

Université de Montréal

Développement et caractérisation de matériaux dentaires hautement performants

par

MARC A GAUTHIER

Faculté des Arts et Sciences

Département de Chimie

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophæ Doctor
en chimie

Novembre 2006

© Marc A. Gauthier, 2006



QD
3
U54
2007
v. 008

QD 3 U54 2007 v. 008

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :
Développement et caractérisation de matériaux dentaires hautement performants

présentée par :
MARC A. GAUTHIER

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Robert E. Prud'homme, président-rapporteur
Dr. Julian X Zhu, directeur de recherche
Dr. Thomas H Ellis, co-directeur de recherche
Dr. Françoise M Winnik, membre du jury
Dr. J Paul Santerre, examinateur externe
Dr. Robert E. Prud'homme, représentant du doyen de la FES

Résumé

Cette thèse de doctorat porte sur l'étude de divers aspects de la science des matériaux dentaires dont l'utilisation, la caractérisation et le développement de résines composites, une classe importante de matériaux d'obturation. Par cette recherche, nous espérons contribuer à une meilleure compréhension de la physico-chimie de ces matériaux afin optimiser leurs propriétés physiques et, éventuellement, leur espérance de vie *in vivo*.

Le premier aspect exploré a trait à l'inhibition du processus de polymérisation par l'oxygène, un phénomène connu pour réduire le degré de conversion (DC) aux interfaces monomère/atmosphère et ainsi nuire à la polymérisation de couches minces d'adhésifs dentaires. Nous avons évalué par micro-spectroscopie Raman les effets de la viscosité, de l'agent de remplissage et de la température de polymérisation sur l'épaisseur et le DC de la couche inhibée. Les données confirment qu'une augmentation de la viscosité limite le flux d'oxygène dans le milieu et provoque une augmentation du DC tout en diminuant l'épaisseur de la couche inhibée. La présence d'agents de remplissage conduit à une augmentation de la viscosité et entraîne aussi une augmentation de la concentration d'oxygène dans le milieu par adsorption sur sa surface. Ce processus se traduit par une diminution du DC lorsque la teneur en agent de remplissage est faible, situation rencontrée dans la formulation de certains adhésifs dentaires. Finalement, aucune inhibition n'a été observée pour les polymères ayant atteint $\approx 110^\circ\text{C}$ au cours de leur polymérisation. Cette observation s'explique par la réactivation des radicaux inhibés (radicaux peroxydes) à haute température. Ces résultats sont importants dans le contexte du développement et de l'utilisation d'adhésifs dentaires.

En deuxième lieu, nous avons réexaminé les méthodes spectroscopiques vibrationnelles traditionnellement utilisées pour mesurer le DC. Généralement, le DC est mesuré par spectroscopie vibrationnelle à partir de la décroissance de l'intensité de la bande d'étirement $\text{C}=\text{C}$ du groupement méthacrylate suite à la polymérisation. Nous avons obtenu des valeurs de DC divergentes par spectroscopies infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) et Raman, et avons suggéré que cette différence

résulte de la présence d'un pic jusqu'alors négligé dans ces spectres et provenant de l'isomérisation de rotation du groupement méthacrylate. Nous avons développé une méthode de décomposition qui tient compte de ce pic et permet d'obtenir des valeurs exactes de DC par spectroscopies IRTF et Raman. Les résultats de cette section sont d'importance dans tous les domaines de la science des polymères où une mesure fiable du DC est fondamentale.

Enfin, nous nous sommes proposé de développer une nouvelle matrice organique contenant des dérivés d'acides biliaires pour les résines composites afin d'améliorer leurs propriétés mécaniques et réduire leur retrait de polymérisation. Le design rationnel des dérivés a permis de contrôler la viscosité, l'hydrophobicité et la réactivité des monomères. Nous avons ainsi pu mesurer l'effet de ces paramètres sur les propriétés thermomécaniques et sur le retrait de polymérisation. Nous avons obtenu des matériaux ayant des propriétés comparables aux analogues commerciaux modèles et anticipons évaluer leur biocompatibilité.

En résumé, cette thèse touche à divers aspects de la science dentaire et est importante tant pour la recherche que pour le développement dans ce domaine. Notre nouvelle matrice organique semble prometteuse pour des applications dentaires et mérite une évaluation plus poussée de sa biocompatibilité et de sa performance physique en milieu buccal simulé.

Mots clés: Matériau d'obturation ; Composite dentaire ; Substitut pour le BisGMA ; Dérivés d'acides biliaires; Rétrécissement de polymérisation ; Degré de conversion ; Spectroscopie IRTF ; Spectroscopie Raman ; Isomérisation de rotation ; Inhibition par l'oxygène ; Micro-spectroscopie confocale ; Teneur en agent de remplissage ; Viscosité ; Température de polymérisation.

Abstract

In this thesis, we have studied aspects of the use, characterization and development of composite resins, an important class of dental restorative materials. Through this work, we hope to contribute to a greater understanding of the physical chemistry of these materials in order to improve their physical properties, and potentially their life expectancy *in vivo*.

The first aspect explored came in response to a phenomenon known as *oxygen inhibition* which reduces the degree of conversion (DC) at monomer/atmosphere interfaces, and which seriously affects the curing of thin films such as dental adhesives. We have evaluated the effect of viscosity, filler, and temperature on the thickness and the DC of the inhibited layer by probing the DC spectroscopically (Raman) in this region with spatial resolution. Increased viscosity limited oxygen diffusion and caused an increase of DC while decreasing the thickness of the inhibited layer. Filler particles increased viscosity, but also increased the quantity of dissolved oxygen (through adsorption). This led to a decrease of the DC at low filler concentrations, a situation encountered in the formulation of some dental adhesives. Finally, no inhibition was observed for polymers having reached $\sim 110^{\circ}\text{C}$ during curing due to the reactivation of inhibited radicals. These results are important for the development and proper use of dental adhesives.

Secondly, we have re-examined the common methods of measuring the DC by vibrational spectroscopy. Generally, the DC is quantified by the proportional decrease of the $\text{C}=\text{C}$ str. band (methacrylate group) with polymerization. We have obtained inconsistent values of DC by FTIR and by Raman spectroscopy, and have proposed that this is the result of a neglected peak underlying the $\text{C}=\text{C}$ str. absorption coming from the rotational isomerism of the methacrylate group. We have proposed a decomposition method for taking this peak into account which provides accurate and consistent results by both FTIR and Raman spectroscopy. The results of this section are of importance in all fields of polymer science for which an accurate measure of the DC is fundamental.

Lastly, we have developed a new organic matrix for dental composites based on derivatives of bile acids in order to improve their mechanical properties and reduce polymerization shrinkage. Through rational monomer design, we were able to control viscosity, hydrophobicity, reactivity, and have measured the effect of these parameters on the DC, thermal/mechanical properties and polymerization shrinkage. We have obtained materials with properties comparable to model commercial analogs and plan to evaluate their biocompatibility.

In summary, this thesis touches on many important aspects of dental science, and is of importance for research and development in this field. Our new organic matrix shows promise as a dental material and merits additional development and relevant biocompatibility and physical performance studies in simulated oral environments.

Keywords: Dental restorative material ; Dental composite ; BisGMA substitutes ; Bile acid derivatives ; Polymerization shrinkage ; Degree of conversion ; FTIR spectroscopy ; Raman spectroscopy ; Rotational isomerism ; Oxygen inhibition ; Confocal micro-spectroscopy ; Filler content ; Viscosity ; Polymerization Temperature.

Table des Matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Table des Matières.....	vii
Liste des Tableaux.....	xi
Liste des Figures.....	xiii
Liste des sigles et abréviations.....	xvii
Remerciements.....	xviii
Avant-propos.....	xix
Chapitre 1. Généralités et revue de la littérature.....	1
1.1 Généralités sur les résines composites.....	2
1.1.1 Phase organique.....	2
1.1.2 Agent de remplissage.....	3
1.1.3 Agent de couplage.....	5
1.1.4 Adhésion aux tissus calcifiés de la dent.....	6
1.1.5 Photopolymérisation des résines composites.....	7
1.2 Influence de l'oxygène sur les réactions de polymérisation.....	9
1.2.1 Manifestations et conséquences de l'inhibition par l'oxygène.....	11
1.2.2 Contrôle ou minimisation de l'inhibition par l'oxygène.....	13
1.2.3 Méthodes pour caractériser l'inhibition par l'oxygène.....	17
1.3 Degré de conversion de polymères dentaires.....	19
1.3.1 Calorimétrie.....	20
1.3.2 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) dans l'infrarouge moyen...	21
1.3.3 Spectroscopie Raman.....	24
1.3.4 Spectroscopie proche-infrarouge.....	25
1.4 La matrice organique des résines composites.....	27
1.4.1 Propriétés mécaniques.....	27
1.4.2 Retrait de polymérisation.....	32
1.4.3 Biocompatibilité.....	40
1.5 Matériaux à base d'acides biliaires.....	43
1.5.1 Biosynthèse et chimie des acides biliaires.....	43
1.5.2 Applications biomédicales des acides biliaires ou dérivés d'acides biliaires.....	45
1.5.3 Matériaux polymériques préparés à partir d'acides biliaires.....	48
1.6 Objectifs spécifiques de cette thèse.....	50
1.7 Références.....	51

PRÉSENTATION DES MANUSCRITS.....	73
Chapitre 2. Oxygen inhibition in dental resins.....	74
2.1 Abstract.....	75
2.2 Introduction.....	76
2.3 Materials and Methods.....	77
2.3.1 Materials	77
2.3.2 Temperature	77
2.3.3 Resin viscosity	78
2.3.4 Raman spectra.....	78
2.3.5 Conversion profiles.....	79
2.4 Results	79
2.4.1 Temperature	79
2.4.2 Viscosity	82
2.4.3 Degree of cure.....	84
2.5 Discussion.....	86
2.5.1 Confocal Raman depth profiling.....	86
2.5.2 Thermal activation of radicals.....	86
2.5.3 Viscosity and inhibition	87
2.5.4 Filler content and inhibition.....	87
2.6 Acknowledgments	88
2.7 References	89
2.8 Supplemental Material	92
2.9 Annex – Unpublished supplemental information	93
2.9.1 Tabulated statistical data.....	93
Chapitre 3. A new method for quantifying the intensity of the C=C band of dimethacrylate dental monomers in their FTIR and Raman spectra	100
3.1 Abstract.....	101
3.2 Introduction	102
3.3 Materials and Methods.....	105
3.3.1 Materials	105
3.3.2 Raman Spectroscopy.....	106
3.3.3 FTIR Spectroscopy	106
3.3.4 Spectral Analysis	106
3.4 Results	108
3.4.1 Calibration Plots	108
3.4.2 Bis-GMA versus Bisphenol-A	117
3.5 Discussion.....	117
3.5.1 Physical basis of the RIM	117
3.5.2 Quantification of the DC using the RIM.....	118
3.5.3 Comparison with other quantification methods	120
3.5.4 Non-phenolic monomer systems.....	121

3.6 Conclusions	122
3.7 Acknowledgments	123
3.8 References	123
3.9 Annex – Unpublished supplemental information	125
3.9.1 Comparison of calibration curves for the C=C _{s-trans} , C=C _{s-cis} , C=O “free” and C=O “H-bonded” peaks (FTIR spectroscopy) obtained by FTIR spectroscopy using the RIM method	125
Chapitre 4. Dental composites containing multi-methacrylate derivatives of bile acids	126
4.1 Abstract	127
4.2 Introduction	128
4.3 Materials and methods	131
4.3.1 Materials	131
4.3.2 Synthesis	131
4.3.3 Filler silanization	133
4.3.4 Preparation of unfilled polymers and composites	134
4.3.5 Physical characterization techniques.....	135
4.3.6 Statistical analysis	137
4.4 Results and Discussion	138
4.4.1 Reactivity and hydrophobicity of the neat monomers.....	138
4.4.2 Physical properties of monomer mixtures.....	140
4.4.3 Curing properties of the monomer mixtures	142
4.4.4 Dynamic mechanical properties of the organic matrix	145
4.4.5 Static mechanical properties of the organic matrix and model composites	151
4.5 Conclusions	152
4.6 Acknowledgements	153
4.7 References	153
4.8 Supplementary Material	159
4.9 Annex – Unpublished supplementary information	166
4.9.1 Determination of volumetric shrinkage	166
4.9.2 ¹ H NMR spectra of all compounds synthesized in this study	166
Chapitre 5. Discussion générale	176
5.1 Inhibition par l’oxygène	177
5.1.1 Influence de la viscosité et de l’agent de remplissage.....	177
5.1.2 Modélisation de la photopolymérisation	180
5.1.3 Discussion de la méthode d’analyse	181
5.1.4 Réduction versus élimination de l’inhibition par l’oxygène	182
5.2 Caractérisation du degré de conversion par spectroscopie vibrationnelle 183	
5.2.1 Applicabilité et utilité de la méthode de décomposition spectrale développée au chapitre 3	183
5.2.2 Commentaires sur l’optimisation de la méthode de décomposition	184

5.3 Matériaux contenant des dérivés d'acides biliaires	186
5.3.1 Propriétés des matériaux contenant des dérivés d'acides biliaires	186
5.3.2 Comportement en milieu aqueux	187
5.3.3 (Bio)dégradation et cytotoxicité.....	187
5.4 Références	188
Chapitre 6. Conclusions et perspectives	192
6.1 Conclusions générales	193
6.2 Perspectives.....	195
6.2.1 Formulation d'une composite contenant des dérivés d'acides biliaires	195
6.2.2 Formulation d'un adhésif dentaire contenant des dérivés d'acides biliaires	195
6.3 Références	196
Annexe 198	
<i>In vitro</i> cytotoxicity of methacrylate and other ester derivatives of bile acids	199
Methods.....	199
Results	201
References.....	202

Liste des Tableaux

Tableau 1.1	Systèmes d'adhésifs utilisés pour lier les composites aux dents. Adapté de [11]	7
Tableau 1.2	Exemples de monomères de type spiro-orthocarbonates utilisés dans les résines composites [115, 116]	35
Tableau 1.3	Exemples de monomères de type acétal cyclique, sulfide allylique et cyclopropane vinylique utilisés dans les résines composites [122, 123, 129]	37
Table 3.1	Linear fit parameters of the calibration plots displayed in Figures 3.3 and 3.4. (A: ordinate at the origin; B: slope; A/B : normalized ordinate at the origin; R2: goodness of fit parameter)	111
Table 4.1	Representative peaks in the ¹ H NMR spectra of the previously unreported di-methacrylate derivatives of bile acids (in CDCl ₃ at room temperature). <i>M</i> represents the methacrylate group.....	133
Table 4.2	Comparison of hydrophobicity ($\log(K_{OW})$), degree of conversion (DC_{DSC}), and number of methacrylate groups to polymerize per monomer (N_m).....	139
Table 4.3	Comparison of the refractive index, viscosity, degree of conversion (DC_{NIR}) and polymerization shrinkage (ΔV) of the different monomers	141
Table 4.4	Static mechanical properties of unfilled and filled polymers	152
Annexe		
Table 1	Comparison of the cytotoxicity (IC_{50}) and water-octanol partition coefficients ($\log(K_{OW})$) of the compounds examined in this study. The maximum solubility of all compounds in the culture medium was 0.37 mM unless otherwise specified.....	201

Liste des Figures

Figure 1.1	Structures des monomères diméthacrylates typiquement retrouvés dans la phase organique des résines composites.....	3
Figure 1.2	Réaction schématisée de la silanisation d'un agent de remplissage avec le γ -MPS [11].....	5
Figure 1.3	Système de photo-amorçage de polymérisation à base de CQ et de DMAEMA	8
Figure 1.4	Configuration électronique de l'oxygène dans son état fondamental et dans ses deux premiers états électroniques excités.....	15
Figure 1.5	Oxydation de la 1,3-diphénylisobenzofurane par l'oxygène singulet	15
Figure 1.6	Exclusion de la lumière ne provenant pas du plan focal par une obturation (principe de la microscopie confocale)	19
Figure 1.7	Spectre IRTF d'un mélange 2 :1 (mol) de TEGDMA et de Bisphénol-A avec deux exemples de lignes de base utilisées pour quantifier les pics $C=CH_2$, Ph_1 et Ph_2 (étalons interne). Le Bisphénol-A (figure 1.13) sert de modèle pour le BisGMA dans cet exemple. Spectre acquis en mode transmission sur un spectromètre Digilab FTS 6000 équipé d'un détecteur DTGS (transmission). Les spectres sont le résultat de 128 accumulations (2 cm^{-1} de résolution ; vitesse de miroir de 5 kHz) prises entre deux pastilles de NaCl	23
Figure 1.8	Décomposition du spectre Raman d'un mélange 2 :1 (mol) TEGDMA : Bisphénol-A pour quantifier les pics $C=CH_2$ et Ph_1 selon la méthode de Shin <i>et al.</i> Spectre acquis sur un spectromètre Renishaw Ramascope (System 3000) équipé d'un détecteur CCD et d'un laser He-Ne (632,8 nm). Le spectre est le résultat de 50 accumulations de 10 secondes chacune, avec le réseau centré à 1650 cm^{-1}	25
Figure 1.9	Spectre proche infrarouge d'un mélange 1 :1 BisGMA :TEGDMA avec la première harmonique de l'étirement $=CH_2$ identifiée. Spectre acquis sur un spectromètre UV-Vis-NIR Cary 500 avec une vitesse de balayage de $1\text{ cm}^{-1}/\text{s}$. Le trajet optique de l'échantillon est de 2 mm.	26
Figure 1.10	Diluant réactif ayant des protons labiles pour remplacer le TEGDMA	28
Figure 1.11	Exemples de diluants mono-méthacrylates pour remplacer le TEGDMA	29
Figure 1.12	Structure de monomères dentaires fluorés pour utilisation comme matériaux dentaires [95, 96]	30
Figure 1.13	Structure du Bisphénol-A	30
Figure 1.14	Exemples de monomères dérivés du BisGMA et utilisés dans les résines composites	31

Figure 1.15	Exemples de monomères conçus pour substituer le BisGMA dans les résines composites	32
Figure 1.16	Mécanisme de polymérisation principal par double ouverture de cycle des spiro-orthocarbonates	33
Figure 1.17	Mécanisme de polymérisation des spiro-orthocarbonates par voie cationique.....	34
Figure 1.18	Exemples de monomères de type époxy utilisés dans les résines composites [120, 121].....	36
Figure 1.19	Structure de monomères méthacrylates formant une phase liquide-cristalline proche de la température ambiante [133-137]	39
Figure 1.20	Exemple d'un monomère ramifié de faible viscosité utilisé dans les résines composites	40
Figure 1.21	Structures de certains acides et sels biliaires	44
Figure 1.22	Organogélateurs à base des acides cholique, déoxycholique et lithocholique [185, 186].....	46
Figure 1.23	Ombrelles moléculaires à base d'acide cholique permettant le transport de molécules hydrophiles au travers de membranes lipidiques [188-190].....	47
Figure 1.24	Exemples de dérivés d'acide cholique utilisés comme transporteurs d'ions transmembranaires [177]	48
Figure 1.25	Monomères obtenus par la modification de la position 3 d'acides biliaires. (R1 et R2 peuvent être H ou OH). Adapté de [197]	49
Figure 1.26	Monomères obtenus par la modification de la position 24 de l'acide cholique [204-207].....	50
Figure 2.1	A) Temperature measured during microwave (open circles), visible-light (closed squares) and thermal (closed circles) curing (Mean \pm SD; n=4 for each method) of an unfilled 50:50 (mol:mol) Bis-GMA:TEGDMA resin B) Degree of conversion as a function of depth for the polymers obtained by the preceding three methods (Mean \pm SD; n=3 for each group)	81
Figure 2.2	Change in viscosity as a function of temperature associated with the re-activation of oxidized radicals for unfilled resins containing 20 to 80 mol% Bis-GMA (Mean \pm SD; n=3 for each resin).....	82
Figure 2.3	Viscosity at 25°C measured as a function of shear rate for A) unfilled resins containing 20 to 80 mol% Bis-GMA and B) filled resins containing 50 mol% Bis-GMA and 10 to 50 wt% SiO ₂ (Mean \pm SD; n=3 for each resins).....	83
Figure 2.4	Degree of conversion as a function of depth for polymers prepared by photo-polymerizing A) unfilled resins containing 20 to 80 mol% Bis-	

	GMA and B) filled resins containing 50 mol% Bis-GMA and 0 to 50 wt% SiO ₂ (Mean ± SD; n=3 for each group).....	85
Figure 2.5	Comparison of conversion profiles obtained by depth profiling and by cleaving the sample vertically in liquid nitrogen then slewing the focus of the microscope along the cut	92
Figure 3.1	Examples of the standard baseline (SBM), standard curve fitting (SCFM), and rotational isomerism (RIM) methods for measuring the C=C/Ph intensity ratio from the FTIR and Raman spectra of a 2:1 (mol/mol) TEGDMA:Bisphenol-A mixture	104
Figure 3.2	Calibration curves obtained by Raman (A) and FTIR (B) spectroscopy using the rotational isomerism method (RIM) (either the vinyl s-trans or s-cis peak was used for quantification)	109
Figure 3.3	Calibration curves obtained by Raman (A) and FTIR (B) spectroscopy using the standard baseline (SBM) and standard curve fitting (SCFM) methods.....	110
Figure 3.4	Example of the rotational isomerism method applied to the FTIR (A) and Raman (B) spectrum of TEGDMA demonstrating the asymmetry of the vinyl stretch which is more highly pronounced in the FTIR than in the Raman spectrum	113
Figure 3.5	Evolution of the width of the vinyl (SCFM), vinyl s-trans (RIM), and vinyl s-cis (RIM) peak over a broad range of Bisphenol-A:TEGDMA ratios. Figure modified from published version.....	115
Figure 3.6	Calibration curves obtained by FTIR spectroscopy using the standard curve fitting (SCFM) and rotational isomerism method (RIM) by either leaving the width of the peaks freely optimizable (closed symbols), or fixed to their value at a C=C/Ph molar ratio of 1:1 (open symbols). Plots are offset on the y axis for clarity. The width of the vinyl peak (SCFM) was fixed to 15.2 cm ⁻¹ , the vinyl s-trans to 8.17 cm ⁻¹ , and the vinyl s-cis to 16.2 cm ⁻¹	116
Figure 3.7	FTIR spectra of Bisphenol-A illustrating the presence of summation bands (in the 1650-2000 cm ⁻¹ region). These bands may interfere with the quantification of the degree of conversion when the vinyl peak is small.....	120
Figure 3.8	Comparison of calibration curves obtained by FTIR spectroscopy using the rotational isomerism method for mixtures of Bisphenol-A and TEGDMA. All peak areas were normalized to the area of Ph (1613 cm ⁻¹) and dual-Y axes were chosen to facilitate comparison of curves. Curves are identified directly in the figure. Mean ±SD; n=3	125
Figure 4.1	Chemical structures of commercial monomers (1-3), bile acids and derivatives thereof (4-25).....	129

- Figure 4.2** NIR spectra before and after polymerization of monomer mixtures containing 10, 11 and 12. Spectra before and after curing were offset for clarity 144
- Figure 4.3** Dynamic mechanical properties (G' : elastic shear modulus) of unfilled polymers (after post-cure) prepared from equimolar mixtures of TEGDMA with 10, 14, or 16 (Mean \pm SD; $n = 5$) 147
- Figure 4.4** Dynamic mechanical properties (G' : elastic shear modulus) of unfilled polymers (after post-cure) prepared from equimolar mixtures of TEGDMA with BisGMA or UDMA (Mean \pm SD; $n = 5$) 148
- Figure 4.5** Dynamic mechanical properties (G' : elastic shear modulus) of unfilled polymers (after post-cure) prepared from equimolar mixtures of TEGDMA with 7, 11, or 12 (Mean \pm SD; $n = 5$) 150
- Figure 4.6** Photoacoustic FTIR spectra of filler particles confirming the presence of methacrylate groups ($C=CH_2$ str. at 1640 cm^{-1})..... 159
- Figure 4.7** Thermogravimetric analyses of silanized fillers to determine extent of silanization 160
- Figure 4.8** Determination of $\log(k_w)$ at 0% methanol using the $\log(k')$ values obtained in different eluent systems for compounds 4-12. These values are then used to determine $\log(K_{OW})$ using standard substances (calibration)..... 161
- Figure 4.9** Determination of $\log(k_w)$ at 0% methanol using the $\log(k')$ values obtained in different eluent systems for compounds 1-3 and calibration substances. These values are then used to determine $\log(K_{OW})$ using standard substances (calibration)..... 162
- Figure 4.10** Determination of $\log(k_w)$ at 0% methanol using the $\log(k')$ values obtained in different eluent systems for compounds 13-19. These values are then used to determine $\log(K_{OW})$ using standard substances (calibration)..... 163
- Figure 4.11** Determination of $\log(k_w)$ at 0% methanol using the $\log(k')$ values obtained in different eluent systems for compounds 20-25. These values are then used to determine $\log(K_{OW})$ using standard substances (calibration)..... 164
- Figure 4.12** Calibration plot between the $\log(k_w)$ values measured by HPLC and the $\log(K_{OW})$ values of these substances measured by a static method (Linear regression parameters: $\log(K_{OW}) = 0.70 + 1.24\log(k_w)$; $R^2 = 0.999$)..... 165
- Figure 4.13** Measurement of volumetric shrinkage by axisymmetric droplet image analysis. A: Images of axisymmetric droplets are taken, and the cross-section (B) estimated using image analysis software. C: The volume (V) of each droplet is calculated by integration of the cross-section around the axis of symmetry and finally volumetric shrinkage (ΔV) was calculated from the equation given above. 166

- Figure 5.1** Équilibre entre l'oxygène atmosphérique et l'oxygène dissout dans le système.....177
- Figure 5.2** Détermination des paramètres $\phi_{\text{vsol}}^{\text{MAX}}$ et $[\eta]$ de la relation Krieger-Dougherty par régression non-linéaire pour des mélanges monomériques (1 :1 mol :mol BisGMA :TEGDMA) contenant différentes teneurs en agent de remplissage. dy/dt représente le taux de cisaillement. Les données expérimentales sont présentées sous la forme de leur moyenne \pm écart-type; $n = 3$179

Liste des sigles et abréviations

BisGMA	2,2-bis(4-(2-hydroxy-3-méthacryloxypropoxy)phényle)propane
Bisphénol-A	2,2-Bis(4-Hydroxyphényle)propane
BPO	Peroxyde de benzoyle
CQ	Camphoroquinone
DDDMA	diméthacrylate de 1,10-Décanediol
DMAEMA	méthacrylate de N,N-(diméthyle)aminoéthyle
EBPDMA	2,2-bis(4-(2-méthacryloxyéthoxy)phényle)propane
FTIR	Fourrier transform infrared
HDDMA	diméthacrylate de 1,6-hexanediol
IRTF	Infrarouge à transformée de Fourier
γ -MPS	3-Méthacryloxypropyltriméthoxy silane
RIM	Rotational Isomerism Method
SBM	Standard Baseline Method
SCFM	Standard Curve Fitting Method
TEGDMA	diméthacrylate de triéthylèneglycol
UDMA	1,6-bis(méthacryloyloxy-2-éthoxycarbonylamino)-2,4,4-triméthylhexane

Remerciements

I would like to thank my mother for « strongly encouraging » me to work crap jobs, and my father for subscribing me to *Science News*. You have been what has motivated and inspired me to pursue graduate studies and a career in the sciences. You have always backed me and allowed me to be myself. I dedicate this thesis to you.

To my brothers, family and friends: You are my life outside work. Without you I wouldn't be the “sane” person I am now. Thanks for all the good times!

À mes collègues de travail: Merci pour votre soutien, vos critiques, et pour toutes les discussions constructives.

To Tom: Thank you for teaching me independence and self-criticism. I also very much appreciate the once-in-a-lifetime experiences of working on national instruments.

To Julian: Thanks for never saying NO. I've always had the freedom to pursue the aspects of my project which I found most interesting, an opportunity seldom given. Your training and guidance are both very valuable to me.

Aux membres du jury : Merci d'avoir accepté la lourde tâche d'évaluer cette thèse.

Finally, to my Marie-Hélène: Thank you for always being there for me. You can't know how much you mean to me.

Avant-propos

Cette thèse de doctorat porte sur l'étude de divers aspects de la science des matériaux dentaires. Plus spécifiquement, les aspects de la polymérisation, de la caractérisation et du développement de résines composites (matériaux d'obturation esthétiques) sont abordés.

Le premier chapitre (introduction) débute par une description brève et générale des composantes essentielles d'une résine composite et de leurs réactions de photopolymérisation (section 1.1). Par la suite, une discussion de l'influence de l'oxygène atmosphérique sur ces réactions (section 1.2) et des méthodes couramment utilisées pour en quantifier les effets (section 1.3) est présentée. À la section 1.4, les différentes voies explorées à ce jour pour améliorer les propriétés des composites dentaires commerciaux sont revues. Finalement, en vue d'introduire les travaux de recherche faisant l'objet du chapitre 4, une description de la provenance des acides biliaries et de leur utilisation pour des applications biomédicales est abordée (section 1.5).

Les chapitres 2, 3 et 4 rapportent trois études effectuées sur des aspects distincts de la physico-chimie des résines composites. La première étude (chapitre 2) a trait au phénomène d'*inhibition par l'oxygène*, un phénomène connu pour réduire le degré de conversion de surface et ainsi nuire à la polymérisation de couches minces telles que les adhésifs dentaires. La deuxième étude (chapitre 3) vise à réexaminer les méthodes d'analyse spectroscopiques traditionnellement utilisées pour mesurer le degré de conversion. Finalement, la troisième étude (chapitre 4) porte sur la mise au point d'une nouvelle matrice organique pour les composites dentaires constituée de dérivés d'acides biliaries.

Les résultats présentés aux chapitres 2 à 4 sont globalement traités dans une discussion générale (chapitre 5) et ce travail de doctorat clôturé par une conclusion générale et des recommandations pour travaux futurs (chapitre 6).

Chapitre 1. Généralités et revue de la littérature

1.1 Généralités sur les résines composites

Une carie ou un trauma peut causer la perte partielle ou entière de l'intégrité de la structure d'une dent. Un matériau d'obturation permet de renouveler la structure défectueuse de façon à rétablir sa fonction physiologique et à protéger les composantes sensibles de la dent qui pourraient avoir été exposées. Un composite dentaire (matériau d'obturation polymérisable) est, par définition, composé de plusieurs constituants (phases) et est conçu pour présenter des propriétés finales intermédiaires à celles de ses constituants. Les composites dentaires comprennent principalement trois éléments : une résine organique, un agent de remplissage inorganique et un adhésif permettant de faire l'union entre les deux.

Cette section décrit la composition générale des résines composites ainsi que leur mécanisme de photopolymérisation. Une présentation plus approfondie de ces sujets suivra dans les sections subséquentes.

1.1.1 Phase organique

Le rôle principal de la matrice organique est de permettre la manipulation du composite par le clinicien et son durcissement *in situ*. Les propriétés physiques de la matrice organique sont importantes non seulement pour la manipulation du composite avant la polymérisation, mais aussi pour la performance du matériau *in vivo*.

La résine organique de la plupart des composites commerciaux est constituée d'un mélange de deux ou plusieurs monomères diméthacrylates dont les plus communs sont le 2,2-bis(4-(2-hydroxy-3-méthacryloxypropoxy)phényle)propane (BisGMA), le 2,2-bis(4-(2-méthacryloxyéthoxy)phényle)propane (EBPDMA, aussi connu sous le nom de BisGMA éthoxylé), le 1,6-bis(méthacryloyloxy-2-éthoxycarbonylamino)-2,4,4-triméthylhexane (UDMA) et le diméthacrylate de triéthylèneglycol (TEGDMA). BisGMA et UDMA sont visqueux, ont des masses molaires relativement élevées et doivent être mélangés avec des monomères très fluides tels que le TEGDMA, le diméthacrylate de 1,6-hexanediol (HDDMA) ou le

diméthacrylate de 1,10-décanediol (DDDMA) afin d'ajuster leur propriétés rhéologiques et physiques [1] (figure 1.1).

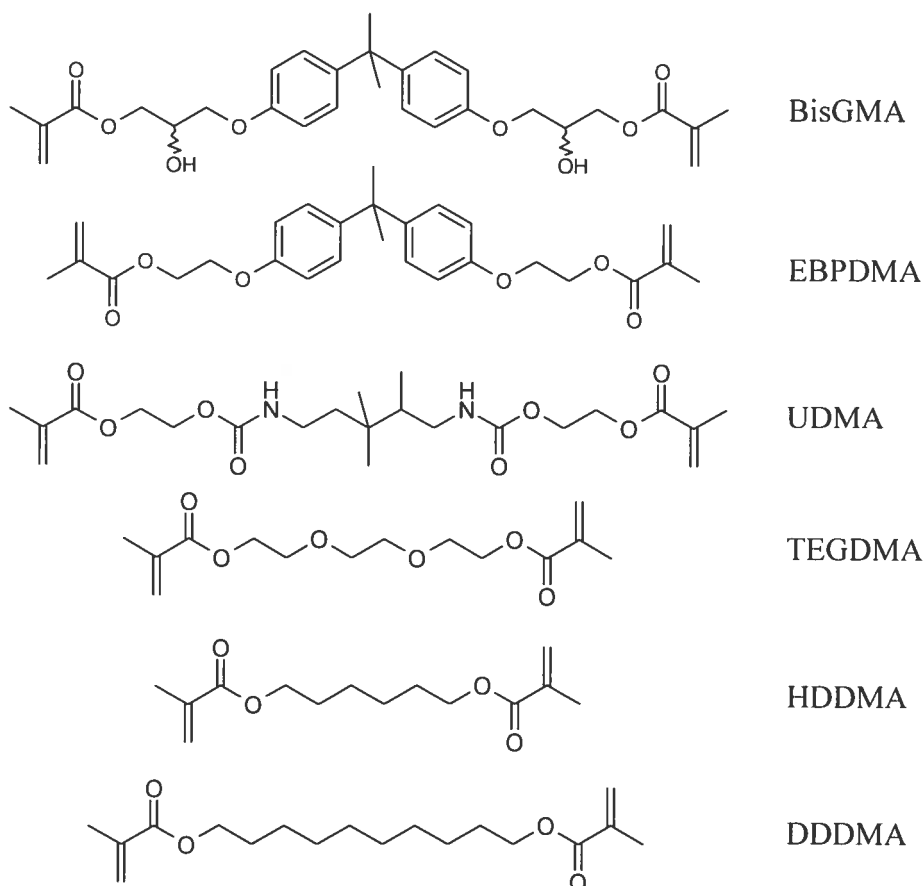


Figure 1.1 Structures des monomères diméthacrylates typiquement retrouvés dans la phase organique des résines composites

1.1.2 Agent de remplissage

La fonction principale de l'agent de remplissage est d'améliorer les propriétés mécaniques du composite [2-4], de réduire le rétrécissement associé à la polymérisation de la phase organique [5], d'ajuster le coefficient d'expansion thermique [6] et de donner au composite sa couleur blanche. Certains agents de remplissage sont opaques aux rayons-x et transmettent cette propriété aux composites résultants [7].

Dans le passé, la silice était souvent utilisée comme agent de remplissage mais elle a progressivement été remplacée par des verres boro- ou alumino-silicates contenant des éléments de transition (pour l'opacité aux rayons-x). En effet, la silice est très dure et donne des composites qui s'usent très vite *in vivo*. Les propriétés physiques d'un composite dépendent de la taille, de la forme, de la composition, des propriétés et de la quantité (la proportion) d'agent de remplissage [8].

Historiquement, les premiers composites contenaient des particules de forme sphérique de 20 - 30 μm de diamètre. Ces dernières ont été remplacées par des particules de forme irrégulière, des particules *microfines* (0.04 - 0.2 μm), des particules *fines* (0.5 - 3 μm) et, finalement, des mélanges de particules de tailles différentes (habituellement des *fines* et *microfines*). Les composites ont ainsi été classés selon la taille et la distribution de taille de leur agent de remplissage et sont dits *fins*, *microfins*, ou *hybrides* (qui contiennent des particules *fines* et *microfines*).

Les composites *fins* contiennent des particules de verre boro- ou alumino-silicate de forme irrégulière mais de diamètre relativement uniforme (0.5 - 3 μm). Ils peuvent contenir plusieurs distributions de tailles de particules (de tailles similaires) pour favoriser l'empilement. Ils contiennent 77 - 88 % massique d'agent de remplissage [9].

Les composites *microfins* contiennent de la silice de 0.04 - 0.2 μm de diamètre. Cette silice a une grande aire de surface (100 - 300 m^2/g) de sorte qu'un maximum de 25 - 38 % massique peut être incorporé dans la phase organique (en raison de l'augmentation significative de la viscosité). Le mélange d'agent de remplissage et de monomère est habituellement polymérisé, broyé et utilisé sous cette nouvelle forme comme agent de remplissage pour augmenter le contenu en silice dans le composite final (jusqu'à 50 - 60 % massique [10]).

Les composites *hybrides* contiennent des mélanges bimodaux ou trimodaux d'agents de remplissage *fin* et *microfin*. Habituellement, les particules *microfines* constituent 5 - 15 % du poids total d'agent de remplissage. Ce type de composite a été développé en vue d'augmenter les propriétés mécaniques des composites

microfins, tout en maintenant leur esthétique. Les composites *hybrides* peuvent contenir ≥ 70 % massique d'agent de remplissage [11].

1.1.3 Agent de couplage

Les phases organiques et inorganiques d'un composite doivent être unies pour pouvoir optimiser leurs propriétés physiques. Cette union permet, entre autres, de transférer efficacement la contrainte de la phase organique flexible vers la phase inorganique rigide [12]. Ceci est souvent accompli via une molécule de silane possédant un groupement méthacrylate, communément appelé le γ -MPS (3-(triméthoxysilyl)propyl méthacrylate; figure 1.2) [11], permettant ainsi la fonctionnalisation de l'agent de remplissage avec des groupements susceptibles de participer à la réaction de polymérisation radicalaire de la phase organique. Les avantages de la silanisation incluent l'amélioration des propriétés mécaniques du composite, la minimisation de la diffusion de l'eau le long de l'interface organique/inorganique et l'augmentation de la quantité d'agent de remplissage pouvant être incorporée dans le composite [13-16].

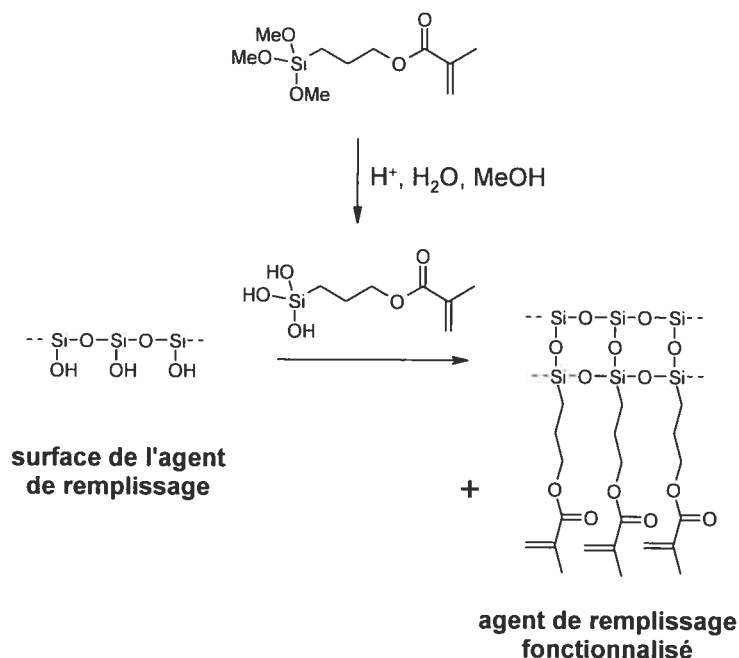


Figure 1.2 Réaction schématisée de la silanisation d'un agent de remplissage avec le γ -MPS [11]

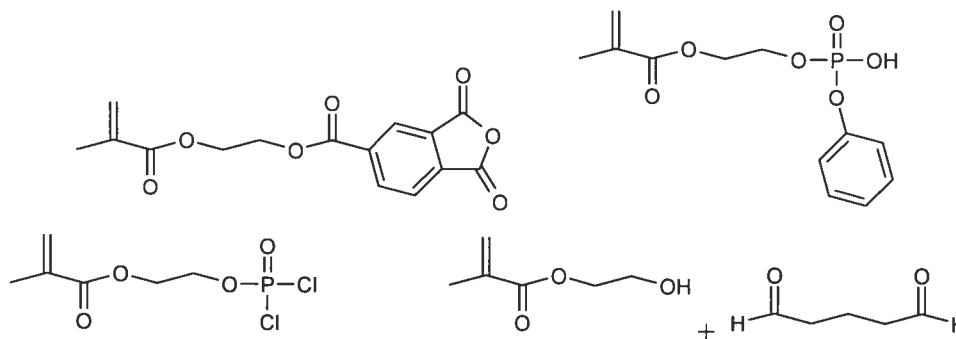
1.1.4 Adhésion aux tissus calcifiés de la dent

Les composites ne bénéficient pas d'une adhésion directe avec les tissus calcifiés de la dent. Par conséquent, ces tissus doivent préalablement être traités avec un adhésif possédant des groupements méthacrylates pour leur permettre de se lier avec le composite [17]. Les adhésifs couramment utilisés dans les produits commerciaux sont nombreux. En général, ces systèmes incluent un composé acide (une solution d'acide phosphorique) capable de déminéraliser la dentine ou l'émail [18, 19] et un composé bi-fonctionnel, pouvant se lier soit à l'hydroxyapatite, soit au collagène, et participer à la polymérisation radicalaire du composite. De plus, certains systèmes contiennent un agent décapant dans leur formulation. Une brève description de certains de ces systèmes est présentée dans le tableau 1.1.

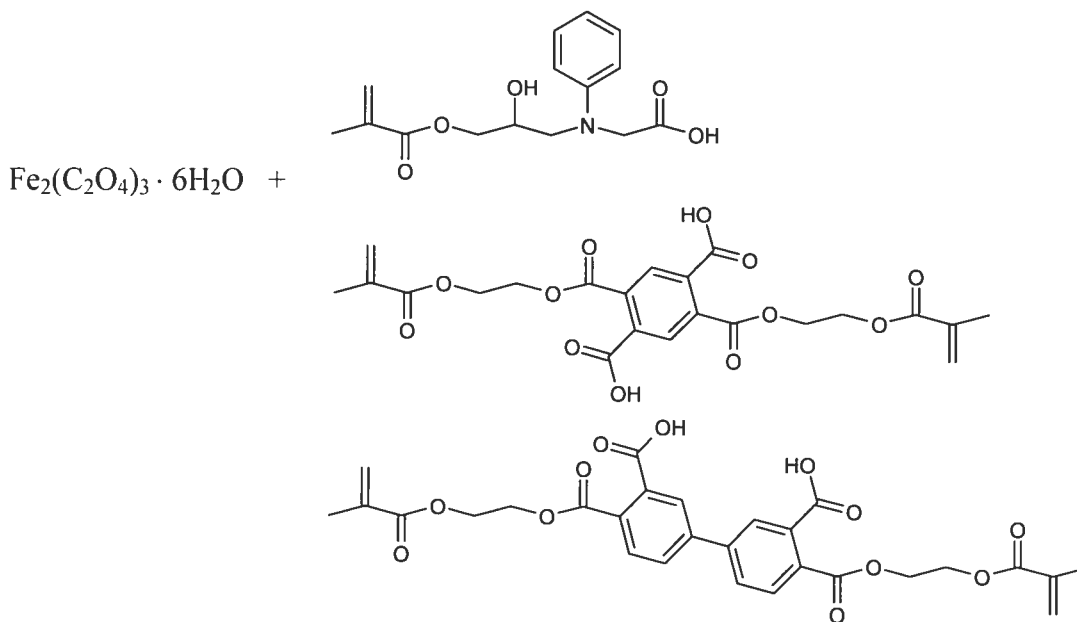
Tableau 1.1 Systèmes d'adhésifs utilisés pour lier les composites aux dents. Adapté de [11]

Structure d'adhésifs typiques

Adhésion au collagène - Réaction entre les groupements $-OH$ et $-NH_2$ du collagène et les groupements fonctionnels des monomères



Adhésion à l'hydroxyapatite - Décapage de la dentine ou de l'émail avec l'oxalate de fer, suivi par la complexation des ions Ca^{2+} de l'hydroxyapatite par les fonctions acides carboxyliques des monomères



1.1.5 Photopolymérisation des résines composites

Amorçage

Dans les produits commerciaux, l'amorçage de la polymérisation radicalaire est assuré par un amorceur sensible à la lumière bleue (la camphoroquinone (CQ)) et d'un co-amorceur ayant des protons labiles (typiquement le méthacrylate de N,N-diméthylaminoéthyl (DMAEMA) ; figure 1.3).

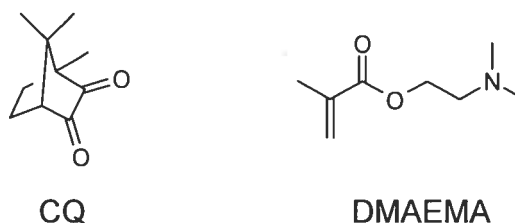
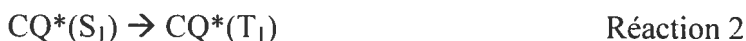


Figure 1.3 Système de photo-amorçage de polymérisation à base de CQ et de DMAEMA

La CQ est une α -dicétone ayant une bande d'absorption entre 400 et 500 nm correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du système α, β di-carbonyle [20, 21]. L'irradiation de la CQ dans cette bande d'absorption provoque son excitation dans un état électronique singulet ($CQ^*(S_1)$; réaction 1), qui peut se convertir en état triplet ($CQ^*(T_1)$; réaction 2) suite à une conversion interne [22].



Les formes excitées singulet et triplet de la CQ se coordonnent alors à un donneur de protons, tel que le DMAEMA (symbolisé par DH), pour former un complexe à transfert de charge :



Dans les deux cas, la CQ abstrait un proton labile du donneur, et le complexe à transfert de charge se dissocie pour produire deux espèces radicalaires :



Le radical $CQH\cdot$ n'amorce pas la polymérisation à cause de son encombrement stérique [23]. Par contre, le radical $D\cdot$ amorce la réaction de propagation de polymérisation de façon efficace.

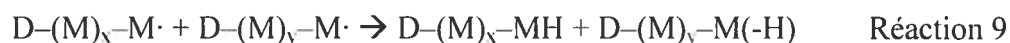
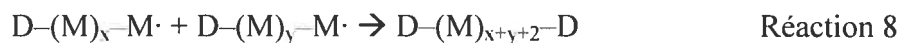
Propagation

Dans l'étape de propagation, les chaînes de polymère croissent par réaction entre le radical amorceur et le monomère (M) :



Terminaison

La terminaison de la propagation peut s'effectuer par combinaison de deux espèces radicalaires (réaction 8), ou par dismutation (réaction 9). Le résultat de ces deux réactions est la production de chaînes polymères non réactives.



1.2 Influence de l'oxygène sur les réactions de polymérisation

Dans son état fondamental, l'oxygène existe sous forme de di-radical triplet et influence significativement les réactions de polymérisation décrites à la section précédente. Cet état mène au phénomène appelé *inhibition par l'oxygène*, connu pour réduire le degré de conversion (DC) de surface et nuire à la polymérisation de couches minces (adhésifs dentaires). Au chapitre 2, l'influence de divers paramètres physiques liés à la formulation d'adhésifs ou de composites dentaires sur le phénomène d'inhibition est discutée. Par conséquent, les effets de l'oxygène sur les étapes de la polymérisation sont maintenant abordés.

Instauration d'un période d'inhibition

En présence d'oxygène, l'étape d'amorçage/propagation est influencée de deux façons. Premièrement, la CQ peut subir des réactions photochimiques

d'oxydation ou de réduction pour former une variété de composés, réduisant potentiellement l'efficacité avec laquelle la CQ amorce la polymérisation [20, 24].



Deuxièmement, l'oxygène concurrence le monomère pour les radicaux libres produits lors de l'amorçage. En effet, le radical $D\cdot$ (réaction 5) peut réagir avec un monomère, tel que décrit par la réaction 6, mais aussi avec l'oxygène pour former un radical peroxy (réaction 11).



La constante de vitesse de réaction entre deux radicaux (c'est-à-dire entre une molécule d'amorceur ou une chaîne en croissance et l'oxygène (un di-radical)) est significativement plus rapide ($k_{11} \sim 10^8 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$) que la réaction entre un radical et un monomère ($k_6 \sim 10^2 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$). De plus, le radical peroxy formé par la réaction 11 est relativement stable et ne réagit que très lentement avec des espèces non-radicalaires tel que des monomères ($k_{12} \sim 10^{-2} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$; réaction 12) [25].

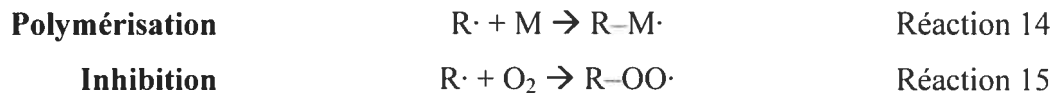


Par conséquent, en début de polymérisation, les chaînes polymères croissent par addition successive d'oxygène et de monomère et ce, jusqu'à épuisement de l'oxygène dans le milieu. La réaction 12 représente l'étape limitante dans la propagation de polymérisation en présence d'oxygène. Puisque cette réaction est lente, les chaînes polymères croissent lentement et la probabilité des réactions de terminaison augmente (réactions 8, 9 et 13). Il s'ensuit la formation de chaînes courtes de polymère et une réduction de la concentration des radicaux libres dans le milieu [25]. Cette période est connue sous le nom de *période d'inhibition*.



Fin de la période d'inhibition

Les réactions 14 et 15 décrivent respectivement, de façon générale, les réactions de polymérisation et d'inhibition en présence d'oxygène où $R\cdot$ représente un radical sur une molécule d'amorceur ou sur une chaîne de polymère en croissance.



La période d'inhibition prend fin lorsque la vitesse de la réaction 14 devient supérieure à celle de la réaction 15 (équation 1).

$$\frac{d[R-M\cdot]}{dt} > \frac{d[R-OO\cdot]}{dt} \quad \text{Équation 1}$$

$$k_{14} \cdot [R\cdot] \cdot [M] > k_{15} \cdot [R\cdot] \cdot [O_2] \quad \text{Équation 2}$$

$$[O_2]_{crit} = \frac{k_{14}}{k_{15}} [M] \quad \text{Équation 3}$$

Une fois ces conditions atteintes, la réaction de propagation ressemble d'avantage à celle énoncée en absence d'oxygène.

1.2.1 Manifestations et conséquences de l'inhibition par l'oxygène

Au niveau cinétique, l'effet inhibiteur de l'oxygène se manifeste par une période d'induction suivant l'irradiation lumineuse au cours de laquelle le degré de conversion change peu [26]. Cette période peut durer quelques secondes [27], et correspond à l'étape de peroxydation des chaînes en croissance. Tel que décrit précédemment, la période d'inhibition prend fin lorsque la concentration d'oxygène dans le milieu atteint une valeur critique permettant la compétition entre la réaction de polymérisation et le phénomène d'inhibition ($[O_2]_{crit}$; équation 3). Suite à cette période, la vitesse de polymérisation est néanmoins inférieure à celle observée en

absence d'oxygène [28-30] en raison de la consommation de radicaux libres par le processus de peroxydation [25].

Cette inhibition « cinétique » s'observe lorsqu'il n'y a pas de renouvellement d'oxygène en provenance de l'atmosphère au cours de la polymérisation. Concrètement, cette situation se produit lorsque toutes les interfaces monomère/atmosphère sont entourées d'une barrière imperméable aux gaz ou lorsque la polymérisation s'effectue sous atmosphère inerte (seul l'oxygène préalablement dissout dans le milieu affecte la polymérisation). Ce phénomène est nuisible dans le contexte de procédés industriels (par exemple en photolithographie). En effet, le temps d'irradiation supplémentaire requis pour effectuer la polymérisation est coûteux en temps et en énergie.

Si le monomère en cours de polymérisation est directement en contact avec une atmosphère contenant de l'oxygène (existence d'une interface monomère/atmosphère), l'effet inhibiteur de l'oxygène est plus prononcé puisque l'oxygène consommé par le processus de peroxydation peut être renouvelé par diffusion à partir de l'atmosphère [31]. Ce renouvellement produit une couche non ou peu polymérisée à l'interface monomère/atmosphère [28, 29, 32-35]. L'amplitude du renouvellement d'oxygène est fonction de la distance à partir de l'interface monomère/atmosphère et on y définit généralement trois régions [30]:

- Très près de l'interface avec l'atmosphère, le flux d'oxygène dans le milieu est supérieur à sa vitesse de consommation. Dans cette région, le degré de conversion du monomère est très faible.
- Plus loin de l'interface monomère/atmosphère, le flux d'oxygène dans le milieu diminue avec la distance, créant ainsi un gradient de concentration instantanée en oxygène. Dans cette région, la polymérisation peut se produire en partie, et le degré de conversion augmente progressivement avec la profondeur.
- Après cette région, le flux d'oxygène dans le milieu est négligeable par rapport à sa vitesse de consommation et la polymérisation peut se produire de façon « non-inhibée ». Dans cette région, le degré de conversion est maximal et indépendant de la profondeur.

Généralement, ce phénomène produit des couches non ou peu polymérisées ayant des épaisseurs allant de 1 à 150 μm [32, 35]. Cette inhibition dite « spatiale » est néfaste pour la fabrication d'objets polymériques ayant des dimensions définies (procédés lithographiques), ainsi que pour la photopolymérisation de couches minces (revêtements organiques, adhésifs dentaires). Lorsque l'épaisseur de ces couches est suffisamment fine, la diffusion d'oxygène peut complètement empêcher leur polymérisation [34].

1.2.2 Contrôle ou minimisation de l'inhibition par l'oxygène

L'épaisseur et le degré de conversion des couches non ou peu polymérisées sont régis par l'équilibre entre la vitesse de polymérisation et le flux d'oxygène provenant de l'atmosphère. Par conséquent, ce phénomène peut être contrôlé ou minimisé en limitant la quantité d'oxygène dissoute dans le milieu, ou en augmentant la vitesse de polymérisation. Bien entendu, en agissant sur ces deux paramètres, l'inhibition de la cinétique de la polymérisation est aussi contrôlée. Cette section décrit les différents moyens actuellement utilisés pour contrôler ou minimiser l'inhibition par l'oxygène.

Atmosphère inerte

Évidemment, le moyen le plus simple d'éviter l'inhibition par l'oxygène consiste à éliminer l'oxygène du milieu. L'utilisation d'azote ou de dioxyde de carbone à cet effet a déjà été mentionnée dans la littérature. Par contre, ce moyen s'avère coûteux à l'échelle industrielle [28, 29] et inapproprié pour des applications biomédicales.

Blocage de la diffusion par l'introduction d'une barrière imperméable

Le recouvrement de l'interface monomère/atmosphère par une barrière imperméable au gaz est un moyen efficace pour empêcher le renouvellement d'oxygène dans le milieu. En pratique, des lamelles de verre ou de quartz (dans le cas

de la photopolymérisation UV) ainsi que des films de Mylar peuvent être placés à la surface du monomère pour prévenir la formation de couches non polymérisées [28, 36, 37]. Alternativement, la polymérisation peut s'effectuer sous l'eau ou sous une couche de cire afin de réduire le flux d'oxygène dans le milieu [35]. Cependant, cette dernière méthode peut modifier les propriétés de surface du polymère résultant. Par ailleurs, il faut mentionner que ce moyen de contrôler la diffusion d'oxygène n'empêche pas l'observation d'une période d'induction ou un retard de la réaction de polymérisation, phénomènes associés à l'oxygène déjà dissout dans le milieu.

Élimination par conversion vers l'oxygène singulet

Il existe des systèmes de photosensibilisateurs/désactivateurs qui permettent de consommer rapidement et efficacement l'oxygène dissout dans le monomère immédiatement avant la polymérisation. Dans ces systèmes, l'oxygène interagit avec l'état électronique excité triplet du photosensibilisateur (qui peut être le bleu de méthylène, une porphyrine, etc.) pour se retrouver dans un état électronique métastable singulet $^1\text{O}_2^*$ [38, 39] (réactions 16 - 18). La configuration électronique de l'oxygène dans son état électronique fondamental et dans ses deux premiers états électroniques singulets est donnée à la figure 1.4 [40].



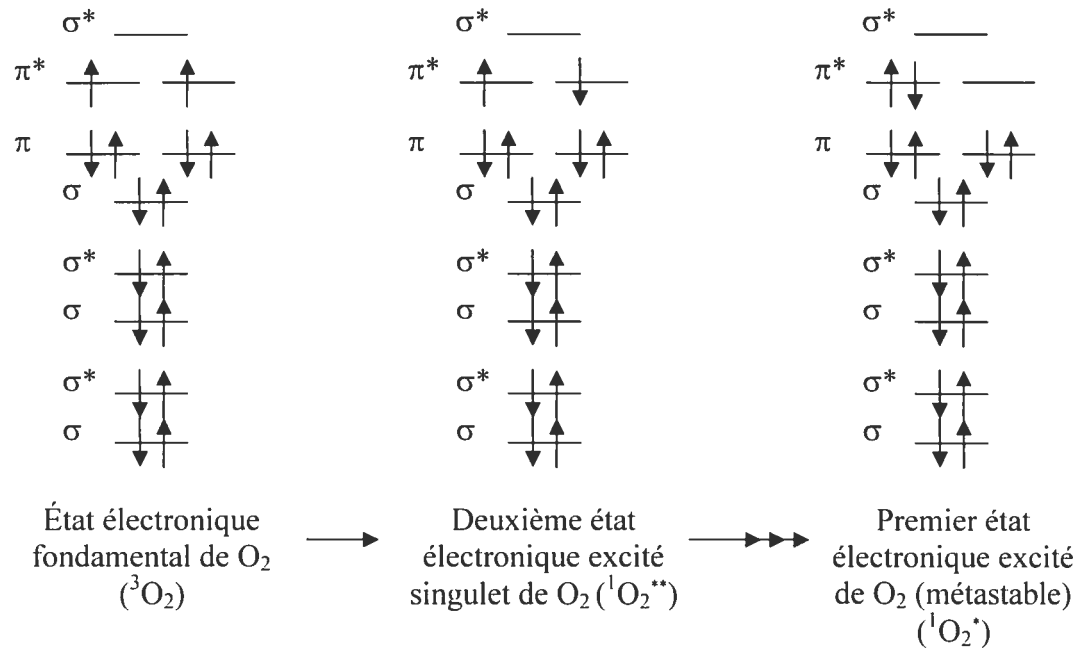


Figure 1.4 Configuration électronique de l'oxygène dans son état fondamental et dans ses deux premiers états électroniques excités

L'oxygène singlet, quant à lui, est un oxydant puissant qui peut réagir avec le désactivateur pour former une nouvelle entité chimique inerte envers la réaction de polymérisation. Un exemple de désactivateur est le 1,3-diphénylisobenzofurane [39] (figure 1.5).

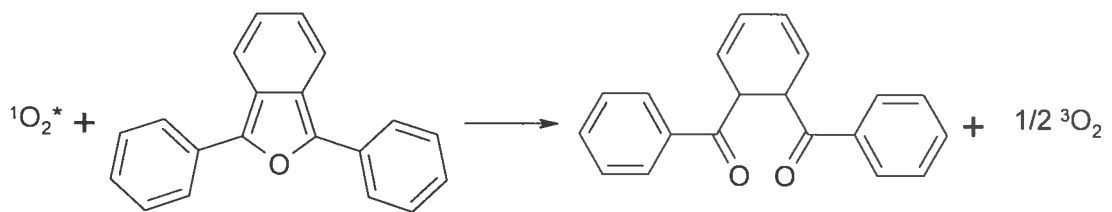


Figure 1.5 Oxydation de la 1,3-diphénylisobenzofurane par l'oxygène singlet

Viscosité du milieu

L'effet inhibiteur de l'oxygène peut être réduit en augmentant la viscosité du milieu [32, 41, 42]. En effet, tel que décrit par l'équation de Stokes-Einstein (équation 4), le coefficient de diffusion (D) d'une espèce dépend de la viscosité du milieu (η). En d'autres mots, suite à la consommation de l'oxygène préalablement

dissout dans le monomère, une viscosité élevée peut limiter le renouvellement en O₂ par diffusion à partir de l'interface monomère/atmosphère (équation 4). L'augmentation de la viscosité peut résulter du changement de la structure chimique du monomère ou de l'inclusion d'un agent de remplissage qui agit comme obstacle pour la diffusion d'oxygène [43-45].

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta N_A} \quad \text{Équation 4}$$

où D est le coefficient de diffusion, R est la constante des gaz parfaits, r est le rayon du soluté, η la viscosité du milieu, et N_A le nombre d'Avogadro.

D'autre part, si la réaction de polymérisation est très rapide suivant l'amorçage, par exemple en éliminant l'oxygène dissout avec un système photosensibilisateur/désactivateur, l'augmentation de la viscosité du milieu associée à la croissance de chaînes polymères limite la pénétration d'oxygène dans le milieu.

Vitesse d'amorçage

L'augmentation de la vitesse d'amorçage permet de consommer rapidement l'oxygène dissout et de réduire la période d'induction [30]. Une telle augmentation peut être réalisée en ajoutant une plus grande quantité d'amorceur au monomère [28, 29] ou en augmentant l'intensité de la lumière utilisée pour amorcer la polymérisation [30, 39]. L'augmentation de la concentration en radicaux libres dans le milieu accélère la réaction de polymérisation, permettant ainsi la croissance de chaînes polymères et la réduction du coefficient de diffusion de l'oxygène. Pour des applications dentaires, cette solution n'est pas souhaitée vu que les amorceurs photochimiques sont souvent colorés et peuvent affecter la couleur finale du matériau d'obturation.

Transfert de chaîne

Les radicaux peroxydes ont une faible réactivité envers les monomères (réaction 12) ce qui limite la vitesse de polymérisation. Cependant, s'il reste des

composés ayant des protons labiles dans le milieu durant cette période (tel que DMAEMA, ou autres monomères), les radicaux peroxydes peuvent en abstraire un proton pour former un hydroperoxyde et reformer un radical réactif envers la polymérisation (réaction 19).



Dans le cas des matériaux d'obturation polymérisables, la concentration du co-amorceur (DMAEMA, figure 1.3) est souvent supérieure à celle de l'amorceur de manière à profiter de cette réaction. De plus, certains monomères tel que le TEGDMA possèdent des protons labiles adjacents à des atomes d'oxygène ou de soufre et peuvent donc agir comme agents de transfert de chaîne (participant à la réaction 19)[46-48]. Ce processus accélère la vitesse de polymérisation et réduit l'étendue de l'inhibition.

1.2.3 Méthodes pour caractériser l'inhibition par l'oxygène

Généralement, les méthodes utilisées pour étudier l'inhibition par l'oxygène reposent sur la mesure soit de la cinétique de la réaction de polymérisation, soit de l'épaisseur des couches non polymérisées aux interfaces monomère/atmosphère. Une description de ces méthodes fait l'objet de cette section.

Cinétique de polymérisation

La caractérisation de la cinétique et du degré de conversion des réactions d'amorçage et de polymérisation s'effectue le plus souvent par calorimétrie [49-51]. Cette méthode repose sur la mesure de l'énergie libérée lors de la polymérisation (sous forme de chaleur). La photopolymérisation de polymères dentaires est étudiée par irradiation de l'échantillon en conditions isothermes directement dans le calorimètre. Par cette méthode, la vitesse de polymérisation ainsi que le degré de conversion final peuvent facilement être obtenus. La quantification du degré de conversion par cette méthode est abordée à la section 1.3.1.

Épaisseur de la couche inhibée

L'épaisseur des couches non ou peu polymérisées aux interfaces monomère/atmosphère peut être mesurée par une variété de méthodes optiques et spectroscopiques. Les méthodes optiques reposent principalement sur la différence d'indice de réfraction entre le monomère et le polymère créant ainsi une interface visible par microscopie [32, 34, 35, 41, 52]. Bien qu'avantageusement simple, cette méthode est limitée et ne permet pas de quantifier l'évolution du degré de conversion à l'interface monomère/atmosphère.

Plus récemment, la micro-spectroscopie Raman confocale a été utilisée pour mesurer l'évolution du degré de conversion depuis la surface vers la masse de revêtements photopolymérisables [53, 54]. Cette technique a aussi été utilisée en médecine dentaire, notamment pour caractériser l'interface adhésif/dentine [55, 56] et pour mesurer la profondeur de polymérisation de composites [57]. La quantification du degré de conversion par cette méthode sera décrite à la section 1.3.3.

La micro-spectroscopie implique le couplage d'un microscope à un spectromètre et permet l'acquisition de spectres à des endroits spécifiques sur des échantillons macroscopiques. La résolution spatiale minimale selon les axes X et Y (c'est-à-dire dans le plan focal ; perpendiculaire au faisceau incident) est typiquement donnée par la collimation de la source lumineuse (taille de la zone éclairée), tandis que la résolution selon l'axe Z (en profondeur) est plutôt donnée par la géométrie des composantes optiques du microscope et du spectromètre. Dans le cas spécifique de la micro-spectroscopie Raman, la résolution selon les axes X ou Y est de 1-2 μm et correspond à la taille du faisceau laser (source d'excitation) focalisé sur l'échantillon. La résolution selon l'axe Z, quant à elle, est nettement inférieure, soit de l'ordre d'une dizaine de microns. Une méthode courante pour augmenter la résolution selon l'axe Z consiste à placer une obturation (un petit trou) entre le microscope et le détecteur. Tel qu'illustré à la figure 1.6, cette obstruction permet de bloquer la lumière ne provenant pas du centre du plan focal. Par conséquent, en réduisant la taille du trou, la résolution spatiale selon l'axe Z peut être significativement

augmentée et le microscope est dit « confocal ». Dans des conditions idéales (c'est-à-dire quand l'indice de réfraction de l'échantillon est égal à celui de l'air), une résolution spatiale de $\sim 2 \mu\text{m}$ selon l'axe Z peut ainsi être obtenue [58, 59].

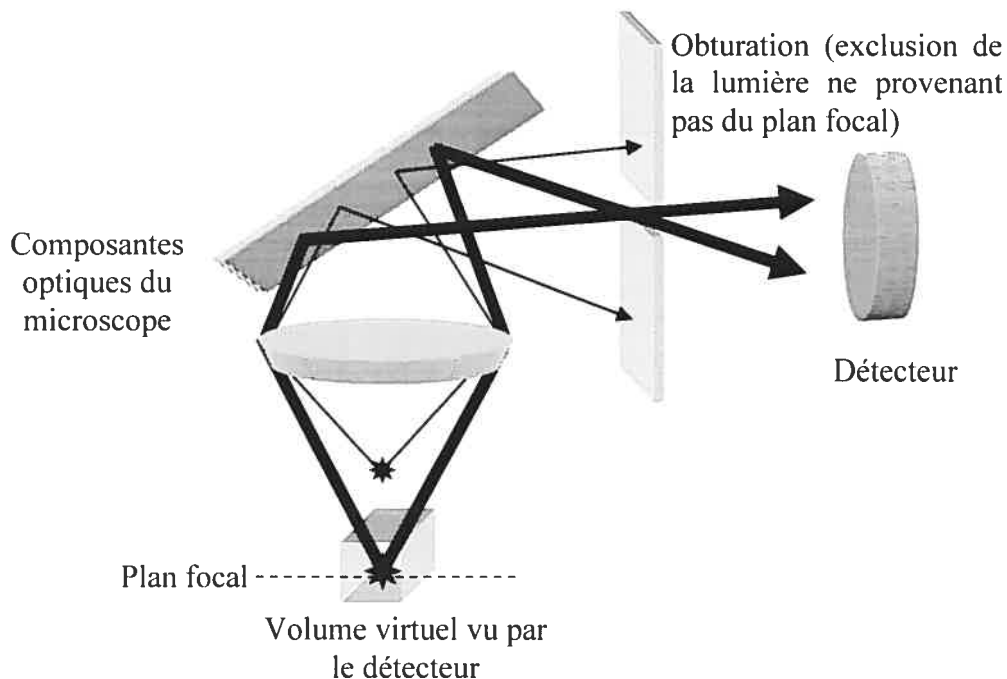


Figure 1.6 Exclusion de la lumière ne provenant pas du plan focal par une obturation (principe de la microscopie confocale)

1.3 Degré de conversion de polymères dentaires

Une mesure précise et fiable du degré de conversion des polymères et des composites dentaires est très importante afin de pouvoir étudier convenablement la cinétique de la réaction de polymérisation ainsi que les propriétés du matériau. Ces dernières sont fortement influencées par le degré de conversion final. Par exemple, les propriétés mécaniques du matériau polymérisé [60, 61], l'importance du retrait lors de la polymérisation [62-65], et sa susceptibilité à relarguer le monomère résiduel [66, 67] sont des paramètres fortement influencés par le degré de conversion.

Au chapitre 3, une discussion critique des méthodes couramment employées pour quantifier le degré de conversion de matériaux dentaires par spectroscopie

vibrationnelle est présentée et une méthode d'analyse spectrale alternative est proposée pour quantifier ce paramètre. Par conséquent, dans la présente section, les méthodes thermiques et spectroscopiques couramment utilisées pour quantifier le degré de conversion des polymères et des composites dentaires sont présentées.

1.3.1 Calorimétrie

Comme mentionné à la section 1.2.3, la quantification du degré de conversion par calorimétrie repose sur la proportionnalité entre l'énergie libérée par un échantillon et le nombre de groupements polymérisables ayant réagi. Cette proportionnalité est donnée par l'enthalpie de polymérisation du groupement polymérisable en question, ici le méthacrylate. L'enthalpie de polymérisation du groupement méthacrylate a été mesurée à partir du thermogramme du méthacrylate de méthyle, un monomère monofonctionnel réactif et peu visqueux (on suppose 100% de conversion pour ce monomère), comme étant 57.5 kJ.mol^{-1} [68]. Cette valeur d'enthalpie sert donc de standard et permet de calculer le degré de conversion (DC) d'un échantillon inconnu selon la relation suivante [51, 69]:

$$DC(\%) = \frac{\Delta H_{\text{Polymérisation observé}}}{M \times \Delta H_{\text{Méthacrylate de méthyle}}} \times 100 \quad \text{Équation 5}$$

où $\Delta H_{\text{Polymérisation Observé}}$ et $\Delta H_{\text{Méthacrylate de méthyle}}$ représentent respectivement les enthalpies de polymérisation (en kJ.mol^{-1}) mesurées pour un échantillon inconnu et pour le méthacrylate de méthyle. M représente le nombre de groupements polymérisables par molécule de monomère.

Cette méthode a l'avantage d'être « universelle » dans la mesure où tout type de monomère peut être caractérisé avec un standard approprié. De plus, la présence de grandes quantités d'agent de remplissage dans le mélange (comme pour les composites dentaires) ne complique pas indûment la mesure. Cependant, vu que la quantité d'échantillon placée dans le calorimètre est de l'ordre de 5-50 mg, il est possible que le degré de conversion mesuré par cette méthode ne soit pas

représentatif de celui retrouvé pour un plus grand échantillon. Cette différence s'explique par le fait que la température maximale atteinte lors de la polymérisation (un paramètre connu pour influencer le degré de conversion) dépend la quantité d'échantillon polymérisé [70].

1.3.2 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) dans l'infrarouge moyen

La spectroscopie IRTF dans l'infrarouge moyen a souvent été utilisée pour suivre la cinétique de polymérisation de polymères dentaires ainsi que pour calculer leur degré de conversion final [71-74]. Dans cette méthode, des spectres infrarouges du monomère et du polymère sont enregistrés, et le degré de conversion quantifié par le pourcentage de diminution du pic d'étirement $C=CH_2$ ($\sim 1640\text{ cm}^{-1}$) caractéristique du groupement méthacrylate. L'acquisition du spectre du monomère ou du polymère est faite par transmission au travers de films minces, par broyage et incorporation dans du KBr, ou par réflexion totale atténuée.

Expérimentalement, la comparaison de l'intensité du spectre du monomère à celle du polymère est compliquée par le fait que le trajet optique peut différer significativement d'un spectre à l'autre (et encore plus si la méthode d'acquisition est différente ; c'est-à-dire transmission versus réflexion totale atténuée). Même si les deux spectres sont enregistrés en mode transmission, le trajet optique ($\sim 10\text{ }\mu\text{m}$) est trop petit pour être mesuré avec fiabilité. Ce paramètre ne peut donc pas être utilisé pour normaliser l'intensité des spectres. Pour corriger cette erreur, un pic dont l'intensité demeure constante au cours de la polymérisation peut être choisi pour servir d'étalon interne et pour normaliser l'intensité des spectres. Habituellement, un des pics de déformation du cycle aromatique sur l'un des monomères (~ 1609 et 1595 cm^{-1} ; Ph_1 et Ph_2 dans la figure 1.7) est utilisé. D'autres exemples d'étalons internes existent lorsque ces pics ne sont pas disponibles [75].

Un deuxième problème rencontré lors de la quantification du degré de conversion par la méthode IRTF vient du chevauchement des pics d'absorption entre 1650 et 1550 cm^{-1} qui complique la mesure de leur intensité individuelle. Bien que

certaines études utilisent directement l'absorbance maximale des pics comme paramètre de quantification [75, 76], cette approche est parfois biaisée par des artefacts dont la contribution affecte l'intensité du pic d'intérêt. Une approche courante pour minimiser cet effet est de dessiner des lignes de base à partir de dépressions adjacentes aux pics [37, 60, 77, 78]. Deux exemples de lignes de base couramment utilisées pour quantifier les pics $C=CH_2$, Ph_1 et Ph_2 sont présentés à la figure 1.7. Généralement, la mesure du ratio d'absorbance ($C=CH_2/Ph$) donne des résultats similaires au ratio des aires sous les pics [77].

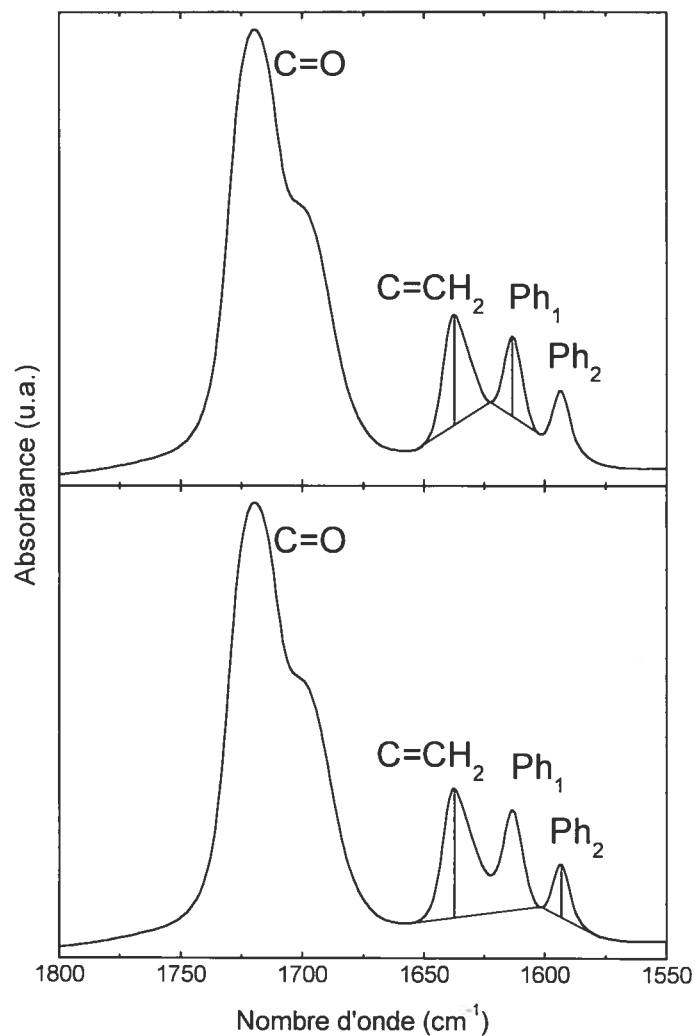


Figure 1.7 Spectre IRTF d'un mélange 2 :1 (mol) de TEGDMA et de Bisphénol-A avec deux exemples de lignes de base utilisées pour quantifier les pics $C=CH_2$, Ph_1 et Ph_2 (étalons interne). Le Bisphénol-A (figure 1.13) sert de modèle pour le BisGMA dans cet exemple. Spectre acquis en mode transmission sur un spectromètre Digilab FTS 6000 équipé d'un détecteur DTGS (transmission). Les spectres sont le résultat de 128 accumulations (2 cm^{-1} de résolution ; vitesse de miroir de 5 kHz) prises entre deux pastilles de NaCl

1.3.3 Spectroscopie Raman

Tout comme pour la spectroscopie IRTF, la quantification du degré de conversion par spectroscopie Raman se mesure à partir de l'atténuation du pic d'étirement $C=CH_2$ du groupement méthacrylate suite à la polymérisation. La spectroscopie Raman a l'avantage de nécessiter peu de préparation d'échantillon, d'être non-invasive et d'avoir une bonne résolution spatiale. Cependant, la quantité de matière « échantillonnée » par un spectromètre Raman peut varier significativement d'un échantillon à un autre de sorte que l'intensité spectrale ne peut être directement comparée d'un spectre à l'autre. Comme pour la spectroscopie IRTF, la normalisation s'impose et un étalon interne est nécessaire pour pouvoir comparer l'intensité de différents spectres. Le pic de déformation du cycle aromatique ($\sim 1609 \text{ cm}^{-1}$) est couramment choisi à cet effet, comme pour la spectroscopie IRTF.

Afin de contourner le problème de chevauchement des pics dans la région allant de 1650 à 1550 cm^{-1} , Shin *et al* ont développé une méthode de décomposition permettant de séparer les contributions individuelles des pics $C=CH_2$, Ph_1 et Ph_2 [79]. Une représentation de cette méthode est donnée à la figure 1.8. La quantification du degré de conversion par cette méthode est devenue courante [56, 63, 80-83].

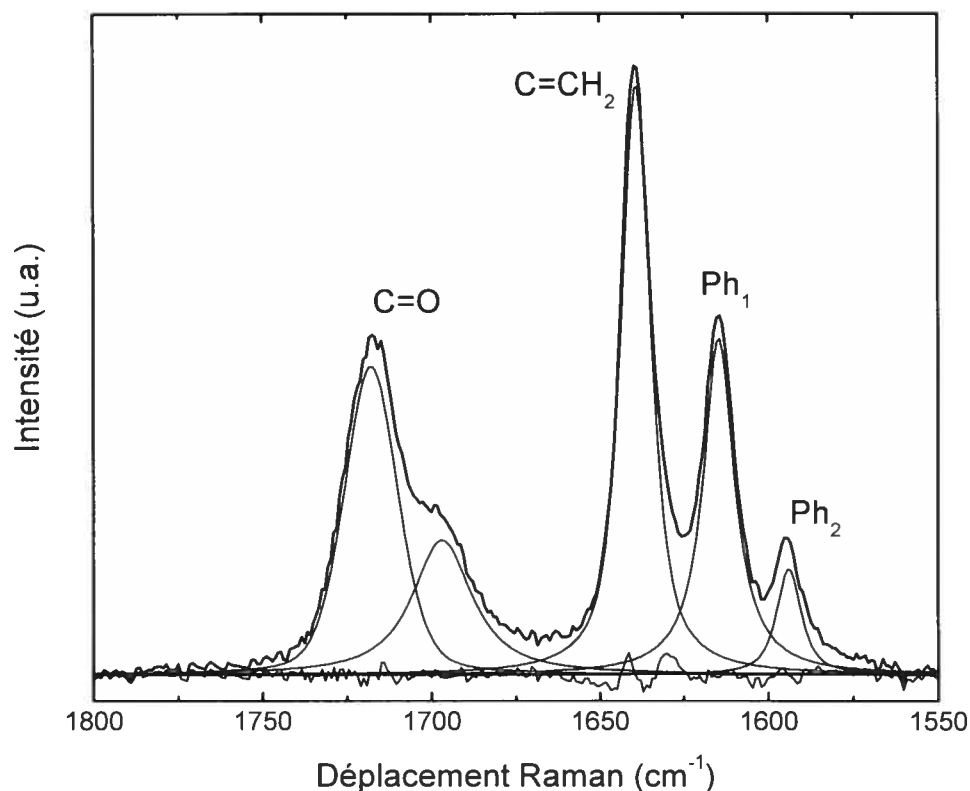


Figure 1.8 Décomposition du spectre Raman d'un mélange 2 :1 (mol) TEGDMA : Bisphénol-A pour quantifier les pics $C=CH_2$ et Ph_1 selon la méthode de Shin *et al.* Spectre acquis sur un spectromètre Renishaw Ramascope (System 3000) équipé d'un détecteur CCD et d'un laser He-Ne (632,8 nm). Le spectre est le résultat de 50 accumulations de 10 secondes chacune, avec le réseau centré à 1650 cm^{-1}

1.3.4 Spectroscopie proche-infrarouge

Récemment, une méthode spectroscopique basée sur la spectroscopie proche-infrarouge a été développée par Stansbury et Dickens [64] pour permettre la quantification du degré de conversion du groupement méthacrylate de polymères dentaires. Cette méthode s'appuie sur la disparition du pic associé à la première harmonique de l'étirement $=CH_2$ du groupement méthacrylate ($\sim 6125\text{ cm}^{-1}$) suite à la polymérisation. Contrairement à la spectroscopie dans l'infrarouge moyen, les coefficients d'extinction molaire des pics d'absorption dans le proche infrarouge sont très faibles de sorte que, pour avoir une valeur d'absorbance convenable, la longueur du trajet optique doit atteindre quelques millimètres. Vu que des dimensions de cet

ordre de grandeur peuvent être mesurées avec précision, l'intensité des spectres peut être facilement normalisée, éliminant ainsi la nécessité d'un étalon interne.

La quantification de l'intensité du pic s'effectue en intégrant le spectre entre 6100 et 6275 cm^{-1} par rapport à une ligne de base linéaire tracée entre les deux dépressions adjacentes au pic (figure 1.9). Cette méthode devient de plus en plus courante de part sa simplicité et sa capacité à mesurer le taux de conversion d'objets macroscopiques [84, 85]. Évidemment, tout comme pour les autres méthodes spectroscopiques mentionnées ci-haut, la présence d'une trop grande quantité d'agent de remplissage peut rendre l'échantillon opaque et cette méthode inutilisable.

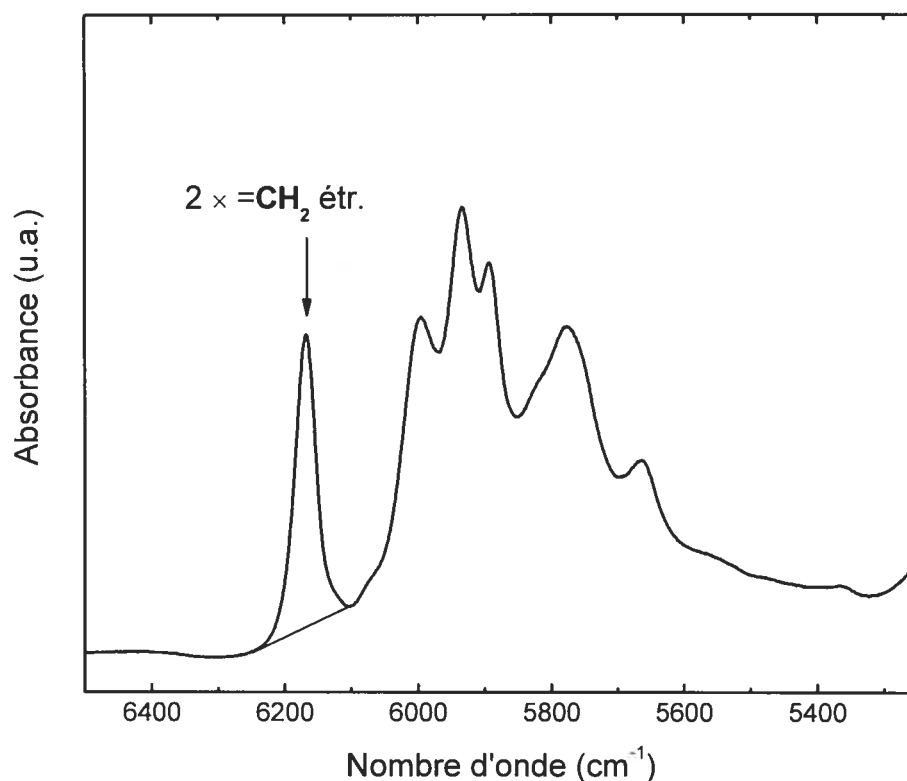


Figure 1.9 Spectre proche infrarouge d'un mélange 1 :1 BisGMA :TEGDMA avec la première harmonique de l'étirement $=\text{CH}_2$ identifiée. Spectre acquis sur un spectromètre UV-Vis-NIR Cary 500 avec une vitesse de balayage de 1 cm^{-1}/s . Le trajet optique de l'échantillon est de 2 mm

1.4 La matrice organique des résines composites

Depuis l'apparition des résines composites dans les années 60, les propriétés esthétiques, mécaniques et d'usure de celles-ci ont significativement évoluées et sont considérées comme adéquates pour une utilisation comme matériaux d'obturation [13, 62]. Cependant, certaines lacunes pouvant réduire l'espérance de vie d'une restauration demeurent, notamment au niveau du retrait de polymérisation et de la conversion incomplète de la matrice organique. Actuellement, la durée de vie médiane d'une résine composite est de 7,8 ans, comparativement à 12,8 ans pour un amalgame de mercure [86]. La recherche visant à améliorer la performance *in vivo* des résines composites se divise en deux catégories principales, soient la modification des composantes inorganique ou organique des résines composites. Au chapitre 4, une étude visant à améliorer les propriétés physiques des résines composites par le développement d'une nouvelle matrice organique est présentée. Par conséquent, cette section décrit de façon plus approfondie les lacunes associées à la matrice organique des résines composites ainsi que les solutions actuellement explorées pour combler ces lacunes. Une description des recherches sur la phase inorganique dépasse le cadre de cet ouvrage [87].

1.4.1 Propriétés mécaniques

Plusieurs travaux visent actuellement à trouver des monomères conférant une meilleure performance mécanique aux composites que le mélange classique de BisGMA et de TEGDMA. Les façons suivant lesquelles les propriétés mécaniques du composite peuvent le plus facilement être améliorées sont l'augmentation du degré de conversion et l'augmentation de l'hydrophobicité du monomère. Ces paramètres peuvent être modulés en intégrant à la formulation des co-monomères diluants de faible viscosité et de haute réactivité (par exemple le TEGDMA), en modifiant la structure des monomères pour réduire leur viscosité ou encore en leur ajoutant des atomes de fluor afin d'augmenter leur hydrophobicité et ainsi réduire la quantité d'eau, agissant comme plastifiant, absorbée par le composite.

Diluants réactifs (co-monomères)

Le degré de conversion de la matrice organique est connu pour influencer significativement les propriétés mécaniques des polymères et composites dentaires. Habituellement, la rigidité, la viscosité et la masse molaire élevée de monomères tels que le BisGMA nuisent à leur polymérisation (degré de conversion de 40 - 50% pour le BisGMA pur [65]). Par conséquent, l'ajout de co-monomères peu visqueux, flexibles et réactifs tels que le TEGDMA permet d'augmenter significativement le degré de conversion ainsi que les propriétés mécaniques du matériau résultant. Cependant, l'hydrophilicité, le retrait de polymérisation et l'interaction du TEGDMA avec certaines bactéries buccales [88] incitent à la mise au point de nouveaux co-monomères pour le remplacer ou, du moins, minimiser sa teneur.

La synthèse de nouveaux diméthacrylates vise habituellement l'incorporation de groupements ayant des protons labiles de façon à augmenter leur réactivité (par transfert de chaîne) et potentiellement la densité des points de réticulation dans le réseau (figure 1.10 ; [89]).

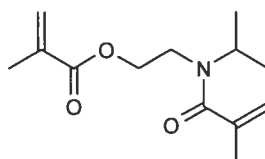


Figure 1.10 Diluant réactif ayant des protons labiles pour remplacer le TEGDMA

En parallèle, des monomères monométhacrylates ont été développés afin de réduire la viscosité des mélanges monomères et d'augmenter le degré de conversion du polymère résultant (figure 1.11)[90-92]. Généralement, l'incorporation de ces monomères dans la composition du mélange réduit significativement la viscosité et augmente le degré de conversion. Cependant, les polymères résultants ont typiquement des propriétés mécaniques inférieures à celles du mélange de BisGMA : TEGDMA et le mélange est plus sensible à l'absorption d'eau que lorsque des diluants diméthacrylates sont utilisés.

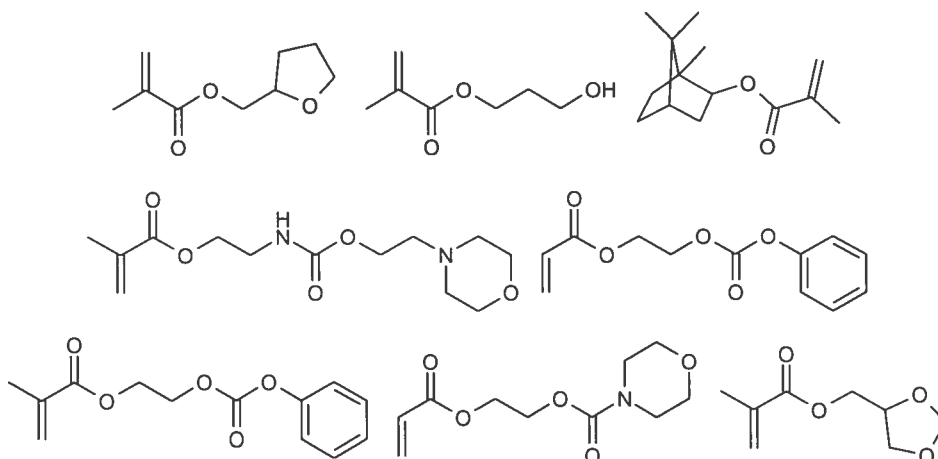


Figure 1.11 Exemples de diluants mono-methacrylates pour remplacer le TEGDMA

Une dernière approche consiste à modifier la structure d'un monomère rigide tel que le BisGMA pour réduire sa viscosité et minimiser la quantité de diluant requise.

Hydrophobicité du monomère

L'incorporation d'atomes de fluor permet d'augmenter l'hydrophobicité des monomères et de réduire l'absorption d'eau par les composites [93]. Ainsi, dans un milieu humide, ces matériaux absorbent moins d'eau et retiennent les mêmes propriétés mécaniques qu'à l'état sec. Malheureusement, la faible cohésion entre les monomères fluorés réduit les propriétés mécaniques des polymères résultants en comparaison à ceux des monomères conventionnels [94].

Des exemples de dérivés fluorés utilisés comme substituts pour le BisGMA sont présentés à la figure 1.12.

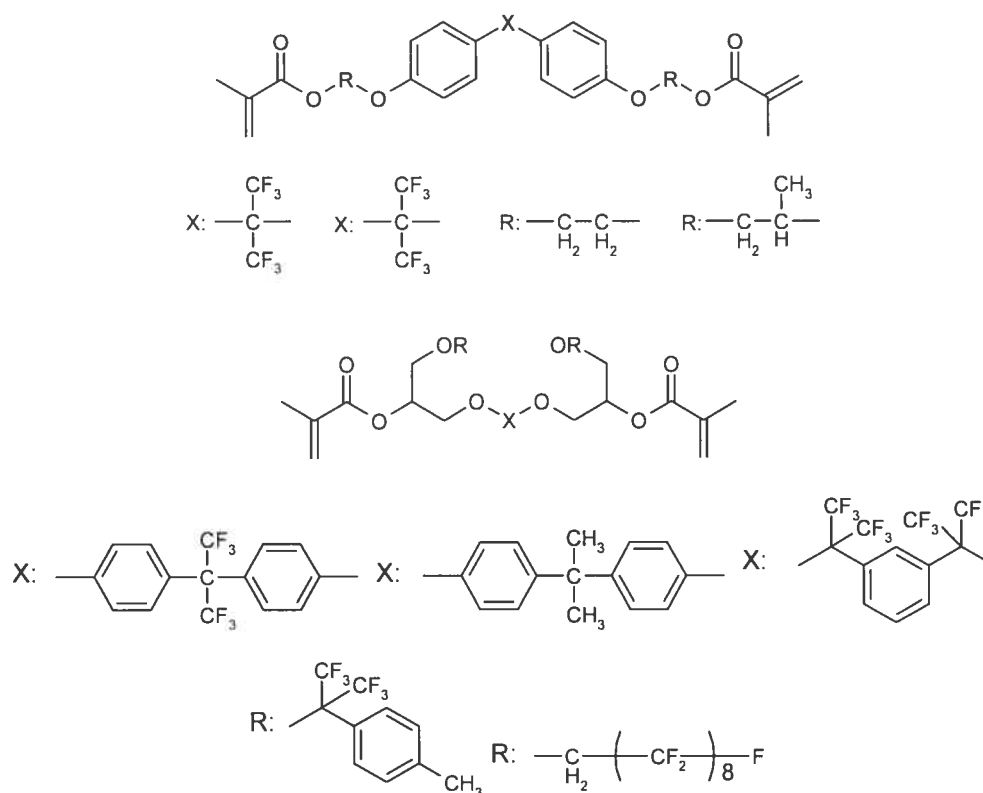


Figure 1.12 Structure de monomères dentaires fluorés pour utilisation comme matériaux dentaires [95, 96]

Analogues et substitués de BisGMA

Une autre approche pour optimiser les propriétés des résines composites consiste à changer la structure du BisGMA via la modification de ses groupements alcools latéraux ou par modification de la structure de l'unité Bisphénol-A centrale (figure 1.13). Certains de ces monomères analogues, comme le BisGMA éthoxylé, ont connu beaucoup de succès et sont utilisés dans plusieurs produits commerciaux. La figure 1.14 présente plusieurs dérivés du BisGMA utilisés dans les matériaux dentaires [65, 97-100].

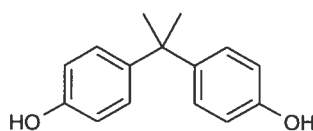


Figure 1.13 Structure du Bisphénol-A

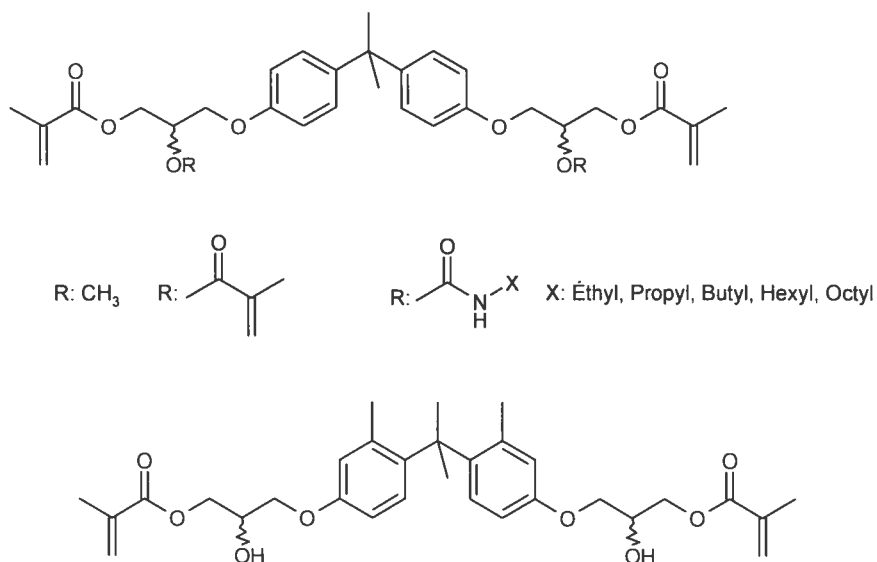


Figure 1.14 Exemples de monomères dérivés du BisGMA et utilisés dans les résines composites

Malheureusement, le succès des monomères analogues au BisGMA est atténué par des études suggérant que certains de leurs produits de dégradation ont des activités oestrogéniques [101]. Ainsi, beaucoup de travaux sont actuellement en cours pour développer de nouveaux monomères ne contenant pas d'unités Bisphenol-A. Les structures chimiques de ces composés sont très variées et les propriétés physiques des polymères résultants le sont aussi. Quelques exemples de ce type de monomère sont exposés à la figure 1.15 [102-105].

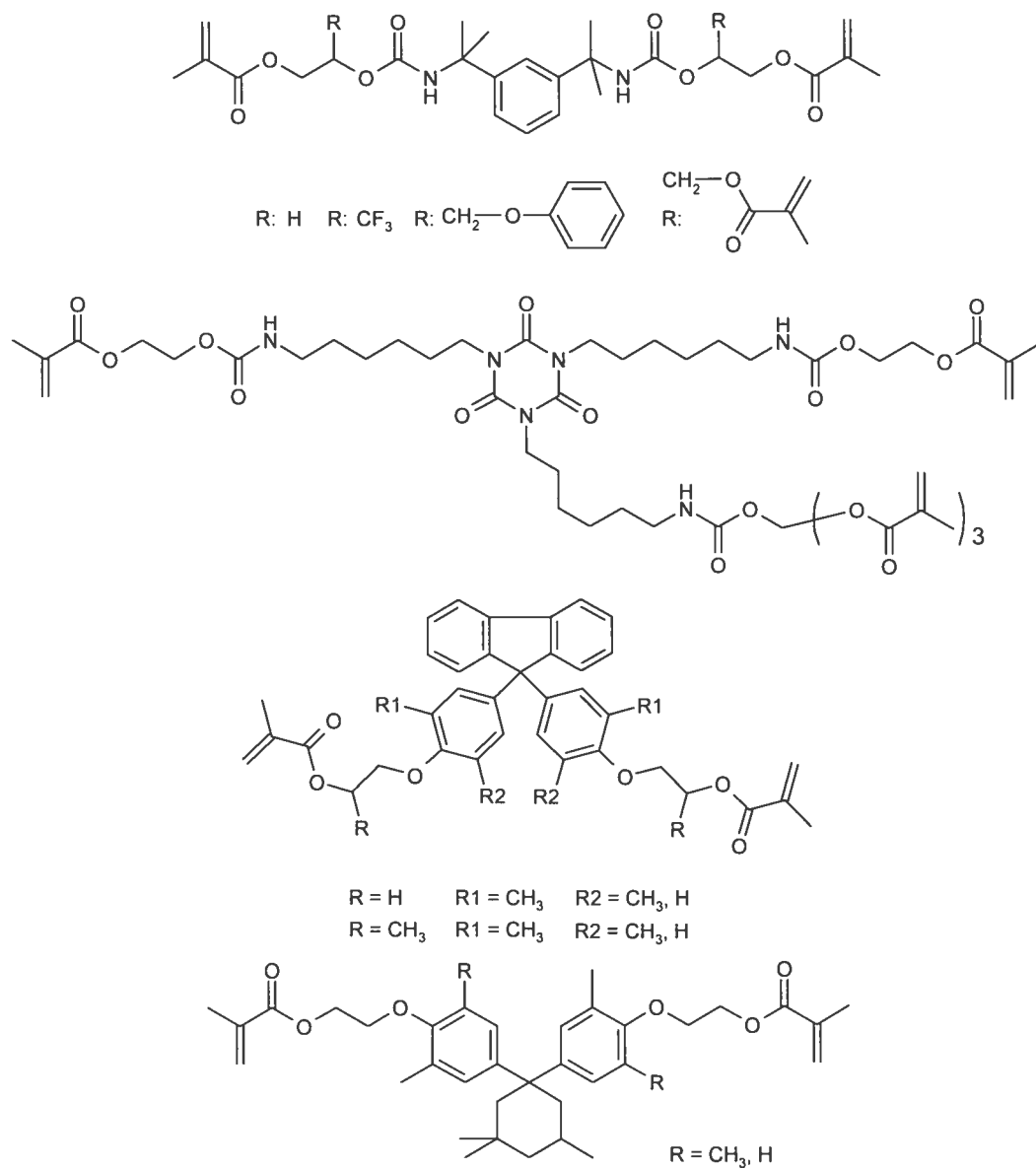


Figure 1.15 Exemples de monomères conçus pour substituer le BisGMA dans les résines composites

1.4.2 Retrait de polymérisation

Les composites dentaires sont connus pour rétrécir durant leur polymérisation puisque les interactions de type van der Waals entre les monomères sont remplacées par des liaisons covalentes. Une stratégie en voie de développement pour réduire le

retrait de polymérisation des résines composites consiste à changer le groupement méthacrylate par un groupement cyclique susceptible de s'ouvrir durant la polymérisation, l'ouverture du cycle permettant de compenser le rapprochement des monomères dû à la formation de liaisons covalentes. D'autres stratégies impliquent le développement de monomères ayant des masses molaires élevées (dendrimères, monomères ramifiés) afin de réduire la concentration de groupements méthacrylates dans le milieu, ou ayant des propriétés liquide-cristallines favorisant un empilement plus dense des monomères avant la polymérisation. Cette section présente ces axes de recherche.

Polymérisation par ouverture de cycle

Les spiro-orthocarbonates sont des monomères ayant la particularité de pouvoir prendre de l'expansion durant la polymérisation par un processus d'ouverture de cycle et, simultanément, de copolymériser de façon radicalaire avec des monomères méthacrylates conventionnels [106]. Les premières molécules de ce genre ont été développées dans les années 1970 par Bailey [107]. Ces monomères ont suscité de l'intérêt dans le domaine dentaire puisque leur incorporation dans les résines composites peut réduire l'importance du retrait de polymérisation et minimiser la formation de défauts d'herméticité des bords. La polymérisation par ouverture de cycle de ce type de monomère peut se faire par voie radicalaire [108] (figure 1.16) ou par voie cationique [109] (figure 1.17), mais d'autres réactions, outre l'ouverture de cycle, sont aussi possibles [99].

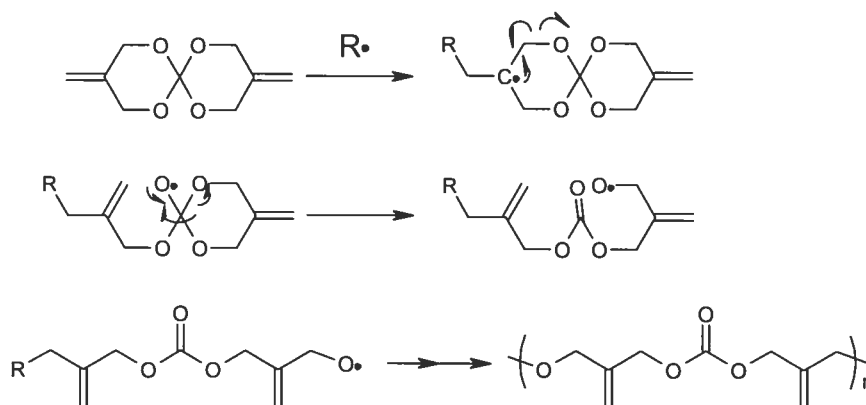


Figure 1.16 Mécanisme de polymérisation principal par double ouverture de cycle des spiro-orthocarbonates

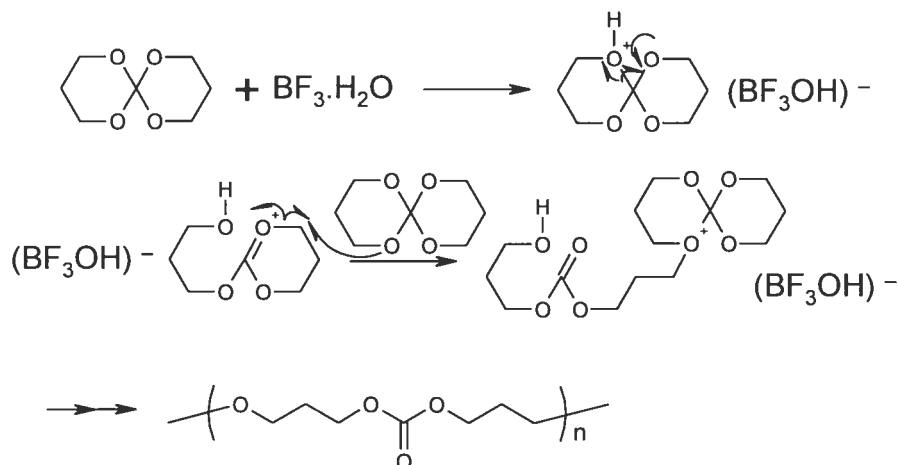
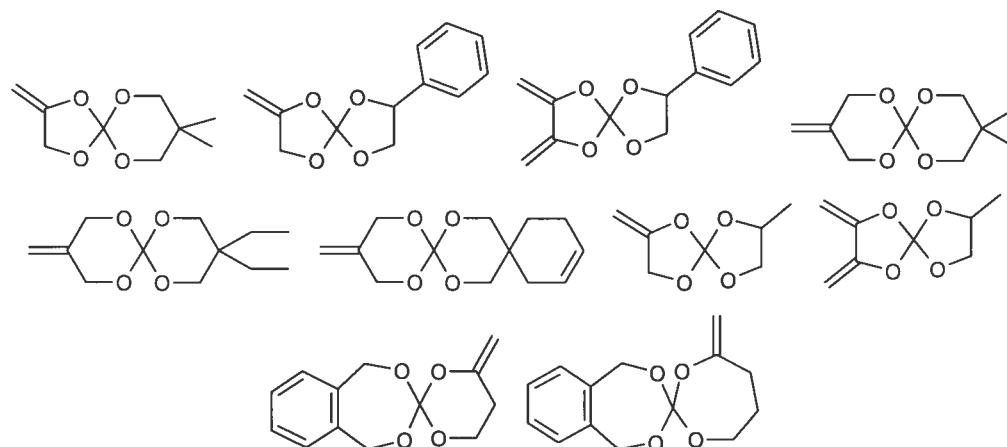


Figure 1.17 Mécanisme de polymérisation des spiro-orthocarbonates par voie cationique

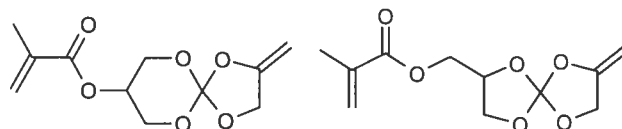
Malheureusement, ces monomères sont peu réactifs par voie radicalaire à la température ambiante, cristallisent facilement (difficulté de manipulation), et sont sensibles à l'eau et aux groupements hydroxyles présents sur l'agent de remplissage. Leur incorporation et leur utilisation dans des mélanges de monomères dentaires méthacrylates comprenant le BisGMA, par exemple, sont donc difficiles. Beaucoup d'efforts ont été consacrés à la synthèse de nouveaux spiro-orthocarbonates plus réactifs et ayant des températures de fusion réduites [110]. Certains composés hybrides (portant simultanément un méthacrylate et un groupement spiro-orthocarbonate) ont aussi été étudiés comme candidats potentiels de monomères dentaires [111, 112]. Bien que leur utilisation comme composante unique dans une résine composite dentaire soit peu probable, leur utilisation comme composant mineur dans des résines méthacrylates pourrait être bénéfique [113, 114]. Des exemples de monomères dentaires spiro-orthocarbonates pouvant polymériser par voies radicalaire ou cationique sont donnés au tableau 1.2.

Tableau 1.2 Exemples de monomères de type spiro-orthocarbonates utilisés dans les résines composites [115, 116]

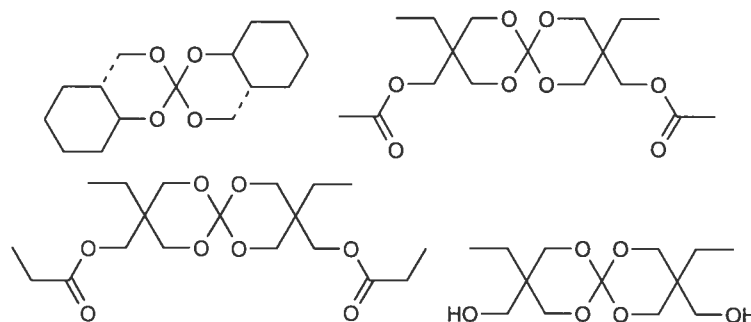
Spiro-orthocarbonates polymérisables par voie radicalaire



Spiro-orthocarbonates « hybrides » polymérisables par voie radicalaire et/ou cationique



Spiro-orthocarbonates polymérisables par voie cationique



Récemment, les monomères époxy ont attiré l'attention comme candidats pour la phase organique des résines composites grâce au plus faible retrait de polymérisation de ce type de monomères en comparaison aux monomères méthacrylates [117-119]. Ces monomères sont plus réactifs par ouverture de cycle que les spiro-orthocarbonates et leur réactivité est suffisamment élevée pour qu'ils puissent être photopolymérisés avec une source de lumière visible dentaire conventionnelle (comme les résines méthacrylates). Cependant, les monomères époxy

sont sensibles à l'eau et les composites résultants sont hygroscopiques. Néanmoins, les propriétés mécaniques de ces matériaux sont comparables à celles des composites méthacrylates. Des exemples de monomères de type époxy utilisés comme monomères dentaires se retrouvent à la figure 1.18.

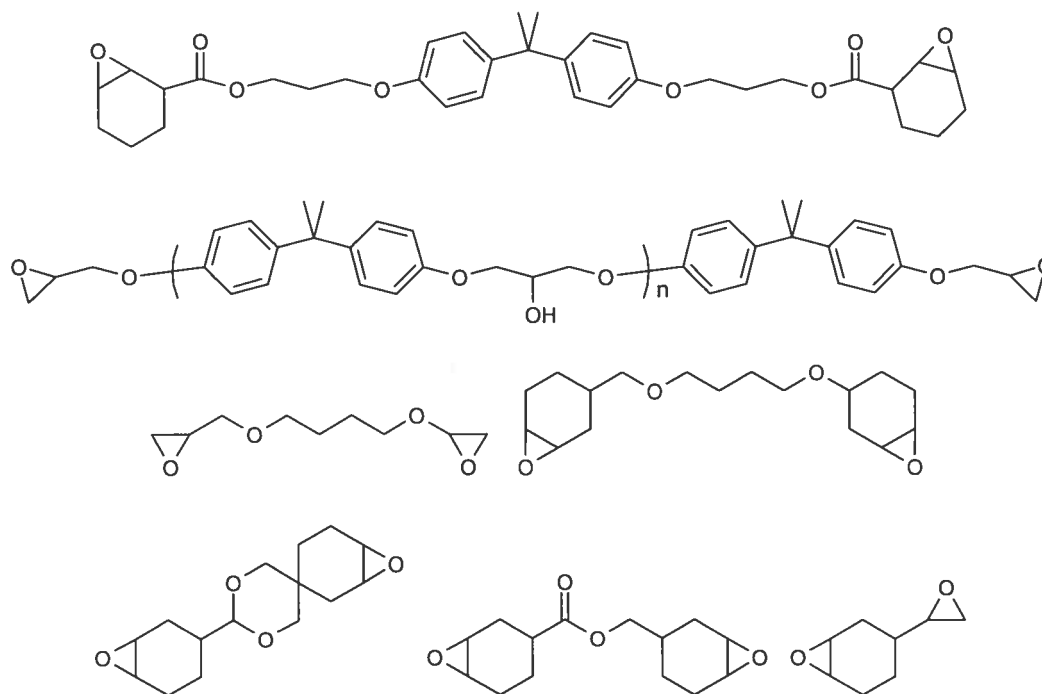


Figure 1.18 Exemples de monomères de type époxy utilisés dans les résines composites [120, 121]

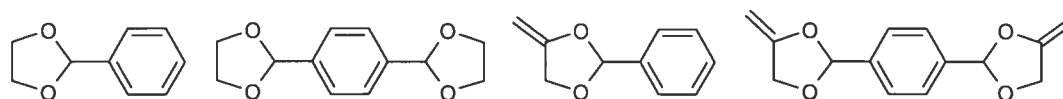
Les acétals cycliques et les sulfides allyliques (tableau 1.3) sont aussi des monomères ayant le potentiel de réduire le retrait de polymérisation de composites dentaires [122, 123]. Cependant, les études sur ces monomères sont limitées et les résultats indiquent qu'ils sont moins réactifs que les autres types de monomères cycliques, tout en demeurant sensibles à l'humidité. Les polymères résultants ont typiquement des températures de transition vitreuse trop basses pour être considérés pour des applications dentaires [124, 125] (stabilité inadéquate dans la gamme de température rencontrée *in vivo*).

Les cyclopropanes vinyliques sont un autre type de monomères pouvant polymériser aisément par voie radicalaire et qui pourrait être utilisé comme

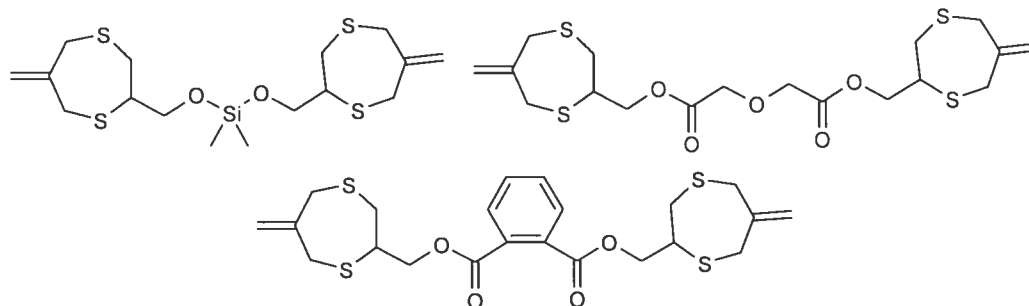
composant mineur dans des composites de type méthacrylate [126]. Ces monomères ont l'avantage d'être plus stables que les spiro-orthocarbonates et les acétals cycliques, mais sont moins faciles à polymériser que les monomères méthacrylates [127]. Cette dernière propriété limite leur utilisation dans des matériaux dentaires. Beaucoup d'études sont actuellement en cours afin d'augmenter la réactivité des cyclopropanes vinyliques en modifiant la structure et la nature des substituants sur ces monomères [128, 129]. Un exemple de monomère de ce type se retrouve au tableau 1.3.

Tableau 1.3 Exemples de monomères de type acétal cyclique, sulfide allylique et cyclopropane vinylique utilisés dans les résines composites [122, 123, 129]

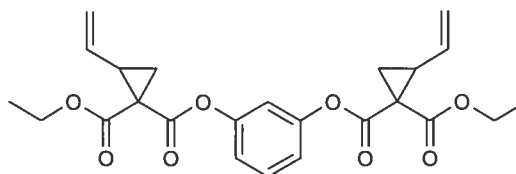
Monomères acétals cycliques



Monomères sulfides allyliques



Monomère cyclopropane vinylique



Monomères liquide-cristallins, ramifiés ou dendritiques

L'auto-assemblage de monomères de type liquide-cristallin avant la polymérisation permet d'augmenter la réactivité des groupements (méth)acrylates et

est associé à une réduction du retrait de polymérisation [130, 131]. Cette réduction est due à l'augmentation du volume libre associée à la transition entre le monomère initialement dans une phase liquide-cristalline au polymère amorphe [132]. L'augmentation de la réactivité des groupements (méth)acrylates est une conséquence de l'orientation favorable de ces groupements entre eux dans la phase liquide-cristalline (dans certains cas). Pour pouvoir bénéficier de ce phénomène pour des applications dentaires, le monomère doit adopter une phase liquide-cristalline aux environs de la température ambiante tout en ayant des groupements polymérisables. Ces systèmes sont très prometteurs, mais la présence de co-monomères, d'agents de remplissage, etc. limitent leur capacité à former une phase liquide-cristalline et, par conséquent, leur application comme matériaux dentaires. De plus, le plus grand volume libre associé au polymère résultant réduit ses propriétés mécaniques comparativement aux systèmes méthacrylates. La figure 1.19 montre quelques monomères ayant des phases liquide-cristallines proches de la température ambiante [133-137].

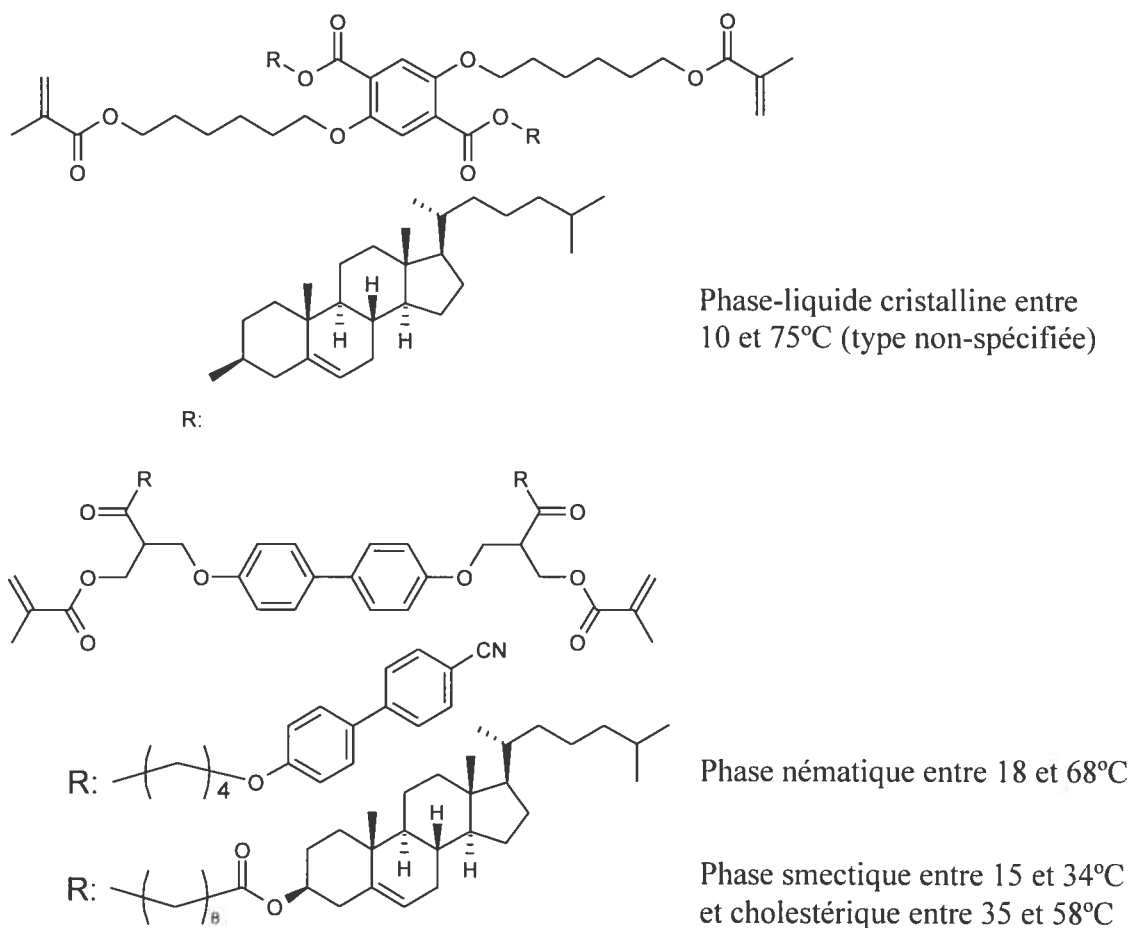


Figure 1.19 Structure de monomères méthacrylates formant une phase liquide-cristalline proche de la température ambiante [133-137]

Des monomères ramifiés ou dendritiques sont aussi utilisés dans les composites dentaires avec comme objectif de réduire le retrait de polymérisation [138]. En fait, puisque la viscosité intrinsèque des structures branchées ne varie pas de façon linéaire avec la masse molaire [139], des macromonomères de masse molaire élevée (~30,000) peuvent être obtenus sous forme de liquides peu visqueux [140]. Le retrait de ces systèmes est très faible (à cause du volume libre et de la masse molaire du monomère) mais les propriétés mécaniques peuvent en souffrir [141]. Ce type de monomère peut aussi être incorporé en proportion minoritaire dans une résine composite classique pour modifier sa rhéologie [142]. La figure 1.20 montre la structure d'un monomère ramifié de faible viscosité mais de masse molaire relativement élevée pour usage comme monomère dentaire.

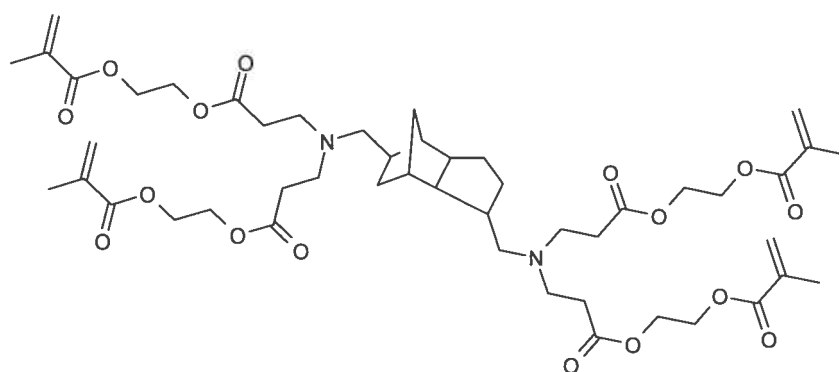


Figure 1.20 Exemple d'un monomère ramifié de faible viscosité utilisé dans les résines composites

1.4.3 Biocompatibilité

L'utilisation de résines composites pour des applications dentaires a soulevé un certain nombre de questions quant à leur biocompatibilité à court et à long termes dans le milieu buccal. Il est généralement reconnu que la polymérisation incomplète de résines composites mène au relargage à court terme de composés cytotoxiques *in vitro* (monomères résiduels, additifs...) [143-147]. La biodégradation des résines composites par des enzymes estérases présentes dans la salive peut aussi entraîner la

libération de petites molécules du composite (produits d'hydrolyse des monomères) [148-150].

Une batterie d'essais *in vitro* existe pour évaluer la cytotoxicité des composites et inclut des tests de contact direct (entre le composite et les cellules de culture) [147, 151-153], de contact indirect (barrière perméable entre le composite et les cellules de culture; i.e. agar) [154, 155] et d'extraction (le composite est incubé dans un milieu qui est ensuite évalué pour son effet cytotoxique) [156]. La méthode d'extraction avec des solvants tels que l'eau [143, 157, 158], des mélanges de solvants (eau/éthanol) [143, 158-160], du milieu de culture cellulaire [145, 146] et de la salive artificielle [153, 160] est intéressante vu la possibilité d'identifier et de quantifier les composés libérés par les composites. Cependant, la validité de la plupart des essais mentionnés ci-haut pour prédire la cytotoxicité *in vivo* des résines composites est limitée compte tenu du fait qu'ils ne prennent pas en compte la présence d'enzymes salivaires pouvant modifier la nature des composés relargués et leur cinétique de libération [148].

Une des composantes retrouvée en grande quantité dans l'éluat de composites *in vitro* est le monomère TEGDMA, qui est relativement hydrophile et facilement dissout dans le milieu aqueux. La biodégradation des résines composites par des enzymes estérases, quant à elle, favorise l'hydrolyse du TEGDMA pour former des composés tels que l'acide méthacrylique et le triéthylène glycol. Tous ces produits sont connus pour modifier/accélérer la croissance de certaines bactéries buccales [88, 161], favorisant la formation de caries dans les défauts d'herméticité des bords créés par le retrait de polymérisation des résines composites.

La présence de BisGMA dans l'éluat de résines composites est moins marquée que le TEGDMA en raison de sa nature plus hydrophobe. Cependant, l'éluat de BisGMA et de certains de ses produits d'hydrolyse demeure d'intérêt en raison de l'effet oestrogénique que peuvent avoir ces composés *in vitro* [157]. Plus particulièrement, la présence de Bisphénol-A, une molécule reconnue pour provoquer une réponse oestrogénique *in vitro*, dans l'éluat de composites a été étudiée en détail. Certaines études *in vitro* montrent que les produits extraits de diverses résines composites contenaient du Bisphénol-A en faible quantité [146]. Ces résultats sont

contredits par d'autres qui n'en trouvent aucune trace [157]. D'un point de vue chimique, l'hydrolyse acide du BisGMA pour générer le Bisphénol-A est peu probable et il est possible que le Bisphénol-A détecté dans l'éluat de ces produits ne soit que le résultat d'impuretés résultant d'une synthèse/purification inadéquate du BisGMA. Cette remarque est appuyée par la présence de Bisphénol-A en petites quantités dans certains produits commerciaux avant même la polymérisation [101]. En définitive, il semble que le BisGMA soit sécuritaire puisque, en présence d'enzymes salivaires, il s'hydrolyse en Bis-HPPP (2,2-bis[2(2,3-hydroxy-propoxy)-phényl] propane) [148, 162], un composé considéré comme moins cytotoxique que le BisGMA, et non-oestrogénique [163].

De façon générale, ces études montrent que l'élution de monomères résiduels ainsi que leurs produits d'hydrolyse se produit sur une période de quelques jours suite à la préparation du composite. La cytotoxicité des composites peut donc être significativement réduite en éliminant au préalable ces produits (par exemple par lavage avec un solvant) [164]. Afin de mettre ces résultats en contexte, le haut taux de succès des réparations à base de résines composites modernes laisse supposer que la concentration réelle de substances libérées par les composites *in vivo* est acceptable et que le risque que constituent ces produits sur la santé est faible. Malgré tout, la diminution du potentiel cytotoxique des constituants des composites demeure importante. Les voies actuellement explorées pour réduire la cytotoxicité des résines composites incluent le développement de nouveaux monomères (pour remplacer le BisGMA et le TEGDMA) qui, de par leur structure chimique, seraient moins cytotoxiques. Alternativement, la mise au point de monomères moins visqueux et plus réactifs (envers la polymérisation) que le BisGMA pourrait favoriser un degré de conversion final plus élevé, réduisant ainsi le relargage de monomères résiduels. De plus, la réduction de la viscosité impliquerait qu'une moins grande proportion du diluant TEGDMA (bactériophile) ne soit nécessaire à l'obtention d'une formulation aisément manipulable.

1.5 Matériaux à base d'acides biliaires

Ayant pour objectif de diminuer la cytotoxicité et le retrait de polymérisation tout en augmentant les propriétés mécaniques des résines composites, nous avons développé des monomères dérivés d'acides biliaires pour remplacer les monomères communs BisGMA et UDMA. Cette étude, présentée au chapitre 4 est précédée dans cette section par une description de la provenance des acides biliaires, de leur chimie, et de leur utilisation pour des applications biomédicales.

1.5.1 Biosynthèse et chimie des acides biliaires

Les acides biliaires sont dits *primaires* ou *secondaires* selon leur structure chimique. L'acide cholique et l'acide chénodéoxycholique (acides biliaires *primaires* ; figure 1.21) sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol par un processus impliquant 14 enzymes différentes [165]. Ils existent le plus souvent sous forme de complexes avec la glycine ou la taurine et sont stockés dans la vésicule biliaire. Ces complexes chargés sont appelés *sels biliaires* et sont libérés dans l'intestin pour faciliter la digestion des corps gras par formation de micelles mixtes. Les acides biliaires facilitent l'absorption de lipides et de vitamines liposolubles au niveau de l'intestin grêle et sont réabsorbés à 95% au niveau de l'iléon (portion terminale inférieure de l'intestin grêle) pour être redirigés vers le foie (par l'entremise de la veine porte) et recyclés. Ce processus est connu sous le nom de circulation entéro-hépatique [166]. Les 5% des acides biliaires qui ne sont pas réabsorbés atteignent le colon où l'acide cholique et l'acide chénodéoxycholique sont réduits en acides biliaires *secondaires* (respectivement en acide déoxycholique et en acide lithocholique, ; figure 1.21) par la 7-déshydrogénase, une enzyme présente dans des bactéries intestinales [167]. L'épimère 7β de l'acide chénodéoxycholique, aussi nommé acide ursodéoxycholique, est un autre acide biliaire fréquemment détecté dans la bile. Ce dernier représente moins de 1% du total des acides biliaires chez les humains [168].

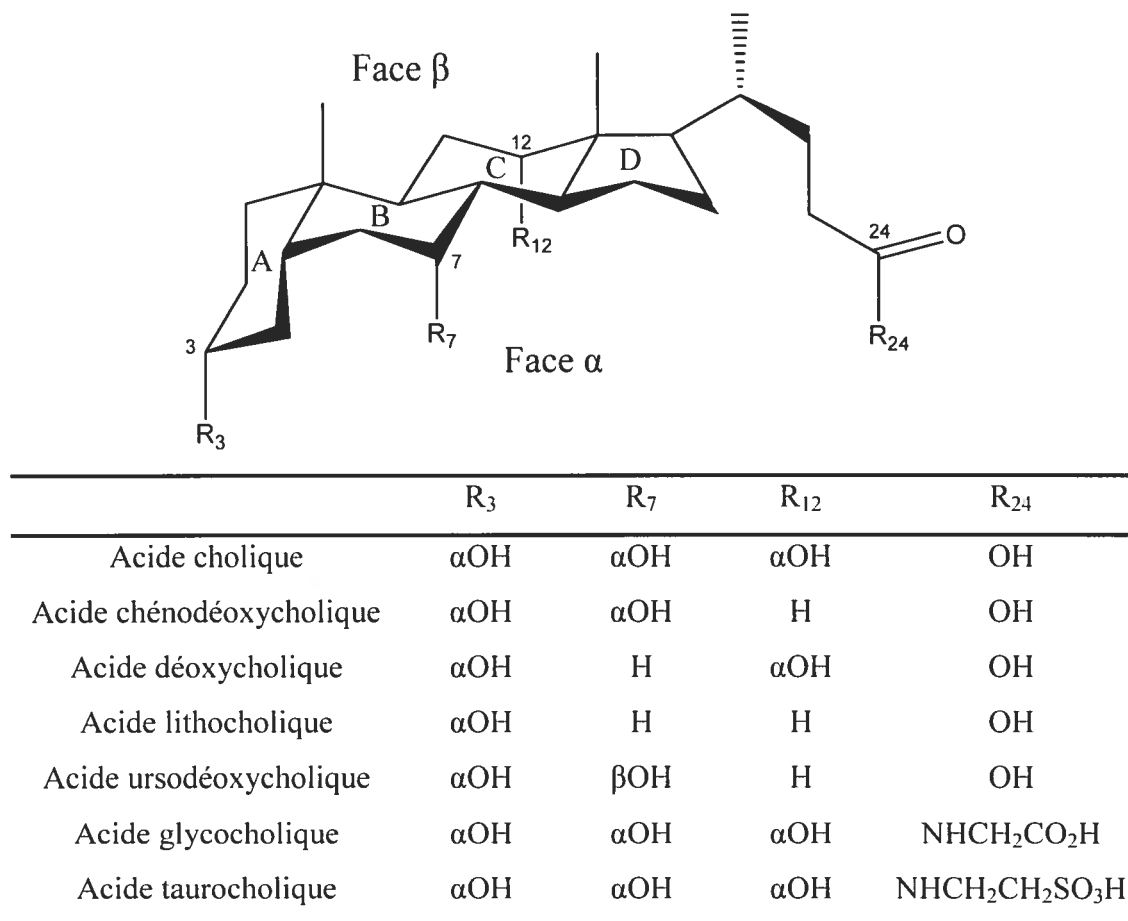
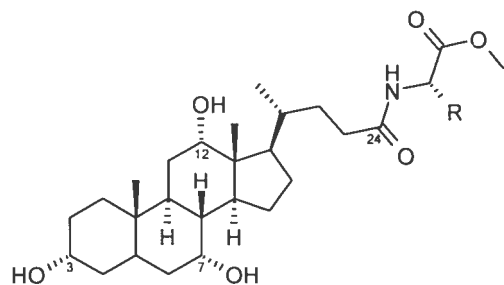


Figure 1.21 Structures de certains acides et sels biliaires

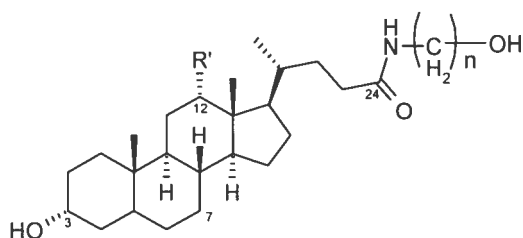
Les acides biliaires possèdent une structure multi-cyclique stéroïdienne qui diffère de celle du cholestérol de par la configuration du carbone 5. Ce carbone, qui fait l'union entre les cycles A et B, adopte alors une configuration axiale et impose une forme concave à la molécule. Les groupements hydroxyles aux positions 3, 7 et 12, quant à eux, s'orientent préférentiellement vers la face α , conférant une amphiphilicité faciale aux acides biliaires. Ces composés sont d'ailleurs connus pour s'organiser en systèmes micellaires par association de leurs faces β hydrophobes [169, 170].

1.5.2 Applications biomédicales des acides biliaires ou dérivés d'acides biliaires

Les acides biliaires sont des surfactifs endogènes qui, de par l'existence de récepteurs/transporteurs leur étant spécifiques et leur rôle dans l'homéostasie du cholestérol sanguin, sont d'un grand intérêt pour diverses applications biomédicales. L'acide cholique est un composé qui est « *Generally Recognized As Safe* » par le « *Food and Drug Administration* » américain alors que les acides déoxycholique et ursodéoxycholique y sont acceptés pour des applications pharmaceutiques. En effet, les acides biliaires sont parfois administrés pour traiter des maladies du foie ou de l'intestin [166, 171], pour altérer l'homéostasie du cholestérol sanguin [172, 173] et pour dissoudre des calculs biliaires [174-176]. Certains dérivés d'acides biliaires sont prometteurs en tant qu'agents antiviraux et antifongiques [177]. De plus, des acides biliaires sont aussi utilisés comme excipients (surfactants) ou pro-drogues ciblant le foie, et pour améliorer l'absorption intestinale de drogues peu ou non absorbées (vu la présence de transporteurs intestinaux spécifiques aux acides biliaires)[178-184]. Plus récemment, des organogels (figure 1.22) [185, 186], des micelles [187], des ombrelles moléculaires (figure 1.23 ; pour le transport de molécules hydrophiles au travers de bicouches lipidiques) [188-190], et des canaux ioniques artificiels (figure 1.24) [191-194] ont été développés à partir de dérivés plus complexes d'acides biliaires.



$R : H, CH_3, CH(CH_3)_2, sec-Bu, etc.$



R'	n
H	1
H	2
OH	1
OH	2

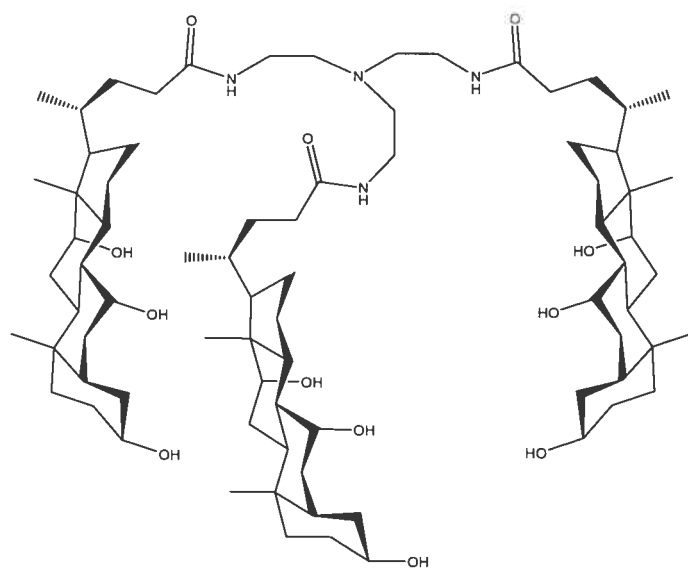


Figure 1.22 Organogélateurs à base des acides cholique, déoxycholique et lithocholique [185, 186]

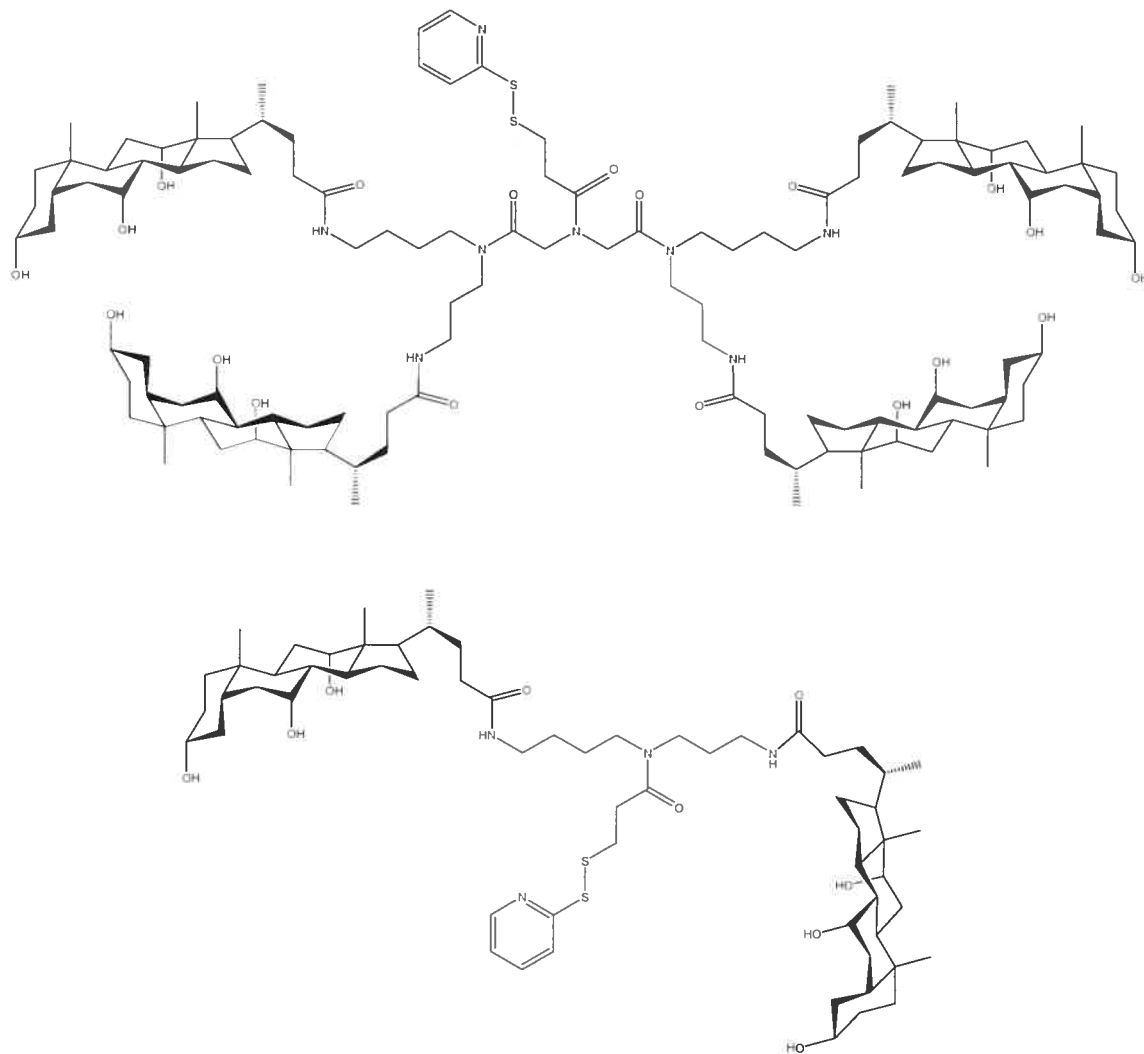


Figure 1.23 Ombrelles moléculaires à base d'acide cholique permettant le transport de molécules hydrophiles au travers de membranes lipidiques [188-190]

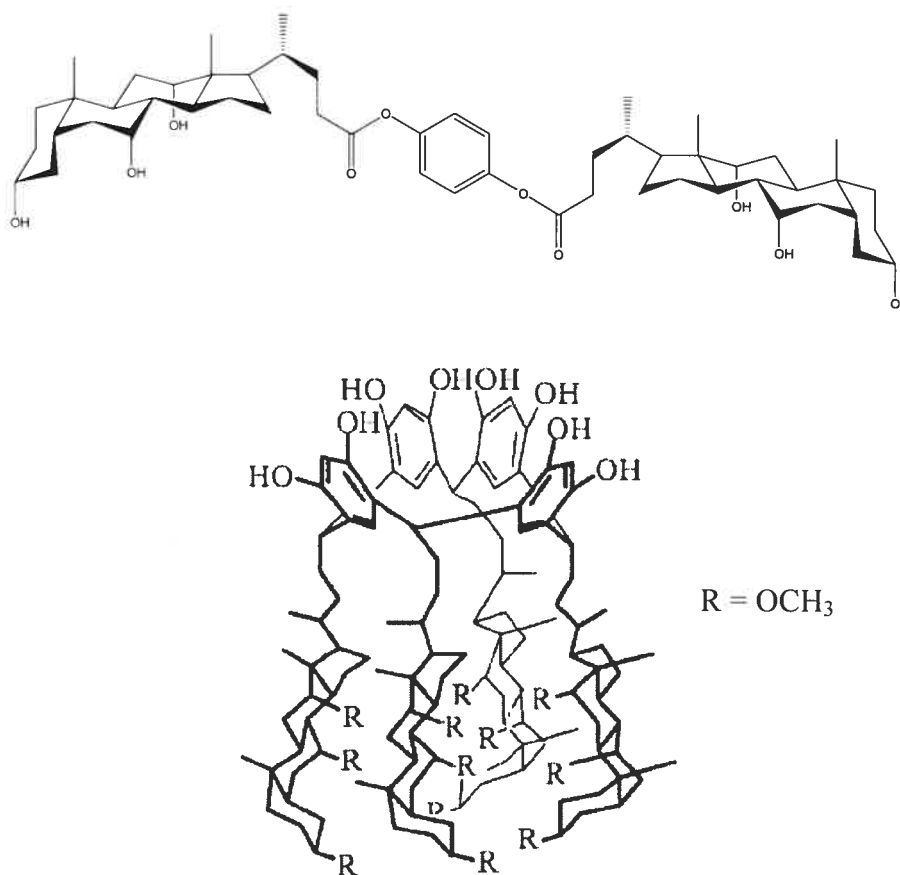


Figure 1.24 Exemples de dérivés d'acide cholique utilisés comme transporteurs d'ions transmembranaires [177]

1.5.3 Matériaux polymériques préparés à partir d'acides biliaries

Dans le passé, des polymères contenant des dérivés d'acides biliaries ont trouvé diverses applications dans le domaine biomédical, en lithographie et pour la séparation sur support solide. Généralement, deux stratégies sont proposées dans la littérature pour modifier les acides biliaries en composés polymérisables. La première consiste à protéger le groupement acide carboxylique (position 24) par un ester difficilement ou facilement hydrolysable, puis à modifier sélectivement l'alcool en position 3 avec un groupement polymérisable. Cette position est moins encombrée que les positions 7 et 12 et, par conséquent, cette modification est relativement facile. Il a été constaté que les épimères 3 β de l'acide cholique polymérisent plus aisément que leur analogues 3 α qui présentent un plus grand encombrement stérique du groupement polymérisable [195, 196]. Généralement, le degré de conversion

d'homopolymères de dérivés d'acides biliaires est faible [197]. La copolymérisation de certains acides biliaires avec des co-monomères très réactifs (tels que l'acrylamide de *N*-isopropyle et l'acrylamide de *N,N*-diéthyle) a permis de conférer des propriétés thermo- et pH-sensibles aux polymères [198, 199]. Alternativement, l'hydrolyse d'un ester facilement clivable (par exemple le *tert*-Bu) sur la position 24 d'un homopolymère d'acide cholique a permis de moduler son hydrophilicité [200]. Des dérivés norbonyl de l'acide cholique ont aussi été incorporés dans des résines photosensibles pour des applications en lithographie afin d'augmenter la stabilité chimique et thermique des matériaux résultants [201, 202]. Des exemples de ce type de monomères se retrouvent à la figure 1.25 [203].

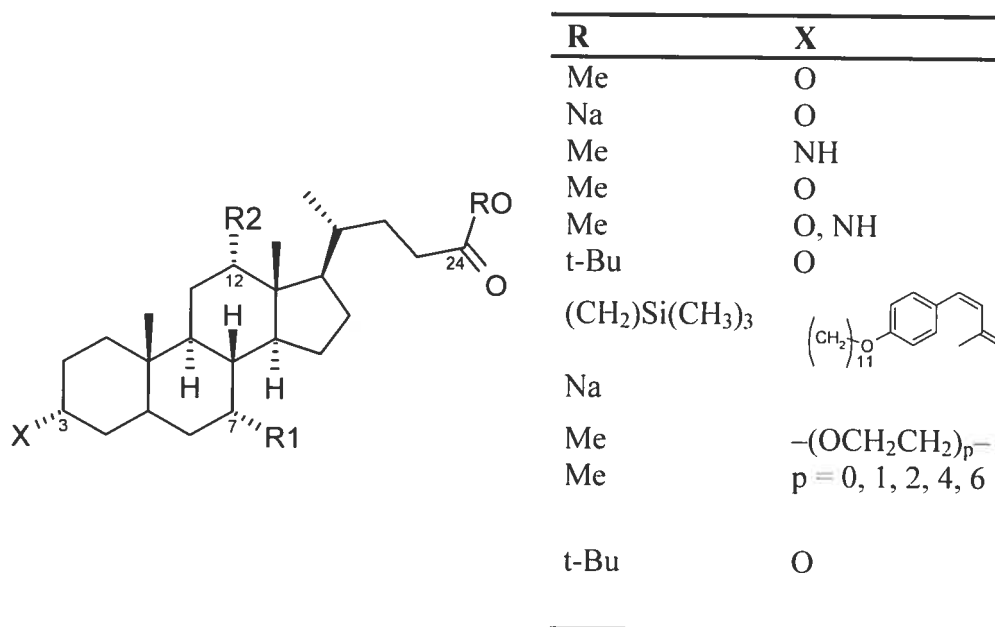


Figure 1.25 Monomères obtenus par la modification de la position 3 d'acides biliaires. (R1 et R2 peuvent être H ou OH). Adapté de [197]

La deuxième stratégie pour transformer les acides biliaires en composés polymérisables consiste à modifier l'acide carboxylique en position 24 avec un groupement bi-fonctionnel (par exemple l'éthylène glycol) générant ainsi un nouveau groupement pouvant être transformé en groupement polymérisable dans une étape subséquente (figure 1.26) [204-207]. Le groupement polymérisable de ces

monomères se situe sur une position primaire, à l'extrémité d'une chaîne flexible, de sorte qu'il est plus réactif que son analogue en position 3.

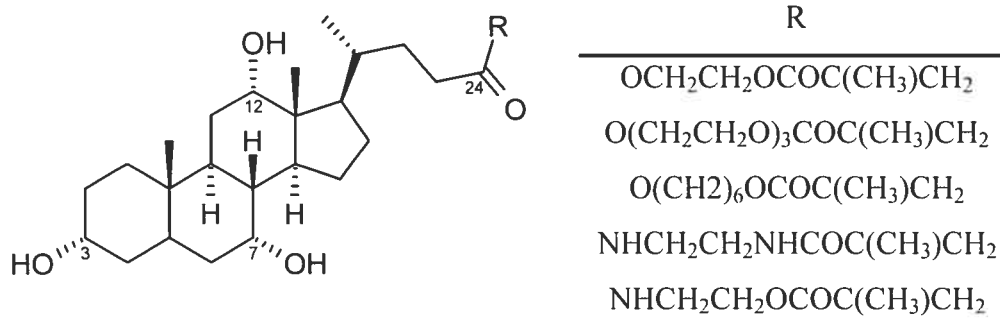


Figure 1.26 Monomères obtenus par la modification de la position 24 de l'acide cholique [204-207]

La polycondensation des acides biliaires pour former des polymères dont la structure stéroïdienne se retrouve directement dans la chaîne polymérique a été tentée dans le passé mais les polymères obtenus avaient des masses molaires faibles et leur solubilité était pauvre [208-210]. Plus récemment, des dendrimères [211, 212] et des copolymères à base d'acides biliaires et d'acides sébacique et ricinoléique [213-215] ont été obtenus et évalués pour des applications biomédicales.

1.6 Objectifs spécifiques de cette thèse

Les objectifs de cette thèse se divisent en trois catégories, soient l'étude de la réaction de polymérisation des résines composites, plus spécifiquement en relation avec l'effet inhibiteur de l'oxygène, l'étude des méthodes utilisées pour quantifier le degré de conversion (développement de méthodes alternatives d'analyse spectrale) et enfin la mise au point de nouvelles matrices organiques basées sur des dérivés d'acides biliaires.

Le premier objectif de cette thèse vise à démontrer l'intérêt de la microspectroscopie Raman confocale pour la caractérisation des phénomènes liés à l'inhibition par l'oxygène. Nous montrons au chapitre 2 que, contrairement aux

techniques optiques traditionnellement utilisées, la micro-spectroscopie Raman confocale permet de mieux mettre en évidence les influences de la température de polymérisation, de la viscosité et de la teneur en agent de remplissage sur le degré de conversion à la surface et dans la masse du polymère ainsi que sur l'épaisseur de la couche inhibée.

Le deuxième objectif de cette thèse tente de répondre aux incongruités obtenues lorsque le degré de conversion de polymères dentaires est quantifié par spectroscopie IRTF ou par spectroscopie Raman. Nous suggérons au chapitre 3 que l'isomérisation rotationnelle du groupement méthacrylate est à l'origine de ces incongruités et qu'une meilleure compréhension du spectre vibrationnel des monomères dentaires permettrait d'expliquer et/ou de compenser pour cette incohérence.

Le troisième objectif de cette thèse est de concevoir et d'optimiser une nouvelle matrice organique permettant d'améliorer les propriétés physiques et mécaniques des résines composites. Plus spécifiquement, au chapitre 4, des dérivés d'acides biliaries sont évalués en tant que remplacements pour les monomères BisGMA et UDMA (figure 1.1), monomères qui sont le plus souvent présents dans les composites commerciaux. Les acides biliaries, couramment utilisés pour diverses applications biomédicales, possèdent une structure chimique particulière qui confère une rigidité à la molécule tout en offrant de multiples sites pour des modifications chimiques (section 1.5).

1.7 Références

1. Dhuru V. Contemporary Dental Materials. 2004. 208 pp.
2. Chung KH and Greener EH. Correlation between degree of conversion, filler concentration and mechanical properties of posterior composite resins. *Journal of oral rehabilitation*, 1990; 17:487-94.
3. Braem M, Finger W, Van Doren VE, Lambrechts P and Vanherle G. Mechanical properties and filler fraction of dental composites. *Dental Materials*, 1989; 5:346-9.

4. Krishnan VK and Yamuna V. Effect of initiator concentration, exposure time and particle size of the filler upon the mechanical properties of a light-curing radiopaque dental composite. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1998; 25:747-751.
5. Razak AA and Harrison A. The effect of filler content and processing variables on dimensional accuracy of experimental composite inlay material. *Journal of Prosthetic Denistry*, 1997; 77:353-358.
6. Soderholm KJ. Influence of silane treatment and filler fraction on thermal expansion of composite resins. *Journal of Dental Research*, 1984; 63:1321-1326.
7. Toyooka H, Taira M, Wakasa K, Yamaki M, Fujita M and Wada T. Radiopacity of 12 visible-light-cured dental composite resins. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1993; 20:615-622.
8. Suzuki S, Leinfelder KF, Kawai K and Tsuchitani Y. Effect of particle variation on wear rates of posterior composites. *American journal of dentistry*, 1995; 8:173-8.
9. O'Brien WJ and Editor. *Dental Materials and their Selection*, 3rd Edition. 2002. 421 pp.
10. Sabbagh J, Ryelandt L, Bacherius L, Biebuyck JJ, Vreven J, Lambrechts P and Leloup G. Characterization of the inorganic fraction of resin composites. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2004; 31:1090-1101.
11. Craig RG. *Restorative dental materials*, 10th edition. 1997.
12. Krause WR, Park SH and Straup RA. Mechanical properties of BIS-GMA resin short glass fiber composites. *Journal of biomedical materials research*, 1989; 23:1195-211.
13. Manhart J, Kunzelmann K-H, Chen HY and Hickel R. Mechanical properties of new composite restorative materials. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000; 53:353-361.
14. Yoshida Y, Shirai K, Nakayama Y, Itoh M, Okazaki M, Shintani H, Inoue S, Lambrechts P, Vanherle G and Van Meerbeek B. Improved filler-matrix coupling in resin composites. *Journal of Dental Research*, 2002; 81:270-273.

15. Lin CT, Lee SY, Keh ES, Dong DR, Huang HM and Shih YH. Influence of silanization and filler fraction on aged dental composites. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2000; 27:919-926.
16. Lim B-S, Ferracane JL, Condon JR and Adey JD. Effect of filler fraction and filler surface treatment on wear of microfilled composites. *Dental Materials*, 2002; 18:1-11.
17. Erickson RL and Glasspoole EA. Bonding to tooth structure: a comparison of glass-ionomer and composite-resin systems. *Journal of esthetic dentistry*, 1994; 6:227-44.
18. Kanca J, 3rd. Resin bonding to wet substrate. 1. Bonding to dentin. *Quintessence international* (Berlin, Germany : 1985), 1992; 23:39-41.
19. Hannig M, Reinhardt KJ and Bott B. Self-etching primer vs phosphoric acid: an alternative concept for composite-to-enamel bonding. *Operative dentistry*, 1999; 24:172-80.
20. Meinwald J and Klingele HO. Photochemical reactions of camphorquinone. *Journal of the American Chemical Society*, 1966; 88:2071-3.
21. Charney E and Tsai L. Spectroscopic examination of the lower excited states of α -diketones. Camphorquinone. *Journal of the American Chemical Society*, 1971; 93:7123-32.
22. Kucybala Z, Pietrzak M, Paczkowski J, Linden LA and Rabek JF. Kinetic studies of a new photoinitiator hybrid system based on camphorquinone-N-phenylglycine derivatives for laser polymerization of dental restorative and stereolithographic (3D) formulations. *Polymer*, 1996; 37:4585-4591.
23. Jakubiak J, Allonas X, Fouassier JP, Sionkowska A, Andrzejewska E, Linden LA and Rabek JF. Camphorquinone-amines photoinitiating systems for the initiation of free radical polymerization. *Polymer*, 2003; 44:5219-5226.
24. Monroe BM, Weiner SA and Hammond GS. Mechanisms of photochemical reactions in solution. LII. Photoreduction of camphorquinone. *Journal of the American Chemical Society*, 1968; 90:1913-14.

25. Schulze S and Vogel H. Aspects of the safe storage of acrylic monomers-kinetics of the oxygen consumption. *Chemical Engineering & Technology*, 1998; 21:829-837.
26. Kloosterboer JG. Network formation by chain crosslinking photopolymerization and its applications in electronics. *Advances in Polymer Science*, 1988; 84:1-61.
27. Venhoven BAM, Degee AJ and Davidson CL. Light initiation of dental resins - Dynamics of the polymerization. *Biomaterials.*, 1996; 17:2313-2318.
28. Studer K, Decker C, Beck E and Schwalm R. Overcoming oxygen inhibition in UV-curing of acrylate coatings by carbon dioxide inerting, Part I. *Progress in Organic Coatings*, 2003; 48:92-100.
29. Studer K, Decker C, Beck E and Schwalm R. Overcoming oxygen inhibition in UV-curing of acrylate coatings by carbon dioxide inerting: Part II. *Progress in Organic Coatings*, 2003; 48:101-111.
30. O'Brien AK and Bowman CN. Modeling the effect of oxygen on photopolymerization kinetics. *Macromolecular Theory and Simulations*, 2006; 15:176-182.
31. Dickey MD, Burns RL, Kim EK, Johnson SC, Stacey NA and Willson CG. Study of the kinetics of Step and Flash imprint lithography photopolymerization. *AIChE Journal*, 2005; 51:2547-2555.
32. Finger WJ, Lee KS and Podszun W. Monomers with low oxygen inhibition as enamel dentin adhesives. *Dental Materials*, 1996; 12:256-261.
33. Peutzfeldt A and Asmussen E. Oxygen-inhibited surface layers on Microfill Pontic. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1989; 47:31-33.
34. Rueggeberg FA and Margeson DH. The effect of oxygen inhibition on an unfilled/filled composite system. *Journal of Dental Research*, 1990; 69:1652-1658.
35. Vallittu PK. Unpolymerized surface layer of autopolymerizing polymethyl methacrylate resin. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1999; 26:208-212.
36. Urabe H, Nomura Y, Shirai K, Yoshioka M and Shintani H. Influence of polymerization initiator for base monomer on microwave curing of composite resin inlays. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1999; 26:442-446.

37. Palin WM, Fleming GJP, Trevor Burke FJ, Marquis PM and Randall RC. Monomer conversion versus flexure strength of a novel dental composite. *Journal of Dentistry*, 2003; 31:341-351.
38. Tanielian C and Wolff C. Porphyrin-Sensitized Generation of Singlet Molecular Oxygen: Comparison of Steady-State and Time-Resolved Methods. *Journal of Physical Chemistry*, 1995; 99:9825-30.
39. Decker C. A novel method for consuming oxygen instantaneously in photopolymerizable films. *Makromolekular Chemie*, 1979; 180:2027-2030.
40. Schweitzer C and Schmidt R. Physical Mechanisms of Generation and Deactivation of Singlet Oxygen. *Chemical Reviews (Washington, DC, United States)*, 2003; 103:1685-1757.
41. Ruyter IE and Svendsen SA. Unpolymerized surface layers on sealants. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1981; 39:27-32.
42. Kim J-S, Choi Y-H, Cho B-H, Son H-H, Lee I-B, Um C-M and Kim C-K. Effect of light-cure time of adhesive resin on the thickness of the oxygen-inhibited layer and the microtensile bond strength to dentin. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2006; 78B:115-123.
43. Dufaud O and Corbel S. Oxygen diffusion in ceramic suspensions for stereolithography. *Chemical Engineering Journal (Amsterdam, Netherlands)*, 2003; 92:55-62.
44. Sereda L, Lopez-Gonzalez MM, Yuan Visconte LL, Nunes RCR, Guimaraes Furtado CR and Riande E. Influence of silica and black rice husk ash fillers on the diffusivity and solubility of gases in silicone rubbers. *Polymer*, 2003; 44:3085-3093.
45. Lu X, Manners I and Winnik MA. Polymer/silica composite films as luminescent oxygen sensors. *Macromolecules*, 2001; 34:1917-1927.
46. Andrzejewska E. Sulfur-containing polyacrylates .6. Temperature effects on the photoinitiated polymerization of dimethacrylates. *Polymer.*, 1996; 37:1047-1051.
47. Andrzejewska E. The effect of aliphatic sulfides on the photopolymerization of diacrylates. *Polymer*, 1993; 34:3899-3904.

48. Andrzejewska E and Andrzejewska M. Sulfur-containing polyacrylates. The effect of -S- and -O- linkages on the photo- and thermally induced polymerization of dimethacrylates. *Journal of Applied Polymer Science*, 1993; 31:2365-2371.
49. Andrzejewska E, Linden LA and Rabek JF. The role of oxygen in camphorquinone-initiated photopolymerization. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1998; 199:441-449.
50. Peinado C, Alonso A, Salvador EF, Baselga J and Catalina F. Following in situ photoinitiated polymerization of multifunctional acrylic monomers by fluorescence and photocalorimetry simultaneously. *Polymer*, 2002; 43:5355-5361.
51. Tanimoto Y, Hayakawa T and Nemoto K. Analysis of photopolymerization behavior of UDMA/TEGDMA resin mixture and its composite by differential scanning calorimetry. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2005; 72B:310-315.
52. Vallittu PK. Oxygen inhibition of autopolymerization of polymethylmethacrylate-glass fiber composite. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1997; 8:489-492.
53. Nichols ME, Seubert CM, Weber WH and Gerlock JL. A simple Raman technique to measure the degree of cure in UV curable coatings. *Progress in Organic Coatings*, 2001; 43:226-232.
54. Schrof W, Beck E, Koniger R, Reich W and Schwalm R. Depth profiling of UV cured coatings containing photostabilizers by confocal Raman microscopy. *Progress in Organic Coatings*, 1999; 35:197-204.
55. Spencer P, Wang Y, Walker MP, Wieliczka DM and Swafford JR. Interfacial chemistry of the dentin/adhesive bond. *Journal of Dental Research*, 2000; 79:1458-1463.
56. Miyazaki M, Onose H, Iida N and Kazama H. Determination of residual double bonds in resin-dentin interface by Raman spectroscopy. *Dental Materials*, 2003; 19:245-251.

57. Pianelli C, Devaux J, Bebelman S and Leloup G. The micro-Raman spectroscopy, a useful tool to determine the degree of conversion of light-activated composite resins. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999; 48:675-681.
58. Everall NJ. Confocal Raman microscopy: Why the depth resolution and spatial accuracy can be much worse than you think. *Applied Spectroscopy*, 2000; 54:1515-1520.
59. Hajatdoost S and Yarwood J. Depth-profiling of poly(methyl methacrylate), poly(vinyl alcohol) laminates by confocal Raman microspectroscopy. *Applied Spectroscopy*, 1996; 50:558-564.
60. Rueggeberg FA, Ergle JW and Lockwood PE. Effect of photoinitiator level on properties of a light-cured and post-cure heated model resin system. *Dental Materials*, 1997; 13:360-364.
61. Rueggeberg FA and Craig RG. Correlation of parameters used to estimate monomer conversion in a light-cured composite. *Journal of dental research*, 1988; 67:932-7.
62. Stansbury JW, Trujillo-Lemon M, Lu H, Ding X, Lin Y and Ge J. Conversion-dependent shrinkage stress and strain in dental resins and composites. *Dental Materials*, 2005; 21:56-67.
63. Dewaele M, Truffier-Boutry D, Devaux J and Leloup G. Volume contraction in photocured dental resins: the shrinkage-conversion relationship revisited. *Dental Materials*, 2006; 22:359-365.
64. Stansbury JW and Dickens SH. Determination of double bond conversion in dental resins by near infrared spectroscopy. *Dental Materials*, 2001; 17:71-79.
65. Khatri CA, Stansbury JW, Schultheisz CR and Antonucci JM. Synthesis, characterization and evaluation of urethane derivatives of Bis-GMA. *Dental Materials*, 2003; 19:584-588.
66. Lu H, Carioscia JA, Stansbury JW and Bowman CN. Investigations of step-growth thiol-ene polymerizations for novel dental restoratives. *Dental Materials*, 2005; 21:1129-1136.

67. Jan CM, Nomura Y, Urabe H, Okazaki M and Shintani H. The relationship between leachability of polymerization initiator and degree of conversion of visible light-cured resin. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000; 58:42-46.
68. Antonucci JM and Toth EE. Extent of polymerization of dental resins by differential scanning calorimetry. *Journal of Dental Research*, 1983; 62:121-5.
69. Morgan DR, Kalachandra S, Shobha HK, Gunduz N and Stejskal EO. Analysis of a dimethacrylate copolymer (Bis-GMA and TEGDMA) network by DSC and ¹³C solution and solid-state NMR spectroscopy. *Biomaterials*, 2000; 21:1897-1903.
70. Scott TF, Cook WD and Forsythe JS. Photo-DSC cure kinetics of vinyl ester resins. I. Influence of temperature. *Polymer*, 2002; 43:5839-5845.
71. Ruyter IE and Svendsen SA. Remaining methacrylate groups in composite restorative materials. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1978; 36:75-82.
72. Ferracane JL and Greener EH. Fourier transform infrared analysis of degree of polymerization in unfilled resins--methods comparison. *Journal of Dental Research*, 1984; 63:1093-1095.
73. Chung K and Greener EH. Degree of conversion of seven visible light-cured posterior composites. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1988; 15:555-60.
74. Rueggeberg FA, Hashinger DT and Fairhurst CW. Calibration of FTIR conversion analysis of contemporary dental resin composites. *Dental Materials*, 1990; 6:241-9.
75. Lee JK, Choi J-Y, Lim B-S, Lee Y-K and Sakaguchi RL. Change of properties during storage of a UDMA/TEGDMA dental resin. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2004; 68B:216-221.
76. Jacob J, Chia LHL and Boey FYC. Microwave polymerization of poly(methyl acrylate)- conversion studies at variable power. *Journal of Applied Polymer Science*, 1997; 63:787-797.
77. Rueggeberg FA, Hashinger DT and Fairhurst CW. Calibration of FTIR conversion analysis of contemporary dental resin composites. *Dental Materials*, 1990; 6:241-249.

78. Pereira SG, Nunes TG and Kalachandra S. Low viscosity dimethacrylate comonomer compositions [Bis-GMA and CH(3)Bis-GMA] for novel dental composites; analysis of the network by stray-field MRI, solid-state NMR and DSC & FTIR. *Biomaterials*, 2002; 23:3799-3806.
79. Shin WS, Li XF, Schwartz B, Wunder SL and Baran GR. Determination of the degree of cure of dental resins using Raman and FT-Raman spectroscopy. *Dental Materials*, 1993; 9:317-324.
80. Halvorson RH, Erickson RL and Davidson CL. The effect of filler and silane content on conversion of resin-based composite. *Dental Materials*, 2003; 19:327-333.
81. Soares LES, Rocha R, Martin AA, Pinheiro ALB and Zampieri M. Monomer conversion of composite dental resins photoactivated by a halogen lamp and a LED: A FT-Raman spectroscopy study. *Quimica Nova*, 2005; 28:229-232.
82. Soares LES, Martin AA, Pinheiro ALB and Pacheco MTT. Vicker's hardness and Raman spectroscopy evaluation of a dental composite cured by an argon laser and a halogen lamp. *Journal of Biomedical Optics*, 2004; 9:601-608.
83. Truffier-Boutry D, Demoustier-Champagne S, Devaux J, Biebuyck J-J, Mestdagh M, Larbanois P and Leloup G. A physico-chemical explanation of the post-polymerization shrinkage in dental resins. *Dental Materials*, 2006; 22:405-412.
84. Fong H, Dickens SH and Flaim GM. Evaluation of dental restorative composites containing polyhedral oligomeric silsesquioxane methacrylate. *Dental Materials*, 2005; 21:520-529.
85. Trujillo M, Newman SM and Stansbury JW. Use of near-IR to monitor the influence of external heating on dental composite photopolymerization. *Dental Materials*, 2004; 20:766-777.
86. Van Nieuwenhuysen JP, D'Hoore W, Carvalho J and Qvist V. Long-term evaluation of extensive restorations in permanent teeth. *Journal of dentistry*, 2003; 31:395-405.
87. Klapdohr S and Moszner N. New inorganic components for dental filling composites. *Monatshefte fuer Chemie*, 2005; 136:21-45.

88. Khalichi P, Cvitkovitch DG and Santerre JP. Effect of composite resin biodegradation products on oral streptococcal growth. *Biomaterials*, 2004; 25:5467-5472.
89. Nie J, Lovell LG and Bowman CN. Synthesis and characterization of N-isopropyl-N-methacryloxyethylmethacrylamide as a possible dental resin. *Biomaterials*, 2001; 22:535-540.
90. Labella R, Braden M, Clarke RL and Davy KW. THFMA in dental monomer systems. *Biomaterials*, 1996; 17:431-6.
91. Labella R, Davy KWM, Lambrechts P, Van Meerbeek B and Vanherle G. Monomethacrylate co-monomers for dental resins. *European Journal of Oral Sciences*, 1998; 106:816-824.
92. Lu H, Stansbury JW, Nie J, Berchtold KA and Bowman CN. Development of highly reactive mono-(meth)acrylates as reactive diluents for dimethacrylate-based dental resin systems. *Biomaterials*, 2004; 26:1329-1336.
93. Tanaka J, Inoue K, Masamura H, Matsumura K, Nakai H and Inoue K. The application of fluorinated aromatic dimethacrylates to experimental light-cured radiopaque composite resin, containing barium-borosilicate glass filler--a progress in nonwaterdegradable properties. *Dental materials journal*, 1993; 12:1-11.
94. Stansbury JW and Choi KM. Homopolymerization studies of new fluorinated dimethacrylate monomers. *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)*, 1998; 39:878-879.
95. Stansbury JW and Antonucci JM. Dimethacrylate monomers with varied fluorine contents and distributions. *Dental Materials*, 1999; 15:166-173.
96. Sankarapandian M, Shobha HK, Kalachandra S, McGrath JE and Taylor DF. Characterization of some aromatic dimethacrylates for dental composite applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1997; 8:465-468.
97. Ahn K-D, Chung C-M and Kim Y-H. Synthesis and photopolymerization of multifunctional methacrylates derived from Bis-GMA for dental applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 1999; 71:2033-2037.

98. Kim JW, Kim LU, Kim CK, Cho BH and Kim OY. Characteristics of novel dental composites containing 2,2-Bis[4-(2-methoxy-3-methacryloyloxypropoxy) phenyl] propane as a base resin. *Biomacromolecules*, 2006; 7:154-160.
99. Kim Y, Kim CK, Cho BH, Son HH, Um CM and Kim OY. A new resin matrix for dental composite having low volumetric shrinkage. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2004; 70B:82-90.
100. Kalachandra S, Sankarapandian M, Shobha HK, Taylor DF and McGrath JE. Influence of hydrogen bonding on properties of BIS-GMA analogues. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 1997; 8:283-6.
101. Lewis JB, Rueggeberg FA, Lapp CA, Ergle JW and Schuster GS. Identification and characterization of estrogen-like components in commercial resin-based dental restorative materials. *Clinical oral investigations*, 1999; 3:107-13.
102. Moszner N, Volkel T, Fischer UK, Klester A and Rheinberger V. Synthesis and polymerization of new multifunctional urethane methacrylates. *Angewandte Makromolekulare Chemie*, 1999; 265:31-35.
103. Mitra SB. Dental composites prepared from resin matrixes containing ethylenically unsaturated carbamoyl isocyanurates. *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)*, 1997; 38:103-104.
104. Culbertson BM, Tiba A, Sang J and Liu YN. Synthesis, characterization and evaluation of new fluorene-based dimethacrylates for formulating dental composites. *Polymers for Advanced Technologies*, 1999; 10:275-281.
105. Culbertson BM, Xu J and Tiba A. Synthesis, characterization and polymerization characteristics of new dimethacrylates, derived from 3,3,5-trimethylcyclohexan-1-one-phenol adducts, as monomers for dental composites. *Polymers for Advanced Technologies*, 1999; 10:206-214.
106. Thompson VP, Williams EF and Bailey WJ. Dental resins with reduced shrinkage during hardening. *Journal of Dental Research*, 1979; 58:1522-32.
107. Bailey WJ and Sun RL. Polymerization of a spiro ortho ester. *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)*, 1972; 13:281-6.

108. Sanda F and Endo T. Radical ring-opening polymerization. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 2000; 39:265-276.
109. Chikaoka S, Takata T and Endo T. Cationic ring-opening polymerization of spiroorthoester: polymer structure, polymerization mechanism, and volume change on polymerization. *Macromolecules*, 1992; 25:625-8.
110. Moszner N, Zeuner F and Rheinberger V. Polymerization of cyclic monomers. 1. Radical polymerization of unsaturated spiro orthocarbonates. *Macromolecular Rapid Communications*, 1995; 16:667-72.
111. Miyazaki K, Takata T, Endo T and Inanaga A. Thermal- and photo-polymerization of (meth)acrylates containing a spiro ortho ester moiety and the properties of poly [(meth)acrylate]s. *Dental Materials Journal*, 1994; 13:9-18.
112. Sanda F, Takata T and Endo T. Synthesis and radical polymerization of spiro orthocarbonates bearing exomethylene groups. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 1994; 32:323-32.
113. Moon EJ, Lee JY, Kim CK and Cho BH. Dental restorative composites containing 2,2-bis-[4-(2-hydroxy-3-methacryloyloxy propoxy) phenyl] propane derivatives and spiro orthocarbonates. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2005; 73B:338-346.
114. Hwang MS, Kim CK and Kim OY. Changes in the volumetric shrinkage of the novel dental composites. *PMSE Preprints*, 2004; 90:537-538.
115. Stansbury JW. Ring-opening polymerization of a methacrylate-substituted spiro orthocarbonate. *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)*, 1992; 33:518-19.
116. Stansbury JW. Synthesis and evaluation of new oxaspiro monomers for double ring-opening polymerization. *Journal of Dental Research*, 1992; 71:1408-12.
117. Tilbrook DA, Clarke RL, Howle NE and Braden M. Photocurable epoxy-polyol matrices for use in dental composites I. *Biomaterials*, 2000; 21:1743-53.
118. Eick JD, Byerley TJ, Chappell RP, Chen GR, Bowles CQ and Chappelow CC. Properties of expanding SOC/epoxy copolymers for dental use in dental composites. *Dental Materials*, 1993; 9:123-7.

119. Millich F, Jeang L, Eick JD, Chappelow CC and Pinzino CS. Elements of light-cured epoxy-based dental polymer systems. *Journal of Dental Research*, 1998; 77:603-608.
120. Kaisaki DA, Mitra SB, Schultz WJ and Devoe RJ. Visible light-curable epoxy system with enhanced depth of cure. 1996. 95-US14098, 9613538
121. Weinmann W, Gasser O, Guggenberger R, Lechner G, Soglowek W and Zech J. Hardenable compositions based on epoxides of cyclic compounds. 1998. 97-EP6504, 9822521
122. Okazaki T, Komiya T, Sanda F, Miyazaki K and Endo T. Syntheses and radical ring-opening polymerization behavior of vinylcyclopropanone cyclic acetals having exomethylene and phenyl groups. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 1997; 35:2501-2512.
123. Schulze T, Letsch J and Klemm E. Investigation on radical polymerization of 2-methylene-1,3-dioxolanes and 2-methylene-1,3-oxazolidines. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 1996; 34:81-7.
124. Belfield KD and Abdelrazzaq FB. Photoinitiated cationic crosslinking of 4-methylene-2-phenyl-1,3-dioxolane with 2,2'-(1,4-phenylene)bis(4-methylene-1,3-dioxolane). *Macromolecules*, 1997; 30:6985-6988.
125. Moszner N, Volkel T and Rheinberger V. Polymerization of cyclic monomers. Part 3. Synthesis, radical and cationic polymerization of bicyclic 2-methylene-1,3-dioxepanes. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1997; 198:749-762.
126. Moszner N, Zeuner F, Volkel T and Rheinberger V. Synthesis and polymerization of vinylcyclopropanes. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1999; 200:2173-2187.
127. de Meijere A, Bagutski V, Zeuner F, Fischer UK, Rheinberger V and Moszner N. Synthesis and radical polymerization of various 2-cyclopropylacrylates. *European Journal of Organic Chemistry*, 2004; 3669-3678.
128. Moszner N, Zeuner F, Fischer UK, Rheinberger V, de Meijere A and Bagutski V. Polymerization of cyclic monomers, 10: Synthesis and radical polymerization of methyl 2-(bicyclo[3.1.0]hex-1-yl)acrylate. *Macromolecular Rapid Communications*, 2003; 24:269-273.

129. Moszner N, Zeuner F, Volkel T, Fischer UK and Rheinberger V. Polymerization of cyclic monomers. VII. Synthesis and radical polymerization of 1,3-Bis[(1-alkoxycarbonyl-2-vinylcyclopropane-1-yl)carboxy]benzenes. *Journal of Applied Polymer Science*, 1999; 72:1775-1782.
130. Doornkamp AT, Alberda Van Ekenstein GOR and Tan YY. Kinetic study of the photoinitiated polymerization of a liquid-crystalline diacrylate monomer by DSC in the isothermal mode. *Polymer*, 1992; 33:2863-7.
131. Hikmet RAM, Zwerver BH and Broer DJ. Anisotropic polymerization shrinkage behavior of liquid-crystalline diacrylates. *Polymer*, 1992; 33:89-95.
132. Satsangi N, Rawls HR and Norling BK. Synthesis of low-shrinkage polymerizable liquid-crystal monomers. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2004; 71B:153-158.
133. Ritter H, Draheim G, Moszner N, Salz U and Rheinberger V. Dental materials from liquid-crystalline monomers. 1997. 96-250143, 754675
134. Rawls HR, Wellinghoff VT, Norling BK, Leamon SH, Swynnerton NF and Weillinghoff ST. Low shrinkage resins from liquid crystal diacrylate monomers. *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)*, 1997; 38:167-168.
135. Hoelter D, Frey H, Muelhaupt R, Klee JE and Trey DD. Liquid crystalline thermosets based on branched bismethacrylates. *Macromolecules*, 1996; 29:7003-7011.
136. Klee JE, Frey H, Holter D and Mulhaupt R. Liquid crystalline acrylates or a-substituted acrylates, curable dental compositions containing these compounds, and methods for using these compositions. 1997. 96-US16436, 9714674
137. Hoelter D, Frey H, Muelhaupt R and Klee JE. Ambient-temperature liquid-crystalline bismethacrylates based on cholesterol. Cholesteric and smectic thermosets. *Advanced Materials (Weinheim, Germany)*, 1998; 10:864-868.
138. Klee JE, Walz U, Hoelter D, Frey H and Muelhaupt R. Branched macromonomers and their application in dental composites. Monomers for low-shrinking composites. Part 3. *Angewandte Makromolekulare Chemie*, 1998; 260:71-75.

139. Sheridan PF, Adolf DB, Lyulin AV, Neelov I and Davies GR. Computer simulations of hyperbranched polymers: The influence of the Wiener index on the intrinsic viscosity and radius of gyration. *Journal of Chemical Physics*, 2002; 117:7802-7812.
140. Bosman AW, Janssen HM and Meijer EW. About dendrimers: structure, physical properties, and applications. *Chemical Reviews (Washington, D. C.)*, 1999; 99:1665-1688.
141. Klee JE, Neidhart F, Flammersheim H-J and Muelhaupt R. Monomers for low shrinking composites. Part 2. Synthesis of branched methacrylates and their application in dental composites. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1999; 200:517-523.
142. Moszner N, Volkel T and Rheinberger V. Synthesis, characterization and polymerization of dendrimers with methacrylic end groups. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1996; 197:621-31.
143. Ferracane JL and Condon JR. Rate of elution of leachable components from composite. *Dental Materials*, 1990; 6:282-7.
144. Geurtsen W, Lehmann F, Spahl W and Leyhausen G. Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblast cultures. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1998; 41:474-480.
145. Schweikl H, Hiller K-A, Bolay C, Kreissl M, Kreismann W, Nusser A, Steinhauser S, Wieczorek J, Vasold R and Schmalz G. Cytotoxic and mutagenic effects of dental composite materials. *Biomaterials*, 2005; 26:1713-1719.
146. Al-Hiyasat AS, Darmani H and Milhem MM. Cytotoxicity evaluation of dental resin composites and their flowable derivatives. *Clinical oral investigations*, 2005; 9:21-5.
147. Franz A, Konig F, Anglmayer M, Rausch-Fan X, Gille G, Rausch W-D, Lucas T, Sperr W and Schedle A. Cytotoxic effects of packable and nonpackable dental composites. *Dental Materials*, 2003; 19:382-392.

148. Santerre JP, Shajii L and Tsang H. Biodegradation of commercial dental composites by cholesterol esterase. *Journal of Dental Research*, 1999; 78:1459-1468.
149. Lin BA, Jaffer F, Duff MD, Tang YW and Santerre JP. Identifying enzyme activities within human saliva which are relevant to dental resin composite biodegradation. *Biomaterials*, 2005; 26:4259-4264.
150. Finer Y, Jaffer F and Santerre JP. Mutual influence of cholesterol esterase and pseudocholinesterase on the biodegradation of dental composites. *Biomaterials*, 2004; 25:1787-1793.
151. Abdullah D, Pitt Ford TR, Papaioannou S, Nicholson J and McDonald F. An evaluation of accelerated portland cement as a restorative material. *Biomaterials*, 2002; 23:4001-4010.
152. Schedle A, Franz A, Rausch-Fan X, Spittler A, Lucas T, Samorapoompichit P, Sperr W and Boltz-Nitulescu G. Cytotoxic effects of dental composites, adhesive substances, compomers and cements. *Dental Materials*, 1999; 14:429-440.
153. Wataha JC, Lockwood PE, Bouillaguet S and Noda M. In vitro biological response to core and flowable dental restorative materials. *Dental Materials*, 2002; 19:25-31.
154. Sjogren G, Sletten G, Scient C and Dahl JE. Cytotoxicity of dental alloys, metals, and ceramics assessed by Millipore filter, agar overlay, and MTT tests. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 2000; 84:229-236.
155. Cao T, Saw TY, Heng BC, Liu H, Yap AUJ and Ng ML. Comparison of different test models for the assessment of cytotoxicity of composite resins. *Journal of Applied Toxicology*, 2005; 25:101-108.
156. Sletten GBG and Dahl JE. Cytotoxic effects of extracts of compomers. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1999; 57:316-322.
157. Wada H, Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M and Ebisu S. In vitro estrogenicity of resin composites. *Journal of Dental Research*, 2004; 83:222-226.

158. Mohsen NM, Craig RG and Hanks CT. Cytotoxicity of urethane dimethacrylate composites before and after aging and leaching. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1998; 39:252-260.
159. Schmalz G and Schweikl H. A semi-automated cell culture evaluation system for cytotoxicity testing of dental materials. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1990; 1:228-32.
160. Moon H-J, Lim B-S, Lee Y-K and Kim C-W. Determination of residual monomers in dental pit and fissure sealants using food/oral simulating fluids. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2000; 21:1115-1118.
161. Hansel C, Leyhausen G, Mai UEH and Geurtsen W. Effects of various resin composite (Co)monomers and extracts on two caries-associated microorganisms in vitro. *Journal of Dental Research*, 1998; 77:60-67.
162. Jaffer F, Finer Y and Santerre JP. Interactions between resin monomers and commercial composite resins with human saliva derived esterases. *Biomaterials*, 2002; 23:1707-1719.
163. Kostoryz EL, Eick JD, Glaros AG, Judy BM, Welshons WV, Burmaster S and Yourtee DM. Biocompatibility of hydroxylated metabolites of BISGMA and BFDGE. *Journal of Dental Research*, 2003; 82:367-371.
164. Rathbun MA, Craig RG, Hanks CT and Filisko FE. Cytotoxicity of a BIS-GMA dental composite before and after leaching in organic solvents. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1991; 25:443-57.
165. Russell DW and Setchell KDR. Bile acid biosynthesis. *Biochemistry*, 1992; 31:4737-49.
166. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Archives of internal medicine*, 1999; 159:2647-58.
167. Fini A, Feroci G and Roda A. Acidity in bile acid systems. *Polyhedron*, 2002; 21:1421-1427.
168. Salen G, Tint GS, Eliav B, Deering N and Mosbach EH. Increased formation of ursodeoxycholic acid in patients treated with chenodeoxycholic acid. *The Journal of clinical investigation*, 1974; 53:612-21.

169. Zakrzewska J, Markovic V, Vucelic D, Feigin L, Dembo A and Mogilevsky L. Investigation of aggregation behavior of bile salts by small-angle x-ray scattering. *Journal of Physical Chemistry*, 1990; 94:5078-81.
170. Venkatesan P, Cheng Y and Kahne D. Hydrogen bonding in micelle formation. *Journal of the American Chemical Society*, 1994; 116:6955-6.
171. Paumgartner G and Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology (Philadelphia, PA, United States)*, 2002; 36:525-531.
172. Kramer W and Glombik H. Bile acid reabsorption inhibitors (BARI): novel hypolipidemic drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 2006; 13:997-1016.
173. Tint GS, Salen G and Shefer S. Effect of ursocholic acid and chenodeoxycholic acid on cholesterol and bile acid metabolism. *Gastroenterology*, 1986; 91:1007-1018.
174. LaRusso NF and Thistle JL. Effect of litholytic bile acids on cholesterol absorption in gallstone patients. *Gastroenterology*, 1983; 84:265-271.
175. Fromm H, Roat JW, Gonzalez V, Sarva RP and Farivar S. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double-blind controlled study. *Gastroenterology*, 1983; 85:1257-1264.
176. Podda M, Zuin M, Battezzati PM, Ghezzi C, de Fazio C and Dioquardi ML. Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution : a comparison with ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterology*, 1989; 96:222-229.
177. Virtanen E and Kolehmainen E. Use of bile acids in pharmacological and supramolecular applications. *European Journal of Organic Chemistry*, 2004; 3385-3399.
178. Swaan PW, Hillgren KM, Szoka FC, Jr. and Oie S. Enhanced transepithelial transport of peptides by conjugation to cholic acid. *Bioconjugate Chemistry*, 1997; 8:520-525.
179. Miyake M, Minami T, Hirota M, Toguchi H, Odomi M, Ogawara K-I, Higaki K and Kimura T. Novel oral formulation safely improving intestinal absorption of

- poorly absorbable drugs: Utilization of polyamines and bile acids. *Journal of Controlled Release*, 2006; 111:27-34.
180. Steffansen B, Nielsen CU, Brodin B, Eriksson AH, Andersen R and Frokjaer S. Intestinal solute carriers: an overview of trends and strategies for improving oral drug absorption. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004; 21:3-16.
181. Michael S, Thole M, Dillmann R, Fahr A, Drewe J and Fricker G. Improvement of intestinal peptide absorption by a synthetic bile acid derivative, cholylsarcosine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000; 10:133-140.
182. Kramer W, Wess G, Enhsen A, Falk E, Hoffmann A, Neckermann G, Schubert G and Urmann M. Modified bile acids as carriers for peptides and drugs. *Journal of Controlled Release*, 1997; 46:17-30.
183. Miyake M, Minami T, Toguchi H, Odomi M, Ogawara K-i, Higaki K and Kimura T. Importance of bile acids for novel oral absorption system containing polyamines to improve intestinal absorption. *Journal of Controlled Release*, 2006; 115:130-133.
184. Batta AK, Tint GS, Xu G, Shefer S and Salen G. Synthesis and intestinal metabolism of ursodeoxycholic acid conjugate with an antiinflammatory agent, 5-aminosalicylic acid. *Journal of Lipid Research*, 1998; 39:1641-1646.
185. Willemen HM, Vermonden T, Marcelis ATM and Sudholter EJR. N-Cholyl amino acid alkyl esters - a novel class of organogelators. *European Journal of Organic Chemistry*, 2001; 2329-2335.
186. Valkonen A, Lahtinen M, Virtanen E, Kaikkonen S and Kolehmainen E. Bile acid amidoalcohols: simple organogelators. *Biosensors & Bioelectronics*, 2004; 20:1233-1241.
187. Willemen HM, Vermonden T, Koudijs A, Marcelis ATM and Sudholter EJR. Aggregation of different amino acid conjugates of cholic acid in aqueous solution. *Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2003; 218:59-64.

188. Janout V, Di Giorgio C and Regen SL. Molecular umbrella-assisted transport of a hydrophilic peptide across a phospholipid membrane. *Journal of the American Chemical Society*, 2000; 122:2671-2672.
189. Shawaphun S, Janout V and Regen SL. Chemical evidence for transbilayer movement of molecular umbrellas. *Journal of the American Chemical Society*, 1999; 121:5860-5864.
190. Janout V, Staina IV, Bandyopadhyay P and Regen SL. Evidence for an umbrella mechanism of bilayer transport. *Journal of the American Chemical Society*, 2001; 123:9926-9927.
191. Bandyopadhyay P, Janout V, Zhang L-h, Sawko JA and Regen SL. An ion conductor derived from spermine and cholic acid. *Journal of the American Chemical Society*, 2000; 122:12888-12889.
192. Bandyopadhyay P, Janout V, Zhang L-h and Regen SL. Ion Conductors Derived from Cholic Acid and Spermine: Importance of Facial Hydrophilicity on Na⁺ Transport and Membrane Selectivity. *Journal of the American Chemical Society*, 2001; 123:7691-7696.
193. De Riccardis F, Di Filippo M, Garrisi D, Izzo I, Mancin F, Pasquato L, Scrimin P and Tecilla P. An artificial ionophore based on a polyhydroxylated steroid dimer. *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2002; 3066-3067.
194. Yoshino N, Satake A and Kobuke Y. An artificial ion channel formed by a macrocyclic resorcin[4]arene with amphiphilic cholic acid ether groups. *Angewandte Chemie, International Edition*, 2001; 40:457-459.
195. Zhang YH and Zhu XX. Polymers made from cholic acid derivatives. Selected properties. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1996; 197:3473-3482.
196. Denike JK and Zhu XX. Preparation of new polymers from bile acid derivatives. *Macromolecular Rapid Communications*, 1994; 15:459-65.
197. Zhu X-X and Nichifor M. Polymeric materials containing bile acids. *Accounts of Chemical Research*, 2002; 35:539-546.
198. Benrebouh A, Avoce D and Zhu XX. Thermo- and pH-sensitive polymers containing cholic acid derivatives. *Polymer*, 2001; 42:4031-4038.

199. Zhu XX, Avoce D, Liu HY and Benrebouh A. Copolymers of N-alkylacrylamides as thermosensitive hydrogels. *Macromolecular Symposia*, 2004; 207:187-191.
200. Zhu XX, Moskova M and Denike JK. Preparation and characterization of copolymers of new monomers from bile acid derivatives with methacrylic monomers and selective hydrolysis of the homopolymers. *Polymer*, 1996; 37:493-8.
201. Kim J-B, Lee B-W, Kang J-S, Seo D-C and Roh C-H. Poly(t-butyl-3a-(5-norbornene-2-carbonyloxy)-7a,12a-dihydroxy -5b-cholan-24-oate-co-maleic anhydride) for a 193-nm photoresist. *Polymer*, 1999; 40:7423-7426.
202. Kim J-B, Lee B-W, Yun H-J and Kwon Y-G. 193-nm photoresists based on norbornene copolymers with derivatives of bile acid. *Chemistry Letters*, 2000; 414-415.
203. Benrebouh A, Zhang Y and Zhu XX. Hydrophilic polymethacrylates containing cholic acid-ethylene glycol derivatives as pendant groups. *Macromolecular Rapid Communications*, 2000; 21:685-690.
204. Avoce D, Liu HY and Zhu XX. N-Alkylacrylamide copolymers with (meth)acrylamide derivatives of cholic acid: synthesis and thermosensitivity. *Polymer*, 2003; 44:1081-1087.
205. Idziak I, Gravel D and Zhu XX. Polymer-catalyzed aminolysis of covalently imprinted cholic acid derivative. *Tetrahedron Letters*, 1999; 40:9167-9170.
206. Liu H, Avoce D, Song Z and Zhu XX. N-Isopropylacrylamide copolymers with acrylamide and methacrylamide derivatives of cholic acid: Synthesis and characterization. *Macromolecular Rapid Communications*, 2001; 22:675-680.
207. Hao J, Li H and Zhu XX. Preparation of a comb-shaped cholic acid-containing polymer by atom transfer radical polymerization. *Biomacromolecules*, 2006; 7:995-998.
208. Noll O and Ritter H. Enzymes in polymer chemistry. Part 9. Polymerizable oligoesters from cholic acid via lipase catalyzed condensation reactions. *Macromolecular Rapid Communications*, 1996; 17:553-557.

209. Zuluaga F, Valderruten NE and Wagener KB. The ambient temperature synthesis and characterization of bile acid polymers. *Polymer Bulletin (Berlin)*, 1999; 42:41-46.
210. Vijayalakshmi N and Maitra U. Hydroxyl-terminated dendritic oligomers from bile acids: synthesis and properties. *Journal of Organic Chemistry*, 2006; 71:768-774.
211. Balasubramanian R, Rao P and Maitra U. First bile acid-derived chiral dendritic species with nanometric dimensions. *Chemical Communications (Cambridge)*, 1999; 2353-2354.
212. Balasubramanian R and Maitra U. Design and synthesis of novel chiral dendritic species derived from bile acids. *Journal of Organic Chemistry*, 2001; 66:3035-3040.
213. Gouin S and Zhu XX. Synthesis of 3a- 3b-dimers from selected bile acids. *Steroids*, 1996; 61:664-669.
214. Gouin S, Zhu XX and Lehnert S. New polyanhydrides made from a bile acid dimer and sebacic acid: synthesis, characterization, and degradation. *Macromolecules*, 2000; 33:5379-5383.
215. Gautrot JE and Zhu XX. Main-chain bile acid based degradable elastomers synthesized by entropy-driven ring-opening metathesis polymerization. *Angewandte Chemie, International Edition*, 2006; 45:6872-6874.

PRÉSENTATION DES MANUSCRITS

Chapitre 2. Oxygen inhibition in dental resins

Gauthier, M.A.¹, Stangel, I.², Ellis, T.H.¹, Zhu, X.X.^{1*}
Oxygen inhibition in dental resins. *Journal of Dental Research* 84: 725-729 (2005).

¹: Department of Chemistry, Université de Montréal, POB 6128 Downtown Station, Montreal, Quebec, H3C3J7, Canada

²: BioMat Sciences, 9700 Great Seneca Hwy. #180, Rockville, MD 20850, USA

* Corresponding author: [REDACTED]

Reproduced with permission from the editor

Adapted from original version for continuity in this thesis

2.1 Abstract

Oxygen inhibits free radical polymerizations and yields polymers with uncured surfaces. This is a concern when polymerizing thin layers of resin or in circumstances where conventional means of eliminating inhibition are inappropriate. In this study we test the hypothesis that viscosity, filler content, and polymerization temperature modify oxygen diffusion in the resin or the reactivity of radical species, and affect the degree of conversion near the surface. Confocal Raman microspectroscopy is used to measure monomer conversion from the surface to the bulk of cured resins. Increased viscosity was shown to limit oxygen diffusion and increase conversion near the surface without necessarily modifying the depth of inhibition. The filler material was shown to simultaneously increase oxygen diffusivity and the viscosity of the resin, which have opposite effects on conversion. Polymerizing at a temperature superior to $\sim 110^{\circ}\text{C}$ was shown to eliminate oxygen inhibition.

Keywords: Oxygen inhibition; Confocal Raman spectroscopy; Visible-light cure; Filler content; Viscosity

2.2 Introduction

Commercial dental composites are typically random copolymers of 2,2-bis[4-(2-hydroxy-3-methacryloxypropoxy)phenyl]propane (Bis-GMA) and triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA) filled with various types of inorganic particles. Bis-GMA and TEGDMA are bi-functional methacrylate monomers that harden following a free-radical-induced polymerization reaction. While this type of reaction has several distinct advantages (fast reaction rates, high degrees of monomer conversion, and absence of solvents), it is strongly inhibited by free-radical scavengers such as oxygen [1]. The inhibition resulting from oxygen diffusing from the atmosphere into curing resins is responsible for the inhibited surface layers commonly found on freshly polymerized unfilled resins [2-4]. This is due to the oxidation of radicals into stable species known as peroxides (Reaction 2.1) [5, 6] which have low reactivity towards monomers.



It is hypothesized that intrinsic resin parameters such as viscosity, filler content, and polymerization temperature may modify how oxygen diffuses into the resin and therefore affect oxygen inhibition.

As inhibition is proportional to the quantity of oxygen present in the resin during curing, the degree of conversion can therefore be used to quantify inhibition. In the past, Raman spectroscopy has been successfully used to quantify the conversion of the methacrylate group during polymerization [7-9]. Profiles of conversion versus depth are recorded by confocal Raman micro-spectroscopy which, to our knowledge, is the only non-invasive method that is sufficiently spatially resolved and sensitive to record the profiles shown in this study. We believe the use of this method to be innovative and provide a more complete picture of inhibition

versus other methods [10] due to its ability to quantify conversion from the surface to the bulk rather than measuring the thickness of inhibition optically.

We prepared filled and unfilled model resins to distinguish the individual contributions of viscosity and filler content on oxygen inhibition, as well as the relative importance of these parameters on oxygen diffusion. The effect of curing temperature on oxygen inhibition was investigated for visible-light and microwave curing, the latter being an emerging method for polymerizing dental resins [11-13]. Conventional thermal curing was performed as a control. The impact of these factors on oxygen inhibition will be interpreted through Fickian diffusion of oxygen in the resin.

2.3 Materials and Methods

2.3.1 Materials

Bis-GMA (Polysciences), benzoyl peroxide, camphorquinone and N,N-dimethyl-aminoethyl methacrylate, TEGDMA, and unsilanized silica (Particle sizes ranging between 0.5 and 10 μm , 80% between 1-5 μm) were obtained from Aldrich and used as received.

2.3.2 Temperature

The temperature of a Bis-GMA:TEGDMA (1:1, mol/mol) resin containing 0.3 wt% camphorquinone and 0.7 wt% N,N-dimethyl-aminoethyl methacrylate was monitored during visible-light irradiation (cylindrical mould; $d \times h = 7 \times 7$ mm) for 60 seconds using an Optilux 401 visible-light gun with 400 mW.cm^{-2} received by the sample. Bis-GMA:TEGDMA (1:1, mol/mol) resins containing 0.5 wt% benzoyl peroxide were placed in silicone moulds ($5 \times 5 \times 10$ mm), and their temperature monitored during microwave curing (5 minutes at 450W with the magnetron operating at half duty cycle) and conventional heat curing at 120°C in an air oven.

The temperature of the resins during visible-light and thermal curing ($n=4$) was monitored with a thermocouple inserted directly into the resin. The temperature of the microwave cured resin was monitored by stopping the microwave at set intervals and inserting the thermocouple into the resin. In all cases, the initiator was dissolved in chloroform and added to the monomer resin. The chloroform was removed *in vacuo* and the resin was transferred to the appropriate mould. The upper surface of the mould was left open to the atmosphere to assure an inhibited surface on the resin when polymerized. All polymers for which conversion profiles were measured were prepared in this fashion. Two-way ANOVA (Tukey, $p<0.05$; curing method and time set as independent factors) was performed to establish differences in the temperature profiles for the different curing methods. The maximum temperature values for each curing method were compared by one-way ANOVA (Tukey, $p<0.05$).

2.3.3 Resin viscosity

Bis-GMA:TEGDMA mixtures containing 20, 33, 66 and 80 mol% (of total monomers) Bis-GMA were prepared. Filled Bis-GMA:TEGDMA resins (1:1, mol/mol) containing 10, 20, 30, 40, and 50 wt% (of total mass) silica filler were also prepared. The viscosity of these resins was measured with a TA Instruments AR2000 Rheometer using a 40 mm diameter cone-and-plate geometry (2° cone angle; 55 micron gap, ~ 5 times larger than the greatest filler particle size). The temperature was controlled via an integrated Peltier unit.

2.3.4 Raman spectra

Raman spectra were acquired on a Renishaw Ramascope (System 3000) equipped with a charge-coupled device detector (CCD), a 1800 lines/mm grating and a He-Ne laser at 632.8 nm. The spectrometer was coupled with a DMLM Leica microscope with a motorized stage (precision of $\pm 0.1 \mu\text{m}$) and a 100X metallurgic objective. The Ramascope is put in confocal with 10 μm slits and a 2×575 pixels

CCD area. Depth resolution with this arrangement was found to be 1.16 μm in air by a standard method [14].

2.3.5 Conversion profiles

The degree of conversion was established at different depths by measuring the decrease of the vinyl stretching band (1640 cm^{-1}) relative to its value in the uncured resin. The quadrant stretching vibration of the aromatic ring on Bis-GMA (1609 cm^{-1}) served as an internal standard. This method has been described elsewhere [7]. Conversion profiles were recorded for three samples from each group ($n=3$). For each profile, the mean conversion values at each depth were analyzed by one-way ANOVA (Tukey, $p<0.05$) to determine the depth at which no further evolution of the degree of conversion occurred. This depth is taken as the transition point between inhibited and bulk region (thickness of inhibited layer). Two separate two-way ANOVAs (Tukey, $p<0.05$; curing method, viscosity, or filler content and depth set as independent factors) were then performed to compare the cure profiles in the 0-15 micron (inclusive) and 20-50 micron region. These regions were selected based on the one-way ANOVA which shows the maximum depth of inhibition to be 15 microns.

2.4 Results

2.4.1 Temperature

The temperature was monitored during visible-light, microwave and conventional heat curing (Figure 2.1A). All temperature profiles were found to be statistically different ($p < 0.001$). The temperature of the visible-light cured resin rises rapidly to a maximum of $85 \pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ due to the exotherm of polymerization. Microwave curing causes a rapid heating to a maximum temperature of $100 \pm 30\text{ }^\circ\text{C}$ within 30-40 seconds into the irradiation. The large uncertainty associated with the sampling method is responsible for the larger error as well as the broadening of the maximum.

The increase of temperature leveled off due to the lesser mobility of the molecules once cured [15]. The temperature rose gradually during conventional heating to a maximum of 138 ± 7 °C due to the inefficient thermal contact between the resin and the oven. The maximum temperatures reached by thermal and microwave curing were equivalent ($p \leq 0.05$), but different from that obtained by visible-light curing ($p > 0.05$).

Conversion profiles of the polymers obtained by three curing methods (Figure 2.1B) were all statistically different ($p < 0.001$). The visible-light cured polymer possesses a surface degree of conversion of 25 ± 5 % and a bulk conversion of 90 ± 2 % reached at a depth of 15 microns. Microwave and thermally cured polymers have constant degrees of conversion of 61 ± 5 % and 66 ± 5 % respectively from the surface through to the bulk.

For the uncured resins, viscosity decreased with heating and became the same order of magnitude past 70°C (Figure 2.2). The subsequent increase of viscosity around 110-120°C was due to auto-polymerization. The substantial error observed beyond this temperature is attributed to the differences in the reactivities of the oxidized radicals (oxidized inhibitors, chains in growth, etc.) contributing to polymerization.

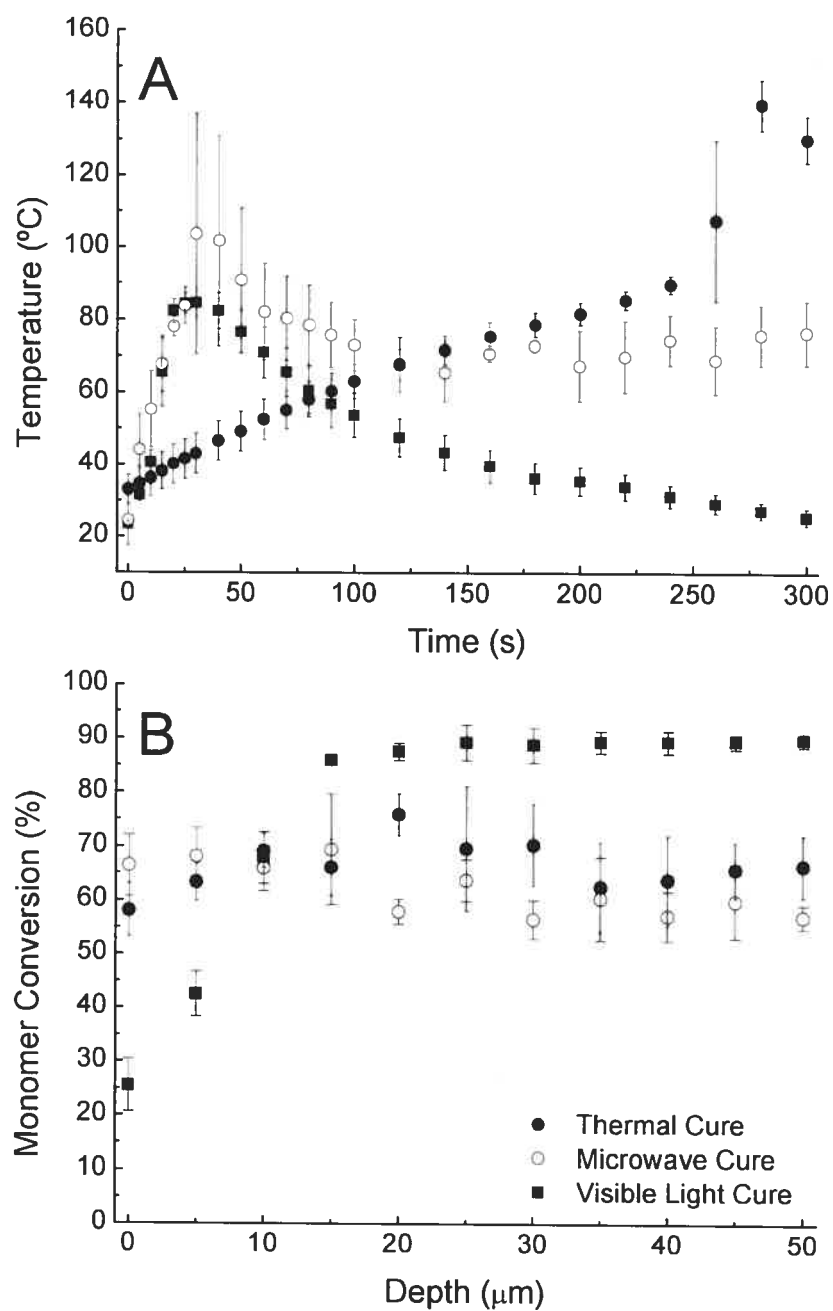


Figure 2.1 A) Temperature measured during microwave (open circles), visible-light (closed squares) and thermal (closed circles) curing (Mean \pm SD; $n=4$ for each method) of an unfilled 50:50 (mol:mol) Bis-GMA:TEGDMA resin B) Degree of conversion as a function of depth for the polymers obtained by the preceding three methods (Mean \pm SD; $n=3$ for each group)

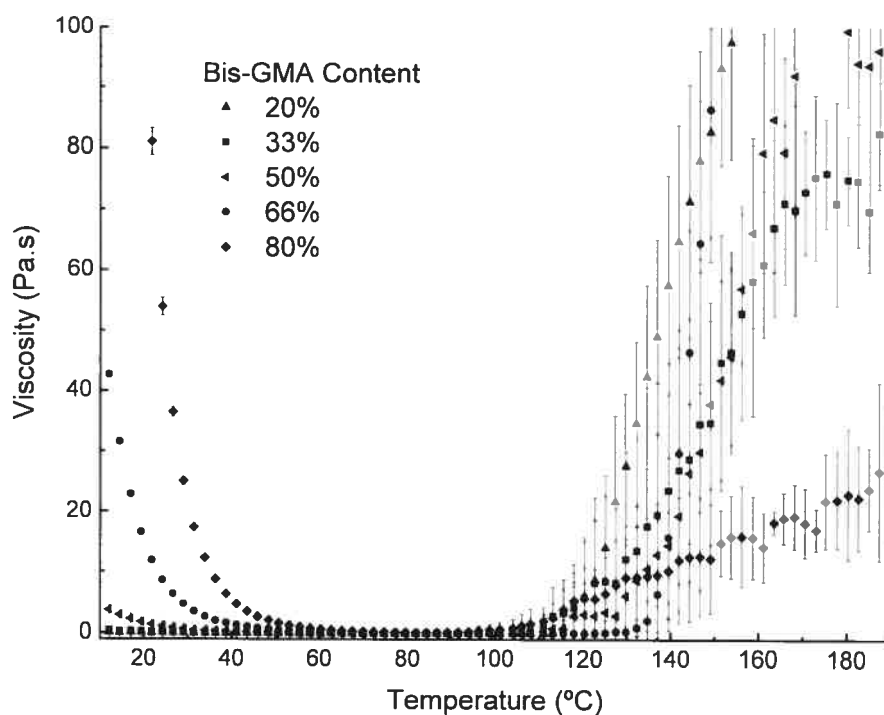


Figure 2.2 Change in viscosity as a function of temperature associated with the re-activation of oxidized radicals for unfilled resins containing 20 to 80 mol% Bis-GMA (Mean \pm SD; $n=3$ for each resin)

2.4.2 Viscosity

The viscosity of the unfilled resins was found to range from 0.04 to 31 Pa.s (Figure 2.3A). For the filled resins, substantial shear-thinning was observed (Figure 2.3B). The maximum viscosity value for each plot was considered as the resin's zero-shear viscosity. The filled resins possess viscosities ranging from 0.8 to 1324 Pa.s.

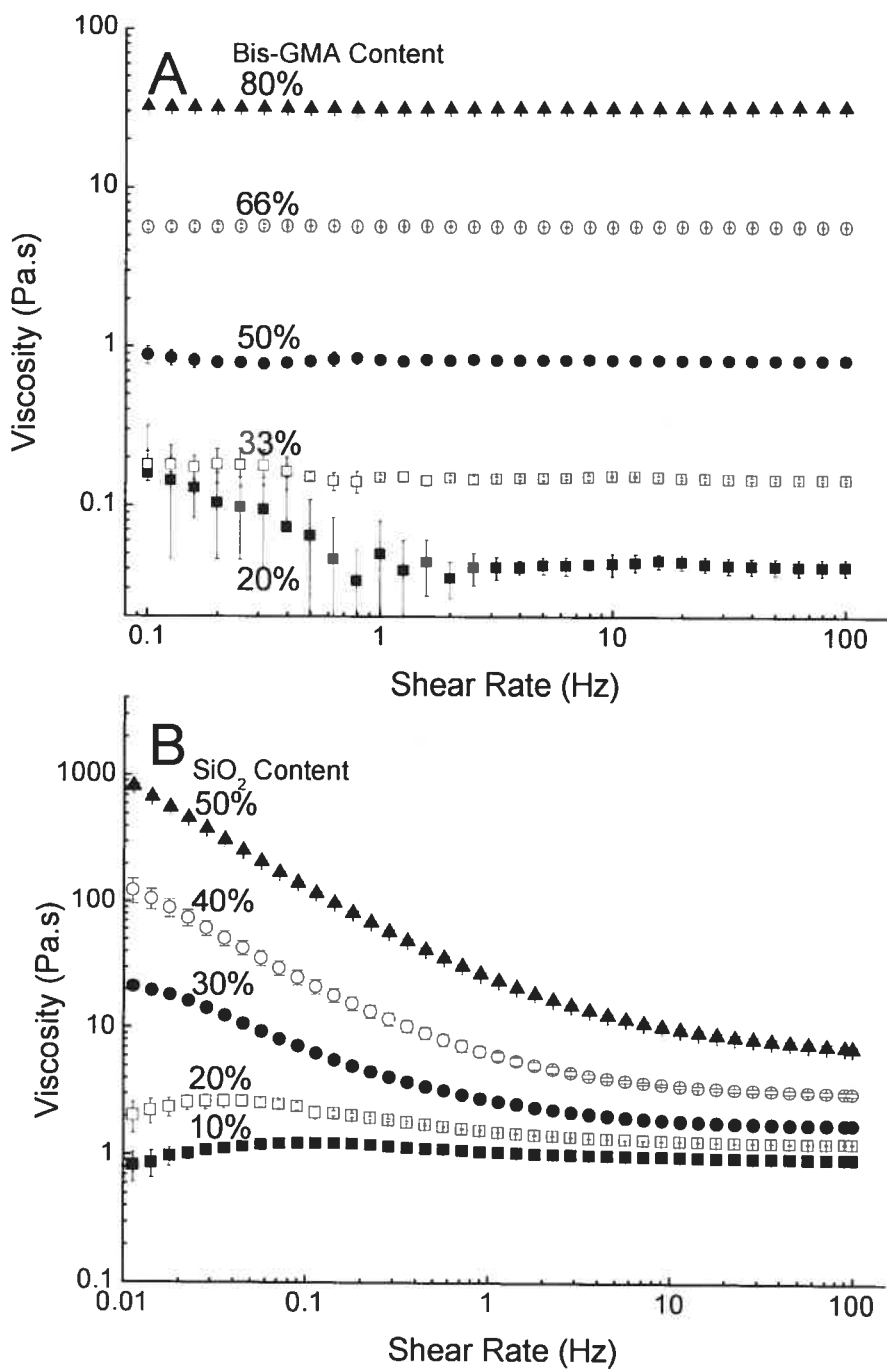


Figure 2.3 Viscosity at 25°C measured as a function of shear rate for A) unfilled resins containing 20 to 80 mol% Bis-GMA and B) filled resins containing 50 mol% Bis-GMA and 10 to 50 wt% SiO₂ (Mean ± SD; n=3 for each resins)

2.4.3 Degree of cure

The transition from inhibited to bulk region was located at a depth of 15 microns for all unfilled polymers, and for those composites containing 30 wt% filler and less. The composites containing 40 and 50 wt% filler reached their bulk regions at depths of 10 and 5 microns, respectively.

Statistical differences ($p \leq 0.05$) in the 0-15 micron region between the unfilled resins containing 20% and 80% Bis-GMA show an increase of conversion with viscosity (Figure 2.4A). A very slight but non-systematic change of bulk conversion with viscosity ($p \leq 0.05$) is observed for these polymers. Over an equivalent range of viscosity, the composites (0-30 wt% filler) show no statistically significant ($p > 0.15$) differences of conversion in the 0-15 or in the 20-50 micron regions (Figure 2.4B). Above 30 wt% filler, statistically significant differences ($p < 0.001$) show an increase of conversion with filler content in the 0-15 micron region, but a decrease of bulk conversion.

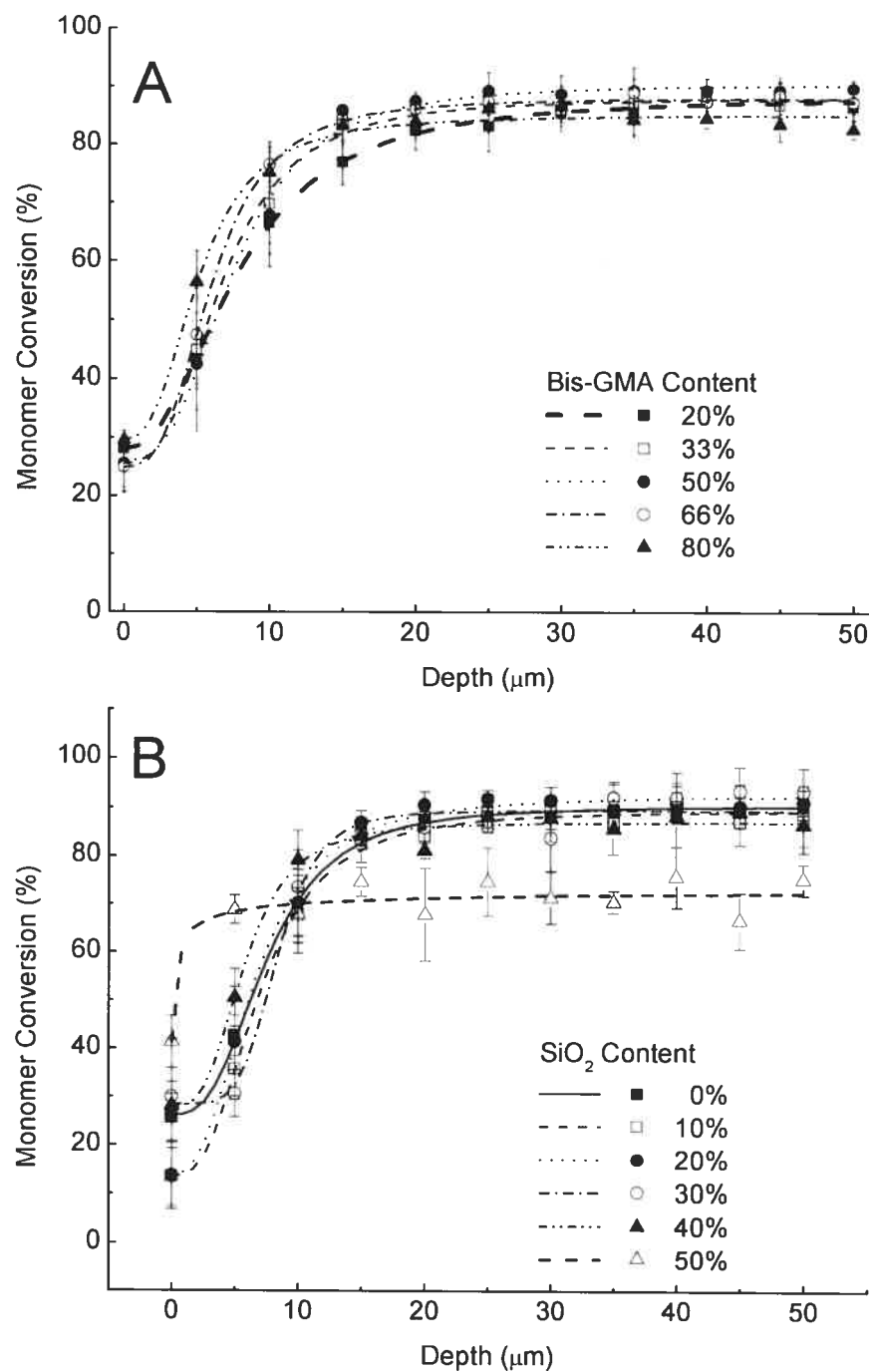


Figure 2.4 Degree of conversion as a function of depth for polymers prepared by photo-polymerizing A) unfilled resins containing 20 to 80 mol% Bis-GMA and B) filled resins containing 50 mol% Bis-GMA and 0 to 50 wt% SiO₂ (Mean \pm SD; n=3 for each group)

2.5 Discussion

2.5.1 Confocal Raman depth profiling

Raman depth profiling is seriously affected by refraction and diffraction within the sample which decreases spatial resolution with depth. Past studies have concluded that the most accurate way of depth-profiling a large sample would be to section the latter vertically and then scan the microscope laterally along the cut [16, 17]. However, at relatively shallow depths (80-90 μm), profiles recorded by depth profiling and sectioning have shown good agreement [18]. We have tested this conclusion for our system and can therefore state that, for these materials, within the depth range of interest, the loss of spatial resolution with depth did not adversely affect the Raman depth profiles of the investigated materials (Supplemental Material – Figure 2.5).

2.5.2 Thermal activation of radicals

The activation of oxidized radicals at high temperatures is well known [5, 6] and has been shown to start for Bis-GMA:TEGDMA resins at 110-120°C by rheology, a substantially more sensitive technique than calorimetry. Of the three polymerization methods investigated in this study, visible-light curing was the only method which was unable to reach the threshold temperature for auto-polymerization (Figure 2.1A). This is due to the fact that visible-light curing doesn't directly heat the sample as is the case for the other methods. The lack of inhibition for resins whose temperatures reaches 110°C strongly suggests that post-curing visible-light cured resins may eliminate surface inhibition. This is an effective means of eliminating oxygen inhibition without modifying the chemical composition of the resin.

2.5.3 Viscosity and inhibition

For a system at rest, dissolved oxygen is in dynamic equilibrium with the atmosphere. If this equilibrium is displaced by consumption of oxygen (polymerization), diffusion from the atmosphere will occur to re-establish the preceding equilibrium. In previous studies, oxygen impermeable barriers (glass slides, Mylar strips, etc.) have been used to block the resin/atmosphere interface, thereby eliminating oxygen inhibition [12, 19]. This indicates that the quantity of dissolved oxygen at equilibrium is insufficient to provoke inhibition, and that the replenishment of oxygen during curing causes inhibition. The increase of conversion with viscosity observed for the unfilled resins (Figure 2.4A) is a consequence of the lesser mobility of molecules within the resin which lowers the rate of oxygen replenishment in accordance with Fickian diffusion.

The bulk degrees of conversion of ~90% for these resins are higher than those typically found for similar unfilled resins (60-85%, [20-22]). This is thought to arise from the use of optimal polymerization conditions (initiator concentration, light intensity, irradiation time, sample size), aging of the polymer [23], as well as a slight systematic error in the method used to measure conversion, which may be as high as 5% when conversion is high.

2.5.4 Filler content and inhibition

Filler material added to the uncured resin complicates the modeling of oxygen diffusion in that several effects are expected. Filler particles may act as obstacles to oxygen diffusion [24], may adsorb oxygen onto its surface, but may also allow the diffusion along its surface, thereby providing new pathways for oxygen diffusion depending on the specific polymer/filler interactions [25]. Furthermore, filler content is known to dramatically affect viscosity (Figure 2.3B).

The lack of statistically significant change of conversion in the inhibited region for the composites containing 30% and less filler, despite an increase of viscosity (Figure 2.3A) which was shown to provoke a change for the unfilled resins,

indicates that a competing phenomenon is acting to reduce conversion in this region. This may be attributed to an increased rate of oxygen diffusion due to the transport along the filler's surface [26]. Increased oxygen solubility of the uncured resin due adsorption of oxygen onto the surface of filler particles may also provoke a decrease of conversion at the composite/atmosphere interface in accordance with Henry's law [27].

The increased conversion and lower depth of inhibition of the composites containing 40 wt% and more filler indicates that past this point the resin/filler interactions which are responsible for the increase in viscosity (and subsequently reduced oxygen transport [28, 29]) become more pronounced than those phenomena which facilitate oxygen transport, and inhibition is reduced.

While filler content was shown to reduce the depth of inhibition, conversion in the inhibited region was not necessarily modified. This is because the thickness of inhibition is simultaneously affected by the increase of conversion near the surface and its decrease in the bulk. Consequently, the accurate characterization of conversion from the surface to the bulk provided by confocal Raman microspectroscopy is useful for characterizing oxygen inhibition and allows for the effects of temperature, viscosity, and the dual (and opposite) effects of filler material to be interpreted in a more profound manner. The insight gained through this study is of significant importance for the preparation of materials with tailored properties in situations where conventional means of oxygen inhibition are inappropriate.

2.6 Acknowledgments

This study was supported by FQRNT of Quebec and NSERC of Canada. M. A. Gauthier acknowledges graduate scholarships awarded by the preceding organizations.

2.7 References

1. Xia WZ and Cook WD. Exotherm control in the thermal polymerization of nona-ethylene glycol dimethacrylate (NEGDM) using a dual radical initiator system. *Polymer*, 2003; 44:79-88.
2. Finger WJ, Lee KS and Podszun W. Monomers with low oxygen inhibition as enamel dentin adhesives. *Dental Materials*, 1996; 12:256-261.
3. Yatabe M, Seki H, Shirasu N and Sone M. Effect of the reducing agent on the oxygen-inhibited layer of the cross-linked reline material. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2001; 28:180-185.
4. Vallittu PK. Unpolymerized surface layer of autopolymerizing polymethyl methacrylate resin. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1999; 26:208-212.
5. Schulze S and Vogel H. Aspects of the safe storage of acrylic monomers-kinetics of the oxygen consumption. *Chemical Engineering & Technology*, 1998; 21:829-837.
6. Andrzejewska E, Linden LA and Rabek JF. The role of oxygen in camphorquinone-initiated photopolymerization. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1998; 199:441-449.
7. Shin WS, Li XF, Schwartz B, Wunder SL and Baran GR. Determination of the degree of cure of dental resins using Raman and FT-Raman spectroscopy. *Dental Materials*, 1993; 9:317-324.
8. Claybourn M, Massey T, Highcock J and Gogna D. Analysis of processes in latex systems by fourier transform Raman spectroscopy. *Journal of Raman Spectroscopy*, 1994; 25:123-129.
9. Pianelli C, Devaux J, Bebelman S and Leloup G. The micro-Raman spectroscopy, a useful tool to determine the degree of conversion of light-activated composite resins. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999; 48:675-681.
10. Ruyter IE and Svendsen SA. Unpolymerized surface layers on sealants. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1981; 39:27-32.
11. Thomas CJ and Webb BC. Microwaving of acrylic resin dentures. *European Journal of Prosthodontics & Restorative Dentistry*, 1995; 3:179-182.

12. Urabe H, Nomura Y, Shirai K, Yoshioka M and Shintani H. Influence of polymerization initiator for base monomer on microwave curing of composite resin inlays. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1999; 26:442-446.
13. Shull PJ, Hurley DH, Spicer JWM and Spicer JB. Spatial and temporal control of the degree of cure in polymer composite structures. *Polymer Engineering and Science*, 2000; 40:1157-1164.
14. Hajatdoost S and Yarwood J. Depth-profiling of poly(methyl methacrylate), poly(vinyl alcohol) laminates by confocal Raman microspectroscopy. *Applied Spectroscopy*, 1996; 50:558-564.
15. De Clerck JP. Microwave polymerization of acrylic resins used in dental prostheses. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 1987; 57:650-658.
16. Everall NJ. Confocal Raman microscopy: Why the depth resolution and spatial accuracy can be much worse than you think. *Applied Spectroscopy*, 2000; 54:1515-1520.
17. Everall NJ. Modeling and measuring the effect of refraction on the depth resolution of confocal Raman microscopy. *Applied Spectroscopy*, 2000; 54:773-782.
18. Reinecke H, Spells SJ, Sacristan J, Yarwood J and Mijangos C. Confocal Raman depth profiling of surface-modified polymer films: Effects of sample refractive index. *Applied Spectroscopy*, 2001; 55:1660-1664.
19. Palin WM, Fleming GJP, Trevor Burke FJ, Marquis PM and Randall RC. Monomer conversion versus flexure strength of a novel dental composite. *Journal of Dentistry*, 2003; 31:341-351.
20. Rueggeberg FA, Ergle JW and Lockwood PE. Effect of photoinitiator level on properties of a light-cured and post-cure heated model resin system. *Dental Materials*, 1997; 13:360-364.
21. Jancar J, Wang W and Dibenedetto AT. On the heterogeneous structure of thermally cured bis-GMA/TEGDMA resins. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2000; 11:675-682.

22. Halvorson RH, Erickson RL and Davidson CL. The effect of filler and silane content on conversion of resin-based composite. *Dental Materials*, 2003; 19:327-333.
23. Lee JK, Choi J-Y, Lim B-S, Lee Y-K and Sakaguchi RL. Change of properties during storage of a UDMA/TEGDMA dental resin. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2004; 68B:216-221.
24. Odrobina E, Feng J, Pham HH and Winnik MA. Effect of soft filler particles on polymer diffusion in poly(butyl methacrylate) latex films. *Macromolecules*, 2001; 34:6039-6051.
25. Lu X, Manners I and Winnik MA. Polymer/silica composite films as luminescent oxygen sensors. *Macromolecules*, 2001; 34:1917-1927.
26. James DR, Liu YS, De Mayo P and Ware WR. Distributions of fluorescence lifetimes: consequences for the photophysics of molecules adsorbed on surfaces. *Chemical Physics Letters*, 1985; 120:460-5.
27. Kamiya Y, Yasotoshi N, Hirose T and Mizoguchi K. Sorption and partial molar volume of gases in poly(dimethyl siloxane). *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 1990; 28:1297-1308.
28. Long D and Lequeux F. Heterogeneous dynamics at the glass transition in van der Waals liquids, in the bulk and in thin films. *European Physical Journal E: Soft Matter*, 2001; 4:371-387.
29. Sereda L, Lopez-Gonzalez MM, Yuan Visconte LL, Nunes RCR, Guimaraes Furtado CR and Riande E. Influence of silica and black rice husk ash fillers on the diffusivity and solubility of gases in silicone rubbers. *Polymer*, 2003; 44:3085-3093.

2.8 Supplemental Material

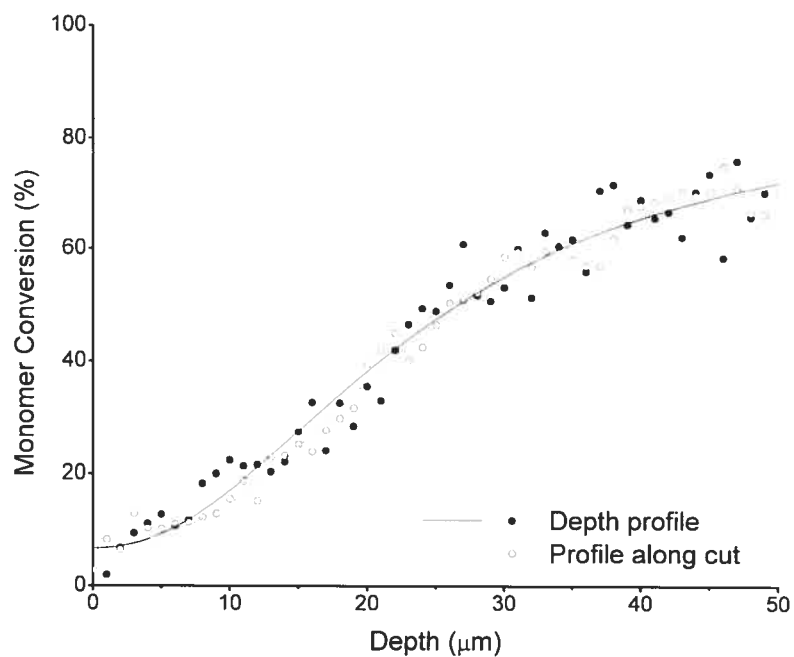


Figure 2.5 Comparison of conversion profiles obtained by depth profiling and by cleaving the sample vertically in liquid nitrogen then slewing the focus of the microscope along the cut

2.9 Annex – Unpublished supplemental information

2.9.1 Tabulated statistical data

Fig. 2.1A – Two-Way ANOVA

Dependant: Temperature (°C)

Factor 1: Time ; Factor 2: Curing method

Curing Method	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
Visible-Light Cure	96	51.08		
Thermal Cure	96		64.25	
Microwave Cure	96			72.76
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.1A – One-Way ANOVA

Dependant: Max temperature

Factor: Curing method

Curing Method	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
Visible-light-Cure	4	85.22	
Microwave Cure	4		130.50
Thermal Cure	4		141.97
Sig.		1.000	.304

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.1B – One-Way ANOVA

Visible-light cured samples

Dependant: Degree of Conversion

Factor: Depth (μm)

Depth (μ)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	3	25.50			
5	3		42.46		
10	3			67.72	
15	3				85.85
20	3				87.45
30	3				88.63
25	3				89.13
40	3				89.18
35	3				89.21
45	3				89.26
50	3				89.63
Sig.		1.000	1.000	1.000	.893

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.1B – One-Way ANOVA

Thermally cured samples

Dependant: Degree of Conversion

Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05
		1
0	3	58.02
35	3	62.42
5	3	63.20
40	3	63.69
45	3	65.61
15	3	65.94
50	3	66.28
10	3	69.06
25	3	69.51
30	3	70.18
20	3	75.78
Sig.		.087

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.1B – One-Way ANOVA
Microwave cured samples
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

VAR00009	N	Subset for alpha = .05
		1
30	3	56.39
50	3	56.88
40	3	57.03
20	3	57.78
45	3	59.79
35	3	60.22
25	3	63.56
10	3	65.75
0	3	66.32
5	3	67.97
15	3	69.30
Sig.		.215

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.1B – Two-Way ANOVA
Dependant: Degree of Conversion
Factor 1: Depth (μm); Factor 2: Curing
method

Curing Method	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
Microwave Cure	33	61.91		
Thermal Cure	33		66.34	
Visible- light Cure	33			76.73
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4A – One-Way ANOVA
20 mol% BisGMA
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	3	28.08			
5	3		43.59		
10	3			66.39	
15	3			76.86	76.86
20	3				82.36
25	3				83.05
30	3				85.29
35	3				85.47
50	3				86.43
45	3				87.64
40	3				88.82
Sig.		1.000	1.000	.166	.068

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4A – One-Way ANOVA
33 mol% BisGMA
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	3	25.20			
5	3		44.93		
10	3			69.69	
15	3				84.24
30	3				85.90
20	3				86.23
45	3				86.77
25	3				86.97
50	3				87.03
35	3				87.14
40	3				87.68
Sig.		1.000	1.000	1.000	.998

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4A – One-Way ANOVA
50 mol% BisGMA
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	3	25.50			
5	3		42.46		
10	3			67.72	
15	3				85.85
20	3				87.45
30	3				88.63
25	3				89.13
40	3				89.18
35	3				89.21
45	3				89.26
50	3				89.63
Sig.		1.000	1.000	1.000	.893

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4A – One-Way ANOVA
66 mol% BisGMA
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	3	24.89			
5	3		47.43		
10	3			76.47	
15	3			83.44	83.44
20	3			86.07	86.07
50	3			86.63	86.63
30	3			86.65	86.65
40	3			87.19	87.19
25	3			87.33	87.33
45	3				88.34
35	3				88.90
Sig.		1.000	1.000	.065	.802

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4A – One-Way ANOVA
80 mol% BisGMA
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	3	29.56			
5	3		56.37		
10	3			75.11	
15	3				83.21
45	3				83.49
20	3				83.87
50	3				84.17
35	3				84.22
40	3				84.34
25	3				86.06
30	3				86.55
Sig.		1.000	1.000	1.000	.918

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4A – Two-Way ANOVA
0-15 μ m region

Dependant: Degree of Conversion

Factor 1: Depth (μ m) ; Factor 2: BisGMA Content (mol %)

BisGMA Content	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
20%	12	53.73	
50%	12	55.38	55.38
33%	12	56.01	56.01
66%	12	58.06	58.06
80%	12		61.06
Sig.		.314	.100

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Depth (μ m)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
.00	17	26.90			
5.00	17		47.31		
10.00	17			71.04	
15.00	17				82.40
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4A – Two-Way ANOVA
20-50 μ m region

Dependant: Degree of Conversion

Factor 1: Depth (μ m) ; Factor 2: BisGMA Content (mol %)

BisGMA content	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
80%	21	84.67		
20%	21	85.58	85.58	
33%	21	86.82	86.82	86.82
66%	21		87.30	87.30
50%	21			88.93
Sig.		.068	.217	.077

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Depth (μ m)	N	Subset for alpha = .05
		1
20	17	84.95
25	17	86.28
30	17	86.52
50	17	86.60
35	17	86.74
45	17	86.92
40	17	87.34
Sig.		.163

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4B – One-Way ANOVA
0 wt% Filler
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	3	25.50			
5	3		42.46		
10	3			67.72	
15	3				85.85
20	3				87.45
30	3				88.63
25	3				89.13
40	3				89.18
35	3				89.21
45	3				89.26
50	3				89.63
Sig.		1.000	1.000	1.000	.893

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4B – One-Way ANOVA
10 wt% Filler
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	3	13.19			
5	3		35.55		
10	3			67.49	
15	3				83.04
20	3				83.96
35	3				86.61
45	3				86.95
50	3				87.83
25	3				88.74
30	3				89.90
40	3				90.83
Sig.		1.000	1.000	1.000	.546

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4B – One-Way ANOVA
20 wt% Filler
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	3	13.55			
5	3		41.25		
10	3			70.14	
15	3				86.71
45	3				90.13
20	3				90.33
40	3				90.81
50	3				90.98
30	3				91.33
25	3				91.59
35	3				91.92
Sig.		1.000	1.000	1.000	.974

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4B – One-Way ANOVA
30 wt% Filler
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
0	3	29.80		
5	3	30.44		
10	3		73.35	
30	3		83.59	83.59
15	3		84.28	84.28
20	3		85.78	85.78
25	3		85.94	85.94
35	3			91.81
40	3			91.94
50	3			93.12
45	3			93.23
Sig.		1.000	.215	.554

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4B – One-Way ANOVA
40 wt% Filler
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
0	3	27.50		
5	3		50.32	
10	3			79.05
20	3			80.98
15	3			83.99
35	3			85.42
50	3			86.33
30	3			87.54
25	3			87.92
40	3			88.00
45	3			88.88
Sig.		1.000	1.000	.536

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig 2.4B – One-Way ANOVA
50 wt% Filler
Dependant: Degree of Conversion
Factor: Depth (μm)

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
0	3	41.12	
45	3		66.52
10	3		67.67
20	3		67.72
5	3		68.72
35	3		70.36
30	3		71.18
15	3		74.48
25	3		74.51
50	3		75.08
40	3		75.58
Sig.		1.000	.713

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4B – Two-Way ANOVA
0-15 μm region
Dependant: Degree of Conversion
Factor 1: Depth (μm) ; Factor 2: Filler Content (wt %)

SiO ₂ Content	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
10%	12	49.82		
20%	12	52.91	52.91	
30%	12	54.47	54.47	
0%	12	55.38	55.38	
40%	12		60.22	60.22
50%	12			63.00
Sig.		.248	.057	.876

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Depth (μm)	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
0	18	25.11			
5	18		44.79		
10	18			70.90	
15	18				83.06
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Fig. 2.4B – Two-Way ANOVA
 20-50 μ m region
 Dependant: Degree of Conversion
 Factor 1: Depth (μ m) ; Factor 2: Filler Content (wt %)

SiO ₂ Content	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
50%	21	71.56		
40%	21		86.44	
10%	21		87.83	87.83
0%	21		88.93	88.93
30%	21		89.34	89.34
20%	21			91.02
Sig.		1.000	.239	.156

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Depth (μ m)	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
20	18	82.70	
30	18	85.36	85.36
45	18	85.83	85.83
35	18	85.89	85.89
25	18	86.31	86.31
50	18		87.16
40	18		87.72
Sig.		.154	.635

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Chapitre 3. A new method for quantifying the intensity of the C=C band of dimethacrylate dental monomers in their FTIR and Raman spectra

Gauthier, M.A.¹, Stangel, I.², Ellis, T.H.¹, Zhu, X.X.^{1*} A new method for quantifying the intensity of the C=C band of dimethacrylate dental monomers in their FTIR and Raman spectra. *Biomaterials* 26: 6440-6448 (2005)

¹: Department of Chemistry, Université de Montréal, POB 6128 Downtown Station, Montreal, Quebec, H3C3J7, Canada

²: BioMat Sciences, 9700 Great Seneca Hwy. #180, Rockville, MD 20850, USA

* Corresponding author: [REDACTED]

Reproduced with permission from Elsevier

Adapted from the original version for continuity in this thesis

3.1 Abstract

The degree of conversion of methacrylate dental resins is typically determined by spectroscopically measuring the decrease of the vinyl (C=C) stretching band at 1640 cm^{-1} , ratioed before and after polymerization to an internal standard (aromatic ring quadrant stretching vibration (Ph)) at around 1609 cm^{-1} . While standard methods exist for measuring the intensity of the C=C and Ph peaks from the FTIR or Raman spectrum, these methods either fail under certain circumstances, or lack a physical basis, being purely based on spectral features. In this study, we present a rigorous method (named rotational isomerism method) for determining the intensity of the vinyl and aromatic bands from the FTIR and Raman spectra of dental monomer mixtures, and compare it to a standard baseline method and a standard curve fitting method. Model triethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA)/2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol-A) and TEGDMA/2,2-bis(4-(2-hydroxy-3-methacryloxypropoxy)phenyl)propane (Bis-GMA) mixtures with a series of known C=C/Ph molar ratios were prepared in order to simulate the effect of curing. The

accuracy of the new method for measuring the degree of conversion was found to be as good as the commonly used standard baseline method. The standard curve fitting method was shown to be inappropriate for measuring C=C/Ph ratios by FTIR spectroscopy due to its inability to realistically simulate the features of the spectra. The insight gained through the use of this new method may be useful for the characterization of other methacrylate biomaterials.

Keywords: Dental restorative material; FTIR; Bis-phenol A derivative; Crosslinking; Raman

3.2 Introduction

Fourier transform infrared (FTIR) and Raman spectroscopy are extensively used for characterizing the degree of conversion (DC) of polymerizable dental materials [1-6]. An accurate measure of the degree of conversion is essential given the known relationship between DC and mechanical properties [7], as well as the potential for leaching uncured monomers from biomaterials when conversion is incomplete [5]. For typical dental materials, the DC is determined by measuring the decrease of the vinyl (C=C) stretching band at around 1635 cm^{-1} , ratioed before and after polymerization to an internal standard (aromatic ring quadrant stretching vibration (Ph)) at around 1609 cm^{-1} . However, in order for this method to be viable, there must exist a direct and linear proportionality between the spectroscopically measured C=C/Ph intensity ratio and the actual number of C=C versus Ph groups in the material (C=C/Ph molar ratio).

The difficulty in spectroscopically measuring the C=C/Ph intensity ratio lies in determining the individual intensities of the vinyl and aromatic peaks due to their strong overlap in their FTIR and Raman spectra. In the past, standard baseline methods [8] have been put forth to measure the C=C/Ph intensity ratio by drawing linear baselines from points taken in the depressions adjacent to peaks. For these methods, the position of the baselines is dictated by spectral features alone, and does

not provide a physical explanation for its success in measuring the DC by FTIR and Raman spectroscopy. As such, these methods may be limited to well-characterized systems with reference peaks very close to the vinyl stretch.

More recently, a curve fitting method [9] has been successfully used to measure the C=C/Ph intensity ratio from the Raman spectra of model uncured and unfilled resins and has the advantage of mathematically reproducing the spectra from a realistic prediction of the number of peaks in this region. This method was shown to yield C=C/Ph intensity ratios which were directly proportional to the actual C=C/Ph molar ratios of these resins. However, the applicability of this curve fitting method to the FTIR spectra is complicated by the apparent asymmetry of the vinyl peak which indicates the presence of a thusfar neglected peak. This asymmetry arises from the rotational isomerism of the methacrylate group which splits the vinyl peak into two components: one for the s-cis, and one for the s-trans conformer (caption in Figure 3.1C) [10-13].

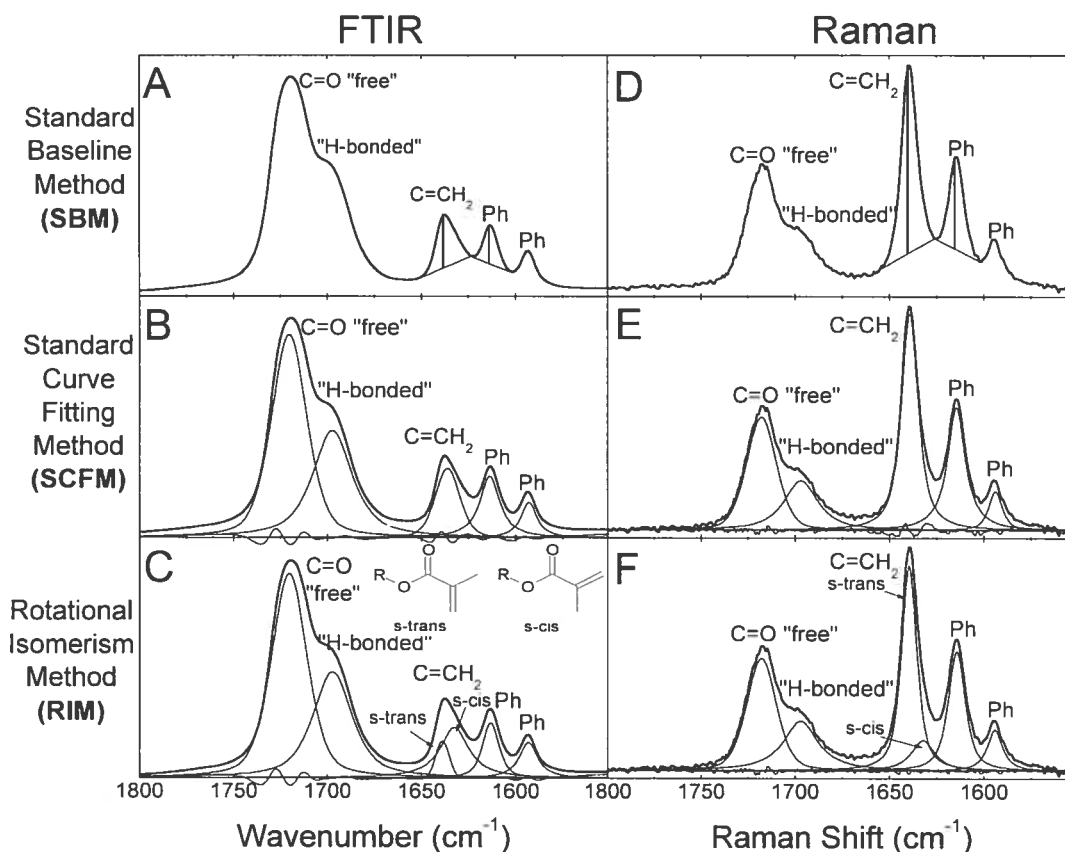


Figure 3.1 Examples of the standard baseline (SBM), standard curve fitting (SCFM), and rotational isomerism (RIM) methods for measuring the C=C/Ph intensity ratio from the FTIR and Raman spectra of a 2:1 (mol/mol) TEGDMA:Bisphenol-A mixture

In this study we present a rigorous curve fitting method (named rotational isomerism method (RIM)) for measuring C=C/Ph intensity ratios from the FTIR and Raman spectra of monomer mixtures used to simulate the effect of curing, the hypothesis being that the rotational isomerism of the methacrylate group splits the vinyl peak into two components, and that this can be taken into consideration by curve fitting. While the standard methods for measuring the degree of conversion are used extensively, these methods either fail under certain circumstances, or are purely based on specific spectral features which limit their applicability to a small number of well-characterized materials. The insight gained through the use of the method

presented herein explains the failure and/or success of these methods, and, as it is based on a fundamental understanding of the vibrational spectra of these materials, can be generalized for a broad range of other biomaterials (not only dental materials) for which an accurate measure of the degree of monomer conversion is important.

To verify the validity of the RIM for quantifying the DC, the effect of curing is simulated by preparing a series of triethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA)/2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol-A) and TEGDMA/2,2-bis(4-(2-hydroxy-3-methacryloxypropoxy)phenyl)propane (Bis-GMA) mixtures with known C=C/Ph molar ratios, and the proportionality between the spectroscopically measured C=C/Ph intensity ratio and actual C=C/Ph molar ratio is investigated (calibration plot). Bis-GMA:TEGDMA mixtures were selected for this study given their common occurrence in dental resins. Bisphenol-A was chosen given that its structure resembles that of Bis-GMA but without any methacrylate groups. This will allow mixtures with low C=C/Ph molar ratios to be prepared in order to simulate high DCs. The accuracy of this novel method for measuring the DC is compared to the standard baseline and curve fitting methods.

3.3 Materials and Methods

3.3.1 Materials

TEGDMA (Aldrich, WI), Bisphenol-A (Aldrich, WI) and Bis-GMA (Polysciences, WA) were used as received without further purification. Knowing the number of aromatic rings and vinyl groups on each of these molecules, as well as their respective molecular weights, mixtures with known C=C/Ph molar ratios were prepared by mixing appropriate amounts of TEGDMA and either Bisphenol-A or Bis-GMA together. Mixtures with C=C/Ph molar ratios extending from 0.2:1 to 10:1 for mixtures of TEGDMA and Bisphenol-A, and from 1:1 to 10:1 for mixtures of TEGDMA and Bis-GMA were therefore prepared by vigorously mixing an appropriate amount of each component together until the mixture appeared homogeneous, then stored at 4 °C in the dark until used.

3.3.2 Raman Spectroscopy

Raman spectra were acquired on a Renishaw Ramascope (System 3000) equipped with a He-Ne laser operating at 633 nm. Spectra were recorded as the sum of 50, 10 second accumulations.

3.3.3 FTIR Spectroscopy

FTIR spectra were acquired on a Digilab FTS 6000 FTIR spectrometer by transmission through NaCl tablets as the sum of 128 accumulations with 2 cm^{-1} resolution. At low C=C/Ph ratios (i.e. very little TEGDMA versus Bisphenol-A), a white paste is obtained rather than a homogenous liquid (Bisphenol-A is a white solid). In this case, the paste was dissolved in a minimal amount of chloroform, cast onto NaCl tablets, and the chloroform evaporated prior to analysis.

3.3.4 Spectral Analysis

Standard Baseline Method (SBM)

The baseline method investigated in this study consisted in drawing individual linear baselines for each peak from points taken in the depressions adjacent to the peaks (Figures 3.1A and 3.1D). The intensity of each peak is given by the height of the peak at its maximum measured relative to its baseline. Other baseline methods exist for measuring the DC, including a common method for which a linear baseline is drawn from the troughs appearing around 1660 and 1600 cm^{-1} (thereby encompassing both the vinyl and aromatic peaks). Ideally, the baseline for this alternative method is flat, but in fact it is sloped due to the influence of each neighbor on the other (or potentially to a masked peak as suggested in this study). The baseline method selected for this study was chosen versus the other common method described above based on the fact that results are expected to be similar for the two methods, the selected method yields accurate values of DC (as seen in later sections), and the

baselines form a shape which can easily be associated with a masked peak whose presence is the main interest of this study. The height (i.e. absorbance) of the peaks relative to their baselines was chosen as quantification parameter rather than the area of the peaks due to the fact that Rueggeberg et al. [8] has shown these parameters to yield equivalent results.

Standard Curve Fitting Method (SCFM)

Curve fitting was performed using Grams/32 Spectral Notebase software package from Galactic Industries Corporation. The peaks are fitted as mixed Gaussian and Lorentzian functions. The height, width, and shape (% Lorentzian) of all the peaks are optimized by the software unless otherwise stated. The spectra in the 1500-1800 cm^{-1} region were fitted with one peak for the vinyl ($\sim 1635 \text{ cm}^{-1}$), two for the aromatic ring (~ 1609 and $\sim 1595 \text{ cm}^{-1}$), and either one or two for the carbonyl depending on the degree of hydrogen bonding in the system (~ 1720 and $\sim 1700 \text{ cm}^{-1}$) (Figures 3.1B and 3.1E). The intensity of each peak is given by the area obtained by the curve fitting software.

Rotational Isomerism Method (RIM)

The spectra were fitted in the same way as the SCFM except that the vinyl stretching peak is now fitted as two peaks: one for the s-cis, and one for the s-trans rotational isomer (Figures 3.1C and 3.1F). The position of the s-cis and s-trans peaks were fixed with values obtained by curve fitting pure Bis-GMA to avoid coupling of the two peaks by the curve fitting software (i.e. the slight shift in one peak being compensated by a shift of the other). These values are 1633.1/1632.5 cm^{-1} (s-cis) and 1637.9/1638.5 cm^{-1} (s-trans) for the Raman/FTIR spectra, respectively. As for the previous method, the intensity of each peak is given by the area obtained by the curve fitting software.

3.4 Results

3.4.1 Calibration Plots

The DC is typically measured from the C=C/Ph intensity ratio before and after polymerization through the following equation:

$$DC=100 \times \left[1 - \frac{(C=C/Ph)_{Cured}}{(C=C/Ph)_{Uncured}} \right] \quad \text{Equation 3.1}$$

The spectroscopically measured C=C/Ph intensity ratios versus actual C=C/Ph molar ratios (calibration plots) for the SBM, SCFM and RIM are shown in Figures 3.2 and 3.3. If the spectroscopically measured C=C/Ph intensity ratio is not directly proportional to the C=C/Ph molar ratio (i.e. if the calibration plot does not pass through zero), the DC measured by this equation will have a systematic error on it (unless one uses the calibration plot to correct for the lack of direct proportionality). For this purpose, the normalized ordinate at the origin ($|A/B|$) of the calibration plots will be used to evaluate the relative accuracy of the methods in measuring the DC (i.e. the closer this value is to zero, the more directly proportional are these quantities, and more accurate will be the DC measured in this way). Furthermore, the greater the slope (B) of the calibration curve, the more sensitive is the method for measuring changes in the spectra during polymerization. All linear regression parameters for these calibration plots are listed in Table 3.1.

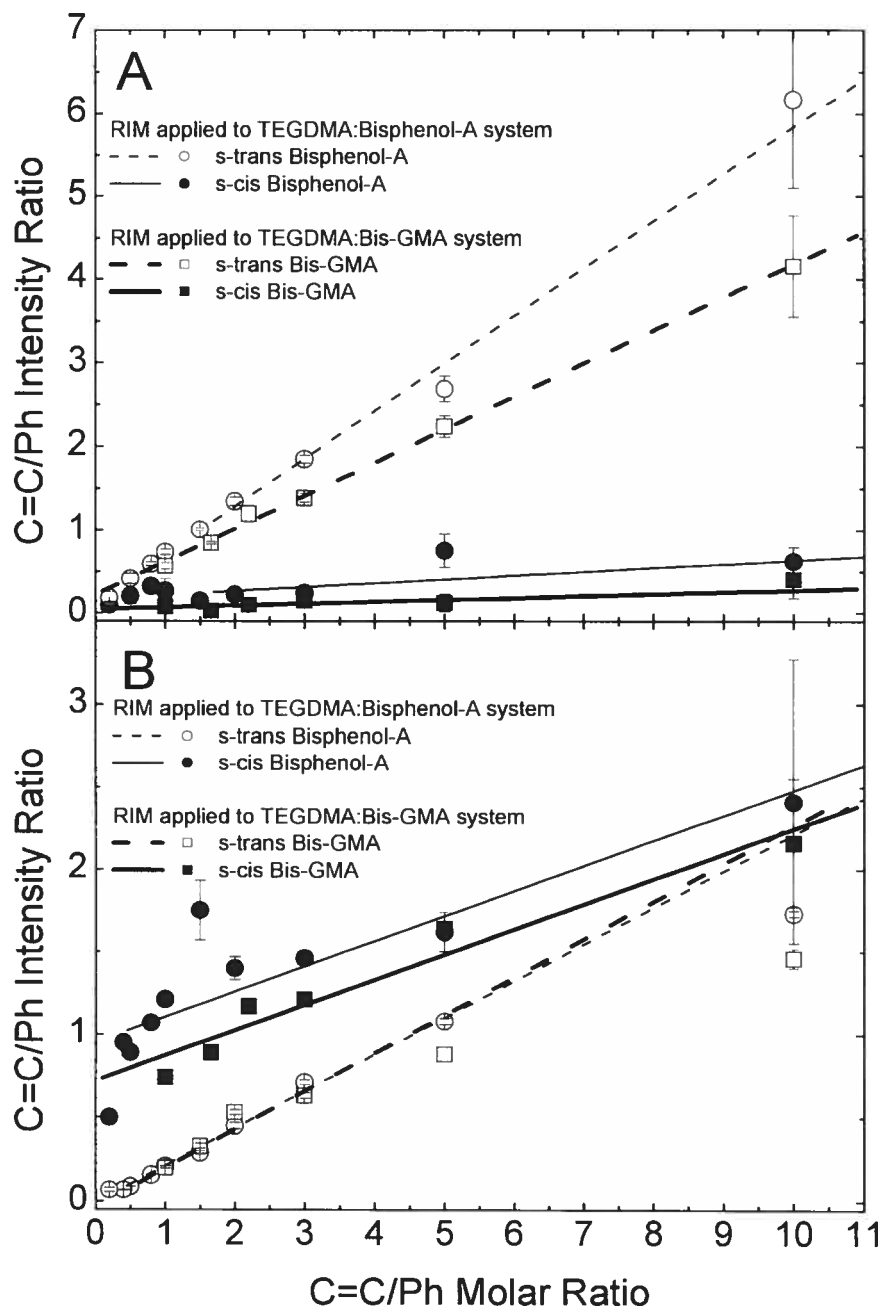


Figure 3.2 Calibration curves obtained by Raman (A) and FTIR (B) spectroscopy using the rotational isomerism method (RIM) (either the vinyl s-trans or s-cis peak was used for quantification)

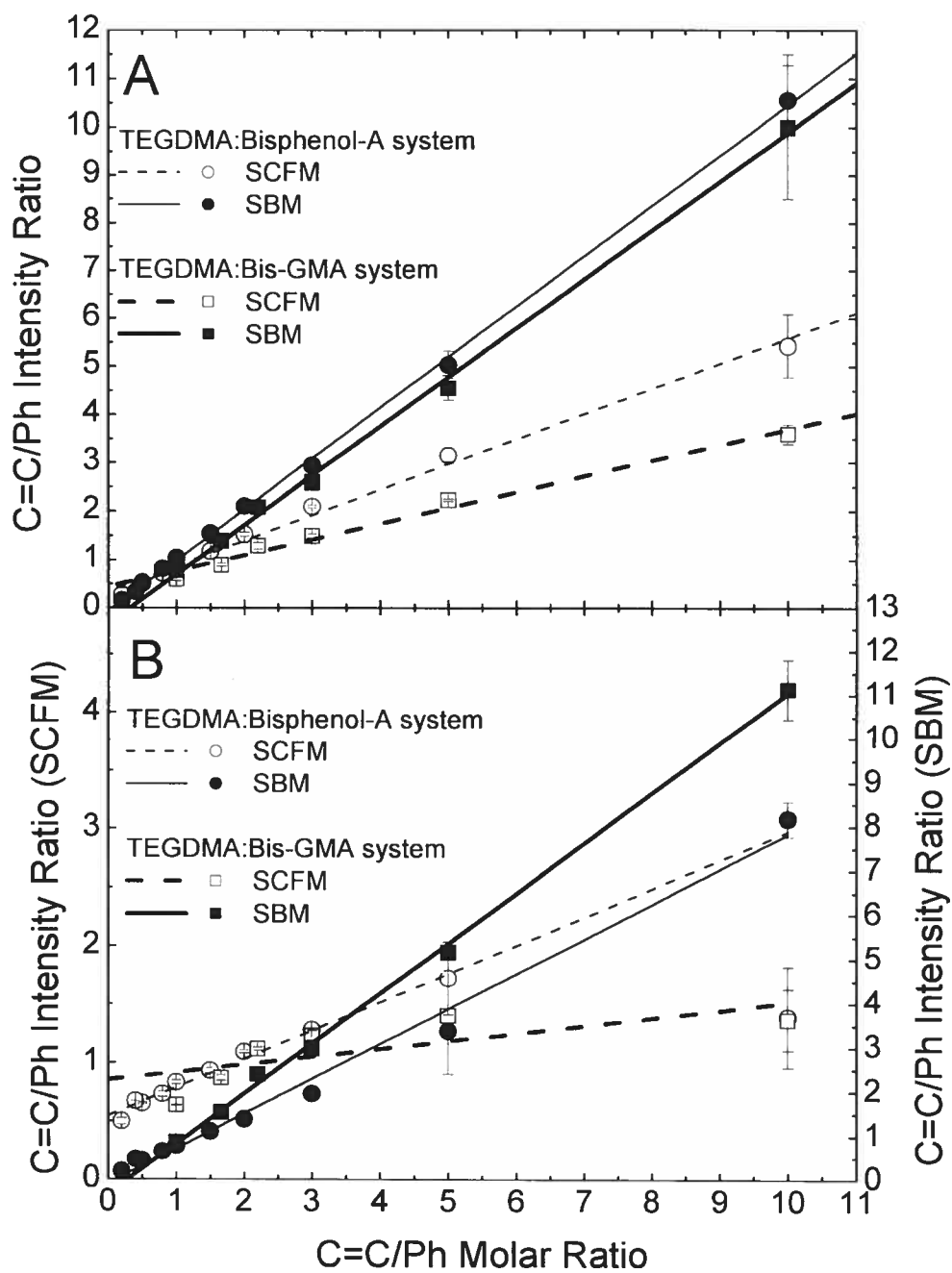


Figure 3.3 Calibration curves obtained by Raman (A) and FTIR (B) spectroscopy using the standard baseline (SBM) and standard curve fitting (SCFM) methods

Table 3.1 Linear fit parameters of the calibration plots displayed in Figures 3.3 and 3.4. (A: ordinate at the origin; B: slope; |A/B|: normalized ordinate at the origin; R²: goodness of fit parameter)

Method ¹		Peak Widths	A	B	A/B	R ²
TEGDMA:Bisphenol-A Resins						
RIM (s-trans)	Raman	Free	0.08 ±0.07	0.59 ±0.02	0.1 ±0.1	0.994
RIM (s-cis)	Raman	Free	0.17 ±0.06	0.06 ±0.02	3 ±1	0.623
SCFM	Raman	Free	0.35 ±0.07	0.52 ±0.02	0.7±0.1	0.996
SBM	Raman	Free	-0.06 ±0.04	1.05 ±0.01	0.06 ±0.04	0.999
RIM (s-trans) ²	FTIR	Free	-0.0269 ±0.0008	0.234 ±0.001	0.115 ±0.003	0.999
RIM (s-cis)	FTIR	Free	0.9 ±0.1	0.15 ±0.03	6 ±1	0.869
SCFM ²	FTIR	Free	0.54 ±0.02	0.24 ±0.01	2.2 ±0.1	0.992
SBM	FTIR	Free	-0.1 ±0.1	0.79 ±0.03	0.1 ±0.1	0.994
RIM (s-trans) ²	FTIR	Fixed ³	-0.0099 ±0.0005	0.2238 ±0.0007	0.044 ±0.002	0.998
RIM (s-cis)	FTIR	Fixed ³	0.68 ±0.08	0.37 ±0.02	1.8 ±0.2	0.988
SCFM ²	FTIR	Fixed ³	0.287 ±0.003	0.502 ±0.006	0.572 ±0.009	0.975
TEGDMA:BisGMA Resins						
RIM (s-trans)	Raman	Free	0.22 ±0.04	0.395 ±0.009	0.5 ±0.1	0.998
RIM (s-cis)	Raman	Free	0.00 ±0.03	0.038 ±0.007	0.0 ±0.8	0.890
SCFM	Raman	Free	0.4 ±0.1	0.32 ±0.02	1.2 ±0.3	0.992
SBM	Raman	Free	-0.3 ±0.1	1.02 ±0.02	0.3 ±0.1	0.999
RIM (s-trans)	FTIR	Free	-0.0270 ±0.0008	0.234 ±0.001	0.115 ±0.003	0.999
RIM (s-cis)	FTIR	Free	0.7 ±0.1	0.22 ±0.02	3.2 ±0.5	0.966
SCFM	FTIR	Free	0.8 ±0.1	0.07 ±0.03	11 ±5	0.739
SBM	FTIR	Free	-0.3 ±0.1	1.13 ±0.02	0.26 ±0.09	0.998

¹: RIM: Rotational Isomerism Method; SCFM: Standard Curve Fitting Method; SBM: Standard Baseline Method.

²: Data point at a C=C/Ph molar ratio of 10:1 was omitted from curve fitting.

³: The width of the vinyl peak (SCFM) was fixed to 15.2 cm⁻¹, the vinyl s-trans to 8.17 cm⁻¹, and the vinyl s-cis to 16.2 cm⁻¹.

The representative curve fit obtained by the RIM indicates that the intensity of the vinyl *s*-cis and *s*-trans peaks are somewhat similar to each other in the FTIR spectra (Figure 3.1C), while the *s*-cis peak is much smaller in the Raman spectra (Figure 3.1F). The asymmetry this causes in the shape of the peak is clearly visible in the FTIR spectrum of TEGDMA which lacks the adjacent aromatic ring vibrations (Figure 3.4). For both FTIR and Raman spectroscopies, the RIM accurately reproduces all the features of the experimental spectra, including the asymmetry of the vinyl peak in the FTIR spectrum. This is not the case for the SCFM for which the asymmetry of the vinyl peak cannot be realistically fitted by a single peak in the FTIR spectrum (Figure 3.1B). For the standard baseline method, one notices that the baselines form an angle relative to each other, like two sides of a triangle (Figure 3.1A and 3.1D). Given that in transmission FTIR spectroscopy the baseline is expected to be flat and devoid of artifacts, the shape of these baselines lends credence to the presence of a thusfar neglected peak in this region.

The calibration curves obtained by FTIR and Raman spectroscopy using the vinyl *s*-trans peak (RIM) (Figures 3.2A and 3.2B) have excellent linear dependence and low $|A/B|$ values (Table 3.1). Using the *s*-trans peak, the RIM can therefore be used to accurately measure the DC by FTIR and Raman spectroscopy. However, at a C=C/Ph molar ratio of 10:1, the C=C/Ph intensity ratios obtained from the FTIR spectra deviate slightly from the expected linear dependence as determined by the greater R^2 value (0.999 versus 0.990) obtained by omitting this point. This indicates that quantification may not be appropriate past C=C/Ph molar ratios exceeding 5:1. Using the vinyl *s*-cis peak (RIM) (Figures 3.2A and 3.2B), the calibration curves have poor linear dependence and large $|A/B|$ values (Table 3.1), indicating that this peak is unsuitable for quantification, whether by FTIR or Raman spectroscopy.

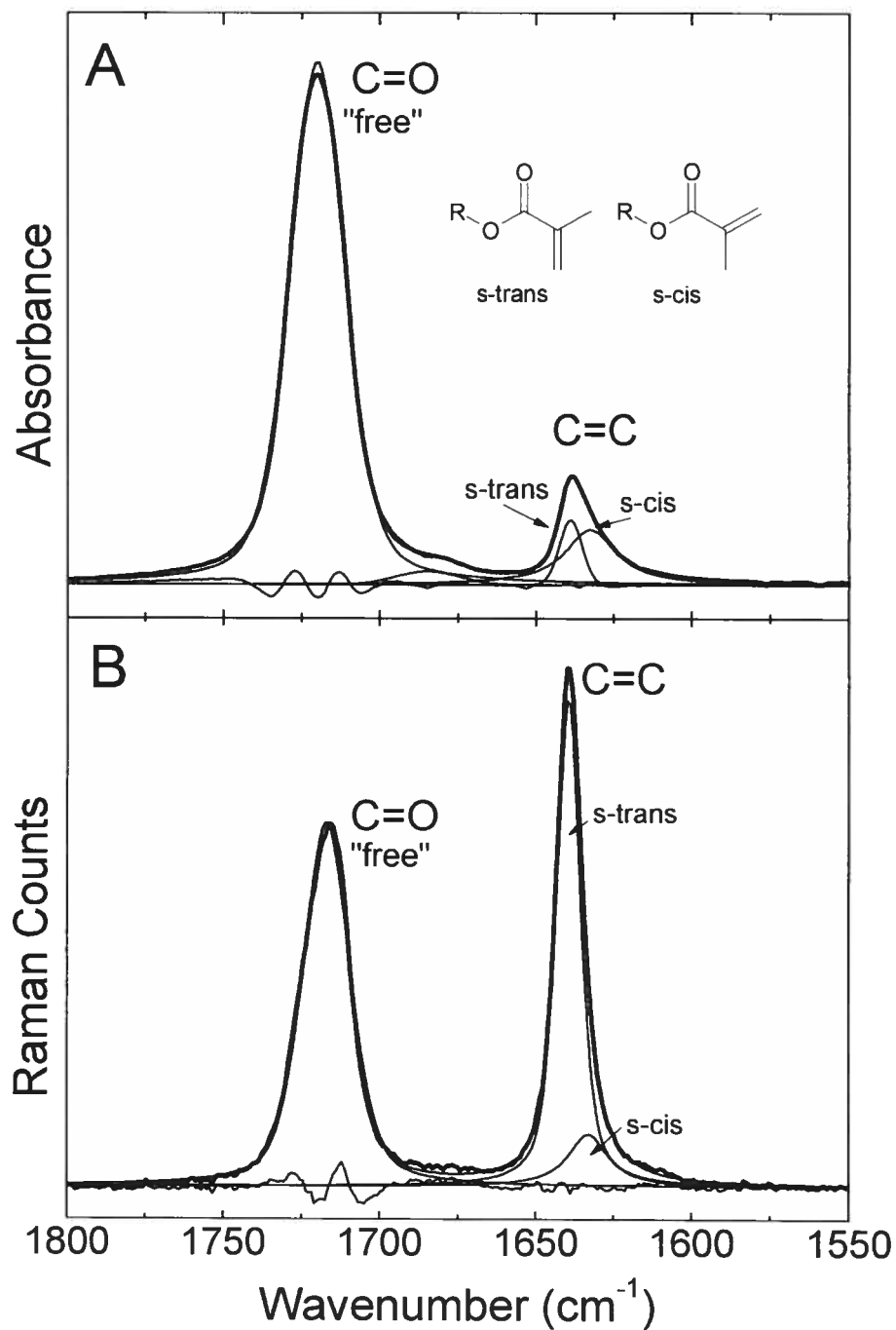


Figure 3.4 Example of the rotational isomerism method applied to the FTIR (A) and Raman (B) spectrum of TEGDMA demonstrating the asymmetry of the vinyl stretch which is more highly pronounced in the FTIR than in the Raman spectrum

Rather than obeying the expected linear dependence, the calibration plot obtained by FTIR spectroscopy using the vinyl s-cis peak displays a trend similar to that obtained using the hydrogen bonded carbonyl group ($\sim 1697\text{ cm}^{-1}$; data not shown). The calibration plot for the hydrogen bonded carbonyl group has higher than expected values at low C=C/Ph ratios due to the greater degree of hydrogen bonding which occurs when the concentration of Bisphenol-A (with two alcohol groups) is high. The similarity between this plot and that obtained with the vinyl s-cis peak is indicative that hydrogen bonding affects the intensity of the s-cis peak. However, the widths of neither the s-cis nor the s-trans peaks are observed to change to a great extent ($< 2\text{ cm}^{-1}$) over the range of C=C/Ph molar ratios examined in this study (Figure 3.5), except at very low C=C/Ph molar ratios (< 0.4) where phase separation of the Bisphenol-A:TEGDMA mixture occurred. When the width of the vinyl s-trans and s-cis peaks were fixed to their values at a C=C/Ph molar ratio of 1:1 during the curve fitting procedure, differences are observed in the calibration plots (Figure 3.6; Table 3.1) at high C=C/Ph molar ratios due to the greater ease of fitting these spectra when the width of the broad s-cis peak is fixed. For the s-cis peak, the linearity of the calibration plot is improved (R^2), while for the s-trans peak differences are small.

The calibration plot obtained by Raman spectroscopy using the SCFM (Figure 3.3) shows good linear dependence and a $|A/B|$ value which is slightly higher than those for the SBM and RIM (s-trans peak). This implies that the SCFM can be used to measure the DC by Raman spectroscopy, though it is less accurate than the other two methods. The calibration curve obtained by FTIR spectroscopy using the SCFM has good linear dependence at intermediate C=C/Ph molar ratios but deviates at high (> 3) and low (< 0.4) values. This is observed by the greater R^2 value obtained when omitting the points at 0.2, 5, and 10:1 (0.994 versus 0.990). The large $|A/B|$ value obtained by this method renders it unsuitable for measuring the DC by FTIR spectroscopy. When the width of the vinyl peak is fixed to its value at a C=C/Ph molar ratio of 1:1, the linearity of the calibration plot is not improved, although the point at 10:1 shows greater agreement with the other points (Figure 3.6).

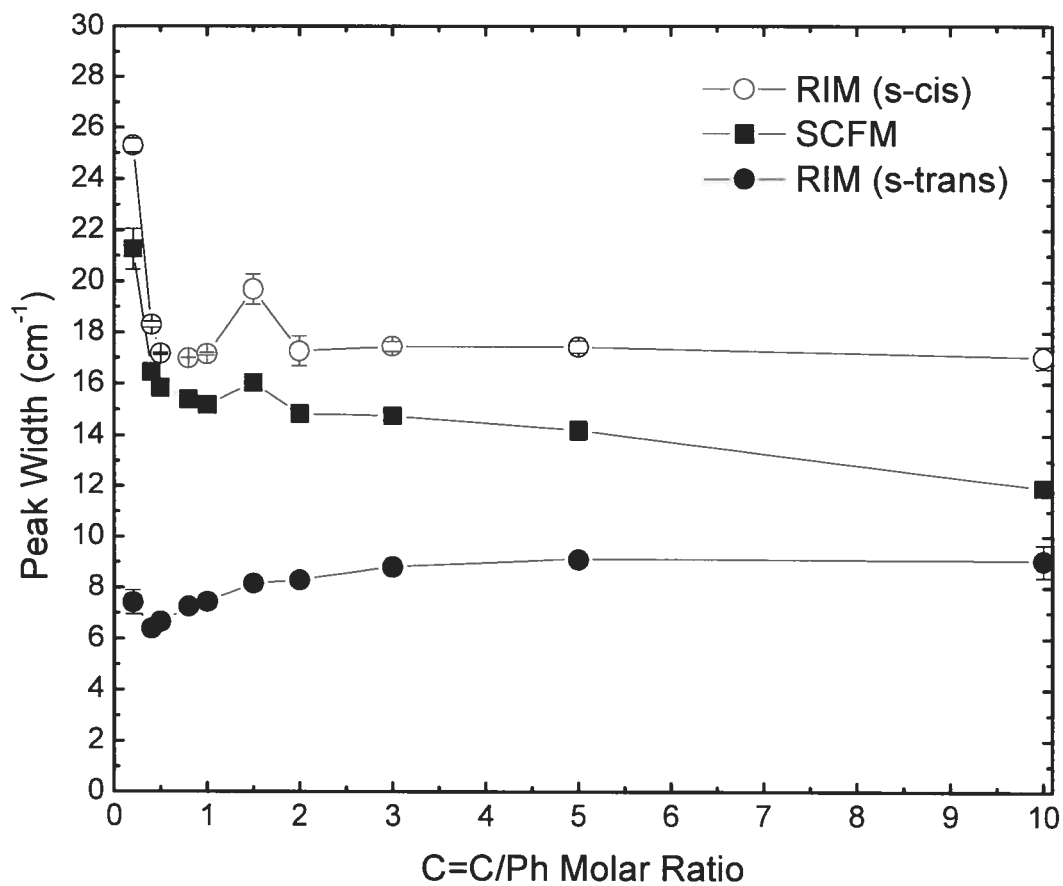


Figure 3.5 Evolution of the width of the vinyl (SCFM), vinyl s-trans (RIM), and vinyl s-cis (RIM) peak over a broad range of Bisphenol-A:TEGDMA ratios. Figure modified from published version

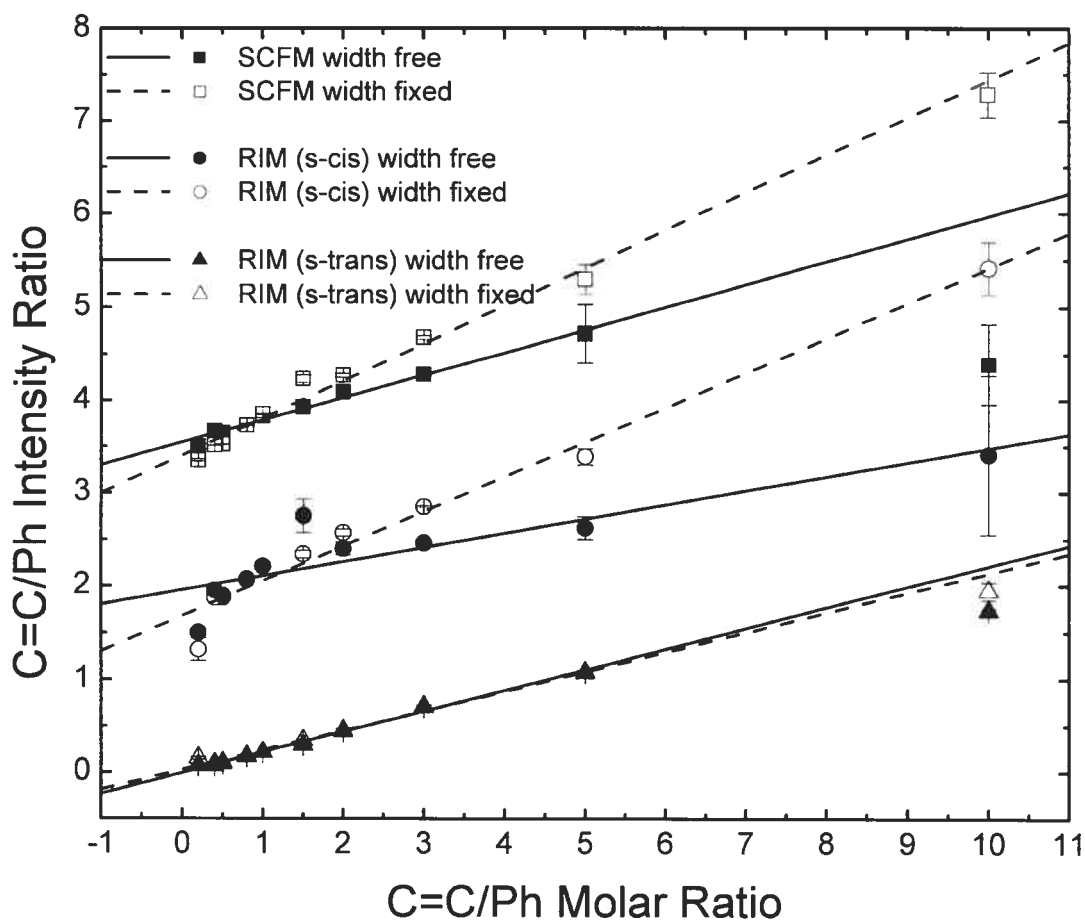


Figure 3.6 Calibration curves obtained by FTIR spectroscopy using the standard curve fitting (SCFM) and rotational isomerism method (RIM) by either leaving the width of the peaks freely optimizable (closed symbols), or fixed to their value at a C=C/Ph molar ratio of 1:1 (open symbols). Plots are offset on the y axis for clarity. The width of the vinyl peak (SCFM) was fixed to 15.2 cm^{-1} , the vinyl s-trans to 8.17 cm^{-1} , and the vinyl s-cis to 16.2 cm^{-1}

The calibration plots obtained by the SBM (Figures 3.3A and 3.3B) have good linear dependence over the entire range of C=C/Ph molar ratios investigated and $|A/B|$ values which are either equivalent to (within experimental error), or slightly higher than those obtained for the RIM using the s-trans peak (Table 3.1). However, the SBM is more sensitive to changes in the C=C/Ph molar ratio due to its greater slope (B). This is due to the fact that the way in which the baselines are drawn reduces the intensity of the Ph peak relative to the vinyl peak (therefore higher C=C/Ph intensities are obtained). This method therefore has similar accuracy to the RIM for measuring

the DC by both FTIR and Raman spectroscopy. However, as this method is based purely on specific spectral features, it may not be applicable outside a range of extensively characterized materials which present these specific features.

3.4.2 Bis-GMA versus Bisphenol-A

Differences between the Bisphenol-A:TEGDMA and Bis-GMA:TEGDMA were minor, the slope of the calibration curves being slightly higher in the case of the Bisphenol-A mixtures. This indicates that Bisphenol-A is an adequate substitute for Bis-GMA when high DCs need to be simulated (low C=C/Ph molar ratios).

3.5 Discussion

3.5.1 Physical basis of the RIM

The methacrylate group is known to exist as two rotational isomers, the most stable conformer being the *s*-trans form with an energy barrier separating the two conformers of roughly ~ 1 kcal.mol⁻¹ for typical methacrylates [12, 14, 15]. Consequently, one expects a significant amount of both conformers to exist at room temperature. As such, the carbonyl and the vinyl bands are expected to be split, with the intensity of the *s*-trans components being greater than that of the *s*-cis. However, the greater intensity of the *s*-cis vinyl stretch band observed experimentally by FTIR spectroscopy through the curve fits (using the RIM; Figure 3.1C), which is in agreement with *ab initio* studies [16], implies that the vibrations of the vinyl and carbonyl groups cannot be regarded as independent, but as a whole. In this case, the intensity of vinyl and carbonyl peaks are dependant upon the relative orientation of the groups: for the *s*-cis isomer, the vector addition of the vinyl and carbonyl dipole moments increases the overall dipole moment of the methacrylate group, while for the *s*-trans form it is reduced. Consequently, the intensity of the *s*-cis peak is greater than that of the *s*-trans in the FTIR spectrum, this intensity being highly dependent on the relative orientation of the carbonyl and vinyl groups. The lack of observable splitting of the carbonyl stretch by rotational isomerism has been attributed [11] to

the fact that the isomeric bands of the carbonyl group are very close to each other, rendering them indiscernible. The fact that we observe an asymmetric vinyl peak in the FTIR spectra of TEGDMA (Figure 3.4) is a clear indication that the attribution of this asymmetry to rotational isomerism and not to the presence of a peak red-shifted by hydrogen bonding (as for the carbonyl).

In the Raman spectrum, the intensity of the vinyl *s*-cis peak is significantly lower than the *s*-trans peak (Figure 3.1F) and has been attributed [12, 15] to the lesser number of molecules in the *s*-cis form, as well as a twisting of the *s*-cis conformer out of its planar geometry due to the steric hindrance of the carbonyl and vinyl groups. The *s*-cis conformer therefore has a *gauche* geometry which partially cuts off the delocalization of the methacrylate group and consequently lowers the scattering cross-section (and intensity in the Raman spectrum) expected for the vinyl stretch of this conformer.

3.5.2 Quantification of the DC using the RIM

During the curve fitting procedure, the position of the *s*-trans and *s*-cis vinyl stretches were fixed given that this spectral region is highly overlapped and curve fitting may possibly yield a non-unique solution to the curve fitting routine. However, considering the widths of the peaks in question (Figure 3.5), it is our belief that a slight shift in the position of one of the peaks would not significantly affect the results. This approximation will allow for a lesser number of variable parameters and increases the chance of a unique solution to curve fitting the spectra.

The suitability of the *s*-trans peak for quantifying the DC is clearly demonstrated by the linear calibration plots obtained by both spectroscopies and for both Bis-GMA and Bisphenol-A systems (Figures 3.2A and 3.2B). This indicates that the addition of a single peak to the SCFM is sufficient to accurately account for the decrease of the vinyl peak with the C=C/Ph molar ratio by both FTIR and Raman spectroscopy.

The intensity of the vinyl *s*-cis peak has a similar, non-linear trend similar to that of the hydrogen bonded carbonyl peak rather than the expected linear dependence with the C=C/Ph molar ratio. Given the preceding arguments, it is possible that participation of the carbonyl group in hydrogen-bonding may reduce the steric hindrance of the latter, thereby reducing the extent to which the *s*-cis conformer is twisted out of non-planar geometry. This would explain the increased intensity of the *s*-cis peak in the FTIR spectrum at low C=C/Ph molar ratios. However, the change of peak broadness which is supposed to accompany such a change of geometry does not manifest itself over the entire range of C=C/Ph molar ratios investigated (except when phase separation occurred; below a C=C/Ph molar ratio of 0.4). This leads us to believe that hydrogen bonding may not be unique in affecting the calibration plot of *s*-cis peak. Alternatively, the higher than expected intensity of the *s*-cis peak (as well as the non-zero ordinate at the origin of the calibration plot) can be explained by the presence of additional peaks which are clearly seen in the FTIR spectra of Bisphenol-A (Figure 3.7). These peaks are summation bands whose fundamentals are out-of-plane C–H bending vibrations (on the aromatic ring) in the 1000-700 cm^{-1} region [17]. The pattern observed for these peaks in the 2000-1650 cm^{-1} region is characteristic of para-substituted aromatic rings and lends credence to the assignment of these bands. The success of the vinyl *s*-trans peak for quantifying the degree of conversion leads us to believe that the broad *s*-cis peak compensates for the small summation band at 1650 cm^{-1} which in turn explains the higher than expected values for the *s*-cis peaks at low C=C/Ph molar ratios.

While the widths of the *s*-trans and *s*-cis peaks do not significantly change over the range of C=C/Ph molar ratios examined (except below 0.4; as discussed previously), the improved linearity of the *s*-cis calibration plot (Figure 3.6) indicates that fixing this parameter aids the curve fitting software in obtaining accurate fit. We believe this improvement to stem from the broadness of the *s*-peak which is difficult to determine spectroscopically due to the overlap, and relatively low intensity of the aromatic ring vibration ($\sim 1613 \text{ cm}^{-1}$ for Bisphenol-A) at high C=C/Ph molar ratios. Concurrently, we believe the insensitivity of the *s*-trans peak to fixing peak width results from the fact that this peak is relatively narrow, far from the aromatic ring

peak ($\sim 1613 \text{ cm}^{-1}$), and easy to distinguish from the broad s-cis peak. Despite the fact that quantification remains inaccurate using the s-cis peak, by fixing the widths of the s-trans and s-cis peaks, the number of variable parameters is once again diminished and the likelihood of a unique solution to curve fitting is increased.

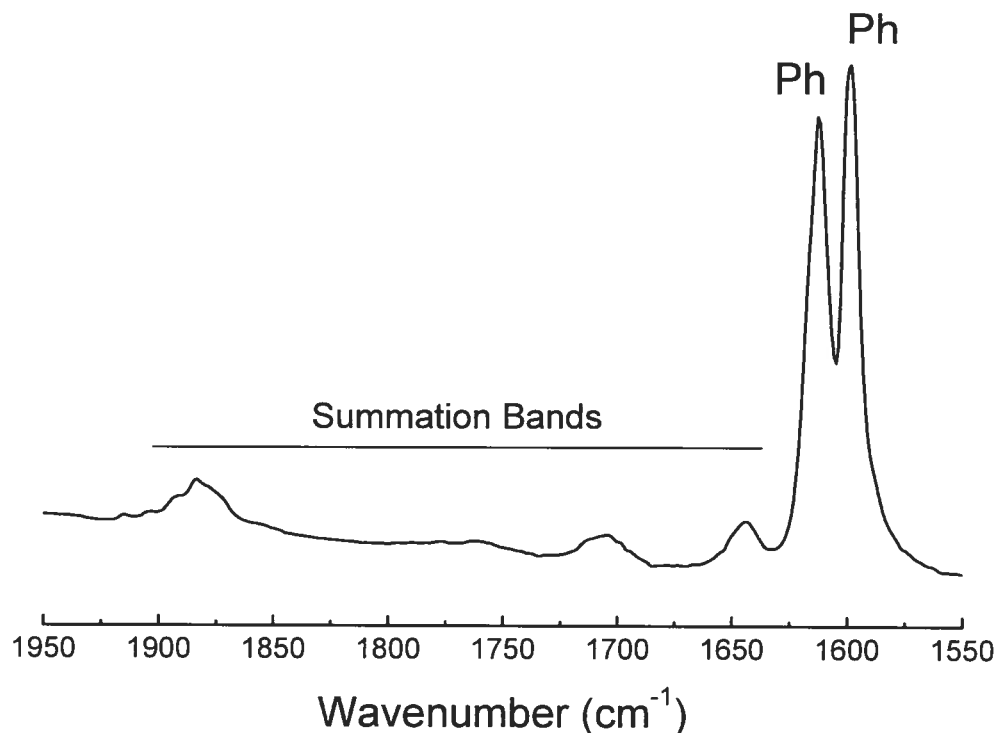


Figure 3.7 FTIR spectra of Bisphenol-A illustrating the presence of summation bands (in the 1650-2000 cm^{-1} region). These bands may interfere with the quantification of the degree of conversion when the vinyl peak is small

3.5.3 Comparison with other quantification methods

The insight gained through the use of the RIM in FTIR and Raman spectroscopy can be used to account for the success of the SCFM for accurately measuring the DC by Raman, as well as its failure by FTIR spectroscopy. In the first case, the intensity of the s-cis peak is quite small in comparison to the s-trans peak, and therefore only contributes slightly to the overall intensity of the two peaks

combined. Consequently, curve fitting the vinyl stretch as a single peak only introduces a small error onto the overall area obtained and quantification is still accurate if somewhat tainted by the small s-cis peak. This slight error is thought to explain the lesser accuracy of this method relative to the RIM (using the s-trans peak) as well as the SBM. In the FTIR spectrum, the s-cis peak is relatively large and complicates the quantification of the vinyl group for two reasons. Firstly, the asymmetry of the overall peak caused by the overlap of two peak of similar intensity is extremely difficult to simulate using a single peak. Secondly, the s-cis peak was shown not to have a linear calibration plot (Figure 3.2B), and therefore it is expected that the calibration plot obtained by the combination of the s-trans and s-cis peaks will not be linear.

The resemblance between the position/shape of the baselines drawn for the SBM and the s-cis vinyl stretch of the RIM leads us to believe that the success of the SBM in measuring the DC by both FTIR and Raman spectroscopy may be the result of the inadvertent consideration of the presence of the underlying s-cis peak. While the intensity of the s-cis vinyl stretch found by curve fitting and the “triangle” formed by the baselines is not the same, this is unimportant given that the intensity of the vinyl peak is always normalized relative to the adjacent aromatic peak. Nevertheless, for measuring the DC of typical dental resins with simple vibrational spectra, the SBM remains a simple, rapid, and straightforward method. However, one must realize that the success of this method arises by the coincidental compensation of underlying peaks by the drawing of standardized baselines, and consequently may cease to be valid when such baselines either cannot be drawn or no longer compensate for the aforementioned peaks (due to a shifting reference peak, the presence of an additional overlapping peak, etc...).

3.5.4 Non-phenolic monomer systems

Non-phenolic monomers (TEGDMA, UDMA (1,6-bis(methacryloyloxy-2-ethoxycarbonylamino)-2,4,4-trimethylhexane) do not possess aromatic rings and consequently the internal standards at ~ 1610 and 1590 cm^{-1} which are used in this

study are not present in their vibrational spectra. UDMA is a monomer commonly present in dental resins as an alternative to Bis-GMA and has a vibrational spectrum which closely resembles that of TEGDMA (Figure 3.4). As the previous sections have shown that the intensity of the *s*-cis vinyl stretch is hydrogen bonding dependent, treatment of the spectra using the RIM as illustrated for TEGDMA in Figure 3.2 would provide a more accurate quantification of the DC in comparison to a more global treatment of the vinyl peak by either the SBM (which in this case would simply consist in drawing a linear baseline under the peak) or the SCFM (which cannot account for the asymmetry of the peak). However, as for phenolic monomer systems, treatment of these spectra by the RIM does not remove the requirement for an internal standard, unless an accurate measurement of the thickness of the sample is possible.

3.6 Conclusions

The RIM developed in this study was shown to be a viable method for quantifying the DC of typical polymerizable dental resins, with an accuracy equivalent to that of the SBM. Despite its success by Raman spectroscopy, the SCFM was shown to fail by FTIR spectroscopy due to the asymmetry of the vinyl peak. Despite the ease of employ of the SBM, it is our belief that new materials, with more complex spectra, may not be accurately characterized by the SBM and are best treated with a method that is more scientifically sound. Furthermore, as the RIM is based on a fundamental understanding of the vibrational transitions occurring in the 1800-1550 cm^{-1} region, it can be adapted to other types of biomaterials (such as acrylates and other methacrylates which also display rotational isomerism), and as a consequence is more general than the standard methods.

3.7 Acknowledgments

This study was supported by NSERC of Canada and FQRNT of Quebec. M. A. Gauthier acknowledges graduate research scholarships awarded by the preceding organizations.

3.8 References

1. Palin WM, Fleming GJP, Trevor Burke FJ, Marquis PM and Randall RC. Monomer conversion versus flexure strength of a novel dental composite. *Journal of Dentistry*, 2003; 31:341-351.
2. Claybourn M, Massey T, Highcock J and Gogna D. Analysis of processes in latex systems by fourier transform Raman spectroscopy. *Journal of Raman Spectroscopy*, 1994; 25:123-129.
3. Pianelli C, Devaux J, Bebelman S and Leloup G. The micro-Raman spectroscopy, a useful tool to determine the degree of conversion of light-activated composite resins. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999; 48:675-681.
4. Rueggeberg FA, Ergle JW and Lockwood PE. Effect of photoinitiator level on properties of a light-cured and post-cure heated model resin system. *Dental Materials*, 1997; 13:360-364.
5. Jancar J, Wang W and Dibenedetto AT. On the heterogeneous structure of thermally cured bis-GMA/TEGDMA resins. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2000; 11:675-682.
6. Halvorson RH, Erickson RL and Davidson CL. The effect of filler and silane content on conversion of resin-based composite. *Dental Materials*, 2003; 19:327-333.
7. Karmaker AC, Dibenedetto AT and Goldberg AJ. Extent of conversion and its effect on the mechanical performance of Bis-GMA/PEGDMA-based resins and their composites with continuous glass fibers. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1997; 8:369-374.

8. Rueggeberg FA, Hashinger DT and Fairhurst CW. Calibration of FTIR conversion analysis of contemporary dental resin composites. *Dental Materials*, 1990; 6:241-249.
9. Shin WS, Li XF, Schwartz B, Wunder SL and Baran GR. Determination of the degree of cure of dental resins using Raman and FT-Raman spectroscopy. *Dental Materials*, 1993; 9:317-324.
10. Thakur S and Gupta VP. Electronic spectra, torsional potential and complete vibrational analysis of methacrolein using semi-empirical molecular orbital and normal coordinate methods. *Indian Journal of Pure and Applied Physics*, 1998; 36:567-577.
11. Faria MDG, Teixeira-Dias JJC and Fausto R. Hydrogen bonding involving α,β -unsaturated carboxylic esters and substituted phenols: an infrared spectroscopic study. *Journal of Molecular Structure*, 1991; 263:87-94.
12. Durig JR, Zhao W, Berry RJ and Little TS. Infrared and Raman spectra, vibrational assignment, and conformational stability of methacryloyl bromide. *Journal of Molecular Structure*, 1989; 212:169-86.
13. Zhou Z and Abe A. A RIS treatment of the mean-square dipole moment of PMMA chains in consideration of the pendant ester group orientations. *Polymer*, 2004; 45:1313-1320.
14. Durig JR, Brletic PA, Li YS, Wang AY and Little TS. Rotational and vibrational spectra, conformational stability, potential functions and ab initio calculations of methacryloyl chloride. *Journal of Molecular Structure*, 1990; 223:291-323.
15. Sharma A, Gupta VP and Viridi A. Conformational stability, optimized geometries, vibrational and electronic spectra of methacryloyl bromide in ground and excited electronic states. *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2004; 60A:311-320.
16. Durig JR, Brletic PA and Church JS. Spectroscopic and thermodynamic study of the conformational properties and torsional potential functions of methacryloyl fluoride. *Journal of Chemical Physics*, 1982; 76:1723-34.
17. Colthup N, Daly LH and Wiberley SE. *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*. 3rd Ed. 1990. 544 pp.

3.9 Annex – Unpublished supplemental information

3.9.1 Comparison of calibration curves for the $C=C_{s-trans}$, $C=C_{s-cis}$, $C=O$ “free” and $C=O$ “H-bonded” peaks (FTIR spectroscopy) obtained by FTIR spectroscopy using the RIM method

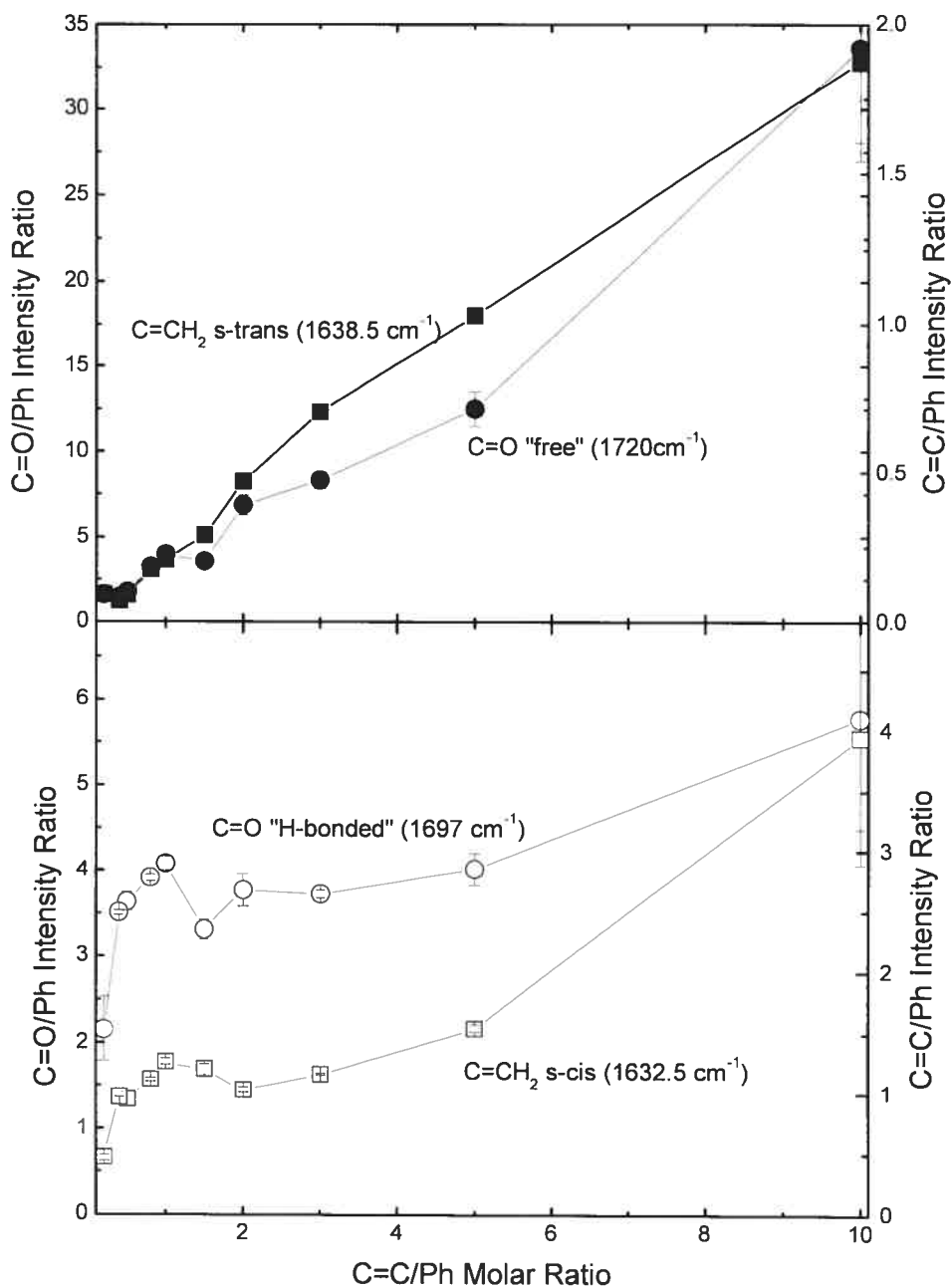


Figure 3.8 Comparison of calibration curves obtained by FTIR spectroscopy using the rotational isomerism method for mixtures of Bisphenol-A and TEGDMA. All peak areas were normalized to the area of Ph (1613 cm^{-1}) and dual-Y axes were chosen to facilitate comparison of curves. Curves are identified directly in the figure. Mean \pm SD; $n = 3$

**Chapitre 4. Dental composites containing
multi-methacrylate derivatives of bile acids**

**Gauthier, M.A.¹, Zhang, Z.², Zhu, X.X.^{1*} Dental Composites
Containing Multi-methacrylate Derivatives of Bile Acids.
*Submitted to Biomaterials.***

¹: Department of Chemistry, Université de Montréal, POB 6128 Downtown Station,
Montreal, Quebec, H3C3J7, Canada

² Department of Chemistry, Shanxi University, Taiyuan, Shanxi 030006, China

* Corresponding author: 

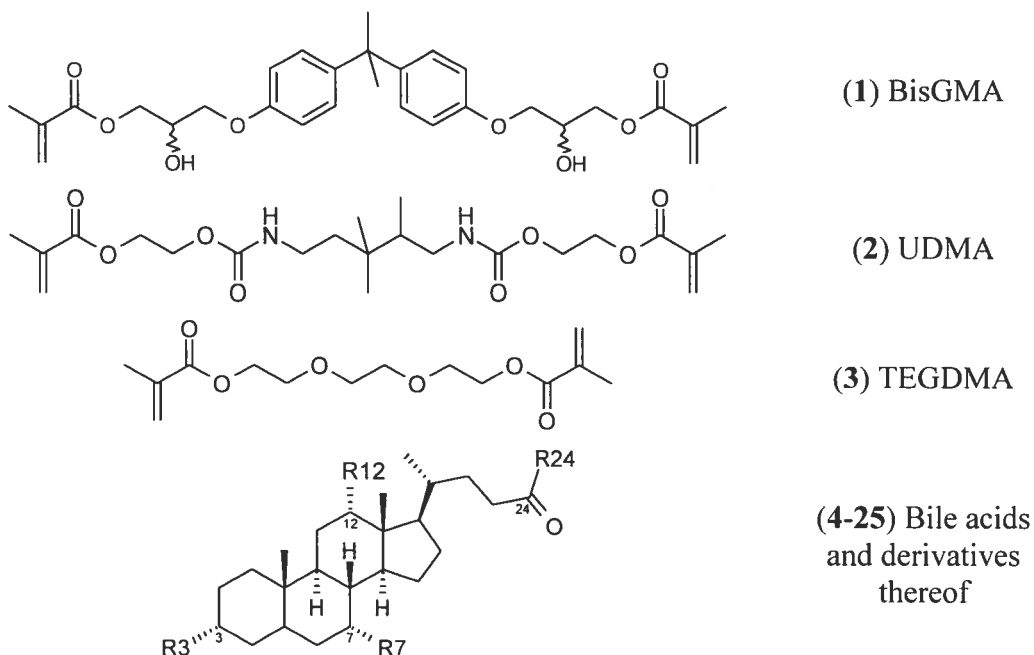
4.1 Abstract

We have prepared multifunctional methacrylate derivatives of bile acids as cross-linkable monomers for use in dental composites. By modifying the chemical structure of the monomers, we were able to control viscosity, hydrophobicity and reactivity and have studied the effect of these parameters on conversion, shrinkage during polymerization and on the mechanical properties of the resulting polymers and composites. Materials containing these new monomers generally had comparable physical, thermal and mechanical properties to those containing the commonly used dental monomers BisGMA or UDMA, and had lower polymerization shrinkage. The potential for using derivatives of bile acids for biomedical applications is demonstrated.

Keywords: Bile acids, Dental Monomers, Dental composites, Methacrylates, Mechanical properties, Shrinkage

4.2 Introduction

Dental composites (white fillings) are common restorative materials containing inorganic filler particles and an organic matrix. This organic matrix is typically a mix of two or more di-methacrylate monomers of which the most common are 2,2-bis(4-(2-hydroxy-3-methacryloxypropoxy)phenyl)propane (BisGMA, **1**), 1,6-bis(methacryloyloxy-2-ethoxycarbonylamino)-2,4,4-trimethylhexane (UDMA, **2**) and triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA, **3**) (Figure 4.1). Numerous problems are associated with the organic matrix, of which polymerization shrinkage is of great importance because it can lead to marginal leakage which increases the risk of recurrent caries thus reducing restoration longevity [1, 2]. Moreover, the organic matrix is known to not fully polymerize and has been shown to leach a variety of cytotoxic, estrogenic and/or mutagenic molecules (monomers and monomer degradation products) in numerous *in vitro* experiments [3-5]. Current research trends focus on developing monomers which are more hydrophobic (less water absorption [6]), less viscous, have lower shrinkage and higher conversion during polymerization [7]. Researchers have explored the synthesis of various reactive diluents (for reducing TEGDMA content) [8], fluorinated monomers [9, 10], substitutes for or derivatives of BisGMA [11-14], branched, dendritic or liquid-crystalline monomers [15, 16], and alternative polymerization methodologies (i.e. ring-opening polymerizations) [17-19].



Molecule	R24	R3	R12	R7
4 (Cholic Acid)	HO-	HO-	HO-	HO-
5	H ₃ CO-	HO-	HO-	HO-
6	H ₃ CO-	MO-	HO-	HO-
7	H ₃ CO-	MO-	MO-	MO-
8	HOCH ₂ CH ₂ O-	HO-	HO-	HO-
9	MOCH ₂ CH ₂ O-	HO-	HO-	HO-
10	MOCH ₂ CH ₂ O-	MO-	HO-	HO-
11	MOCH ₂ CH ₂ O-	MO-	MO-	HO-
12	MOCH ₂ CH ₂ O-	MO-	MO-	MO-
13	HO(CH ₂ CH ₂ O) ₃ -	HO-	HO-	HO-
14	MO(CH ₂ CH ₂ O) ₃ -	MO-	HO-	HO-
15	HO(CH ₂ CH ₂ O) ₄ -	HO-	HO-	HO-
16	MO(CH ₂ CH ₂ O) ₄ -	MO-	HO-	HO-
17 (Chenodeoxycholic Acid)	HO-	HO-	H-	HO-
18	HOCH ₂ CH ₂ O-	HO-	H-	HO-
19	MOCH ₂ CH ₂ O-	MO-	H-	HO-
20 (Deoxycholic acid)	HO-	HO-	HO-	H-
21	HOCH ₂ CH ₂ O-	HO-	HO-	H-
22	MOCH ₂ CH ₂ O-	MO-	HO-	H-
23 (Lithocholic Acid)	HO-	HO-	H-	H-
24	HOCH ₂ CH ₂ O-	HO-	H-	H-
25	MOCH ₂ CH ₂ O-	MO-	H-	H-

M: Methacrylate Group

Figure 4.1 Chemical structures of commercial monomers (1-3), bile acids and derivatives thereof (4-25)

Bile acids are natural amphiphilic compounds that exist in the body. Biocompatible by nature, they have been used for various therapeutic or pharmaceutical applications [20-24] and in some cases are generally recognized as safe (GRAS; cholic acid) or approved for various applications by the American FDA (deoxycholic acid, ursodeoxycholic acid). Also, various polymers have been made from derivatives of bile acids for potential biomedical applications [25, 26]. Their polar groups, good for adhesion on solid substrates, and their rigid steroid backbone, which contains only cyclic C–C single bonds (therefore rigid and UV-transparent), also make them ideal starting materials for deep UV photoresist materials [27]. In fact, the same characteristics (adhesiveness and mechanical properties) are also required for the organic matrices of dental composites. In addition, their relatively high molecular weight should help in reducing polymerization shrinkage; the possibility of adding multiple double bonds (methacrylates) should help ensure their incorporation in the polymer matrix and avoid leaching after polymerization; their biological origin and abundant natural occurrence in the gastro-intestinal tract [28] should help to ease concerns of toxicity and biocompatibility, even in case of incomplete polymerization and/or (bio)degradation of such materials *in vivo*. Also, a recent study has shown that the swelling values of copolymers containing a tetra-methacrylate derivative of cholic acid (compound **12** in this study) and TEGDMA (50:50 mol%) in distilled water was significantly lower than analogs made from BisGMA and TEGDMA (0.97% versus 2.15%, respectively)[29].

It is therefore the purpose of this study to assess and optimize the physical properties of monomer mixtures, polymers and composites containing bile acid derivatives for use in dental composites, prior to extensive biological evaluation. We have recently reported the synthesis of a variety of mono- to tetra-methacrylate derivatives of cholic acid (**4**) [30]. For this study, additional derivatives of cholic acid, chenodeoxycholic acid (**17**), deoxycholic acid (**20**) and lithocholic acid (**23**) have been synthesized for comparison purposes. We have measured the viscosity, hydrophobicity, reactivity (towards polymerization), and optical properties of these monomers and have evaluated the effects of these parameters on the final degree of conversion, thermal/mechanical properties and polymerization shrinkage of the

resulting polymers/composites. All results are compared to equivalent control materials containing the common monomers BisGMA and UDMA.

4.3 Materials and methods

4.3.1 Materials

UDMA, TEGDMA, cholic acid, chenodeoxycholic acid, deoxycholic acid, lithocholic acid, ethylene glycol, triethylene glycol, tetraethylene glycol, triethylamine, benzoyl peroxide, γ -MPS (3-methacryloxypropyltrimethoxy-silane), CQ (camphoroquinone), DMAEMA (N,N-(dimethyl)aminoethyl methacrylate), silicon dioxide (0.5-10 μm , 80% between 1-5 μm), pyrogenic silica (0.014 μm) and concentrated HCl were obtained from Sigma Aldrich (Milwaukee) and used as received. BisGMA was purchased from Polysciences (Warrington, Pennsylvania) and purified by silica column chromatography (100 g silica per 1 g BisGMA; 1:1 ethyl acetate : hexane (v/v) as eluent). Methacryloyl chloride (Aldrich) was distilled immediately prior to use. All organic solvents were used as received except for dichloromethane which was dried using a column solvent purification system.

4.3.2 Synthesis

Compounds **5-12** were synthesized as described elsewhere [30]. All structures were verified by ^1H NMR spectroscopy using an Avance 400 Bruker spectrometer (400.26 MHz for protons) and purity verified by high-performance liquid chromatography (as described later). The representative ^1H NMR assignments of previously unreported compounds are listed in Table 4.1. The full ^1H NMR spectra of all compounds synthesized in this study are presented in section 4.9.2.

The tri- and tetraethylene glycol esters of **4** were prepared by reacting 5 g of **4** in 20 mL of the respective diol containing 1 mL of concentrated HCl at 60°C for 6 h under a nitrogen atmosphere. The desired compounds **13** and **15** were isolated by extraction between the reaction mixture and 100 mL boiling ethyl acetate. The ethyl

acetate phase was then washed sequentially with 40 mL NaOH (0.1 M), 40 mL distilled water, and 20 mL brine. The ethyl acetate phase was then dried over Na₂SO₄, evaporated under vacuum and the resulting solid dried in a vacuum oven overnight (~100°C) to yield 5.82 g (73%) and 5.64 g (79%) of **13** and **15**, respectively. MS: **13**: m/z = 541.37 (Calc for M + H⁺: 541.37); **15**: m/z = 585.40 (Calc for M + H⁺: 585.43).

The ethylene glycol esters **18**, **21** and **24** were prepared by dissolving ~5 g of **17**, **20** or **23** in 30 mL ethylene glycol containing 1 mL concentrated HCl. The reaction was maintained under an atmosphere of nitrogen at 60°C for 6 h then poured into 150 mL cold distilled water. The precipitate was collected by filtration and dissolved in boiling ethyl acetate (~100 mL). The ethyl acetate phase was washed and dried with the same procedure as described above to afford compounds **18**, **21** and **24** in yields of 77, 85 and 93%, respectively. MS: m/z = 437.33, 437.33, 421.33 (Calc for M + H⁺: 437.33, 437.33, 421.33) for **18**, **21** and **24**, respectively.

The di-methacrylates **14**, **16**, **19**, **22** and **25** were prepared by dissolving 1 eq (~4 g) of the precursor (**13**, **15**, **18**, **21**, and **24**, respectively) along with 4 eq triethylamine in ~50 mL dichloromethane at 0°C. 2.1 eq of methacryloyl chloride diluted in dichloromethane was added drop-wise over a period of 2 h after which the solvent was evaporated under vacuum and replaced with 100 mL ethyl acetate. The organic phase was washed and dried as described above. After the evaporation of ethyl acetate under vacuum, the resulting solid was dried under moderate vacuum. The desired compound was purified by silica gel chromatography (100 g silica per 1 g crude product) using mixtures of ethyl acetate and hexanes. The yields and ethyl acetate/hexanes ratios (chromatography) for compounds **14**, **16**, **19**, **22** and **25** were 21% (1/1), 42% (2/1), 57% (1/3), 52% (1/3), and 55% (1/4), respectively. MS m/z = 677.43, 721.45, 595.36, 573.38 and 557.38 (Calc for M + H⁺: 677.43, 721.45, 595.36 (M + Na⁺), 573.38, 557.38) for **14**, **16**, **19**, **22** and **25**, respectively.

Table 4.1 Representative peaks in the ^1H NMR spectra of the previously unreported di-methacrylate derivatives of bile acids (in CDCl_3 at room temperature). M represents the methacrylate group

	18- CH_3	19- CH_3	21- CH_3	3 α -CH	7 α -CH	12 α -CH	(EG) $_x$	M CH $_3$	M =CH $_2$
13	0.67	0.88	0.98	3.42	3.83	3.95	3.60-3.74, 4.23		
14	0.72	0.93	1.00	4.65	3.88	4.01	3.68-3.87, 4.22-4.31	1.93, 1.97	5.53, 5.60, 6.09, 6.15
15	0.68	0.89	0.98	3.42	3.84	3.96	3.60-3.75, 4.23		
16	0.71	0.93	0.99	4.65	3.87	4.00	3.67-3.77, 4.22-4.33	1.93, 1.96	5.52, 5.59, 6.08, 6.14
18	0.67	0.92	0.94	3.47	3.83		3.83, 4.22		
19	0.68	0.94	0.94	4.66	3.88		4.35	1.94, 1.97	5.52, 5.61, 6.09, 6.15
21	0.70	0.93	1.00	3.63		4.00	3.85, 4.23		
22	0.70	0.95	1.00	4.79		4.00	4.35	1.95, 1.97	5.54, 5.61, 6.11, 6.15
24	0.66	0.94	0.94	3.65			3.85, 4.23		
25	0.66	0.96	0.93	4.80			4.35	1.56, 1.97	5.56, 5.62, 6.10, 6.15

Molecule number in the first column refers to the identified compound in Figure 4.1

4.3.3 Filler silanization

The silicon dioxide (0.5-10 μm , 80% between 1-5 μm) and pyrogenic silica (200 g) were both silanated (separately) with γ -MPS (20 g) in 600 mL methanol : water (95 : 5, v/v) at pH 3.5 (by adding drops of glacial acetic acid) for 1 h at room temperature. The solvent was evaporated *in vacuo* at room temperature for 1 h, and then vacuum dried at 120°C for 12 h. The presence of methacrylate groups on the filler was confirmed by the presence of the $\text{C}=\text{CH}_2$ stretching band (1640 cm^{-1} ; characteristic of the methacrylate group) in the photoacoustic FTIR spectrum of the powder recorded using a Digilab FTS 6000 spectrometer equipped with a MTEC 300 photoacoustic cell under an atmosphere of helium (Supplemental Material - Figure 4.6). The extent of silanization was ~6 wt% for both fillers as determined by thermogravimetric analysis (20 °C/min until 800°C in air) using a TGA 2950

thermogravimetric analyzer from TA Instruments (Supplemental Material - Figure 4.7).

4.3.4 Preparation of unfilled polymers and composites

Equimolar amounts of each monomer to be combined (i.e. bile acid derivative, BisGMA or UDMA with TEGDMA) were weighed in a glass vial and homogenized with dichloromethane, which was then removed *in vacuo* (moderate vacuum for ~1 h at 4°C and under gentle agitation with a magnetic stir bar). The monomer mixture was then weighed in a ceramic mortar and homogenized (using a pestle) in a darkroom with CQ (initiator, 0.6 wt%) and DMAEMA (accelerator, 1.2 wt%). This mixture was spatulated into a stainless steel, bar-shaped mold (2 × 2 × 30 mm) and covered with a microscope slide cover-slip to avoid oxygen inhibition [31]. The samples were irradiated on one side every 10 mm along their length with an Optilux 401 visible-light gun (400 mW.cm⁻², 2 × 60 s at each spot) then removed from the mold and irradiated in the same fashion on the other side. Post-curing of the polymers was done by placing the bars in a sealed glass vial which was immersed in an oil bath thermostated at 120°C for 24 h. Composites were prepared by initially incorporating the silanated filler (3 parts by weight) to the monomer mixture (1 part by weight). The filler consisted of 0.5-10 μm SiO₂ and pyrogenic silica (both silanated) (14 : 1 w/w, respectively). These weight ratios are typical for hybrid-type dental composites. The initiator and accelerator were added to the monomer and filler, and the resulting mixture homogenized with a mortar and pestle until the consistency of a paste was achieved. The resulting paste was placed under vacuum for ~2h (to remove dissolved air), spatulated in the mold, and cured in the same manner as for the unfilled polymers. The actual degree of homogeneity of the pastes was not assessed.

4.3.5 Physical characterization techniques

Viscosity

The viscosity of the unfilled monomer mixtures was measured on an AR2000 rheometer from TA Instruments at 25°C using a 40 mm cone-and-plate geometry (55 μm gap). A frequency sweep experiment between 0.1 and 100 Hz was used to verify the Newtonian behavior of the monomer mixtures. Measurements were performed in triplicate.

Differential scanning calorimetry

Thermograms of the monomers were recorded on a DSC 2910 differential scanning calorimeter from TA Instruments at 10 °C/min under a flow of helium. All samples (approx. 7-15 mg) were mixed with 1 wt% benzoyl peroxide (thermal polymerization initiator) and hermetically sealed in aluminum DSC pans. Indium served as reference for calibrating the heat flow and the temperature measured by the instrument. The heat of polymerization of methyl methacrylate served as standard for calculating the molar heat released by the complete polymerization of a single methacrylate group (100% conversion is assumed). Quantification of conversion by this method is described elsewhere [32]. All measurements were performed in triplicate.

Near-infrared spectroscopy

Near-infrared spectra were recorded on a Cary 500 Scan UV-Vis-NIR spectrophotometer between 4500-8000 cm^{-1} at a scan rate of 1 cm^{-1}/s . The spectra of the monomer mixtures were recorded in a rectangular quartz vial with a 2 mm optical path length. The spectra of the polymers were recorded by placing two bars side-by-side perpendicular to the incident light. In both cases the sample was behind an aluminum mask with a 2 \times 4 mm hole in it. The thickness of the bars (\sim 2 mm) was used to normalize the spectra and was measured to within 10 μm using a digital micrometer. The degree of conversion is given by the decrease in area of the peak at 6165 cm^{-1} (=C-H str. overtone) after polymerization relative to its value before [33]. All spectra were recorded in triplicate.

Static and dynamic mechanical analysis

The elastic shear moduli (G') of the polymers were measured on a 2980 Dynamic Mechanical Analyzer from TA Instruments in dual cantilever geometry. Thermograms were recorded between -50 and $+150^{\circ}\text{C}$ at a heating rate of $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$, with $10\ \mu\text{m}$ amplitude of deformation, and at solicitation frequencies of 1 and 10Hz . The flexural modulus of the specimens were measured at room temperature ($\sim 22^{\circ}\text{C}$) in three-point bending geometry ($20\ \text{mm}$ span) at a crosshead speed of $0.75\ \text{mm}/\text{min}$ on an Instron model 4201 mechanical analyzer. This modulus was measured from the slope (at small strain; in the linear region) of their stress-strain curves. The yield strength was given from the stress-strain curves as the value of stress at which the specimen yielded. The dimensions of all the specimens submitted to mechanical testing were approximately $2 \times 2 \times 25\ \text{mm}$, and were measured to within $10\ \mu\text{m}$ (0.5% maximum error on each individual dimension) using a digital micrometer. All thermograms and stress-strain curves were recorded at least in quintuplicate.

High-performance liquid chromatography (HPLC)

HPLC was used to evaluate compound purity and hydrophobicity. The HPLC setup consisted of a Water 600 controller, two Waters Symmetry C18 columns placed in series, a differential refractometer (Waters 2414), and a tunable absorbance detector (Water 486) set to $210\ \text{nm}$. Analytes were prepared at a concentration of $10\ \text{mg}/\text{mL}$ in methanol. Injection volume was $1\ \mu\text{L}$. Compound hydrophobicity was measured by recording chromatograms of each analyte in triplicate for each of the three following eluent systems: $95 : 5$, $90 : 10$, and $80 : 20$ (vol%) methanol : water and at a flow rate of $1\ \text{mL}/\text{min}$. Chromatograms for compounds **13** and **15** were also measured in $85 : 15$ (vol%) methanol : water because they were not retained by the column in $95 : 5$ (vol%) methanol : water (their peak overlapped with that of the solvent). The three retention times (t_{R}) obtained for each molecule in each of these eluent systems were used to extrapolate their retention time at 100% water, and consequently, their capacity factor k_{W} ($k_{\text{W}} = (t_{\text{R}} - t_0)/t_{\text{R}}$; t_0 is the retention time of formamide, a non- or slightly-retained substance). In all cases, the correlation

parameters (R^2) of the linear fits were superior to 0.999 (Supplemental Material - Figures 4.8 - 4.11). Benzene, chlorobenzene, phenanthrene, and pyrene (with known water-octanol partition coefficients; $\log(K_{OW})$) were also analyzed in order to adjust the k_w values of the analytes to values obtained by a static method (Supplemental Material - Figure 4.12). This method is described in greater detail elsewhere [34].

Polymerization shrinkage

Polymerization shrinkage was measured by axisymmetric drop analysis [35] using a FTA 200 dynamic contact angle analyzer manufactured by First Ten Angstroms. In a general procedure, the monomer mixture containing the photoinitiator (0.6 wt% CQ) and accelerator (1.2 wt% DMAEMA) was prepared in a photographic darkroom. A drop of the latter placed on a glass microscope slide located inside the instrument (located in a room with subdued lighting). The back light of the instrument was fitted with a filter to remove blue light. An image of the drop was taken, and then the drop irradiated under a blanket of argon (to avoid oxygen inhibition) for 2×60 s using the dental light gun described above. Another image was then taken of the polymerized drop. The volume of the droplet before and after polymerization was measured first by estimating the area occupied of the droplet's cross-section using the image analysis software provided with the instrument, then integrating over 180° around an axis perpendicular to the microscope slide and passing through the apex of the droplet (the droplet is assumed to be perfectly axisymmetric around this axis). Polymerization shrinkage is given as the percent-decrease in volume of the drop after polymerization. Measurements were performed ten times for each monomer formulation.

4.3.6 Statistical analysis

All statistical analyses were 1-way ANOVA followed by Tukey's *post hoc* test. Differences between means were considered significant at $p \leq 0.05$.

4.4 Results and Discussion

4.4.1 Reactivity and hydrophobicity of the neat monomers

The reactivity of the neat monomers measured by thermal analysis is presented in Table 4.2 as both the percentage of methacrylate groups to have polymerized (DC_{DSC}) and as the number of methacrylate groups to have reacted per monomer molecule (N_m). The methacrylate groups on positions 3 and 24 (on oxyethylene spacer) in the mono-methacrylates **6** and **9** are quite reactive despite the bulkiness of these monomers. The reactivity of the di-methacrylates can be separated into a lower reactivity group containing BisGMA, UDMA, **10**, **19** and **25** and a higher reactivity group containing TEGDMA, **14** and **16**. The higher reactivity of the second group results from the greater flexibility of the multi-oxyethylene units in these monomers. The reactivity of **22** could not be measured because of the coincidence of its crystalline melting peak ($T_m = 103^\circ\text{C}$) and polymerization exotherm. The degrees of conversion observed for the commercial monomers **1**, **2**, and **3** were slightly higher than those reported in the literature [32].

The tri- and tetra- methacrylate derivatives of cholic acid (**7**, **11** and **12**) had much lower degrees of conversion compared to the di-methacrylates. The incomplete conversion of these compounds can be rationalized by the steric hindrance of the methacrylate groups on the steroid backbone (all hydroxyl groups are on the same side of the molecule) [25], and the greater number of polymerizable groups on each monomer (diffusion limitation of conversion), which also explains the lower reactivity of the tri-methacrylate **7** for which all three polymerizable groups are on the steroid structure (~ 1.4 methacrylate groups to react) compared to the tri-methacrylate **11**. On a per molecule basis (N_m in Table 4.2), increasing the number of polymerizable methacrylate groups improves the chances of the monomer being covalently linked to the organic matrix. The tetra-methacrylate **12** had the highest reactivity of all with 2.3 methacrylate groups reacting per monomer, pointing to improved crosslinking density. One possible way of further increasing the reactivity of the bile acid monomers would be to inverse the configuration of the hydroxyl group on position 3 so that it points to away from the hydrophilic face (α face) of the

steroid structure, like for ursodeoxycholic acid (hydroxyl group on position 7 in β configuration) [25].

Table 4.2 Comparison of hydrophobicity ($\log(K_{OW})$), degree of conversion (DC_{DSC}), and number of methacrylate groups to polymerize per monomer (N_m).

Compound	$\log(K_{OW})^*$	$DC_{DSC} (\%)^{**}$	$N_m \pm 0.1^{***}$
1	6.6 ± 0.2	$75 \pm 7^{d,e}$	$1.5^{d,e}$
2	5.0 ± 0.2	$85 \pm 5^{a,b,c,d}$	$1.7^{b,c,d,e}$
3	2.8 ± 0.1	100 ± 7^a	2.0^b
4	4.9 ± 0.1	—	—
5	6.1 ± 0.1	—	—
6	6.9 ± 0.2	$74 \pm 7^{d,e,f}$	0.7^f
7	7.9 ± 0.2	47 ± 4^g	1.4^c
8	6.0 ± 0.2	—	—
9	6.6 ± 0.2	$81 \pm 7^{c,d}$	0.8^f
10	7.3 ± 0.1	$83 \pm 8^{b,c,d}$	$1.7 \pm 0.2^{c,d,e}$
11	7.8 ± 0.1	$64 \pm 3^{e,f}$	$1.9^{b,c}$
12	7.2 ± 0.4	$58 \pm 4^{f,g}$	2.3^a
13	6.7 ± 0.4	—	—
14	8.8 ± 0.5	$99 \pm 7^{a,b}$	$2.0^{b,c}$
15	6.9 ± 0.4	—	—
16	8.9 ± 0.5	$96 \pm 5^{a,b,c}$	$1.9^{b,c}$
17	7.1 ± 0.5	—	—
18	7.5 ± 0.5	—	—
19	10.9 ± 0.6	$86 \pm 9^{a,b,c,d}$	$1.7 \pm 0.2^{b,c,d}$
20	7.5 ± 0.5	—	—
21	7.5 ± 0.4	—	—
22	10.9 ± 0.6	****	****
23	6.6 ± 0.1	—	—
24	6.7 ± 0.1	—	—
25	11.2 ± 0.2	$76 \pm 10^{d,e}$	$1.5 \pm 0.2^{d,e}$

* Logarithm of the octanol-water partition coefficient. Error was determined from the errors on the linear fits used for establishing the calibration curve and for measuring k_w

** Degree of conversion measured for the neat monomer by DSC

*** $N_m = DC_{DSC} / 100 \times$ number of methacrylate groups on the monomer

**** Not measured because the melting of the crystalline monomer coincided with polymerization

Superscripts denote homogeneous subsets (Tukey, $p < 0.05$)

Molecule number in the first column refers to the identified compound in Figure 4.1

The hydrophobicity of all neat compounds is expressed in Table 4.2 as $\log(K_{OW})$, the logarithm of their octanol-water partition coefficients. This method is advantageous because of its simplicity and need for small quantities of samples [34, 36]. The $\log(K_{OW})$ values found for BisGMA and TEGDMA correlated well with those found in the literature obtained by computational methods [37]. TEGDMA was the most hydrophilic substance tested, followed by UDMA and cholic acid which was the most hydrophilic of all the bile acids or derivatives thereof. In comparison to BisGMA, all monomers derived from bile acids have similar or higher hydrophobicity, which is advantageous because of the potentially reduced water sorption and leaching from the materials after polymerization [38]. No obvious difference in hydrophobicity was found among the bile acid esters on position 24 (methyl or oxyethylene group), and no clear trend is seen between $\log(K_{OW})$ and the number of methacrylate groups on the derivatives of cholic acid (8-12). In general, the number of oxyethylene units on position 24 increases the hydrophobicity of the cholic acid derivatives (13-16 versus 8 and 10) and the derivatives of cholic acid are more hydrophilic than the corresponding derivatives of the other bile acids. The di-methacrylate derivatives of chenodeoxycholic, deoxycholic and lithocholic acid (19, 22 and 25) were the most hydrophobic substance tested (~ 5 magnitudes higher than BisGMA).

The results of this section suggest, *a priori*, that the bile acid monomers have an equal or better (tri- and tetra-methacrylates in particular) chance of being linked to the organic matrix in comparison to BisGMA or UDMA. The increased hydrophobicity of polymers/composites made from these monomers (as already observed for 12 [29]) may help improve their properties in a humid environment compared to the latter.

4.4.2 Physical properties of monomer mixtures

The di-, tri- and tetra-methacrylate bile acid derivatives were combined with equimolar amounts of the diluent TEGDMA as is common for dental materials. The di-methacrylates of chenodeoxycholic, deoxycholic and lithocholic acids (19, 22 and

25) all rapidly (within 1 hour) crystallized in the presence of TEGDMA affording a white paste which could not be further tested. Another common dental monomer, 1,10-decanediol di-methacrylate, was used to replace TEGDMA in the mixtures, but crystallization ensued nevertheless. It may be possible to eliminate crystallization by preparing ternary monomer mixtures or by using alternative diluents.

Table 4.3 lists the refractive indexes of all monomer mixtures because of the importance of this parameter for composite translucency and esthetic matching with teeth. The refractive index of the BisGMA : TEGDMA mixture was comparable to values reported in the literature (at 22.5 °C) [11]. Mixtures containing cholic acid derivatives had refractive indexes which were intermediate to those containing the model commercial monomers BisGMA and UDMA which implies they are acceptable from an esthetic standpoint.

Table 4.3 Comparison of the refractive index, viscosity, degree of conversion (DC_{NIR}) and polymerization shrinkage (ΔV) of the different monomers

Monomer Mixture	Refractive Index ($\pm 3 \cdot 10^{-4}$)	Viscosity at 1 Hz (Pa.s)	DC_{NIR} (%)*		ΔV (%)**	ΔV_{100} (%)**
			light cure	post-cure		
BisGMA : TEGDMA	1.5094	0.88 ± 0.01 ^c	72 ± 1 ^b	89 ± 1 ^b	8.1 ± 0.9 ^b	12 ± 1 ^{b,c}
UDMA : TEGDMA	1.4708	0.27 ± 0.02 ^f	79 ± 1 ^a	94 ± 1 ^a	9.4 ± 0.5 ^a	11.8 ± 0.7 ^c
7 : TEGDMA	1.4802	0.25 ± 0.01 ^f	55 ± 3 ^c	70 ± 2 ^f	9 ± 1 ^a	17 ± 2 ⁿ
10 : TEGDMA	1.4936	16.0 ± 0.2 ^a	66 ± 2 ^c	77 ± 2 ^{d,e}	5.7 ± 0.3 ^d	8.7 ± 0.5 ^c
11 : TEGDMA	1.4947	2.77 ± 0.03 ^b	60 ± 1 ^{d,e}	76 ± 4 ^{c,f}	5.8 ± 0.7 ^{c,d}	10 ± 1 ^{d,e}
12 : TEGDMA	1.4846	1.66 ± 0.01 ^c	48 ± 1 ^f	76 ± 1 ^{e,f}	6.6 ± 0.8 ^{c,d}	14 ± 2 ^b
14 : TEGDMA	1.4965	1.29 ± 0.02 ^d	63 ± 1 ^{c,d}	86 ± 1 ^{b,c}	6.8 ± 0.4 ^c	10.7 ± 0.7 ^{c,d}
16 : TEGDMA	1.4961	1.00 ± 0.03 ^c	62 ± 3 ^{c,d}	82 ± 2 ^{c,d}	6.1 ± 0.7 ^{c,d}	10 ± 1 ^{d,e}

* Measured by near-infrared spectroscopy after visible-light curing and after post curing

** ΔV measured after visible light curing; ΔV_{100} calculated from ΔV using the following equation: $\Delta V_{100} = \Delta V \div (100 \times DC_{NIR}(\text{light cure}))$

Superscripts denote homogeneous subsets (Tukey, $p < 0.05$)

Molecule number in the first column refers to the identified compound in Figure 4.1

All monomer mixtures were found to be Newtonian and their viscosity varied greatly depending on the structure of the monomer (Table 4.3). A methyl ester on position 24 significantly reduced the viscosity of the monomer mixture in comparison to the di-functional spacers, likely due to the introduction of an additional polar ester group on compounds with the latter. This greater polarity is evidenced in Table 2 by the greater hydrophilicity of compound **12** relative to compound **7**. The viscosity increased proportionally with the number of hydroxyl groups present on the monomer (compounds **10-12**). The presence of tri- or tetra-oxyethylene groups on position 24 (**14**, **16**) considerably increased hydrophobicity and decreased the viscosity of the mixture relative to the mono-oxyethylene analog (**10**). The increased hydrophobicity of monomers **14** and **16** relative to **10** may, *a priori*, be an indication that the multi-oxyethylene spacer is folded onto the hydrophilic face of cholic acid (thus shielding the hydroxyl groups) and imparting upon these monomers a different conformation compared to **10**. Computational analysis of the structure of these monomers or further modification of position 24 with either more rigid or more hydrophobic groups may provide additional insight.

Generally, the monomer mixtures containing bile acid derivatives were more viscous than the models, except for the mixtures containing **7** (equivalent to UDMA) and **16** (equivalent to BisGMA). The viscosities of the monomer mixtures (with the exception of **10**) were nevertheless comparable to those of the commercial models. Differences between these formulations may not necessarily influence the maximum filler loading or the handling characteristics of the uncured composites because these parameters are typically more influenced by filler shape and content than viscosity of the unfilled mixture (based on the Krieger-Dougherty equation which describes the rheological properties of highly concentrated dispersions [39]). It should be noted that the nature or length of the ester on position 24 can vary the viscosity of the monomer mixtures.

4.4.3 Curing properties of the monomer mixtures

The degree of conversion after visible-light curing and after post-cure heating was measured by near-infrared (NIR) spectroscopy and reported as DC_{NIR} *light cure*

and DC_{NIR} *post-cure* in Table 4.3, respectively. The NIR spectra of selected monomers and their corresponding polymers (after post curing) are shown in Figure 4.2. These spectra present peaks at 5895, 5930, 6000 and 6165 cm^{-1} which are representative of the methacrylate group and whose intensity is proportional to the concentration of these groups within the sample. Post-curing was performed to accelerate the process of aging of the polymers (and avoid artifacts) which can take place over a 120 h period at 37°C following photo-polymerization [40]. While inapplicable in a clinical setting, post-curing in this fashion will allow for a more careful and unbiased comparison of *in vitro* dry material performance. Care should be taken before extrapolating results presented herein to the eventual clinical performance of these materials. The degrees of conversion measured after post-curing were generally comparable but inferior to those measured for the neat monomers by DSC (Table 4.2) if one assumes that TEGDMA polymerized completely within the mixture (which was the case for neat TEGDMA ; Table 4.2). In general, the larger number of polymerizable double bonds in the tri-and tetra- methacrylate derivatives of cholic acid (**11** and **12**) have more chances to form part of the crosslinked matrix and increases the crosslinking density of the resulting materials. However, the methacrylate groups located on the steroid backbone, especially those at positions 7 and 12, have a lower reactivity, as evidenced for the tri-methacrylate **7**. This is thought to arise from the steric hindrance resulting from the steroidal backbone and is supported by the greater reactivity observed for methacrylate groups on hydroxyl groups with β rather than α configurations [25]. The polymers containing the cholic acid derivatives with a longer oxyethylene spacer generally polymerized to a greater extent, likely due to the lower viscosity.

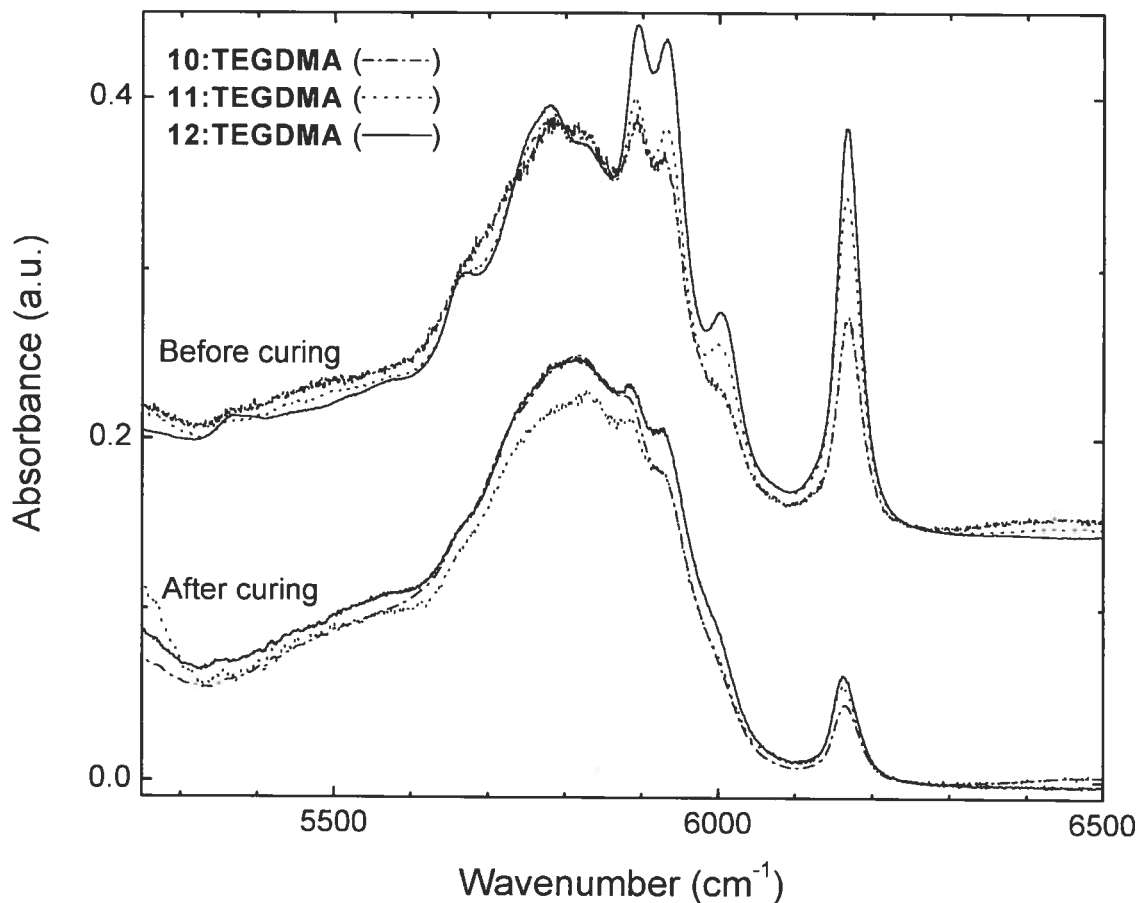


Figure 4.2 NIR spectra before and after polymerization of monomer mixtures containing **10**, **11** and **12**. Spectra before and after curing were offset for clarity

Polymerization shrinkage of the unfilled monomer mixtures is reported in Table 4.3 as ΔV . In this study, only the shrinkage of unfilled resins was measured in order to better highlight the differences between the formulations, and to adequately interpret the results as a function of degree of conversion (which is more difficult to measure for the composites). This method was deemed valid given that shrinkage values obtained for the polymers containing BisGMA ($8.1 \pm 0.9\%$) were comparable to values measured with alternative methods in the literature ($8.31 \pm 0.43\%$; $7.41 \pm 0.08\%$) [11, 41]. The mixtures containing **7**, BisGMA and UDMA exhibited the highest shrinkage values of all, while those containing **10-12**, **14** and **16** showed lower polymerization shrinkages. In order to remove the bias on these values caused by the lower conversion of the cholic acid monomers, the shrinkage of these materials at 100% conversion (ΔV_{100}) was calculated using the degrees of conversion measured

by NIR spectroscopy and ΔV under the assumption that there exists a linear relationship between conversion and shrinkage. These results, as well as the equation used to calculate ΔV_{100} , are in Table 4.3.

After calculation, it was found that the number of methacrylate groups on compounds **10-12** significantly affected shrinkage, as this parameter correlates with the actual concentration of groups susceptible to shrink in the monomer mixture (evidenced in Figure 4.2). The generally accepted trend of shrinkage versus the ratio of the number of polymerizable groups (methacrylate) to molecular weight of the monomer remains in effect [42]. All cholic acid monomers had lower or equivalent (**12** and **14**) ΔV_{100} values to BisGMA or UDMA except for **7** which shrank to an anomalously high extent. The other exceptions were **14** and **16** which had higher ΔV_{100} values than **10**, despite having higher molecular weights. An explanation of these results will require additional experiments. It is nevertheless clear that the type and length of the ester on position 24 as well as the location of the double bonds on the steroid skeleton can affect the shrinkage of the monomers during polymerization.

4.4.4 Dynamic mechanical properties of the organic matrix

The dynamic mechanical properties of the polymers were measured between -50 and +150°C (Figures 4.3 - 4.5). The elastic moduli of polymers containing the di-methacrylates **10**, **14**, and **16** (Figure 4.3A) were comparable up to about room temperature at which point differences were observed. The loss modulus spectrum (Figure 4.3B) of each of these polymers show a broad peak with a maximum at 128, 115 and 105°C (for **10**, **14** and **16**, respectively) which we attribute to a sub-glass transition (T_{β}) in these polymers. The polymers containing the other di-methacrylates BisGMA and UDMA also show this transition, but at lower temperatures (45 and 95°C, respectively; Figure 4.4B). The sub-glass transition for these last two polymers is within the range found in the literature [40, 43]. For all these polymers, the plots of G'' versus T^{-1} and solicitation frequency yielded curves which were not superimposable by translation along the T^{-1} axis (for generating a master-curve). This implies that the β transition is due to more than one localized motional process, each

with very different relaxation times, and therefore cannot easily be assigned [44]. Nevertheless, the temperature range and correlation between the intensity/position of the β transition with conversion (as shown by Lee *et al* [40]) seems to indicate that this transition may result from the activation of pendant, singly-reacted monomers within the matrix. Increasing the length of the oxyethylene spacer on position 24 decreased the temperature of this transition due to enhanced molecular mobility resulting from the flexibility of the (multi)oxyethylene units.

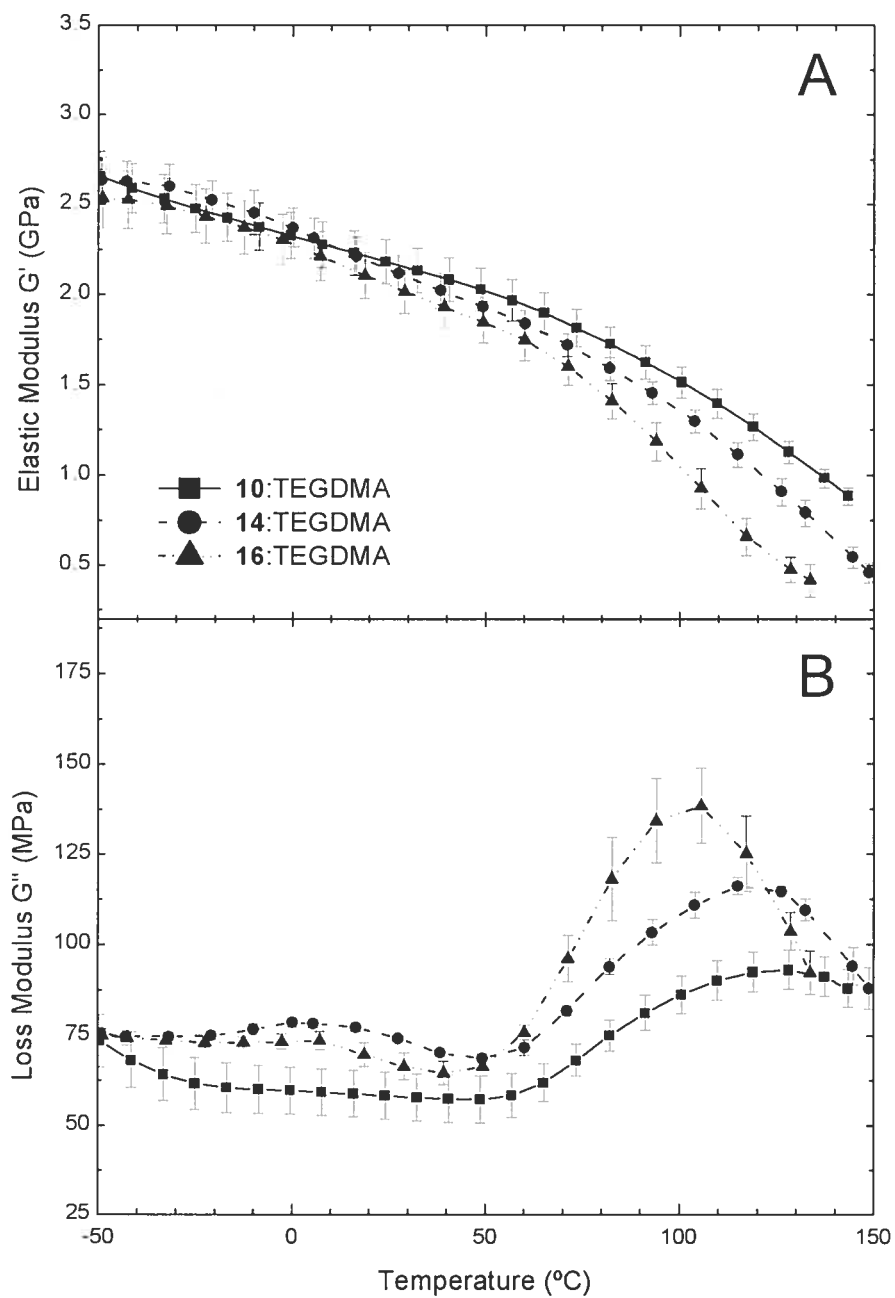


Figure 4.3 Dynamic mechanical properties (G' : elastic shear modulus) of unfilled polymers (after post-cure) prepared from equimolar mixtures of TEGDMA with 10, 14, or 16 (Mean \pm SD; $n = 5$)

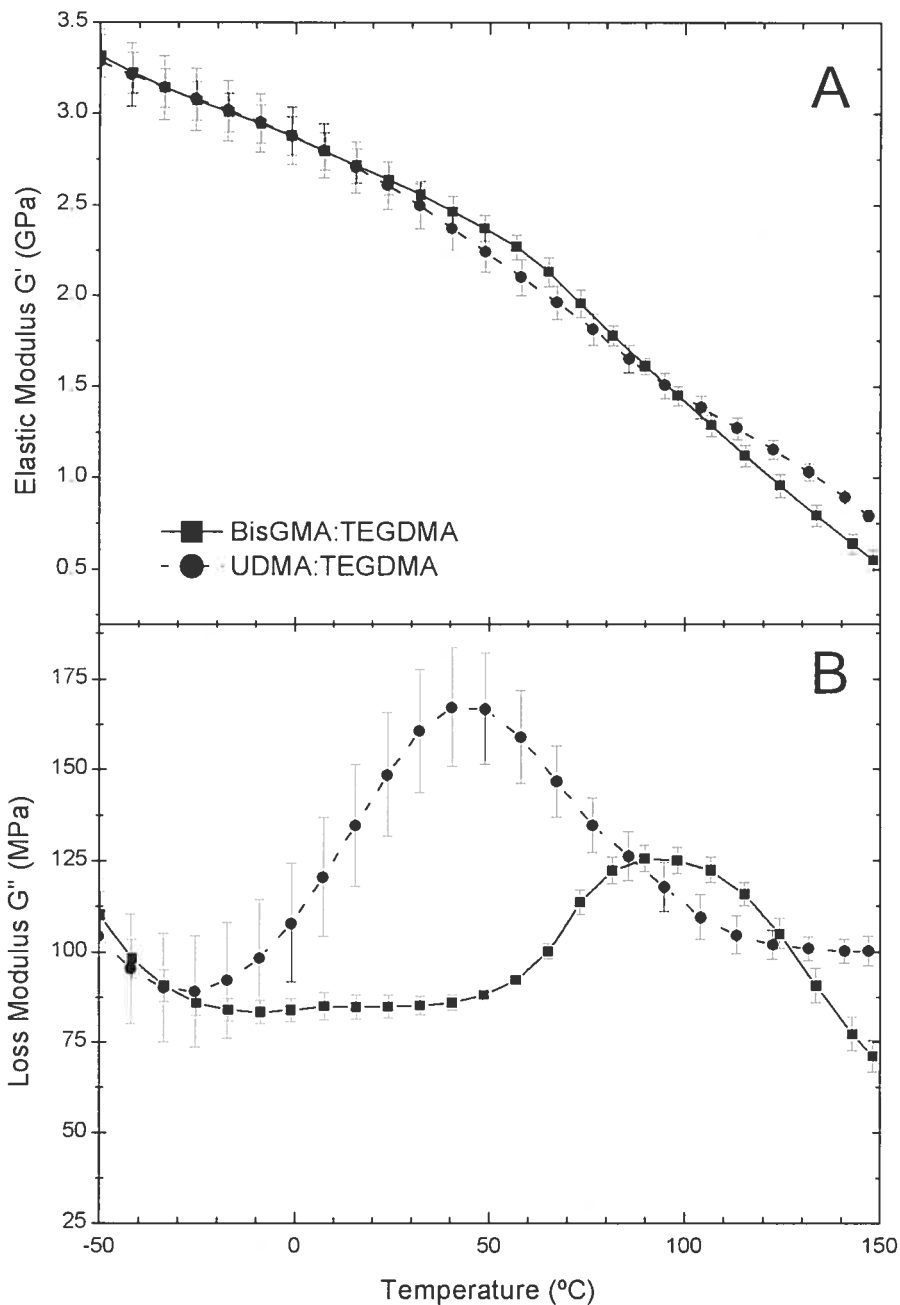


Figure 4.4 Dynamic mechanical properties (G' : elastic shear modulus) of unfilled polymers (after post-cure) prepared from equimolar mixtures of TEGDMA with BisGMA or UDMA (Mean \pm SD; $n = 5$)

Figure 4.5 shows the thermo-mechanical properties of the polymers containing the tri- (**7** and **11**) and tetra-methacrylate (**12**) derivatives of cholic acid. Contrary to the polymers containing the di-methacrylates, the peak in the loss

pronounced, or absent for these polymers (Figure 4.5B). Consequently, their elastic moduli are less affected by temperature over the range examined (Figure 4.5A). The suppression or shift to higher temperature of the β transition for these polymers is either the result of increased crosslinking density [45] or the efficient suppression of motional processes within the matrix due to the participation of more than one methacrylate group directly attached to the rigid, bulky steroidal skeleton in the polymerization process.

Based on the presence of this β transition, distinction between low and high temperature mechanical properties should be made. In the -50 to $+75^\circ\text{C}$ region, the polymer containing the tri-methacrylate **11** had the highest elastic moduli of all polymers containing cholic acid derivatives, pointing to the importance of non-covalent interactions (i.e. hydrogen bonding) to G' . Consequently, the greater dynamic mechanical properties of the polymers containing the tri-methacrylate **11** versus the di-methacrylate **10** may be due to the cumulative effects of improved conversion (due to reduced viscosity) and hydrogen bonding (this monomer also has a free hydroxyl group). The polymer containing the tri-methacrylate **7** had the lowest elastic moduli of all, likely due to lower overall conversion and to the absence of hydroxyl groups. In this temperature region, the elastic moduli of all polymers containing cholic acid derivatives were generally comparable, but inferior, to those of the two commercial formulations. Above 75°C , the elastic moduli of the commercial formulations were comparable or inferior to those of all the polymers containing cholic acid derivatives, except for the formulation containing **16** which was inferior (due to its lower β transition temperature).

The effects of both the number of methacrylate and hydroxyl groups on the monomer are clearly demonstrated. The tri-methacrylate **11** takes advantage of both these phenomena and consequently displays a higher modulus and has higher thermal stability than the di-methacrylate derivatives of cholic acid.

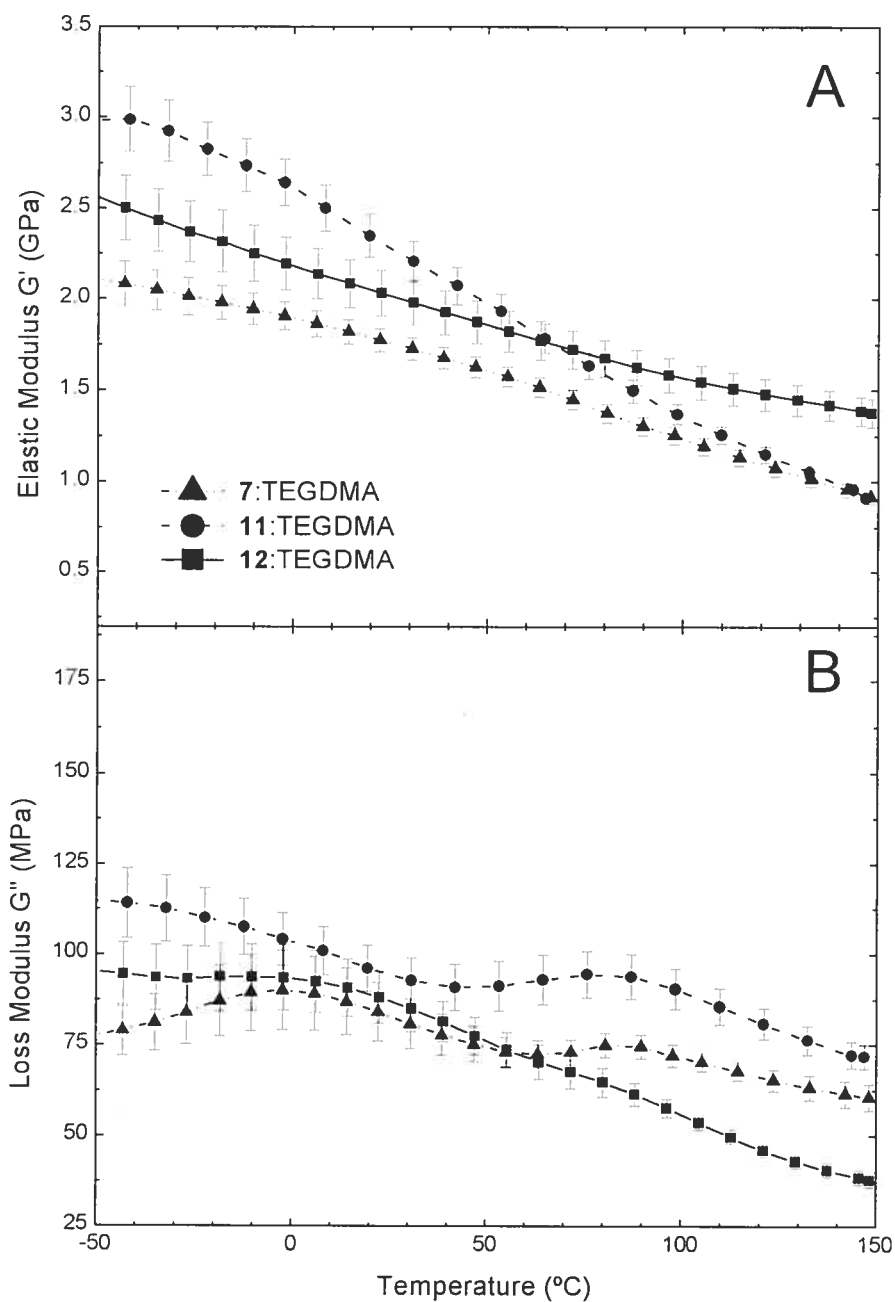


Figure 4.5 Dynamic mechanical properties (G' : elastic shear modulus) of unfilled polymers (after post-cure) prepared from equimolar mixtures of TEGDMA with 7, 11, or 12 (Mean \pm SD; $n = 5$)

4.4.5 Static mechanical properties of the organic matrix and model composites

The flexural moduli and yield strengths of all unfilled polymers and model hybrid composites at room temperature (Table 4.4) were comparable to values found in the literature [11, 46-48]. Different trends were found between the static and dynamic moduli for the polymeric systems as already noted in the literature [49]. The polymers and composites containing cholic acid derivatives generally had moduli which were comparable to those containing BisGMA and UDMA. The polymers containing **10** had the highest moduli of all polymers containing cholic acid derivatives and were equivalent to those containing BisGMA and UDMA, which further indicates the importance of hydroxyl groups on the monomer to the value of the modulus. However, the yield strengths of all polymers containing cholic acid derivatives were inferior to those of the commercial monomers, except for those containing **10**. It is possible that the rigid steroidal structure confers more brittleness to the matrix.

Different trends were observed for the composites. In particular, the composites containing the tri-methacrylate **11** had yield strengths which were equivalent to those containing BisGMA. In general, differences between the composite formulations with respect to moduli and yield strengths were less pronounced than for the unfilled polymers demonstrating the validity of using cholic acid monomers for dental applications. Of course, based on the preceding results, additional modifications of the group on position *24* to include groups more susceptible to hydrogen bonding (i.e. amides, urethanes, etc.) may help increase both moduli and yield strength while simultaneously reducing viscosity.

Table 4.4 Static mechanical properties of unfilled and filled polymers

Monomer Mixture	Polymer		Composite	
	Flexural Modulus (GPa)	Yield Strength (MPa)	Flexural Modulus (GPa)	Yield Strength (MPa)
BisGMA : TEGDMA	3.1 ± 0.2 ^a	114 ± 27 ^{a, b}	10.3 ± 0.3 ^a	88 ± 18 ^{a, b}
UDMA : TEGDMA	2.5 ± 0.1 ^{b, c}	124 ± 16 ^a	9.3 ± 0.4 ^{b, c}	107 ± 32 ^a
7 : TEGDMA	2.31 ± 0.06 ^{c, d}	41 ± 9 ^c	8.7 ± 0.3 ^d	69 ± 9 ^b
10 : TEGDMA	2.8 ± 0.1 ^{a, b}	86 ± 21 ^{b, c}	10.0 ± 0.2 ^a	69 ± 14 ^b
11 : TEGDMA	2.4 ± 0.2 ^{c, d}	74 ± 6 ^{c, d}	9.2 ± 0.3 ^{b, c, d}	109 ± 10 ^a
12 : TEGDMA	2.1 ± 0.5 ^d	55 ± 13 ^{d, c}	9.4 ± 0.3 ^b	63 ± 11 ^b
14 : TEGDMA	2.51 ± 0.04 ^c	59 ± 5 ^{c, d, c}	9.2 ± 0.5 ^{b, c, d}	85 ± 13 ^{a, b}
16 : TEGDMA	2.49 ± 0.04 ^c	63 ± 13 ^{c, d, c}	8.8 ± 0.2 ^{c, d}	86 ± 5 ^{a, b}

Superscripts denote homogeneous subsets (Tukey, $p < 0.05$)

Molecule number in the first column refers to the identified compound in Figure 4.1

4.5 Conclusions

Through this study we have gained substantial insight into the relationship between the structure of multi-methacrylate derivatives of bile acids and the physical properties of polymers and composites made from the latter. Generally, the bile acid derivatives offered advantages such as reduced polymerization shrinkage, increased hydrophobicity and improved high-temperature mechanical properties compared to the model commercial dental materials. At room temperature, these polymers and composites also generally had comparable or slightly lower mechanical properties. Additional structural modifications of bile acids may yield materials with better overall properties than the commercial monomers. These include modification of the nature and length of group on position 24 (i.e. amides, urethanes, etc.) of the multi-methacrylate derivatives of cholic acid, in order to reduce its viscosity (and simultaneously reduce the quantity of TEGDMA within the formulation) and to suppress the β transition which should improve the mechanical stability.

The results presented herein are sufficiently promising to warrant further studies to assess the potential of these materials for biomedical applications. In particular, the influence of water on the physical properties of the materials containing the bile acid derivatives will be investigated since the plastification effect of water may shift the β transition observed for the di-methacrylates to a lower temperature, thereby affecting their mechanical properties. This effect should be more pronounced for the polymers containing BisGMA and UDMA which are more hydrophilic [29] and have lower β transition temperatures (45 and 95°C in the dry state, respectively). Characterization of the nature, quantity, and toxicity of leachates from such materials should also be evaluated. The latter should include biodegradation studies in the presence of salivary esterases given their known influence on the release of leachates from composites [50, 51] and the known modulation of enzyme activity by bile salts (in particular cholesterol esterase)[52].

4.6 Acknowledgements

This study was financially supported by NSERC and FQRNT. M. A. Gauthier also acknowledges graduate research scholarships awarded by both organizations. Z. Zhang thanks the Scholarship Council of China for supporting his stay at Université de Montréal.

4.7 References

1. Lu H, Stansbury JW, Dickens SH, Eichmiller FC and Bowman CN. Probing the origins and control of shrinkage stress in dental resin-composites: I. Shrinkage stress characterization technique. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2004; 15:1097-1103.
2. Dauvillier BS and Feilzer AJ. Low-shrinkage dental restorative composite: modeling viscoelastic behavior during setting. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2005; 73B:129-139.

3. Lee SY, Huang HM, Lin CY and Shih YH. Leached components from dental composites in oral simulating fluids and the resultant composite strengths. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1998; 25:575-588.
4. Geurtsen W, Lehmann F, Spahl W and Leyhausen G. Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblast cultures. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1998; 41:474-480.
5. Cao T, Saw TY, Heng BC, Liu H, Yap AUJ and Ng ML. Comparison of different test models for the assessment of cytotoxicity of composite resins. *Journal of Applied Toxicology*, 2005; 25:101-108.
6. Yiu CKY, King NM, Carrilho MRO, Sauro S, Rueggeberg FA, Prati C, Carvalho RM, Pashley DH and Tay FR. Effect of resin hydrophilicity and temperature on water sorption of dental adhesive resins. *Biomaterials*, 2006; 27:1695-1703.
7. Moszner N and Salz U. New developments of polymeric dental composites. *Progress in Polymer Science*, 2001; 26:535-576.
8. Nie J, Lovell LG and Bowman CN. Synthesis and characterization of N-isopropyl-N-methacryloxyethylmethacrylamide as a possible dental resin. *Biomaterials*, 2001; 22:535-540.
9. Tanaka J, Inoue K, Masamura H, Matsumura K, Nakai H and Inoue K. The application of fluorinated aromatic dimethacrylates to experimental light-cured radiopaque composite resin, containing barium-borosilicate glass filler--a progress in nonwaterdegradable properties. *Dental materials journal*, 1993; 12:1-11.
10. Stansbury JW and Antonucci JM. Dimethacrylate monomers with varied fluorine contents and distributions. *Dental Materials*, 1999; 15:166-173.
11. Khatri CA, Stansbury JW, Schultheisz CR and Antonucci JM. Synthesis, characterization and evaluation of urethane derivatives of Bis-GMA. *Dental Materials*, 2003; 19:584-588.

12. Kalachandra S, Sankarapandian M, Shobha HK, Taylor DF and McGrath JE. Influence of hydrogen bonding on properties of BIS-GMA analogues. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 1997; 8:283-6.
13. Moszner N, Volkel T, Fischer UK, Klester A and Rheinberger V. Synthesis and polymerization of new multifunctional urethane methacrylates. *Angewandte Makromolekulare Chemie*, 1999; 265:31-35.
14. Culbertson BM, Xu J and Tiba A. Synthesis, characterization and polymerization characteristics of new dimethacrylates, derived from 3,3,5-trimethylcyclohexan-1-one-phenol adducts, as monomers for dental composites. *Polymers for Advanced Technologies*, 1999; 10:206-214.
15. Satsangi N, Rawls HR and Norling BK. Synthesis of low-shrinkage polymerizable liquid-crystal monomers. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2004; 71B:153-158.
16. Hoelter D, Frey H, Muelhaupt R and Klee JE. Ambient-temperature liquid-crystalline bismethacrylates based on cholesterol. Cholesteric and smectic thermosets. *Advanced Materials (Weinheim, Germany)*, 1998; 10:864-868.
17. Stansbury JW. Synthesis and evaluation of new oxaspiro monomers for double ring-opening polymerization. *Journal of Dental Research*, 1992; 71:1408-12.
18. Tilbrook DA, Clarke RL, Howle NE and Braden M. Photocurable epoxy-polyol matrices for use in dental composites I. *Biomaterials*, 2000; 21:1743-53.
19. Moszner N, Zeuner F, Volkel T and Rheinberger V. Synthesis and polymerization of vinylcyclopropanes. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 1999; 200:2173-2187.
20. Hofmann AF. Bile acids as drugs: principles, mechanisms of action and formulations. *Italian Journal of Gastroenterology*, 1995; 27:106-13.
21. Podda M, Zuin M, Battezzati PM, Ghezzi C, de Fazio C and Dioquardi ML. Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstone dissolution : a comparison with ursodeoxycholic acid alone. *Gastroenterology*, 1989; 96:222-229.

22. Tint GS, Salen G and Shefer S. Effect of ursocholic acid and chenodeoxycholic acid on cholesterol and bile acid metabolism. *Gastroenterology*, 1986; 91:1007-1018.
23. Modica S and Moschetta A. Nuclear bile acid receptor FXR as pharmacological target: Are we there yet? *FEBS Letters*, 2006; 580:5492-5499.
24. Kramer W, Wess G, Enhsen A, Falk E, Hoffmann A, Neckermann G, Schubert G and Urmann M. Modified bile acids as carriers for peptides and drugs. *Journal of Controlled Release*, 1997; 46:17-30.
25. Zhu X-X and Nichifor M. Polymeric materials containing bile acids. *Accounts of Chemical Research*, 2002; 35:539-546.
26. Gautrot JE and Zhu XX. Main-chain bile acid based degradable elastomers synthesized by entropy-driven ring-opening metathesis polymerization. *Angewandte Chemie, International Edition*, 2006; 45:6872-6874.
27. Kim J-B, Lee B-W, Yun H-J and Kwon Y-G. 193-nm photoresists based on norbornene copolymers with derivatives of bile acid. *Chemistry Letters*, 2000; 414-415.
28. Russell DW and Setchell KDR. Bile acid biosynthesis. *Biochemistry*, 1992; 31:4737-49.
29. Hu X, Zhang X, Wang Z and He B. Swelling and wettability of light-cured methacrylate-based dental resins prepared from cholic acid. *Chinese Journal of Reactive Polymers*, 2005; 14:35-43.
30. Hu X, Zhang Z, Zhang X, Li Z and Zhu XX. Selective acylation of cholic acid derivatives with multiple methacrylate groups. *Steroids*, 2005; 70:531-537.
31. Gauthier MA, Stangel I, Ellis TH and Zhu XX. Oxygen inhibition in dental resins. *Journal of Dental Research*, 2005; 84:725-729.
32. Antonucci JM and Toth EE. Extent of polymerization of dental resins by differential scanning calorimetry. *Journal of Dental Research*, 1983; 62:121-5.
33. Stansbury JW and Dickens SH. Determination of double bond conversion in dental resins by near infrared spectroscopy. *Dental Materials*, 2001; 17:71-79.

34. Paschke A, Manz M and Schuurmann G. Application of different RP-HPLC methods for the determination of the octanol/water partition coefficient of selected tetrachlorobenzyltoluenes. *Chemosphere*, 2001; 45:721-728.
35. Hudson AJ, Martin SC, Hubert M and Spelt JK. Optical measurements of shrinkage in UV-cured adhesives. *Journal of Electronic Packaging*, 2002; 124:352-354.
36. Balogh GT, Szanto Z, Forrai E, Gyorffy W and Lopata A. Use of reversed-phase liquid chromatography for determining the lipophilicity of α -aryl-N-cyclopropylnitrones. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2005; 39:1057-1062.
37. Issa Y, Watts DC, Brunton PA, Waters CM and Duxbury AJ. Resin composite monomers alter MTT and LDH activity of human gingival fibroblasts in vitro. *Dental Materials*, 2004; 20:12-20.
38. Sideridou ID and Achilias DS. Elution study of unreacted Bis-GMA, TEGDMA, UDMA, and Bis-EMA from light-cured dental resins and resin composites using HPLC. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2005; 74B:617-626.
39. Fataraitė E, Narmontas P, Jankauskaitė V, Milinavičiūtė A and Juraitis A. Rheology and surface properties of filled dispersions. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences, Engineering*, 2006; 12:85-95.
40. Lee JK, Choi J-Y, Lim B-S, Lee Y-K and Sakaguchi RL. Change of properties during storage of a UDMA/TEGDMA dental resin. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2004; 68B:216-221.
41. Chung CM, Kim JG, Kim MS, Kim KM and Kim KN. Development of a new photocurable composite resin with reduced curing shrinkage. *Dental Materials*, 2002; 18:174-178.
42. Kim Y, Kim CK, Cho BH, Son HH, Um CM and Kim OY. A new resin matrix for dental composite having low volumetric shrinkage. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials*, 2004; 70B:82-90.

43. Rueggeberg FA, Ergle JW and Lockwood PE. Effect of photoinitiator level on properties of a light-cured and post-cure heated model resin system. *Dental Materials*, 1997; 13:360-364.
44. Monnerie L, Laupretre F and Halary JL. Investigation of solid-state transitions in linear and crosslinked amorphous polymers. *Advances in Polymer Science*, 2005; 187:35-213.
45. Ferracane JL and Greener EH. The effect of resin formulation on the degree of conversion and mechanical properties of dental restorative resins. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1986; 20:121-31.
46. Pereira SG, Osorio R, Toledano M and Nunes TG. Evaluation of two Bis-GMA analogues as potential monomer diluents to improve the mechanical properties of light-cured composite resins. *Dental Materials*, 2005; 21:823-830.
47. Ito S, Hashimoto M, Wadgaonkar B, Svizero N, Carvalho RM, Yiu C, Rueggeberg FA, Foulger S, Saito T, Nishitani Y, Yoshiyama M, Tay FR and Pashley DH. Effects of resin hydrophilicity on water sorption and changes in modulus of elasticity. *Biomaterials*, 2005; 26:6449-6459.
48. Manhart J, Kunzelmann K-H, Chen HY and Hickel R. Mechanical properties of new composite restorative materials. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000; 53:353-361.
49. Sabbagh J, Vreven J and Leloup G. Dynamic and static moduli of elasticity of resin-based materials. *Dental Materials*, 2002; 18:64-71.
50. Finer Y and Santerre JP. The influence of resin chemistry on a dental composite's biodegradation. *Journal of Biomedical Materials Research, Part A*, 2004; 69A:233-246.
51. Santerre JP, Shajii L and Tsang H. Biodegradation of commercial dental composites by cholesterol esterase. *Journal of Dental Research*, 1999; 78:1459-1468.
52. Moore A, Dutton PJ, Zahalka HA, Burton GW and Ingold KU. Bile salt-modulated stereoselection in the cholesterol esterase-catalyzed hydrolysis of α -tocopherol acetates. *Journal of the American Chemical Society*, 1995; 117:5677-86.

4.8 Supplementary Material

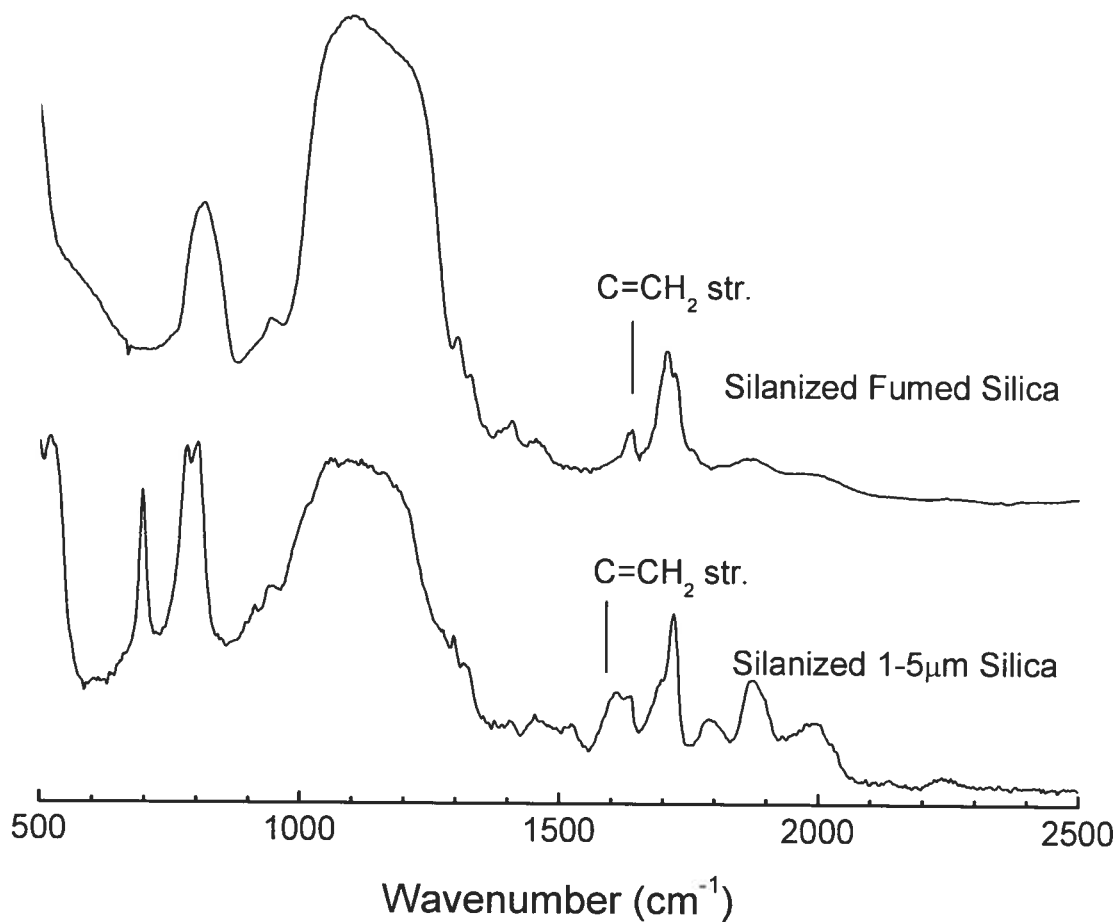


Figure 4.6 Photoacoustic FTIR spectra of filler particles confirming the presence of methacrylate groups ($C=CH_2$ str. at 1640 cm^{-1})

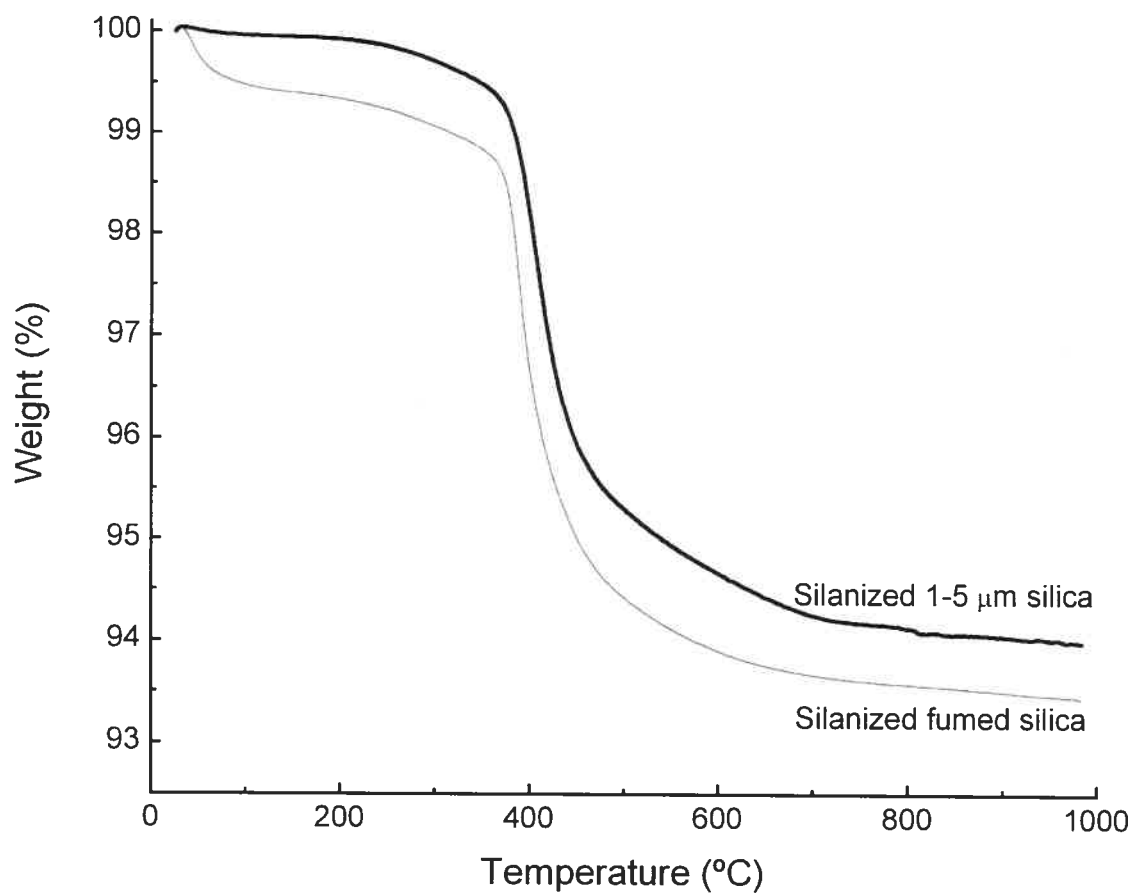


Figure 4.7 Thermogravimetric analyses of silanized fillers to determine extent of silanization

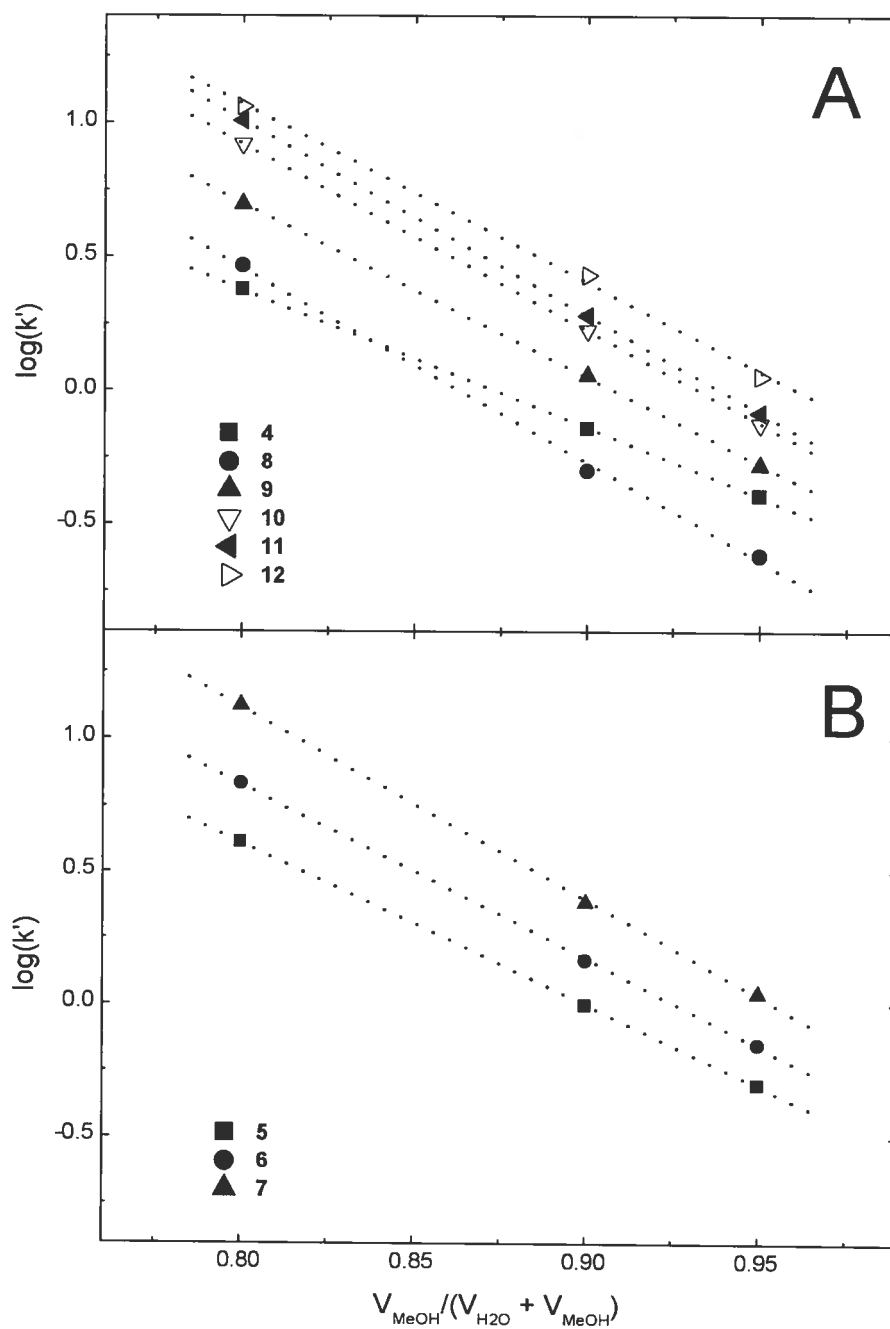


Figure 4.8 Determination of $\log(k_w)$ at 0% methanol using the $\log(k')$ values obtained in different eluent systems for compounds 4-12. These values are then used to determine $\log(K_{\text{OW}})$ using standard substances (calibration)

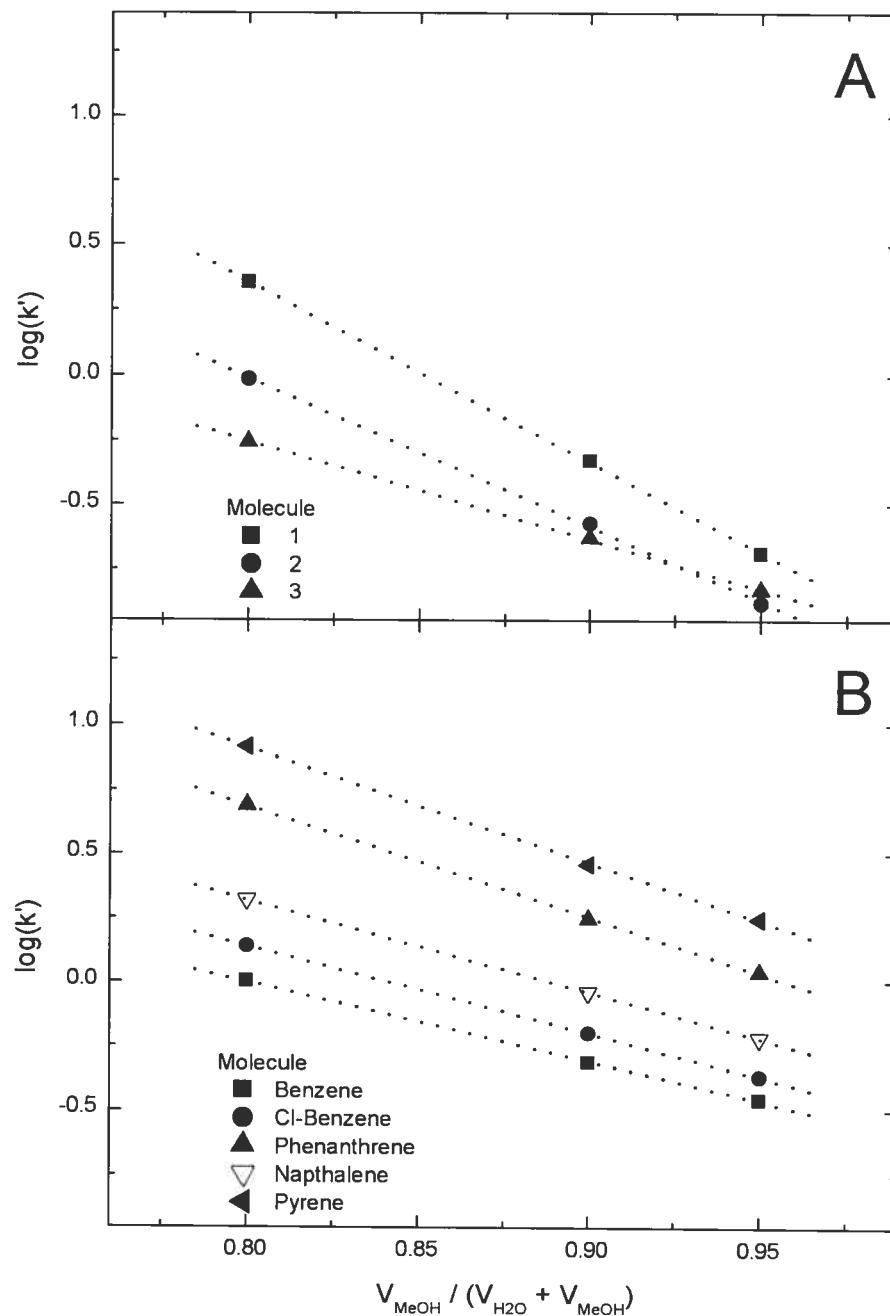


Figure 4.9 Determination of $\log(k_w)$ at 0% methanol using the $\log(k')$ values obtained in different eluent systems for compounds 1-3 and calibration substances. These values are then used to determine $\log(K_{ow})$ using standard substances (calibration)

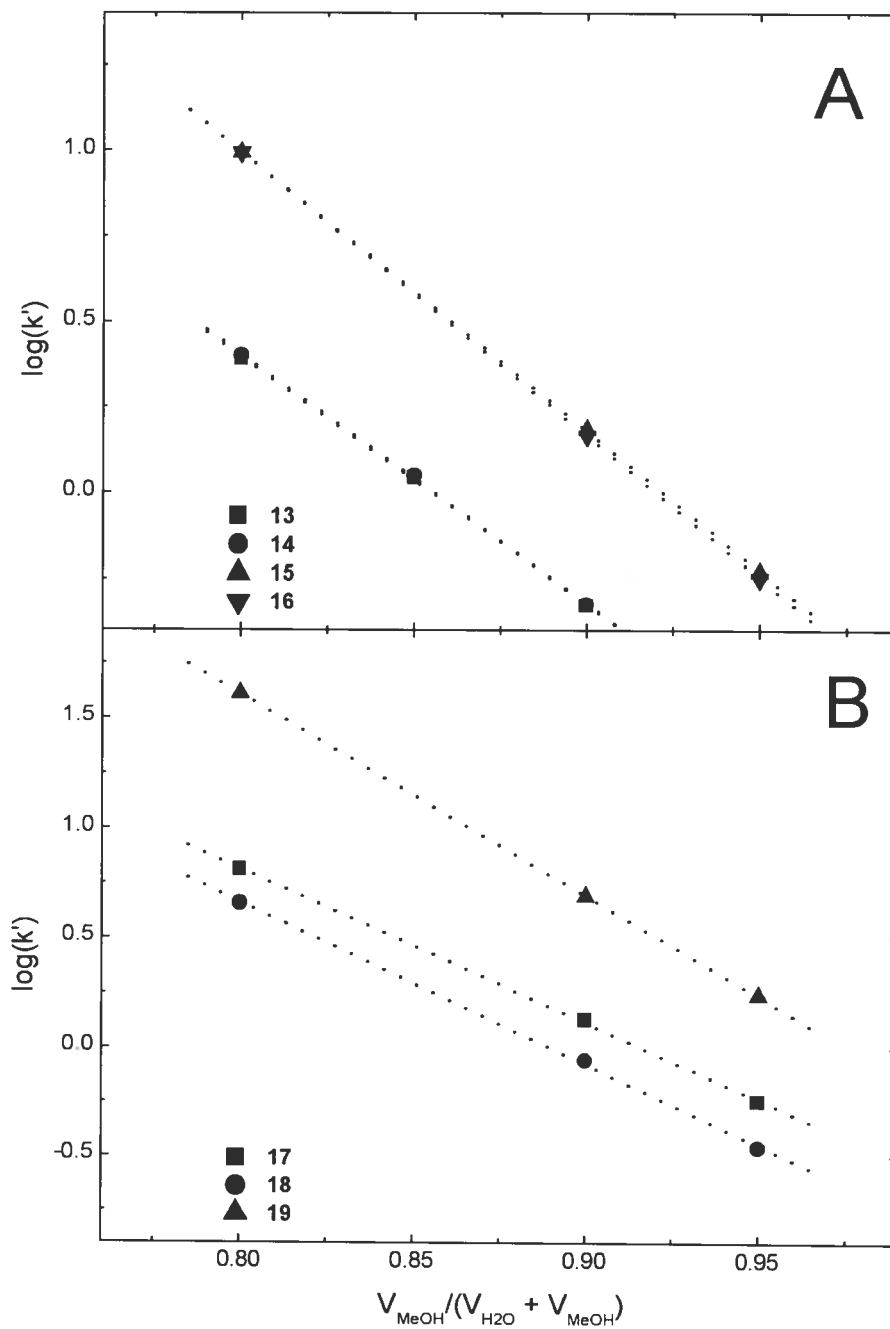


Figure 4.10 Determination of $\log(k_w)$ at 0% methanol using the $\log(k')$ values obtained in different eluent systems for compounds 13-19. These values are then used to determine $\log(K_{\text{OW}})$ using standard substances (calibration)

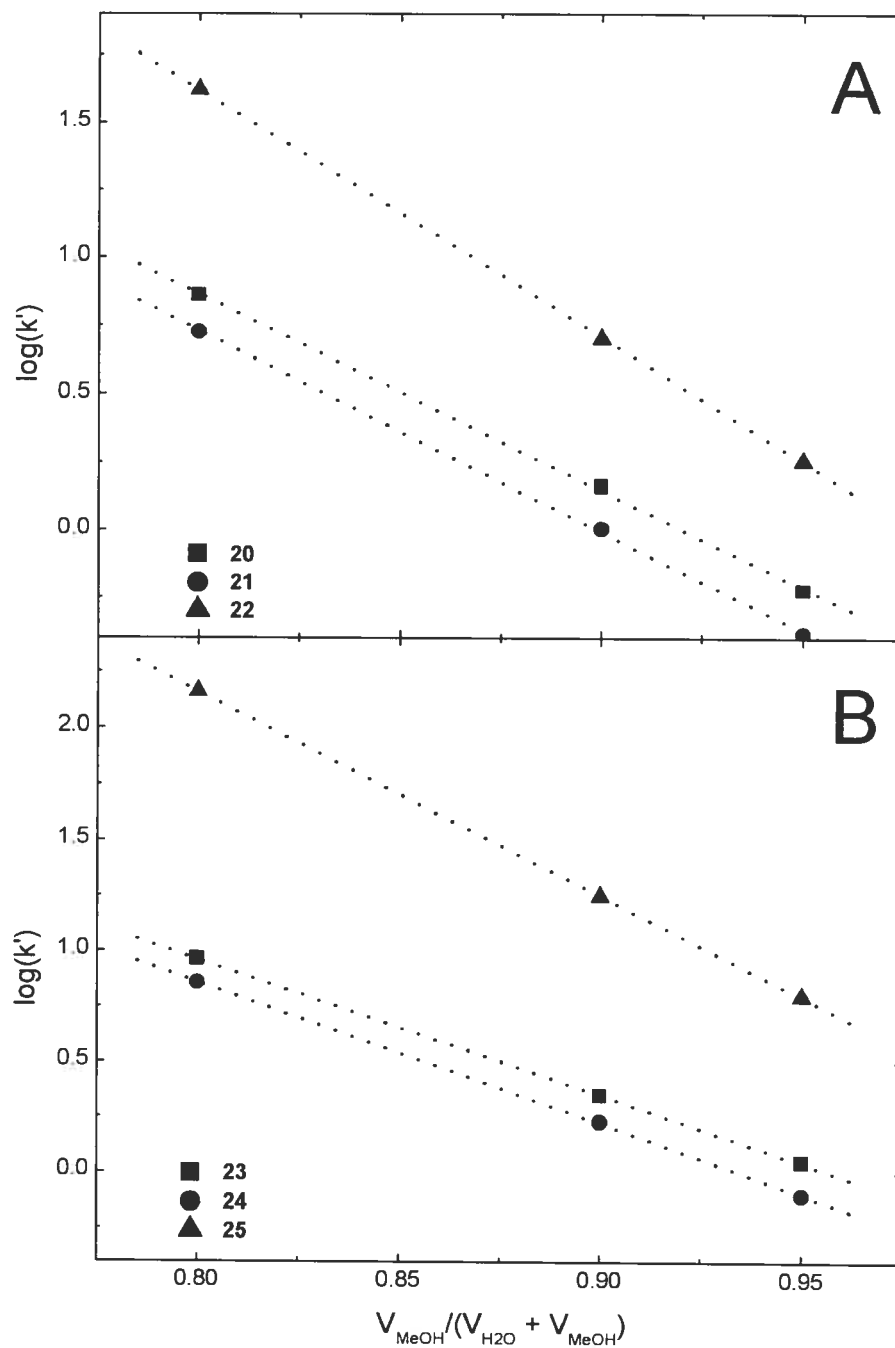


Figure 4.11 Determination of $\log(k_w)$ at 0% methanol using the $\log(k')$ values obtained in different eluent systems for compounds **20-25**. These values are then used to determine $\log(K_{OW})$ using standard substances (calibration)

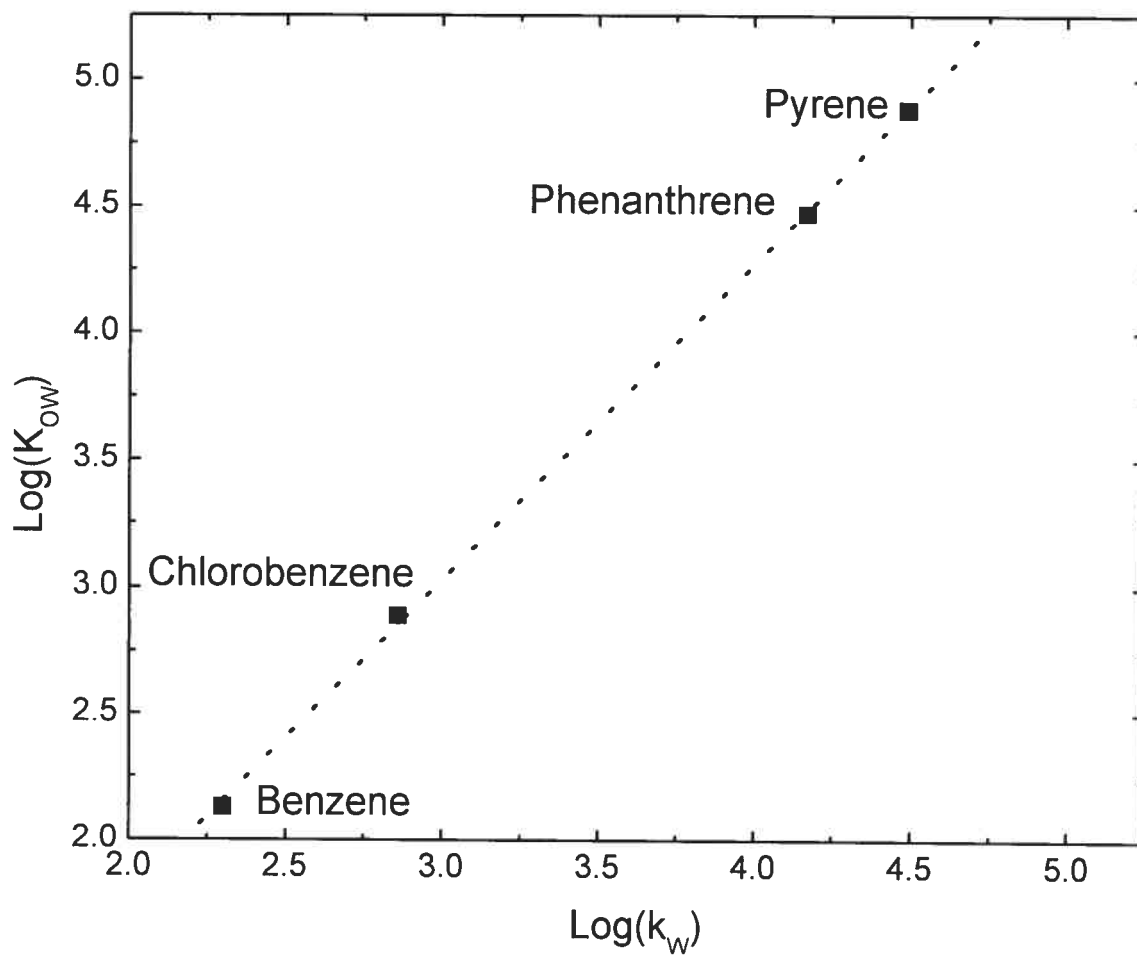


Figure 4.12 Calibration plot between the $\text{log}(k_w)$ values measured by HPLC and the $\text{log}(K_{OW})$ values of these substances measured by a static method (Linear regression parameters: $\text{log}(K_{OW}) = 0.70 + 1.24\text{log}(k_w)$; $R^2 = 0.999$)

4.9 Annex – Unpublished supplementary information

4.9.1 Determination of volumetric shrinkage

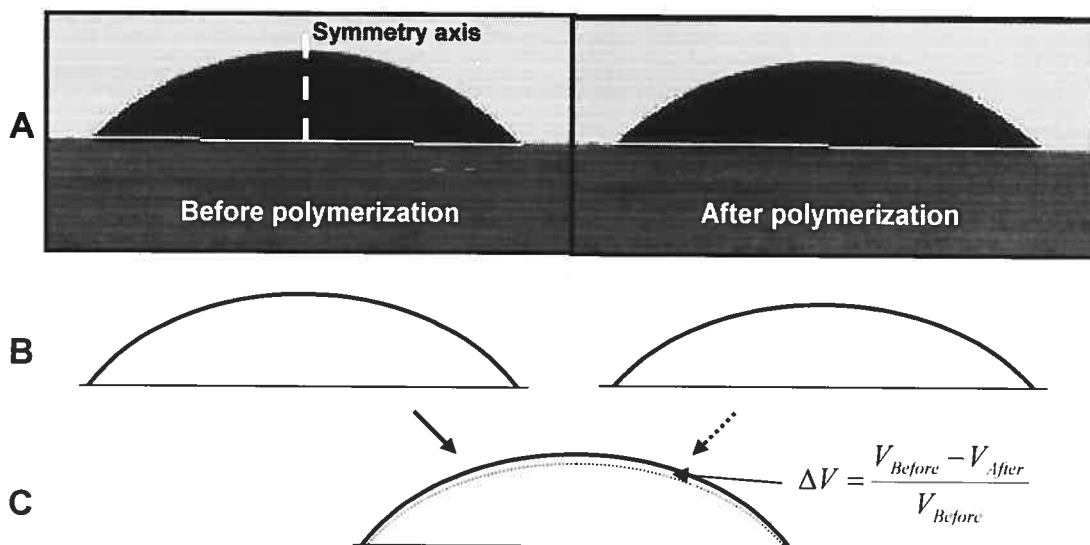
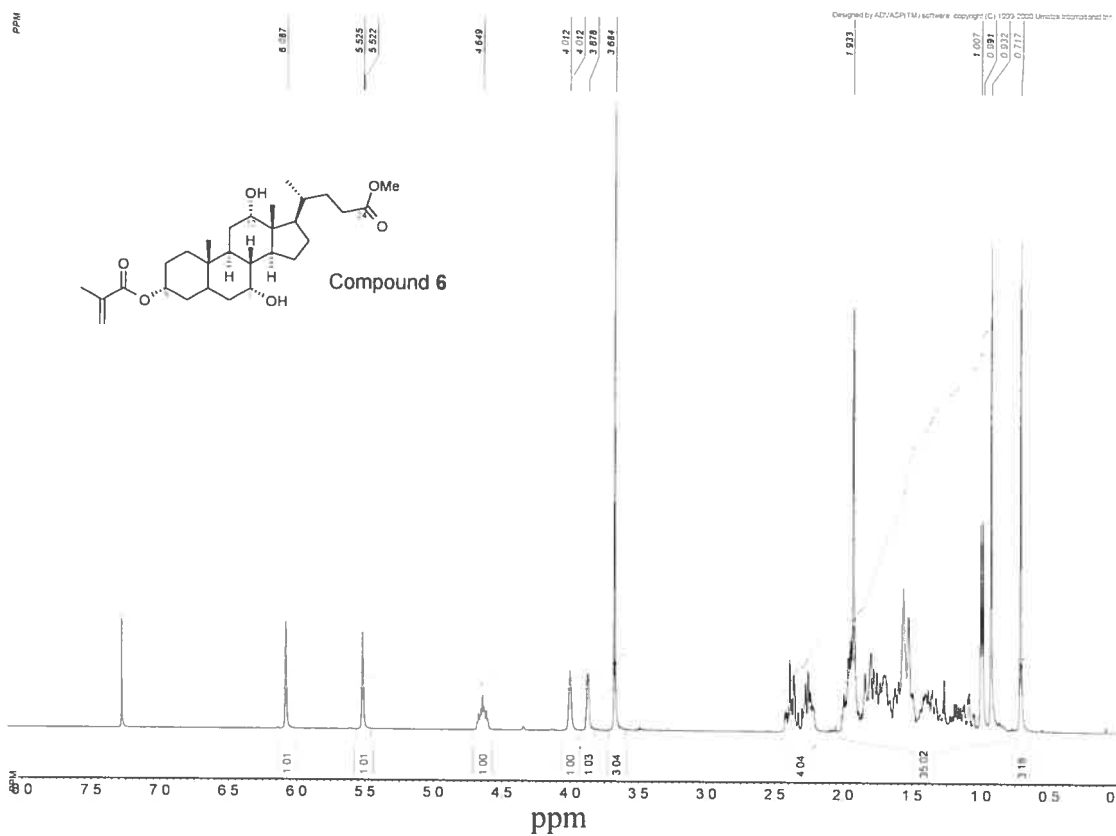
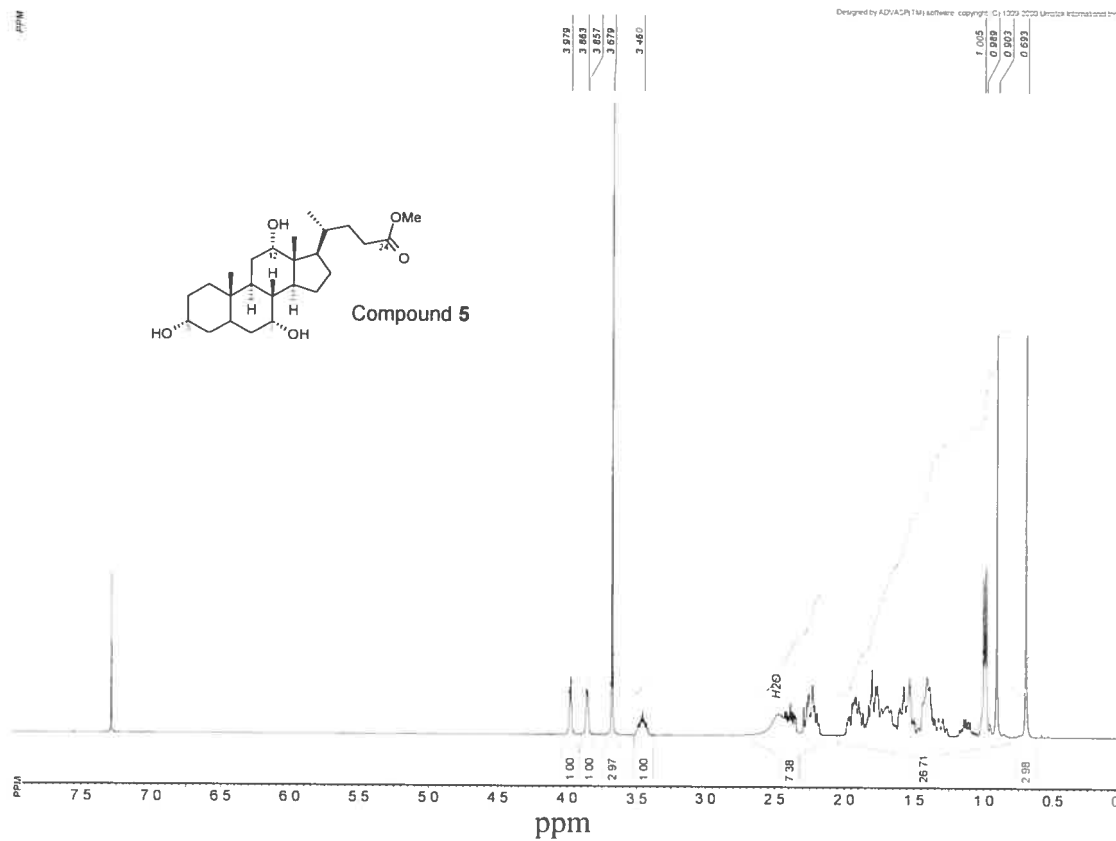
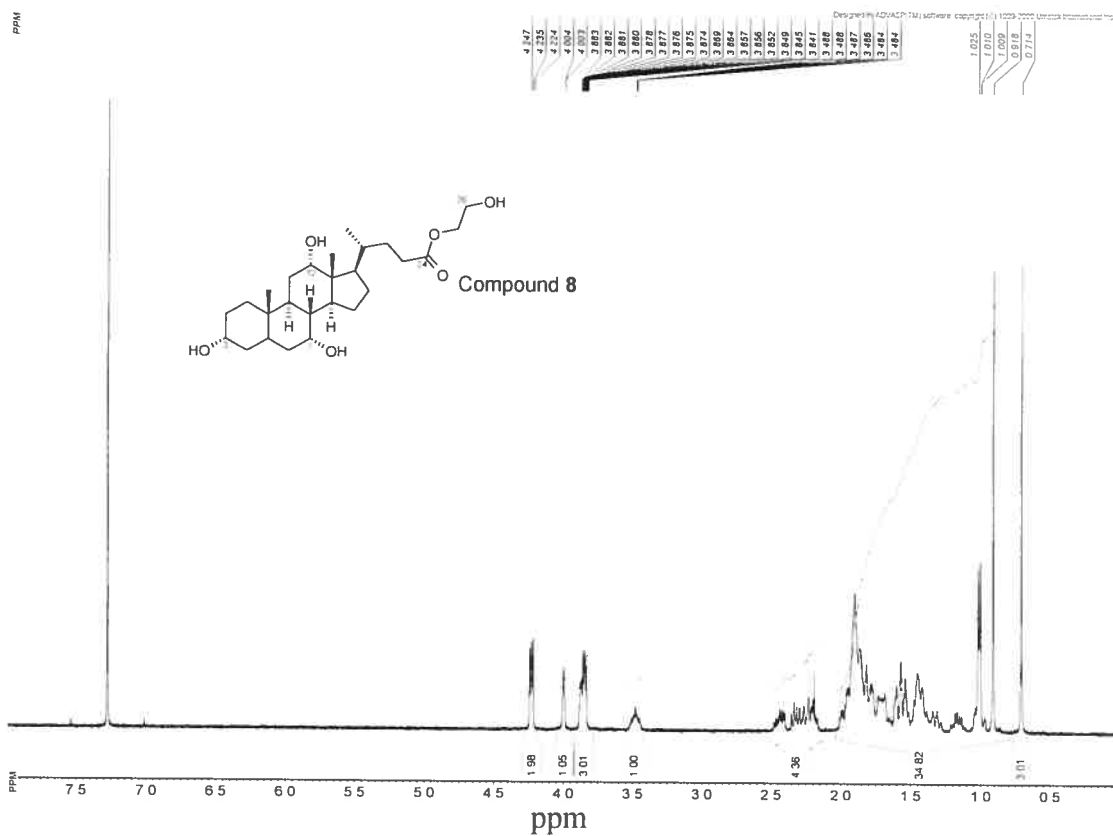
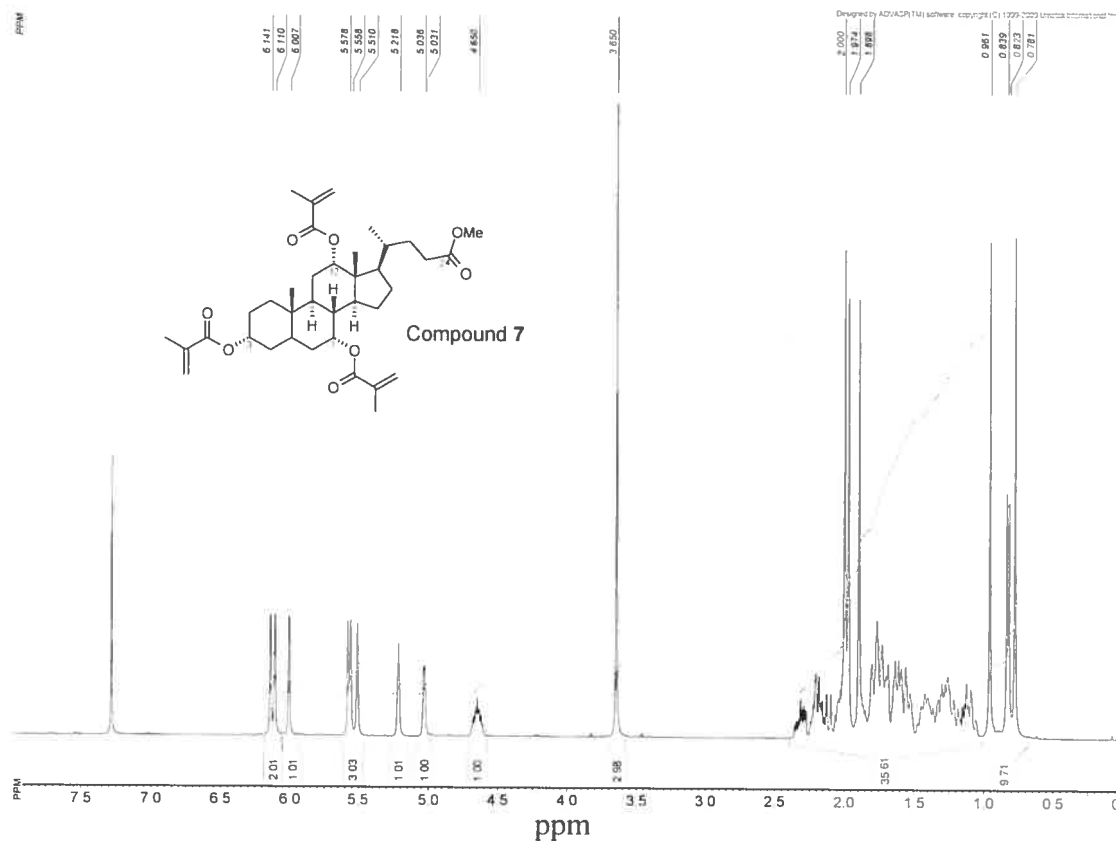


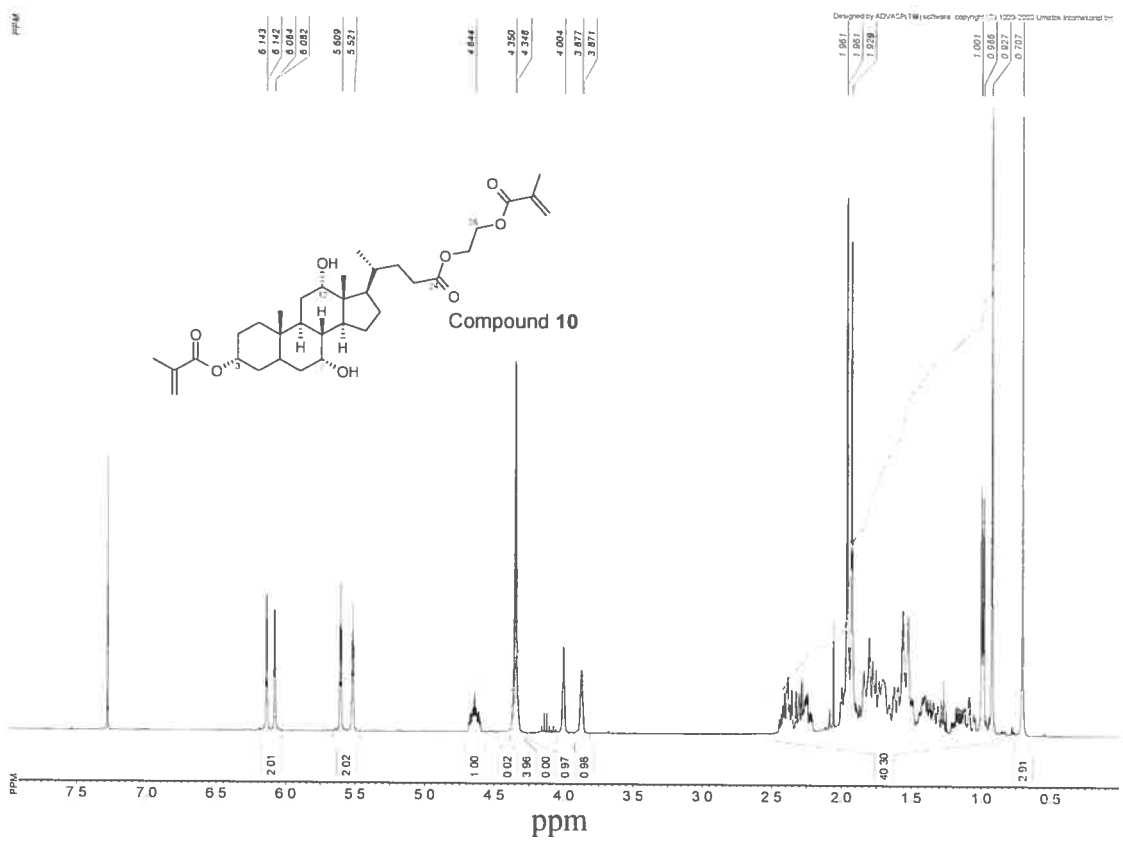
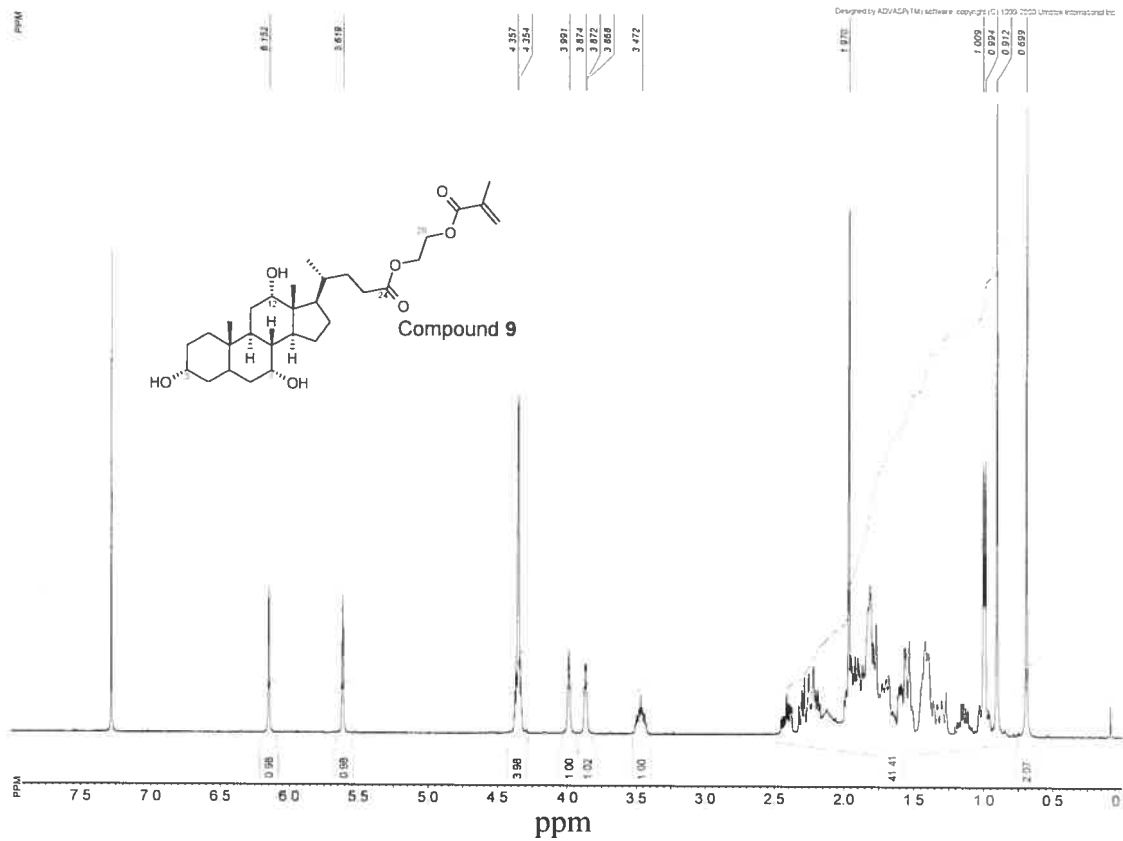
Figure 4.13 Measurement of volumetric shrinkage by axisymmetric droplet image analysis. **A:** Images of axisymmetric droplets are taken, and the cross-section (**B**) estimated using image analysis software. **C:** The volume (V) of each droplet is calculated by integration of the cross-section around the axis of symmetry and finally volumetric shrinkage (ΔV) was calculated from the equation given above.

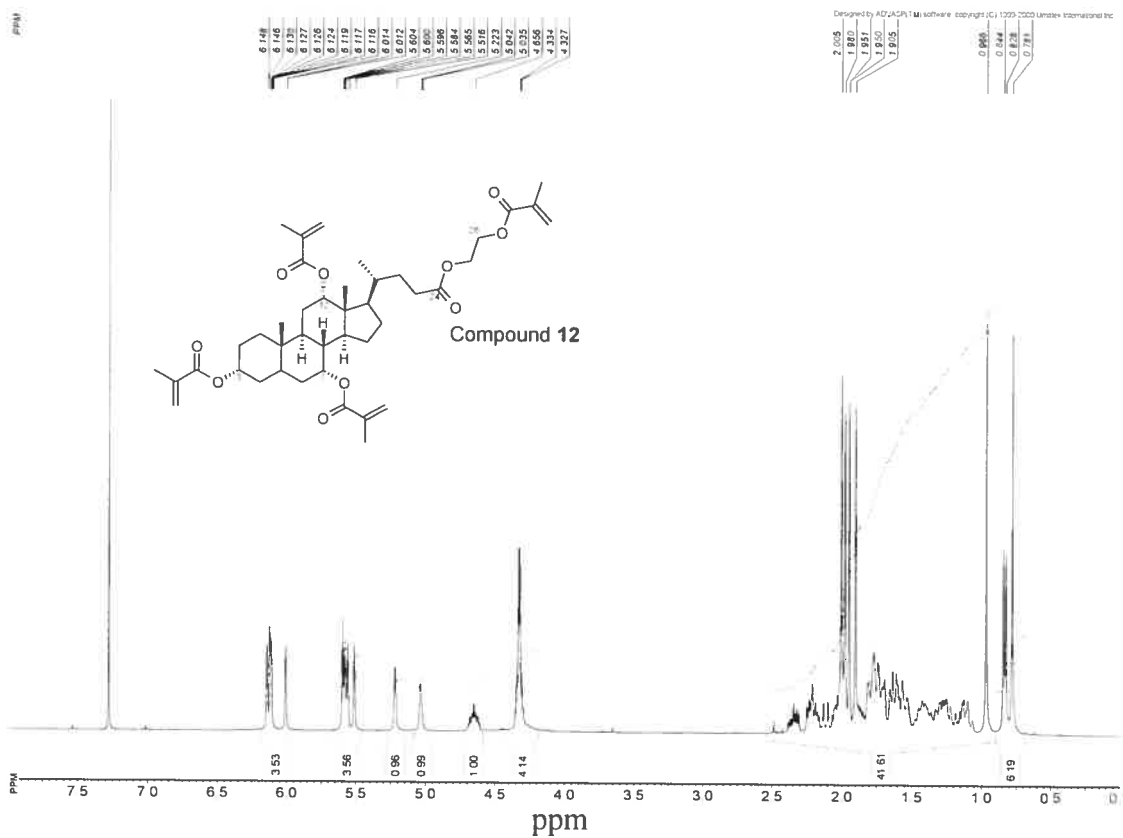
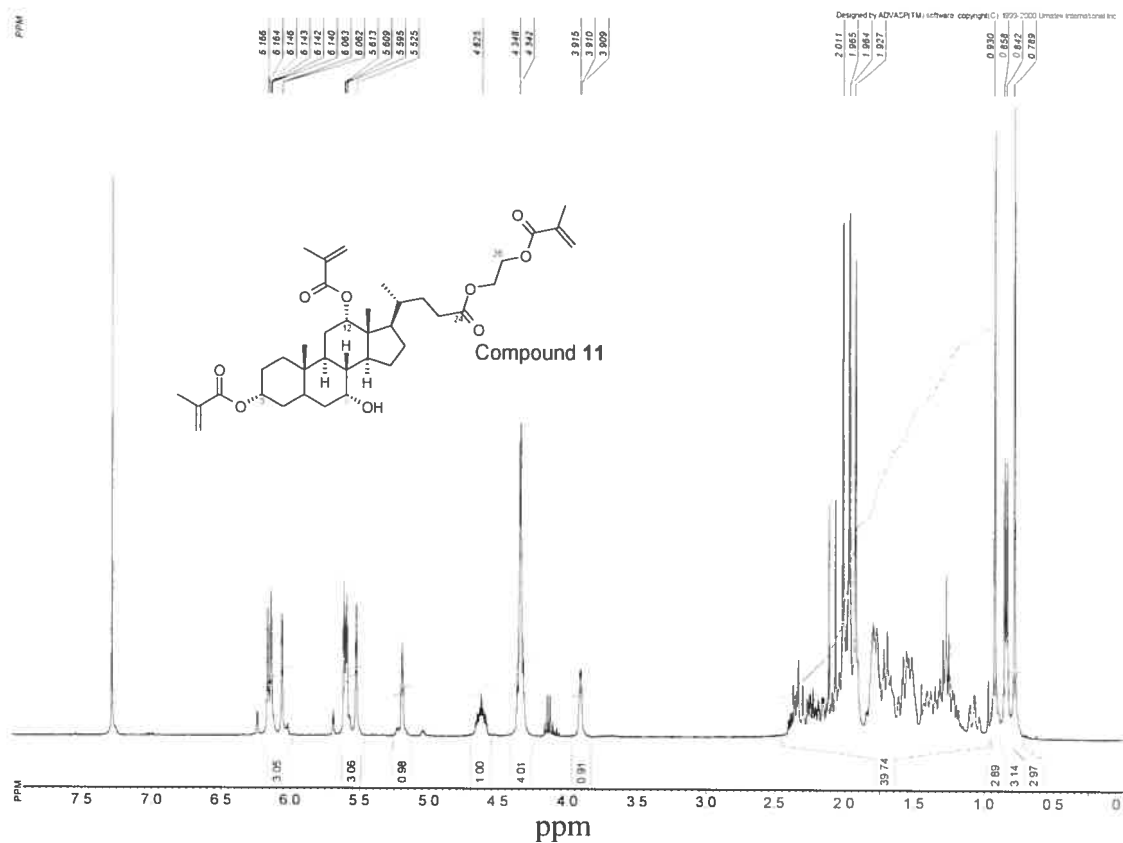
4.9.2 ^1H NMR spectra of all compounds synthesized in this study

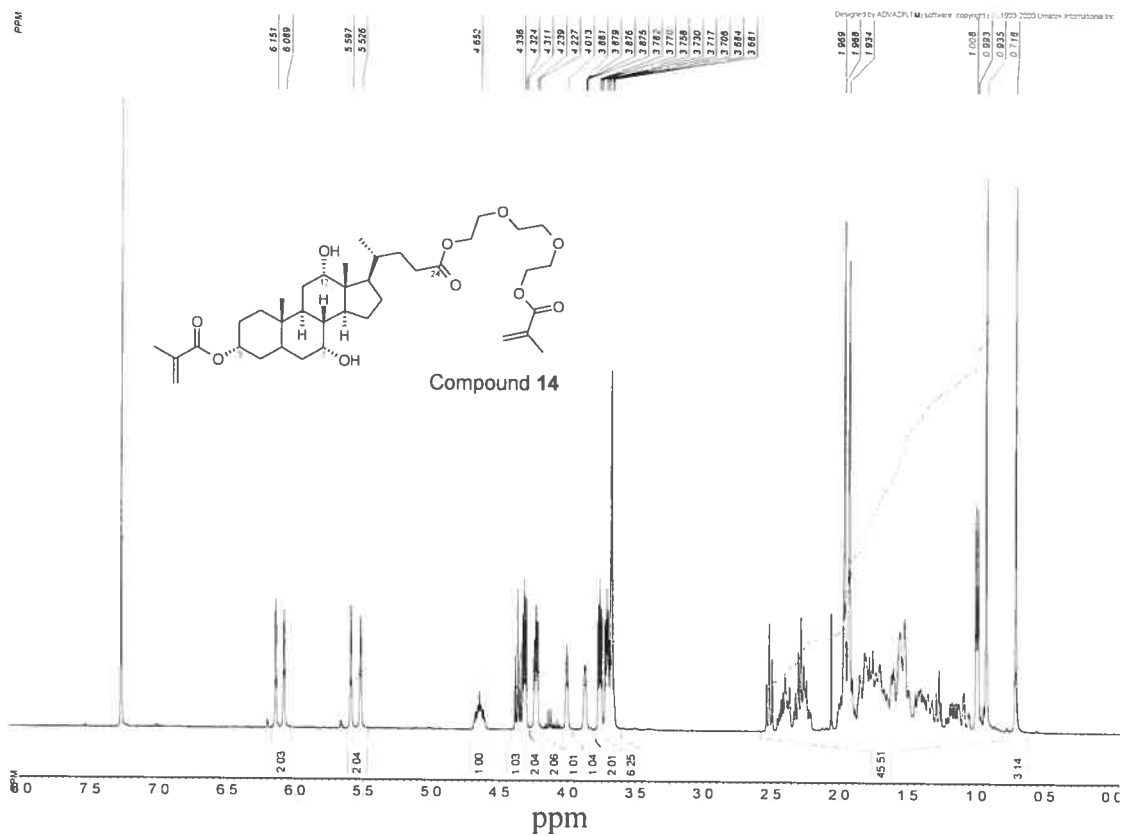
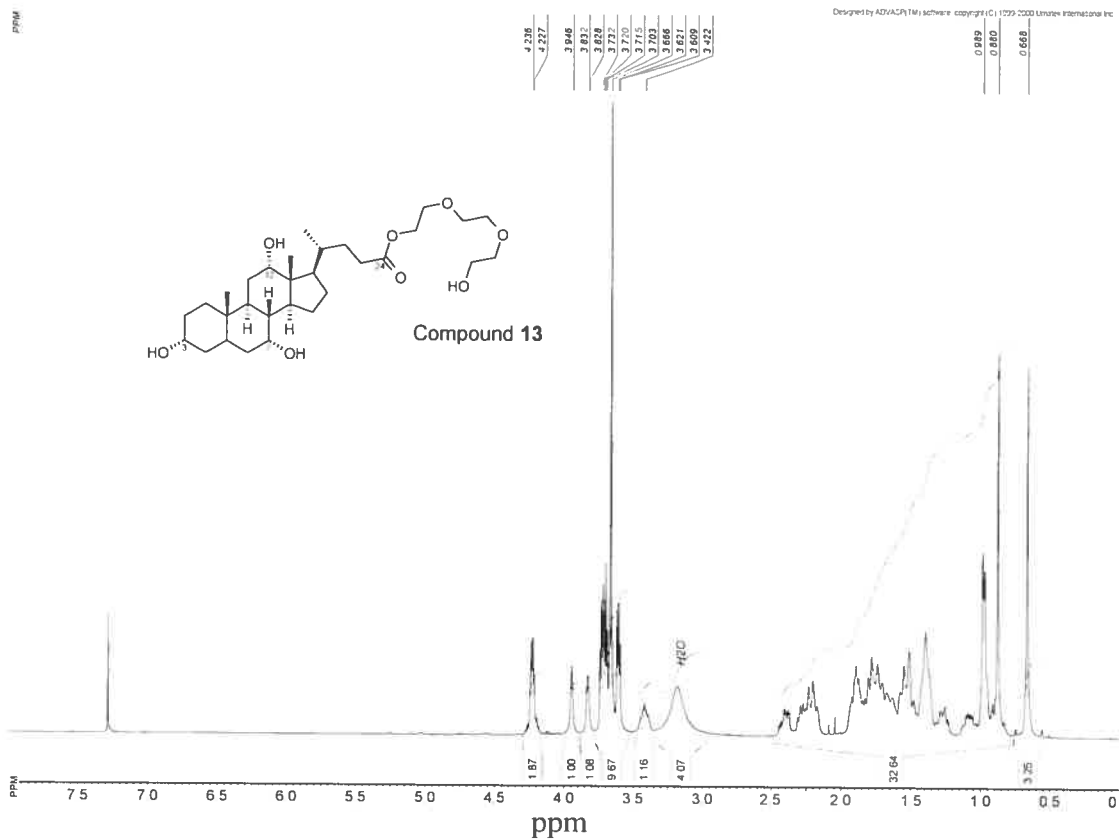
The ^1H NMR spectra of compounds **5-16**, **18**, **19**, **21**, **22**, **24** and **25** are shown on the following pages.

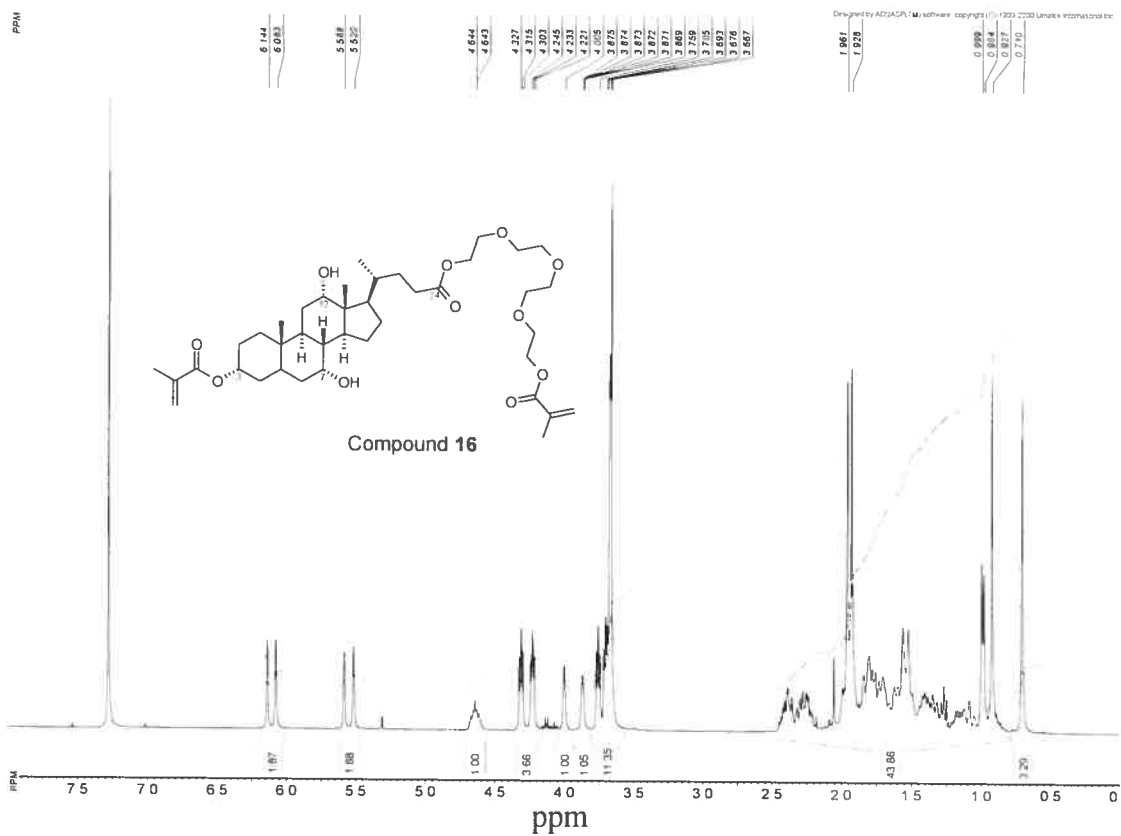
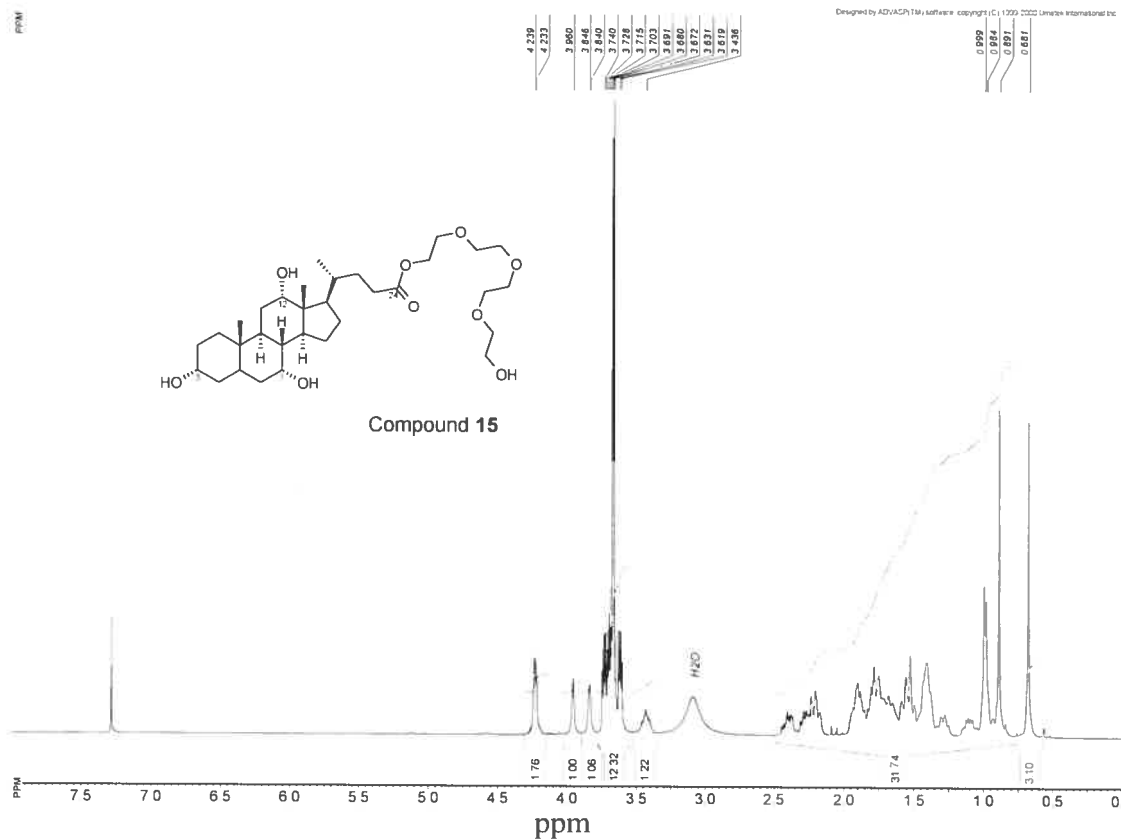


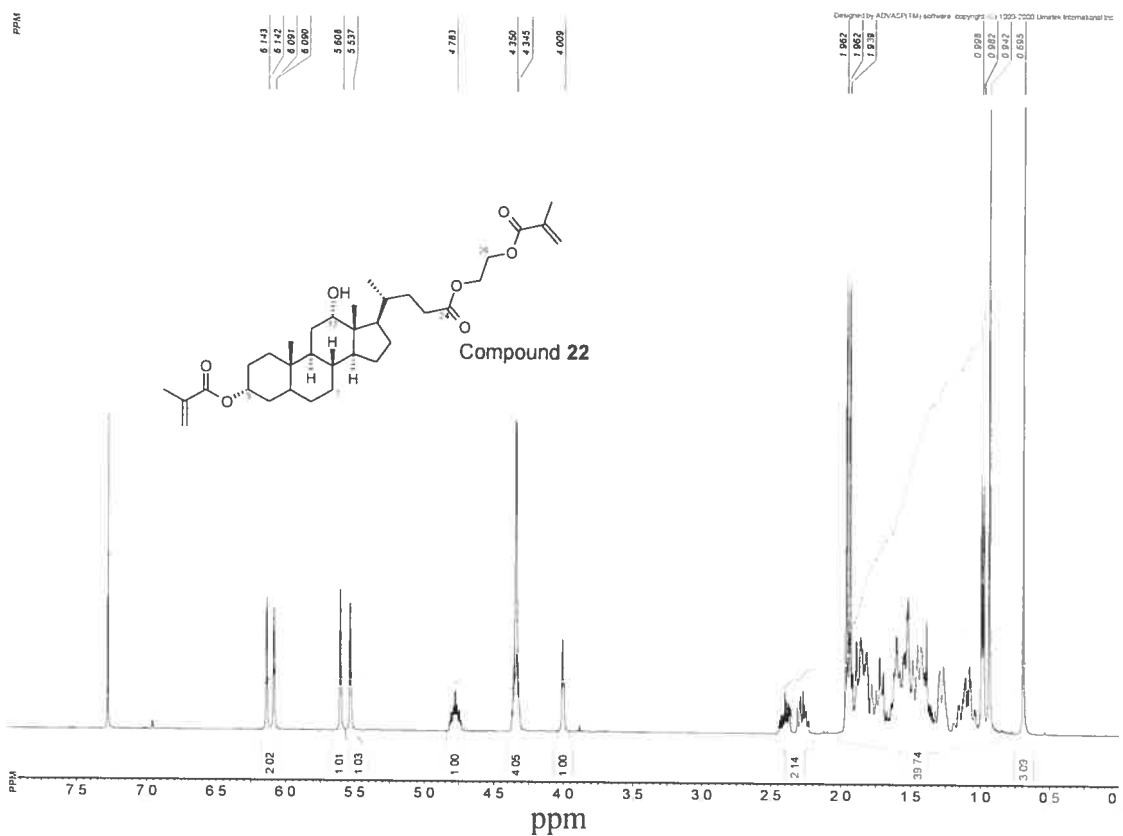
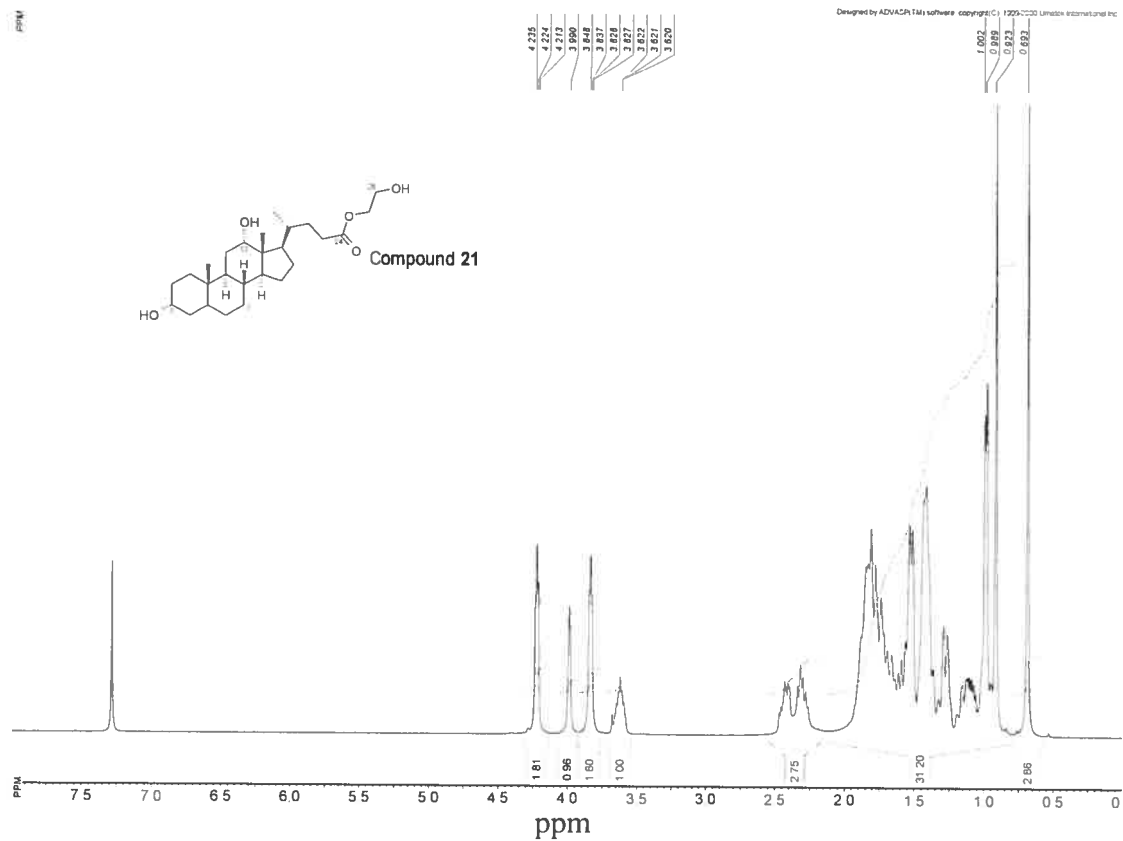


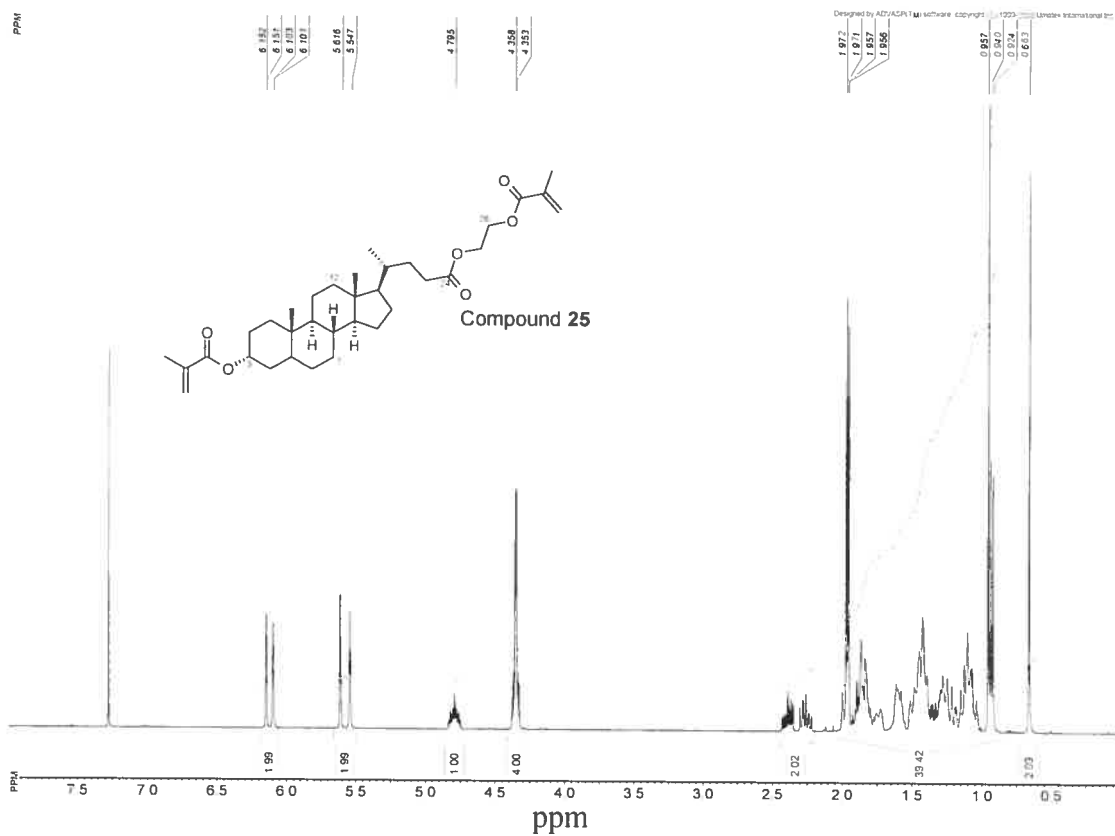
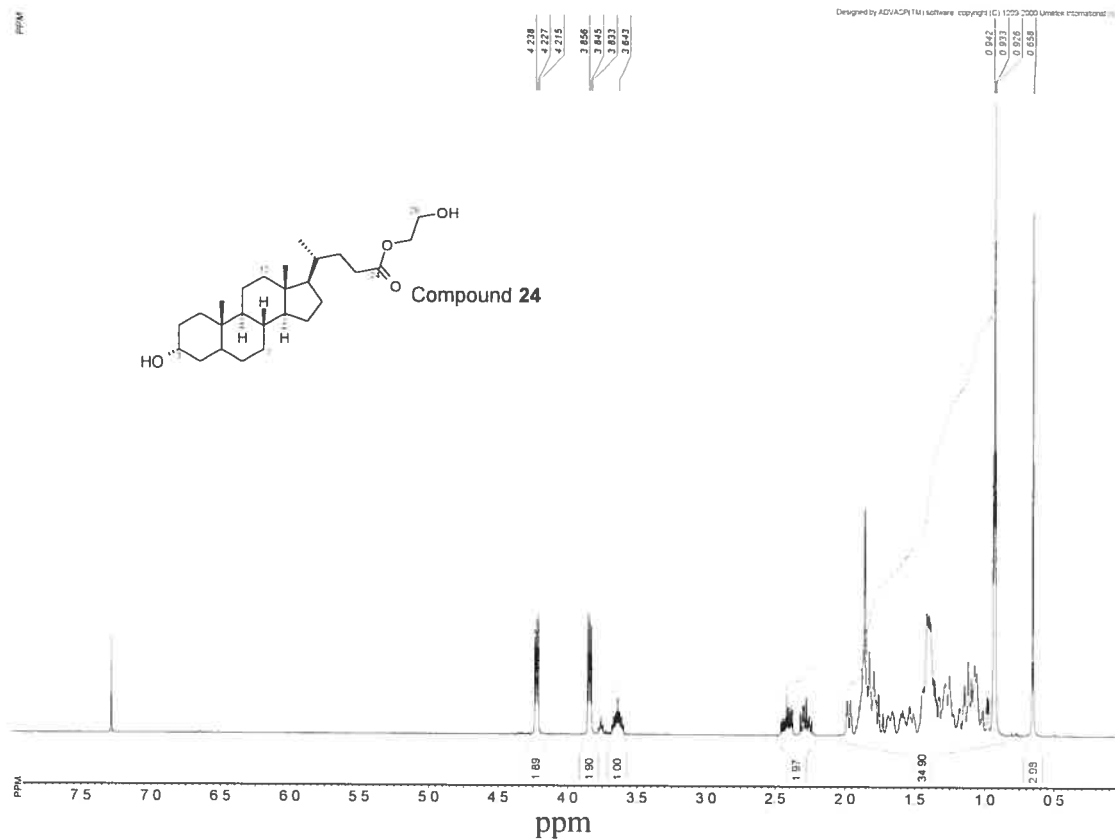












Chapitre 5. Discussion générale

5.1 Inhibition par l'oxygène

5.1.1 Influence de la viscosité et de l'agent de remplissage

La viscosité et la teneur en agent de remplissage du mélange monomérique sont toutes deux connues pour influencer l'épaisseur des couches inhibées par l'oxygène atmosphérique. D'une part, une augmentation de la viscosité provoque une diminution du coefficient de diffusion d'espèces dissoutes telles que l'oxygène et limite donc le flux d'oxygène au milieu selon la loi de Fick. D'autre part, les particules d'agent de remplissage agissent en tant qu'obstacles à la diffusion, réduisant aussi le flux d'oxygène dans le milieu. Cependant, au chapitre 2, il a été montré que les composites contenant 20% massique d'agent de remplissage avaient un degré de conversion dans la couche inhibée inférieur à celui d'un polymère non-rempli. Nous expliquons ce phénomène par un déplacement de l'équilibre de la concentration d'oxygène dissout dans le monomère par adsorption à la surface de l'agent de remplissage (figure 5.1).

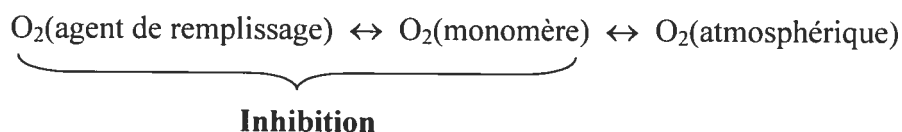


Figure 5.1 Équilibre entre l'oxygène atmosphérique et l'oxygène dissout dans le système.

Lorsque la teneur en agent de remplissage est faible, la viscosité du milieu n'est pas suffisamment élevée pour nuire à la diffusion de l'oxygène à partir de l'atmosphère. Par conséquent, la concentration totale d'oxygène proche de l'interface monomère/atmosphère (c'est-à-dire $\text{O}_2(\text{agent de remplissage}) + \text{O}_2(\text{monomère})$) est plus élevée qu'en absence d'agent de remplissage. Ceci provoque une amplification du phénomène d'inhibition. Lorsque la teneur en agent de remplissage est augmentée au-delà de 30% massique, la viscosité augmente de façon prononcée. Ce comportement peut être décrit par la relation de Krieger-Dougherty pour la dispersion de particules solides à haute concentration dans un liquide newtonien (équation 5).

Cette relation met en évidence l'augmentation de la viscosité en fonction de la fraction volumique d'agent de remplissage :

$$\eta = \eta_0 \left(1 - \frac{\phi_{Vsol}}{\phi_{Vsol}^{MAX}} \right)^{-[\eta]\phi_{Vsol}^{MAX}} \quad \text{Équation 5}$$

où η est la viscosité de la dispersion, η_0 est la viscosité du mélange monomérique, ϕ_{Vsol} est la fraction volumique de l'agent de remplissage, ϕ_{Vsol}^{MAX} est la fraction volumique maximale d'agent de remplissage et $[\eta]$ est la viscosité intrinsèque de l'agent de remplissage.

À partir de la densité du BisGMA, du TEGDMA et de l'agent de remplissage, la fraction volumique de l'agent de remplissage dans les différents mélanges étudiés au chapitre 2 a été calculée. La variation de la viscosité de la dispersion à trois différents taux de cisaillement en fonction de ϕ_{Vsol} est représentée à la figure 5.2. Les lignes pleines correspondent aux régressions non-linéaires obtenues à partir de l'équation 5 en laissant $[\eta]$ et ϕ_{Vsol}^{MAX} comme paramètres libres. Les données expérimentales suivent bien la relation de Krieger-Dougherty. Dans le domaine de fréquences analysé, $[\eta]$ varie entre 4,2 et 6, indiquant que l'agent de remplissage est non-sphérique ($[\eta] = 2,5$ pour une sphère) [1-3]. Par ailleurs, ϕ_{Vsol}^{MAX} prend des valeurs entre 0,40 et 0,44, valeurs typiquement rencontrées dans la littérature. La théorie de Krieger-Dougherty prédit qu'à partir d'une certaine fraction volumique d'agent de remplissage, la viscosité augmente de façon prononcée puisque la proportion de phase fluide est insuffisante pour lubrifier le déplacement des particules solides. Dans le cas de nos composites, cette situation est atteinte lorsque la teneur en agent de remplissage dépasse ~30% massique (ou 16% volumique) tel qu'observé à la figure 5.2. La rhéofluidification prononcée au-delà de ce point (figure 2.3) indique une réorganisation de la microstructure ou de l'empilement de l'agent de remplissage dans le milieu en fonction du taux de cisaillement [4-7]. Dans ce régime, les particules d'agent de remplissage agissent comme obstacles à la diffusion de toutes espèces mobiles et limitent non seulement le renouvellement d'oxygène dans le

milieu mais aussi la diffusion des monomères et la réaction de polymérisation. Ce phénomène explique donc la réduction d'inhibition par l'oxygène observée lorsque la teneur en agent de remplissage dépasse 30-40% massique de même que la réduction du degré de conversion dans la masse du composite. Cette valeur diffère de celle indiquée au chapitre 2, c'est-à-dire 30% massique, suite à une réévaluation des résultats de la figure 5.2 ainsi que des données statistiques présentées dans la section 2.9.1.

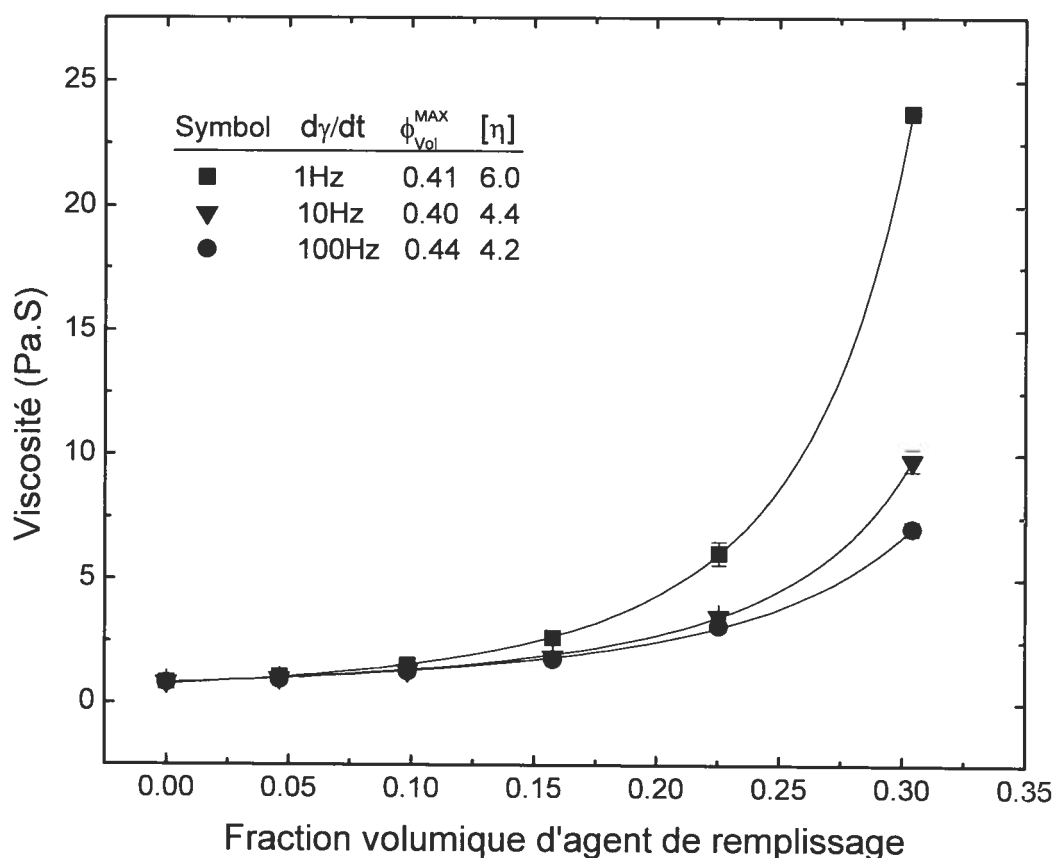


Figure 5.2 Détermination des paramètres ϕ_{vol}^{MAX} et $[\eta]$ de la relation Krieger-Dougherty par régression non-linéaire pour des mélanges monomériques (1:1 mol:mol BisGMA:TEGDMA) contenant différentes teneurs en agent de remplissage. $d\gamma/dt$ représente le taux de cisaillement. Les données expérimentales sont présentées sous la forme de leur moyenne \pm écart-type; $n = 3$

Ces résultats prennent toute leur importance lorsqu'ils sont appliqués à la formulation d'adhésifs dentaires. Ces matériaux sont généralement des mélanges de monomères, d'amorceurs, etc. contenant peu (0,5 - 40% massique) [8, 9] ou pas

d'agent de remplissage. Ils servent à faire l'union entre le composite et les tissus calcifiés des dents par rétention mécanique suite à leur pénétration dans les défauts de surface de la dent. La formation de liaisons covalentes avec la structure des dents peut aussi se faire avec des monomères fonctionnels tel que décrit dans la section 1.1.4. Lorsque présent, l'agent de remplissage sert à augmenter le module de la couche adhésive et potentiellement la ténacité de l'union entre le composite et la dent. Parce qu'ils contiennent peu d'agent de remplissage et que leurs couches sont minces, ces matériaux sont particulièrement sujets au phénomène d'inhibition par l'oxygène, compromettant leur performance. Nos résultats suggèrent que l'incorporation d'une faible quantité d'agent de remplissage implique que des couches plus épaisses soient polymérisées.

5.1.2 Modélisation de la photopolymérisation

En guise de travaux futurs, il est envisageable de développer un modèle pour prédire l'épaisseur ainsi que le degré de conversion dans les régions affectées par l'inhibition par l'oxygène. En fait, récemment, un modèle unidimensionnel basé sur une analyse d'éléments finis (couches uniformes parallèles à l'interface monomère/atmosphère) a été proposé pour simuler la variation du degré de conversion d'un système photopolymérisable en fonction du temps et de la distance par rapport à l'interface monomère/atmosphère [10-13]. Ce modèle, qui tient compte du transfert de masse et d'énergie dans le milieu et de la diminution du volume libre fractionnel avec la polymérisation, a été utilisé pour simuler le comportement cinétique et spatial de la photopolymérisation du diacrylate de 1,6-hexanediol amorcée par le 2,2-diméthoxy-2-phénylacétophenone. L'utilisation de ce modèle requiert la connaissance de certains paramètres empiriques pour tenir compte de la variation des constantes de vitesse des réactions de propagation et de terminaison avec le volume libre du système [14, 15]. Ce modèle permet aussi de considérer le flux d'oxygène dans le milieu à partir de l'interface monomère/atmosphère et a été utilisé pour simuler des profils de conversion en fonction de la profondeur tels que présentés au chapitre 2.

Il est envisageable d'étendre ce modèle pour prendre en considération la présence de co-monomères et d'agents de remplissage afin de mieux mimer les adhésifs dentaires. Cet exercice pourrait potentiellement mettre en évidence la relation entre la fraction volumique d'agent de remplissage et l'inhibition par l'oxygène.

5.1.3 Discussion de la méthode d'analyse

L'utilisation de la micro-spectroscopie Raman pour caractériser le phénomène d'inhibition par l'oxygène est avantageuse puisque c'est la seule méthode capable de sonder le degré de conversion avec une aussi bonne résolution spatiale. En effet, la résolution spatiale en spectroscopie IRTF dans l'infrarouge moyen est limitée par la diffraction optique tandis que celle en spectroscopie proche-infrarouge est limitée par les faibles coefficients d'extinction molaires dans cette région.

Dans le contexte des mesures effectuées au chapitre 2, l'incertitude sur les profils en profondeur obtenus par micro-spectroscopie Raman provient de deux sources : l'erreur sur la valeur du degré de conversion à chaque point et l'erreur sur la profondeur échantillonnée. Dans le premier cas, une bonne résolution spatiale s'obtient au détriment de la quantité de lumière échantillonnée par le spectromètre, de la qualité des spectres obtenus et, donc, de l'exactitude de la mesure du degré de conversion. D'autre part la présence d'agent de remplissage contribue davantage à réduire la quantité de lumière perçue par le détecteur. Dans le deuxième cas, une légère incertitude lors de l'établissement de la surface (point de référence à partir duquel la profondeur dans l'échantillon est établie) ou de la profondeur échantillonnée (reliée aux moteurs contrôlant le mouvement selon cet axe) engendre une erreur sur la profondeur échantillonnée. Cette incertitude introduit une erreur supplémentaire lorsque le degré de conversion augmente de façon abrupte par rapport à la distance entre deux profondeurs échantillonnées. Cette situation est rencontrée dans la région allant de 0 à 15-20 μm dans les profils en profondeur présentés au chapitre 2.

Ces erreurs peuvent être minimisées en répétant la manipulation sur multiples échantillons et/ou en sondant un nombre plus élevé de profondeurs. Cependant, vu que pour un échantillon donné le temps requis pour établir un profil de profondeur tel que présenté au chapitre 2 est de l'ordre de 10 à 12 h, une solution alternative pour accomplir les recommandations susmentionnées serait profitable.

Ainsi, afin de réduire le temps d'acquisition et d'augmenter la qualité des profils en profondeur, la micro-spectroscopie IRTF avec source synchrotron a été utilisée pour caractériser l'inhibition par l'oxygène. Cette technique nécessite cependant que l'échantillon soit préalablement préparé (c'est-à-dire coupé) pour se conformer aux géométries d'acquisition spectrales disponibles (c'est-à-dire micro-RTA (réflexion totale atténuée), réflexion, transmission). Les méthodes micro-RTA et réflexion ont d'abord été essayées puisque la préparation de l'échantillon était moins destructive (elle nécessite seulement un clivage perpendiculairement à la surface). Cependant, la faible intensité du signal associée à ces méthodes d'échantillonnage a engendré une trop grande perte au niveau de la résolution spatiale. La méthode de transmission appliquée sur des tranches de polymères obtenues avec un microtome ($\sim 10 \mu\text{m}$) a quant à elle permis d'enregistrer des spectres de bonne qualité avec une résolution spatiale de $5 \mu\text{m}^2$. Malheureusement, la préparation de l'échantillon avec le microtome introduit trop d'artéfacts dans le profil obtenu pour que cette méthode ne soit utile. Alternativement, la spectroscopie infrarouge photoacoustique aurait pu être une technique intéressante pour établir des profils en profondeur puisqu'elle permet d'extraire de l'information spectrale en fonction de la profondeur avec une très haute résolution spatiale ($< 1 \mu\text{m}$). Cependant, certains problèmes rencontrés au niveau de la quantification du degré de conversion par cette méthode doivent d'abord être surmontés avant de pouvoir l'utiliser pour cette application.

5.1.4 Réduction versus élimination de l'inhibition par l'oxygène

L'inhibition par l'oxygène est un phénomène généralement désirable en dentisterie clinique puisque la présence d'une couche inhibée à la surface d'une

couche de résine fraîchement polymérisée permet de faire l'union avec les couches qui seront ultérieurement polymérisées à sa surface. Cependant, lorsque l'épaisseur d'une couche donnée est très petite, comme dans le cas d'un adhésif dentaire (0-100 μm), l'inhibition par l'oxygène peut significativement nuire voire empêcher complètement sa polymérisation. Ceci peut promouvoir la diffusion de monomères vers la pulpe dentaire causant une certaine toxicité, ou réduire la ténacité de l'union entre le composite et la dent. Dans ce contexte, l'irradiation aux microondes (chapitre 2), qui est une technique en voie de développement pour des applications dentaires [16, 17], pourrait permettre de polymériser efficacement des couches très minces de monomère et ainsi réduire les dangers d'une polymérisation incomplète. Ceci étant dit, la faisabilité de l'application de sources de microondes à proximité de tissus oraux sensibles reste à être validée avant que cette méthode de polymérisation ne soit approuvée.

Dans un contexte plus général, l'inhibition par l'oxygène est indésirable lors de processus industriels comme la lithographie puisqu'elle introduit des erreurs dans les dimensions d'objets polymérisés et peut modifier leurs propriétés de surface. Dans un tel cas, le recuit d'un objet préparé par un processus lithographique permettra d'éliminer la couche inhibée. Malheureusement, l'utilisation de sources focalisées de microondes pour effectuer des polymérisations avec contrôle spatial n'est pas réaliste compte tenu de la longueur d'onde trop élevée de ce type d'onde électromagnétique.

5.2 Caractérisation du degré de conversion par spectroscopie vibrationnelle

5.2.1 Applicabilité et utilité de la méthode de décomposition spectrale développée au chapitre 3

La méthode de décomposition développée au chapitre 3 est intéressante dans la mesure où elle permet de quantifier convenablement le degré de conversion par spectroscopie IRTF et par spectroscopie Raman. De plus, l'hypothèse sur laquelle

elle se base permet d'expliquer le succès ou l'échec des méthodes d'analyse alternatives.

Plus spécifiquement, pour la méthode SBM (lignes de base dessinées entre les dépressions de part et d'autre de chaque pic), la présence du pic d'étirement $C=C$ *s-cis* est d'une certaine façon déjà prise en considération dans le calcul du degré de conversion puisque les lignes de base ont une forme et position similaires à celles du pic $C=C$ *s-cis* obtenu par décomposition. Pour un chercheur n'ayant pas beaucoup d'expérience avec des méthodes de décomposition, la méthode SBM permet de calculer rapidement et avec exactitude le degré de conversion par spectroscopies IRTF et Raman. Cependant, la lacune de cette méthode réside dans le fait que la présence d'un pic inattendu dans cette région (agent de remplissage, nouveau monomère, etc.) pourrait déplacer les minima locaux à partir desquels les lignes de base sont dessinées et, par conséquent, modifier le résultat. Dans un tel cas, la méthode de décomposition développée dans cette thèse ne serait pas biaisée par cet artéfact.

5.2.2 Commentaires sur l'optimisation de la méthode de décomposition

La région des spectres vibrationnels des monomères dentaires s'étendant entre 1800 et 1500 cm^{-1} compte plus de cinq bandes. La proximité de ces pics de même que leur superposition partielle complique la décomposition spectrale. Par conséquent, afin de faciliter l'obtention d'une solution reproductible de décomposition, le nombre de paramètres ajustables tels que la hauteur, la largeur et la position des pics doit être limité. Dans cette optique, les positions des pics *s-cis* et *s-trans* ont été déterminées pour le BisGMA en laissant les paramètres de position et de largeur libres et utilisées dans les décompositions subséquentes comme paramètres fixes. Ceci a permis de minimiser les effets de couplage entre les pics d'étirement $C=C$ *s-cis* et *s-trans* qui sont très rapprochés (un léger déplacement d'un pic est facilement compensé par le déplacement de l'autre). Ainsi, le nombre de paramètres ajustables

est réduit et des intensités de pics plus reproductibles sont trouvées. Dans le contexte actuel, l'approximation que la position des pics demeure invariable est considérée valide dans la mesure où l'environnement chimique ne change pas significativement entre les différents mélanges monomériques utilisés pour « calibrer » la méthode. De plus, vu que les pics sont relativement larges, un déplacement de leur position de l'ordre de 1 à 2 cm^{-1} ne devrait pas affecter significativement leur hauteur et leur aire obtenues par décomposition.

Une des craintes anticipées lors de cette étude était que la largeur du pic d'étirement $\text{C}=\text{C}$ de la forme *s-cis* serait difficile à estimer par décomposition compte tenu de sa proximité au pic *s-trans*. Il est connu que l'isomère *s-cis* adopte une conformation légèrement non-planaire et que cette géométrie peut varier dépendamment de son environnement dû à des ponts hydrogène. En particulier, le pic d'étirement $\text{C}=\text{C}$ du conformère *s-cis* est très large, et cette largeur est sensible à l'environnement autour du groupement méthacrylate. Ainsi, une série de décompositions a été effectuée en laissant la largeur de tous les pics libre. Les figures 3.5 et 3.6 montrent clairement que l'intensité et la largeur du pic *s-cis* changent significativement en fonction de l'environnement, mais que les paramètres du pic *s-trans* demeurent constants. On en déduit que la largeur de tous les pics peut effectivement être fixée lors de la décomposition sans affecter la quantification du pic *s-trans*. Ceci permet de minimiser d'avantage le nombre de paramètres ajustables et d'augmenter la probabilité d'obtenir un résultat reproductible.

Finalement, la présence de pics additionnels superposés aux étirements $\text{C}=\text{C}$ et provenant de bandes de combinaison des déformations fondamentales du cycle aromatique de type $\text{C}-\text{H}$ hors-plan ($1000-700 \text{ cm}^{-1}$) peut compliquer la quantification du degré de conversion lorsque le pic d'étirement $\text{C}=\text{C}$ est petit. Ces pics additionnels ne peuvent malheureusement pas être incorporés dans la méthode de décomposition de façon réaliste puisque leur position et/ou intensité sont trop difficilement identifiables.

5.3 Matériaux contenant des dérivés d'acides biliaires

5.3.1 Propriétés des matériaux contenant des dérivés d'acides biliaires

La recherche présentée au chapitre 4 visait à mettre au point des dérivés d'acides biliaires entrant dans la composition de polymères et composites dentaires. Idéalement, les propriétés des matériaux à base de dérivés d'acides biliaires se devaient d'être comparables voire supérieures à celles des matériaux contenant le BisGMA ou l'UDMA. Nos travaux montrent que la plupart des matériaux contenant ces dérivés rétrécissent moins au cours de la polymérisation que leurs analogues commerciaux et ce, même après normalisation des valeurs obtenues pour tenir compte de leur degré de conversion moins élevé. Cette propriété est avantageuse puisqu'elle se traduit par une réduction de la contrainte imposée sur les parois de la cavité durant la polymérisation et par une diminution du risque de formation de défauts d'herméticité des bords. De plus, les monomères dérivés d'acides biliaires sont tous plus hydrophobes que leurs analogues commerciaux, diminuant leur tendance à absorber l'eau et leur susceptibilité à relarguer de petites molécules. Finalement, aux températures typiquement rencontrées *in vivo*, les polymères et composites contenant les dérivés d'acides biliaires présentent des modules statiques et dynamiques généralement moins élevés que ceux de leurs analogues de BisGMA ou d'UDMA. Ces propriétés des dérivés d'acides biliaires sont désavantageuses sachant qu'une grande différence entre le module de l'agent de remplissage, typiquement élevé, et celui de la matrice organique peut entraîner une usure plus rapide du composite [18]. Néanmoins, il est intéressant de voir que les modules des matériaux à base d'acides biliaires demeurent comparables à ceux des modèles commerciaux même si ces dérivés ne présentent pas de structures aromatiques (connues pour conférer de la rigidité) et que leurs groupements méthacrylates soient moins réactifs (couplés sur des alcools secondaires plutôt que primaires).

5.3.2 Comportement en milieu aqueux

Plusieurs études ont montré que le vieillissement de matériaux dentaires en milieu aqueux affecte leurs propriétés physiques et mécaniques [19-21]. L'eau absorbée par ces matériaux a un effet néfaste en plastifiant la matrice organique et réduisant leurs module et température de transition vitreuse. En contre partie, la plastification peut favorablement mener à une augmentation du degré de conversion durant la période de vieillissement. Tel que montré au chapitre 4, les monomères dérivés d'acides biliaries sont plus hydrophobes que le BisGMA ou l'UDMA et donc moins susceptibles d'absorber l'eau. Cette tendance est effectivement appuyée par une étude récente de Hu *et al.* qui montre que des polymères préparés avec le tétraméthacrylate de l'acide cholique (composé **12** du chapitre 4) gonflent significativement moins dans l'eau que leurs analogues préparés avec le BisGMA [22]. Ces résultats nous laissent supposer que les propriétés physiques des polymères/composites dérivés d'acides biliaries seront moins affectées par l'immersion dans l'eau que pour leurs analogues plus hydrophiles et justifient des études plus exhaustives.

5.3.3 (Bio)dégradation et cytotoxicité

Le choix des acides biliaries comme unité structurale élémentaire a été motivé par la prémisse que, tout comme leurs précurseurs, les produits de dégradation des composites contenant des dérivés d'acides biliaries seraient biocompatibles. De plus, la plus grande hydrophobicité des dérivés d'acides biliaries et leur moins grande mouillabilité nous portent à croire que leurs cinétiques de dégradation et de libération seront plus lentes. De même, l'encombrement important des groupements méthacrylates sur les alcools secondaires de la structure stéroïdienne réduirait potentiellement leur susceptibilité à l'hydrolyse. Des études visant à identifier et à quantifier les substances relarguées par les matériaux dentaires de même que des études de cytotoxicité, de mutagénicité et d'oestrogénicité doivent donc être réalisées pour confirmer ces atouts potentiels des dérivés d'acides biliaries. Dans cette optique,

la cytotoxicité de certains dérivés d'acides biliaires présentés au chapitre 4 a été évaluée par essai MTT sur des fibroblastes. Cette lignée cellulaire sert de modèle pour les muqueuses à proximité des dents. Les méthodes et les résultats de cette étude préliminaire sont présentés à l'annexe. En résumé, les dérivés di-, tri- et tétraméthacrylates des acides biliaires sont significativement moins cytotoxiques que le BisGMA ou l'UDMA. En fait, à l'exception du composé **10** (le diméthacrylate de l'acide cholique), les dérivés multiméthacrylates des acides biliaires n'influencent pas la viabilité des cellules et ce, même jusqu'à leur concentration de saturation dans le milieu de culture. Les monométhacrylates, qui sont des intermédiaires probables de la (bio)dégradation des multiméthacrylates, ont des cytotoxicités similaires au BisGMA ou à l'UDMA. Les produits de (bio)dégradation ultimes de ces composés, soit les acides biliaires naturels, sont quant à eux significativement moins cytotoxiques que les monomères dentaires modèles. Globalement, ces résultats nous laissent supposer que l'extraction ou le relargage de ces molécules à partir d'un composite dentaire par un flux de salive continu serait moins propice à induire des effets cytotoxiques ou inflammatoires *in vivo* que pour des composites à base de BisGMA ou d'UDMA.

Finalement, il est impératif de conduire des études de dégradation en présence d'enzymes salivaires, connues pour influencer la cinétique de dégradation et la nature des composés relargués par les matériaux dentaires (section 1.4.3). Ces études sont d'autant plus importantes pour ces nouveaux matériaux que les acides biliaires sont connus pour moduler l'activité de certaines enzymes salivaires [23-27].

5.4 Références

1. Altay FL and Ak MM. Effects of temperature, shear rate and constituents on rheological properties of tahin (sesame paste). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2005; 85:105-111.
2. Wang H, Hoa SV and Wood-Adams PM. New method for the synthesis of clay/epoxy nanocomposites. *Journal of Applied Polymer Science*, 2006; 100:4286-4296.

3. Osman MA, Atallah A, Schweizer T and Ottinger HC. Particle-particle and particle-matrix interactions in calcite filled high-density polyethylene-steady shear. *Journal of Rheology* (New York, NY, United States), 2004; 48:1167-1184.
4. Fataraitė E, Narmontas P, Jankauskaitė V, Milinavičiūtė A and Juraitis A. Rheology and surface properties of filled dispersions. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences, Engineering*, 2006; 12:85-95.
5. Chow TS. Shear thinning in concentrated dispersions. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 1996; 8:8145-8156.
6. Nakamura H and Tachi K. Rheological behavior and microstructure of bimodal suspensions of core-shell structured swollen particles. *Journal of Applied Polymer Science*, 2006; 102:2212-2217.
7. Zhou Y, Wang S, Zhang Y, Zhang Y, Jiang X and Yi D. Rheological properties of PDMS filled with CaCO₃: the effect of filler particle size and concentration. *Journal of Applied Polymer Science*, 2006; 101:3395-3401.
8. Craig RG. *Restorative dental materials*, 10th edition. 1997.
9. Ikemura K, Tay FR, Kouro Y, Endo T, Yoshiyama M, Miyai K and Pashley DH. Optimizing filler content in an adhesive system containing pre-reacted glass-ionomer fillers. *Dental Materials*, 2003; 19:137-146.
10. O'Brien AK and Bowman CN. Modeling Thermal and Optical Effects on Photopolymerization Systems. *Macromolecules*, 2003; 36:7777-7782.
11. O'Brien AK and Bowman CN. Impact of oxygen on photopolymerization kinetics and polymer structure. *Macromolecules*, 2006; 39:2501-2506.
12. O'Brien AK and Bowman CN. Modeling the effect of oxygen on photopolymerization kinetics. *Macromolecular Theory and Simulations*, 2006; 15:176-182.
13. O'Brien AK, Cramer NB and Bowman CN. Oxygen inhibition in thiol-acrylate photopolymerizations. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 2006; 44:2007-2014.

14. Goodner MD, Lee HR and Bowman CN. Method for determining the kinetic parameters in diffusion-controlled free-radical homopolymerizations. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 1997; 36:1247-1252.
15. Lovestead TM, O'Brien AK and Bowman CN. Models of multivinyl free radical photopolymerization kinetics. *Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry*, 2003; 159:135-143.
16. Urabe H, Nomura Y, Shirai K, Yoshioka M and Shintani H. Influence of polymerization initiator for base monomer on microwave curing of composite resin inlays. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1999; 26:442-446.
17. Shull PJ, Hurley DH, Spicer JWM and Spicer JB. Spatial and temporal control of the degree of cure in polymer composite structures. *Polymer Engineering and Science*, 2000; 40:1157-1164.
18. Lim B-S, Ferracane JL, Condon JR and Adey JD. Effect of filler fraction and filler surface treatment on wear of microfilled composites. *Dental Materials*, 2002; 18:1-11.
19. Shin MA and Drummond JL. Evaluation of chemical and mechanical properties of dental composites. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999; 48:540-545.
20. Ferracane JL, Berge HX and Condon JR. In vitro aging of dental composites in water. Effect of degree of conversion, filler volume, and filler/matrix coupling. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1998; 42:465-472.
21. Bastioli C, Romano G and Migliaresi C. Water sorption and mechanical properties of dental composites. *Biomaterials*, 1990; 11:219-23.
22. Hu X, Zhang X, Wang Z and He B. Swelling and wettability of light-cured methacrylate-based dental resins prepared from cholic acid. *Chinese Journal of Reactive Polymers*, 2005; 14:35-43.
23. Moore A, Dutton PJ, Zahalka HA, Burton GW and Ingold KU. Bile salt-modulated stereoselection in the cholesterol esterase-catalyzed hydrolysis of α -tocopherol acetates. *Journal of the American Chemical Society*, 1995; 117:5677-86.

24. Kyger EM, Riley DJS, Spilburg CA and Lange LG. Pancreatic cholesterol esterases. 3. Kinetic characterization of cholesterol ester resynthesis by the pancreatic cholesterol esterases. *Biochemistry*, 1990; 29:3853-8.
25. Vahouny GV, Weersing S and Treadwell CR. Function of specific bile acids in cholesterol esterase activity in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta, Lipids and Lipid Metabolism*, 1965; 98:607-16.
26. Neelon VJ and Lack L. The effect of bile salts on the formation and hydrolysis of cholesterol esters by rat liver enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta, Lipids and Lipid Metabolism*, 1977; 487:137-44.
27. Ponz de Leon M, Carubbi F, Di Donato P and Carulli N. Cholesterol esterase activity of human intestinal mucosa. *Digestive Diseases and Sciences*, 1985; 30:1053-64.
28. Ritter H, Draheim G, Moszner N, Salz U and Rheinberger V. Dental materials from liquid-crystalline monomers. 1997. 96-250143, 754675
29. Zhang JH, Bazuin CG, Freiberg S, Brisse F and Zhu XX. Effect of side chain structure on the liquid crystalline properties of polymers bearing cholesterol, dihydrocholesterol and bile acid pendant groups. *Polymer*, 2005; 46:7266-7272.
30. Gleeson D, Murphy GM and Dowling RH. Calcium binding by bile acids: in vitro studies using a calcium ion electrode. *Journal of Lipid Research*, 1990; 31:781-91.

Chapitre 6. Conclusions et perspectives

6.1 Conclusions générales

La recherche présentée dans ce travail de doctorat traite de plusieurs aspects de la science des matériaux d'obturation polymérisables, notamment de l'étude de la réaction de polymérisation, de la caractérisation spectroscopique du degré de conversion, et du développement de nouvelles matrices organiques.

Premièrement, l'influence de la température de polymérisation, de la viscosité et de la teneur en agent de remplissage sur le degré de conversion et l'épaisseur de couches inhibées par l'oxygène a été évaluée. Nous avons démontré que les radicaux inhibés par l'oxygène pouvaient être réactivés à une température supérieure à 110°C. Par conséquent, pour des applications où la température n'est pas un facteur limitatif, cette voie permet d'éliminer facilement l'inhibition par l'oxygène sans modifier la chimie de la formulation. Nous avons également confirmé qu'une augmentation de la viscosité de la résine non-polymérisée limite la diffusion d'oxygène atmosphérique et réduit l'impact de l'inhibition. De plus, bien que la présence d'agent de remplissage nuise à la diffusion d'espèces mobiles (oxygène, monomère, etc.), elle peut aussi favoriser une accumulation plus importante d'oxygène dans le milieu par adsorption à la surface de l'agent. L'importance relative de ces deux phénomènes dépend de la fraction volumique d'agent de remplissage dans le milieu qui, à son tour, affecte la rhéologie de la dispersion (selon la théorie de Krieger-Dougherty). Ces résultats doivent être considérés lors de la formulation d'adhésifs dentaires contenant une faible proportion d'agent de remplissage.

Dans un deuxième temps, un modèle physique a été développé pour quantifier le degré de conversion de polymères et de composites dentaires par spectroscopie vibrationnelle. Ce modèle, basé sur une méthode de décomposition spectrale, a permis d'expliquer la réussite ou l'échec des méthodes d'analyse spectrale couramment utilisées et de quantifier avec exactitude le degré de conversion de polymères dentaires par spectroscopies IRTF et Raman. L'utilisation de cette nouvelle méthode pourrait s'avérer utile dans le domaine de la recherche et du développement de nouveaux monomères méthacrylates ayant des spectres vibrationnels complexes. De plus, l'utilisation de cette méthode de décomposition

dans des travaux pour étudier le phénomène d'inhibition par l'oxygène décrit au chapitre 2 pourrait être bénéfique vu la plus grande exactitude obtenue lors de la quantification du degré de conversion.

Finalement, plusieurs dérivés d'acides biliaires ont été synthétisés et évalués comme substituts du BisGMA ou de l'UDMA dans la matrice organique de composites dentaires. De par les modifications structurales effectuées, une compréhension plus approfondie de l'influence du nombre de groupements méthacrylates, du nombre de groupements hydroxyles, et du type d'ester en position 24 sur la viscosité, l'hydrophobicité, la compatibilité avec des co-monomères et la réactivité des monomères dérivés d'acides biliaires a été établie. L'influence de la structure chimique des monomères sur le retrait de polymérisation et les propriétés mécaniques des polymères/composites résultants a aussi été établie. Plus spécifiquement, les dérivés d'acide cholique offrent plusieurs avantages par rapport au BisGMA ou à l'UDMA, notamment au niveau de l'hydrophobicité, de l'étendue du retrait de polymérisation et de la cytotoxicité (tel que montré par l'étude préliminaire en annexe). De plus, les diverses modifications structurales ont permis d'obtenir des mélanges monomériques avec le TEGDMA ayant des viscosités et des degrés de conversion comparables à ceux d'analogues contenant le BisGMA ou l'UDMA. Cependant, tel que démontré par les résultats présentés au chapitre 2, la plupart des dérivés d'acides biliaires sont plus visqueux que le BisGMA ou l'UDMA, ce qui limite le degré de conversion final atteint par ces matériaux. Ceci a des conséquences néfastes sur les propriétés mécaniques de ces matériaux. Dans un contexte pratique, cette plus grande viscosité est aussi nuisible de par la plus grande difficulté qu'auront ces matériaux à épouser la surface rugueuse ou irrégulière des dents. De plus, la grande viscosité de ces monomères requiert qu'une grande quantité du diluant TEGDMA soit ajoutée. Le TEGDMA est un composé connu pour promouvoir la croissance bactérienne et être facilement relargué par les composites. La réduction de la viscosité des monomères dérivés d'acides biliaires, et par le même biais la quantité de TEGDMA requise dans la formulation, demeurera un focus majeur des travaux futurs.

6.2 Perspectives

6.2.1 Formulation d'un composite contenant des dérivés d'acides biliaires

Les résultats obtenus au chapitre 4 sont suffisamment prometteurs pour envisager des modifications structurales supplémentaires pour contourner le problème associé à la viscosité élevée et à la cristallisation des monomères dérivés d'acides biliaires. Ces modifications sont d'autant plus justifiées que les résultats des essais de cytotoxicité préliminaires présentés en annexe montrent que les dérivés multi-méthacrylates des acides biliaires sont moins cytotoxiques que le BisGMA ou l'UDMA. Les modifications envisagées incluent la conjugaison de la position 24 des acides biliaires avec des groupements espaceurs tels que des acides aminés naturels favorisant ainsi, potentiellement, les propriétés mécaniques par l'introduction d'une liaison amide polaire. L'augmentation de la viscosité pouvant résulter de cette modification pourrait être réduite en variant la nature de la chaîne latérale sur l'acide aminé. Des exemples d'acides aminés qui seront utilisés à cette fin sont la glycine, l'alanine, la valine et la phénylalanine. Dans ce cas-ci, la liaison entre l'acide biliaire et le groupement espaceur se fera via un lien amide, plus rigide et plus polaire que le lien ester exploré au chapitre 4. Ces modifications pourraient contribuer à améliorer les propriétés mécaniques des matériaux résultants.

Finalement, dans l'objectif de mieux caractériser les matériaux obtenus et de valider leur utilisation pour des applications dentaires, l'influence de l'eau sur les propriétés physiques et sur la quantité, la nature et la toxicité des substances relarguées par les matériaux contenant des dérivés d'acides biliaires doit être évaluée. Ces études sont d'autant plus importantes pour les nouveaux matériaux contenant des acides aminés ceux-ci ont le potentiel d'être plus hydrophiles, et donc plus susceptibles au relargage, que les dérivés esters présentés au chapitre 4.

négligeable. L'obtention de résultats favorables lors des essais préliminaires de cytotoxicité présentés à l'annexe appuie d'autant plus l'utilisation de ces composés à proximité de tissus dentaires perméables tels que la dentine. Évidemment, la poursuite de recherches dans ce domaine exigera des études plus approfondies sur l'interaction entre ces composés et les cellules retrouvées en proximité des dents tels que les odontoblastes (pulpe) et les fibroblastes (muqueuses).

De plus, mis à part les modifications structurales pour réduire la viscosité des monomères dérivés d'acides biliaires, l'introduction d'un groupement thiol dans la structure du monomère par modification de la position 24 avec la cystéine, permettrait de transformer les monomères en agents de transfert de chaîne efficaces tel que suggéré par les travaux de Andrzejewska *et al.* présentés à la section 1.2.2 [1-3]. Ces monomères pourraient être potentiellement moins affectés par l'inhibition par l'oxygène comparativement aux monomères actuellement utilisés dans la formulation d'adhésifs dentaires et pourraient être polymérisés en couches très fines. Ceci pourra être mis en évidence au moyen de la micro-spectroscopie Raman confocale par des similaires à celles présentées au chapitre 2. Cependant, l'obtention de profils en profondeur pour ces nouveaux monomères sera complexifiée par la présence de liaisons amides. Plus spécifiquement, le groupement amide est connu pour avoir des bandes d'étirement dans la région allant de 1670 à 1620 cm^{-1} qui se superposent aux bandes d'étirement du groupement méthacrylate. Dans ce contexte, l'utilisation de la méthode d'analyse spectrale par lignes de bases décrite au chapitre 3 (le SBM) pourrait s'avérer inappropriée pour quantifier le degré de conversion. L'application des connaissances acquises au chapitre 3 pourrait permettre de développer une nouvelle méthode de décomposition spectrale afin analyser les spectres obtenus.

6.3 Références

1. Andrzejewska E. The effect of aliphatic sulfides on the photopolymerization of diacrylates. *Polymer*, 1993; 34:3899-3904.

2. Andrzejewska E. Sulfur-containing polyacrylates .6. Temperature effects on the photoinitiated polymerization of dimethacrylates. *Polymer.*, 1996; 37:1047-1051.
3. Andrzejewska E and Andrzejewska M. Sulfur-containing polyacrylates. The effect of -S- and -O- linkages on the photo- and thermally induced polymerization of dimethacrylates. *Journal of Applied Polymer Science*, 1993; 31:2365-2371.

Annexe

***In vitro* cytotoxicity of methacrylate and other ester derivatives of bile acids**

Methods

UDMA, TEGDMA, cholic acid (98%), lithocholic acid, ethylene glycol, triethylamine, sodium dodecyl sulfate (SDS, electrophoresis grade), 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H tetrazolium bromide (MTT), dimethyl sulfoxide (DMSO) and concentrated HCl were obtained from Sigma Aldrich (Milwaukee) and used as received. BisGMA was purchased from Polysciences (Warrington, Pennsylvania) and purified by silica column chromatography (100 g silica per 1 g BisGMA; ethyl acetate : hexane (1/1, v/v) as eluent). Methacryloyl chloride (Aldrich) was distilled immediately prior to use. All organic solvents were used as received except for dichloromethane which was dried using a column solvent purification system.

Compounds **5-12**, **18**, **19**, **21**, **22**, **24** and **25** were synthesized as described previously [1, 2]. The purity of all substances as well as their octanol-water partition coefficients ($\log(K_{OW})$) were evaluated by high-performance liquid chromatography (HPLC) as described elsewhere [2].

Cytotoxicity was evaluated by MTT assay using 3T3 fibroblasts purchased from ATCC (CCL92). 10^4 cells/well were plated into 96-well microplates and cultured for 24 h in 100 μ L Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) supplemented with 10 vol% fetal bovine serum, 100 U/mL penicillin G, and 100 μ L/mL streptomycin. Monolayers of exponentially growing 3T3 fibroblasts were then incubated in the 96-well plate with the individual molecule to be tested for 24 h. These molecules were initially dissolved in DMSO which served as carrier for

distribution into the wells. The concentration of DMSO was always 1 vol% of the total volume of culture medium. Cells treated with 1 vol% DMSO served as controls. The cells were then incubated for 48 h, and MTT (10 μ L of a 5 mg/mL in PBS) was added to each well. After further 3 h of incubation, SDS (100 μ L of a 10% (w/v) solution in 0.01 N hydrochloric acid) was added to each well to dissolve the reduced MTT. The absorbance at 570 nm was read 24 h after the addition of the SDS solution using a Safire² microplate reader from Tecan US. Cell viability at each concentration and for each analyte was measured 9 times (i.e. 3 times each on 3 different microplates). The maximum solubility of the analytes in the culture medium was established by examining the individual wells of the microplate at the end of the 24 h incubation period with a transmission microscope. The IC₅₀ value was obtained from the dose-response curves. Statistical comparison of IC₅₀ values was performed by One-way ANOVA followed by pairwise comparison of means using Dunnett's T3 *post hoc* test (data was not equivariant).

Results

Table 1 Comparison of the cytotoxicity (IC₅₀) and water-octanol partition coefficients (log(K_{OW})) of the compounds examined in this study. The maximum solubility of all compounds in the culture medium was 0.37 mM unless otherwise specified.

Compound	IC ₅₀ (mM) ¹	Log(K _{OW}) ²
1 (BisGMA)	0.024 ± 0.002 ^{h, g}	6.6 ± 0.2
2 (UDMA)	0.068 ± 0.004 ^e	5.0 ± 0.2
3 (TEGDMA) ³	1.4 ± 0.1 ^b	2.8 ± 0.1
4 (Cholic Acid) ³	1.69 ± 0.04 ^a	4.9 ± 0.1
5	0.044 ± 0.009 ^f	6.1 ± 0.1
6	0.040 ± 0.006 ^{f, g}	6.9 ± 0.2
7	> 0.37	7.9 ± 0.2
8	0.065 ± 0.002 ^e	6.0 ± 0.2
9	0.014 ± 0.004 ⁱ	6.6 ± 0.2
10	0.3 ± 0.1 ^{c, d, e}	7.3 ± 0.1
11	> 0.37	7.8 ± 0.1
12	> 0.37	7.2 ± 0.4
17 (Chenodeoxycholic Acid)	0.196 ± 0.007 ^c	7.1 ± 0.5
18	0.023 ± 0.001 ^{g, h}	7.5 ± 0.5
19	> 0.37	10.9 ± 0.6
20 (Deoxycholic Acid)	0.211 ± 0.008 ^c	7.5 ± 0.5
21	0.019 ± 0.005 ⁱ	7.5 ± 0.4
22	> 0.37	10.9 ± 0.6
23 (Lithocholic Acid)	0.20 ± 0.01 ^c	6.6 ± 0.1
24 ⁴	0.094 ± 0.009 ^d	6.7 ± 0.1
25	–	11.2 ± 0.2

¹ Concentration which inhibited 50% cell growth

² Logarithm of octanol-water partition coefficient. Values taken from [2].

³ Maximum solubility in culture medium > 10 mM

⁴ Maximum solubility in culture medium < 0.12 mM

Compound numbers refer to structures in Figure 4.1

Superscripts denote equivalent means determined by pairwise comparison (Dunnett T3, p < 0.05)

References

1. Hu X, Zhang Z, Zhang X, Li Z and Zhu XX. Selective acylation of cholic acid derivatives with multiple methacrylate groups. *Steroids*, 2005; 70:531-537.
2. Gauthier MA, Zhang Z and Zhu XX. Physico-chemical evaluation of new dental composites containing multi-methacrylate derivatives of bile acids. Submitted to *Biomaterials*, 2006;