

ILONA RESIAK<sup>\*)</sup>, GABRIEL ROKICKI<sup>\*\*)</sup>

## Modyfikowane poliuretany do zastosowań biomedycznych

### MODIFIED POLYURETHANES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

**Summary** — A review with 90 references of the 1990s covering degradation of polyurethanes (PUR) in a living body with particular reference to polyol applied (polyesterol, polyetherol, polycarbonate-diols). Environmental stress cracking (ESC), metal ion- and enzyme-catalyzed oxidation of poly(ether-urethane)s are discussed. Degradation and mechanical properties of PUR are described in relation to chemical structure and content of hard and soft segments. A new type of PUR is presented, containing oligocarbonate segments, which is characterized by good mechanical properties and is resistant to oxidative and hydrolytic degradation. Bulk and surface modifications of PUR, especially heparinization and phospholipidation of PUR surface, are presented to prepare blood-compatible PUR surfaces.

**Key words:** polyurethanes, degradation of PUR in living body, stress corrosion, poly(carbonate-urethane)s biocompatibility, modification, heparinization of surface.

Poliuretany (PUR) są najszerszymi opisanymi polimerami biomedycznymi. Stale prowadzi się prace nad syntezą nowych poliuretanów, które wraz z zachowaniem dobrych właściwości mechanicznych odznaczałyby się polepszoną stabilnością w trakcie długotrwałych implantacji oraz lepszą zgodnością z krwią. Modyfikacja PUR powszechnie obecnie stosowanych w urządzeniach i materiałach medycznych dotyczy zarówno łańcucha głównego oraz łańcuchów bocznych, jak i samej powierzchni polimeru. W wyniku tych prac uzyskano przede wszystkim biostabilne poliuretany nowej generacji, w których fragmenty polieterowe zastąpiono bardziej stabilnymi w środowisku żywego organizmu fragmentami poliwęglanowymi. Do modyfikacji PUR służą też związki wprowadzające do łańcucha polimeru ugrupowania hydroksylowe, sulfonowe, siloksanowe i inne.

Uwzględniając kontakt tworzywa z krwią, najwięcej prac dotyczących polepszania biogodności PUR poświęcono modyfikacji ich powierzchni metodami chemicznymi, fizycznymi oraz biochemicznymi. Coraz częściej z dobrymi wynikami stosuje się materiały kompozytowe zawierające na powierzchni hydrożele [1–3] pochodzenia zarówno naturalnego, jak i syntetycznego oraz inne związki mające imitować funkcje nabłonka [4–6].

Zadaniem do rozwiązania wciąż pozostaje opracowanie wiarygodnych testów pozwalających na przyspieszenie modelowania procesu starzenia się PUR stosowanych w medycynie i na ocenę ich stabilności.

### WPEŁYW ORGANIZMU NA DEGRADACJĘ I WŁAŚCIWOŚCI POLIURETANÓW

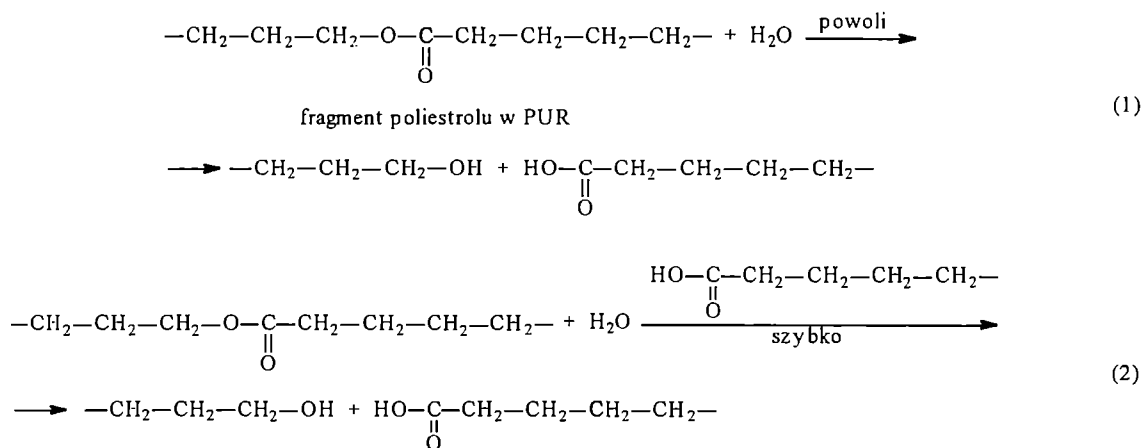
Pierwsze poliuretany stosowane w medycynie syntetyzowano z użyciem polioli estrowych (poliestroli); obecność wiązań estrowych powodowała ich dużą niestabilność hydrolytyczną. Teraz poli(estro-uretanów) używa się jedynie w postaci pianek w protezach piersi. Budowa chemiczna, a przede wszystkim bardzo rozwinięta powierzchnia łatwo dostępna dla płynów organicznych, komórek i enzymów powoduje szybką degradację hydrolytyczną tych polimerów [7]. Powstałe w jej wyniku grupy karboksylowe zmniejszają miejscowo wartość pH, dodatkowo katalizując destrukcję PUR; przebieg tego procesu ilustrują równania (1) i (2) [8].

Z tego względu składnik poliestrowy w PUR został zastąpiony składnikiem polieterowym. Poli(etero-uretany) i ich pochodne zawierające silikony oraz inne modyfikujące substancje są najczęściej stosowane do konstrukcji implantowych urządzeń pozostających przez długi czas w organizmie człowieka. Ostatnio wiele prac poświęcono badaniom biodegradacji tych PUR, zwłaszcza jako materiałów do izolowania przewodów rozruszników serca [9].

Rozważano dwa możliwe warianty degradacji biochemicznej: utlenianie katalizowane enzymatycznie

\*) Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN, ul. Trojdena 4, 02-109 Warszawa.

\*\*) Politechnika Warszawska, Wydział Chemiczny, ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa.



oraz utlenianie katalizowane jonami metalu. Efektem degradacji są pęknięcia powierzchniowe, kalcyfikacja i zmniejszenie wytrzymałości mechanicznej. Wyniki jednych z najciekawszych prac dotyczących wyjaśnienia mechanizmu degradacji zawierają publikacje (m.in. Stokesa i współpr.) [10–14]. W publikacjach tych po raz pierwszy do określenia degradacji poli(etero-uretanów) użyto terminów: korozja naprężeniowa w środowisku żywego organizmu (*Environmental Stress Cracking* — ESC) i utlenianie jonami metali (*Metal Ion Oxidation* — MIO). Termin ESC został zdefiniowany jako degradacja zewnętrznej powierzchni poliuretanu stykającej się z tkankami żywego organizmu w warunkach stałego naprężenia i następujące w jej wyniku pęknięcia powierzchni prostopadłe do kierunku naprężeń, sięgające w głąb materiału. Stokes odróżnia ten rodzaj degradacji od autooksydacji następującej w warunkach zupełnego braku naprężeń, kiedy to powstają pęknięcia wyłącznie na powierzchni polimeru, przy czym poliuretany aromatyczne są bardziej stabilne niż alifatyczne [13, 15].

Proces degradacji pod wpływem jonów metali (MIO) zaobserwowano w miejscach, gdzie korodujące przewody metalowe kontaktowały się z powierzchnią PUR (wewnętrzna powierzchnia izolacji przewodów rozruszników serca).

Bardzo dobre właściwości mechaniczne, zwłaszcza zaś duże naprężenie zrywające, PUR zawdzięczają budowie segmentowej oraz wiązaniom wodorowym i oddziaływaniom typu van der Waalsa [16]. Poliuretany są polimerami hydrofilowymi i wchłonięta przez nie woda ogranicza tworzenie się wiązań wodorowych pomiędzy ich łańcuchami. Okazało się, że plastyfikacja polimeru wodą powoduje zmniejszenie naprężenia zrywającego nawet o 30% [17]; po wysuszeniu wartość naprężenia powraca do poziomu wyjściowego. Spadek wytrzymałości mechanicznej wiąże się z szybkością dyfuzji wody przez polimer, czyli zależy od charakteru powierzchni (hydrofilowa lub hydrofobowa) i jej rozwinięcia (PUR porowaty, nieporowaty, wytłoczony, wylany z roztworu). Na szybkość dyfuzji wody duży wpływ wywiera także stopień separacji faz i zawartość segmentów polioliowych, dlatego też miękkie PUR

znacznie łatwiej absorbują wodę. Badania protez naczyniowych wykazały, że odłożony w ich porowatym wnętrzu kolagen powodował zwiększenie wytrzymałości, natomiast po wytrawieniu tkanki wytrzymałość spadała [14, 18].

Wiele publikacji jest poświęconych badaniu mechanizmu degradacji naprężeniowej i roli, jaką odgrywają w niej związki wapnia. Na pierwszym etapie tego typu degradacji obserwuje się zwiększenie parametrów wytrzymałościowych implantowanych polimerów. W literaturze można spotkać różne wyjaśnienia tego zjawiska. Jedni autorzy tłumaczą je zdolnością PUR do absorpcji jonów metali z roztworów organicznych i nieorganicznych [19, 20], postulując przy tym, że istnieje określona optymalna liczba jonów wapnia, które mogą być chelatowane przez segmenty polieterowe; nadmiar jonów wapnia niezdolnych do oddziaływań z łańcuchem polimeru może odgrywać rolę plastyfikatora.

Ciekawe zjawisko zaobserwowali Phillipps i Thoma, badając PUR na podstawie glikoli polioksytetrametylenowych (PTMEG) o różnych ciężarach cząsteczkowych [19]. Zanotowali oni wyjątkową skłonność do kalcyfikacji poliuretanu na podstawie PTMEG o ciężarze cząsteczkowym 1000 g/mol, podczas gdy pozostałe PUR nie wykazywały tych właściwości. Autorzy wysunęli hipotezę, że PTMEG 1000 ma wyjątkową zdolność do tworzenia struktur typu eterów koronowych, które mogą przepuszczać jony o określonych wymiarach. Jony te mogą brać następnie udział w degradacji PUR.

Inną hipotezę dotyczącą zmian właściwości mechanicznych oparto na mechanizmie efektu karbu. Początkowe zwiększenie wytrzymałości polimeru tłumaczy się uprzywilejowaniem degradacji łańcuchów bocznych i w związku z tym eliminacją efektu karbu [21].

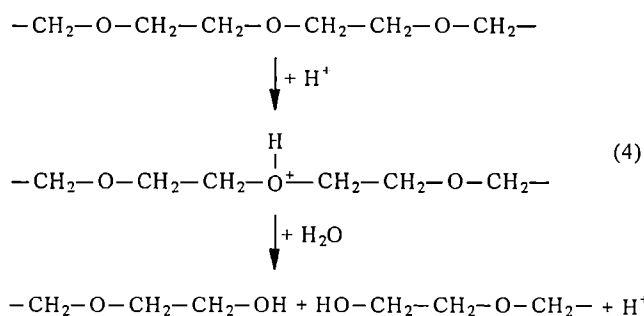
Degradacja naprężeniowa PUR w środowisku żywego organizmu jest według ostatnich hipotez efektem wspólnego oddziaływania płynów organizmu, czynników utleniających oraz naprężeń występujących w materiale.

Schubert i in. badali wpływ naprężeń jedno- i dwuosiowych na degradację poli(etero-uretano-moczników) w środowisku utleniającym mającym symulować wa-



tany) zawierające więcej ugrupowań uretanowych (więcej twardych segmentów) powinny być mniej odporne na degradację, natomiast większość badań wskazuje na wręcz odwrotny efekt [34–36].

Mechanizmem, który może występować dodatkowo podczas degradacji PUR w warunkach fizjologicznych jest hydroliza w środowisku kwaśnym [29] [równanie (4)].



Taka powolna hydroliza może zachodzić np. pod wpływem jonów wodorowych wydzielanych przez leukocyty. W reakcji tej protonowaniu ulega atom tlenu grupy eterowej PUR, co prowadzi do rozerwania łańcucha. Taki przebieg reakcji pozostaje w zgodzie z doniesieniami, stwierdzającymi, że PUR na podstawie polieterów znacznie łatwiej ulegają degradacji w środowisku kwaśnym niż poli(węglano-uretany).

Coury i in. [37] wykazali, że otrzymane przez nich nie zawierające fragmentów polieterowych PUR na podstawie 1,4-diizocyjanianu cykloheksylu, 1,6-heksanodiolu, 9,10-bis(hydroksymetylo)oktadekanu i dimeru izocyjanianu nie wykazały spękań pod obciążeniem; jako próbkę odniesienia zastosowano przy tym "Pellethane<sup>®</sup> 2363-80A". Również Takahara i in. [38] stwierdzili znaczne zmniejszenie wytrzymałości mechanicznej próbek segmentowego PUR z polieterowymi fragmentami miękkimi wystawionych na działanie środowiska utleniającego. Poliuretany zawierające czysto alifatyczne węglowodorowe fragmenty miękkie okazały się wyraźnie lepsze od PUR otrzymanych z udziałem diolu poli(oksytetrametylenowego).

Prowadzone przez Szychera i in. [24] badania odporności na korozję naprężeniową *in vivo* nie zawierającego wiązań eterowych PUR "ChronoFlex<sup>®</sup> AL-80A" wykazały jego odporność na czynniki utleniające, podczas gdy porównawcze próbki alifatycznego ("Tecoflex<sup>®</sup> EG-85A" firmy Thermedics Inc.) i aromatycznego ("Pellethane<sup>®</sup> 2363-80A" firmy Dow Chemicals Co.) termoplastycznego poli(etero-uretanu) o takiej samej twardości uległy zniszczeniu lub wykazywały mikropęknięcia w analogicznych warunkach.

Podjmuje się liczne próby przeciwdziałania korozji naprężeniowej wywołanej długim okresem pracy PUR w żywym organizmie, np. w rozrusznikach serca. Niektóre z tych prób polegają na zmniejszeniu zawartości ugrupowań eterowych w segmentach miękkich lub na sterycznym zablokowaniu dostępu do ugrupowań najbardziej narażonych na degradację utleniającą [36]. Wykazano także silną zależność szybkości biodegradacji od wymiarów uporządkowanych obszarów segmentów twardych [39].

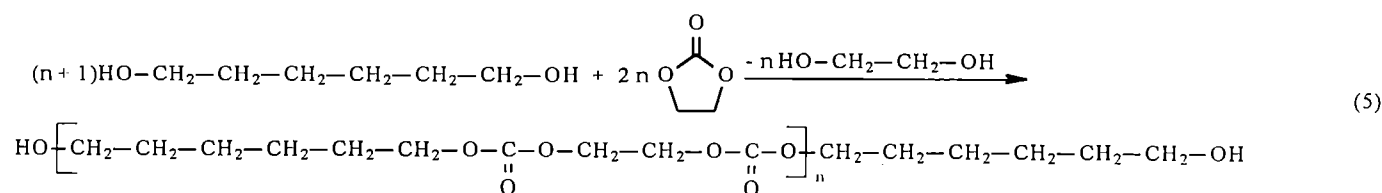
#### ELASTOMERY POLIURETANOWE NA PODSTAWIE OLIGOWĘGLANODIOLI

Uwzględniając uprzednio opisane ustalenia, jako składnik polioliowy najnowszej generacji poliuretanów stosuje się hydrolitycznie i oksydacyjnie stabilne oligowęglanodiole, co w rezultacie pozwoliło na uzyskanie trwałych biologicznie poli(węglano-uretanów) [40, 41].

Nowe PUR na podstawie oligowęglanodiolu nie wykazują różnic w odpowiedzi komórkowej w porównaniu z poli(etero-uretanami). Badania porównawcze wydzielin z implantów skrzynkowych poli(etero-uretanów) i poli(węglano-uretanów) prowadzone w ostrym i przewlekłym stanie zapalnym nie wykazały istotnych różnic w pokryciu komórkami oraz w gęstości występowania makrofagów i komórek wielkich ciała obcego w obu przypadkach [42]. Przeprowadzona w ramach powyższych doświadczeń analiza próbek PUR po implantacji dowiodła, że wiązania węglanowe są bardziej odporne na utlenianie, dzięki czemu poli(węglano-uretany) w znacznie mniejszym stopniu ulegają biodegradacji. Po 10 tygodniach starzenia stwierdzono w nich tylko nieznaczne oznaki biodegradacji, powstałe na skutek hydrolizy wiązań węglanowych [42].

Pierwszym poli(węglano-uretanem) wprowadzonym na rynek materiałów biomedycznych był "Corethane<sup>™</sup>" firmy Corvita Corp., opracowany z myślą o wykorzystaniu do wyrobu przędzy do protez naczyniowych małej średnicy. W trakcie prac nad składem nowego poliuretanu okazało się, że najbardziej stabilnym biologicznie poli(węglano-uretanem) jest materiał otrzymany z oligowęglanodiolu będącego produktem kondensacji 1,6-heksanodiolu z cyklicznym węglanem etylenu [równanie (5)].

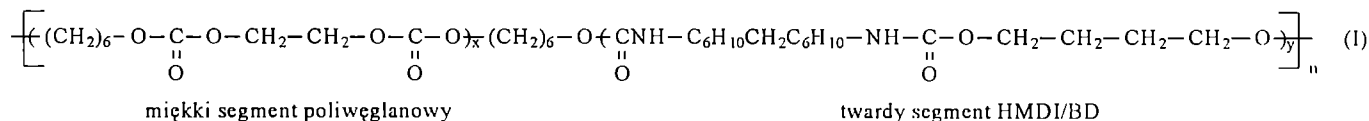
Wyniki badania degradacji próbek wykonanych z mikrowłókien "Corethane<sup>™</sup> 80A" wykazały brak jakichkolwiek zmian po upływie 6 miesięcy, a dopiero po dwu latach od implantacji na niektórych włóknach pojawiły się ślady pęknięć na powierzchni. W takich sa-



mych warunkach "Pellethane<sup>®</sup> 2363-80A" po okresie 1–3 miesięcy uległ rozpadowi [43].

Odpowiednik poli(uretano-mocznika) typu "Biomer<sup>™</sup>" stanowi kolejny poli(węglano-uretan) firmy Corvita o nazwie "Coremer<sup>™</sup>" opracowany w celu stosowania tam, gdzie wymagana jest wyjątkowo duża wytrzymałość na zginanie, np. jako membrany pomp, w sztucznym sercu itp.

Poliuretan "ChronoFlex AL<sup>®</sup>" firmy PolyMedica Inc. zawiera cykloalifatyczne sztywne segmenty diizocyjanian dicykloheksylenometanu/butanodiol (HMDI/BD) oraz miękkie segmenty poliwęglanowe [wzór (I)] [44].



miękki segment poliwęglanowy

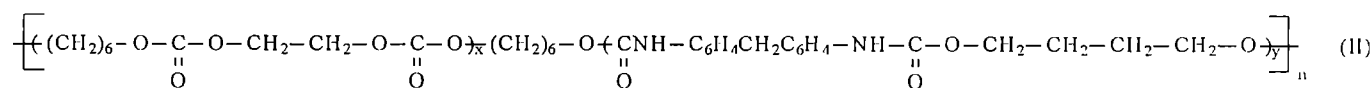
twardy segment HMDI/BD

Aromatyczny poliuretan "ChronoFlex AR<sup>®</sup>", podobnie jak "Corethane<sup>®</sup>" firmy Corvita Inc., zawiera aromatyczne sztywne segmenty diizocyjanian difenylenometanu/butanodiol (MDI/BD) oraz miękkie segmenty poliwęglanowe [wzór (II)] [45].

Długotrwałe badania próbek "ChronoFlex<sup>®</sup> AL55D" przeprowadzone przez Stokesa i in. nie wykazały żadnych zmian spowodowanych degradacją hydrolytyczną [40]. Natomiast w trakcie 10-tygodniowych implantacji poli(węglano-uretanów) opisanych przez Vromana i Leonarda zaobserwowano nieznaczne oznaki biodegradacji wywołane hydrolizą wiązań węglanowych [46]. Ze względu na to, że "ChronoFlex<sup>®</sup> AL55D" nie zawiera wiązań eterowych, powinien on być również odporny na utleniającą korozję naprężeniową. W przyspieszonym teście starzeniowym *in vivo* zastosowano dodatkowo naprężenie jako czynnik przyspieszający

korozję. Okazało się, że poliuretan "ChronoFlex<sup>®</sup> Al55D" nie wykazywał oznak korozji naprężeniowej nawet po 18 miesiącach testu *in vivo*, zachowując się podobnie jak jego polieterowy aromatyczny analog [40].

Alifatyczny poliuretan "ChronoFlex<sup>®</sup> AL55D" wyka-

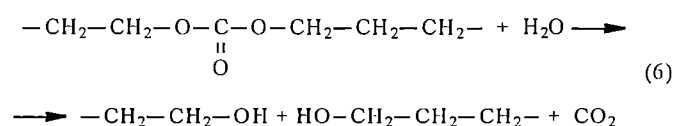


miękki segment poliwęglanowy

twardy segment MDI/BD

Poliuretan z segmentami poliwęglanowymi charakteryzuje się doskonałymi właściwościami mechanicznymi, porównywalnymi z właściwościami poliuretanowego elastomeru "Pellethane<sup>®</sup>", umożliwiającymi stosowanie go w implantach rozruszników serca. Twardość aromatycznych PUR "ChronoFlex<sup>®</sup> AR" koreluje z modułem elastyczności "Pellethane<sup>®</sup>", podczas gdy alifatyczne PUR "ChronoFlex<sup>®</sup> AL" o takiej samej twardości mają mniejszy moduł elastyczności. Tak więc te nowe typy PUR, z założeniem ich dobrej biostabilności, oferują właściwości szczególnie istotne w przypadku stosowania w implantach wymagających dużej elastyczności.

Hydrolytyczna stabilność poliwęglanów wiąże się z małą przenikalnością wody, co przypisuje się sztywności łańcuchów polimerowych. Rosnąca giętkość łańcuchów może powodować zwiększenie przenikalności wody i hydrolizę polimeru. W odróżnieniu od poliesterów, hydroliza wiązania węglanowego prowadzi do utworzenia dwóch grup hydroksylowych i CO<sub>2</sub>, czyli produktów nie katalizujących dalszej hydrolizy poliwęglanu. Przebieg hydrolizy poliwęglanowego segmentu PUR ilustruje równanie (6).



zuje więc co najmniej tak dobrą stabilność jak jego aromatyczny polieterowy odpowiednik o takiej samej twardości, lecz znacznie lepszą elastyczność. Badania *in vivo* tego poliuretanu z zastosowaniem platynowych i kobaltowych przewodów również nie ujawniły występowania degradacji utleniającej pod wpływem jonów metali (MIO), a ocena właściwości mechanicznych jego wysuszonych próbek nie wykazała zmian wytrzymałości ani oznak mineralizacji po 18 miesiącach implantacji podskórnej u młodych królików [40].

Przedstawione w pracy Jeschke i in. wyniki badań [47] wykazały, że wszczepione w aorcie brzusznej implanty z porowatego odpornego na biodegradację poli(węglano-uretanu) wykazują lepszą biogodność niż politetrafluoroetylen (PTFE). Poli(węglano-uretany) w postaci protez naczyniowych powodują szybsze pokrywanie ściany wewnętrznej komórkami endotelium, w mniejszym stopniu indukują podziały komórek warstwy wewnętrznej (intimy) i przyczyniają się do tworzenia znacznie cieńszej nowej warstwy wewnętrznej (neointimy) niż implanty z PTFE.

Celem wielu badań było opracowanie alternatywnych materiałów polimerycznych do wytwarzania sztucznych komór serca. Określano przy tym m.in. przepuszczalność wody przez membrany otrzymane z następujących handlowych poli(węglano-uretanów): "Carbothane<sup>®</sup> PC3570A", "Chronoflex<sup>®</sup> AR", "Corethane<sup>®</sup> 80A" oraz "Corethane<sup>®</sup> 55D" w porównaniu z

przepuszczalnością tradycyjnych poli(etero-uretanów): "Tecoflex<sup>®</sup> EG80A" i "Tecothane<sup>®</sup> TT-1074A". Okazało się, że przenikalność wody przez poli(węglano-uretany) była znacznie mniejsza niż przez poli(etero-uretany), przy czym najmniejsze wartości charakteryzowały dwie membrany wykonane z "Corethane<sup>®</sup> 55D" ( $2,7 \cdot 10^{-7} \text{ g} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) i "80A" ( $33 \cdot 10^{-7} \text{ g} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ ). Wartości te świadczą o tym, że przenikalność par wody przebiega wg mechanizmu dyfuzji Ficka; jest ona 2—4 razy mniejsza niż w przypadku membran z poli(etero-uretanu) tej samej grubości. Mniejsza przepuszczalność poli(węglano-uretanów) wynika z mniejszej ruchliwości łańcuchów węglanowych miękkiego segmentu PUR. Dodatkowo, małej przepuszczalności par wody w PUR sprzyja większa zawartość segmentów twardych (z udziałem izocyjanianu aromatycznego) oraz bardziej hydrofobowa powierzchnia [48].

#### POLIURETANY MODYFIKOWANE PERFLUOROWĘGŁOWODORAMI I POLISILOKSANAMI

W przypadku materiałów implantowanych na długi czas istotne jest zachowanie dużej odporności na działanie środowiska żywego organizmu. Większość działań zmierzających do polepszenia stabilności i biogodności PUR koncentruje się na modyfikacji ich powierzchni, która ma stanowić barierę dla czynników destrukcyjnych, będąc płaszczyzną kontaktu obcego materiału z żywym organizmem. Próby stabilizacji warstwy powierzchniowej polimeru prowadzi się m.in. metodą modyfikacji powierzchni związkami fluoru [49] i krzemu [50, 51], które mają zdolność migrowania do powierzchni PUR. Dodatek stabilizatorów fluorowych zmienia powierzchnię PUR na podobną w charakterze do powierzchni polimeru fluorowego typu "Teflon<sup>®</sup>", zwiększając jej hydrofobowość i uodporniając przed działaniem substancji wydzielanych przez żywy organizm, natomiast dodatek taki nie zmienia stabilności polimeru w masie.

Podobne działanie powodujące hydrofobizację powierzchni powoduje dodatek polidimetylosiloksanu (PDMS) do polioliu podczas syntezy poliuretanu [50]. PDMS i inne polimery silikonowe charakteryzują się małą energią powierzchniową ( $2,2\text{—}2,5 \cdot 10^{-6} \text{ J} \cdot \text{cm}^{-2}$ ) i dlatego wykazują silną tendencję do migrowania do powierzchni wielu polimerów, w tym także PUR. Dzieje się tak w polimerach poli(uretanowo-siloksanowych) otrzymanych bądź jako kopolimery blokowe, bądź polimery tworzące wzajemnie przenikające się sieci (IPN), bądź też w postaci mieszanin polimerowych. Przykłady handlowych PUR zawierających fragmenty PDMS to: "Avcothane<sup>™</sup>" (poprzednio "Cardiothane<sup>™</sup>") i "Angioflex<sup>™</sup>", zbudowane z twardych segmentów diizocyjanian difenylometanu/butanodiol (MDI/BD) oraz polioliowych miękkich segmentów glikol poli(oksytetrametylenowy)/poli(dimetylosiloksan) (PTMEG/PDMS). PUR zawierające silikony wykazują z

reguły zdecydowanie lepszą stabilność w procesie biodegradacji niż typowe poli(etero-uretany) [52]. Powierzchnia PUR modyfikowanego PDMS charakteryzuje się mniejszym osadzaniem płytek krwi i fibrynogeny w kontakcie z krwią niż powierzchnia zwykłego poli(etero-uretanu) [51, 52].

Jeden z produktów firmy Corvita Corporation — "Corplex<sup>™</sup>" — stanowi kompozytowy poli(węglano-uretan) z kowalencyjnie związanym na powierzchni polimerem silikonowym, opracowany jako powłoka implantów piersi oraz sztucznej skóry.

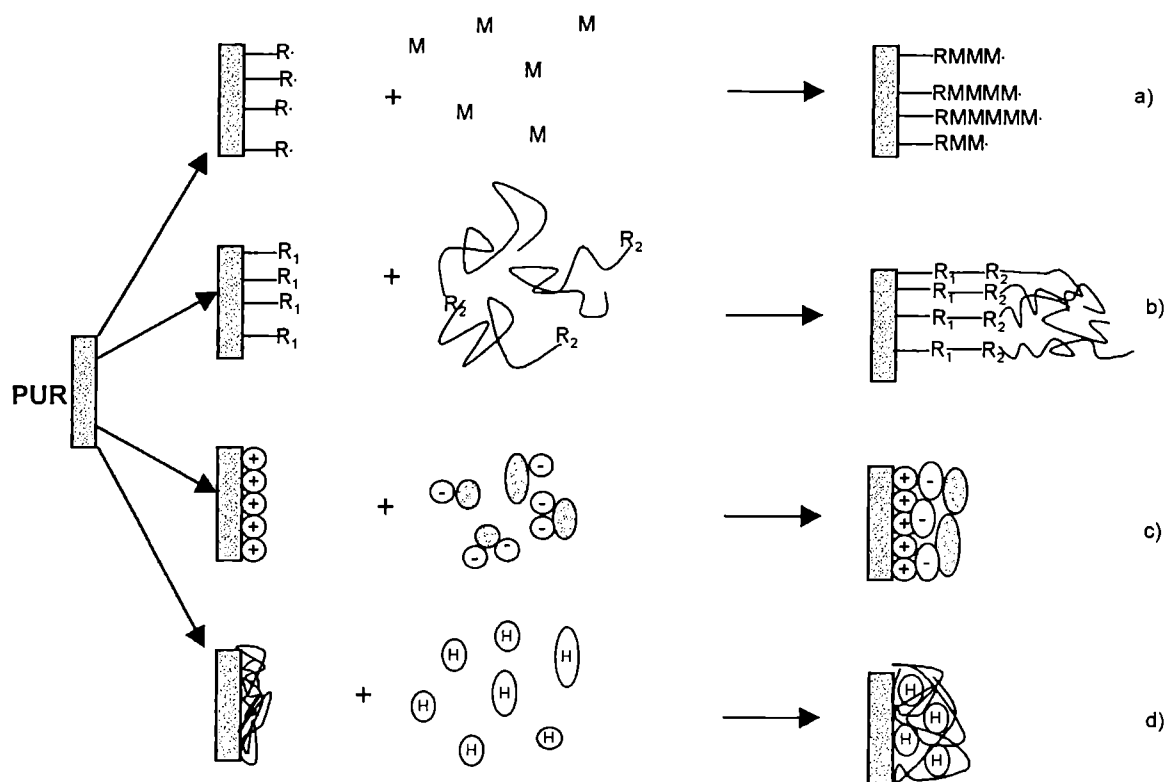
#### MODYFIKACJE POWIERZCHNI POLIURETANÓW

Polimery wykorzystywane w medycynie, oprócz dobrych właściwości mechanicznych, powinny również wykazywać odpowiednią biogodność powierzchni. W rzeczywistości rzadko zdarza się, żeby stosowany materiał był w stanie jednocześnie sprostać obu wymaganiom. Dlatego materiały wykazujące dobre właściwości mechaniczne i fizyczne modyfikuje się zwykle w celu uzyskania powierzchni biogodnej lub nadania powierzchni odpowiedniej aktywności fizjologicznej [53]. Sposób modyfikacji materiałów medycznych zarówno w masie, jak i na powierzchni zależy głównie od ich klinicznego przeznaczenia, a przede wszystkim od czasu stosowania.

#### Powierzchnie poślizgowe

Powierzchnie rurek kateterów, kaniul, endoskopów, cytoskopów i innych tego rodzaju urządzeń są modyfikowane powierzchniowo poprzez utworzenie specjalnej śliskiej, najczęściej hydrożelowej powierzchni, której zadaniem jest zmniejszenie tarcia pomiędzy urządzeniem a błoną śluzową. Zapobiega to uszkodzeniu błony śluzowej i zmniejsza ból w trakcie przesuwania urządzenia. Takie warstwy otrzymuje się w wyniku polimeryzacji szczepionej monomerów albo kowalencyjnego wiązania rozpuszczalnych w wodzie polimerów na powierzchni materiału (rys. 1a, b). Współczynnik tarcia omawianych powierzchni zależy od ilości pochłoniętej wody. Łatwe wyciskanie z nich wody powoduje uczucie śliskości i ułatwia przesuwanie dwu powierzchni po sobie. Ikeuchi i in. opracowali trwałą powierzchnię poślizgową PUR na drodze rodnikowej polimeryzacji szczepionej *N,N*-dimetyloakryloamid [54]. Również zespół kierowany przez Uyamadę szczepił na powierzchni różnych PUR niejonowe, rozpuszczalne w wodzie monomery takie jak akryloamid i *N,N*-dimetyloakryloamid [55]. Do wytwarzania hydrofilowych warstw poślizgowych używany jest także poli(metakrylan hydroksyetylu) i poli(alkohol winylowy) [56].

Powierzchnia urządzenia pokrytego hydrożelem jest wyjątkowo gładka, dzięki czemu cząsteczki białek nie osadzają się na niej. Tę właściwość wykorzystano w ko-



Rys. 1. Przykłady modyfikacji powierzchni poliuretanu (szczegółowe objaśnienia w tekście): a — polimeryzacja szczepiona monomerów modyfikatora na powierzchni PUR; b — wiązanie polimerów hydrofilowych z powierzchnią PUR o reaktywnych grupach na drodze reakcji chemicznej; c — wiązanie jonowe heparyny z powierzchnią PUR o ładunkach dodatnich; d — fizyczne wiązanie heparyny z powierzchnią PUR

Fig. 1. Illustrative modifications of PUR surface (see main text for details): (a) grafting of the modifying polymer onto PUR surface; (b) chemical bonding of hydrophilic polymers to PUR surface endowed with reactive groups; (c) ionic bonding of heparin on positively charged PUR surface; (d) physical bonding of heparin on PUR surface

morze sztucznego serca, pokrywając dokładnie jej wnętrze usieciowaną żelatyną [57]. Zabezpieczono w ten sposób urządzenie przed gromadzeniem się skrzepów i ograniczono zjawisko uszkodzania się krwinek na powierzchni podczas szybkiego przepływu krwi. Niestety, pokrycie żelatyną powierzchni powodowało powstawanie bakteryjnych stanów zapalnych.

### Powierzchnie wykazujące zgodność z krwią

Istnieje wiele rodzajów zabiegów, w których krew pacjenta musi pozostawać w długotrwałym lub ciągłym kontakcie z powierzchnią tworzyw sztucznych (katektery, układy krążenia pozaustrojowego, hemofiltr, oksygenatory, sztuczne komory serca). Żaden z opracowanych dotychczas polimerów nie charakteryzuje się idealnie biozgodną powierzchnią o właściwościach endotelium, która zapobiegałaby powstawaniu skrzepów i utrzymywała hemostazę. Obca powierzchnia kontaktująca się z krwią powoduje szereg niekorzystnych reakcji, takich jak aktywacja układu krzepnięcia, aktywacja płytek krwi, zaburzenia równowagi w układzie fibrynolizy. W zabiegach z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego istotnym problemem jest zapobieganie

powstawaniu skrzepów. Z reguły podaje się wtedy heparynę jako lek przeciwzakrzepowy.

Badania wpływu stosowanych w krążeniu tętniczym poliuretanów na krew wykazały, że konwencjonalne PUR mogą działać destrukcyjnie na płytki krwi [46], mimo że wśród polimerów medycznych poliuretany odznaczają się dobrą krwiozgodnością. Stwierdzono, że obecność dodatków modyfikujących ich właściwości powierzchniowe może prowadzić do znacznego ograniczenia tego szkodliwego oddziaływania. Możliwe jest przeprowadzenie na powierzchni PUR — z udziałem grup izocyjanianowych i karboksylowych — wielu reakcji prowadzących do szczepienia i łączenia różnych polimerów. Tabela 1 przedstawia trzy podstawowe metody tego rodzaju modyfikacji.

Najczęściej stosowane zmiany w charakterze powierzchni polegają na:

— Zwiększeniu hydrofilowości poprzez związanie hydrofilowych łańcuchów polimerowych [np. poli(tlenku etylenu), poli(alkoholu winylowego) lub poli(metakrylanu 2-hydroksyetylu)], co pozwala na zminimalizowanie oddziaływania powierzchni PUR z białkami osocza.

— Upodobnieniu powierzchni tworzywa sztucznego

**T a b e l a 1.** Przykłady modyfikacji powierzchni poliuretanów  
**T a b l e 1.** Examples of polyurethane surface modification

Metoda	Sposób aktywacji powierzchni i jej modyfikacji	Substancje, które znajdują się na powierzchni po modyfikacji
Modyfikacja fizyczna	użycie plazmy	hydrożele, heparyna
Modyfikacja chemiczna	szczepienie na powierzchni, reakcja z grupami funkcyjnymi	glikol polioksyetylenowy, heparyna
Modyfikacja biologiczna	osadzanie czynników aktywnych biologicznie (komórek, białek, enzymów)	endotelium, albumina, fosforylocholina, urokinaza, streptokinaza

do naturalnej tkanki dzięki pokryciu hydrofilizowanej uprzednio powierzchni albuminami, komórkami endotelium [58] lub fosfolipidami [59, 60]. Taka powierzchnia nie powinna być rozpoznawana przez organizm jako obce ciało.

— Immobilizacji biologicznie aktywnych substancji, takich jak enzymy fibrolityczne (urokinaza, streptokinaza) [61, 62], prostaglandyny (PGL<sub>2</sub>) lub antykoagulanty (heparyna [63], trombomodulina [64]).

Ze względu na ogromną złożoność warunków decydujących o aktywacji płytek krwi i ich koagulacji nie udało się dotychczas uzyskać materiału o w pełni zadowalających właściwościach antytrombogennych. Najlepsze efekty spośród powyższych metod daje immobilizacja biologicznie aktywnych substancji: heparyny i fosfolipidów. Powierzchnia tworzywa zarówno heparynizowana, jak i fosfolipidowana w podobnym stopniu zapobiega powstawaniu na niej skrzepów. Jednakże zaobserwowano, że w razie stosowania powierzchni heparynizowanej poziom fibrynopeptydu A rośnie w czasie, natomiast w przypadku powierzchni fosfolipidowanej jego poziom w funkcji czasu nie zmienia się, co świadczyłoby o tym, że powierzchnia heparynizowana, w przeciwieństwie do fosfolipidowanej, może uruchamiać kaskadę krzepnięcia [65].

### Heparynizacja powierzchni poliuretanu

Heparyna jest występującym w organizmie liniowym polisacharydem. Działanie jej polega na aktywowaniu najważniejszego inhibitora krzepnięcia — antytrombiny III, poprzez tworzenie z nią kompleksu. Powstaje on z udziałem charakterystycznej grupy pięciu monosacharydów tworzących centra aktywne w łańcuchu heparyny [66]. Występowanie tych aktywnych ugrupowań oraz odpowiednio duży ciężar cząsteczkowy heparyny (4200—5400 g/mol) decydują o jej właściwościach antykoagulacyjnych.

Stosuje się różne techniki wiązania heparyny na powierzchni poliuretanu: jonową (rys. 1c), kowalencyjną i fizyczną (rys. 1d). Ostatni sposób jest najbardziej zawodny ze względu na dużą ilość wymywanej hepa-

ryny. Powierzchnia staje się przez to niezabezpieczona, co może prowadzić do tworzenia się skrzepów [67].

### Heparyna wiązana jonowo

Przykładem może być tu opracowana przez włoski zespół Barbucciego [68, 69] metoda immobilizacji heparyny polegająca na utworzeniu stabilnego kompleksu z poli(amido-aminą). Poliuretan o polepszonej zgodności z krwią został otrzymany w reakcji dwuetapowej. Na pierwszym etapie poli(amido-aminę) zakończoną grupami aminowymi poddawano reakcji z diizocyjanianem dicykloheksylometanu (HMDI), a następnie roztwór produktu tej reakcji w chlorku metylenu dodawano do roztworu PUR "Pellethane<sup>®</sup>" w *N,N*-dimetyloformamidzie. Otrzymany po odparowaniu rozpuszczalników materiał zdolny był do jonowego wiązania heparyny. Na gotowe wyroby (z PUR, PVC i innych tworzyw [70]) można go nanosić metodą zamaczania i odparowywania rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze. Następny proces heparynizacji prowadzi się poprzez utrzymywanie próbek w wodno-alkoholowym roztworze heparyny z dodatkiem kwasu w temp. 60°C w ciągu 24 h.

Porównano także próbki, na których warstwa wiążąca heparynę szczepiona była na powierzchni PUR bezpośrednio za pomocą HMDI. Szczepiony materiał adsorbował jednak mniej heparyny niż otrzymany przez naniesienie z roztworu [71—73]. Wiązanie heparyny w opracowanym materiale następuje w wyniku oddziaływań obecnych w heparynie ładunków ujemnych ze sprotonowanymi atomami azotu w łańcuchu poli(amido-aminę).

Powyższy opis jest według autorów przykładem trwałego, jonowego wiązania heparyny na powierzchni. Na ogół jednak rezultaty praktyczne są nieporównywalnie gorsze (szybkie desorbowanie się heparyny w obecności krwi) i heparynę należy dodatkowo sieciować aldehydem glutarowym, co z kolei zmniejsza jej skuteczność antykoagulacyjną [74]. Ponieważ próby jonowego wiązania heparyny rzadko pozwalają na uzyskanie powierzchni stabilnej w warunkach fizjologicznych, równolegle prowadzi się prace nad związaniem heparyny na powierzchni PUR wiązaniami kowalencyjnymi.

### Heparyna wiązana kowalencyjnie

Próby kowalencyjnego wiązania heparyny początkowo długo nie dawały pozytywnych efektów z powodu dezaktywacji jej aktywnych centrów (sekwencji pentasacharydowej). Jedną z metod, w której z powodzeniem związane heparynę zachowując jej aktywność, opracował Larm [75—78]. Określa się ją jako metodę pojedynczego kowalencyjnego wiązania końca łańcucha i realizuje w następujący sposób: najpierw wprowadza się grupę aminową na powierzchnię PUR (np. z udziałem polietylenoiminy), po czym częściowo depolimeryzuje się heparynę kwasem azotawym w celu



uzyskania grupy aldehydowej na końcu jej łańcucha i przeprowadza reakcję tej grupy z grupą aminową w PUR. Powstałą zasadę Schiffa redukuje się następnie do drugorzędowej aminy. Metoda ta została wdrożona przez szwedzką firmę Carmeda i jest stosowana do heparynizacji urządzeń oraz materiałów medycznych (oksygenatory, cewki).

Inną metodę, opracowaną na Uniwersytecie Utah, stanowi immobilizacja heparyny poprzez wiązanie kowalencyjne na powierzchni poli(uretano-mocznika) typu "Biomer™" z wykorzystaniem poli(tlenku etylenu) (PEO) o długim łańcuchu. PEO jest elementem pośrednio wiążącym PUR z heparyną dzięki uprzedniemu wprowadzeniu dwu cząsteczek diizocyjanianu toluilenu (TDI) na obu końcach PEO. Pochodna TDI-PEO-TDI zakończona dwoma wolnymi grupami izocyjanianowymi jest przyłączana kosztem jednej z tych grup do powierzchni PUR wiązaniem allofanianowym lub biuretowym, natomiast druga grupa izocyjanianowa łącznika reaguje z grupą aminową lub hydroksylową heparyny. W badaniach *in vitro* i *ex vivo* omawiana powierzchnia zapobiegała tworzeniu się sieci fibryny, a także ograniczała osadzanie się i agregację białek oraz płytek, co w konsekwencji zapobiegało tworzeniu się skrzepów [79, 80]. Badania dowiodły, że otrzymana w ten sposób powierzchnia charakteryzuje się znacznie lepszą zgodnością z krwią niż naturalna powierzchnia PUR "Biomer™". Bioaktywność immobilizowanej heparyny w stosunku do wolnej heparyny oszacowano na 16,2%. Okazało się, że zależy ona od długości łańcucha PEO i jest największa w przypadku PEO o ciężarze cząsteczkowym 3400 g/mol [81, 82].

### Modyfikacja powierzchni za pomocą lipidów

Odmienne podejście do rozwiązania problemu hemozgodności prezentuje Chapman, który zastosował związki z grupy lipidów w celu imitowania zewnętrznej powierzchni czerwonych krwinek i płytek krwi [83]. Fosfolipidy stanowią główny budulec błon obu tych komórek, a główną ich frakcją są fosfolipidy zawierające cholinę. W trakcie prac nad uzyskaniem biozgodnej powierzchni wykorzystano specyficzne właściwości jednego z fosfolipidów — fosfatydylocholinę (PPTC), substancji występującej w błonie komórkowej jako naturalny środek powierzchniowo czynny [84]. Okazało się następnie, że hemozgodność uzyskuje się dzięki obecności samej grupy fosforylocholinowej. Bardzo dobre wyniki uzyskano przyłączając tę grupę w różny sposób do powierzchni tworzyw, metali i ceramiki. Nowe hemozgodne materiały uzyskano np. dzięki wprowadzeniu pochodnych fosforylocholinę jako plastyfikatorów PVC i PUR oraz w postaci monomerów do łańcucha głównego PUR [85—87].

Przyczynę wyjątkowej hemozgodności powierzchni zawierających fosforylocholinę upatruje się w jej dwubiegunowej strukturze jonowej zawierającej ładunek zarówno dodatni, jak i ujemny, zapewniającej izoelek-

tryczność w szerokim zakresie pH (3—10) (podobnie jak w membranach komórek). Powierzchnia zbudowana ze ściśle upakowanych cząsteczek fosforylocholinę nie adsorbuje białek i jest antytrombogenna. Badania *ex vivo* przeprowadzone przez Sagessera i in. [88] dowiodły, że powierzchnia zmodyfikowana lipidami jest co najmniej tak antytrombogenna jak heparynizowana, natomiast nie indukuje kaskady krzepnięcia, co może się zdarzyć w przypadku powierzchni pokrytej heparyną.

Na podstawie technologii opatentowanej przez Chapmana, polimery zawierające ugrupowanie fosforylocholinowe są stosowane przez angielską firmę Biocompatibles Ltd. do produkcji miękkich szkieł kontaktowych o nazwie "Proclear™" [89]. Te nowe szkła kontaktowe poza tym, że wykazują minimalną adhezję w stosunku do białek pochodzących z łez i lipidów, mają lepszą przepuszczalność tlenu i są mniej podatne na dehydratację oraz zmianę wymiarów. Polimerów o lepszej biozgodności powierzchni modyfikowanych fosforylocholiną używa się także do wytwarzania materiałów medycznych i implantów wykorzystywanych w kardiologii (stenty), w systemach dozowania leków, biosensorach i in. [90].

### WNIOSKI

Wszyscy autorzy prac dotyczących biomedycznych poliuretanów podkreślają wpływ ich budowy chemicznej, czystości użytych surowców, metody syntezy oraz warunków przetwórstwa na stabilność właściwości i biozgodność z żywym organizmem. Nawet bezbłędne wykonanie wyrobu nie daje jednak pełnej gwarancji stabilności PUR przeznaczonego do długotrwałej implantacji. Powodem tego stanu rzeczy jest wciąż jeszcze niepełna znajomość mechanizmów degradacji poliuretanu w żywym organizmie. Dotyczy to zarówno degradacji spowodowanej działaniem enzymów, jak i korozji naprężeniowej. Ważnym krokiem w tym kierunku są badania nad nowym typem PUR zawierającym segmenty poliwęglanowe odporne na utlenianie i hydrolizę.

Nieznamość mechanizmów procesów degradacji, a często nawet kierunków w jakich one będą, przysparza kłopotów z ustaleniem prawidłowych metod modyfikacji powierzchni PUR oraz planowania ich budowy w celu poprawienia stabilności po wprowadzeniu do żywego organizmu. Problemy powyższe wynikają z braku wiarygodnych, prostych i szybkich testów do badania długoterminowej stabilności polimeru.

### LITERATURA

- [1] Yu J., Sundaram S., Weng D., Courtney J. M., Moran C. R., Graham N. B.: *Biomaterials* 1991, 12, 119. [2] Braatz J. A., Heifetz A. H., Kehr C. L.: *J. Biomater. Sci.*,

- Polymer. Ed.* 1992, **3**, 451. [3] Braatz J.: *J. Biomater. Appl.* 1994, **9**, 71. [4] Kim E. J., Kang I., Jang M. K., Park Y. B.: *Biomaterials* 1998, **19**, 239. [5] Young L. L., Cooper S. L.: *Biomaterials* 1998, **19**, 31. [6] Kiremitci M., Pesmen A., Pulat M., Gürhan I.: *J. Biomater. Appl.* 1993, **7**, 250. [7] Amin P., Wille J., Shah K., Kydonieus A.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1993, **27**, 655. [8] Kossovsky N., Papasian N.: *J. Appl. Biomater.* 1992, **3**, 239. [9] Stokes K., Cobian K.: *Biomaterials* 1982, **3**, 225. [10] Stokes K.: *J. Biomater. Appl.* 1988, **3**, 248.
- [11] Stokes K., Urbański P., Upton J.: *J. Biomater. Sci., Polymer Ed.* 1990, **1**, 207. [12] Parins D. J., Black K. M., McCoy K. D., Horvath N.: "Cardiac Pacemakers", Inc., St. Paul 1981, str. 281. [13] Hergenrother R. W., Wabers H. D., Cooper S. L.: *Biomaterials* 1993, **14**, 449. [14] Pinchuk L., Martin J. B., Esquivel M. C., MacGregor D. C.: *J. Biomater. Appl.* 1988, **3**, 260. [15] Christ R. E., Buchen S. Y., Fencil D. A., Knight P., Solomon K. D., Apple D. J.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1992, **26**, 607. [16] "Developments in Polyurethane" (red. Buist J. M.), t. 1., Applied Science Publishers LTD, Barking, Essex 1978, str. 34. [17] Coury A. J., Slaikeu P. C., Cahalan P. T., Stokes K. B., Hobot C. M.: *J. Biomater. Appl.* 1988, **3**, 130. [18] Pinchuk L.: *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 1994, **6**, 225. [19] Phillipps R. E., Thoma R. J.: "Last Findings of *in vitro*- and *in vivo*-Behaviour of Polyurethanes with Respect to Longterm Stability", materiały konferencji "Polyurethanes in Biomedical Engineering", Stuttgart 1986. [20] "Progress in Biomedical Polymers" (red. Gebelein C. G., Dunn R. L.), Plenum Press, Nowy Jork 1990, str. 183.
- [21] Behrend D.: "Biodegradation und Biocompatibilität gießfähiger Polyurethanelastomerer *in vivo*", Dissertation 1990, Rostock, str. 18. [22] Schubert M. A., Wiggins M. J., Anderson J. M., Hiltner A.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, **35**, 319. [23] Szycher M., McArthur W. A.: "Surface Fissuring of Polyurethanes following *in vivo* Exposure" w "Corrosion and Degradation of Implant Materials", ASTM STP 859 (red. Fraker, Griffin), Filadelfia 1989, str. 308. [24] Szycher M., Reed A. M., Siliciano A. A.: *J. Biomater. Appl.* 1991, **6**, 110. [25] Phua S. K., Castillo E., Anderson J. M., Hiltner A.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1987, **21**, 231. [26] Szycher M.: *J. Biomater. Appl.* 1988, **3**, 297. [27] Angeline B. D., Hiltner A., Anderson J. M.: "Degradable Materials: Issues and Opportunities", CRC Press, Boca Raton 1990, str. 295. [28] Zhao Q. H., Agger M. P., Fitzpatrick M., Anderson J. M., Hiltner A., Stokes K., Urbański P.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1990, **24**, 621. [29] Zhao Q. H., McNally A. K., Rubin K. R., Renier M., Wu Y., Rose-Caprara V., Anderson J. M., Hiltner A., Urbański P., Stokes K.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1993, **27**, 379. [30] Wu Y., Sellitti C., Anderson J. M., Hiltner A., Lodoen G. A., Payet C. R.: *J. Appl. Polym. Sci.* 1992, **46**, 201.
- [31] Anderson J. M., Hiltner A., Zhao Q. A., Wu Y., Renier M., Schubert M., Brundstedt M., Lodoen G. A., Payet C. R.: "Biodegradable Polymers and Plastics", Royal Society of Chemistry, Cambridge 1992, str. 122. [32] Tyler B. J., Ratner B. D., Castner D. G., Briggs D.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1992, **26**, 273. [33] Tyler B. J., Ratner B. D.: *Appl. Spectrosc.* 1993, **27**, 327. [34] Chawala A. S., Blais P., Hinberg I., Johnson D.: *Biomater. Artif. Cells, Artif. Organs.* 1988, **16**, 785. [35] Bouvier M., Chawla A. S., Hinberg I.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1991, **25**, 773. [36] Tanzi M. C., Mantorani D., Petrini P., Guidoin R., Laroche G.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, **36**, 550. [37] Coury A. J., Hobot C. M.: "A New Family of Implantable Biostable Polyurethanes", Transitions, Soc. for Biomaterials, 16th Annual Meeting, 1990, str. 58. [38] Takahara A., Tashita J. I., Jajiyama T., Takayanagi M.: *Biomed. Mater. Res.* 1985, **19**, 13. [39] Santerre J. P., Labow R. S.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, **36**, 223. [40] Stokes K., McVenes R., Anderson J. M.: *J. Biomater. Appl.* 1995, **9**, 321.
- [41] Zdrahala R. J.: *J. Biomater. Appl.* 1996, **11**, 37. [42] Mathur A. B., Collier T. O., Kao W. J., Wiggins M., Schubert M. A., Hiltner A., Anderson J. M.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, **36**, 246. [43] Pinchuk L., Martin J. B., Esquivel M. C., MacGregor D. C.: *J. Biomater. Appl.* 1988, **3**, 260. [44] *Pat. USA* 5 254 662 (1993). [45] *Pat. USA* 5 133 742 (1992), 5 229 431 (1993). [46] Vroman L., Leonard E. F.: *Ann N. Y. Acad. Sci.* 1977, **283**, 65. [47] Jeschke M. G., Hermanutz V., Wolf S. E., Koveker G. B.: *J. Vascular Surgery* 1999, **29**, 168. [48] Yang M. J., Zhang Z., Hahn C., Laroche G., King M. W., Guidoin R.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1999, **48**, 13. [49] Tang Y. W., Santerre J. P., Labow R. S., Taylor D. G.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, **35**, 371. [50] Lim F., Yang C. Z., Cooper S. L.: *Biomaterials* 1994, **15**, 408.
- [51] Hergenrother R. W., Yu X. H., Cooper S. L.: *Biomaterials* 1994, **15**, 635. [52] Lemm W.: "Polyurethanes in Biomedical Engineering", Elsevier, Amsterdam 1984, str. 103. [53] Kim S. W., Jacobs H.: *Blood Purif.* 1996, **14**, 357. [54] Ikeuchi K., Takii T., Norikane H., Tomita N., Ohsumi T., Uyama Y., Ikada Y.: *Wear* 1993, **161**, 179. [55] Uyamada Y., Tadokoro H., Ikada Y.: *J. Appl. Polym. Sci.* 1990, **39**, 489. [56] Marmieri G., Pettenati M., Cassinelli C., Morra M.: *J. Biomed. Mater. Res. Appl. Biomater.* 1996, **33**, 29. [57] Uchida N., Kambic H., Emoto H., Chen J.-F., Hsu S., Murabayashi S., Harasaki H., Nose Y.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1993, **27**, 1269. [58] Lee P. C., Huang L. L., Chen L. W., Hsieh K. H., Tsai C. L.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1996, **32**, 645. [59] Ishihara K., Shibata N., Tanaka S., Iwasaki Y., Kurosaki T., Nakabayashi N.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1996, **32**, 401. [60] Chapman D.: *Biochem. Soc. Trans.* 1993, **21**, 1992.
- [61] Liu L. S., Ito Y., Imanishi Y.: *Biomaterials* 1991, **12**, 545. [62] Drummond R. K., Peppas N. A.: *Biomaterials* 1991, **12**, 356. [63] Kirschfink M., Kovacs B., Mottaghy K.: *Circulatory Shock* 1993, **40**, 221. [64] Kishida A., Ueno Y., Fukudome N., Yashima E., Maruyama I., Akashi M.: *Biomaterials* 1994, **15**, 848. [65] Holmer E., Lindahl U., Bäckström G., Thunberg L., Sandberg H., Söderström G., Andersson L. O.: *Thromb. Res.* 1980, **18**, 861. [66] Bourin M. C., Lindahl U.: *Biochem. J.* 1993, **289**, 313. [67] Idezuki Y., Watanabe H., Hagiwara M., Hanasugi K., Mori Y., Nagaoka S., Hegio M., Hamamoto K., Tana-

zawa H.: *ASAIO* 1975, **21**, 436. [68] Barbucci R., Benvenuti M., Dal Maso G., Nocentini M., Tempesti F., Losi M., Russo R.: *Biomaterials* 1989, **10**, 299. [69] Barbucci R., Benvenuti M., Dal Maso G., Ferruti P., Tempesti F., Lemm W. G.: *Biomaterials* 1987, **8**, 306. [70] Barbucci R., Albanese A., Magnani A., Tempesti F.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1991, **25**, 1259.

[71] Barbucci R., Magnani A., Albanese A., Tempesti F.: *J. Artif. Organs* 1991, **14**, 499. [72] Barbucci R., Magnani A.: *Biomaterials* 1989, **10**, 429. [73] Albanese A., Barbucci R., Belleville J., Bowry S., Eloy R., Lemke H. D., Sabatini L.: *Biomaterials* 1994, **15**, 129. [74] Azzouli G., Barbucci R., Benvenuti M., Ferruti P., Nocentini M.: *Biomaterials* 1987, **8**, 61. [75] *Pat. USA* 4 810 784 (1989). [76] Larm O., Larsson R., Olsson P.: *Biomater. Med. Dev. Art. Org.* 1983, **11**, 161. [77] Elgue G., Sanchez J., Egberg N., Olsson P., Riesenfeld J.: *Art. Org.* 1993, **8**, 721. [78] Kirschfink M., Kovacs B., Mottaghy K.: *Circulatory Shock*

1993, **40**, 221. [79] Nojiri C., Okano T., Park K. D., Kim S. W.: *ASAIO Transaction* 1988, **34**, 386. [80] Byun Y., Jacobs H. A., Kim S. W.: *ASAIO J.* 1992, **38**, M649.

[81] Park K. D., Kim W. G., Jacobs K., Okano T., Kim S. W.: *J. Biomed. Mat. Res.* 1992, **26**, 739. [82] Park K. D., Piao A. Z., Jacobs K., Okano T., Kim S. W.: *J. Polym. Sci. Part A* 1991, **29**, 1725. [83] *Pat. europ.* 32 622 (1979). [84] Ishihira K., Tanaka S., Furukawa N., Kurita K., Nakabayashi N.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1996, **32**, 391. [85] *Pat. europ.* 247 114 (1985). [86] *Pat. europ.* 199 790 (1984). [87] *Pat. europ.* 275 293 (1986). [88] Chapman D.: *Biochem. Soc. Trans.* 1993, **21**, 258. [89] Jupiter R., Read P.: *Biomed. Mater.* 1994, nr 12, 2. [90] Jupiter R., Read P.: *Biomed. Mater.* 1995, nr 3, 3.

Otrzymano 26 V 1999 r.

## KALENDARZ IMPREZ

**10—15 września 2000 r.** Łódź, Polska. Jubileuszowy Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego.

Organizatorzy: Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN, Uniwersytet Łódzki, Politechnika Łódzka, Akademia Medyczna w Łodzi, Wojskowa Akademia Medyczna, Polskie Towarzystwo Chemiczne oddział w Łodzi, Stowarzyszenie Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego oddział w Łodzi.

Informacje: Uniwersytet Łódzki, Katedra Chemii Organicznej, ul. G. Narutowicza 68, 90-136 Łódź. Tel.: 0-42 678 47 31, fax: 0-42 678 65 83; e-mail: kchemorg@kry-sia.uni.lodz.pl.

**12—13 września 2000 r.** Baden-Baden, Niemcy. 3rd International AVK-TV Conference for Reinforced Plastics and Molding Compounds.

Organizator: Arbeitsgemeinschaft Verstaerkte Kunststoffe, Technische Vereinigung e. V.

Informacje: AVK-TV Office, Am Hauptbahnhof 10, D-60329 Frankfurt am Main. Tel.: +49 69/25 09 20, fax: +49 69/25 09 19, Mrs. Ursula Zarbock; internet: www.kunststoffweb-de/ark-tv.

**19—2 września 2000 r.** Turyn, Włochy. 25. Kongres Farb FATIPEC.

Informacje: AITIVA — Associazione Italiana Technici, Industrie, Vernici e Affini. P. Ie. R. Morandi 2, 20 121 Milano, Italy. Tel./fax: +39 027 849 69.

**5—8 października 2000 r.** Kuala Lumpur, Malezja. International Plastics and Rubber Trade Fair for Malaysia — M-Plas 2000.

Tematyka: maszyny i urządzenia, wyposażenie, surowce, dodatki, półprodukty, części maszyn.

Organizator: Messe Duesseldorf Asia.

Informacje: Shirley Wong, Messe Duesseldorf Asia Pte Ltd., 5 Temasek Boulevard 05-05, Suntec Tower Five, Singapore 038985. Tel.: (65) 332 9629, fax: 332 9665/337 4633; e-mail: mplas@mda.com.sg; internet: <http://www.messe-duesseldorf.de/MDA>.

**9—10 października 2000 r.** Poraj k. Częstochowy, Polska. Konferencja naukowo-techniczna "Materiały polimerowe i ich przetwórstwo".

Miejsce spotkania: Ośrodek Wypoczynkowo-Szkoleniowy "Hutnicza Radość" w Poraju k. Częstochowy, ul. Wojska Polskiego 79.

Tematyka: wyniki badań właściwości materiałów polimerowych, osiągnięcia i przykłady w zakresie stosowania materiałów polimerowych, osiągnięcia w zakresie przetwórstwa materiałów polimerowych, postęp w zakresie maszyn, narzędzi i urządzeń przetwórczych, osiągnięcia w zakresie eksploatacji wytworów z materiałów polimerowych (zwłaszcza tarcia i zużycia), wykorzystanie komputerów do projektowania nowych wytworów, procesów przetwórczych, sterowania procesami oraz oprzyrządowania technologicznego.

Organizatorzy: Politechnika Częstochowska, Katedra Tworzyw Sztucznych i Zarządzania Produkcją oraz Towarzystwo Przetwórców Tworzyw Wielkocząsteczkowych SIMP.

Informacje: Politechnika Częstochowska, Katedra Przetwórstwa Tworzyw Sztucznych i Zarządzania Produkcją, Al. Armii Krajowej 19 C, 42-200 Częstochowa, Konferencja polimerowa. Tel./fax: (0-34) 325-06-59; e-mail: koszkul@iop.pcz.czyst.pl.

c.d. na str 607