

# ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ

Том (A) XXI

## СОЕДИНЕНИЯ

№ 11

1979

УДК 541.64:615.478

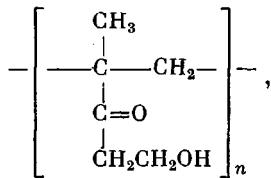
### НЕКОТОРЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРЫ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

*Калал Я.*

Рассмотрены три группы гидрофильных растворимых и биосовместимых полимеров (полиоксиакрилаты, N-замещенные амиды метакриловых кислот, поламида полипептидного типа) – носителей разнообразных функциональных групп. Биологические тесты показали, что полимерные производные, имеющие функциональные группы с фармакологическими группами, обладают биологической активностью. Методом флуоресцентных меток исследована локализация полимеров в организме на клеточном и тканевом уровнях. Данные свидетельствуют о наличии не описанного ранее процесса в фармакинетике – тубулярной резорбции. С использованием кинетических методов и метода ЭПР изучена реакционная способность функциональных групп и показано, что она существенно зависит от подвижности боковой цепочки, с помощью которой осуществляется соединение с основной цепью, а также в значительной степени определяется природой микроокружения, в частности полярностью полимерного носителя. При создании полимерных материалов для медицинских целей необходимо в совершенстве знать роль и влияние как отдельных факторов, так и их совокупности.

В докладе рассмотрены некоторые особенности полимеров, содержащих связанные с основной цепью функциональные группы. Так как наши интересы касаются проблем, связанных с использованием полимеров в медицине, применяемые нами полимеры представляли собой в значительной степени полярные вещества.

**Полимеры – носители функциональных групп.** Первая группа включает спиртовые, набухшие в воде гели. Самым известным представителем этого типа является полиоксиэтилметакрилат (ПОЭМА)

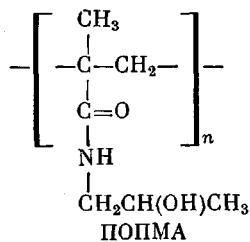


спиртовый этилендиметакрилатом (ЭДМА).

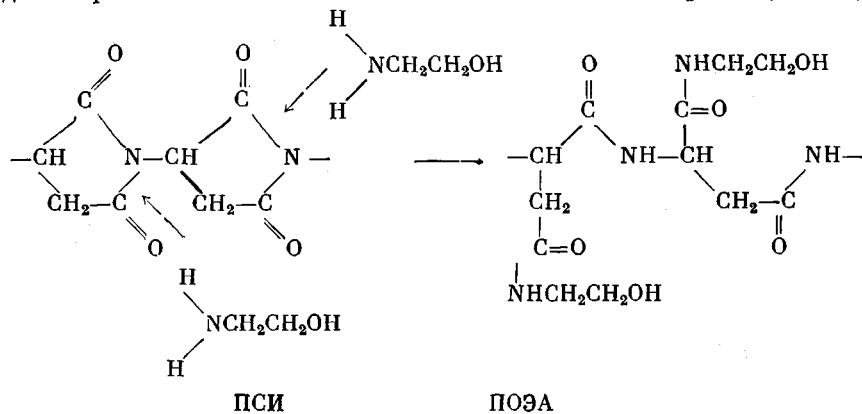
Так как у ПОЭМА всегда проходит частичная переэтерификация с образованием ЭДМА, его нельзя получить в виде линейного водорастворимого полимера. Однако можно получить полимер, растворимый в спирте (метаноле), который после высушивания спивается, образуя полностью нерастворимый гидрогель.

Вторая группа – это N-замещенные амиды метакриловой кислоты, которые не подвергаются трансамидированию и, следовательно, дают линейные, устойчивые, водорастворимые и биосовместимые сополимеры [1]. Нами были более всего изучены полимеры и сополимеры N-(2-оксипропил)метакриламида (ОПМА) [2], который помимо прочего используется

также в качестве заменителя плазмы крови



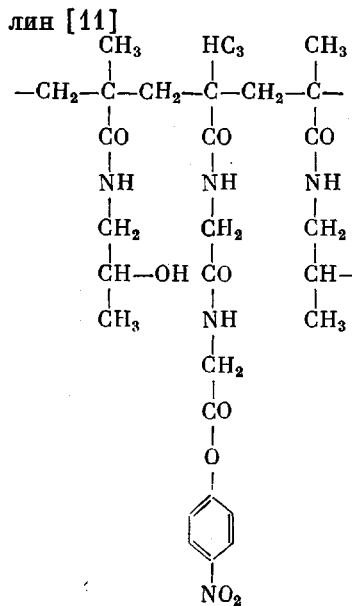
Третьим взятым для исследования полимером был полиамид полипептидного типа на основе полимеров аспарагиновой кислоты, который получали из полисукциниамида (ПСИ). Реакцией полисукциниамида с 2-аминотетанолом можно приготовить полиаспарагинамид, который изучали на предмет применения в качестве заменителя плазмы крови (ПОЭА) [4]



Инертность последнего и других полиаспарагинамидов мы проверяли *in vivo* и *in vitro* [5, 6].

В качестве основы для целой группы химических модификаций нами был использован реактивный полимер в виде макропористого сферического носителя. Его получали путем суспензионной полимеризации глицидилметакрилата [7], используя различные спивающие агенты; в том случае, когда несколько гидрофобный характер сетки не мешает применению, используют этилендиметакрилат [7], в противном случае — более гидрофильные спивающие агенты, а именно производные многоосновных спиртов [8]. Полученный в результате носитель, в котором при использовании соответствующей технологии можно в широких пределах варьировать размеры сферических частиц, поверхность и пористость [9], путем известных реакций переводится в целый ряд производных [10].

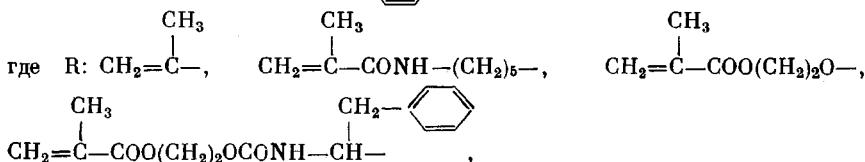
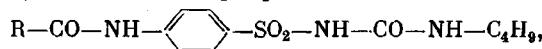
**Функциональные группы с фармакологическими свойствами.** Центром тяжести наших исследований все еще является решение общих вопросов использования полимеров в медицине. Так, например, мы подготовили полимерные антидиабетики, чтобы установить, сохраняют ли вещества этого типа биологическую активность также в макромолекулярной форме. Мы считаем, что решению этого вопроса могут способствовать образование разных видов ковалентной связи между функциональной молекулой и полимером-носителем и изучение биологической активности полученных таким образом препаратов. Мы избрали инсулин как пример большой и орнил — как пример малой биологически активной группы. Для получения фармакологически активных полимеров использовали как полимернагенные реакции, так и сополимеризацию с производными биологически активного вещества. В результате полимернагенной реакции к сополимеру N-(2-оксипропил)метакриламида с *n*-нитрофенильным эфиром N-метакрилоилглицилина путем ковалентной связи присоединяли инсу-



где  $A_1$  — глицин;  $B_1$  — фенилаланин;  $B_{29}$  — лизин.

Было доказано, что ковалентная связь понижает активность как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако по сравнению с кристаллическим инсулином полимерный инсулин отличался более замедленным началом действия и на 50% более длительным гликемическим действием.

Для сополимеризации были синтезированы производные N-(4-амино-бензольсульфонил)-N'-мочевины [12]



приготовлены их сополимеры с N-(2-оксипропил)метакрилатом и исследовано действие *in vivo*. Биологические тесты показали, что как мономерные, так и полимерные производные обладают биологической активностью. Вполне очевидно, что по крайней мере некоторые реакции, обусловливающие действие сульфонилмочевиновых антидиабетиков, могут протекать при участии целой молекулы полимера.

Использование флуоресцентных меток для наблюдения за поведением растворимых синтетических полимеров в организме. Как уже сообщено нами ранее [13], флуоресцентные метки были выбраны для наблюдения распределения и накопления полимеров в теле ввиду значительной многосторонности этого метода.

Результаты проиллюстрированы двумя примерами: при флуоресцентной маркировке с помощью ковалентно-связанного производного флуоресцента [14] чувствительность открытия полимера в ткани составляет от  $10^{-8}$  до  $10^{-9}$  г/с, что представляет собой уровень, которого можно достигнуть только с помощью изотопных методов. При изучении локализации полимера на клеточном и тканевом уровнях флуоресцентный метод оказывается гораздо более выгодным, потому что он позволяет получить более точную локализацию, чем микроавторадиография. Рис. 1 показывает выделение двух растворимых полиаспартинамидов в теле кролика: контрольный полимер, содержащий только оксиэтиловые группы, сопоставлен с полиаспартинамидом, который наряду с этими группами содержит еще

20 мол.% тирозиновых остатков. Оба полимера получены из одного предшественника — ПСИ, содержащего 0,5 мол.% флуоресцентной метки. Как видно из рисунка, тирозиновый остаток существенным образом изменяет кинетику выделения, причем срезы целого замороженного организма показали, что предпочтение отдается накоплению в почках. Гистологический препарат почек после введения 50 мг/кг полимера, содержащего тирозиповые остатки, показал, что полимер находится в высокой концентрации в

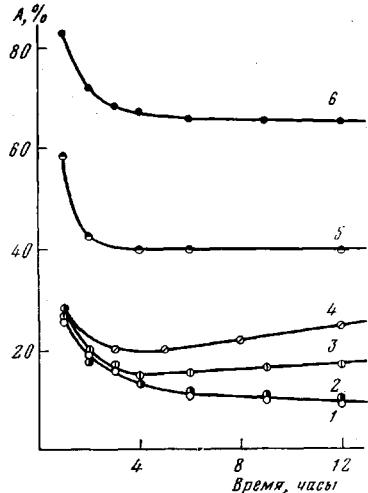


Рис. 1

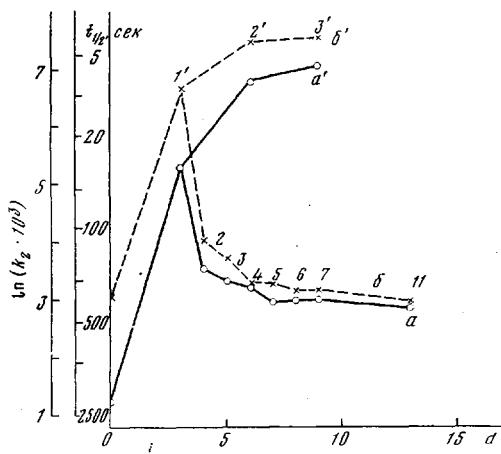


Рис. 2

Рис. 1. Количество полимера A, задержанное в организме

Кролик, 10 мг/кг (интравеноно). 1, 3 и 4 — ПОЭА,  $M \cdot 10^{-3} = 10, 20$  и  $30$  соответственно; 2 — ПОЭА с 20 мол.% групп COOH; 5, 6 — ПОЭА, в котором 20 мол.% N-оксигидильных групп заменено на бутильные (5) и 2-(4-оксифенил)этильные группы (6).

Рис. 2. Скорость аминолиза сополимеров (a, a') и мономеров (б, б') 4-нитрофенильных сложных эфиров, содержащих боковые цепи  $-\text{CON}(\text{CH}_2)_n\text{COOC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$  (a, б) и  $-\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CO})_x\text{OC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$  (a', б').

1'—3' — значения x; 2—7, 11 — значения n. Применяли трет. бутиламин (0,1 моль/л) в ДМСО, 25°. Концентрация нитрофенильных эфиров  $C_0 = 10^{-3}$  моль/л;  $k_2 = \frac{\ln(C_0/C_t)}{t(0,1)}$ ; d — число атомов

от основной цепи до реакционного центра

проксимальных канальцах, причем эта картина остается в основном без изменения в течение двух месяцев (до конца опыта). Это свидетельствует о наличии не описанного до настоящего времени процесса в фармакокинетике растворимых синтетических полимеров, т. е. об их турбулярной резорбции.

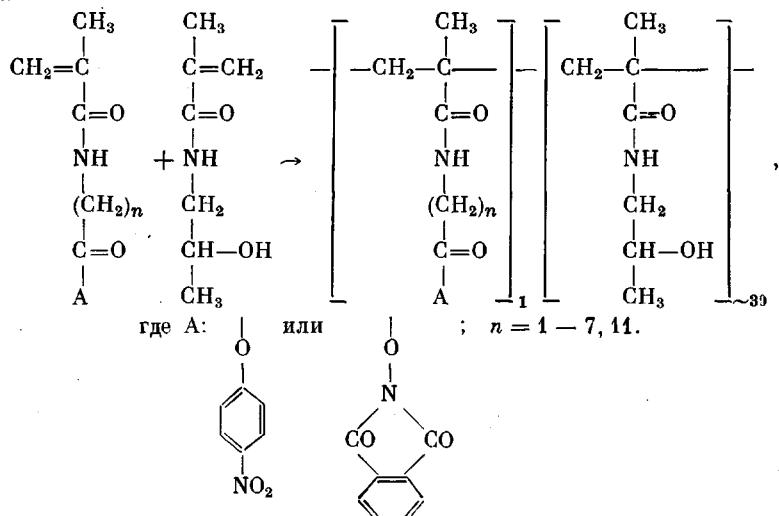
По-видимому, ни одна химическая структура в синтетических полимерах не является полностью и без исключения инертной по отношению ко всем разнообразным процессам, протекающим в организме. Это особенно справедливо для случая макромолекулярных соединений, где определенную роль играют не только химические, но и физико-химические и физические свойства макромолекул или же состоящих из них поверхностей систем.

**Реакционная способность боковых цепочек.** Активность функциональных групп в полимерных системах зависит от целого ряда факторов. Необходимо прежде всего указать на два из них, а именно — влияние характера соединения функциональной группы с макромолекулой и так называемых «микроокрестностей» функциональной группы.

Физиологически активные группы часто вводят в боковые цепи водорастворимых полимеров. Воздействие этих групп на организм, точно так же как химическая активность, могут в значительной степени зависеть от химической структуры боковой цепочки, от ее жесткости и от кооператив-

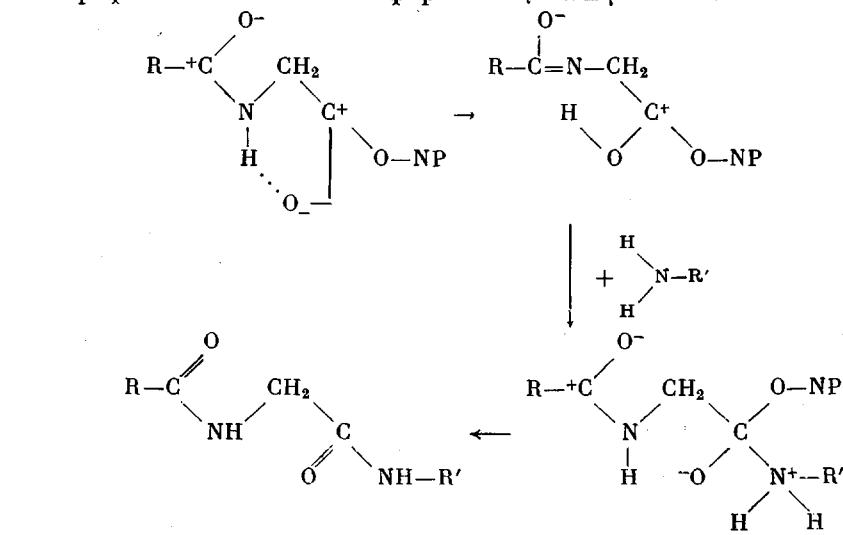
ных воздействий каталитического характера. Эта проблема представляет собой общий интерес.

Из числа различных возможных подходов мы изучали активность функциональных групп, связанных с химически различными боковыми цепочками разной длины. Для этой работы мы использовали растворимые производные метакриламидов. Мономерами служили либо 4-нитрофенольные сложные эфиры, либо N-оксифталимидные сложные эфиры метакрилоилированных  $\omega$ -аминокислот, которые сополимеризовали с 2-оксипропилметакриламидом. Были получены растворимые сополимеры следующего состава:



Измеряли скорость аминолиза как для мономеров, так и для сополимеров. Эта скорость была выражена как значение времени  $t_{\eta}$ , необходимого для превращения половины встроенного в полимер активного сложного эфира. В качестве иллюстрации на рис. 2 показано протекание аминолиза приведенных выше 4-нитрофенильных сложных эфиров (как мономерных, так и полимерных) с использованием трет.бутиламина; реакцию проводили в ДМСО.

Мы предлагаем следующее объяснение высокой скорости аминолиза 4-нитрофенольных сложных эфиров глицина и  $\beta$ -аланина:



где  $\text{NP} = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ .

Происходит образование внутримолекулярной водородной связи, видной в ИК-спектрах, которая образует кольцо между амидной связью и карбонилом сложноэфирной группы, что обуславливает высокую скорость аминолиза. Следовательно, она должна резко упасть, когда кольцо имеет больше шести атомов, так как эффект, проявленный водородной связью, становится все слабее, и при дальнейшем возрастании числа атомов углерода скорость изменяется уже очень мало.

Причиной более медленного аминолиза полимеров по сравнению с мономерами, по-видимому, являются пространственные затруднения, вызванные полимерной цепью, т. е. возможные конформационные влияния или же пониженная подвижность функциональной группы.

Механизм ускорения аминолиза, наличие которого предполагалось для глициновых боковых цепочек, можно применить также для объяснения аминолиза нитрофенильных сложных эфиров, связанных с диглициновыми и триглициновыми боковыми группами, который протекает быстрее, чем у алифатических цепочек соответствующей длины (рис. 2) [15].

В реакциях аминолиза реагирует с концом боковой цепочки молекула амина. Если заменить эту молекулу макромолекулой, которая помимо малой подвижности нуждается в очень селективном контакте (а таким реактивом является фермент), получаются другие результаты: при изучении расщепления нитроанилида фенилаланина на конце боковых цепочек аналогичных полимеров химотрипсином [16] олигопептидные цепочки вызывали замедление действия фермента, и самым лучшим субстратом явилась цепочка алифатической природы. Мы считаем, что с точки зрения качества полимера как субстрата для фермента очень важную роль играет подвижность боковой цепочки.

**Подвижность боковой цепочки.** Чтобы получить возможность непосредственно сравнить результаты, мы воспользовались для измерения подвижности теми же самыми сополимерами, что и в экспериментах по аминолизу — нитрофениловый сложный эфир подвергали взаимодействию с 4-амино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксимом.

Анализ спектров ЭПР показал монотонную зависимость времени корреляции  $\tau$ , которое характеризует движение спиновой метки, от длины боковой цепочки как алифатического, так и полиглицинового типа. Это означает, что с возрастанием длины боковой цепочки подвижность спиновой метки монотонно увеличивается [17].

На рис. 3 сопоставлена зависимость времени корреляции от длины боковой цепочки и ее структуры [18]. Из рисунка видно, что значительно большей подвижностью обладают концы боковых цепочек, образованные алифатическими звеньями, по сравнению с полиглициновыми боковыми группами, если взять для сравнения цепочки одинаковой длины.

**Боковые цепочки в качестве субстрата для фермента.** Полученные данные, казалось, подтверждали наше предположение о роли подвижности при ферментативном расщеплении боковых цепочек. Чтобы проверить эту закономерность на том же самом наборе сополимеров, на котором измеряли подвижность и реакционную способность, мы подвергали аминолизу сополимеры с нитрофенильными сложными эфирами, *L*-фенилаланил-4-нитроанилидом и диглицил-*L*-фенилаланил-4-нитроанилидом, получая макромолекулярные субстраты химотрипсина, аналогичные используемым в упомянутой работе [16]. У этих полимеров была измерена начальная скорость  $v_0$  отщепления 4-нитроанилина в одинаковых условиях. Хотя мы и не определили  $k_m$  и  $v_{\max}$  из этих измерений, все же можно сделать вывод (рис. 4), что реакция имеет максимальную скорость в случае алифатической боковой цепочки, образованной  $\omega$ -аминогентановой кислотой (энантевой). Опять подтверждается тот факт, что полиглициновая боковая цепочка затрудняет ферментный гидролиз субстрата. Это, по-видимому, вызвано жесткостью цепочки и тем самым затруднением взаимодействия между активным местом фермента и субстратом.

**Влияние окружения на активность функциональной группы.** С точки зрения скорости реакции, поведение функциональной группы, присоединенной к полимерной цепи, может резко отличаться от химически тождественной функциональной группы, присоединенной к небольшой молекуле. Это отмечено в предшествующей части в связи с замедленным аминолизом, вызванным, по всей вероятности, экранированием полимерной цепочкой. Однако селективная сорбция реагирующих веществ или других

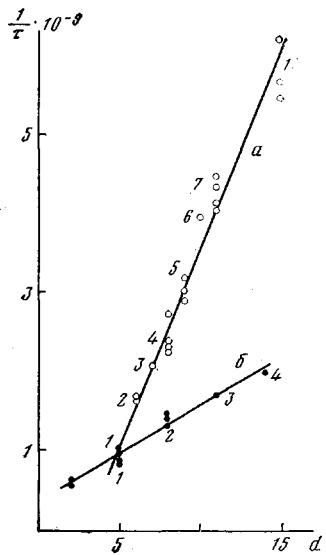


Рис. 3

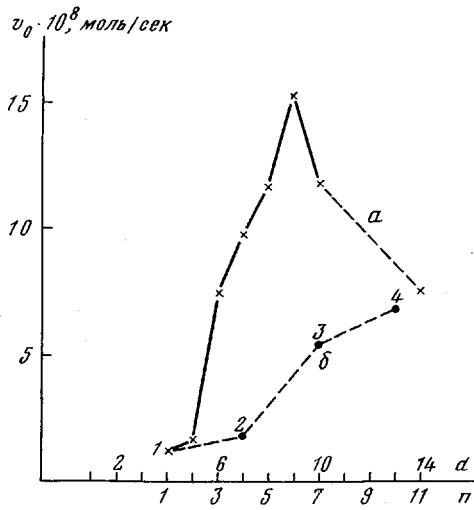


Рис. 4

Рис. 3. Зависимость времени корреляции  $\tau$  от длины боковых цепей  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{CONHR}$  (a) и  $-\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CO})_x\text{NHR}$  (b), где  $R=2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксил;  $d$  — число атомов от основной цепи до R, цифры у прямых — значения  $n$  и  $x$$

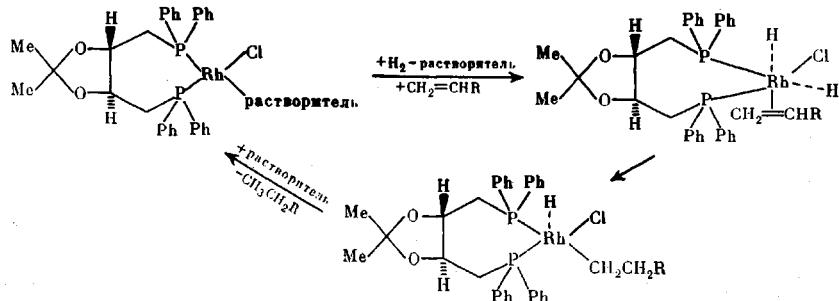
Рис. 4. Зависимость начальной скорости расщепления нитроацетида фенилаланина от длины и природы боковой цепи:

a —  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{CO} - \text{ФА} - \text{NHС}_6\text{Н}_4\text{NO}_2$ , b —  $-\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CO})_x\text{NHR} - \text{ФА} - \text{NHС}_6\text{Н}_4\text{NO}_2$  (цифры у кривой b — значения x)

компонентов среды, связанная с большей аффинностью к полимерной цепи, также может оказать влияние на активность функциональной группы.

Эффект полярности микроокрестьностей особенно отчетливо выступает в случае смешанных сополимеров, где реакции функциональных групп протекают на поверхности. В настоящее время мы занимаемся изучением этой проблемы.

Как известно из литературы, хелат родия [19] оказывает катализическое действие на симметричную гидрогенизацию, давая высокий оптический и химический выход



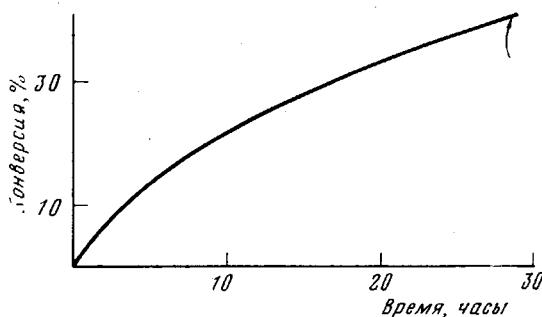
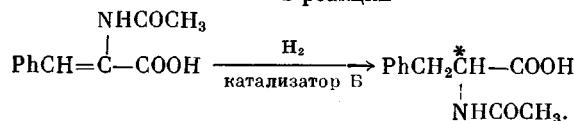


Рис. 5. Кинетика образования N-ацетилфенилаланина в реакции



Стрелкой отмечено время, когда в реакционной смеси соотношение изомеров  $L : D = 65,5 : 34,5$

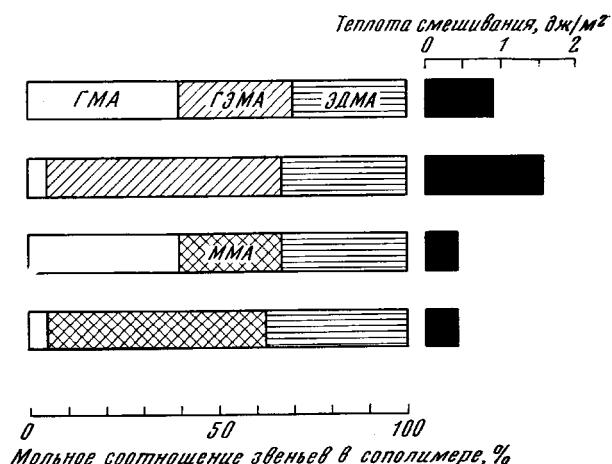


Рис. 6. Теплота смачивания (черная шкала) сополимеров в зависимости от состава (ГМА — глицидилметакрилат, MMA — метилметакрилат, ЭДМА — этиленди-метакрилат, ГЭМА —  $\beta$ -оксиэтилметакрилат)

Если эта функциональная группа связана с носителем Мери菲尔да, обладающим низкой полярностью, то она оказывает катализическое действие на гидрогенизацию неполярных веществ, например углеводородов, но не на предшественников аминокислот, например  $\alpha$ -ацетаминокоричную кислоту, хотя комплекс сам по себе легко катализирует ту же реакцию [20].



Так как в нашем распоряжении имеется целый ряд спиртовых, сравнительно полярных полимеров с альдегидной функциональной группой, посредством которой нам удалось получить катализическую группу, о ко-

торой мы только что говорили (продукт *B* на предыдущей схеме), мы смогли проверить на опыте (рис. 5), что полярность носителя функциональной группы действительно влияет на возможность катализа. Поэтому мы можем подтвердить предположение о том, что на эту реакцию оказывает влияние полярность носителя [21].

При взаимодействии нерастворимых полимеров с биологической средой (неважно, являются ли полимеры макропористыми или же гомогенными) отчетливо проявляется отмеченное выше обстоятельство, а именно то, что «нефункционального» компонента в полимере не существует. Совокупность всех компонентов оказывает решающее влияние, например, на сорбционные свойства полимеров. С точки зрения совместимости протетических материалов с кровью мы исследуем эти вопросы с помощью ИК-спектроскопии и флуоресцентно-меченых белков плазмы [21]. На рис. 6 показаны теплоты смачивания полимерных носителей различного состава. Из этого рисунка видно, что искать в полимере группу, лишенную какой-либо функции, очевидно, совершенно безнадежно. Все заключается только в том, что необходимо в совершенстве знать эти функции как в отдельности, так и в их взаимной связи и использовать полученные сведения для проектирования и синтеза полимеров с наиболее гуманной целью — для сохранения и улучшения здоровья человека.

Институт макромолекулярной химии  
Чехословацкой Академии наук

#### ЛИТЕРАТУРА

1. J. Kopeček, H. Bažilová, *Europ. Polymer J.*, **9**, 7, 1973.
2. L. Šprincl, J. Exner, O. Štěrba, J. Kopeček, *J. Biomed. Mater. Res.*, **10**, 953, 1976.
3. J. Vlasák, F. Rypáček, J. Drobník, V. Saudek, *J. Polymer Sci., Polymer Symp.* in press.
4. P. Neri, G. Antoni, F. Benvenuti, F. Cocola, G. Gazzesi, *J. Med. Chem.*, **16**, 893, 1973.
5. J. Drobník, V. Saudek, J. Vlasák, J. Kálal, *J. Polymer Sci., Polymer Symp.*, in press.
6. J. Drobník, L. Dabrowská, M. Váčková, J. Kálal, J. Praus, J. Elís, *ibid.*
7. F. Švec, J. Hradil, J. Čoupek, J. Kálal, *Angew. Makromolek. Chemie*, **48**, 135, 1975.
8. J. Čoupek, M. Křiváková, J. Labský, J. Exner, J. Kálal, F. Švec, Чехослов. авт. свид. 177655, 1977.
9. F. Švec, H. Hrudková, D. Horák, J. Kálal, *Angew. Makromolek. Chemie*, **63**, 23, 1977.
10. J. Drobník, V. Saudek, F. Švec, J. Kálal, V. Vojtíšek, M. Bárta, *Biotechnol. Bioeng.*, **21**, 1317, 1979.
11. V. Chytrý, A. Vrána, J. Kopeček, *Makromolek. Chem.*, **179**, 329, 1978.
12. B. Obereigner, M. Burešová, A. Vrána, J. Kopeček, *J. Polymer Sci., Polymer Symp.*, in press.
13. J. Kálal, J. Drobník, J. Kopeček, J. Exner, *Brit. Polymer J.*, **10**, 111, 1978.
14. F. Rypáček, J. Drobník, J. Krejčíves, J. Kálal, *J. Polymer Sci., Polymer Symp.*, in press.
15. P. Rejmanová, J. Labský, J. Kopeček, *Makromolek. Chem.*, **178**, 2159, 1977.
16. J. Drobník, J. Kopeček, J. Labský, P. Rejmanová, J. Exner, V. Saudek, J. Kálal, *Makromolek. Chem.*, **177**, 2833, 1976.
17. J. Kálal, J. Drobník, J. Kopeček, J. Exner, in *Polymeric Drugs*, ed by J. Guy, O. Vogl, N. Y., 1978, p. 131.
18. J. Labský, J. Pilař, J. Kálal, *J. Polymer Sci., Polymer Symp.* in press.
19. T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1971, 481.
20. J. C. Poulin, W. Dumont, T. P. Dang, H. B. Kagan, *C. r. Acad. sci., C277*, **41**, 1973.
21. H. B. Kagan, *Pure Appl. Chem.*, **43**, 401, 1975.
22. E. Brynda, J. Drobník, J. Vacík, J. Kálal, *J. Biomed. Mater. Res.*, **12**, 55, 1978.

---

#### SOME SYNTHETIC POLYMERS WITH FUNCTIONAL GROUPS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

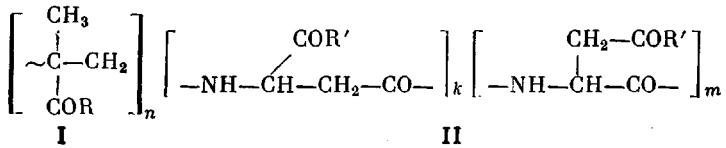
*Kálal J.*

S u m m a r y

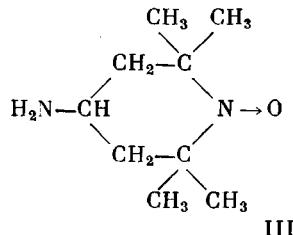
It has been stressed several times that the research of biomedical applications of synthetic polymers at the IMCH is directed mostly to general problems of chemistry, physics and also of polymer organism interaction. The aim of this contribution is to

demonstrate how this attitude is reflected in the field of polymers with functional groups.

The study of soluble polymers is based on two different polymeric chains: a polymethacrylic acid derivative (I) and a polypeptide (II) derived from polyaspartic acid.



If  $\text{R} = -\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  or  $\text{R}' = -\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ , physiologically inert polymers polyN(2-hydroxypropyl)methacrylamide or  $\alpha,\beta$ -poly-2-hydroxyethyl-D,L-aspartamide are obtained. However, special functional substituents may be chosen for R and R' to control the reactivity, physiological and immunological activity, enzymatic degradability, distribution in the body, etc. The effect is usually not a simple function of mere presence of the side chain group, but is deeply affected by the conformation. It will be shown what information in this regard can be obtained by spin-label technique using 4-amino, 2,2,6,6, tetramethylpiperidine N-oxyl (III) attached to side chains of various



length and composition with polymer I as a backbone.

Another source of enlightenment of this point will be presented by discussion of the reactivity of substituents R carrying terminal *p*-nitrophenyl esters of carboxylic acids. This theoretical background is then used for the design of e.g. enzymatically cleavable links between the polymer and drug, enzymatically cleavable cross-links between polymeric chains, models for studying immunity problems etc.

The knowledge of the fate of soluble polymers in the body is a corner-stoun of their practical applications. The use of substituents R' as indicators (reporters) will be demonstrated on two examples: the first one, reported on the 77 Prague 17<sup>th</sup> Microsymposium, consists of fluorescent labelling technique, which allows the detection of soluble polymers in the blood, urine and individual organs at the level of the radioisotopic method. The other one is based on chelating of a soft gamma-rays emitting short-living radionuclide which can be traced by scintigraphy of a living intact body. Several coumarine derivatives will be described which have simplified the use of the former method with polymer I, since the labelling can be achieved by mere addition of these derivatives to the polymerization mixture. Another important extension of this method will be reported by presenting results of the histological and cytological detection of polymers with fluorescent marks, which analyse the main source of artefacts due to the post mortem displacement of polymers.

The advantage and chemical prerequisite for the utilization of the latter method will be discussed. The scintigraphy provides a dynamic picture of the early movements of the polymer in the body. The design and preparation of such group will be described.

The observed lymphotropism of the derivatives of polymer II made it possible to revive the old idea of Malek et al to use anionic polymers as a counterpart of basic antibiotics which would keep their elevated concentration in the lymphatic system. The results with soluble and gel complexes of neomycine with an anionic derivative of II will be presented.

The study of insoluble polymers is directed to the exploration of new ways of developing materials for prosthetic application, mainly in the blood system.

Pros and cons will be considered in connection with the chemical modification of the surface and grafting. This procedure may make the mechanically excellent materials more biocompatible, but the process of erosion might complicate a long-term application.

Some information about the natural rubber covulcanized with copolymers with functional groups and their interaction with the blood clotting system will also be presented.