



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

공학석사학위논문

**Design of Fluorinated Cyanoacrylates  
to Control Adhesiveness of Liquid  
Embolic Materials**

액상 색전 물질의 접착성을 조절하기 위한  
불소화 시아노 아크릴레이트 디자인

2020 년 2 월

서울대학교 대학원

재료공학부

조 창 현

# 요약

## **Design of Fluorinated Cyanoacrylates to Control Adhesiveness of Liquid Embolic Materials**

Chang Hyun Jo

Department of Materials Science and Engineering

College of Engineering

Seoul National University

Embolotherapy is a method of inserting a catheter into the body to block the vessel or necrosis the tissue by infusion of an embolic materials. Embolic materials are classified according to the location of the lesion of vessel or the disease. Cyanoacrylate, one of the liquid embolic materials, is used in clinic with tantalum powder or oil with radiopacity. In order to improve this, in the previous study, the cyanoacrylate which have radiopacity was designed and synthesized. This new cyanoacrylate

monomer has a problem that polymerization of cyanoacrylate monomer is decreased when oil is added to reduce adhesiveness.

To improve this, various fluorinated cyanoacrylates were designed and three monomer ( named F, CF, FF) were synthesized according to the fluorine content and carbon chain length of side group. The polymerization rate and adhesiveness of mixture of monomer and oil with ratio 1:0 to 1:3 were measured and compared Histoacryl<sup>®</sup> which already used in clinical purpose.

As a result, it was confirmed that the polymerization rate was accelerated as fluorine content was increased. In addition, the polymerization rate of monomer FF ,the monomer with highest fluorine content among three monomers, was not as slow as the other monomer when oil is added. And at the same time, the adhesiveness was decreased with similar amount of other monomers.

In conclusion, mixture of monomer FF and oil has fastest polymerization rate and similar adhesiveness with other monomers. Through it is expected to be used as a replaced cyanoacrylate in composition in previous study.

**주요어 : 색전 치료, 액상 색전 물질, 불소화 시아노 아크릴레이트**

# 목 차

요약 .....	i
목차 .....	iii
표 및 그림 목록 .....	v
1. 서론 .....	1
2. 실험 방법 .....	6
2.1. 불소화 시아노 아크릴레이트의 합성 .....	6
2.2.1. 모노머 F, CF의 합성 .....	6
2.2.2. 모노머 FF의 합성.....	6
2.2. <i>In vitro</i> 중합 속도 실험 .....	9
2.3. <i>In vitro</i> 접착력 실험.....	10
3. 실험 결과 및 고찰.....	13
3.1. 디프로텍션 조건 최적화.....	13
3.2. 불소화 모노머의 특성 .....	16
3.3. <i>In vitro</i> 중합 속도 실험 .....	16
3.4. <i>In vitro</i> 접착력 실험 .....	22

4. 결론 .....	25
5. 참고문헌 .....	28

## 표 및 그림 목록

도식 1. 열분해 방법을 통한 F, CF 모노머 합성

도식 2. 디프로텍션 방법을 통한 FF 모노머 합성

그림 1. 액상 색전 물질의 종류 및 시안화 아크릴레이트의  
메커니즘

그림 2. *In vitro* 중합 속도 실험 구성

그림 3. *In vitro* 중합 속도 실험 과정

그림 4. *In vitro* 접착력 실험 구성

그림 5. *In vitro* 접착력 실험 과정

표 1. 디프로텍션 조건 최적화

**그림 6.** *In vitro* 중합 속도 비교 그래프

**표 2.** 모노머 종류 및 조성에 따른 중합 속도

**그림 6.** *In vitro* 모노머 중합 후 형상

**그림 7.** *In vitro* 중합 속도 비교 그래프

**그림 8.** *In vitro* 접착력 측정 중 인장 과정

**그림 9.** *In vitro* 접착력 비교 그래프



# 1. 서론

색전 치료(Embolotherapy)는 체내에 카테터(Catheter)를 삽입하여 병변에 위치시킨 뒤, 색전 물질(Embolic material, embolic agent)을 주입하여 해당 조직을 괴사 시키거나, 혈관을 봉쇄함으로써 질병을 치료하는 방법이다. 색전 치료는 혈관의 물리적인 봉쇄를 통한 악성 종양의 치료를 위해 ‘starvation plan’이라는 이름으로 1900년대 초기부터 개발되기 시작하였다. [1],[2],[3]

이러한 색전 치료에 사용되는 색전 물질은 질병과 병변에 따라 다양하게 분류되는데, 크게 mechanical embolic agent와 flow -directed embolic agent로 나눌 수 있다. Flow-directed embolic agent는 고형 색전 물질과 액상 색전 물질로 나뉠 수 있는데, 고형 색전 물질에는 gelatin sponge, calibrated microsphere 등이 있다. 액상 색전 물질은 본 연구에서 중점적으로 다룬 cyanoacrylate glue와 DMSO에 용해되어 있는 copolymer를 체내에서 침전시키는 polymer solution 등이 있다.[1]

이러한 액상 색전 물질 중, 시아노 아크릴레이트는 Electron withdrawing group인 nitrile group(CN) 과 alkoxy carbonyl (COOR)<sup>[4-7]</sup>에 의해 상온에서도 수분에 의해 쉽게 중합이 되며, 카테터를 통

해 체내에 주입됨과 동시에 혈액 내 수분에 의해 혈관에서 중합이 일어난다. 또한 완전히 중합된 시아노 아크릴레이트 고분자는 혈관을 완전히 봉쇄하여 색전 효과를 발현한다. 시아노 아크릴레이트는 액상으로 주입되기 때문에 혈관의 크기가 작은 곳까지 주입 및 봉쇄가 가능하고 중합이 빠른 속도로 진행되어 즉각적인 봉쇄 효과를 가진다는 것이 장점이다.<sup>[8],[9]</sup>

시아노 아크릴레이트의 문제점으로는 3가지를 생각할 수 있다. 첫째로, 자체적인 조영 능력을 가지지 못하기 때문에, tantalum powder 또는 조영능력을 가지는 oil의 사용이 필수적이다. 둘째로, 카테터에 대한 접착성으로 카테터 제거 시 부작용을 유발할 수 있다. 마지막으로, 혈액에 의해 개시되어 중합되기 전에 혈류에 의해 분산되어 다른 혈관에서 중합이 됨으로써 부작용 발생의 가능성이 있다. 선행 연구에서 이러한 문제점들을 개선하고자, 기존의 시아노 아크릴레이트의 ester group에 아이오딘을 도입하여 조영 능력을 부여한 모노머를 연구한 바 있다. 아이오딘을 도입한 모노머와 임상에서 사용중인 Histoacryl<sup>®</sup> 과 혼합하여 중합속도를 확보하고자 하였지만, 접착성이 높은 단점이 있었다. 접착력을 떨어뜨리고자 ethyl oleate와 같은 oil을 혼합하여 사용시, oil의 첨가에 따라 중합 속도는 감소하였고, 이 현상은 이미 보고된 바 있다.<sup>[10],[11]</sup>

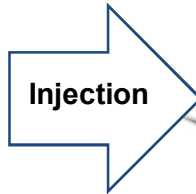
## Liquid Embolic Materials



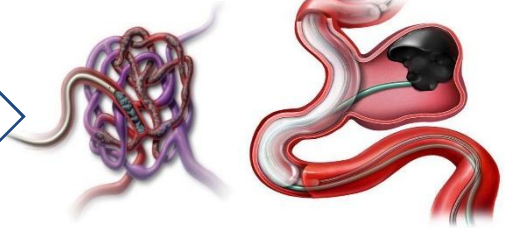
Cyanoacrylate glue



Polymer Dissolved  
in Solvent



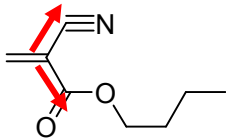
Injection



Solidification in blood vessel

## Mechanism of embolization using cyanoacrylate

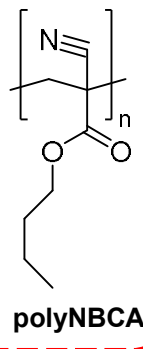
Electron Withdrawing Group



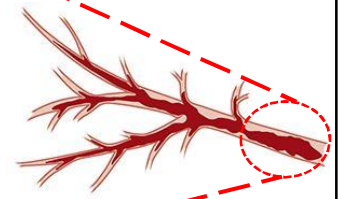
NBCA

( N-butyl cyanoacrylate)

Ionic substance in  
blood



polyNBCA



Embolized vessel

그림 1. 액상 색전 물질의 종류 및 시안화 아크릴레이트의 메커니즘

이러한 문제를 보완하고자 중합속도를 향상시킨 모노머의 디자인이 필요하다고 판단하였다. 향상된 중합속도를 갖는 모노머는 oil의 첨가로 중합속도가 감소하여도 기존에 사용하던 모노머 수준의 중합속도를 보이며 동시에 oil의 첨가로 접착성도 감소될 수 있는 가능성이 있다.

모노머의 중합속도를 증가시키기 위한 전략은 모노머를 불소화하는 것이다. 불소화 고분자 중 하나인 TEFLON (polytetrafluoroethylene)은 anti-adhesion 특성을 갖는 것은 저명하다. 이 외에도 anti-adhesion 특성으로 이미 다양한 분야에서 사용된 바 있다. 또한 이러한 anti-adhesion 특성과 불소 함량의 상관관계에 대한 연구 또한 이뤄진 바 있으며, 고분자의 side chain에 불소의 함량이 늘어남에 따라 anti-adhesion 특성이 강화된다는 보고가 있었다. [12-15]

추가적으로, 앞서 말한 것과 같이 시아노 아크릴레이트 모노머는 nitrile group과 alkoxy carbonyl group의 electron withdrawing effect에 의해 반응성이 높아 쉽게 중합이 진행된다. 이러한 점에서 착안하여 불소가 ester group의 electron withdrawing effect를 향상시키고 이로 인해 이중 결합의 반응성을 높여 중합 속도가 빨라지도록 디자인하고자 하였다.

즉, 본 연구에서는 i) 불소 함량의 증가가 중합 속도와 접착성에

미치는 영향을 확인하고 ii) 향상된 반응성의 모노머로 oil과 혼합되어도 빠른 중합 속도를 유지하고 접착성이 낮은 조성을 구현하여 색전 시술의 안전성에 기여하기 위해 불소화된 모노머 3가지를 고안하였다.

시아노 아크릴레이트는 크게 두 가지 방법으로 합성한다. 첫번째로 열분해 방법의 경우, 에스터화 반응을 통해 시아노 아세트산을 불소화 아세테이트로 변형한 다음 포름알데하이드와의 축합 중합으로 고분자를 얻어낸다. 이 후, 고온/저압 조건에서 고분자를 열분해하여 이중결합이 형성된 시아노 아크릴레이트를 얻어낸다. 두번째로, 디프로텍션 방법의 경우, 2-ethyl cyanoacrylate의 이중결합을 anthracene으로 프로텍션하여 에스터화를 통해 불소화한다. 마지막으로 디프로텍션 반응으로 다시 이중 결합이 형성된 불소화 시아노 아크릴레이트를 얻어낸다.<sup>[16],[17]</sup>

본 연구에서 고안한 세 모노머는 3가지로 불소화된 모노머(F), F와 동일한 불소 수를 갖지만 side group의 길이가 증가한 모노머(CF), 불소의 함량이 가장 많은 모노머(FF)로 명명한다. 모노머 F, CF와 FF는 각기 다른 방법으로 합성하였다. F와 CF는 열분해 방법으로 합성하였지만, FF의 경우, 열분해 방법으로 합성할 경우, 최종 단계에서 부생성물과 끓는점이 유사하여 분리가 어려우며 각 단계

에서 수득률이 낮은 이유로 디프로텍션방법으로 합성하였다. 또한 기존에 디프로텍션 과정에서 사용한 과량의 반응물이 FF와 유사한 온도에서 증류되어, 이를 대체할 수 있는 반응물과의 디프로텍션 조건을 최적화하여 합성하였다.<sup>[18],[19],[20]</sup>

## 2. 실험 방법

### 2.1 불소화 시아노 아크릴레이트의 합성

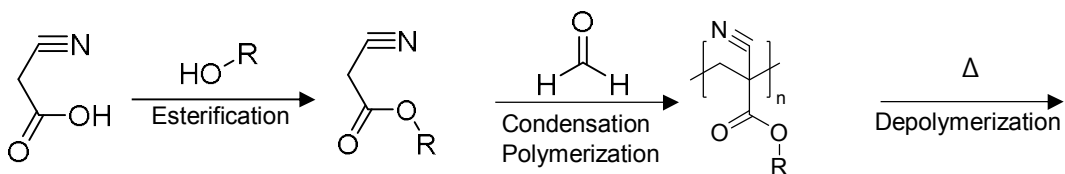
#### 2.1.1 모노머 F, CF의 합성

모노머 F, CF의 경우, 열분해 방법으로 합성한다. 시아노 아크릴산을 에스터화 반응을 통해 불소화 시키며, 이를 포름알데하이드와의 축합 중합으로 고분자를 중합한다. 중합된 고분자는 건조시킨 뒤, 고온에서 열분해시켜 시아노 아크릴레이트를 얻어낸다. (도식 1)

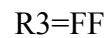
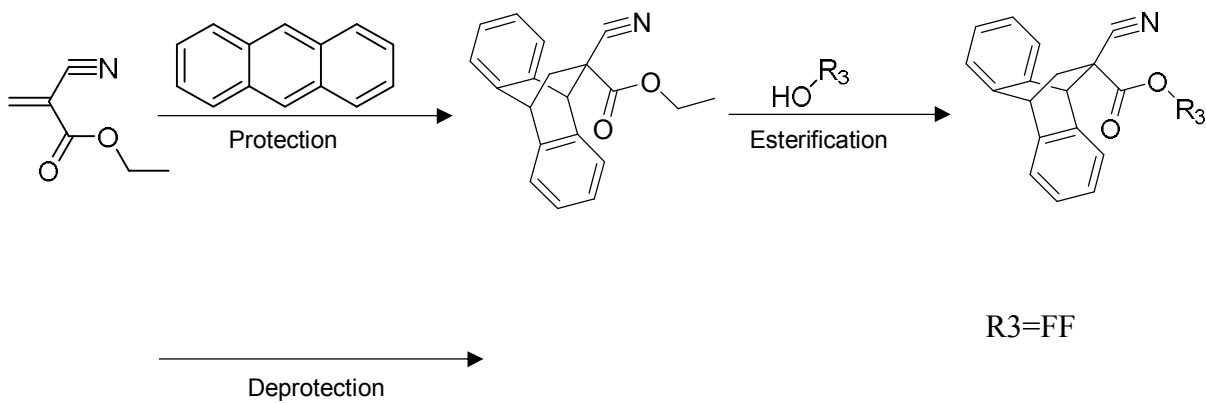
#### 2.1.2 모노머 FF의 합성

모노머 FF의 경우, 부생성물의 분해가 어려워 열분해 방법과

또 다른 시아노 아크릴레이트 합성 방법으로 디프로텍션 방법으로 합성을 진행하였다. 반응성이 높은 시아노 아크릴레이트의 이중 결합을 프로텍션 한 뒤, 열분해 방법과 동일한 에스터화를 이용하여 불소화한다. 이 후, 생성물을 건조시켜 디프로텍션을 진행하고 이중결합이 복원된 시아노 아크릴레이트를 얻어낸다. (도식 2)



도식 1. 열분해 방법을 통한 F, CF 모노머 합성



도식 2. 디프로텍션을 통한 FF 모노머 합성



## 2.4 *In vitro* 중합 속도 실험

각 모노머의 중합속도를 측정하기 위해, 3가지 시아노 아크릴레이트와 ethyl oleate의 부피 비율을 1:0, 1:1, 1:2, 1:3으로 총 20  $\mu$ l로 샘플을 제작한다. 백색 용지 상단에 슬라이드 글라스 (760 mm x 260 mm)를 위치시킨 뒤, porcine blood 50  $\mu$ l를 떨어뜨린다. (그림.1) 각 부피비의 샘플을 혈액 위에 떨어뜨리고, 혈액과 혼합된 시아노 아크릴레이트의 중합 속도를 측정한다. (그림.2) 해당 실험은 각 부피비의 샘플마다 3회 반복 진행한다. 중합 속도를 비교하기 위해, 모노머 혼합물이 혈액에 닿는 순간부터 완전히 중합되어 더 이상 변화가 없는 시기까지 시간을 측정하여 비교한다.



그림 2. *In vitro* 중합 속도 실험 구성

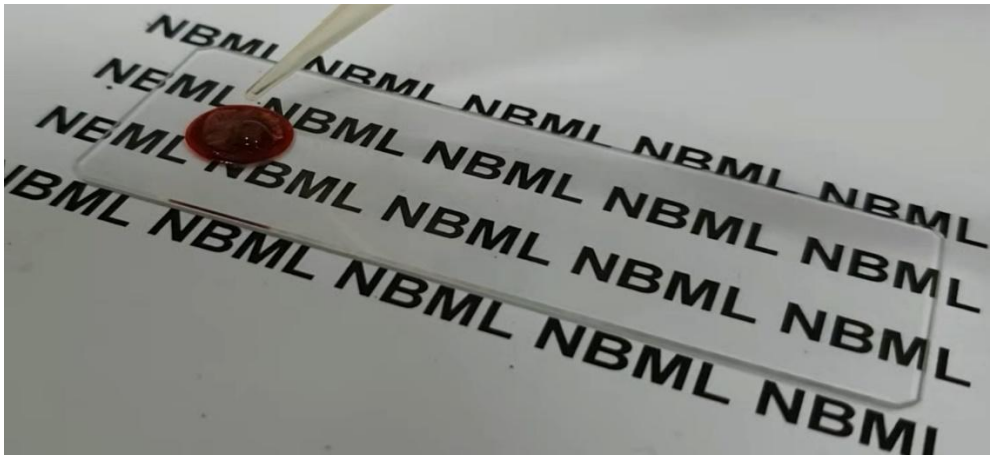


그림 3. *In vitro* 중합 속도 실험 과정

## 2.5 *In vitro* 접착력 실험

각 모노머의 카테터와의 접착성을 측정하기 위해, 실제 혈관 내에서의 카테터 접착성을 평가하기 적합한 방법으로 개선하였다. <sup>[11]</sup> Christopher R. Jacobs et al. 이 보고한 연구와 유사한 방법으로 실제 임상에 사용되는 카테터 (8 cm) 를 5 mL 용량의 튜브 (총 5 cm 길이, 0.5 mm x 4 cm + 0.3 mm x 1cm) 에 삽입한 형태를 *in vitro* model로 설정하였다. (그림.3) 이 후, 다음과 같이 인장 강도 실험 시편을 제작한다. 해당 실험도 2.4의 중합속도 실험과 동일하게 시아노 아크릴레이트와 oil의 비율을 0:1, 1:1, 1:2, 1:3으로 총 0.2 ml의 sample을 제작한다. 접착력 실험 튜브 내부에 혈액을 0.25 mL 주입해준 뒤, 카테터(8cm)를 통해 모노머 혼합물을 syringe로 주입한다. 중합이 진행되는 동안, 혈액과 모노머가 잘 섞일 수 있도록 카테터로 혈액과 mixture를 섞어주며, 카테터가 튜브 끝까지 담길 수 있도록 주의한다. 혼합이 완료된 후, 충분히 시간을 주어 중합이 완료되면 (그림.4) 인장 강도 실험을 진행한다.



그림 4. *In vitro* 접착력 실험 구성

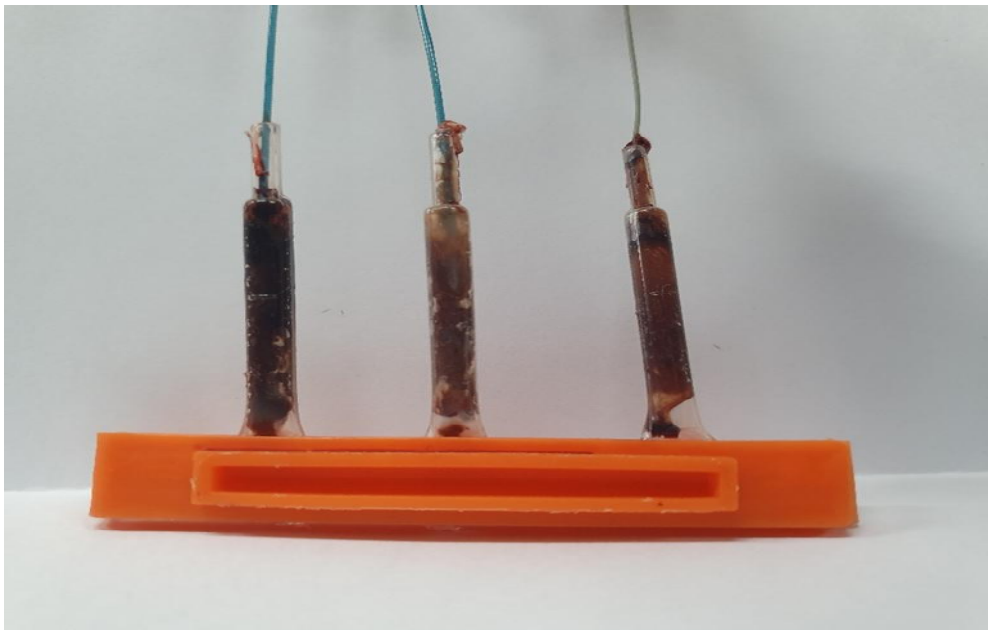


그림 5. *In vitro* 접착력 실험 과정

### 3. 실험 결과 및 고찰

#### 3.1 디프로텍션 조건 최적화

디프로텍션 방법으로 시아노 아크릴레이트를 합성하는 경우, 디프로텍션 반응에서 maleic anhydride를 가장 대표적이다. Maleic anhydride를 사용하여 deprotection을 24 h 동안 진행했을 경우 98 %의 conversion yield로 FF를 합성할 수 있지만, vacuum distillation을 통해 FF를 얻어내는 과정에서 끓는점이 유사한 잔존 maleic anhydride와 분리되지 않는 문제점이 있다. Maleic anhydride를 대체할 수 있는 reactant의 조건은 i) 디프로텍션 반응이 가능하도록 maleic anhydride와 유사한 수준의 electron withdrawing group이 포함되어야 하며, ii) maleic anhydride 보다 높은 끓는점을 가져야 한다. Maleic acid, Fumaronitrile 등 다양한 reactant 후보 중 fumaric acid가 가장 적합하다고 판단되어 이를 이용한 deprotection 반응 조건의 최적화를 진행하였다. (표.1) W.E.Bachmann and L.B.Scott<sup>[19]</sup>의 연구에서 anthracene과 다양한 dienophile 과 diels alder 반응을 진행했고, anthracene과의 반응에서 몰 비율과 반응 농도, 용매 종류에 따른 극성과 끓는점을 변경하며 조건을 최적화하였다. 연구 내용에 따르면, 반응 농도는 높을수록 수득률이 증가하였고, 몰 비율 또한

dienophile의 비율이 증가할수록 수득률이 증가했다. 물 비율이 증가함에 따른 수득률 증가는 반응물의 양을 늘림으로써 정반응을 촉진, 반응을 가속화시킨 것이다. 마지막으로 용매의 극성 또한 증가함에 따라 수득률은 증가하였다. Fumaric acid는 anthracene과의 반응성이 좋은 편은 아니나, 반응 시간을 24 h - 72 h까지 조정해본 결과 수득률은 28 %에서 98 %까지 증가하였다고 보고되어 있다. 이에 따라서 조건 최적화 과정에서 수정한 조건은 물 비율(FE: R<sub>2</sub>), 농도, 용매, 반응 시간이다. 4가지 변수를 표와 같이 변경해본 결과, 물 비율이 1:6인 경우와 농도가 200 mg/ml 인 경우에서 높아진 것을 확인할 수 있었다. 반대로, propionic acid 로 용매를 변경한 경우, 반응은 진행되지 않았다. 이를 통해, 물 비율과 농도를 모두 증가시킨 조건에서 conversion yield가 가장 높게 나올 것으로 예상되었고, 실제로 해당 농도에서 가장 높은 conversion yield를 확인할 수 있었다. 마지막으로 반응 시간의 경우, 반응 12 h 경과마다 NMR 분석을 통해, conversion yield를 계산하였고,, 60 h 도달 후에 70 % 이상의 conversion yield로 진행된 것을 확인하였다.

Reactant	Solvent	Mol ratio*	Rxn time	Concent.	Temp.	Conversion
Maleic anhydride	p-xylene	1:2	24 h	100 mg / ml	140°C	98%
Fumaric acid	p-xylene	1:2	60 h	100 mg / ml	140°C	34 %
	p-xylene	1:3	60 h	100 mg / ml	140°C	37%
	p-xylene	1:3	60 h	200 mg / ml	140°C	72%
	p-xylene	1:6	60 h	100 mg / ml	140°C	74%
	p-xylene	1:6	60 h	200 mg / ml	140°C	74%
	propionic acid	1:3	60 h	100 mg / ml	150°C	-

**표 1. 디프로텍션 조건 최적화**  
 (\*: 주 반응물: 반응물의 비)

### 3.2 불소화 모노머의 특성

열분해 방법으로 합성한 F 모노머와 CF 모노머는 NMR을 통해 순도를 확인하였으며 FF 모노머와 달리 열분해 방법으로 합성하는 과정에서 부생성물은 나오지 않는다. 또한 두 모노머 모두 투명한 액체이고 밀도는 각각 1.3~1.4, 1.2~1.3 g/mL 사이로 측정되었다.

디프로텍션 조건 최적화 후 해당 방법으로 합성한 FF 모노머는 고온에서 증류하여 회수하여도 fumaric acid가 함께 검출되지 않았고 이는 NMR로 확인하였다. 모노머FF 도 모노머 F, CF 와 같이 투명한 액체 상태이며, 밀도는 1.4~1.6 g/mL 사이의 값을 갖는다.

### 3.3 *In vitro* 중합 속도 실험

불소화 시아노 아크릴레이트의 불소 함량과 side group의 탄소 사슬 길이에 따른 중합 속도를 비교하고자, porcine blood와 접촉하여 고분자가 생성되는 시기까지의 시간을 측정하였다. 모노머는 F, CF, FF와 임상에 사용중인 Histoacryl<sup>®</sup>, n-butyl cyanoacrylate를 각각 ethyl oleate와 부피 비율 1:0, 1:1, 1:2, 1:3으로 혼합하여 각 3회 반복 진행하였다. 각 조성에서의 중합 시간 측정 및 평균값을 비교한 결과 (그림.5) ethyl oleate의 비율이 늘어날수록 중합 시간은 증가하였고



전반적인 중합속도는 FF가 가장 빠르게 측정되었다. Ethyl oleate의 비율이 늘어남에 따라 중합 시간이 증가하는 이유는, oil의 양이 늘어나는 만큼 모노머의 양은 줄어들고 분산되어 있기 때문에 수분과 다른 모노머와 접촉하는 횟수가 줄어들게 되기 때문이다. 또한 시안화 아크릴레이트의 side chain 분자량이 증가함에 따라 중합속도는 느려진다. H. Oowaki et. al의 연구에서 side chain이 n-butyl과 isostearyl group인 경우를 비교하였는데, n-butyl group을 포함하는 시안화 아크릴레이트를 중합하는 것에 비해 isostearyl group을 포함하는 시안화 아크릴레이트와 1:1로 혼합하였을 때 그 속도는 10배가량 늦춰졌다.<sup>[21]</sup> 이러한 결과에 따르면, 불소화로 인해 1.6배 이상 분자량이 증가한 시안화 아크릴레이트의 중합속도는 저하되어야 하지만, 더욱 많은 양이 불소화된 FF 모노머의 경우 오히려 향상된 중합속도를 보였다. 이 사실은 앞서 가정한 바와 같이 향상된 불소 함량에 의해 electron withdrawing effect가 강해지고 이로 인해 모노머의 반응성이 더욱 증가하기 때문이다. 이 효과는 모노머의 분자량 증가가 중합속도 저하에 미치는 영향보다 강한 것을 알 수 있다. 이에 비해 모노머 CF의 중합속도는 모든 모노머 중 가장 저하된 것을 확인할 수 있는데, 이러한 이유는 두 가지로 고려해볼 수 있다. 첫번째로, 불소화된 side group에 탄소가 들어가게 되면서

불소화의 inductive effect가 이중결합까지 미칠 수 있는 영향력이 감소했기 때문이다. 두번째는 앞서 발표되었던 연구 결과와 같이 증가한 side chain의 분자량은 시안화 아크릴레이트의 중합속도를 늦추기 때문이다. 따라서 CF 모노머의 경우, 중합속도를 향상시키기 위한 목적에는 부합하지 않는다. F 모노머의 경우, 전반적으로 Histoacryl<sup>®</sup>와 유사한 수준의 중합속도를 가진다. 이에 비해 모노머 FF는 F에 비해 중합 속도가 향상되고 Histoacryl<sup>®</sup>의 중합속도에 더욱 근접하였다. 가장 주목할 점은 FF 모노머를 oil과 혼합한 경우에서도 순수 F와 유사한 수준의 중합속도를 가질 수 있게 되었으며, 실제로 F1:0 mixture와 FF1:1 혼합물의 값이 유사하게 측정되었다. FF의 중합속도 증가 효과는 oil이 혼합되어도 2초대의 속도를 유지할 수 있도록 해주며, oil이 혼합된 Histoacryl<sup>®</sup>보다도 몇 배 이상 빠른 속도를 보인다. 또한 이러한 중합 속도의 차이는 중합이 진행되는 과정에서 blood의 표면 변화 양상에서도 차이를 보인다. 그림.7은 각 모노머의 중합속도 실험 후 혈액 방울의 모습이다. FF의 경우 표면이 부풀어 오르면서 밝은 색의 고분자 덩어리를 형성하였고 눈에 띄게 변화하였다. 이와 다르게 F 또는 CF의 경우, 중합된 표면이 부풀어오르거나, 거친 표면을 갖는 경우가 없다. Histoacryl의 중합 형상 또한 모노머 CF 또는 F에 비해 밝고 부풀

어 있는 고분자 덩어리가 관찰되었는데, 이 또한 모노머 FF와 같이 빠른 중합속도를 가지기 때문이다. 이러한 점들을 미루어 보았을 때, 모노머 FF는 기존에 사용되던 Histoacryl<sup>®</sup>과 유사한 수준의 중합 속도를 가지고, oil과 혼합시에 모노머 중 유일하게 2초 안팎의 중합속도를 유지할 수 있으므로 oil과 혼합하여 사용하는 경우에 응용 가능할 것으로 기대된다.

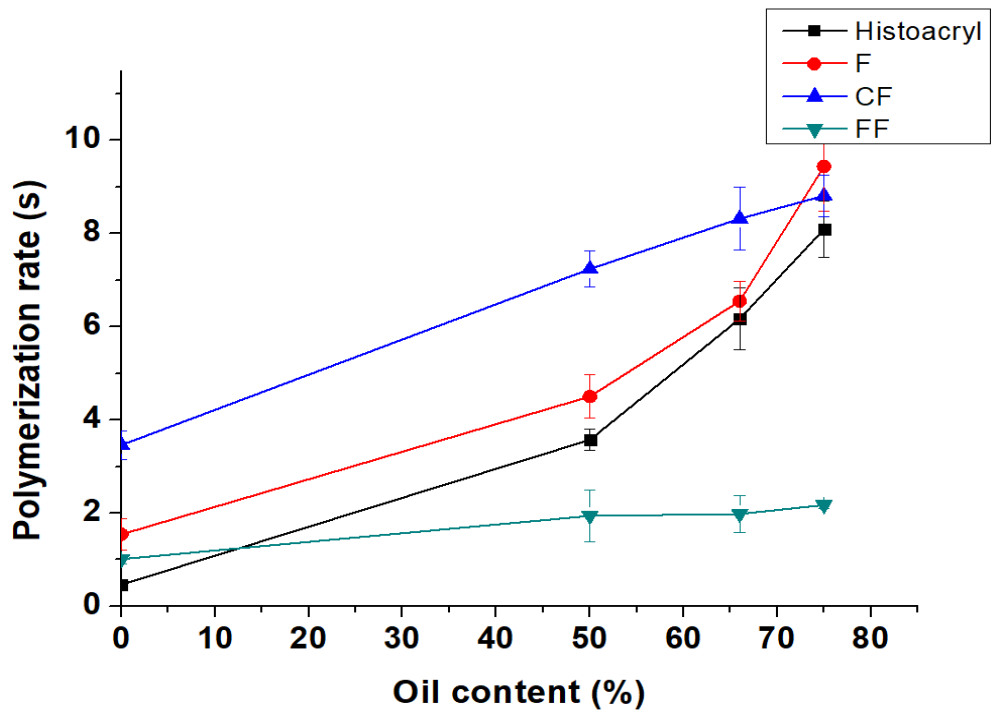


그림 6. *In vitro* 중합 속도 비교 그래프, 각 비율은 모노머: ethyl oleate 의 부피 비

	1:0	1:1	1:2	1:3
<b>F</b>	1.54 ± 0.34	4.50 ± 0.46	6.55 ± 0.42	9.44 ± 0.97
<b>CF</b>	3.46 ± 0.31	7.24 ± 0.38	8.32 ± 0.68	8.81 ± 0.44
<b>FF</b>	1.01 ± 0.10	1.94 ± 0.55	1.98 ± 0.40	2.17 ± 0.07
<b>Histoacryl®</b>	0.46 ± 0.06	3.57 ± 0.23	6.17 ± 0.66	8.09 ± 0.60

표 2. 모노머 종류 및 조성에 따른 중합 속도

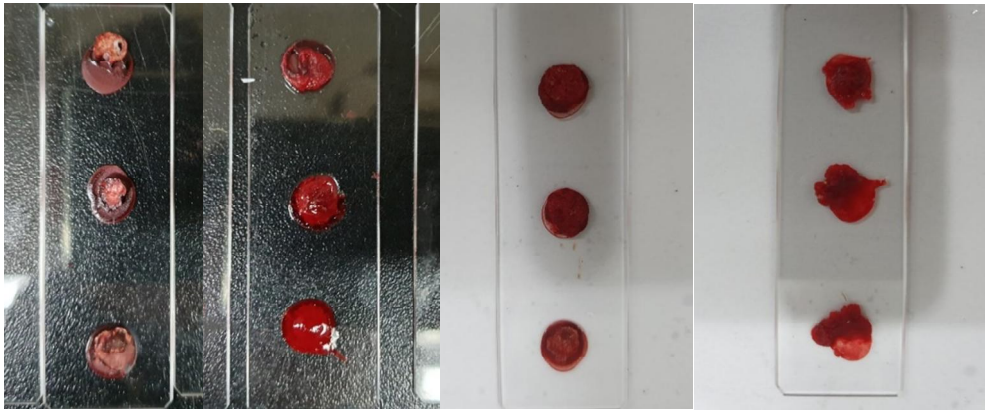


그림 7. *In vitro* 모노머 중합 후 형상  
( FF, F, CF, Histoacryl® 순서 )

### 3.4 *In vitro* 접착력 실험

시아노 아크릴레이트의 접착력 실험은 혈액 0.25 mL을 튜브에 채운 후, 카테터 삽입 후, 모노머와 oil의 혼합물을 1 mL syringe로 카테터에 주입해준다. 혼합물 주입 시, 혼합물이 혈액과 골고루 섞인 형태로 중합되어 충분한 접착성을 발휘할 수 있도록 한다. 완성된 샘플은 인장 실험을 진행하기 위해, 카테터 말단에 PET에 접착하여 시편을 제작한다. (그림.10) 완성된 시편의 extension 실험을 통해 카테터가 튜브 내 혈액과 분리되는 시점까지 걸린 Max. load를 측정하였고, 각 조성마다 3회 반복하였다.

Christopher R. Jacobs et al.의 실험에 의하면, oil의 비율이 증가함에 따라 접착력이 감소하는 경향을 보인다.<sup>[11]</sup> 실험결과 (그림.9) 모노머 CF의 경우, 다른 모노머들과 다르게 크게 감소 또는 증가하지 않는 경향을 보인다. 이에 대해서는 아직 밝혀진 바는 없으며 측정 회수를 증가시켜 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한 CF 모노머를 제외한 모노머들의 경우, oil의 첨가로 접착성이 동일한 수준으로 낮아지며 이는 앞서 언급한 연구 결과와 일치한다. 감소하는 폭은 모노머마다 다르지만, CF를 제외한 모노머의 경우 oil과 1:1로 혼합된 상태부터 1 N 차이 이내의 비슷한 최대 인장력을 보인다. Oil을 혼합하지 않은 순수 모노머 상태에서 접착력은

FF는 10.8 N, F는 7.40 N, Histoacryl®은 5.20 N 순서로 접착력이 낮아지는 것을 볼 수 있다. 앞서 진행한 중합 속도 실험을 참고해보자면 중합 속도가 빠를수록 접착력이 높게 측정되었으며, 이는 모노머를 카테터로 충분히 혼합해주었음에도 불구하고 빠른 중합 속도를 갖는 모노머의 경우 느린 중합속도를 갖는 모노머에 비해 혼합해줄 수 있는 시간이 짧기 때문에 카테터 주변에서 더욱 견고히 중합되었기 때문이라고 판단하였다. 이번 실험에서 가장 주목할 점은 oil과 1:1 로 혼합한 비율부터 접착성은 모든 모노머에서 급격히 감소하는데, 앞서 진행한 중합속도 실험에서 FF 모노머가 oil의 비율에 의해 중합 속도가 크게 변하지 않는다. 즉, FF 모노머의 많은 불소 함량은 기존에 알려진 분자량에 따른 중합 속도 감소 효과와 oil의 함량 증가 영향보다도 강하게 작용한다고 판단할 수 있다. 이러한 점을 생각하면 FF 모노머는 oil 및 아이오딘화 모노머와 함께 사용하여 접착성은 대폭 낮추며 기존의 중합 속도는 모노머로써 사용 가능할 것으로 기대된다.



그림 8. *In vitro* 접착력 측정 중 인장 과정

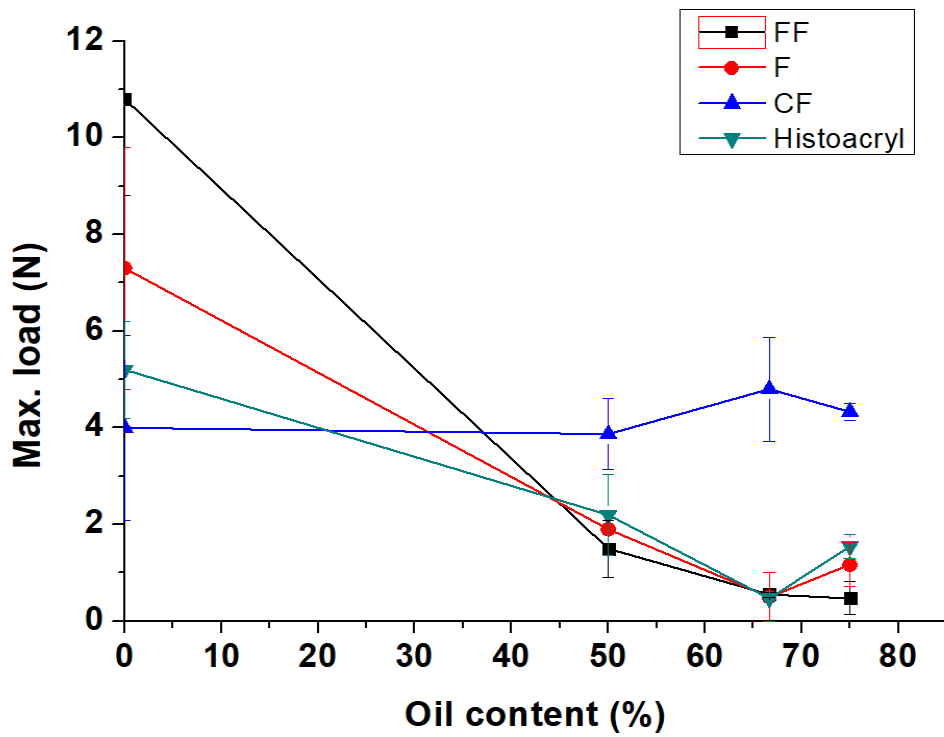


그림 9. *In vitro* oil 비율에 따른 모노머의 접착성



## 4. 결 론

현재 색전 치료에 사용되고 있는 다양한 종류의 색전 물질 중, 시아노 아크릴레이트는 자체적인 조영효과를 가지지 못하여 조영 효과를 갖는 파우더, oil의 첨가가 필수적이었다. 이를 개선하고자 선행 연구에서 시아노 아크릴레이트 자체적으로 조영 효과를 갖는 모노머를 개발하였다. 해당 연구에서 추가적으로 제기된 문제점은 높은 접착성과 이를 낮추기 위한 oil의 첨가 시 급격한 중합속도의 감소였다. 저하된 중합속도는 목표로 설정한 병변에서 중합되기 이전에 다른 곳으로 이동하여 부작용을 발생시킬 수 있는 위험이 있다.

이를 보완하고자 본 연구에서는, 불소의 inductive effect를 통한 반응성 향상과 anti-adhesion에 사용되는 불소화 고분자를 응용하여, 중합속도가 향상된 시아노 아크릴레이트를 디자인 및 합성하였다. 불소화 시아노 아크릴레이트는 불소의 함량, side group의 탄소 수를 달리하여 총 3가지 모노머를 합성하였다. 합성된 모노머는 가장 기본적인 불소 수와 탄소 수를 갖는 F와 동일 불소 수를 갖지만 탄소 수가 증가한 CF 모노머, 불소 함량이 가장 높은 FF 모노머로 3가지 모노머 모두 순수한 모노머 상태와 oil과 혼합물 상태에서의

중합속도와 접착력을 측정하는 실험을 진행하였다. 또한 기존에 임상에 사용되고 있는 Histoacryl<sup>®</sup>과 비교하여 기존 모노머의 대체 가능성을 살펴보았다.

중합 속도를 측정 및 비교하기 위하여 porcine blood에 순수 모노머 및 모노머와 oil의 혼합물을 떨어뜨려 고분자가 형성되는 것을 육안으로 관찰 및 시간을 측정하였다. 비교 결과, 3가지 Histoacryl<sup>®</sup>, FF, F, CF의 순서로 중합속도가 빠르게 측정되었다. Histoacryl<sup>®</sup>과 FF 모노머의 경우, 0.5 s 정도의 매우 근소한 차이를 보인다. 이 실험에서 주목할 점은, oil의 첨가에 따라 Histoacryl<sup>®</sup>, F, CF 모노머 모두 중합속도가 8-9 s까지 증가함을 볼 수 있는데 FF 모노머의 경우에서만 oil 비율 증가에도 2 s 안팎의 중합속도를 유지한다. 이러한 사실은 실험에 앞서 가정한 불소 함량의 증가로 inductive effect의 강화 및 높은 모노머의 반응성으로 인한 결과라고 할 수 있다. 또한 이러한 특성을 이용하여, 기존에 개발된 조영효과를 갖는 모노머와 oil과 함께 혼합하여 사용 시 기존 조성에 비해 빨라진 중합속도를 확보할 수 있을 것으로 기대된다.

다음으로, 접착력 실험의 경우 중합속도와 동일하게 모노머와 oil의 조성을 달리하여 인장 실험을 통해 접착력을 측정하였다. 측

정 결과 순수 모노머의 상태에서 중합속도가 빠른 순서대로 접착성이 높은 경향을 보였고, oil을 혼합해줌과 동시에 F, FF 모노머와 Histoacryl<sup>®</sup>은 동일한 수준의 접착력을 가졌다. 예외적으로, CF 모노머의 경우, oil의 첨가에 따른 접착력 변화가 보이지 않았고 이는 추가적인 연구가 진행될 필요가 있다. 접착력 실험을 통해 FF 모노머와 oil 혼합 시 Histoacryl<sup>®</sup>과 oil을 혼합한 것과 동일한 수준까지 접착력을 낮출 수 있음을 확인하였고, 중합 속도 실험에서 확인한 바와 같이 oil 혼합물에서도 빠른 중합속도를 가진다.

결과적으로, 불소 함량 증가에 따른 중합속도 향상을 확인하였고, FF 모노머의 경우 순수 모노머인 상태에서의 접착성은 높은 수준이지만, oil 혼합 시 급격히 감소한 접착력과 강한 inductive effect로 인해 향상된 중합속도를 유지할 수 있다. 이러한 점으로 미루어 보아, 기존의 시아노 아크릴레이트와 함께 혼합하여 사용이 가능하며 더욱 안전한 색전 치료에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

## 5. 참고 문헌

- [1] Hamidreza Ghandehari, *et al*, *Journal of Controlled Release* , **2016**, 240, 414-433.
- [2] F.Brassel and D.Meila, *Clin Neuroradiol*, **2015**,25 , 333-339.
- [3] R.H.M. Dawbarn, *et al*. *J.Am.Med.Assoc*, 1904, 43, 792-795.
- [4] James V. Quinn Tissue Adhesives in Clinical Medicine, **2005**, PMPH-USA, p18.
- [5] Robert J.Rosen, *et al*, *Seminaars in Interventional Ridiology*, **2004**, 21, 1
- [6] W.Gruber, *et al*, *Russian Chemical Reviews*, **1997**, 66, 953-962.
- [7] A.-V.Salac, *et al*, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **2017**, 69, 307-317.
- [8] Ha-Hun Song *et al*, *J.Vasc Interv Radiol*, **2010**, 21, 1508-1511.
- [9] J.W.Kish *et al*, *J.Vasc Interv Radiol*, **2004**, 15, 689-695.
- [10] Shoki Takahsahi *et al*, *J.Vasc Interv Radiol*, **2012**, 23, 1215-1221.
- [11] Christopher R. Jacobs *et al*, *JVIR*, **1999**, 10, 165-168.
- [12] Christopher K. Ober, *Langmuir*, **2006**, 22, 5075.5086.
- [13] D.M.Brewis *et al*, *J.Adhesion*. **1993**, 41, 113-128.
- [14] Han Zuihof, *et al*, *Langmuir*, **2014**, 30, 12532-12540.
- [15] Lipik VT, *et al*, *Mod Chem Appl*., 2017, 5
- [16] A.Gadkari, *et al*, *Journal of Macromolecular Science:Part A-Chemistry*,

1991, 28,209-224

- [17] Sambasivarao Kotha, *et al*, *RCS Advanced*, **2013**, 3,7642
- [18] Stig Allenmark, *et al*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 1317-1322.
- [19] İrfan Çapan and Süleyman Servi, *Synthetic Communications*, **2018**, 48, 1164-1171.
- [20] W.E.Bachmann and L.B.Scott, *J.Am.Che.Soc*, **1948**, 70, 1458-1461.
- [21] H.Oowaki *et al*, *Biomaterials*, **2000**, 21, 1039-1046.

