEG) reprezentujący najprostszy pod względem składu chemicznego układ stosowany jako spoiwo SKMR. Kopolimer ten zmodyfikowano poprzez całkowite zastąpienie Bis-GMA monomerami QAUDMA-m (QAm:TEG, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym QAUDMA-m).

Zasadniczym celem badań nad kopolimerami QAm:TEG było sprawdzenie, czy wprowadzenie monomerów QAUDMA-m jako monomerów podstawowych w spoiwo SKMR nada mu aktywność antybakteryjną oraz zapewni odpowiednią charakterystykę fizykomechaniczną. Badania te miały również charakter poznawczy. Ich celem było zdobycie fundamentalnej wiedzy na temat zależności pomiędzy budową chemiczną monomerów QAUDMA-m, w szczególności długością podstawników N-alkilowych oraz obecnością czwartorzędowych atomów azotu, a badanymi właściwościami fizykochemicznymi, mechanicznymi i antybakteryjnymi. Wiedza ta okazała się być nieoceniona w dalszym projektowaniu składu kopolimerów zawierających monomery QAUDMA-m.

Kopolimery QAm:TEG zostały otrzymane na drodze fotopolimeryzacji kompozycji monomerów QAUDMA-m i TEGDMA przy użyciu układu inicjującego złożonego z 0,4% wag. CQ i 1% wag. DMAEMA. Jako próbkę referencyjną przygotowano kopolimer BG:TEG.

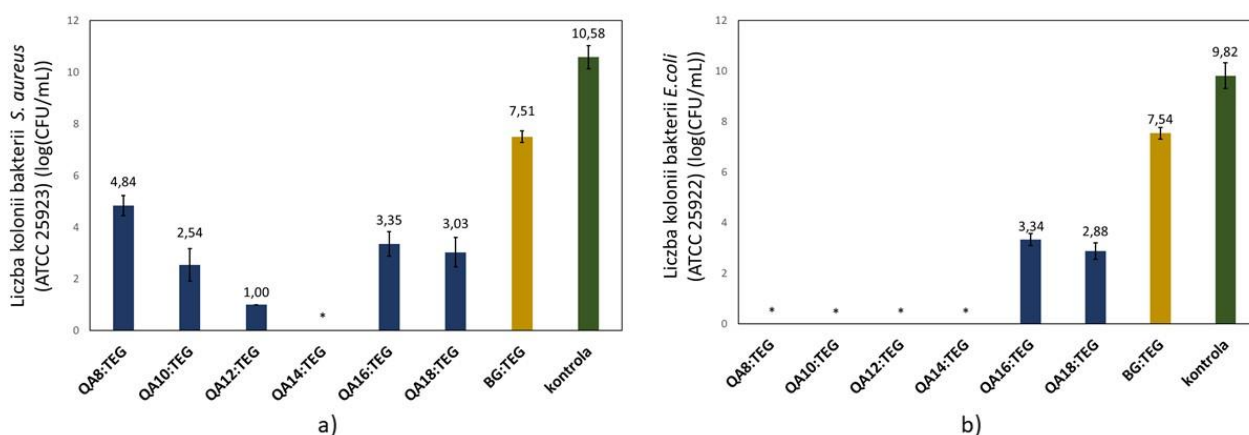
Procedura modyfikacji kopolimeru została przedstawiona schematycznie na Rysunku 13 i opisana szczegółowo w publikacjach **P4** (Rozdz. 4.3) i **P5** (Rozdz. 2.3).



Rysunek 13. Procedura otrzymywania kopolimerów QAm:TEG.

2.2.1. Aktywność antybakteryjna kopolimerów QAm:TEG

Aktywność antybakteryjną kopolimerów QAm:TEG określono w stosunku do referencyjnych szczepów bakterii Gram-dodatnich (*S. aureus* (ATCC 25923)) i Gram-ujemnych (*E. coli* (ATCC 25922)). Została ona wyznaczona poprzez określenie i) liczby kolonii bakterii na powierzchni kopolimerów, ii) strefy inhibicji wzrostu bakterii oraz iii) aktywności bakteriobójczej kopolimerów. Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji **P4** (liczba kolonii bakterii na powierzchni kopolimerów – **Rys. 6**, strefa inhibicji wzrostu bakterii – **Tab. 4** i **Rys. 7**, aktywność bakteriobójcza – **Rys. 8**) oraz zestawione na Rysunku 14 i w Tabeli 6 niniejszego przewodnika.



Rysunek 14. 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

Liczba kolonii bakterii na powierzchni kopolimerów QAm:TEG w przypadku obu badanych szczepów bakterii była mniejsza w porównaniu do kopolimeru referencyjnego BG:TEG. W przypadku bakterii *S. aureus* liczba kolonii bakterii na powierzchni kopolimerów początkowo

malą wraz ze wzrostem długości podstawnika N-alkilowego (*C_m*) do C14, a następnie rosła. Największą aktywnością antybakteryjną charakteryzował się kopolimer QA14:TEG, na którego powierzchni nie zaobserwowano żadnych kolonii bakterii. Bardzo wysoką aktywnością antybakteryjną charakteryzował się również kopolimer QA12:TEG, na którego powierzchni liczba zgromadzonych bakterii była o 86,68% niższa niż na powierzchni kopolimeru BG:TEG. W badaniach przeciwko *E. coli* nie zaobserwowano żadnych kolonii bakterii na powierzchni kopolimerów o *C_m* od C8 do C14. Z kolei, ilość kolonii bakterii na powierzchni QA16:TEG i QA18:TEG, była o odpowiednio 55,70 i 61,80% niższa niż na powierzchni kopolimeru BG:TEG. Otrzymane wyniki są zgodne z danymi literaturowymi, z których wynika, że długość podstawnika N-alkilowego jest czynnikiem determinującym aktywność antybakteryjną czwartorzędowych związków amoniowych [103,195].

Tabela 6. Strefa inhibicji wzrostu bakterii *S. aureus* (ATCC 25923) i *E. coli* (ATCC 25922) oraz aktywność bakteriobójcza kopolimerów QAm:TEG (Tab. 4, Rys. 7 i Rys. 8 w P4).

	strefa inhibicji wzrostu bakterii (mm)*				aktywność bakteriobójcza**	
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)		<i>E. coli</i> (ATCC 25922)		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
	średnia	SD	średnia	SD	(ATCC 25923)	(ATCC 25922)
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

Aktywność antybakteryjna kopolimerów przejawiała się również występowaniem stref inhibicji wzrostu w stosunku do obu badanych szczepów bakterii. W przypadku bakterii *S. aureus*, strefę inhibicji wzrostu bakterii zaobserwowano dla każdego z kopolimerów QAm:TEG. Największą strefę inhibicji, o średnicy 19 mm, zaobserwowano dla kopolimeru QA8:TEG, a najmniejszą, o średnicy 6 mm, dla kopolimeru QA18:TEG. Wartość ta odpowiadała wartości zaobserwowanej dla kopolimeru referencyjnego BG:TEG. W przypadku bakterii *E. coli*, strefę inhibicji wzrostu bakterii zaobserwowano dla czterech kopolimerów QAm:TEG. Największą strefę inhibicji, o średnicy 10 mm, zaobserwowano dla kopolimeru QA8:TEG, a najmniejszą, o średnicy 6 mm, dla kopolimeru QA14:TEG. Podobnie jak w przypadku kopolimeru referencyjnego, stref inhibicji wzrostu bakterii nie zaobserwowano dla kopolimerów QA16:TEG i QA18:TEG.

W badaniach nad aktywnością antybakteryjną kopolimerów QAm:TEG zaobserwowano również, że ich suspensje o stężeniu 25 mg/ml charakteryzowały się działaniem bakteriobójczym w stosunku do obu badanych szczepów bakterii. W przypadku bakterii *S. aureus* działanie bakteriobójcze zaobserwowano dla suspensji wszystkich kopolimerów QAm:TEG, a w przypadku bakterii *E. coli*, efekt ten zaobserwowano tylko dla suspensji kopolimerów o *C_m* w zakresie od C8 do C14.

W przypadku suspensji kopolimeru referencyjnego BG:TEG nie zaobserwowano działania bakteriobójczego.

2.2.2. Właściwości fizykochemiczne kopolimerów QAm:TEG

Badania mikrobiologiczne kopolimerów QAm:TEG wykazały, że obecność monomerów QAUDMA-m nadała im wysoką aktywność antybakteryjną w stosunku do wybranych szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, odpowiednio *S. aureus* i *E. coli*. Z tego względu, w kolejnym kroku ocenie poddano właściwości fizykochemiczne kopolimerów.

Spośród właściwości fizykochemicznych kopolimerów scharakteryzowano: i) skurcz polimerizacyjny, teoretyczny i eksperymentalny (S_t i S_e), ii) stopień konwersji wiązań podwójnych (DC), iii) temperaturę zeszklenia (T_{gp}), iv) kąt zwilżania (WCA), v) wodochłonność (WS) oraz vi) wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (SL). Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacjach **P4** i **P5** (S_t , S_e , DC – **Tab. 3** w **P4**, T_{gp} – **Tab. 3** i **Rys. 4** w **P4**, WCA – **Rys. 5** w **P4**, WS , SL – **Rys. 3** w **P5**) oraz zestawione w Tabeli 7 niniejszego przewodnika.

Tabela 7. Teoretyczny (S_t) i eksperymentalny (S_e) skurcz polimerizacyjny, stopień konwersji wiązań podwójnych (DC), temperatura zeszklenia (T_{gp}), kąt zwilżania (WCA), wodochłonność (WS) oraz wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (SL) kopolimerów QAm:TEG (**Tab. 3** i **Rys. 4** w **P4**, **Rys. 3** w **P5**).

	S_t (%)	S_e (%)		DC (%)		T_{gp} (°C)		WCA (°)		WS (µg/mm ³)		SL (µg/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	87,14	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

Badania właściwości fizykochemicznych rozpoczęto od wyznaczenia skurczu polimerizacyjnego. Kopolimery QAm:TEG charakteryzowały się niższymi wartościami teoretycznego (S_t) i eksperymentalnego (S_e) skurczu polimerizacyjnego niż kopolimer referencyjny BG:TEG. S_t kopolimerów QAm:TEG malał wraz ze wzrostem C_m , co jest zgodne ze zmianami wartości masy cząsteczkowej (MW) i stężenia wiązań podwójnych (x_{DB}) (**Tab. 2** w **P4**). Zależności tej nie zaobserwowano dla S_e . Kopolimery QAm:TEG charakteryzowały się S_e o średniej wartości 6,59% i była ona o 21% niższa niż wartość S_e kopolimeru referencyjnego BG:TEG. Uzyskane wartości S_e świadczą o tym, że zastosowanie kopolimerów QAm:TEG jako spoiw SKMR umożliwiłoby uzyskanie wypełnień o mniejszych nieszczelnościach brzeżnych, w porównaniu do materiałów konwencjonalnych [196–199]. Jest to właściwość bardzo korzystna, ponieważ daje szansę na większą stabilność osadzenia wypełnienia w ubytku zęba [174].

Kolejną z zalet kopolimerów QAm:TEG był wysoki stopień konwersji (DC). Jego wartości we wszystkich przypadkach przekroczyły 80%, co wychodzi poza zakres wartości DC obserwowanych w spoiwach materiałów handlowych, który wynosi od 50 do 75% [175,176]. Dokładniejsza analiza DC pokazała, że jego wartości rosły wraz z wydłużaniem C_m do C14, a następnie nieznacznie malały.

Najprawdopodobniej podstawniki N-alkilowe przyjmują skłębione konformacje i tym samym nie stanowią istotnej przeszkody dla kopolimeryzacji wiązań podwójnych. Negatywny wpływ rozmiarów łańcucha N-alkilowego na wartość DC zaobserwowano dopiero w przypadku kopolimerów QA16:TEG i QA18:TEG.

Istotnym parametrem charakteryzującym utwardzone spoiwo SKMR jest temperatura zeszklenia (T_g). Jej wartości powinny przekraczać maksymalną temperaturę panującą w jamie ustnej. Dzięki temu spoiwo występuje w stanie szklistym w warunkach termicznych panujących w jamie ustnej, co zapewnia stabilność jego właściwości użytkowych (fizycznych i mechanicznych) [179]. Warunek występowania w stanie szklistym został spełniony przez wszystkie z kopolimerów QAm:TEG, ponieważ ich T_g były wyższe niż 60°C. Dokładniejsza analiza T_g ujawniła istnienie zależności pomiędzy jej wartościami a C_m , które rosły wraz z wydłużaniem C_m . W porównaniu do kopolimeru referencyjnego BG:TEG, jedynie QA8:TEG i QA10:TEG miały podobną do niego T_g . Pozostałe kopolimery QAm:TEG charakteryzowały się wyższą T_g . Trend ten po raz kolejny wskazuje, że długość podstawnika N-alkilowego nie wywiera negatywnego wpływu na właściwości fizykochemiczne kopolimerów QAm:TEG. Ze względu na skłębione konformacje łańcuchy N-alkilowe nie wywierają efektu plastyfikującego na sieć polimerową, którego skutkiem byłby spadek temperatury zeszklenia [200]. Dodatkowym czynnikiem, który może tłumaczyć wysokie wartości T_g jest obecność wiązań wodorowych powstających z udziałem protonów grupy uretanowej QAUDMA-m. Są to jedne z najsilniejszych wiązań wodorowych obecnych w dimetakrylanowych sieciach polimerowych [201,202] i tym samym odpowiadają za wysoką siłę oddziaływań międzycząsteczkowych w kopolimerach QAm:TEG [179].

Powierzchnie kopolimerów QAm:TEG scharakteryzowano pod kątem charakteru hydrofilowego, poprzez wyznaczenie kąta zwilżania (WCA). Wartości WCA kopolimerów QAm:TEG rosły wraz z wydłużaniem C_m . Jest to równoznaczne ze spadkiem hydrofilowości oraz zwilżalności badanych powierzchni [181]. Powierzchnie kopolimerów QAm:TEG o C_m od C8 do C14 można traktować jako hydrofilowe, ponieważ wyznaczone dla nich wartości WCA, podobnie jak wartość WCA kopolimeru referencyjnego BG:TEG, były niższe niż 90°. Znaczący wzrost WCA zaobserwowano dla kopolimerów QA16:TEG i QA18:TEG, których wartości WCA były wyższe niż 90°, co świadczy o hydrofobowym charakterze powierzchni [182]. Otrzymane wyniki sugerują, że początkowo to czwartorzędowe atomy azotu wywierały główny wpływ na zwilżalność powierzchni. Ich wpływ był na tyle silny, że przewyciężył wpływ hydrofobowych łańcuchów alkilowych. Dopiero podstawniki N-alkilowe o C16 i C18 miały na tyle silny charakter hydrofobowy, że przewyciężył on hydrofilowy efekt czwartorzędowych atomów azotu i charakter badanych powierzchni zmienił się z hydrofilowego na hydrofobowy. Wyniki otrzymane dla WCA zostały wykorzystane do wytłumaczenia zmian w wartościach stref inhibicji wzrostu bakterii, które malały wraz ze wzrostem C_m . Rosnący charakter hydrofobowy powierzchni kopolimerów QAm:TEG świadczy o malejącym powinowactwie ich powierzchni do wody, co może utrudniać migrację frakcji wymywalnej do środowiska wodnego i przez to przejawiać się mniejszymi strefami inhibicji wzrostu bakterii.

Kopolimery QAm:TEG charakteryzowały się bardzo wysoką wodochłonnością (WS), której wartość w każdym przypadku przekraczała 40 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$, która zgodnie z normą ISO 4049 jest maksymalną wartością WS dla materiałów do zastosowań w stomatologii [187]. Oznacza to, że żaden z kopolimerów QAm:TEG nie mógłby być zastosowany jako spoiwo SKMR. Wzrost objętości

takiego SKMR, wskutek nadmiernej sorpcji wody, mógłby doprowadzić do zniszczenia wypełnienia, a nawet do uszkodzenia sąsiadujących z nim tkanek zęba [185,186]. Dokładniejsza analiza wartości *WS* ujawniła istnienie zależności pomiędzy *WS* a *C_m*, zgodnie z którą jej wartości malały wraz ze wzrostem *C_m*. Można to wytłumaczyć działaniem kilku czynników. Po pierwsze, jak pokazały wartości kąta zwilżania, hydrofobowość kopolimerów QAm:TEG rosła wraz z wydłużaniem *C_m*. Świadczy to o malejącej powierzchni styku pomiędzy kroplami wody a kopolimerami, przez którą cząsteczki wody mogły wnikać do wnętrza spoiwa. Po drugie, za obniżoną zdolność do absorpcji wody może odpowiadać efekt przesłaniania czwartorzędowych atomów azotu przez łańcuchy N-alkilowe [127]. Po trzecie, wraz ze wzrostem masy cząsteczkowej QAUDMA-m (Tabela 4) malał udział molowy monomerów QAUDMA-m w kopolimerach, a więc malało stężenie czwartorzędowych atomów azotu, odpowiedzialnych za nadmierną absorpcję wody.

Podobnie jak wartości wodochłonności, wartości wymywalności monomeru resztkowego w wodzie (*SL*) kopolimerów QAm:TEG znacząco przekraczały wartość $7,5 \mu\text{g}/\text{mm}^3$, która zgodnie z normą ISO 4049 jest maksymalną wartością dopuszczalną dla materiałów do zastosowań w stomatologii [187]. Wyniki *SL* wykluczają możliwość zastosowania kopolimerów QAm:TEG jako spoiw SKMR z dwóch powodów. Po pierwsze, wraz z wymywaniem monomeru resztkowego w strukturze wypełnienia mogą powstawać wolne przestrzenie, które osłabiają jego właściwości mechaniczne [96,97,188]. Po drugie, obecność frakcji wymywalnej często wiąże się ze wzrostem cytotoksyczności materiału, ponieważ wymyte z masy wypełnienia monomery mogą akumulować się w organizmie, wywołując stany zapalne tkanek [189]. Wysoką *SL* kopolimerów QAm:TEG można wyjaśnić obecnością czwartorzędowych atomów azotu w QAUDMA-m, których hydrofilowy charakter sprzyja migracji frakcji wymywalnej do środowiska wodnego [171]. Szczegółowa analiza wartości *SL* ujawniła istnienie zależności pomiędzy *SL* a *C_m*, zgodnie z którą wraz z wydłużaniem *C_m* malała zdolność monomerów QAUDMA-m do wymywania się ze struktury kopolimerów QAm:TEG. Jest to związane ze zwiększającymi się rozmiarami cząsteczek monomerów QAUDMA-m oraz z ich malejącym charakterem hydrofilowym. Otrzymane wartości *SL* potwierdziły również wcześniejsze przypuszczenia na temat wpływu hydrofobowości powierzchni kopolimerów na ich *SL*, a tym samym na wartości strefy inhibicji wzrostu bakterii kopolimerów QAm:TEG. Porównanie wartości *SL* z wartościami stref inhibicji wzrostu bakterii wskazuje, że to udział molowy QAUDMA-m w kopolimerach QAm:TEG, który malał wraz ze wzrostem masy cząsteczkowej QAUDMA-m, ma decydujący wpływ na wartości stref inhibicji wzrostu bakterii. Jest to związane z malejącym stężeniem czwartorzędowych atomów azotu we frakcji wymywalnej, które odpowiedzialne są za działanie antybakteryjne.

2.2.3. Właściwości mechaniczne kopolimerów QAm:TEG

Ostatnim etapem badań nad kopolimerami QAm:TEG była ocena ich właściwości mechanicznych, celem określenia wpływu budowy chemicznej QAUDMA-m, a w szczególności *C_m*, na wartości badanych parametrów. Spośród właściwości mechanicznych scharakteryzowano i) twardość (*HB*), ii) wytrzymałość na zginanie (*FS*) oraz iii) moduł sprężystości (*E*). Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji **P5 (Tab. 2)** oraz zestawione w Tabeli 8 niniejszego przewodnika.

Kopolimery QAm:TEG charakteryzowały się znacznie niższymi wartościami badanych parametrów mechanicznych niż kopolimer referencyjny BG:TEG. W przypadku twardości (*HB*) i wytrzymałości na zginanie (*FS*) były to wartości o około połowę niższe, a w przypadku modułu sprężystości (*E*) o około trzy czwarte niższe. 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 [203,204]. Zachowanie właściwości mechanicznych kopolimerów QAm:TEG można wytłumaczyć spadkiem gęstości usieciowania. Jest to spowodowane dużą masą cząsteczkową (*MW*, Tabela 4) monomerów QAUDMA-m, która obniża stężenie wiązań podwójnych (x_{DB}) w QAm:TEG (Tab. 2 w P4). Dodatkowo, do rozluźnienia struktury sieci może przyczyniać się obecność podstawników N-alkilowych przy czwartorzędowych atomach azotu. Dokładniejsza analiza wartości *HB*, *FS* i *E* wykazała, że rosły one aż do *Cm* równego C12, a następnie malały. Trend ten jest zgodny z trendem zmian obserwowanym dla lepkości QAUDMA-m. Wskazuje to, że to siła oddziaływań międzycząsteczkowych miała decydujący wpływ na wartości badanych parametrów [205].

Tabela 8. Twardość (*HB*), wytrzymałość na zginanie (*FS*) oraz moduł sprężystości (*E*) kopolimerów QAm:TEG (Tab. 2 w P5).

	<i>HB</i> (MPa)		<i>FS</i> (MPa)		<i>E</i> (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)

Wyniki badań nad kopolimerami QAm:TEG wykluczyły możliwość stosowania monomerów QAUDMA-m jako monomerów podstawowych w spoiwach SKMR. Niemniej jednak wykazały one, że wprowadzenie monomerów QAUDMA-m w strukturę kopolimerów QAm:TEG nadało im wysoką aktywność antybakteryjną w stosunku do szczepów bakterii *S. aureus* i *E. coli*. Dodatkowo zaobserwowano, że kopolimery te charakteryzowały się odpowiednimi właściwościami fizykochemicznymi, takimi jak stopień konwersji wiązań podwójnych, skurcz polimeryzacyjny oraz temperatura zeszklenia. Nie uzyskano natomiast zadowalających wartości parametrów mechanicznych oraz wodorochłonności i wymywalności monomeru resztkowego w wodzie.

Pomimo iż badania nad kopolimerami QAm:TEG ujawniły, że ich skład chemiczny jest nieodpowiedni do zastosowań jako spoiw SKMR, dostarczyły one wielu istotnych informacji na temat wpływu długości podstawników N-alkilowych obecnych w strukturze QAUDMA-m na właściwości antybakteryjne, fizykochemiczne oraz mechaniczne ich kopolimerów. Wiedzę tą

wykorzystano do zaprojektowania składu kolejnych kopolimerów zawierających jednostki QAUDMA-m.

W kolejnym etapie, modyfikacji poddano kopolimer złożony z 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. UDMA, oraz 20% wag. TEGDMA (BG:UD:TEG). Kopolimer ten zmodyfikowano poprzez całkowite zastąpienie monomeru UDMA monomerami QAUDMA-m (BG:QAm:TEG, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym 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 na tyle dobre właściwości fizykochemiczne i mechaniczne, aby móc rozważać potencjalne wykorzystanie kopolimerów BG:QAm:TEG jako spoiw SKMR.

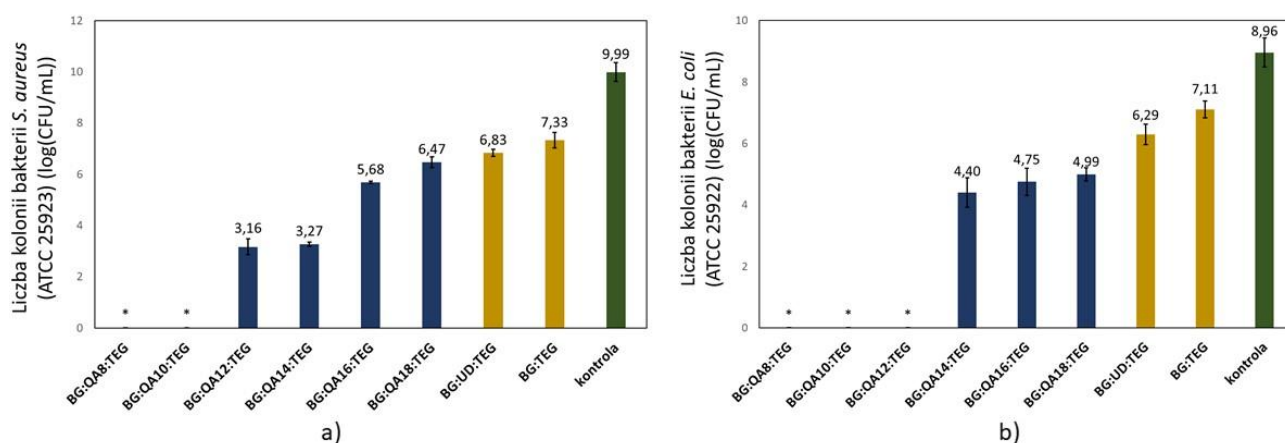
Kopolimery BG:QAm:TEG przygotowano w taki sam sposób jak kopolimery QAm:TEG. Jako próbki referencyjne zastosowano kopolimer BG:TEG oraz kopolimer BG:UD:TEG, który podobnie jak kopolimer BG:TEG, jest często wykorzystywany jako spoiwo SKMR.

Procedura modyfikacji kopolimerów została opisana szczegółowo w publikacjach **P6** (Rozdz. 4.2), **P7** (Rozdz. 2.1) oraz **P8** (Rozdz. 2.2)

2.3.1. Aktywność antybakteryjna i antygrzybiczna kopolimerów BG:QAm:TEG

Aktywność antybakteryjna

Aktywność antybakteryjną kopolimerów BG:QAm:TEG określono w stosunku do referencyjnych szczepów bakterii Gram-dodatnich (*S. aureus* (ATCC 25923)) i Gram-ujemnych (*E. coli* (ATCC 25922)). Została ona wyznaczona poprzez określenie i) liczby kolonii bakterii na powierzchni kopolimerów, ii) stref inhibicji wzrostu bakterii oraz iii) aktywności bakteriobójczej kopolimerów. Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacjach **P7** i **P8** (liczba kolonii bakterii na powierzchni kopolimerów, strefy inhibicji wzrostu bakterii – **Tab. 3 w P8**, aktywność bakteriobójcza – **Rys. 7b i Rys. 7c w P7**) oraz zestawione na Rysunku 15 i w Tabeli 9 niniejszego przewodnika.



Rysunek 15. 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

Liczba kolonii obu badanych szczepów bakterii na powierzchniach kopolimerów BG:QAm:TEG była mniejsza w porównaniu do kopolimerów referencyjnych i rosła wraz ze wzrostem długości

podstawnika N-alkilowego (*Cm*). Oznacza to, że aktywność antybakteryjna kopolimerów malała wraz ze wzrostem *Cm*. Kopolimery BG:QA8:TEG i BG:QA10:TEG charakteryzowały się największą aktywnością antybakteryjną. Na ich powierzchniach nie zaobserwowano kolonii obu badanych szczepów bakterii. Wysoką aktywnością antybakteryjną charakteryzował się również kopolimer BG:QA12:TEG, na którego powierzchni nie zaobserwowano bakterii *E. coli*, a liczba kolonii bakterii *S. aureus* była o trzy rzędy wielkości mniejsza w porównaniu do kopolimeru referencyjnego BG:UD:TEG i o cztery rzędy wielkości mniejsza w porównaniu do kopolimeru referencyjnego BG:TEG. Kopolimer BG:QA14:TEG charakteryzował się mniejszą, ale wciąż satysfakcjonującą aktywnością antybakteryjną w stosunku do bakterii szczepu *S. aureus*.

Tabela 9. Strefa inhibicji wzrostu bakterii *S. aureus* (ATCC 25923) i *E. coli* (ATCC 25922) oraz aktywność bakteriobójcza kopolimerów BG:QAm:TEG (Rys. 6b i Rys. 6c w P7; Tab. 3 w P8).

	strefa inhibicji wzrostu bakterii (mm)*				aktywność bakteriobójcza**	
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)		<i>E. coli</i> (ATCC 25922)		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
	średnia	SD	średnia	SD	(ATCC 25923)	(ATCC 25922)
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

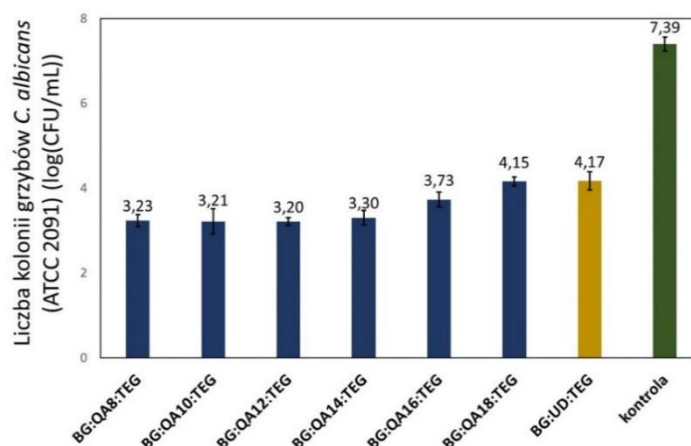
*** dla kopolimeru BG:TEG nie wyznaczono działania bakteriobójczego

Kopolimery BG:QAm:TEG charakteryzowały się również występowaniem stref inhibicji wzrostu obu badanych szczepów bakterii. W przypadku bakterii *S. aureus*, strefę inhibicji zaobserwowano dla każdego z kopolimerów BG:QAm:TEG. Największą strefę inhibicji, o średnicy 23 mm, zaobserwowano dla kopolimeru BG:QA8:TEG, a najmniejszą, o średnicy 10 mm, dla kopolimeru BG:QA18:TEG. Spośród kopolimerów referencyjnych, jedynie kopolimer BG:TEG charakteryzował się występowaniem nieznacznej strefy inhibicji wzrostu bakterii, o średnicy 6 mm. W przypadku bakterii *E. coli* strefę inhibicji zaobserwowano dla kopolimerów BG:QAm:TEG o *Cm* w zakresie od C8 do C16. Największą strefę inhibicji, o średnicy 21 mm, zaobserwowano dla kopolimeru BG:QA8:TEG, a najmniejszą, o średnicy 12 mm, dla kopolimeru BG:QA16:TEG. Strefy inhibicji wzrostu bakterii nie zaobserwowano dla kopolimeru BG:QA18:TEG, podobnie jak w przypadku obu kopolimerów referencyjnych.

Badania aktywności antybakteryjnej ujawniły również, że suspensje wszystkich kopolimerów BG:QAm:TEG przy stężeniu 25 mg/ml wywierały działanie bakteriobójcze w stosunku do obu badanych szczepów bakterii. Działania tego nie obserwowano dla suspensji kopolimeru referencyjnego BG:UD:TEG.

Aktywność antygrzybiczna

W ramach badań mikrobiologicznych nad kopolimerami BG:QAm:TEG zbadano również ich działanie antygrzybiczne w stosunku do referencyjnego szczepu grzybów *C. albicans* (ATCC 2091). Aktywność antygrzybiczną wyznaczono poprzez określenie i) liczby kolonii komórek grzybów na powierzchni kopolimerów, ii) strefy inhibicji wzrostu grzybów oraz iii) działania grzybobójczego kopolimerów. Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji **P7** (liczba kolonii grzybów na powierzchni kopolimerów – **Rys. 5**, strefy inhibicji wzrostu grzybów – **Rys. 6**, aktywność grzybobójcza – **Rys. 7a**) oraz zestawione na Rysunku 16 i w Tabeli 10 niniejszego przewodnika.



Rysunek 16. Liczba kolonii grzybów *C. albicans* (ATCC 2091) na powierzchni kopolimerów BG:QAm:TEG (**Rys. 5 w P7**). Badania nie przeprowadzono dla kopolimeru BG:TEG.

Tabela 10. Strefa inhibicji wzrostu grzybów *C. albicans* (ATCC 2091) oraz aktywność grzybobójcza kopolimerów BG:QAm:TEG (**Rys. 6 i Rys. 7a w P7**).

	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 5mm 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

Liczba kolonii grzybów na powierzchniach kopolimerów BG:QAm:TEG w prawie każdym przypadku była mniejsza w porównaniu do kopolimeru referencyjnego BG:UD:TEG. Wyjątek stanowił kopolimer BG:QA18:TEG, na którego powierzchni liczba kolonii grzybów była podobna do tej obserwowanej na powierzchni kopolimeru referencyjnego BG:UD:TEG. Kopolimery

BG:QAm:TEG o C_m w zakresie od C8 do C14 charakteryzowały się podobną aktywnością antygrzybiczną. Liczba kolonii grzybów na ich powierzchniach średnio wynosiła 3,34 log(CFU/ml). Wydłużenie C_m do C16 skutkowało nieznacznym pogorszeniem aktywności antygrzybiczej. Otrzymane dane są zgodne z danymi literaturowymi, z których wynika, że podstawniki N-alkilowe o długości zbliżonej do 12 atomów węgla zapewniają optymalne działanie grzybobójcze [103].

Kopolimery BG:QAm:TEG charakteryzowały się również występowaniem stref inhibicji wzrostu grzybów. Zaobserwowano je dla czterech kopolimerów BG:QAm:TEG. Największą strefę inhibicji, o średnicy 13 mm, zaobserwowano dla kopolimeru BG:QA8:TEG, a najmniejszą, o średnicy 7 mm, dla kopolimeru BG:QA14:TEG. Dla kopolimerów BG:QA16:TEG i BG:QA18:TEG, podobnie jak dla badanego kopolimeru referencyjnego, strefy inhibicji wzrostu grzybów nie zaobserwowano.

Badania aktywności antygrzybiczej ujawniły również, że suspensje wszystkich kopolimerów BG:QAm:TEG przy stężeniu 25 mg/ml wywierały działanie grzybobójcze w stosunku do badanego szczepu grzybów, czego nie zaobserwowano dla suspensji kopolimeru referencyjnego BG:UD:TEG.

2.3.2. Właściwości fizykochemiczne kopolimerów BG:QAm:TEG

Badania aktywności mikrobiologicznej kopolimerów BG:QAm:TEG wykazały, że zmniejszenie stężenia monomerów QAUDMA-m do 40% wag. pozwoliło na otrzymanie kopolimerów o wysokiej aktywności antybakteryjnej i antygrzybiczej.

Z tego względu, w kolejnym kroku ocenie poddano właściwości fizykochemiczne kopolimerów. Spośród właściwości fizykochemicznych kopolimerów BG:QAm:TEG scharakteryzowano i) skurcz polimeryzacyjny, teoretyczny i eksperymentalny (S_t i S_e), ii) stopień konwersji wiązań podwójnych (DC), iii) temperaturę zeszklenia (T_{gp}), iv) kąt zwilżania (WCA), v) wodochłonność (WS) oraz vi) wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (SL). Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacjach **P6** i **P8** (S_e , S_t – **Tab. 2** w **P6**, DC – **Tab. 2** w **P8**, T_{gp} – **Rys. 3** w **P6**, WCA – **Rys. 4** w **P6**, WS , SL – **Rys. 5** w **P6**) oraz zestawione w Tabeli 11 niniejszego przewodnika.

Tabela 11. Teoretyczny (S_t) i eksperymentalny (S_e) skurcz polimeryzacyjny, stopień konwersji wiązań podwójnych (DC), temperatura zeszklenia (T_{gp}), kąt zwilżania (WCA), wodochłonność (WS) oraz wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (SL) kopolimerów BG:QAm:TEG (**Tab. 2** i **Rys. 3 - Rys. 5** w **P6**; **Tab. 2** w **P8**).

	S_t (%)	S_e (%)		DC (%)		T_{gp} (°C)		WCA (°)		WS (µg/mm ³)		SL (µg/mm ³)	
		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 niższymi wartościami teoretycznego (S_t) i eksperymentalnego (S_e) skurczu polimeryzacyjnego w porównaniu do obu kopolimerów referencyjnych. Sugeruje to, że SKMR zawierające spoiwo BG:QAm:TEG potencjalnie mogą

zapewnić wyższą integralność brzeżną wypełnień [196–199]. S_t kopolimerów BG:QAm:TEG malał wraz z wydłużaniem C_m , co wynika ze wzrostu masy cząsteczkowej (MW) i spadku stężenia wiązań podwójnych (x_{DB}) (Tab. 1 w P6). W przypadku S_e zaobserwowano występowanie odwrotnej zależności. Jego wartości rosły wraz ze wzrostem C_m . Zależność tą można wytłumaczyć wartościami stopnia konwersji (DC), które również rosły wraz z wydłużaniem C_m . Otrzymane wyniki są zgodne z danymi literaturowymi, które wskazują, że im wyższy DC tym większy S_e . Zadowalający jest również fakt, że wszystkie kopolimery BG:QAm:TEG charakteryzowały się DC wyższymi niż 55%, tym samym mieściły się w zakresie DC typowych spoiw stomatologicznych [175,176].

Wszystkie z kopolimerów BG:QAm:TEG spełniły również warunek występowania w stanie szklistym w warunkach temperatury panujących w jamie ustnej [179,180]. Świadczą o tym wartości temperatury zeszklenia (T_{gp}), które dla każdego z kopolimerów były wyższe niż 40°C. Dokładniejsza analiza wartości T_{gp} , ujawniła istnienie zależności pomiędzy T_{gp} a C_m , zgodnie z którą wraz ze wzrostem C_m rosła T_{gp} .

Kolejno, ocenie poddano hydrofilowość powierzchni kopolimerów BG:QAm:TEG. Powierzchnie kopolimerów BG:QAm:TEG o C_m w zakresie od C8 do C14 miały charakter hydrofilowy. Wskazują na to otrzymane dla nich wartości kąta zwilżania (WCA), które, podobnie jak dla obu kopolimerów referencyjnych, były niższe niż 90°. Wartości WCA wyższe niż 90°, świadczące o powierzchni hydrofobowej, zaobserwowano dla kopolimerów BG:QAm:TEG o C_m wynoszącym C16 i C18 [182]. Dokładniejsza analiza wartości WCA wykazała, że to długość podstawników N-alkilowych w QAUDMA-m była czynnikiem determinującym zwilżalność powierzchni kopolimerów BG:QAm:TEG. Otrzymane wartości WCA korespondują z wartościami stref inhibicji wzrostu bakterii oraz grzybów, które malały wraz ze wzrostem hydrofobowości powierzchni kopolimerów. Jest to spowodowane malejącym powinowactwem powierzchni kopolimerów do środowiska wodnego.

W ostatnim etapie badań nad właściwościami fizykochemicznymi scharakteryzowano zachowanie kopolimerów BG:QAm:TEG w środowisku wodnym, wyznaczając wodorochłonność (WS) oraz wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (SL).

Wszystkie z kopolimerów BG:QAm:TEG charakteryzowały się wyższymi wartościami WS niż kopolimery referencyjne, co można przypisać obecności hydrofilowych czwartorzędowych atomów azotu w QAUDMA-m [171]. Biorąc pod uwagę wartość określoną w normie ISO 4049 jako maksymalną dopuszczalną dla kompozytów stomatologicznych, równą 40 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ [187], to kopolimery BG:QAm:TEG o C_m w zakresie od C12 do C18 spełniały warunek odpowiednio niskiej wodorochłonności. WS kopolimerów BG:QA8:TEG i BG:QA10:TEG była wyższa niż 40 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ o odpowiednio 41 i 21%. Dokładniejsza analiza wartości WS ujawniła istnienie zależności pomiędzy WS a C_m , zgodnie z którą wartości WS malały wraz ze wzrostem C_m .

Kopolimery BG:QAm:TEG charakteryzowały się podobną wymywalnością w wodzie, której średnia wartość wynosiła 5,35 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$. Oznacza to, że ich SL była większa niż obserwowana dla kopolimerów referencyjnych, jednak mniejsza niż maksymalna dopuszczalna wartość dla materiałów do zastosowań w stomatologii, równa 7,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^3$ [187]. Wyższe wartości SL kopolimerów BG:QAm:TEG tłumaczy obecność czwartorzędowych atomów azotu w monomerach QAUDMA-m [171].

Otrzymane wyniki *WS* i *SL* sugerują, że obniżenie stężenia monomerów QAUDMA-m z 60% wag. w kopolimerach QAm:TEG do 40% wag. w kopolimerach BG:QAm:TEG satysfakcjonująco obniżyło wodochłonność i wymywalność monomeru resztkowego w wodzie.

2.3.3. Właściwości mechaniczne kopolimerów BG:QAm:TEG

Właściwości mechaniczne kopolimerów BG:QAm:TEG scharakteryzowano celem określenia czy będą one w stanie zapewnić SKMR odpowiednie zachowanie pod wpływem sił wywieranych na nie w trakcie przeżuwania i gryzienia, co zapewni prawidłowe funkcjonowanie wypełnienia w czasie jego eksploatacji. Ocenie poddano trzy właściwości mechaniczne: i) twardość (*HB*), ii) wytrzymałość na zginanie (*FS*) oraz iii) moduł sprężystości (*E*). Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji **P8** (**Tab. 2**) oraz zestawione w Tabeli 12 niniejszego przewodnika.

Tabela 12. Twardość (*HB*), wytrzymałość na zginanie (*FS*) oraz moduł sprężystości (*E*) kopolimerów BG:QAm:TEG (**Tab. 2** w **P8**).

	<i>HB</i> (MPa)		<i>FS</i> (MPa)		<i>E</i> (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

W przypadku wszystkich badanych właściwości mechanicznych zaobserwowano występowanie zależności pomiędzy ich wartościami a *Cm*, zgodnie z którą malały one wraz ze wzrostem *Cm*. Można to wytłumaczyć malejącą teoretyczną gęstością usieciowania kopolimerów (malejącym x_{DB} , **Tab.1** w **P6**) oraz spadkiem oddziaływań międzycząsteczkowych w kopolimerach wskutek zwiększania się odległości pomiędzy łańcuchami polimerowymi.

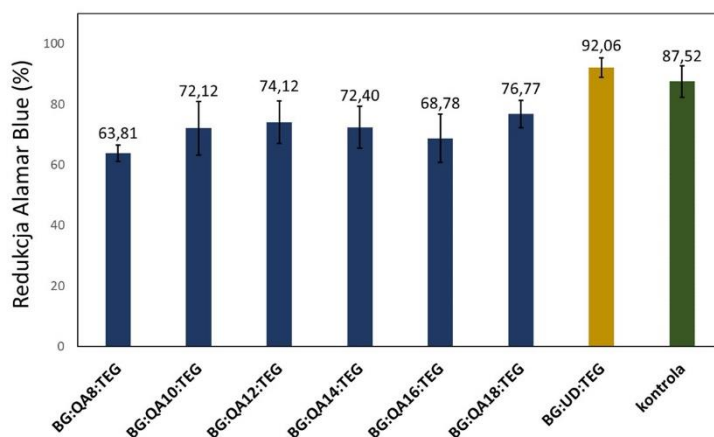
W ocenie właściwości mechanicznych kopolimerów BG:QAm:TEG, jako wartości satysfakcjonujące przyjęto wartości otrzymane dla kopolimerów referencyjnych. Analizując otrzymane wartości można zauważyć, że większość z kopolimerów BG:QAm:TEG wykazuje odpowiednią do zastosowań w stomatologii charakterystykę wytrzymałościową. Z punktu widzenia właściwości mechanicznych, kopolimery BG:QAm:TEG o *Cm* w zakresie od C8 do C12 mogłyby być stosowane jako zamienniki kopolimeru BG:TEG, ponieważ charakteryzowały się one wyższą *HB*, *FS* oraz *E*. Kopolimery BG:QA14:TEG i BG:QA16:TEG charakteryzowały się podobną *HB* i *FS* jak BG:TEG. Wartości ich *E* były niższe niż te zmierzone dla BG:TEG, jednak wciąż na zadowalającym poziomie. Żaden z kopolimerów BG:QAm:TEG nie osiągnął w pełni tak samo dobrych parametrów mechanicznych jak kopolimer referencyjny BG:UD:TEG. Jedynie 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.

2.3.4. Cytotoksyczność kopolimerów BG:QAm:TEG

Badania właściwości mikrobiologicznych, fizykochemicznych i mechanicznych kopolimerów BG:QAm:TEG wykazały, że niektóre z nich mają obiecującą charakterystykę dla ich potencjalnego wykorzystania jako spoiwa SKMR o właściwościach antybakteryjnych i przeciwgrzybiczych. Niemniej jednak kluczowym parametrem materiału do zastosowań w organizmie ludzkim jest jego cytotoksyczność, która określa czy wprowadzenie takiego materiału do organizmu nie będzie negatywnie wpływać na jego funkcjonowanie.

W przypadku SKMR ich działanie cytotoksyczne jest ściśle związane z obecnością frakcji wymywalnej, której cząsteczki mogą przenikać do tkanek organizmu powodując ich stany zapalne, zahamowanie namnażania komórek, a nawet ich martwicę.

Z tego względu, ostatni etap badań nad kopolimerami BG:QAm:TEG obejmował ocenę cytotoksyczności ich ekstraktów. Badania przeprowadzono z wykorzystaniem linii komórkowej mysich fibroblastów L929 (ATCC-CCL-1). Wyniki tych badań zostały przedstawione w publikacji **P7 (Rys. 3)** oraz zestawione na Rysunku 17 niniejszego przewodnika.



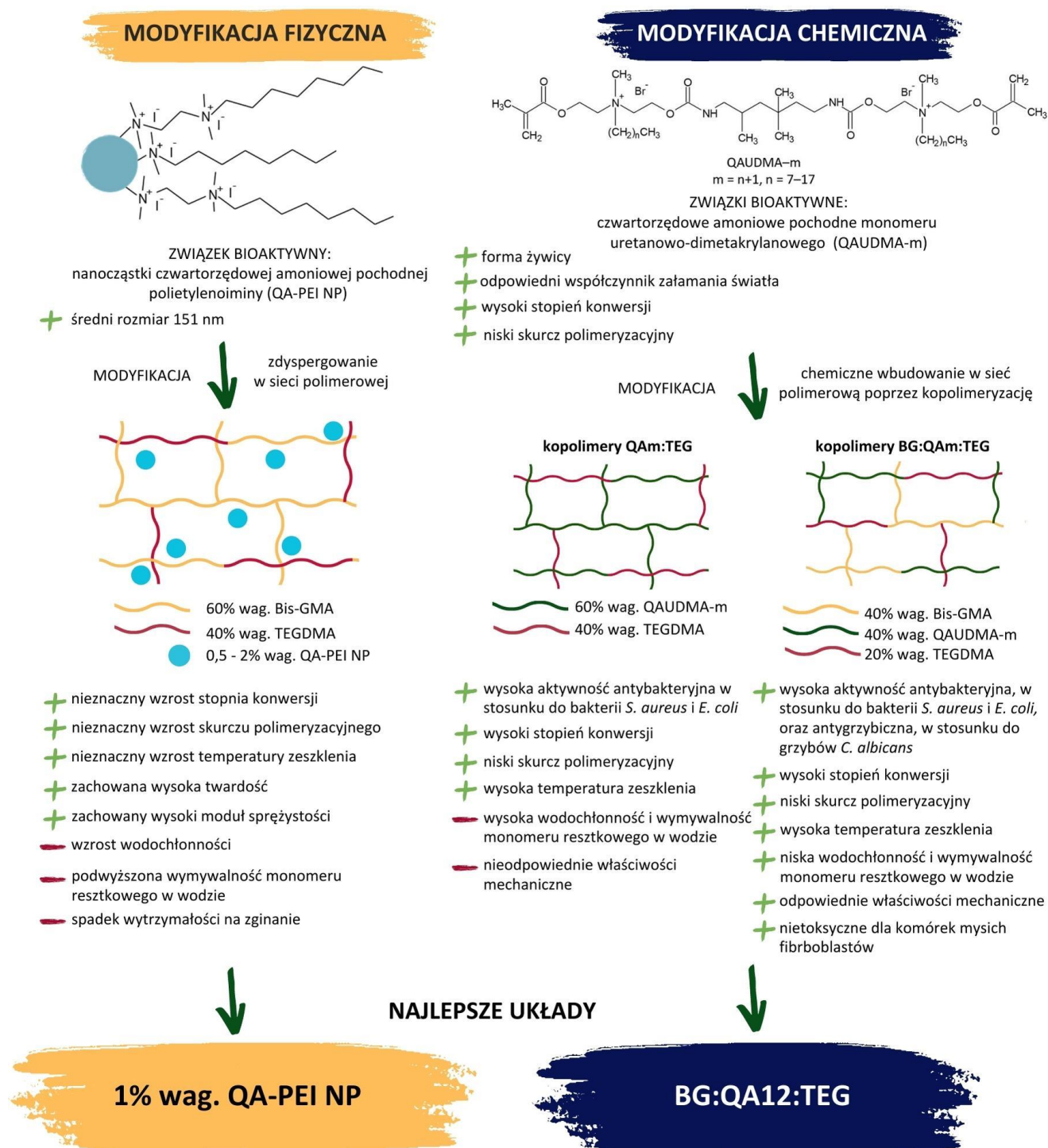
Rysunek 17. Procent redukcji Alamar Blue odpowiadający przeżywalności komórek mysich fibroblastów L929 po 24 h inkubacji (Rys. 3 w P7).

Po 24 h ekspozycji komórek mysich fibroblastów na działanie ekstraktów kopolimerów BG:QAm:TEG ich przeżywalność mieściła się w zakresie od 63,81 do 76,77%. Zaobserwowano więc spadek przeżywalności komórek, w porównaniu do przeżywalności komórek poddanych działaniu ekstraktu kopolimeru referencyjnego BG:UD:TEG, która wynosiła 92,06%. W ocenie cytotoksyczności bardziej istotna jest jednak redukcja przeżywalności komórek w odniesieniu do wartości kontrolnej (przeżywalność komórek hodowanych na powierzchni polistyrenu do celów kultur komórkowych (TCPS)). Zgodnie z normą ISO 10993-5 [206], materiał można uznać za cytotoksyczny, jeżeli jego działanie powoduje spadek przeżywalności komórek o więcej niż 30% w porównaniu do wartości kontrolnej. Analiza wartości przeżywalności komórek po ekspozycji na działanie ekstraktów kopolimerów BG:QAm:TEG wskazuje, że spadła ona o średnio 18,49% w porównaniu do wartości kontrolnej. Największą redukcję przeżywalności komórek, równą 27,09% zaobserwowano dla ekstraktu kopolimeru BG:QA8:TEG, zaś najmniejszą, równą 12,28%, dla ekstraktu kopolimeru BG:QA18:TEG. Zaobserwowana redukcja przeżywalności komórek wywołana działaniem ekstraktów kopolimerów BG:QAm:TEG pozwala więc na sklasyfikowanie kopolimerów BG:QAm:TEG jako nietoksycznych.

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 18.



Rysunek 18. Podsumowanie wyników badań prowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej.

Modyfikacja fizyczna

Modyfikację fizyczną przeprowadzono z wykorzystaniem bioaktywnych nanocząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP). W badaniach modyfikacji poddano kopolimer złożony z 60% wag. dimetakrylanu eteru diglicydyłowego bisfenolu A (Bis-GMA) i 40% wag. dimetakrylanu glikolu trietylenowego (TEGDMA), reprezentujący 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. Otrzymane materiały scharakteryzowano pod względem właściwości fizykochemicznych i mechanicznych, w celu uzupełnienia wskazanej w przeglądzie literaturowym luki badawczej, którą stanowił brak informacji na temat wpływu QA-PEI NP na charakterystykę fizykomechaniczną kopolimerów modyfikowanych ich dodatkiem.

Analiza otrzymanych wyników pozwoliła wnioskować, że wprowadzenie QA-PEI NP w strukturę badanego kopolimeru w ilości nie przekraczającej 2% wag.:

- i) nie wpłynęło negatywnie na większość właściwości fizykomechanicznych zmodyfikowanego kopolimeru,
- ii) spowodowało nieznaczny wzrost stopnia konwersji, skurczu polimeryzacyjnego, temperatury zeszklenia oraz hydrofobowości powierzchni zmodyfikowanego kopolimeru,
- iii) spowodowało pogorszenie właściwości charakteryzujących zachowanie kopolimeru w środowisku wodnym – wodochłonność i wymywalność monomeru resztkowego w wodzie (*SL*) w większości przypadków mieściła się jednak w zakresie dopuszczalnym dla materiałów stomatologicznych, za wyjątkiem kopolimeru zawierającego 2% wag. QA-PEI NP, którego *SL* była wyższa niż wartość dopuszczalna,
- iv) nie spowodowało istotnych zmian w twardości oraz module sprężystości,
- v) spowodowało spadek wytrzymałości na zginanie.

Biorąc pod uwagę otrzymane wyniki badań właściwości fizykomechanicznych kopolimeru złożonego z 60% wag. Bis-GMA i 40% wag. TEGDMA zmodyfikowanego dodatkiem 0,5, 1 i 2% wag. QA-PEI NP oraz 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 przeprowadzono z wykorzystaniem monomerów dimetakrylanowych zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe. W tym celu zaprojektowano oraz otrzymano serię sześciu nowych czwartorzędowych amoniowych pochodnych monomeru uretanowo-dimetakrylanowego (QAUDMA-m, gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym).

Podobieństwo do monomeru uretanowo-dimetakrylanowego (UDMA) wynika z obecności w budowie chemicznej QAUDMA-m:

- i) rdzenia pochodzącego od diizocyjanianu 2,4,4-trimetyloheksametylu (TMDI),
- ii) ugrupowań metakrylanowych zlokalizowanych na końcu każdej grupy skrzydłowej,
- iii) wiązań uretanowych stanowiących połączenie grup skrzydłowych z rdzeniem.

Monomery QAUDMA-m od UDMA odróżnia obecność czwartorzędowej grupy amoniowej podstawionej łańcuchem N-alkilowym o długości od 8 do 18 atomów węgla, zlokalizowanej w każdej z grup skrzydłowych.

Monomery QAUDMA-m zostały otrzymane na drodze trójetapowej 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-(metakryloiloksy)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.

Analiza wyników właściwości fizykochemicznych monomerów QAUDMA-m wykazała, że miały one:

- i) formę żywicy,
- ii) wysoką lepkość, która narzuca konieczność ich stosowania w połączeniu z rozcieńczalnikami reaktywnymi np. TEGDMA,
- iii) współczynnik załamania światła odpowiedni dla monomerów stomatologicznych,
- iv) wysoki stopień konwersji (dla przypadku homopolimeryzacji),
- v) niski skurcz polimeryzacyjny.

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

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.

Analiza wyników aktywności antybakteryjnej pozwoliła na sformułowanie następujących wniosków:

- i) większość kopolimerów QAm:TEG charakteryzowała wysoka aktywność antybakteryjna w stosunku do szczepów bakterii *S. aureus* i *E. coli*,
- ii) kopolimer QA14:TEG wykazał najwyższą aktywność antybakteryjną – na jego powierzchni nie zaobserwowano kolonii bakterii obu badanych szczepów,
- iii) kopolimer QA8:TEG charakteryzował się występowaniem największej strefy inhibicji wzrostu bakterii,
- iv) suspensje kopolimerów QAm:TEG o stężeniach 25 mg/ml wywierały działanie bakteriobójcze w stosunku do obu badanych szczepów bakterii, za wyjątkiem kopolimerów QA16:TEG i QA18:TEG, które nie wykazywały efektu biobójczego wobec bakterii *E. coli*.

Analiza wyników właściwości fizykomechanicznych wykazała, że kopolimery QAm:TEG:

- i) charakteryzowały się bardzo wysokimi wartościami stopnia konwersji (DC), które przekraczały wartość DC kopolimeru referencyjnego,

- ii) charakteryzowały się wartościami skurczu polimeryzacyjnego niższymi niż kopolimer referencyjny,
- iii) miały temperaturę zeszklenia powyżej 60°C,
- iv) w większości przypadków miały powierzchnie o charakterze hydrofilowym, za wyjątkiem kopolimerów QA16:TEG i QA18:TEG, których powierzchnie miały charakter hydrofobowy,
- v) miały wodochłonność i wymywalność monomeru resztkowego w wodzie kilkukrotnie wyższe niż dopuszczalne dla materiałów stomatologicznych,
- vi) miały gorsze właściwości mechaniczne niż kopolimer referencyjny – dwukrotnie niższą twardość i wytrzymałość na zginanie oraz czterokrotnie niższy moduł sprężystości.
- vii) nie mogą być stosowane jako monomery podstawowe w spoiwach SKMR ze względu na ich zbyt wysoką wodochłonność, wymywalność monomeru resztkowego w wodzie i niewystarczające właściwości mechaniczne

Wyniki prowadzonych badań pozwoliły również na sformułowanie wniosków o charakterze poznawczym:

- i) długość podstawnika N-alkilowego przy czwartorzędowym atomie azotu (C_m , gdzie m odpowiada ilości atomów węgla w podstawniku N-alkilowym) determinuje większość badanych właściwości kopolimerów QAm:TEG,
- ii) temperatura zeszklenia i kąt zwilżania rosły wraz ze wzrostem C_m ,
- iii) wodochłonność, wymywalność monomeru resztkowego w wodzie, twardość, oraz średnica stref inhibicji wzrostu bakterii malały wraz ze wzrostem C_m ,
- iv) wytrzymałość na zginanie oraz moduł sprężystości początkowo rosły wraz ze wzrostem C_m do C10, a następnie malały,
- v) liczba bakterii na powierzchni kopolimerów malała wraz ze wzrostem C_m do C14, a następnie rosła,
- vi) jedynymi z pośród badanych parametrów, które nie wykazały zależności pomiędzy ich wartościami a C_m były skurcz polimeryzacyjny oraz stopień konwersji.

Kolejnej modyfikacji poddano kopolimer złożony z 40% wag. Bis-GMA, 40% wag. UDMA oraz 20% wag. TEGDMA (BG:UD:TEG). Kopolimer ten zmodyfikowano 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. pozwoli na otrzymanie kopolimerów o zadowalającej aktywności antybakteryjnej, oraz czy obecność monomeru Bis-GMA, 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 mikrobiologicznych, fizykochemicznych, mechanicznych oraz cytotoksyczności.

Analiza wyników aktywności antybakteryjnej kopolimerów BG:QAm:TEG pozwoliła na sformułowanie następujących wniosków:

- i) zmniejszenie zawartości monomerów QAUDMA-m w kopolimerach nie wpłynęło negatywnie na ich działanie antybakteryjne, w porównaniu do kopolimerów QAm:TEG,
- ii) kopolimery BG:QA8:TEG, BG:QA10:TEG, i BG:QA12:TEG charakteryzowały się najwyższą aktywnością antybakteryjną – na ich powierzchniach nie zaobserwowano kolonii obu szczepów

bakterii, za wyjątkiem kopolimeru BG:QA12:TEG, na powierzchni którego liczba kolonii bakterii *S. aureus* była mniejsza w porównaniu do kopolimerów referencyjnych BG:UD:TEG i BG:TEG o odpowiednio trzy i cztery rzędy wielkości,

- iii) kopolimer BG:QA8:TEG charakteryzował się występowaniem największej strefy inhibicji wzrostu bakterii,
- iv) suspensje wszystkich kopolimerów BG:QAm:TEG o stężeniu 25 mg/ml wykazały działanie bakteriobójcze w stosunku do obu badanych szczepów bakterii.

Analiza wyników aktywności antygrzybiczej pozwoliła na sformułowanie następujących wniosków:

- i) kopolimery BG:QAm:TEG o *Cm* w zakresie od C8 do C16 wykazywały działanie antygrzybicze w stosunku do szczepu *C. albicans* – liczba kolonii grzybów zaobserwowana na ich powierzchni była o jeden rząd wielkości mniejsza w porównaniu do kopolimeru referencyjnego BG:UD:TEG,
- ii) kopolimer BG:QA8:TEG charakteryzował się występowaniem największej strefy inhibicji wzrostu grzybów,
- iii) suspensje wszystkich kopolimerów BG:QAm:TEG o stężeniu 25 mg/ml wywierały działanie grzybobójcze w stosunku do badanego szczepu grzybów.

Analiza wyników właściwości fizykomechanicznych kopolimerów BG:QAm:TEG wykazała, że:

- i) charakteryzowały się stopniem konwersji porównywalnym do kopolimerów referencyjnych BG:UD:TEG i BG:TEG,
- ii) miały niższy skurcz polimeryzacyjny niż kopolimery referencyjne BG:UD:TEG i BG:TEG,
- iii) miały temperatury zeszklenia powyżej 40°C,
- iv) w większości przypadków miały powierzchnie o charakterze hydrofilowym, za wyjątkiem kopolimerów BG:QA16:TEG i BG:QA18:TEG, których powierzchnie miały charakter hydrofobowy,
- v) kopolimery BG:QAm:TEG o *Cm* w zakresie od C12 do C18 miały wodochłonność poniżej wartości maksymalnej dla materiałów stomatologicznych,
- vi) wykazały zawartość frakcji wymywalnej w ilości mniejszej niż maksymalna sprecyzowana dla materiałów stomatologicznych,
- vii) kopolimery BG:QAm:TEG o *Cm* w zakresie od C8 do C12 charakteryzowały się zadowalającymi właściwościami mechanicznymi. W porównaniu do kopolimeru referencyjnego BG:TEG wszystkie z nich miały wyższą twardość (*HB*), wytrzymałość na zginanie (*FS*) oraz moduł sprężystości (*E*). Z kolei, w porównaniu do kopolimeru referencyjnego BG:UD:TEG, BG:QA8:TEG miał wyższą *HB*, podobny *E* ale niższą *FS*, natomiast kopolimery BG:QA10:TEG i BG:QA12:TEG miały podobną *HB* ale niższą *FS* i *E*.

Analiza cytotoksyczności kopolimerów BG:QAm:TEG 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.

Biorąc pod uwagę wszystkie z badanych parametrów, kopolimer BG:QA12:TEG wydaje się być najbardziej odpowiedni do zastosowań jako potencjalne spoiwo SKMR. Charakteryzował się on zadowalającymi właściwościami fizykochemicznymi i mechanicznymi, wysoką aktywnością

mikrobiologiczną oraz brakiem działania cytotoksycznego. Konieczne jest jednak przeprowadzenie bardziej zaawansowanych badań, które ostatecznie potwierdzą możliwość bezpiecznego stosowania wyłoniętego 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 kopolimerom 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. Il; 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. Kılıç, 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-Beska, 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. Bowen, R.L. Dental Filling Material Comprising Vinyl Silane Treated Fused Silica and a Binder Consistin g of the Reaction Product of Bis Phenol and Glycidyl Acrylate. Patent nr US3066112A, **1962**.
 57. Cho, K.; Rajan, G.; Farrar, P.; Prentice, L.; Prusty, B.G. Dental Resin Composites: A Review on Materials to Product Realizations. *Compos. Part B Eng.* **2022**, 230, 109495.
 58. Matinlinna, J.P.; Lung, C.Y.K.; Tsoi, J.K.H. Silane Adhesion Mechanism in Dental Applications and Surface Treatments: A Review. *Dent. Mater.* **2018**, 34, 13–28.
 59. Liu, J.; Zhang, H.; Sun, H.; Liu, Y.; Liu, W.; Su, B.; Li, S. The Development of Filler Morphology in Dental Resin Composites: A Review. *Materials* **2021**, 14, 5612.
 60. Dursun, E.; Fron-Chabouis, H.; Attal, J.-P.; Raskin, A. Bisphenol A Release: Survey of the Composition of Dental Composite Resins. *Open Dent. J.* **2016**, 10, 446–453.
 61. Amdjadi, P.; Ghasemi, A.; Najafi, F.; Nojehdehian, H. Pivotal Role of Filler/Matrix Interface in Dental Composites: Review. *Biomed. Res.* **2017**, 28, 1054–1056.
 62. Elfakhri, F.; Alkahtani, R.; Li, C.; Khaliq, J. Influence of Filler Characteristics on the Performance of Dental Composites: A Comprehensive Review. *Ceram. Int.* **2022**, 48, 27280–27294.
 63. Gonçalves, F.; Boaro, L.C.C.; Miyazaki, C.L.; Kawano, Y.; Braga, R.R. Influence of Polymeric Matrix on the Physical and Chemical Properties of Experimental Composites. *Braz. Oral Res.* **2015**, 29.

64. Antonucci, J.M.; Skrtic, D. Matrix Resin Effects on Selected Physicochemical Properties of Amorphous Calcium Phosphate Composites. *J. Bioact. Compat. Polym.* **2005**, *20*, 29–49.
65. Peutzfeldt, A. Resin Composites in Dentistry: The Monomer Systems. *Eur. J. Oral Sci.* **1997**, *105*, 97–116.
66. Asmussen, E.; Peutzfeldt, A. Influence of UEDMA BisGMA and TEGDMA on Selected Mechanical Properties of Experimental Resin Composites. *Dent. Mater.* **1998**, *14*, 51–56.
67. Al-Odayni, A.B.; Saeed, W.S.; Khan, R.; Al-Kahtani, A.; Aouak, T.; Almutairi, K.; Alrahlah, A. Viscosity, Degree of Polymerization, Water Uptake, and Water Solubility Studies on Experimental Dichloro-BisGMA-Based Dental Composites. *Appl. Sci.* **2021**, *11*, 3577.
68. 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.
69. Lizenboim, K.; Dodiuk, H.; Iuster, N.; Kidan, T.; Suvorov, I.; Kenig, S.; Zalsman, B. Bisphenol-A Free Dental Polymeric Materials. *J. Adhes. Sci. Technol.* **2013**, *27*, 354–370.
70. Prakki, A.; Cilli, R.; Vieira, I.M.; Dudumas, K.; Pereira, J.C. Water Sorption of CH₃- and CF₃-Bis-GMA Based resins with Additives. *J. Appl. Oral Sci.* **2012**, *20*, 472.
71. Lemon, M.T.; Jones, M.S.; Stansbury, J.W. Hydrogen Bonding Interactions in Methacrylate Monomers and Polymers. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2007**, *83*, 734–746.
72. Pfeifer, C.S.; Shelton, Z.R.; Braga, R.R.; Windmoller, D.; MacHado, J.C.; Stansbury, J.W. Characterization of Dimethacrylate Polymeric Networks: A Study of the Crosslinked Structure Formed by Monomers Used in Dental Composites. *Eur. Polym. J.* **2011**, *47*, 162.
73. Fleisch, A.F.; Sheffield, P.E.; Chinn, C.; Edelstein, B.L.; Landrigan, P.J. Bisphenol A and Related Compounds in Dental Materials. *Pediatrics* **2010**, *126*, 760.
74. Iwamoto, M.; Masuya, T.; Hosose, M.; Tagawa, K.; Ishibashi, T.; Suyama, K.; Nose, T.; Yoshihara, E.; Downes, M.; Evans, R.M.; et al. Bisphenol A Derivatives Act as Novel Coactivator-Binding Inhibitors for Estrogen Receptor β . *J. Biol. Chem.* **2021**, *297*, 101173.
75. Cimmino, I.; Fiory, F.; Perruolo, G.; Miele, C.; Beguinot, F.; Formisano, P.; Oriente, F. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5761.
76. Sideridou, I.; Tserki, V.; Papanastasiou, G. Study of Water Sorption, Solubility and Modulus of Elasticity of Light-Cured Dimethacrylate-Based Dental Resins. *Biomaterials* **2003**, *24*, 655–665.
77. Tu, J.; Makarian, K.; Alvarez, N.J.; Palmese, G.R. Formulation of a Model Resin System for Benchmarking Processing-Property Relationships in High-Performance Photo 3D Printing Applications. *Materials* **2020**, *13*, 4109.
78. Gonçalves, F.; Kawano, Y.; Pfeifer, C.; Stansbury, J.W.; Braga, R.R. Influence of BisGMA, TEGDMA, and BisEMA Contents on Viscosity, Conversion, and Flexural Strength of Experimental Resins and Composites. *Eur. J. Oral Sci.* **2009**, *117*, 442–446.
79. Ogliari, F.A.; Ely, C.; Zanchi, C.H.; Fortes, C.B.B.; Samuel, S.M.W.; Demarco, F.F.; Petzhold, C.L.; Piva, E. Influence of Chain Extender Length of Aromatic Dimethacrylates on Polymer Network Development. *Dent. Mater.* **2008**, *24*, 165–171.
80. Foster, J.; Walker, R.J. Dental Filling Materials. Patent nr US3825518A, **1973**.
81. Barszczewska-Rybarek, I.M. Structure–Property Relationships in Dimethacrylate Networks Based on Bis-GMA, UDMA and TEGDMA. *Dent. Mater.* **2009**, *25*, 1082–1089.
82. Floyd, C.J.E.; Dickens, S.H. Network Structure of Bis-GMA- and UDMA-Based Resin Systems. *Dent. Mater.* **2006**, *22*, 1143–1149.
83. Kumar, S.R.; Patnaik, A.; Bhat, I.K. Physical and Thermo-Mechanical Characterizations of Resin-Based Dental Composite Reinforced with Silane-Modified Nanoalumina Filler Particle. *Proc. Inst. Mech. Eng. Part L J. Mater. Des. Appl.* **2016**, *230*, 504–514.
84. Sideridou, I.; Achilias, D.S.; Spyroudi, C.; Karabela, M. Water Sorption Characteristics of Light-Cured Dental Resins and Composites Based on Bis-EMA/PCDMA. *Biomaterials* **2004**, *25*, 367–376.
85. Santulli, C. Nanostructured Polymer Composites for Dental Fillings w Swain, S.K.; Jawaidd, M. (red.) *Nanostructured Polymer Composites for Biomedical Applications*. Elsevier Inc.: Amsterdam, Holadnia, 2019, s. 227–293.

86. Lopes-Rocha, L.; Ribeiro-Gonçalves, L.; Henriques, B.; Özcan, M.; Tiritan, M.E.; Souza, J.C.M. An Integrative Review on the Toxicity of Bisphenol A (BPA) Released from Resin Composites Used in Dentistry. *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.* **2021**, *109*, 1942–1952.
87. Martins, A.R.M.; Silva, I.D.; Machado-Santos, L.; Vitti, P.R.; Sinhoreti, M.A.C.; Brandit, W.C. Isobornyl methacrylate as diluent co-monomer on physical-mechanical properties of dental resin composites. *J. Appl. Polym. Sci.* **2021**, *138*, e50498.
88. Contreras, P.P.; Tyagi, P.; Agarwal, S. Low Volume Shrinkage of Polymers by Photopolymerization of 1,1-Bis(Ethoxycarbonyl)-2-Vinylcyclopropanes. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 2297–2304.
89. Ye, Q.; Abedin, F.; Parthasarathy, R.; Spencer, P. Photoinitiators in Dentistry: Challenges and Advances [w:] *Photopolymerisation Initiating Systems*, red. Lalevée, J.; Fouassier, J.P., The Royal Society of Chemistry: Londyn, Wielka Brytania, **2018**, s. 297–336.
90. Kowalska, A.; Sokolowski, J.; Bociong, K. The Photoinitiators Used in Resin Based Dental Composite—A Review and Future Perspectives. *Polymers* **2021**, *13*, 1–17, 470.
91. Stansbury, J.W. Curing Dental Resins and Composites by Photopolymerization. *J. Esthet. Dent.* **2000**, *12*, 300–308.
92. Donly, K.J.; Sasa, I.S. Dental Materials [w:] *Pediatric Dentistry*, red. Nowak, A.J.; Mabry, T.R.; Wells, M.H., Elsevier Inc.: Amsterdam, Holadnia, **2019**, s. 293–303.
93. Anseth, K.S.; Newman, S.M.; Bowman, C.N. Polymeric Dental Composites: Properties and Reaction Behavior of Multimethacrylate Dental Restorations. *Adv. Polym. Sci.* **1995**, *122*, 176–217.
94. Barszczewska-Rybarek, I.M. A Guide through the Dental Dimethacrylate Polymer Network Structural Characterization and Interpretation of Physico-Mechanical Properties. *Materials* **2019**, *12*, 4057.
95. Andrzejewska, E. Photopolymerization Kinetics of Multifunctional Monomers. *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 605–665.
96. Kannurpatti, A.R.; Anseth, J.W.; Bowman, C.N. A Study of the Evolution of Mechanical Properties and Structural Heterogeneity of Polymer Networks Formed by Photopolymerizations of Multifunctional (Meth)Acrylates. *Polymer* **1998**, *39*, 2507–2513.
97. Gajewski, V.E.S.; Pfeifer, C.S.; Fróes-Salgado, N.R.G.; Boaro, L.C.C.; Braga, R.R. Monomers Used in Resin Composites: Degree of Conversion, Mechanical Properties and Water Sorption/Solubility. *Braz. Dent. J.* **2012**, *23*, 508–514.
98. Mortier, E.; Jager, S.; Gerdolle, D.A.; Dahoun, A. Influence of Filler Amount on Water Sorption and Solubility of Three Experimental Flowable Composite Resins. *J. Materials Sci. Eng. with Adv. Techno.* **2013**, *7*, 35–40.
99. Miyazaki, M.; Hinoura, K.; Onose, H.; Moore, B.K. Effect of Filler Content of Light-Cured Composites on Bond Strength to Bovine Dentine. *J. Dent.* **1991**, *19*, 301–303.
100. Van Dijken, J.W.V.; Wing, K.R.; Ruyter, I.E. An Evaluation of the Radiopacity of Composite Restorative Materials Used in Class I and Class II Cavities. *Acta Odontol. Scand.* **2009**, *47*, 401–407.
101. Zubris, D.; Minbiole, K.; Wuest, W. Polymeric Quaternary Ammonium Compounds: Versatile Antimicrobial Materials. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 305–318.
102. Gottenbos, B.; Van Der Mei, H.C.; Klatter, F.; Nieuwenhuis, P.; Busscher, H.J. In Vitro and in Vivo Antimicrobial Activity of Covalently Coupled Quaternary Ammonium Silane Coatings on Silicone Rubber. *Biomaterials* **2002**, *23*, 1417–1423.
103. Jiao, Y.; Niu, L. na; Ma, S.; Li, J.; Tay, F.R.; Chen, J. hua Quaternary Ammonium-Based Biomedical Materials: State-of-the-Art, Toxicological Aspects and Antimicrobial Resistance. *Prog. Polym. Sci.* **2017**, *71*, 53–90.
104. Sekhavat Pour, Z.; Makvandi, P.; Ghaemy, M. Performance Properties and Antibacterial Activity of Crosslinked Films of Quaternary Ammonium Modified Starch and Poly(Vinyl Alcohol). *Int. J. Biol. Macromol.* **2015**, *80*, 596–604.
105. Belkhir, K.; Lacroix, M.; Jamshidian, M.; Salmieri, S.; Jegat, C.; Taha, M. Evaluation of Antibacterial Activity of Branched Quaternary Ammonium Grafted Green Polymers. *Food Packag. Shelf Life* **2017**, *12*, 28–41.
106. Daniels, G.C.; Iezzi, E.B.; Fulmer, P.A.; Wynne, J.H. Synergistic Antimicrobial and Surface Free Energy of Sol-Gel Coatings Containing Fluorosilanes and Quaternary Ammonium Salts. *Prog. Org. Coatings* **2016**, *95*, 91–99.
107. Moran, J.; Addy, M.; Jackson, R.; Newcombe, R.G. Comparative Effects of Quaternary Ammonium Mouthrinses

- on 4-Day Plaque Regrowth. *J. Clin. Periodontol.* **2000**, *27*, 37–40.
108. Chauret, C.P. Sanitization w Batt, C.A.; Tortorello, M.L. (red.) *Encyclopedia of Food Microbiology*. Elsevier Inc.: Amsterdam, Holadnia, **2014**, s. 360–364.
 109. Vereshchagin, A.N.; Frolov, N.A.; Egorova, K.S.; Seitkalieva, M.M.; Ananikov, V.P. Quaternary Ammonium Compounds (Qacs) and Ionic Liquids (Ils) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 6793.
 110. Anselme, K.; Davidson, P.; Popa, A.M.; Giazzon, M.; Liley, M.; Ploux, L. The Interaction of Cells and Bacteria with Surfaces Structured at the Nanometre Scale. *Acta Biomater.* **2010**, *6*, 3824–3846.
 111. Uday, S.P.; Thiagarajan, D.; Goswami, S.; Adhikari, M.D.; Das, G.; Ramesh, A. Amphiphile-Mediated Enhanced Antibiotic Efficacy and Development of a Payload Nanocarrier for Effective Killing of Pathogenic Bacteria. *J. Mater. Chem. B* **2014**, *2*, 5818–5827.
 112. Brown, S.; Santa Maria, J.P.; Walker, S. Wall Teichoic Acids of Gram-Positive Bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* **2013**, *67*, 313–336.
 113. Swoboda, J.G.; Campbell, J.; Meredith, T.C.; Walker, S. Wall Teichoic Acid Function, Biosynthesis, and Inhibition. *Chembiochem* **2010**, *11*, 35–45.
 114. Beveridge, T.J. Structures of Gram-Negative Cell Walls and Their Derived Membrane Vesicles. *J. Bacteriol.* **1999**, *181*, 4725–4733.
 115. Tashiro, T. Antibacterial and Bacterium Adsorbing Macromolecules. *Macromol. Mater. Eng.* **2001**, *286*, 63–87.
 116. Gottenbos, B.; Grijpma, D.W.; Van Der Mei, H.C.; Feijen, J.; Busscher, H.J. Antimicrobial Effects of Positively Charged Surfaces on Adhering Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, *48*, 7–13.
 117. Payne, M.E.; Lou, Y.; Zhang, X.; Sahiner, N.; Sandoval, N.R.; Shantz, D.F.; Grayson, S.M. Comparison of Cross-Linked Branched and Linear Poly(Ethylene Imine) Microgel Microstructures and Their Impact in Antimicrobial Behavior, Copper Chelation, and Carbon Dioxide Capture. *Appl. Polym. Mater.* **2020**, *2*, 826–836.
 118. Domb, A.J.; Yudovin-Farber, I.; Golenser, J.; Beyth, N.; Weiss, E.I. Quaternary Ammonium Polyethyleneimine: Antibacterial Activity. *J. Nanomater.* **2010**, *2010*, 826343.
 119. Hora, P.I.; Pati, S.G.; McNamara, P.J.; Arnold, W.A. Increased Use of Quaternary Ammonium Compounds during the SARS-CoV-2 Pandemic and Beyond: Consideration of Environmental Implications. *Environ. Sci. Technol. Lett.* **2020**, *7*, 622–631.
 120. Tuladhar, E.; de Koning, M.C.; Fundeanu, I.; Beumer, R.; Duizer, E. Different Virucidal Activities of Hyperbranched Quaternary Ammonium Coatings on Poliovirus and Influenza Virus. *Appl. Environ. Microbiol.* **2012**, *78*, 2456–2458.
 121. Farah, S.; Khan, W.; Farber, I.; Kesler-Shvero, D.; Beyth, N.; Weiss, E.I.; Domb, A.J. Crosslinked QA-PEI Nanoparticles: Synthesis Reproducibility, Chemical Modifications, and Stability Study. *Polym. Adv. Technol.* **2013**, *24*, 446–452.
 122. Shvero, D.K.; Zatsman, N.; Hazan, R.; Weiss, E.I.; Beyth, N. Characterisation of the Antibacterial Effect of Polyethyleneimine Nanoparticles in Relation to Particle Distribution in Resin Composite. *J. Dent.* **2015**, *43*, 287–294.
 123. Beyth, S.; Polak, D.; Milgrom, C.; Weiss, E.I.; Matanis, S.; Beyth, N. Antibacterial Activity of Bone Cement Containing Quaternary Ammonium Polyethyleneimine Nanoparticles. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, *69*, 854–855.
 124. Shvero, D.K.; Davidi, M.P.; Weiss, E.I.; Sreter, N.; Beyth, N. Antibacterial Effect of Polyethyleneimine Nanoparticles Incorporated in Provisional Cements against Streptococcus Mutans. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **2010**, *94*, 367–371.
 125. Abramovitz, I.; Beyth, N.; Weinberg, G.; Borenstein, A.; Polak, D.; Kesler-Shvero, D.; Hour-Haddad, Y. In Vitro Biocompatibility of Endodontic Sealers Incorporating Antibacterial Nanoparticles. *J. Nanomater.* **2012**, *2012*, 858073.
 126. Nuzhdina, A. V.; Morozov, A.S.; Kopitsyna, M.N.; Strukova, E.N.; Shlykova, D.S.; Bessonov, I. V.; Lobakova, E.S. Simple and Versatile Method for Creation of Non-Leaching Antimicrobial Surfaces Based on Cross-Linked Alkylated Polyethyleneimine Derivatives. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *70*, 788–795.

127. Yudovin-Farber, I.; Beyth, N.; Weiss, E.I.; Domb, A.J. Antibacterial Effect of Composite Resins Containing Quaternary Ammonium Polyethyleneimine Nanoparticles. *J. Nanoparticle Res.* **2010**, *12*, 591–603.
128. Yew, P.Y.M.; Chee, P.L.; Cally, O.; Zhang, K.; Liow, S.S.; Loh, X.J. Quarternized Short Polyethylenimine Shows Good Activity against Drug-Resistant Bacteria. *Macromol. Mater. Eng.* **2017**, *302*, 1700186.
129. Zaltsman, N.; Kesler-Shvero, D.; Weiss, E.I.; Beyth, N. Synthesis Variants of Quaternary Ammonium Polyethyleneimine Nanoparticles and Their Antibacterial Efficacy in Dental Materials. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* **2016**, *14*, e205–e211.
130. Yudovin-Farber, I.; Beyth, N.; Nyska, A.; Weiss, E.I.; Golenser, J.; Domb, A.J. Surface Characterization and Biocompatibility of Restorative Resin Containing Nanoparticles. *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 3044–3050.
131. Beyth, N.; Hourri-Haddad, Y.; Baraness-Hadar, L.; Yudovin-Farber, I.; Domb, A.J.; Weiss, E.I. Surface Antimicrobial Activity and Biocompatibility of Incorporated Polyethylenimine Nanoparticles. *Biomaterials* **2008**, *29*, 4157–4163.
132. Beyth, N.; Yudovin-Farber, I.; Perez-Davidi, M.; Domb, A.J.; Weiss, E.I. Polyethyleneimine Nanoparticles Incorporated into Resin Composite Cause Cell Death and Trigger Biofilm Stress in Vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 22038–22043.
133. Pietrokovski, Y.; Nisimov, I.; Kesler-Shvero, D.; Zaltsman, N.; Beyth, N. Antibacterial Effect of Composite Resin Foundation Material Incorporating Quaternary Ammonium Polyethyleneimine Nanoparticles. *J. Prosthet. Dent.* **2016**, *116*, 603–609.
134. Ortega, A.; Farah, S.; Tranque, P.; Ocaña, A. V.; Nam-Cha, S.H.; Beyth, N.; Gómez-Roldán, C.; Pérez-Tanoira, R.; Domb, A.J.; Pérez-Martínez, F.C.; et al. Antimicrobial Evaluation of Quaternary Ammonium Polyethyleneimine Nanoparticles against Clinical Isolates of Pathogenic Bacteria. *IET nanobiotechnology* **2015**, *9*, 342–348.
135. Zafar, M.S.; Alnazzawi, A.A.; Alrahabi, M.; Fareed, M.A.; Najeeb, S.; Khurshid, Z. Nanotechnology and Nanomaterials in Dentistry [w:] *Advanced Dental Biomaterials*, red. Khurshid, Z.; Najeeb, S.; Zafar, M.S.; Sefat, F., Woodhead Publishing: Cambridge, Wielka Brytania, **2019**, s. 477–505.
136. Khurshid, Z.; Zafar, M.; Qasim, S.; Shahab, S.; Naseem, M.; AbuReqaiba, A. Advances in Nanotechnology for Restorative Dentistry. *Materials* **2015**, *8*, 717.
137. Chen, Z.; Lv, Z.; Sun, Y.; Chi, Z.; Qing, G. Recent Advancements in Polyethyleneimine-Based Materials and Their Biomedical, Biotechnology, and Biomaterial Applications. *J. Mater. Chem. B* **2020**, *8*, 2951–2973.
138. Beyth, N.; Yudovin-Farber, I.; Basu, A.; Weiss, E.I.; Domb, A.J. Antimicrobial Nanoparticles in Restorative Composites [w:] *Emerging Nanotechnologies in Dentistry*, red. Subramani, K.; Ahmed, W., Elsevier Inc.: Amsterdam, Holadnia, **2018**, s. 41–58.
139. Karta specyfikacji produktu 3M™ Filtek™ Z250. Dostęp online: https://www.proclinic.es/media/proclinic-es/annexes/perfil_tecnico_producto_3m_filtek_z250_58715.pdf (data dostępu: 01.05.2023)
140. Karta specyfikacji produktu 3M™ Single Bond Universal Adhesive. Dostęp online: <https://multimedia.3m.com/mws/media/1279637O/3m-single-bond-universal-adhesive-technical-product-profile.pdf> (data dostępu: 1.05.2023).
141. Dodiuk-Kenig, H.; Zaltsman, B.; Lisenboim, K.; Mchale, W.A. Dental compositions based on nanofiber reinforcement. Patent nr WO2007024652A2, **2006**.
142. Karta specyfikacji produktu 3M™ Filtek™ Supreme XT Flowable Restorative. Dostęp online: <https://multimedia.3m.com/mws/media/598213O/filtek-supreme-xt-flow-tpp.pdf> (data dostępu: 1.05.2023).
143. Karta specyfikacji produktu 3M™ Filtek™ Supreme XTE Flowable Restorative. Restorative, F. Filtek. Dostęp online: https://multimedia.3m.com/mws/media/715606O/filtek-supreme-xte-flowable-technical-profile-anz.pdf?fn=supr_xte_fl_tpp.pdf (data dostępu: 1.05.2023).
144. Song, W.; Ge, S. Application of Antimicrobial Nanoparticles in Dentistry. *Molecules* **2019**, *24*, 1033.
145. Cheng, L.; Zhang, K.; Weir, M.D.; Melo, M.A.S.; Zhou, X.; Xu, H.H.K. Nanotechnology Strategies for Antibacterial and Remineralizing Composites and Adhesives to Tackle Dental Caries. *Nanomedicine* **2015**, *10*, 627–641.
146. Hoshika, T.; Nishitani, Y.; Yoshiyama, M.; Key, W.O.; Brantley, W.; Agee, K.A.; Breschi, L.; Cadenaro, M.; Tay, F.R.; Rueggeberg, F.; et al. Effects of Quaternary Ammonium-Methacrylates on the Mechanical Properties of Unfilled Resins. *Dent. Mater.* **2014**, *30*, 1213–1223.

147. Fugolin, A.P.; Dobson, A.; Huynh, V.; Mbiya, W.; Navarro, O.; Franca, C.M.; Logan, M.; Merritt, J.L.; Ferracane, J.L.; Pfeifer, C.S. Antibacterial, Ester-Free Monomers: Polymerization Kinetics, Mechanical Properties, Biocompatibility and Anti-Biofilm Activity. *Acta Biomater.* **2019**, *100*, 132–141.
148. Fanfoni, L.; Marsich, E.; Turco, G.; Breschi, L.; Cadenaro, M. Development of Di-Methacrylate Quaternary Ammonium Monomers with Antibacterial Activity. *Acta Biomater.* **2021**, *129*, 138–147.
149. Kenawy, E.R.; Worley, S.D.; Broughton, R. The Chemistry and Applications of Antimicrobial Polymers: A State-of-the-Art Review. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 1359–1384.
150. Imazato, S.; Torii, M.; Tsuchitani, Y.; McCabe, J.F.; Russell, R.R.B. Incorporation of Bacterial Inhibitor into Resin Composite. *J. Dent. Res.* **1994**, *73*, 1437–1443.
151. Imazato, S.; Russell, R.R.B.; McCabe, J.F. Antibacterial Activity of MDPB Polymer Incorporated in Dental Resin. *J. Dent.* **1995**, *23*, 177–181.
152. Imazato, S.; McCabe, J.F. Influence of Incorporation of Antibacterial Monomer on Curing Behavior of a Dental Composite. *J. Dent. Res.* **1994**, *73*, 1641–1645.
153. Li, F.; Li, F.; Wu, D.; Ma, S.; Gao, J.; Li, Y.; Xiao, Y.; Chen, J. The Effect of an Antibacterial Monomer on the Antibacterial Activity and Mechanical Properties of a Pit-and-Fissure Sealant. *J. Am. Dent. Assoc.* **2011**, *142*, 184–193.
154. Cherchali, F.Z.; Mouzali, M.; Tommasino, J.B.; Decoret, D.; Attik, N.; Abouelleil, H.; Seux, D.; Grosogeat, B. Effectiveness of the DHMAI Monomer in the Development of an Antibacterial Dental Composite. *Dent. Mater.* **2017**, *33*, 1381–1391.
155. Cherchali, F.Z.; Attik, N.; Mouzali, M.; Tommasino, J.B.; Abouelleil, H.; Decoret, D.; Seux, D.; Grosogeat, B. Structural Stability of DHMAI Antibacterial Dental Composite Following in Vitro Biological Aging. *Dent. Mater.* **2020**, *36*, 1161–1169.
156. Xiao, Y.H.; Chen, J.H.; Fang, M.; Xing, X.D.; Wang, H.; Wang, Y.J.; Li, F. Antibacterial Effects of Three Experimental Quaternary Ammonium Salt (QAS) Monomers on Bacteria Associated with Oral Infections. *J. Oral Sci.* **2008**, *50*, 323–327.
157. He, J.; Söderling, E.; Österblad, M.; Vallittu, P.K.; Lassila, L.V.J. Synthesis of Methacrylate Monomers with Antibacterial Effects against *S. Mutans*. *Molecules* **2011**, *16*, 9755–9763.
158. Chai, Z.; Li, F.; Fang, M.; Wang, Y.; Ma, S.; Xiao, Y.; Huang, L.; Chen, J. The Bonding Property and Cytotoxicity of a Dental Adhesive Incorporating a New Antibacterial Monomer. *J. Oral Rehabil.* **2011**, *38*, 849–856.
159. Li, F.; Weir, M.D.; Xu, H.H.K. Effects of Quaternary Ammonium Chain Length on Antibacterial Bonding Agents. *J. Dent. Res.* **2013**, *92*, 932–938.
160. Lu, G.; Wu, D.; Fu, R. Studies on the Synthesis and Antibacterial Activities of Polymeric Quaternary Ammonium Salts from Dimethylaminoethyl Methacrylate. *React. Funct. Polym.* **2007**, *67*, 355–366.
161. Vidal, M.L.; Rego, G.F.; Viana, G.M.; Cabral, L.M.; Souza, J.P.B.; Silikas, N.; Schneider, L.F.; Cavalcante, L.M. Physical and Chemical Properties of Model Composites Containing Quaternary Ammonium Methacrylates. *Dent. Mater.* **2018**, *34*, 143–151.
162. Li, F.; Weir, M.D.; Chen, J.; Xu, H.H.K. Effect of Charge Density of Bonding Agent Containing a New Quaternary Ammonium Methacrylate on Antibacterial and Bonding Properties. *Dent. Mater.* **2014**, *30*, 433–441.
163. He, J.; Söderling, E.; Vallittu, P.K.; Lassila, L.V.J. Investigation of Double Bond Conversion, Mechanical Properties, and Antibacterial Activity of Dental Resins with Different Alkyl Chain Length Quaternary Ammonium Methacrylate Monomers (QAM). *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2013**, *24*, 565–573.
164. Antonucci, J.M.; Zeiger, D.N.; Tang, K.; Lin-Gibson, S.; Fowler, B.O.; Lin, N.J. Synthesis and Characterization of Dimethacrylates Containing Quaternary Ammonium Functionalities for Dental Applications. *Dent. Mater.* **2012**, *28*, 219–228.
165. Huang, L.; Xiao, Y.H.; Xing, X.D.; Li, F.; Ma, S.; Qi, L.L.; Chen, J.H. Antibacterial Activity and Cytotoxicity of Two Novel Cross-Linking Antibacterial Monomers on Oral Pathogens. *Arch. Oral Biol.* **2011**, *56*, 367–373.
166. Huang, L.; Yu, F.; Sun, X.; Dong, Y.; Lin, P.T.; Yu, H.H.; Xiao, Y.H.; Chai, Z.G.; Xing, X.D.; Chen, J.H. Antibacterial Activity of a Modified Unfilled Resin Containing a Novel Polymerizable Quaternary Ammonium Salt MAE-HB. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 33858.
167. Manouchehri, F.; Sadeghi, B.; Najafi, F.; Mosslemin, M.H.; Niakan, M. Synthesis and Characterization of Novel

- Polymerizable Bis-Quaternary Ammonium Dimethacrylate Monomers with Antibacterial Activity as an Efficient Adhesive System for Dental Restoration. *Polym. Bull.* **2019**, *76*, 1295–1315.
168. Makvandi, P.; Ghaemy, M.; Mohseni, M. Synthesis and Characterization of Photo-Curable Bis-Quaternary Ammonium Dimethacrylate with Antimicrobial Activity for Dental Restoration Materials. *Eur. Polym. J.* **2016**, *74*, 81–90.
 169. Liang, X.; Söderling, E.; Liu, F.; He, J.; Lassila, L.V.J.; Vallittu, P.K. Optimizing the Concentration of Quaternary Ammonium Dimethacrylate Monomer in Bis-GMA/TEGDMA Dental Resin System for Antibacterial Activity and Mechanical Properties. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2014**, *25*, 1387–1393.
 170. Huang, Q.T.; He, J.W.; Lin, Z.M.; Liu, F.; Lassila, L.V.J.; Vallittu, P.K. Physical and Chemical Properties of an Antimicrobial Bis-GMA Free Dental Resin with Quaternary Ammonium Dimethacrylate Monomer. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2016**, *56*, 68–76.
 171. Liang, X.; Huang, Q.; Liu, F.; He, J.; Lin, Z. Synthesis of Novel Antibacterial Monomers (UDMQA) and Their Potential Application in Dental Resin. *J. Appl. Polym. Sci.* **2013**, *129*, 3373–3381.
 172. Huang, Q.; Lin, Z.; Liang, X.; Liu, F.; He, J. Preparation and Characterization of Antibacterial Dental Resin with UDMQA-12. *Adv. Polym. Technol.* **2014**, *33*, 21395.
 173. Rizzarelli, E.; Theophanides, T. Chemistry and Properties of Biomolecular Systems. Springer: Dordrecht, Holandia, **1991**.
 174. Ensaff, H.; O'Doherty, D.M.; Jacobsen, P.H. Polymerization Shrinkage of Dental Composite Resins. *Proc. Inst. Mech. Eng. Part H J. Eng. Med.* **2001**, *215*, 367–375.
 175. Leprince, J.G.; Palin, W.M.; Hadis, M.A.; Devaux, J.; Leloup, G. Progress in Dimethacrylate-Based Dental Composite Technology and Curing Efficiency. *Dent. Mater.* **2013**, *29*, 139–156.
 176. 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.
 177. Kwaśny, M.; Polkowski, J.; Bombalska, A. A Study on the Photopolymerization Kinetics of Selected Dental Resins Using Fourier Infrared Spectroscopy (FTIR). *Materials* **2022**, *15*, 5850.
 178. Wang, R.-M.; Zheng, S.-R.; Zheng, Y.-P. Matrix Materials [w:] *Polymer Matrix Composites and Technology*, red. Wang, R.-M.; Zheng, S.-R.; Zheng, Y.-P., Woodhead Publishing: Cambridge, Wielka Brytania, **2011**, s. 101–548.
 179. Moraes, J.C.S.; Sostena, M.M.D.S.; Grandini, C.R. The Glass Transition Temperature in Dental Composites [w:] *Metal, Ceramic and Polymeric Composites for Various Uses*, red. Cuppoletti, J., IntechOpen: Londyn, Wielka Brytania, **2011**.
 180. Sund-Levander, M.; Forsberg, C.; Wahren, L.K. Normal Oral, Rectal, Tympanic and Axillary Body Temperature in Adult Men and Women: A Systematic Literature Review. *Scand. J. Caring Sci.* **2002**, *16*, 122–128.
 181. Commentary, G. Definitions for Hydrophilicity, Hydrophobicity, and Superhydrophobicity: Getting the Basics Right. *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 686–688.
 182. Förch, R.; Schönherr, H.; Jenkins, A.T.A. Surface Design: Applications in Bioscience and Nanotechnology. Wiley: Hoboken, Stany Zjednoczone, **2009**, s. 471–473.
 183. Bociong, K.; Szczesio, A.; Sokolowski, K.; Domarecka, M.; Sokolowski, J.; Krasowski, M.; Lukomska-Szymanska, M. The Influence of Water Sorption of Dental Light-Cured Composites on Shrinkage Stress. *Materials* **2017**, *10*, 1142.
 184. Feilzer, A.J.; Kakaboura, A.I.; de Gee, A.J.; Davidson, C.L. The Influence of Water Sorption on the Development of Setting Shrinkage Stress in Traditional and Resin-Modified Glass Ionomer Cements. *Dent. Mater.* **1995**, *11*, 186–190.
 185. Biradar, B.; Biradar, S.; Ms, A. Evaluation of the Effect of Water on Three Different Light Cured Composite Restorative Materials Stored in Water: An In Vitro Study. *Int. J. Dent.* **2012**, *2012*, 640942.
 186. Al-Bader, R.M.; Ziad, K.M.; Al-Ajely, M.S. Water Adsorption Characteristics of New Dental Composites. *Int. J. Med. Res. Heal. Sci.* **2015**, *4*, 281.
 187. PN-EN ISO 4049:2019 - Stomatologia - Materiały polimerowe do odbudowy. Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna (ISO): Londyn, Wielka Brytania, **2019**.
 188. Kumar, N.; Sangi, L. Water Sorption, Solubility, and Resultant Change in Strength among Three Resin-Based

- Dental Composites. *J. Investig. Clin. Dent.* **2014**, 5, 144–150.
189. Roman, A.; Páll, E.; Moldovan, M.; Rusu, D.; ȘorițĂu, O.; FeștilĂ, D.; Lupșe, M. Cytotoxicity of Experimental Resin Composites on Mesenchymal Stem Cells Isolated from Two Oral Sources. *Microsc. Microanal.* **2016**, 22, 1018–1033.
 190. Barszczewska-Rybarek, I.; Chladek, G. Studies on the Curing Efficiency and Mechanical Properties of Bis-GMA and TEGDMA Nanocomposites Containing Silver Nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19, 3937.
 191. Mazurkiewicz, R.; Rajca, A.; Salwińska, E.; Skibiński, A.; Suwiński, J.; Zielińskim W. Metody spektroskopowe i ich zastosowanie do identyfikacji związków organicznych, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, Warszawa, **2000**, s. 111–113.
 192. Manappallil, J.J. Basic Dental Materials. Jaypee Brothers Medical Publishers: New Delhi, Indie, 2015.
 193. Roudaut, G.; Simatos, D.; Champion, D.; Contreras-Lopez, E.; Le Meste, M. Molecular Mobility around the Glass Transition Temperature: A Mini Review. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* **2004**, 5, 127–134.
 194. Anastasio, R.; Cardinaels, R.; Peters, G.W.M.; van Breemen, L.C.A. Structure–Mechanical Property Relationships in Acrylate Networks. *J. Appl. Polym. Sci.* **2020**, 137, 48498.
 195. Balgavý, P.; Devínsky, F. Cut-off Effects in Biological Activities of Surfactants. *Adv. Colloid Interface Sci.* **1996**, 66, 23–63.
 196. Al Sunbul, H.; Silikas, N.; Watts, D.C. Polymerization Shrinkage Kinetics and Shrinkage-Stress in Dental Resin-Composites. *Dent. Mater.* **2016**, 32, 998–1006.
 197. Rosatto, C.M.P.; Bicalho, A.A.; Veríssimo, C.; Bragança, G.F.; Rodrigues, M.P.; Tantbirojn, D.; Versluis, A.; Soares, C.J. Mechanical Properties, Shrinkage Stress, Cuspal Strain and Fracture Resistance of Molars Restored with Bulk-Fill Composites and Incremental Filling Technique. *J. Dent.* **2015**, 43, 1519–1528.
 198. Goracci, C.; Cadenaro, M.; Fontanive, L.; Giangrosso, G.; Juloski, J.; Vichi, A.; Ferrari, M. Polymerization Efficiency and Flexural Strength of Low-Stress Restorative Composites. *Dent. Mater.* **2014**, 30, 688–694.
 199. 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.
 200. Slobodinyuk, A.I.; Senichev, V.Y.; Savchuk, A. V. Influence of Plasticization on Properties of Polyesterurethane Elastomers Synthesized through the Stage of Epoxyurethane Oligomers. *Nexo Rev. Científica* **2022**, 35, 533–540.
 201. Stansbury, J.W. Dimethacrylate Network Formation and Polymer Property Evolution as Determined by the Selection of Monomers and Curing Conditions. *Dent. Mater.* **2012**, 28, 13–22.
 202. Moszner, N.; Salz, U. New Developments of Polymeric Dental Composites. *Prog. Polym. Sci.* **2001**, 26, 535–576.
 203. Chun, K.J.; Lee, J.Y. Comparative Study of Mechanical Properties of Dental Restorative Materials and Dental Hard Tissues in Compressive Loads. *J. Dent. Biomech.* **2014**, 5, 1758736014555246.
 204. Nair, K.C.; C Dathan, P.; SB, S.; K Soman, A. Hardness of Dental Materials Is an Essential Property That Determines the Life of Restorations - An Overview. *Acta Sci. Dent. Scienecs* **2022**, 6, 129–134.
 205. Baker, L.; Bailey, R. Emerging Investigators 2015. *Anal. Methods* **2015**, 7, 6936.
 206. PN-EN ISO 10993-5:2009. Biologiczna ocena wyrobów medycznych - część 5: Badania cytotoksyczności in vitro. Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna (ISO): Londyn, Wielka Brytania, **2009**.

V. WYKAZ DOROBKU NAUKOWEGO

DOROBK POWIĄZANY TEMATYCZNIE Z TEMATEM ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

PUBLIKACJE NAUKOWE

1. **Chrószcz, M.***; Barszczewska-Rybarek, I. Nanoparticles of Quaternary Ammonium Polyethylenimine Derivatives for Application in Dental Materials, *Polymers* **2020**, 12 (11), 2551, DOI: 10.3390/polym12112551, IF₂₀₂₀: 4,329, punktacja MEiN: 100 pkt.
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 (8), 2037, DOI: 10.3390/ma14082037, IF₂₀₂₁: 3,748, punktacja MEiN: 140 pkt.
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 (16), 2037, DOI: 10.3390/ijms22168842, IF₂₀₂₁: 6,208, punktacja MEiN: 140 pkt.
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 (9), 4954, DOI: 10.3390/ijms23094954, IF₂₀₂₂: 6,208, punktacja MEiN: 140 pkt.
5. **Chrószcz-Porębska, 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 (16), 5530, DOI: 10.3390/ma15165530, IF₂₀₂₂: 3,748, punktacja MEiN: 140 pkt.
6. **Chrószcz-Porębska, 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 (2), 1400, DOI: 10.3390/ijms24021400, IF₂₀₂₃: 6,208, punktacja MEiN: 140 pkt.
7. **Chrószcz-Porębska, 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, IF₂₀₂₃: 3,748, punktacja MEiN: 140 pkt.
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, IF₂₀₂₃: 5,687, punktacja MEiN: 140 pkt.

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

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
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
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
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

ZGŁOSZENIA 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)

WYSTĄPIENIA KONFERENCYJNE KRAJOWE

1. **Chrószcz M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Czwartorzędowe związki amoniowe jako bioaktywne składniki metakrylanowych biomateriałów kompozytowych o właściwościach biobójczych. XIX Konferencja Biomateriały i Mechanika w Stomatologii, Ustroń 10.10 – 13.10.2019, forma wystąpienia: prezentacja ustna
2. **Chrószcz M.**; Barszczewska-Rybarek, I.; Chladek, G. Nowe matryce uretanowo-dimetakrylanowe w stomatologicznych kompozytowych materiałach rekonstrukcyjnych. XIX Konferencja Biomateriały i Mechanika w Stomatologii, Ustroń 10.10 – 13.10.2019, forma wystąpienia: prezentacja ustna
3. **Chrószcz M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Nowy monomer uretanowo-dimetakrylanowy zawierający dwie czwartorzędowe grupy amoniowe. Kopernikańskie e-seminarium doktoranckie, Platforma MS Teams, 7.09.2020, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
4. **Chrószcz M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Opracowanie metody syntezy nowych monomerów uretanowo-dimetakrylanowych zawierających dwie czwartorzędowe grupy amoniowe. I Ogólnopolska Konferencja Online Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Platforma Google Meet, 10.09 – 12.09.2020, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
5. **Chrószcz M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Matryce stomatologicznych kompozytowych materiałów rekonstrukcyjnych wzbogacone nanocząstkami czwartorzędowej amoniowe pochodnej polietylenoiminy, III Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Polimery w Medycynie”, 3.11.2020, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
6. **Chrószcz, M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Monomery uretanowo-dimetakrylanowe z czwartorzędowymi grupami amoniowymi do zastosowań w matrycach stomatologicznych kompozytowych materiałów rekonstrukcyjnych, e-Zjazd Wiosenny Studenckiej Sekcji Polskiego Towarzystwa Chemicznego 2021, Platformy Google Meet oraz Wonder, 27.05 – 29.05.2021, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
7. **Chrószcz, M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Czwartorzędowe amoniowe pochodne stomatologicznej żywicy uretanowo-dimetakrylanowej, 63 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 13.09 – 17.09.2021, forma wystąpienia: prezentacja posterowa

8. **Chrószcz M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Nowe żywice uretanowo-dimetakrylanowe zawierające czwartorzędowe grupy amoniowe do zastosowań w stomatologii, XIV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, Toruń, 20.09 – 22.09.2021, forma wystąpienia: prezentacja ustna
9. **Chrószcz, M.**; Barszczewska-Rybarek, I.; Chladek, G. Charakterystyka właściwości fizykochemicznych i wytrzymałościowych kopolimeru Bis-GMA:TEGDMA 60:40 wzbogaconego bioaktywnymi nanocząstkami czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy, XIV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, Toruń, 20.09 – 22.09.2021, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
10. **Chrószcz-Porębska, M.**; Barszczewska-Rybarek, I.; Kazek-Kęsik, A.; Chladek, G. Charakterystyka właściwości fizykochemicznych, mechanicznych i antybakteryjnych nowych kopolimerów czwartorzędowych amoniowych pochodnych uretano-dimetakrylanu i dimetakrylanu glikolu trietylenowego, BioOrg – IV Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów, Poznań, 3.12.2022, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
11. **Chrószcz-Porębska, M.**; Barszczewska-Rybarek, I.; Kazek-Kęsik, A.; Chladek, G. Charakterystyka nowych bioaktywnych kopolimerów czwartorzędowych amoniowych pochodnych monomeru uretanowo-dimetakrylanowego i dimetakrylanu glikolu trietylenowego, XX Jubileuszowa Konferencja Biomateriały i Mechanika w Stomatologii, Ustroń, 8.10 – 11.10.2022, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
12. Drejka, P.; **Chrószcz-Porębska, M.**; Barszczewska-Rybarek, I.; Chladek, G. Monomery dimetakrylanowe z czwartorzędowymi grupami amoniowymi o potencjalnym znaczeniu dla stomatologii, XX Jubileuszowa Konferencja Biomateriały i Mechanika w Stomatologii, Ustroń, 8.10 – 11.10.2022, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
13. Drejka, P.; **Chrószcz-Porębska, M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Czwartorzędowe amoniowe pochodne monomeru uretanowo-dimetakrylanowego i ich polimery, IV Ogólnopolska Przyrodnicza Konferencja Naukowa „Mater Naturae” – osiągnięcia, wyzwania i problemy nauk przyrodniczych, 9.12.2022, forma wystąpienia: prezentacja posterowa

WYSTĄPIENIA KONFERENCJE MIĘDZYNARODOWE

1. **Chrószcz M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Synthesis of Novel Urethane-Dimethacrylate Monomer Containing Two Quaternary Ammonium Groups for Application in Dentistry, 1st International Electronic Conference on Applied Sciences, Platforma SciForum, 10.11 – 30.11.2020, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
2. **Chrószcz, M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Quaternary ammonium urethane-dimethacrylate Analogues – synthesis and characterization, 7th Young Polymer Scientists Conference and Short Course, 27.09 – 28.09.2021, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
3. Barszczewska-Rybarek, I.; **Chrószcz, M.**; Kazek-Kęsik, A. Novel dimethacrylate copolymers containing quaternary ammonium bioactive groups for dental applications, Polymat 2022, Zabrze, 17.03.2022, forma wystąpienia: prezentacja posterowa

PUBLIKACJE POKONFERENCYJNE

1. Chrószcz, M.*; Barszczewska-Rybarek, I. Synthesis of Novel Urethane-Dimethacrylate Monomer Containing Two Quaternary Ammonium Groups for Applications in Dentistry, *Proceedings* **2020**, 67,3, DOI:10.3390/ASEC2020-07548

DOROBK SPOZA TEMATYKI ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

PUBLIKACJE NAUKOWE

1. Barszczewska-Rybarek, I.*; **Chrószcz, M.**; Chladek, G. Novel Urethane-Dimethacrylate Monomers and Compositions for Use as Matrices in Dental Restorative Materials, *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, 21, 2644, DOI:10.3390/ijms21072644, IF₂₀₂₀: 5,923, punktacja MEiN: 140 pkt
2. Szczesio-Włodarczyk, A.*; Barszczewska-Rybarek, I.M.; **Chrószcz-Porębska, M.W.**; Kopacz, K.; Sokołowski, J.; Bociong, K. Can Modification with Urethane Derivatives or the Addition of an Anti-Hydrolysis Agent Influence the Hydrolytic Stability of Resin Dental Composite?, *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, 24, 4336, DOI:10.3390/ijms24054336, IF₂₀₂₃: 6,208, punktacja MEiN: 140 pkt

ZGŁOSZENIA PATENTOWE

1. Barszczewska-Rybarek, I.; **Chrószcz M.** Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, zwłaszcza do spoiw stomatologicznych kompozytowych materiałów rekonstrukcyjnych i sposób jej otrzymywania, numer zgłoszenia: P.432299, data przyjęcia zgłoszenia w UPRP: 19.12.2019

WYSTĄPIENIA KONFERENCYJNE MIĘDZYNARODOWE

1. **Chrószcz M.**; Barszczewska-Rybarek, I. New urethane-dimethacrylate matrices in composite dental restorative materials. XXIII Gliwice Scientific Meetings, Gliwice, 22.11 – 23.11.2019 forma wystąpienia: prezentacja posterowa
2. **Chrószcz, M.**; Barszczewska-Rybarek, I.; Wori, P. The relationship between the degree of conversion in dental dimethacrylate polymers determined by infrared spectroscopy and polymerization shrinkage, 2nd International Electronic Conference on Applied Sciences, Platforma SciForum, 15.10 – 31.10.2021, forma wystąpienia: prezentacja posterowa
3. **Chrószcz-Porębska, M.**; Barszczewska-Rybarek, I. Curing Characteristics of Urethane-Dimethacrylate Homopolymers and Their Composites for Potential Application in Bone Cement, 3rd International Conference on Applied Sciences, Platforma SciForum, 1.12 – 15.12.2022, forma wystąpienia: prezentacja posterowa

PUBLIKACJE POKONFERENCYJNE

1. **Chrószcz, M.W.***; Barszczewska-Rybarek, I.M.; Wori, P. The Relationship between the Degree of Conversion in Dental Dimethacrylate Polymers Determined by Infrared Spectroscopy and Polymerization Shrinkage, *Engineering Proceedings* **2021**, 11, 52, DOI:10.3390/ASEC2021-11151
2. **Chrószcz-Porębska, M.W.***; Barszczewska-Rybarek, I.M. Curing Characteristics of Urethane-Dimethacrylate Homopolymers and Their Composites for Potential Application in Bone Cement, *Engineering Proceedings* **2023**, 31, 11, DOI:10.3390/ASEC2022-13798

DODATKOWA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-DYDAKTYCZNA

UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

1. Tytuł projektu: **Hydrożele na bazie poli(gamma-kwasu glutaminowego) o potencjalnym zastosowaniu jako systemy dostarczania leków i probiotyków**

Numer projektu: UMO-2017/24/C/ST5/00162

Źródło finansowania: Narodowe Centrum Nauki (konkurs Sonatina 1)

Kierownik projektu: dr inż. Iwona Kwiecień

Okres uczestnictwa w projekcie: **01.2020 – 12.2020**

Funkcja w projekcie: **wykonawca**

PROJEKTY STATUTOWE POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ

1. Tytuł projektu: **Opracowanie metody syntezy nowych monomerów uretanowo-dimetakrylanowych zawierających czwartorzędowe ugrupowania amoniowe**

Numer projektu: 04/040/BKM20/0128

Źródło finansowania: Subwencja na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego w jednostkach Politechniki Śląskiej

Okres trwania projektu: **05.2020 – 12.2020**

Funkcja w projekcie: **kierownik**

2. Tytuł projektu: **Charakterystyka nowych monomerów uretanowo-dimetakrylanowych zawierających dwa czwartorzędowe ugrupowania amoniowe**

Numer projektu: 04/040/BKM21/0175

Źródło finansowania: Subwencja na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego w jednostkach Politechniki Śląskiej

Okres trwania projektu: **05.2021 – 12.2021**

Funkcja w projekcie: **kierownik**

3. Tytuł projektu: **Charakterystyka właściwości fizykochemicznych, mechanicznych oraz antybakteryjnych nowych kopolimerów dimetakrylanowych na bazie uretano-dimetakrylanów z czwartorzędownymi grupami amoniowymi (QAUDMA) oraz dimetakrylanów stosowanych w stomatologii**

Numer projektu: 04/040/BKM22/0213

Źródło finansowania: Subwencja na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego w jednostkach Politechniki Śląskiej

Okres trwania projektu: **05.2022 – 12.2022**

Funkcja w projekcie: **kierownik**

4. Tytuł projektu: **Rektorski grant projakościowy za wysoko punktowane publikacje lub udzielone patenty**

Numer projektu: 32/014/RGJ22/2004

Okres trwania projektu: **01.2022 – 06.2023**

Funkcja w projekcie: **kierownik**

STYPENDIA

1. Świadczenie na wsparcie najlepszych doktorantów w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza w latach 2019/2020, 2020/2021, 2021/2022, 2022/2023

NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

1. Projakosciowe finansowanie za publikację „Novel Antibacterial Copolymers Based on Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylate Analogues and Triethylene Glycol Dimethacrylate” wydaną w czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences* we współpracy z autorem reprezentującym inną dyscyplinę naukową.
2. Projakosciowe finansowanie za publikację „Characterization of the Mechanical Properties, Water Sorption, and Solubility of Antibacterial Copolymers of Quaternary Ammonium Urethane-Dimethacrylates and Triethylene Glycol Dimethacrylate” wydaną w czasopiśmie *Materials* we współpracy z autorem reprezentującym inną dyscyplinę naukową.
3. Projakosciowe finansowanie za publikację „Physicochemical Properties of Novel Copolymers of Quaternary Ammonium UDMA Analogues, Bis-GMA, and TEGDMA” wydaną w czasopiśmie *International Journal of Molecular Sciences* we współpracy z autorem reprezentującym inną dyscyplinę naukową.
4. Projakosciowe finansowanie za udzielony patent „Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, sposób jej otrzymywania i zastosowanie, Pat.242186” w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza.
5. Projakosciowe finansowanie za udzielony patent „Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, sposób jej otrzymywania i zastosowanie, Pat.242187” w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza.
6. Projakosciowe finansowanie za udzielony patent „Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, sposób jej otrzymywania i zastosowanie, Pat.242188” w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza.
7. Projakosciowe finansowanie za udzielony patent „Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, sposób jej otrzymywania i zastosowanie, Pat.242189” w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza.
8. Projakosciowe finansowanie za udzielony patent „Żywica uretanowo-dimetakrylanowa, sposób jej otrzymywania i zastosowanie, Pat.242190” w ramach programu Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza.
9. Nagroda III stopnia za najlepszą prezentację posterową, III Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Polimery w Medycynie”, 3.11.2020
10. Nagroda I stopnia za najlepszą prezentację ustną w sekcji Nauk Chemicznych, XIV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, Toruń, 20.09 – 22.09.2021
11. Wyróżnienie za prezentację posterową w sekcji Nauk Chemicznych, XIV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie, Toruń, 20.09 – 22.09.2021
12. Nagroda za prezentację posterową, XX Jubileuszowa Konferencja Biomateriały i Mechanika w Stomatologii, Ustroń, 13.10 – 16.10.2022

13. Nagroda I stopnia za prezentację posterową w sekcji „Biomateriały i nanomateriały”, BioOrg – IV Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów, Poznań, 3.12.2022

WARSZTATY I SZKOLENIA

1. „Narodowe Centrum Nauki: Szkolenie dla wnioskodawców”, organizator: Narodowe Centrum Nauki, data szkolenia: 16.02.2021
2. „Szkolenie w zakresie zarządzania projektami badawczymi”, organizator: Politechnika Śląska, data szkolenia: 09.02.2021

PROWADZONE ZAJĘCIA DYDAKTYCZNE:

1. Technologia polimerów II – zajęcia laboratoryjne, rok akademicki: 2019/2020, 2021/2022,
2. Podstawy przetwórstwa tworzyw polimerowych – zajęcia laboratoryjne, rok akademicki: 2019/2020, 2020/2021, 2021/2022, 2022/2023,
3. Podstawy technologii polimerów – zajęcia laboratoryjne, rok akademicki: 2020/2021, 2021/2022, 2022/2023,
4. Modern polymers and plastics – zajęcia laboratoryjne, rok akademicki: 2020/2021,
5. Laboratorium syntezy i badań polimerów i tworzyw sztucznych – zajęcia laboratoryjne, rok akademicki: 2021/2022, 2022/2023.

OPIEKUN PRAC INŻYNIERSKICH

1. Ciszewska, E. Monomery metakrylanowe zawierające czwartorzędowe ugrupowania amoniowe jako środki antybakteryjne, kierunek: Technologia chemiczna, specjalność: Technologia polimerów i tworzyw sztucznych, rok akademicki: 2020/2021
2. Flis M. Nanocząstki czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy i ich wykorzystanie w stomatologii, kierunek: Chemia, specjalność: Chemia materiałów, rok akademicki: 2021/2022

OPIEKUN PRAC MAGISTERSKICH

1. Kostka, J. Fizyczna modyfikacja dimetakrylanowych kompozycji stomatologicznych za pomocą nanocząstek czwartorzędowych amoniowych pochodnych polietylenoiminy, kierunek: Technologia chemiczna, specjalność: Technologia polimerów i tworzyw sztucznych, rok akademicki: 2019/2020
2. Wori, P. Studying the relationship between the level of crosslinking in dental dimethacrylates by differential scanning calorimetry and infrared spectroscopy, kierunek: Industrial and Engineering Chemistry, specjalność: Process Engineering in Green Chemical Technologies, rok akademicki: 2019/2020
3. Grabowska, P. Otrzymywanie i charakterystyka monomeru dimetakrylanowego, zawierającego dwa ugrupowania uretanowe i dwie czwartorzędowe grupy amoniowe oraz jego kopolimeru z dimetakrylanem glikolu trietylenowego, kierunek: Technologia chemiczna, specjalność: Technologia polimerów i tworzyw sztucznych, rok akademicki: 2020/2021
4. Ciszewska, E. Charakterystyka nowych kopolimerów dimetakrylanowych na bazie uretano-dimetakrylanów z czwartorzędowymi grupami amoniowymi i dimetakrylanu glikolu trietylenowego, kierunek: Technologia chemiczna, rok akademicki: 2021/2022