

() . 가 ,
 / (opening) (trombi) 가
 가 가
 가 가 , Balazs 4,141,973
 (hyaluronic acid = HA) 가 1 3
 HA

(Thomas E. Elkins, , Adhesion Prevention by Solutions of Sodium Carboxymethylcellulose in the Rat, Part I, Fertility and Sterility, Vol. 41, No. 6, June 1984; Thomas E. Elkins, M.D. , Adhesion Prevention by Solutions of Sodium Carboxymethylcellulose in the Rat, Part II, Fertility and Sterility, Vol. 41, No. 6, June 1984).

15% . Pennel 5,156,839 2.5 % pH . Pennel 4,993,585 0.5 % pH가

degree of substitution) 100% 가 70 . Butler 3,064,313 pH 3 5 (d , 0.5

Anderson 3,328,259 (bandage) 가

Smith 3,387,061 pH 3.5 , 3.0 , (XXX).

Burns 5,017,229 , 가 , 가 , 가

cific Pharmacotherapy(A.J. Domb, Ed. Wiley & Sons, (1994)) or the Presentation of Surgical Adhesions) 가 (Huang , 5,532,221 , 가 . D. Wiseman Polymeric Site - spe (Polymers f

가 (Morris Norton, Polysaccharide Aggregation in Solutions and Gels, 19 in Aggregation Processes in Solution, Wyn - Jones, E. Gormally, J, Eds., Elsevier Sci. Pu bl. Co. NY(1983)) pH, (1,4 - 가 - D - (mannuronic acid), - L - (glucuronic acid)) 2가

가 $Ba^{2+} > Sr^{2+} > Ca^{2+}$. CMC 1가 2가 , CMC 3가 (Cellulose Gum, Jercules, Inc., 23 (1984)).

Sayce CMC 3가 (air freshner) (3,969,290).

Smith 57,786) . (3,7

Shimizu 가 (hydrogel) (4,024,073).

Mason (hyperphosphatemia) CMC - (4,121,719).

5,266,326 (Huang , 5,532,221). 가

Pennell PEO CMC 가 (5,156,839). Pennell

Schwartz

(association complex)

(
가

5,906,997, 6,017,301

6.034.140).

09/472,110

Fe³⁺, Al³⁺ Ca²⁺

가 , /

(" PA ")
(foam)

(" PO ")

(complexation)

pH

PA PO

가

PA

, CM

C

가

가 PA, PO

H⁺

2가

3가

가

pH

(CPS)

(PE),

(" PEG ")

PA PO

(sponge)

, PA/PO

(arthritis)

, /

/

가

가

(biocompatible)

" (adhesion)"

" (adhesion prevention)"

" (anti - adhesion)"

" (antithrombogenic)" , , (adherence)

" (association complex)" " (intermacromolecular complex)" C
 PS, , PE, / 가 가 .

" (bioadhesive)" .

" (bioresorbable)" .

" (biocompatible)" .

" (" CMC") , 가
 1,4 - (linkage) (-)

" (" CPS") ,
 가 .

" " 가 .

" (" d.s.") (cellobiose) 1 (mole)

" "

" "

" "

" (foam)" 가 .

" pH" pH, pH

" "

" "

" (hyaluronic acid)" (" HA") N -
 (disaccharide) . HA
 (extracellular matrix) .

" (" ") 가 .

" (hydrogel)" 3 .

" (laminectomy)" .

" (mesothelium)" (pleural), (pericardial) (peritoneal) (cavity)
 (lining) (epithelium) .

" (peritoneum)" .

" " , " " " (pseudo) " , , ,
 - 가 가 , , ,
 , (ionic association), (ionic bonding), , ,
 / (complexation) .

" (" PA")" (acidic group) (subunit)
 .

" (" PO")
 PO / PPO (PEO), (PPO) (PEG),
 .

" (polycation)" .

" (" PEG") , 200 (" d")
 5000 .

" (" PEO")
 . PEO 5,000 d 8,000 (" kd") .
 " " %

" " % % .

" (tissue ischemia)" .

(PEG) (PO), / (CPS) 가 / (PA), (PE), 가 , /
 .

CPS PE pH
 pH, , pH
 .

가 . 가 , ,

(conditioning)

/

97 가 가 가 PA PO 5,906,9
(multivalent cations) 가 가 , PA, PO 가 가

09/472,110

5,906,997

(biocompatible)

5 7 , pH 7 , 1 7 , 2 7 2.
3 7 , 3.5 6.0 .
가 가 4.1 pH가

(hydration) 가 , PA/PO 가 가

PA pH , 가 , CPS 가 가 ,
가 , . CPS (protonatable) 가 가
pH 가 . CPS 0 ,
3 , 1 3 가 ,
0.65 - 1.45 d.s. CPS , d.s. 0.3 3 . 0.5 1.7 d.s. CPS
가 가

29 30 FDA(Food and Drug Administration)

PA/PO 가 , CMC PEO

(neutrophil)

(disruption)

pH

CPS/PE

CPS

PE

(strength)

(tendon)

(manipulation)

CPS/PE

가

가

가

(mimic)

PBS

PBS

pH

(dose)

가

가

가

가

/

가

가

(association)

가

가

가

가

가

()

가

가

)

(

"

"

(non - covalently) 가

(de Gennes, P.G. Scaling Concepts in Polymer Physics. Ithaca,

NY, Cornell University Press, pp. 133, (1979)).

가 / (complexation) (stereo - complex) 가 - (chain - c hain)

가 , 가
 034,140 , 1999 2 18 5,906,997 , 6,017,301 , 6,
 09/472,110 09/252,147 1999 12 27 가

PA PO , 가 가
 (> 0.01) (760)

(rigidity),

PA PO PA PO CPS (10
 / %) , 2% CPS 20%(/) PEO
 가 , 1 % , PE
 , 1000 PEG 50% . PE

B.

(CMC), (chitin), (CPS),
 (chitosan)
 (polymannuronic acid) (polyglucuronic acid) (polyglu
 ronic acid) (polyuronic acid) . CPS , ,

Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery, Park et al., Ed., Technomic Publishing Compan y, Basel, Switzerland(1993)

가 (CMC)가 1
 0 kd 10,000 kd . 600 kd 1000 kd CPS가 , 700 kd CPS 가

C.

가 , 가 (PPO), PEG, Plur
 inics™ (North Mount Olive, New Jersey BASF) , PEO PPO 가
 PO 5,000 (d) 8,000 Kd 가
 , 200 d 5 kd (PEG) (PEO)

(M. Amiji, Biomaterials, 16:593 - 599(1995); Merill, E.W.,
 PEO and Blood Contact in Polyethylene Glycol Chemistry - Biotechnica and Biomedical Applications, Harri
 s J. M. (ed), Plenum Press, NY, 1992; Chaikof et al., A.I. Ch.E. Journal 37(7):994 - 1002(1990)). PEO -
 CMC (fibrin clot)
 PE (spreading)

가 , 가
 CPS 가 PO , PO 가
 PO PA 10 99 %, 50 99 % , PO가 PE , PE 1% 90%,
 , PE 1% 50% , 1% 10% , PE 2.5%

D.

PA/PO (tightness) 가
 3+ , Cr3+ 가 3가 Ca2+ , Mg2+ , Mn2+ Zn2+ 2가 , Fe3+ , Al
 가 (net)

가 (Cl) (accompanying)
 4O72- , PO42- , HPO3- , CO32- , HCO3- , SO42- , B
 가

가 , PA/PO , 가
 가 pH PA PO 가 , 가
 pH 7.5 , 2 7.5 , 6 7.5
 , 3.5 6

pH 가 7.0 , 6.0 , 5.0 ,
4.0 , 3.0 pH 가

가 % , 3가
/ 가
(ligament) ,

III.

가 Schiraldi 4,713,243 5,906,
997 가
가 (" RGD") (motif)
가 가
(vasoconstrictor) (fibrillar collagen)
(clotting factor)가 가 (adrenergic agonist),

IV. PA/PO

/ 1999 12 27 09/471,110 5,906,997
6,017,3401 가 , (soft - tissues)
가 (laparoscopy), (endoscopy)

V. /

(gravity gradient) 가
(flowing) (sliding off)
PA/PO , CO₂, N₂,
(noble) (inert) , 가

, 가 (pressurized canister)

, 가 / 가

, 가

(foamy state)

z William G. Oppelt , " 가 / 가 Mark E. Miller, Stephanie M. Cortese, Herbert E. Schwart

, 가 가 , 가 가

09/471,110

CMC가

, PEO가

PA/PO

(association complexes)

1: CMC/PEO I

CMC(7 HF PH) CMC/PEO(5000 kd) pH 2.7 2.9 80%/20%, 65%/35% 50%/5
0% CMC/PEO (adherent platelets)

(Vacutainers™, Becton - Dickinson, Rutherford, N

J.) (heparinized blood) 100g 10 (PRP:pl
atelet - rich plasma)

200 (" μℓ") PRP (observation chamber) . PRP
 1 . PBS
 2.0% (w/v) PBS 1 . PBS
 1.5 0.1% (w/v) (Coomassie Brilliant Blue, Bio - Red, Hercules, CA)
 . Nikon Labophot™II 40X (Melville NY)
 (image) Mamamatsu CCD™ (Hamamatsu - City,)
 Sony Trinitron™ , 25,000μm²
 Hamamatsu Argus - 10™
 Polaroid ScreenShooter™ (Cambridge, M
 A) Sony Trinitron™

(trombogenicity)

1 , 1() 5() 가 ,
 Lin " Polyethylene surface sulfonation. Surface and characterization and platelet adhesion studies" , J. Coll. Interface Sci. 164:99 - 106(1994)

혈소판의 활성화 평가: 표면-유도 전개

혈소판의 활성화 단계	대략적인 전개 영역 (μm ²)	비고
1	10 - 15	접촉-점착. 혈소판 활성화 안됨
2	15 - 25	부분 활성화. 위족의 초기화
3	25 - 35	부분 활성화. 위족의 확장 및 과립형 내용물 방출의 초기화
4	35 - 45	부분 활성화. 위족의 현저한 형성 및 확장. 과립형 내용물의 완전 방출
5	> 45	전부 활성화. 위족을 수축시켜 편상 또는 "팬케익"상 유도

CMC/PEO 멤브레인에 의한 혈소판 점착성 및 활성화

멤브레인 조성	점착 혈소판의 수 (25,000 μm^2 당) ^a	활성화 정도 (μm^2)
100% CMC	95.8 ±15.3	2.96 ±0.37
80% CMC/20% PEO	48.1 ±10.9	3.25 ±0.35
65% CMC/35% PEO	17.8 ±4.25	1.57 ±0.39
50% CMC/50% PEO	5.25 ±2.67	1.00 ±0.00

a: 평균 ± 표준 오차 (n=24).

2, 100% CMC, 25,000 μm^2 당 95 PEO 가 CMC/PEO 50%/50% 가 , CMC /PEO , 50%/50% CMC/PEO PEO 가

2: CMC/PEO

CMC PEO 가 (blood clotting) CMC/PEO

4 (2.4 2.8 kg) (40mg/kg) (xylazine, 8mg/kg) , 2% CMC, 0.05% PEO, 50% H₂O 47.9% (balanced salt solution, Lot#SD011089) 0.20ml 27- , 1/2 5 (2.8kg) 1.6 ml 3.8% , 2, 6, 24, 48, 96 (1.6ml) 3 ~ 5 0.2 ml 가 2000 rpm

Califonia Veterinary Diagnostics, Inc., West Sacramento, CA , FDA Good Laboratory Practice Regulation

3 (Didisheim et al., J. Lab. Clin. Med. 53, 866 - 1959) , C/PEO 가 4 3 , CM

CMC/PEO 를 주입한 토끼의 프로트롬빈 시간 (초)

토끼 번호

시간(시)	1	2	3	4	5*
0	7.2	7.2	7.1	8.4	7.1
2	-	7.1	7.1	7.1	7.1
6	7.3	7.1	7.1	7.8	7.1
24	7.2	7.1	10.6	7.1	8.0
48	7.3	-	10.3	-	-
96	6.2	6.5	6.5	6.0	6.0

* CMC/PEO를 주입하지 않은 대조 토끼.
- 시료가 응고되지 않아 어세이를 수행할 수 없었음을 의미

3: CMC/PEO

PEO(4400 kd) , CMC/PEO pH 4.2 (cast) , CMC(700 kd) (bilayered) 가 .
(compatibility) 가 .

A.

(Hoffman, Blood - Biomaterial Interactions: An Overview. In S.L.Copper N.A.Peppas(eds.). Biomaterials: Interfacial Phenomena and Applications. Volume 199. American Chemical Society, Washington, DC. 1982 pp3 - 8,).

(Baier, Human Platelet Spreading on Substrata of Known Surface Chemistry. J.Biomed.Mater.Res. 19:1157 - 1167(1985),).
 10 - 15 μm^2
 35 μm^2 가
 45 50 μm^2 (Park, Morphological Characterization of Surface - Induced Platelet Activation. Biomaterials 11:24 - 31(1990),).
 Lin 5 (Lin, Polyethylene Surface Sulfonation: Surface Characterization and Platelet Adhesion Studies. J.Coll.Interface.Sci. 164:99 - 106(1994),). (Park, The Minimum Surface Fibrinogen Concentration Necessary for Platelet Activation on Dimethyldichlorosilane - Coated Glass. J.Biomed.Mater.Res. 25: 407 - 420(1991),).

(M. Amiji, Permeability and Blood Copatibility Properties of Chitosan - Poly(ethylen oxide) Blend Membranes for Hemodialysis. Biomaterials 16:593 - 599(1995), M.Amiji, Surface Modification of Chitisan Membranes by Complexation - Interpenetration of Anionic Polysaccharides for Improved Blood compatibility in Hemodialysis. J. Biomat. Sci. Polym. Edn. 8:281 - 298(1996),).

, 2
 (evacuated containers, Vac
 utainers (Becton - Dickinson, Rutherford, NJ) 100 g 10
 (PRP)

	95% CMC	5% PEO	1	(side)	60% CMC	40% PEO	2
	(non - irradiated film) A			B			
	09/472,110					A	
C	D	77.5% CMC	22.5% PEO	C		D	E 10
		0% CMC					

mber) . PRP , 200 (" μl ") PRP (observation cha
 1 (phosphate - buffered saline, PBS, pH 7.4)
 2.0%(w/v) PBS 1 . PBS
 1.5 0.1%(w/v) (Bio - Red, Hercules, CA)
 Nikon Labophot (Melville, NY) 40 x
 Hamamatsu CCD (Hamamatsu - City,) Sony Trinitron
 25,000 μm^2 Hamamat
 su Argus - 10 ± S.D. 12 2

4

가

25,000 μm^2

4

대조군과 CMC/PEO 필름^a에 의한 혈소판 점착성 및 활성화

필름	혈소판의 수 (25,000 μm^2 당)	활성화 정도 (μm^2)
Glass	157.3 \pm 19.6 ^b	4.8 \pm 0.3
A, side 1	26.0 \pm 5.4	2.2 \pm 0.1
A, side 2	6.2 \pm 2.2	1.2 \pm 0.4
B, side 1	27.9 \pm 7.3	2.4 \pm 0.3
B, side 2	6.0 \pm 2.9	1.2 \pm 0.1
C	3.5 \pm 1.7	1.0 \pm 0.0
D	3.4 \pm 1.1	1.0 \pm 0.0
E	62.8 \pm 12.4	3.6 \pm 0.4

4 CMC/PEO
 , PEO 가 가 , 가, A C() B D(
)
 , PEO 가
 PEO CMC - PEO 가
 (non - thrombogenic)

B.

(Renaud, The recalcification plasma clotting time. A valuable general clotting test in m

an and rats. Can. J. Physiol. Pharmacol. 47: 689 - 693 (1969),

).

(Rhodes , Plasma recalcification as a measure of the contact phase activation and heparinization efficacy after contact with biomaterials. Biomaterials 15: 35 - 37 (1994),).

(Vacutainers, Becton - Dickinson)
 CMC - PEO
 2,500g 20
 (20mm)
 (TCP, Falcon (F), Becton - Dickinson)
 PBS
 (TCP)
 2.0 ml PBS 10
 12 -
 % PEO 1 60% CMC 40% PEO 2 가 B A 95% CMC 5
 09/472,110
 C D 77.5% CMC 22.5% PEO C D A
 E 100% CMC
 CMC - PEO Brown(Brown, Hematology;
 Principles and Procedures, Sixth Edition, Lea Febioger, Philadelphia, PA, 1993, pp. 218,
) , 1.0 ml 0.5 ml 0.05 M
 30
 ± S.D Renaud Rhodes
 5

대조군과 CMC/PEO 필름^a에 접촉하는 혈장의 재석회화 시간

필름	혈장의 재석회화 시간 (분)
대조군 TCP ^b	6.3 ± 0.2^c
A, side 1	13.9 ± 0.6
A, side 2	17.8 ± 0.5
B, side 1	13.5 ± 0.9
B, side 2	17.8 ± 0.6
C	15.3 ± 0.8
D	15.1 ± 0.5
E	5.6 ± 0.3

a

b

(TCP) 12-

c

± S.D. (n=4)

TCP 6.3, 100% CMC(E) 5.6
 , PEO- (A-D)
 TCP CMC 가 PEO 가 PEO
 , PEO 가 가 PEO

가 PEO

PEO , PEO 가

4: CMC/PEO

CMC/PEO

Livingston Research Institute

L

1 - 3 , CMC/PEO /
 가 ,
 가 " " (" plug")
 / 가 ,
 ion) (narrowing) (constrict

: 2.4 ~ 2.7 kg (New Zealand White rabbit) 23 (Norco, CA)
 가 (" USC") 2 (quarantine). 3
 .20 4 5 (ad libit
 um) 12 :12 :
 (55 mg/kg/ (5 mg/kg),). Betadine

: CMC/PEO 2% 가 , 90 % CMC(7HF,
 Hercules) 10 % PEO(4.4 Md) . 1999 12 27 09/472,1
 10 pH 3.0 (" SPF 3.0") pH 4.0
 (SPF " 40") 77.5 % CMC (7HF)/22.5 % PEO (4.4 Md) , 1999 12 27
 09/472,110 , 0.0022" 0.0028"
 가 .

4 x 4 (hemostat) 15
 2 mm (cutting edge) 1 mm (curvature)
 1 mm

3 cm²

CMC/PEO

가 . 18

3

가 가

() CMC/PEO 6

CMC/PEO 젤과 멤브레인이 토끼^a의 출혈시간에 미치는 영향

동물 번호:	1	2	3	4	평균	SEM
대조군	> 18	9.75	11.0	> 18	14.18	1.92
Gelfoam™	9.08	6.25	2.83	3.0	5.28	1.29
SPF-3	1.50	2.75	1.17	1.33	1.68	0.31
SPF-4	2.50	3.83	3.0	2.53	2.97	0.27
SPG	2.75	4.67	4.0	6.08	4.33	0.60

a: ± (SEM)

(14)
 , pH 3 가 가 0.1
 1/5 pH 4 - 4.3
 3 20% Gelfoam T: 70 % Gelfoam T: -
 가 pH 3 pH 4 Gelfoam T: Gelfoam T: 1/3
 2/3

pH (acid load) pH pH
 , 1/2 , 1/2 , pH

5: /

CO₂ N₂

PA/PO

(: " Polyacid/Polyether Foams and Gels and Methods for Their Delivery" , : Mark E. Miller, Stephanie M. Cortese, Herbert E. Schwartz William G. Oppelt)

6: CMC/PEO

CMC/PEO 가

Covance Research Laboratories

CMC/PEO (GelfoamTM) 가 Livingston Research Institute

, CMC/PEO Lee - White (Lee - White blood clotting model) (in vitro) 가 가 CMC/PEO ProceedTM (Fusion Medical) ProceedTM

가 CMC/PEO 가 90 % CMC 10 % PEO (%)
 CMC Hercules 7HF PEO RITA 4.4 Md
 , A 3.1 % , B 3.4 % 가 . 1999 12
 27 09/472,110 ()

(1500 ml), (vortexing solution) 가 CMC PE
 , 2
 (steam autoclave)

30 % w/v NaCl 13 ml 가 (osmolality) 300 mmol/kg
 가 가 - pH
 250 , 15

(domestic pig)

가
 가
 (tweezer)
 1 cm x 1 cm
 1 cm² (flap)
 가
 가
 (tamponade)
 .1
 가
 , 1
 (flap)
 .1
 " 1 cm x 1 c
 (0.5 ml)
 35
 7
 가
 7

가 7

Proceed T:

CMC/PEO

CMC/PEO 젤이 돼지 간 모델의 출혈 시간에 미치는 영향

시험 대상	응고 시간 (분)	평균	표준 오차
젤 A + 트롬빈	1.35	1.65	0.30
	1.50		
	1.72		
	2.03		
젤 B + 트롬빈	1.55	1.59	0.28
	1.42		
	1.45		
	2.08		
	1.43		
젤 B 단독	9.23	10.38	2.75
	15.0		
	10.0		
	7.68		
	10.0		
Proceed™	2.05	1.49	0.42
	1.53		
	1.08		
	1.28		
혈액만	8.37	9.12	1.03
	10.0		
	8.10		
	10.0		

1	,	가	200	5000		
9.						
1	,	PA가	10	99	%	.
10.						
1	,	PA가	50	99	%	.
11.						
1	,	PA가	90	99	%	.
12.						
1	,	PO가	1	%	90	%
13.						
1	,	PO가	1	%	10	%
14.						
1	,	PO가	2.5	%		.
15.						
1	,		1%	10%		.
16.						
1	,	,3가	가			.
17.						
16	,		Fe ³⁺ , Al ³⁺	Cr ³⁺		.
18.						
1	,	,2가	가			.
19.						
18	,		Ca ²⁺ , Zn ²⁺ , Mg ²⁺	Mn ²⁺	2가	.
20.						

49.

44 , CPS가 CMC .

50.

48 , PE가 (PEO) .

51.

44 , CPS 10 99 % , PE 1 90 % .

52.

44 , CPS 가 0 , 3 .

53.

44 , 가 .

54.

53 , , , , , , RGD , .

55.

44 , 가 가 .

56.

55 , 가 가 , , , 1,2,6 - , , , , , , 1,5 - , PEG, .

57.

55 , 가 가 0 % , 30 % .

58.

55 , 가 가 2 30 % .

59.

44 , 25,000 μm^2 0 65 .

60.

1 , 1/2 .

61.

27 , 가 (autoclaving), ,
가 .

62.

37 , 가 .

63.

1 , pH가 5.0 .

64.

1 , pH가 4.0 .

65.

1 , pH가 3.0 .

66.

가 , , , pH가 7.5 , (PA), (PO) 가 .

67.

66 , 가 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Cr^{3+} , Zn^{2+} Al^{3+} .

68.

66 , 가 Ca^{2+} .

69.

(a) ,

(b) ,

(c) ,

(d) 가 가 ,

(e) pH 7.5 ,

