

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ DENTARĂ
DEPARTAMENTUL I**

TOFAN SERGIU ALEXANDRU



TEZĂ DE DOCTORAT
STUDII PRIVIND ROLUL NANOCOMPOZITELOR ȘI AL
BIOMATERIALELOR POLIMERICE ÎN PRACTICA
STOMATOLOGICĂ

– R E Z U M A T –

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. RAMONA AMINA POPOVICI

Timișoara
2022

CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate	V
Lista cu abrevieri și simboluri	VI
Lista figurilor	VII
Lista tabelor	XI
Dedicatie	XII
Mulțumiri.....	XIII
INTRODUCERE	XV
PARTEA GENERALĂ	1
Capitolul 1. MATERIALE UTILIZATE FRECVENT ÎN PRACTICA DENTARĂ	1
1.1. Compuși de sinteză ca antiseptice și dezinfectante	1
1.2. Produse de origine vegetală	4
1.3. Nanomateriale.....	7
Capitolul 2. TESTE EXPERIMENTALE PENTRU EVALUAREA MATERIALELOR DENTARE	9
2.1. Introducere.....	9
2.2. Teste biologice <i>in vitro</i>	13
2.3. Teste biologice <i>in vivo</i>	22
Capitolul 3. NORME DE ETICĂ APLICATE PENTRU TESTAREA MATERIALELOR DENTARE	29
3.1. Noțiuni legislative și de specialitate.....	29
PARTEA SPECIALĂ	33
Capitolul 4. STUDII ASUPRA PROPIETĂȚILOR MECANICE ȘI DE ADEZIUNE A NANOCOMPOZITELOR DE UZ STOMATOLOGIC	34
4.1. Influența umplurii anorganice asupra proprietăților nanocompozitelor	34
4.1.1. Introducere	34
4.1.2. Materiale și metode	37
4.1.3. Rezultate și discuții.....	43
4.1.4. Concluzii	50
4.2. Studiul <i>in vitro</i> al structurii și interfeței adezive a nanocompozitelor comerciale.....	52
4.2.1. Introducere	52
4.2.2. Materiale și metode	53
4.2.3. Rezultate și discuții.....	61

4.2.4. Concluzii	65
Capitolul 5. STUDIU CLINICO-STATISTIC PRIVIND UTILIZAREA COMOZITELOR DENTARE ÎN PRACTICA STOMOLOGICĂ	66
5.1. Introducere.....	66
5.2. Materiale și metode.....	66
5.3. Rezultate și discuții	69
5.4. Concluzii	77
Capitolul 6. ROLUL BIOMATERIALOR POLIMERICE ÎN STOMATOLOGIE.....	78
6.1. Introducere.....	78
6.2. Materiale și metode.....	80
6.2.1. Reactivi.....	80
6.2.2. Protocolul de sinteză	80
6.2.3. Evaluarea probelor	83
6.2.4. Prelucrarea statistică	86
6.3. Rezultate și discuții	87
6.3.1. Evaluarea pH-ului	87
6.3.2. Caracterizarea dimensiunii și stabilității particulelor	88
6.3.3. Evaluarea <i>in vitro</i> a particulelor	89
6.4. Concluzii	97
CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	98
BIBLIOGRAFIE	102
ANEXE	I

REZUMAT

Sănătatea orală este o parte integrantă a sănătății generale umane și contribuie într-un mod definitoriu la creșterea calității vieții. Cariile dentare și gingivita sunt boli declanșate de factori microbieni, corelați atât cu factori genetici cât și cu factori alimentari (alimentație cariogenă). Prin urmare, prevenirea și tratamentul leziunilor carioase cu precădere în faze incipiente, alături de programe de conștientizare legate de sănătatea orală, sunt deosebit de importante pentru clinicieni.

Biomaterialele sunt înlocuitorii sintetici ai unor materiale obișnuite sau ai unor materiale ale căror funcții au fost modificate și care sunt în continuu sau intermitent în contact cu un țesut corporal sau cu lichide corporale. Expunerea la fluidele din caviata orală, determinată de faptul că biomaterialul este plasat în interiorul corpului, impune câteva restricții stricte pentru ca diverse materiale să poată fi utilizate ca biomateriale. În primul rând, un biomaterial trebuie să fie biocompatibil - nu ar trebui să provoace un răspuns negativ din partea corpului și invers. În plus, ar trebui să fie netoxic și necancerigen. Biomaterialele ar trebui să posede proprietăți fizice și mecanice adecvate pentru a servi la înlocuirea țesuturilor corpului. Pentru utilizare practică, un biomaterial ar trebui să fie ușor de prelucrat în diferite forme, să aibă un cost relativ scăzut și să fie ușor disponibil. Biomaterialul trebuie să prezinte următoarele proprietăți: o compoziție chimică adecvată, biocompatibilă, prin care se evită reacțiile adverse ale țesuturilor; rezistență excelentă la degradare; rezistență acceptabilă pentru a rezista forțelor din timpul masticăției; un modul redus pentru a minimiza resorbția osoasă; rezistență ridicată la uzură pentru a minimiza resturile de uzură. În caviata orală, atât dintele cât și țesuturile gingivale de susținere pot să fie ușor distruse prin afecțiuni bacteriană. Cariile dentare însoțite de distrucția țesutului dur dentar (cavități) datorită demineralizării și dizolvării dinților asociați cu activitatea metabolică din placă (un film de mucus care captează bacteriile pe suprafața dinților), pot provoca pierderi extinse ale dinților. Dinții în totalitatea lor, cât și segmentele de dinți pot fi înlocuiți sau restaurați folosind o varietate de materiale.

În trecut, au fost semnalate o serie de preocupări etice legate de utilizarea biomaterialelor fabricate din substanțe artificiale, inclusiv metale, polimeri și ceramică, dat fiind faptul că, cele mai multe dintre acestea vizează siguranța și potențiale efecte dăunătoare asupra corpului uman. Nanomaterialele sunt produse

care au captat atenția cercetătorilor în diferite domenii ale medicinei în ultimele două decenii. De cele mai multe ori cercetătorii urmăresc să dezvolte relațiile structură-proprietate ale materialelor pentru a obține activitate biologică superioară însoțită de efecte adverse reduse. Îmbunătățirea biocompatibilității materialelor dentare este necesară și trebuie să se bazeze pe teste bine documentate. Cercetarea în ceea ce privește interacțiunile material/țesut trebuie dezvoltată și adaptată permanent, cu includerea abordărilor mecaniciste, deoarece această strategie duce la dezvoltarea de materiale noi și mai biocompatibile. Testarea de laborator a proprietăților mecanice și de adeziune ale nanocompozitelor, dar și evaluarea unor efecte citotoxice ale biomaterialelor polimerice, este un pas esențial înainte de utilizarea lor clinică. Cu toate limitările inerente în simularea mediului oral și diferitele standarde utilizate de diverși producători, este necesar să se găsească câteva modele de testare cât mai relevante, ținând cont de diferenții parametri fizici interrelaționați în comportamentul materialului. Astfel o strategie de îmbunătățire a condițiilor administrative și tehnice pentru procesele de certificare a materialelor, cum ar fi dezvoltarea de teste in vitro cu predictibilitate sporită a datelor generate pentru utilizare în clinică, dar și investigarea opiniilor medicilor stomatologi legate de utilizarea curentă a acestora ca materiale de obturație, atât pentru dinții temporari cât și permanenți, am considerat că este de interes, fiind motivat să abordez această temă de cercetare.

Scopul lucrării de față a fost de a studia biomaterialele utilizate în domeniul stomatologic. Cercetarea a avut trei obiective majore. Primul obiectiv este reprezentat de contribuțiile aduse în domeniul nanomaterialelor compozite de uz stomatologic. Cel de-al doilea obiectiv a fost centralizarea de date din practica stomatologică referitoare la frecvența utilizării unor compozite dentare. Ultimul obiectiv s-a axat pe biomaterialele polimerice – microparticule de uz stomatologic de interes.

Partea generală, însumează trei capitole principale. În primul capitol se tratează materialele utilizate frecvent în practica stomatologică - compușii de sinteză ca antiseptice și dezinfectante, produsele de origine vegetală, nanomaterialele și alte tipuri de materiale; în cel de-al doilea se prezintă teste experimentale pentru evaluarea materialelor dentare – teste fizico-chimice,

biologice *in vitro* și *in vivo*; iar în cel de-al treilea capitol sunt prezentate normele de etică aplicate pentru testarea materialelor dentare.

Partea specială cuprinde trei direcții principale: (1) nanomaterialele compozite – abordează două aspecte relevante, și anume influența umpluturii asupra proprietăților nanocompozitelor – fiind evaluate din punct de vedere al proprietăților specifice două materialele nanocompozite obținute în laborator comparativ cu un tip de nanocompozit comercial și studiul *in vitro* al structurii și interfeței adezive a nanocompozitelor comerciale, (2) date statistice obținute din chestionarea specialiștilor din domeniu în ceea ce privește intensitatea utilizării unor compozite dentare, și (3) rolul biomaterialelor polimerice în stomatologie – care a vizat obținerea, caracterizarea și evaluarea unor biomateriale polimerice pe bază de PLGA (acid polilactic co-glicolic) și PU (poliuretani) de interes în practica stomatologică.

Nanotehnologia este o știință inginerască minuțioasă care printr-un design adecvat, funcții specifice și performanță conduce la obținerea de produse finite pe o scară mai mică de 100 nm, caracterizate și controlate la nivel atomic sau molecular. În dimensiunea nano, proprietățile (fizice, chimice și biologice) produselor diferă de proprietățile la nivel atomic/molecular individual sau/și de materie în vrac. Termenul de nanotehnologie a fost inventat în anul 1974, dar conceptul a fost înființat cu aproximativ două decenii în urmă iar cercetarea nanomaterialelor a fost stimulată la începutul anilor 90 odată cu introducerea conceptului nanotuburi. Materialele de restaurare compozite au fost inițial dezvoltate pentru a depăși dezavantajele cimenturilor silicate și ale rășinilor fără umplutură pe bază de monomer metacrilat de metil și polimerul acestuia. În plus, motivele legate de estetică și preocupările asociate cu toxicitatea amalgamului le-au propulsat ca biomateriale moderne în industria dentară. Cercetarea de față a avut două obiective principale. *Primul obiectiv* a constat în evaluarea rezistenței la încovoiere (FS), a rezistenței la compresiune (CS), la compresiune diametrală DTS (rezistența diametrală la tracțiune) și duritatea Vickers pentru două nanocompozite experimentale AD1 și AD3 în comparație cu produsul comercial al Premise™ (compania Kerr). În urma cercetărilor întreprinse s-a constatat că, proprietățile mecanice ale nanocompozitelor sunt influențate de gradul și tipul de umplutură anorganică și silan și de distribuția corectă a nanoparticulelor în faza

organică. Cele două composite experimentale AD1 și AD3 au caracteristici similare cu ale compozitului Premise™, se încadrează în regulile general acceptate și permit utilizarea acestor materiale pentru restaurări coronare directe, fiind biocompatibile cu țesuturile dure dentare. Rezistența la încovoiere a compozitului AD1 are o valoare intermediară, între cea mai scăzută a compozitului AD3 și cea mai mare din compozitul Premise™, diferențele fiind semnificative statistic atât între materialele experimentale, și materialul comercial utilizat ca martor. Rezistența la compresiune a compozitului AD3 este semnificativ mai mare decât AD1 și Premise™, din cauza oxidului de aluminiu din nanoumplutura AD3. Micro-duritatea Vickers a compozitului Premise™ este semnificativ mai mare decât a compozitelor experimentale AD1 și AD3. Cele două materiale compozite de umplură experimentale testate AD1 și AD3 prezintă proprietăți mecanice bune, similare cu cele ale compozitului Premise™ (figurile 1 și 2).

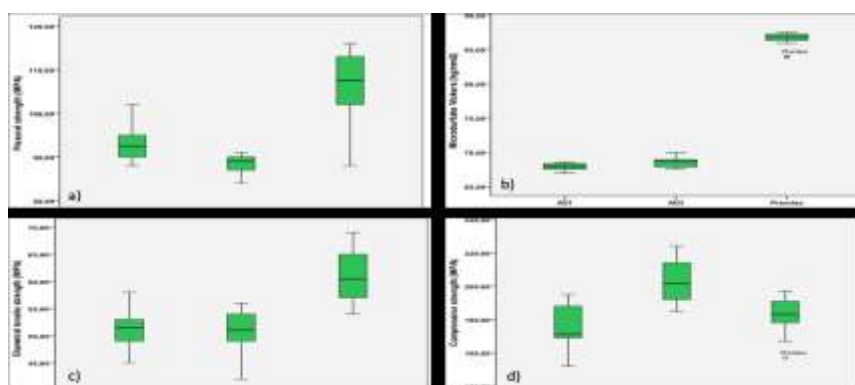


Figura 1 Reprezentare grafică a rezultatelor (mediană, procentaj 25-75%, a) încovoiere; b) compresie; c) rezistența diametrală la compresiune; d) microduritate Vickers

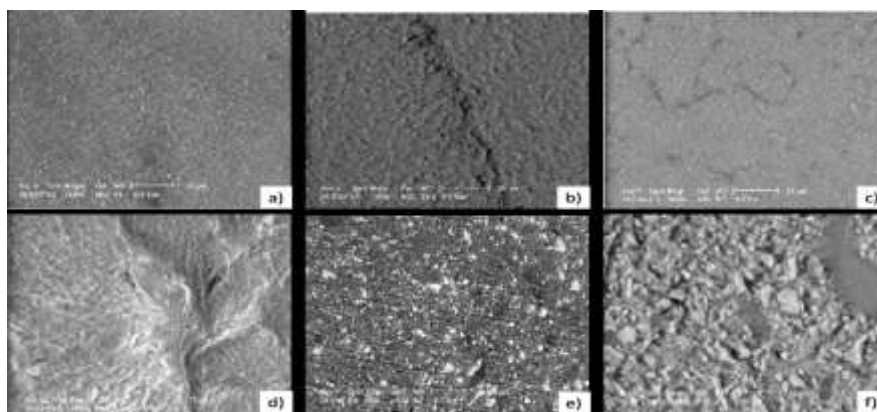


Figura 2 Micrografii SEM ale materialelor nanocompozite testate (1000x): Premise înainte (a) și după fracturare (b); AD1 înainte (c) și după fracturare (d); AD3 înainte (e) și după fracturare (f) (99)

Cel de-al doilea obiectiv a fost reprezentat de evaluarea caracteristicilor structurale a două materiale nanocompozite comerciale (Premise™/Kerr Corp și Tetric EvoCeram /Ivoclar-Vivadent) și evaluarea adaptării marginale și a interfeței adezive realizate cu două sisteme adezive comerciale (Optibond SoloPlus™/Kerr Corp și G-Bond™/GC). În urma studiului s-a evidențiat că, nanocompozitele Premise și Tetric EvoCeram prezintă omogenitate structurală și caracteristicile umpluturii anorganice cu particule prepolimerizate și umpluturi pe bază de borosilicat de bariu cu o dimensiune medie submicronică. Nanocompozitele studiate au un număr variabil de porozități și bule de aer, care vor determina carii secundare prin proces de microinfiltrare. Sistemele adezive de diverse generații utilizate produc o interfață continuă și o bună adaptare marginală în majoritatea cazurilor, fiind compatibile cu țesuturile din cavitatea orală. Cel mai omogen și gros strat hibrid este generat de sistemul adeziv Optibond Solo Plus, dar cea mai etanșă interfață aparține specimenelor în care a fost folosit adezivul G-Bond.

La ora actuală există o multitudine de materiale folosite pentru obturația coronară: compozite, cimenturi ionomere de sticlă, amalgame, etc. Specialiștii susțin că nu există un tip de biomaterial folosit pentru reconstituire coronară directă care să fie cel mai bun, acesta este ales și în funcție de particularitățile cazului clinic, preferințele operatorului, eventuale alergii ale pacientului, etc. Scopul principal al acestui studiu a fost de a investiga opiniile și utilizarea curentă a biomaterialelor folosite în tratamentele stomatologice atât pentru dinții temporari cât și permanenți. Prin urmare, s-a realizat: (a) investigarea opiniei legate de utilizarea biomaterialelor de obturație pentru dinții temporari și permanenți; (b) investigarea opiniei legate de utilizarea materialelor de cofaj indirect înainte de plasarea restaurărilor compozite de către medicii stomatologi; (c) evaluarea modului în care nivelul experienței clinice (anii de la absolvirea studiilor universitare) sau al formării postuniversitare le-au influențat opțiunile. S-a observat că, cimenturile ionomere de sticlă, urmate de materialele compozite au fost primele alegeri ale medicilor stomatologi pentru restaurări dentare directe la nivelul dentiției primare. Compomerii sunt o alternativă eficientă la alte materiale pentru terapia de restaurare a dinților temporari, și cu toate acestea nici un respondent la chestionar nu utilizează acest material. Această clasă de biomateriale nu este suficient de cunoscută în rândul practicienilor din medicina

dentară. Pentru obturarea dinților permanenți compozitele nanohibride sunt preferate celor microhibride. Cele mai multe răspunsuri au fost favorabile amplasării unui coafaj direct în cavitățile profunde. Luarea deciziilor pentru coafaj direct sub restaurări compozite în cavități moderat adânci și profunde este controversată în rândul medicilor stomatologi. Existența la ora actuală pe piața de produse stomatologice a unei multitudini de biomateriale pentru restaurarea dinților face mai dificilă alegerea materialului potrivit.

Cercetările în domeniul științei și ingineriei materialelor s-au extins foarte mult în ultimele decenii, în special în domeniul materialelor biocompatibile, cunoscute sub numele de biomateriale. Două motive principale duc la acest progres: pe de o parte, medicina caută în permanență soluții pentru a remedia multe probleme de sănătate, iar pe de altă parte, anumite clase de materiale s-au dovedit deja utile în ameliorarea sau chiar vindecarea anumitor suferințe umane. Utilizarea materialelor polimerice a crescut în stomatologie, nu numai datorită suprafețelor lor excelente, ci și datorită proprietăților mecanice și biologice excelente, precum și costului scăzut de producție și ușurinței procesării. Scopul acestui studiu a fost analiza materialelor polimerice (de interes în stomatologie), și evaluarea biocompatibilității pe fibroblastele gingivale primare umane – celule HGF, din punct de vedere al viabilității și citotoxicității celulare. Suplimentar a fost verificat comportamentul keratinocitelor și celulelor de carcinom scuamos în prezența biomaterialelor obținute. S-au obținut microparticulele cu o dimensiune medie cuprinsă între 160 și 200 nm (tabelul 1) care au un potențial necitotoxic, evaluat prin testele specifice de viabilitate (testul MTT) și citotoxicitate (testul LDH) pe fibroblastele gingivale umane primare.

Tabelul 1 Caracteristicile microparticulelor sintetizate

Proba	Mărimea particulelor (nm)		Potențial Zeta (mV) Medie ± SD
	Medie ± SD	PDI	
PU_1	161 ± 11	0.5	25.3 ± 3.5
PU_2	127 ± 19	0.6	29.8 ± 2.9
PU_3	183 ± 7	0.6	26.4 ± 2.1
PU_4	152 ± 13	0.6	24.9 ± 3.1
PLGA	192 ± 8	0.5	32.1 ± 1.9

Produsele sintetizate nu au manifestat un potențial inhibitor important asupra viabilității fibroblastelor, aceasta fiind o primă confirmare a faptului că pot fi folosite în cavitatea bucală. Deși proprietățile biomecanice ale materialelor polimerice sunt dictate de proprietățile lor în vrac, interacțiunile lor cu țesuturile sunt guvernate de proprietățile lor de suprafață, care pot fi ușor adaptate la cerințe specifice.

Contribuțiile proprii sunt: (1) cu privire la influența particulelor anorganice prin dimensiunea, tipul și distribuția acestora asupra proprietăților mecanice și adezive ale materialelor compozite; (2) legat de studiul clinico-statistic privind utilizarea compozitelor dentare în practica stomatologică cu ajutorul anchetei prin chestionar, chestionarul este original și conceput cu scopul de a aprecia, explora și cunoaște facilitarea și experiența utilizării materialelor de restaurare directă de către medicii stomatologi distribuit prin google forms); (3) cu privire la biomaterialele polimerice cu o dimensiune medie cuprinsă între 160 și 200 nm, acestea nu au potențial citotoxic, iar testele MTT și LDH pe fibroblastele gingivale umane primare arată că produsele sintetizate nu au manifestat un potențial inhibitor important asupra viabilității fibroblastelor.

Direcțiile viitoare de cercetare ar trebui să includă: studii asupra proprietăților mecanice ale unor biomateriale: rezistența la tracțiune, compresie și încovoiere; studii asupra absorbției apei de către biomaterialele dentare; studii asupra comportamentului clinic în timp al unor biomateriale dentare (sensibilitatea postoperatorie; capacitatea de potrivire a culorilor; integritatea marginală; textura suprafeței; discromia marginală; apariția; abrazia).