
Nanomaterialer

NILS ROAR GJERDET & VIBEKE ANSTEINSSON

Nanomaterials

Summary

“Nano” is a term being increasingly used in marketing of dental products. A nanometer (nm) is one billionth of a meter (10^{-9} m), about 100.000 times smaller than the width of a human hair. Nanotechnology is the application of processes on the nanoscale to create e.g. materials with tailor-made properties.

Nanoparticles are nano-objects with at least one dimension between 1 and 100 nanometers. Such particles behave differently than larger ones, partly due to the high surface/volume ratio. Today, the main application of nanoparticles in dentistry is to be passive fillers in restorative materials, represented by the nanohybrids and nanocomposites. Still, there is lack of long-term clinical data of “nanorestoratives”. It appears that they represent an evolution rather than a quantum leap.

Some materials include nanostructures with active functions; one example is “nanosilver” used as an antibacterial agent. It is likely that the application of active and “intelligent” nanostructures will increase, e.g. self-assembling mineral structures to obtain remineralisation.

Nanoparticles may cross biological barriers, which could represent a potential biological risk, but this property could also be beneficial, for example for targeted drug delivery.

Today's use of nanotechnology in dentistry is simple, but there is a formidable potential in diagnostics, prevention, and restoration of damaged dental tissue.

Keywords: Nanotechnology; Nanoparticles; Nanostructures; Dental materials

“Nano” er et begrep som brukes stadig oftere i markedsføring av en rekke ulike hverdagsprodukter. Også innen odontologi er denne termen blitt vanlig som del av produktnavn og produktbeskrivelser.

Nanoteknologi er en ung vitenskap. Visjonen om at man kunne anvende små maskiner til å lage enda mindre maskiner ble lansert av den senere Nobelprisvinneren Richard P. Feynman i den nå legendariske presentasjonen ved California Institute of Technology (CalTech) i 1959: “There’s plenty of room at the bottom”. De første artiklene som omtalte nanoteknologi innen odontologi – “nano-odontologi” – kom på 1990-tallet. De beskrev framtidsscenarioer med nano-roboter (“nanobots”) som for eksempel kunne aktivt fjerne biofilm og mikrober på tannoverflater (1). Konseptet med nano-roboter har hittil ikke materialisert seg i klinisk bruk.

Hva er nano?

Nano er et gresk ord som betyr “dverg”. En nanometer (nm) er en milliarddel av en meter (10^{-9} m), eller en milliondel av en millimeter. Til sammenligning har et hårstrå en diameter på ca. 100 000 nanometer, bakterier har en størrelse på ca. 1000 nanometer, et virus ca. 100 nanometer, og molekyler er i størrelsesområdet noen få nanometer (Figur 1). Nanoteknologi er et utpreget flerfaglig forsknings- og utviklingsfelt som er meget aktuelt i for eksempel utviklingen av solceller, avanserte batterier og også odontologiske materialer.

Nanoteknologi defineres som fremstilling og anvendelse av materialer og prosesser på en nanometernivå – det enkelte atoms nivå. Ved bruk av nanoteknologi tilstreber man å bygge strukturer fra

bunnen av (“bottom-up”) ved målrettet manipulering av atomer, og slik produsere materialer med ønsket struktur og funksjon (2). Sammenlignet med tradisjonelle kjemiske reaksjoner kan man betegne nanoteknologi som atomær og molekylær skreddersøm. Det kan da lages nye materialer, for eksempel “seige keramer” ved hjelp av nanostrukturer.

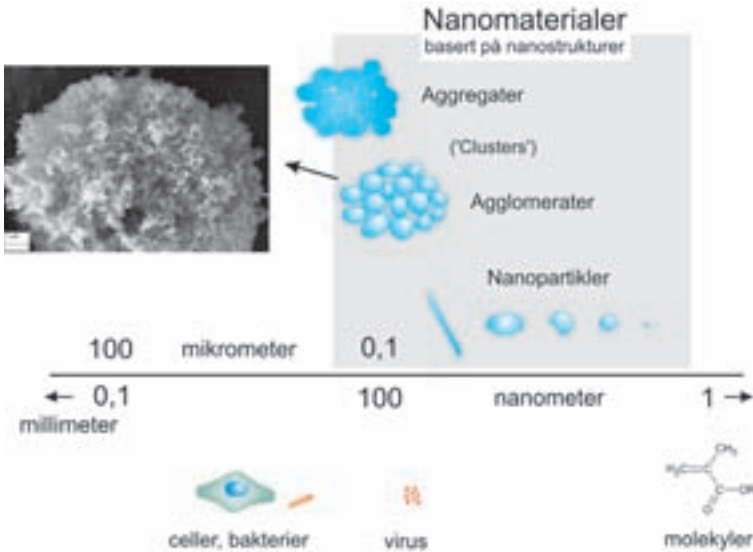
I dag er “bottom-up”-teknologi lite anvendt for medisinske/odontologiske materialer utover til framstilling av enkelte fyllstoff for fyllingsmaterialer. Det er foreløpig mer aktuelt å anvende større strukturer for å lage strukturer i nano-størrelse (“top-down”-teknologi).

Nanopartikler

Nanopartikler er eksempler på nano-objekter. En vanlig beskrivelse av nanopartikler er at de har minst en størrelsesdimensjon som er i området 1-100 nanometer. Slike partikler har etter hvert blitt vanlige i nanomaterialer, og også i flere odontologiske produkter, slik som fyllingsmaterialer og bondingmaterialer.

Nanopartikler kan ha ulik opprinnelse og deles inn på bakgrunn av dette. De kan være naturlige, utilsiktede (“incidental”) og bevisst fremstilte (“engineered”). I naturen er det mengder av naturlige nanopartikler, for eksempel aske fra vulkanutbrudd som kan transporteres jorden rundt i atmosfæren. Nanopartiklene kan videre klassifiseres i henhold til størrelse, fasong (sfæriske, fiber), krystallografiske karakteristika og kjemisk sammensetning (Figur 1). Noen av de vanligst anvendte fiberformede partiklene er karbon nanorør (CNT), men de synes ikke å være mye anvendt i odontologiske produkter.

En nanopartikkel vil være i grenselandet mellom “bulk”-kemi og kvantekemi, noe som fører til endring av kjemiske/fysikalske egenskaper. En viktig årsak til dette er at forholdet mellom overflate og volum øker mye når størrelsen går ned i nano-området. Dette gjør at nanopartikler har høy affinitet og derfor samvirker lett med andre partikler og substanser, for eksempel proteiner. De har også affinitet overfor hverandre og danner lett ansamlinger i



Figur 1. Nanopartikler er definert som strukturer i størrelsesområdet 1-100 nanometer. De enkelte nanopartiklene kan ha ulik størrelse, fasong (fiber, plater, partikler, "quantum dots"), sammensetning og struktur. Disse fysiske/kjemiske egenskapene bestemmer deres funksjoner i nanomaterialer og i biologisk sammenheng. Agglomerater er svakt sammenbundne nanopartikler. Bildet til venstre viser elektronmikroskopisk bilde av agglomerat av silika-nanopartikler med en diameter på nominelt 40 nanometer. Aggregater er tett sammenbundne partikler. "Clusters" er ikke klart definert, men antas å kunne være mellomtilstander.

form av agglomerater (løst sammenbundet) eller aggregater (tett sammenbundet der enkeltpartiklene ikke lett kan skilles fra hverandre) (Figur 1). I praksis er det ikke enkelt å anvende nanopartikler i form av enkeltpartikler på grunn av tendensen til å danne sammenhopninger.

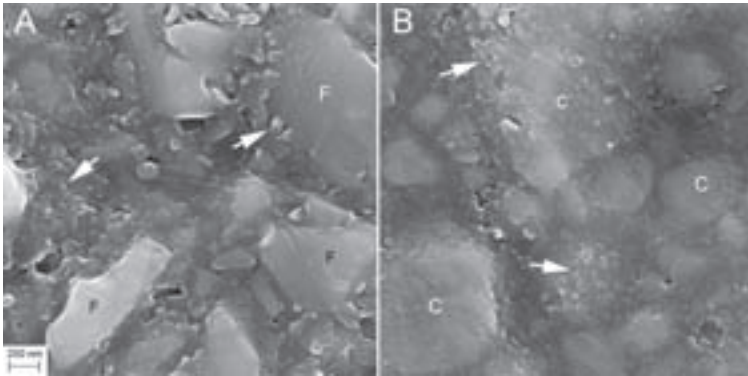
Også andre fysiske egenskaper endrer seg som funksjon av størrelse. For eksempel kan nanopartikler være så små at de ikke interfererer med synlig lys (400-700 nm), og materialene blir gjennomskinnelige.

Anvendelse av nanomaterialer i odontologiske produkter

Hittil har den vanligste anvendelsen av nanopartikler i odontologiske produkter vært i form av fyllstoff, først og fremst i fyllingsmaterialer. Partiklene har passive funksjoner for å regulere konsistens, gi glattere overflater og justere andre fysikalske egenskaper.

Fyllpartikler i restaureringsmaterialer

I dentale fyllingsmaterialer har det lenge vært anvendt nanopartikler i den uorganiske delen i polymerbaserte kompositter. Det er ikke mulig å anvende rene nanopartikler for å oppnå en høy andel fyllstoff fordi den høye spesifikke overflaten ville gitt produkter som var altfor tyktflydende. De fleste komposittprodukter er såkalte *nano-hybrider* (Figur 2). Det vil si at de inneholder partikler i mikrometerstørrelse i tillegg til en andel nanopartikler (3). Nanopartiklene kan være diskrete eller de kan være i en polymermatrise (prepolymeriserte partikler). En annen klasse kompositter er såkalte *nano-kompositter* (Figur 2). I disse er det agglomererte/



Figur 2. Struktur av to polymerbaserte kompositter: A: En nano-hybrid med fyllpartikler i mikrometerstørrelse (F) og nanopartikler i polymerfasen (piler). B: En nanokompositt med prepolymeriserte “nanoclusters” (C) og med nanopartikler mellom (piler). Bildene er tatt med “field emission” skanningmikroskop.

aggregerte nanopartikler – klustere (“clusters”) – i tillegg til diskrete nanopartikler (Figur 1, 2).

Det er vanlig at nanopartiklene i fyllingsmaterialer består av silisiumoksider (silika, SiO_2), men også zirkonium- og bariumoksider kan bli brukt i tillegg, blant annet for å oppnå røntgenkontrast. Noen glassionomersementer betegnes som nano-ionomer-sementer fordi de inneholder partikler i nano-området (4).

Det finnes begrenset data fra kliniske langtidsstudier av restaureringer med nanokomponenter. En femårs studie som inkluderte nano-hybridmaterialer viste at fyllingene med ulike materialer hadde sammenlignbar kvalitetsutvikling, men at et materiale med nanopartikler hadde noe mindre vertikal slitasje enn versjonen uten nanopartikler (“konvensjonell hybrid”) (5). En lignende treårs klinisk studie der man sammenlignet en nanokompositt og en konvensjonell hybrid kompositt, viste at fyllingene med nanokompositt hadde et litt lavere substans tap sammenlignet med et hybridprodukt (6).

Forskjellene mellom de moderne komposittproduktene synes ikke å være store. Anvendelse av nanopartikler i restaureringsmaterialer innebærer neppe et kvantesprang i kvalitet, men heller en langsom evolusjon mot bedre materialer.

Nanomaterialer med aktive funksjoner:

Antibakteriell virkning og annet

Nanopartikler av sølv er utbredt som antibakteriell substans i mange hverdagsprodukter, eksempelvis kjøleskap og bekledning. Også metalloksider med sink og titan er anvendt. Nanopartiklenes store overflate kan utøve en større fysikalsk/kjemisk virkning sammenlignet med makromaterialer. Mekanismen for den antibakterielle virkningen av metalloksider i nanostørrelse er ikke klarlagt, men involverer trolig protein og DNA-interaksjoner (7). Nanopartikler, spesielt sølv, finnes trolig i flere odontologiske produkter, for eksempel endodontiske forseglingsmaterialer (8) selv om det ikke alltid deklarerer i produktinformasjonen.

Anvendelse av nanopartikler med aktive funksjoner vil trolig

bli vanligere. I tillegg til antibakteriell virkning er det da tale om frigjøring av for eksempel kalsium, fosfater og fluor for å fremme remineralisering (9).

Nano-strukturering av overflater

Overflateegenskapene på orale implantater, enten topografi eller belegg, har lenge vært undersøkt med tanke på å oppnå hurtig og sikker påvekst av ben (osteointegrering, osteoadaptasjon). En organisert strukturering på nanonivå – nanotopografi – kan fremme differensiering av celler, for eksempel av stamceller til osteoblaster (10). Det samme gjelder for materialer for vekststativer (“scaffolds”) for styrt vevsbygging (“tissue engineering”) og vevsregenerasjon. Det foreligger foreløpig få kliniske studier som viser effekter av nano-strukturering av implantatoverflater.

Eksponering for nanopartikler

Vi har alltid vært utsatt for naturlige eller utilsiktede (incidental) nanopartikler via luft og vann. Nå blir vi eksponert for nanopartikler gjennom stadig flere hverdagsprodukter, også odontologiske, men det er høyst usikkert hvor mye disse bidrar med i totalsammenhengen.

Nanopartikler fra restaureringsmaterialer kan genereres og frigjøres sekundært ved slitasje og nedbrytning som følge av klinisk bruk. Men den totale eksponeringen for pasientene synes å være lav, basert på data om volumtap av fyllinger over tid (6). Generelt er det lite data om eksponering av nanopartikler som enten finnes i eller er generert fra medisinske/odontologiske materialer.

Klinisk puss og bearbeiding under behandling kan føre til tydelig forhøyet luftbåren eksponering for partikler, både for pasient og behandler (11, 12).

I de fleste odontologiske produkter er nanopartikler kombinert med andre substanser, for eksempel monomerer. Dette kan føre til en sameksponering for de ulike komponentene, noe som potensielt vil kunne gi ulike eller endrede biologiske effekter sammenlignet

med eksponering for komponentene hver for seg (“cocktail effect”). Slike kombinasjonseffekter blir mer aktuelle i takt med det utall kjemikalier vi utsettes for daglig.

Innebærer nanoteknologi risiko?

Nanopartikler kan passere gjennom naturlige barrierer, noe som kan representere en potensiell risiko, men også gi muligheter til å transportere terapeutiske substanser gjennom for eksempel celledmembraner. De samme egenskapene som gjør nanoteknologi attraktiv, innebærer også en potensiell helserisiko. Mulige toksiske virkninger av nanomaterialer avhenger ikke bare av størrelse, men også av fysikalske/kjemiske egenskaper som fasong, krystallografisk form, sammensetning og overflateegenskaper. Det er derfor ikke mulig å generalisere om de biologiske effektene av nanomaterialer kun basert på størrelse.

Nanopartikler har et potensial til å fremkalle uønsket biologisk respons sammenlignet med større partikler med ellers lik kjemisk sammensetning. *In vitro* studier har vist at nanopartikler som brukes i fyllingsmaterialer, kan indusere og modulere en immunrespons (13,14). Det finnes svært lite data fra *in vivo* studier som omhandler nanopartikkel-eksponering som følge av biologisk eller fysisk nedbrytning av biomaterialer. Derfor er det kun begrenset kunnskapsgrunnlag for å vurdere mulig helserisiko forbundet med bruk av nano-biomaterialer.

Informasjon om sammensetning av produkter

Kunnskap om hva produktene inneholder er essensiell for å vurdere risiko. Det har lenge vært påpekt at informasjon om sammensetning av odontologiske produkter kan være mangelfull og at de regulatoriske aspektene ikke fullt ut tar hensyn til den nanoteknologiske utviklingen. I dagens sikkerhetsdatablader (“material safety data sheets” – MSDS) er det sjelden angitt om tilsetningsstoffene er i nanostørrelse, selv om produktnavnet tilsier det. I tilvirkernes bakgrunnsdokumentasjon kan det være angitt mer detaljert hva som

faktisk inngår i produktet, men det kan likevel være uklart hvor stor andel av partiklene som er av nanostørrelse, og i hvilken form disse forekommer (agglomerater, aggregater eller individuelle partikler).

Fremover

Dagens anvendelse av nanoteknologi i odontologiske produkter synes å være ganske enkel, og det er ingen tvil om at dagens odontologiske nanoteknologi er på begynnerstadiet. Teknologien har et stort potensial innen diagnostikk, forebygging og restaurering. Vil det bli mulig å skreddersy materialer for den enkelte pasienten? Det er eksempelvis et vanlig konsept i nanoteknologi å få molekylære strukturer til å sette seg selv sammen på en kontrollert måte. Slike selvbyggende molekylære strukturer ("self-assembly") kan være aktuelle for å bygge opp igjen tapt emalje (15) og er også en mulig mekanisme for å oppnå bedre binding til tannvev (16).

Som ved alle fremvoksende teknologier, innebærer nanoteknologi både fordeler og en potensiell risiko som det er viktig å veie mot hverandre i hver enkelt anvendelse. Nanomaterialer er uten tvil kommet for å bli.

REFERANSER

1. Freitas RA, Jr. Nanodentistry. *J Am Dent Assoc* 2000;131:1559-65.
2. United States National Nanotechnology Initiative. What is nanotech? 2012 [cited <http://www.nano.gov>]
3. Chen MH. Update on dental nanocomposites. *J Dent Res* 2010;89:549-60.
4. de Paula AB, Fucio SB, Ambrosano GM, Alonso RC, Sardi JC, Puppin-Rontani RM. Biodegradation and abrasive wear of nano restorative materials. *Oper Dent* 2011;36:670-7.
5. Palaniappan S, Elsen L, Lijnen I, Peumans M, Van Meerbeek B, Lambrechts P. Nanohybrid and microfilled hybrid versus conventional hybrid composite restorations: 5-year clinical wear performance. *Clin Oral Invest* 2012;16:181-90.

6. Palaniappan S, Bharadwaj D, Mattar DL, Peumans M, Van Meerbeek B, Lambrechts P. Three-year randomized clinical trial to evaluate the clinical performance and wear of a nanocomposite versus a hybrid composite. *Dent Mater* 2009;25:1302-14.
7. Garcia-Contreras R, Argueta-Figueroa L, Mejia-Rubalcava C, Jimenez-Martinez R, Cuevas-Guajardo S, Sanchez-Reyna PA, et al. Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice. *Int Dent J* 2011;61:297-301.
8. Abramovitz I, Beyth N, Weinberg G, Borenstein A, Polak D, Kesler-Shvero D, et al. In Vitro Biocompatibility of Endodontic Sealers Incorporating Antibacterial Nanoparticles *Journ of Nanom* 2012.
9. Ten Cate JM. Novel anticaries and remineralizing agents: prospects for the future. *J Dent Res* 2012;91:813-5.
10. Bressan E, Sbricoli L, Guazzo R, Tocco I, Roman M, Vindigni V, et al. Nanostructured surfaces of dental implants. *Int J Mol Sci* 2013;14:1918-31.
11. Van Landuyt KL, Yoshihara K, Geebelen B, Peumans M, Godderis L, Hoet P, et al. Should we be concerned about composite (nano-)dust? *Dent Mater* 2012;28:1162-70.
12. Helmig CG, Tzoutzas J, Flocas HA, Halios CH, Stathopoulou OI, Assimakopoulos VD, et al. Indoor air quality in a dentistry clinic. *Sci Total Environ* 2007;377:349-65.
13. Ansteinsson VE, Samuelsen JT, Dahl JE. Filler particles used in dental biomaterials induce production and release of inflammatory mediators in vitro. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009;89:86-92.
14. Mathisen GH, Ansteinsson V, Samuelsen JT, Becher R, Dahl JE, Bølling AK. TAGDMA and filler particles from dental composites additively attenuate LPS-induced cytokine release from the macrophage cell line RAM 264.7. *Clin Oral Investig* (accepted, in press).
15. Hannig M, Hannig C. Nanomaterials in preventive dentistry. *Nat Nanotechnol* 2010;5:565-9.
16. Nagano F, Selimovic D, Noda M, Ikeda T, Tanaka T, Miyamoto Y, et al. Improved bond performance of a dental adhesive system using nano-technology. *Biomed Mater Eng* 2009;19:249-57.