

생체용 접착제의 연구동향(II)

이지은*¹ · 이선미*¹ · 유종선*² · 하창식*¹ · 조원제*¹

Trend of Bioadhesives (II)

Ji-Eun Lee *¹, Sun-Mi Lee *¹, Jong-Sun You *², Chang-Sik Ha *¹, and Won-Jei Cho *¹

1. 시아노아크릴레이트

1.1 역 사

시아노아크릴레이트(CAs)는 1949년에 처음으로 합성되었으나^[1] 외과접착제로서 생각되어지는 접착성은 몇 년 후에야 발 견되었다.^[2] 메틸-2-시아노아크릴레이트(Eastman 910)는 의학적으로 사용된 첫 번째 시스템이다. 젖음성과 histotoxicity를 가지는 문제점을 개선하기 위해 에틸-2-시아노아크릴레이트, 이소부틸-2-시아노아크릴레이트, 부틸-2-시아노아크릴레이트와 같은 긴 사슬을 가지는 단일중합체가 개발되었다. 이같은 긴 사슬을 가지는 치환체(이소부틸과 부틸)는 독성은 적고 접착 강도가 높다.^[3] 1970년대에 개발된 이소부틸-2-시아노아크릴레이트도 histotoxicity가 보고되었다. 그 후에 헥사아크릴이 대체되었으나 이 또한 연질 조직의 피하에 위치했을 때 많은 histotoxicity가 나타남이 최근에 보고된 바 있다.^[4,7]

메틸-2-시아노아크릴레이트로 인해 histotoxicity는 발암성과 캐나다와 유럽의 임상비가 10년 이상이나 사용해 왔음에도 불구하고, 미국에서 FDA 승인을 받지 못하고 있다. 그러나 최근에 미국의 회사(트리-포인트 메디칼)는 임상으로부터 n-부틸-시아노아크릴레이트 화합물 중의 승인을 받기 위해 노력하고 있다. 새로운

물질들은 이전 것들보다 더 순도가 높고, histotoxicity가 낮다고 주장된다. 네 개의 다른 물질(헥사아크릴, 에브아크릴, 옥실던트, TPS)들은 다른 외용법, 즉 조직 접합력, 치주 외용제를 위한 조직 방수제, 약 운반 시스템을 가지고 있다. 어떤 물질들은 임상비의 시도에 달려 있다. 그러나 거기엔 약간의 임상학적인 합병증이 보고되어져 있다.

1.2 화 학

CAs는 얼마간의 유연한 결합을 가지면서도 강하고, 수분상태에서의 중합, 조직 젖음성, 쉬운 응용성을 가지고 있어 조직 접합제로서 유용하게 만드는 여러 가지의 이점을 가지고 있다. 다른 종류의 CAs는 단량체 안에서의 알킬기의 변화에 의해 제조되어진다. 결과가 점점 커짐에 따라 강도와 장력이 증가하고 반면에 유연성은 감소한다. 덧붙여서 분해 비율은 또한 감소한다(표 1).

CAs는 촉매의 첨가, 용매의 제거, 열, 압력이 없이 실온에서 중합이 일어나는 독특한 이점을 가지고 있다.^[8-11] 고분자는 알킬시아노아크릴레이트와 함께 포름알데히드의 반응에 의해 만들어지고 니트리트(CN)와 알콕시카르보닐(CO₂R)기를 가진 구조이다. 에틸렌 주사슬의 전기음성도를 증가시키는 이런 치환기는

• 2000년 12월 10일 접수(received on December 10, 2000)

*¹ 부산대학교 고분자공학과(Department of Polymer Science and Engineering, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea).

*² 한국신발과학연구소(Korea Institute of Footwear & Leather Technology, Pusan).

표 1. 시아노아크릴레이트의 구조와 성질

| 시아노아크릴레이트 | | [-CH ₂ -C(CN)-COOR] _n | | |
|-----------|------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|
| 일반적인 이름 | 상 표 명 | 관 능 기(R) | 분해속도, pH=7(hour ⁻¹) | 방출되는 포름알데히드의 양, pH=7 in mg/M 고분자 |
| 메틸-2- | Eastman910 | -CH ₃ | 3 × 10 ⁻³ | 797 |
| 에틸-2- | Krazy Glue | -CH ₂ -CH ₃ | 2 × 10 ⁻⁴ | 66 |
| 프로필-2- | | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ | 1 × 10 ⁻⁵ | 47 |
| n-부틸-2- | Histoacryl | -C(CH ₃) ₂ -CH ₃ | | |
| 이소-부틸-2- | Bucrylate | -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂ | | |
| n-헥틸 | | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ | | |
| 플루오로알킬 | NBR 4197R | -CH(CF ₃)CH ₃ | | |

한 개의 탄소를 양성으로 만들고 다른 것은 음성으로 만든다. 이것은 음이온 중합 과정이 재빨리 일어나게 하는 조직액으로부터의 물과 같은 약 염기를 형성한다. 중합 속도는 반대로 단량체의 양에 비례한다. 조직의 접합성은 대부분 강한 2차 결합을 가지지만 기계적 연동이 가능하다.

고분자는 생체 조건 안에서의 식세포 작용이 없지만 가수분해로 인한 사슬의 해리, 포름알데히드의 에스테르 가수분해로, 이산화탄소와 물, 그리고 알킬-시아노아세테이트 등으로 분해된다. 이 물질들은 피부 속으로 흡수되고 마침내 배설된다.^[12] 이 물질들의 방출 속도는 분해 속도에 의존하여 더 많은 동족체를 가짐으로써 낮아진다.

가지화 중에 분해 속도는 증가하게 되고 이 물질은 n-부틸시아노아크릴레이트보다 이소부틸 안에서 더 빠르게 방출한다.

1.3 성질

CAs의 성질 중 점도는 폴리메타아크릴레이트, 폴리아크릴레이트, 폴리비닐아세테이트, 폴리액틱엑시드 또는 셀룰로스, 유기 에스테르와 같은 다른 고분자의 첨가에 의해 증가될 수 있다. 덧붙여서 열, 자외선, X선, 전자광선 또는 감마선에 의한 에너지 부가에 의해서도 증가되어 왔다. 게다가 충격 강도의 증가를 위해 지방성 모노카르복실릭엑시드, 디알킬에스테르, 트리알킬포스페이트와 같은 다양한 가소제가 첨가되어져 왔다. 이같은 향상된 경향은 오직 비임상학적 응용으로만 사용되어 왔다.^[13] 임상적 응용에서, 파란색

의 FDA 승인 염료(0.1% 1-하이드록시-4-[p-톨루이디온]-안트라치온)의 첨가로 선명성과 정확한 접착제의 두께 조절이 가능하였다. 히스토아크릴에서는 각각의 앰플은 0.3gm(0.5평방센치미터, cc)의 용액을 함유하고 있다. 재사용을 하면서 플라스틱 팁을 자를 수가 있고 #25 또는 #27 바늘로 교체할 수도 있다. 각각 새로운 바늘이 사용되어지고 접착제는 사용과 함께 냉각되어진다. 덧붙여서 환자의 혈액이나 체액의 유동성을 유지하기 위해서 사용 전에 장갑을 바꾸어줘야 한다.

최고의 결과를 위해서는 조직은 가능한 건조되어야 한다. 또한 히스토아크릴은 얇은 층으로 용접되어야 한다. 게다가 비록 접착된 결합이 대부분 인접하고 좋은 장력을 가지고 있더라도 일반적으로 적당한 깊이의 피부 봉합장소를 요구한다. 또한 아교를 많이 쓰면 열적 손실 보호를 피한다. 결과적으로 히스토아크릴에 의해 피부가 7일 이내에 얇은 조각으로 벗겨지고 과량의 아교는 핀셋으로 제거할 수 있다.

1.4 조직 응답

histocicity는 조직접착과 같은 분야에 있어서 주요한 관심사이다. 메틸시아노아크릴레이트는 심각한 조직 탈저, 조직 젖음성의 결핍, 궤에서의 육종의 형성 때문에 적합하지 않다고 판명되었다. 덧붙여서 접착 부분에서는 약 4°C의 온도 증가가 있다.^[14,16]

에틸-2-시아노아크릴레이트는 조직 탈저, 이식 방출을 가진 예리한 염증반응을 유발시키고 분해가 완전히 될 때까지 외부-몸체의 거대한 세포반응이 발생

한다(전형적으로 6-7개월 정도). 독성은 분해 생성물의 방출과 연관되어진다. 방출이 느려질 때 그것은 더 쉽게 조절되고 독성이 작아진다. 그러므로 농도는 더 높은 동질성을 나타낸다.

이소부틸시아노아크릴레이트는 비록 그들이 처음엔 좋은 결과를 가진다 하더라도 결과적으로는 어떤 문제를 나타낸다. 1970년대에 중이(中耳)의 적용에서 국소적인 스테로이드의 첨가에도 불구하고 염증반응과 뼈가 손상된다는 결과가 보고되었다. 덧붙여서 두 개골 동정맥의 기형을 위해 사용되었을 때에는 벽 위의 혈관 탈저, 조직과 외부-몸체의 거대한 세포의 탈저가 보고되어져 있다. 비록 플로로알킬-2-시아노아크릴레이트는 이소부틸시아노아크릴레이트나 에틸-2-시아노아크릴레이트보다 중이 안에서 더 작은 독성을 보여 주나 주목할 만한 정도로 사용되어지지는 않았다.

또한 n-부틸 시아노아크릴레이트는 초기에 몇 주 안에 사라지고 마는 약한 염증 반응을 보이는 좋은 결과를 나타내었다. 분해 후는(약 1년) 오직 섬유 조직만이 남아 있다. 부분적 온도 상승은 오직 약 1.5°C이다. 비발암성이 보고되어졌기에, 늦은 분해와 조직의 도출을 개선하는 것이 관심사였다. 그러나 1980년대에는 특별히 혈관 형성이 많은 부드러운 조직이 피하에 위치했을 때의 histocryl의 문제가 보고되었다.

많은 혈관과 임파액의 공급의 증가는 이식 부위에서의 염증성 세포의 증가를 가져오고 이것은 분해 속도의 증가를 가져오는 것으로 나타났다.^[7]

일반적으로 부틸-시아노아크릴레이트는 용이한 응용성, 신뢰도와 좋은 결합 세기의 장점 때문에 조직 접착제로서의 조건을 보여 준다. 그들은 더 싸고 더 빠른 응용성을 가지는 봉합사보다 더 좋은 기계적 부착과

세기와 응력 분포 둘 다를 보여 준다(표 2). 그러나 그것은 혈관이 잘 발달된 조직에 적용될 때만 관심을 끈다. 덧붙여서 혈관이 많은 조직은 재료를 통해 성장할 수 없다. 그래서 그것이 다공성이나 오직 용접 부위에서 사용되지 않는다면 실제의 재생 치료법을 방해할 것이다. 이것은 비록 시아노아크릴레이트가 더 높은 초기 결합 세기를 가지고 있다고 할지라도 14일 동안의 봉합사의 경우와 비교했을 때 절단 세기에서의 환원을 야기시킨다(표 2).

2. 젤라틴-레조시놀 포름알데히드

젤라틴, 레조시놀 및 포름알데히드(GRF) 시스템은 재빨리 정렬시키고 그것의 성질을 생체 내수 중 환경 안에서와 같이 유지시킨 조직 접착제로서 국립심장연구소와 바텔레 기억연구소에서 발전되었다. 목적은 적어도 초기에 끈적거림이 커서 다루기 쉬운 성질을 가진 접착제로 서로 붙인 조직만큼 강한 재료를 발전시키는 것이다.

젤라틴은 몸에서 가장 일반적인 구조의 단백질인 콜라겐의 변성으로 선택되어진다. 여기에 포름알데히드가 부가되어서 응집 세기가 증가하고 용해성이 감소한다. 비록 결합 세기가 높다 하더라도 용해 속도가 여전히 너무 빠르다. 그래서 레조시놀이 부가되어서 포름알데히드와 반응하여 시스템의 안정성을 더 증가시킬 뿐 아니라 전체의 점도도 감소한다. 젤라틴 용액의 점도 감소에 의해 젤라틴의 농도는 손쉬운 작용 없이 증가할 수 있다. 초기에는 포름알데히드는 젤라틴-레조시놀 부가에 앞서 조직에 직접 적용된다. 결과적으로 독성은 GRF 용액을 만들 때의 포름알데히드의

표 2. 기계적 성질

| 조직 접착제 | UTS (Mpa) | 전단 응력 (Mpa) | Molulus (Mpa) | Incisional strength(kPa) | | | 피부이식접착력(kPa) | |
|-------------|-----------|-------------|---------------|--------------------------|------|-------|--------------|----|
| | | | | 치리 전 | 4일 후 | 14일 후 | 인장 | 전단 |
| 매틸-2-CA | 28-55 | 16-21 | 210-340 | 16 | 9 | 32 | 20 | 52 |
| 프로필-2-CA | | | | 30 | 13 | 30 | | |
| 이소부틸-2-CA | | | | 32 | 19 | 22 | | |
| 헵틸-2-CA | 65 | | | 62 | | | | |
| GRF | | | | | | | | |
| FM-Tissucol | 0.1 | | 0.15 | | | | | |
| 봉합사 | | | | 8 | 16 | 53 | | |

혼합에 의존한다.¹¹⁸⁾

40:1의 비율의 젤라틴-레조시놀과 포름알데히드 (37% 용액), 3:1의 비율의 젤라틴-레조시놀의 혼합물은 가장 좋은 전체 성질을 가진다. 체온과 체내 pH에서의 설정 시간은 약 30초이다. pH가 낮아짐에 따라 GRF 용액의 저장성이 증가한다. 그러므로 낮은 pH의 상처에서는 활성화를 위해서는 무시 염기가 필요한 경우가 있다.

비록 생체 내 연구에서 독성이 거의 없다 하더라도 GRF 시스템에서의 독성은 포름알데히드의 존재 때문에 발생되어질 수 있다. 그러나 대조적으로 CAs에서는 연골 같은 혈관 형성이 적은 조직에서 독성이 증가한다. 연구자들은 포름알데히드의 더 빠른 제거는 혈관의 증가를 가져오고 그 결과 독성이 감소된다는 것을 제안했다. 그러나 포름알데히드의 농도를 줄이게 되면 강도가 감소한다.^{119,21)}

생성물은 현재 FDA 승인을 받지 못했으므로 미국에서는 임상학적인 사용이 적다.

3. 혼합 접착 단백질

습기가 있는 환경에서의 조직 접착의 성질을 원하는 치료 때문에 연구자들은 해양 유기체에 의해 제조된 것을 살펴왔다. 혼합과 따개비와 같은 해양 유기체들은 세계 곳곳의 간조와 만조 사이의 거친 지역 안의 물 아래 표면에 접착하기 위해 접착제를 제조한다. 푸른색의 혼합인 *Mytilus edulis*는 콜라겐 실과 같은 다른 단백질을 가진 중간 접착제인 byssus라고 불리는 구조 안에서 폴리페놀릭 단백질(MAP; 혼합 접착 단백질)을 합성한다.^{122),23)}

Byssal 접착제는 높은 가교도를 가지므로 분석이 어렵다. 물론 byssus 안에서 생성되고 저장된 비가교 접착 단백질의 성질은 규명되어진다. 그것은 프롤린, 세린, 티레오닌, 리신, 티로신 그리고 알라닌 안에 풍부하게 들어 있는 130-kD 단백질이다. 단백질은 하이드록시기를 함유하고 있는 아미노 엑시드 잔유물이 60-70%가 되는 하이드록시가 풍부한 물질이다. 높은 퍼센트의 프롤린 잔유물은 3-과 4-하이드록시프롤린으로 전환되어지고 티로신 잔유물의 절반 이상은 3,4-디하이드록시페닐알라닌(DOPA)으로 수화된다. Ala-

Lys-Pro/Hyp-Ser-Tyr/DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Lys의 10개 단백질 순서는 혼합 접착 단백질(MAP) 안에서 80번이나 반복된다는 것이 발견되었고 그러므로 그것은 접착제 순서의 열쇠로 생각하게 되었다. 이온 결합으로 생성된 리신과 금속 결합에 의해 생성된 DOPA를 가지고 있는 아미노 잔유물의 대부분은 수소 결합을 형성한다.¹²⁴⁾

MAP의 경우 연구에 필요한 충분한 양이 제공됨에 따라 단백질이 제조한 미생물에 의한 시스템은 Genex에 의해 발전되어졌다. 19개의 10단백질과 1개의 6단백질을 포함한 접착 단백질의 24-kD 카르복실 말단 지역이 기호화되어 복제가 된다. 접착 단백질은 DOPA 잔유물을 함유하지 않은 이스트 안에서 제조된다. 그러므로 세포 내 수화는 박테리아티로시나제를 사용해 왔다. 수화는 1시간 안에 일어난다. MAP의 안정성은 동결 건조되어 -20°C에서 보관됨에 의해 유지된다.

DOPA 잔유물은 일반적이지 않음에도 불구하고 어떤 독특함도 없고 다른 중에서도 찾을 수 있다.

MAP의 접착 성질은 단백질 접착의 양의 측정에 의해서 수용액상의 환경에서 측정되어진다. 단백질은 수분이 있는 환경에서 달라붙는 것이 발견되었다. 접착력은 티로신의 수화에 의해 강화된다. 접착된 단백질의 양은 직접적으로 초기 단백질 농도에 비례한다. 단백질은 0.9% NaCl, 0.5% SDS, 트리톤 X-100, 1% 아세트산, 0.1N NaOH 그리고 초음파처리에 의한 제거에 대한 저항성이 있다.

결합 강도(cohesive strength)는 분자간 가교와 쿨롱 잔유물의 형성에 의존하는 반면 가교젤 형성 시간은 단백질의 농도에 의존한다. 13mg/ml에서의 형성 시간은 2~3분이고 11mg/ml에서는 18~20분이고 8mg/ml에서는 젤이 생성되지 않는다. 더 높은 농도의 시스템에서는 대부분 가교 밀도도 증가하기 때문에 또한 결합 세기의 증가를 보여 준다.

MAP는 가용과 불용 콜라겐 둘 다에서 밀접한 관계를 나타낸다. 습기 있는 콜라겐 기질을 사용한 세포 내 연구에서 MAP 구성체는 피브린 접착제보다 더 큰 결합 강도를 보여 준다. 생체 내 연구에서 MAP는 1분 내에 충분한 강도와 여러 시간 이상 강도의 증가를 보여준다. 비록 독성이 적다고 대부분 보고되고 있지만 시각상 삼입의 경우 염증성이 나타난다는 보고도 있다.^{125),126)}

4. 다른 접착제

다른 외과적 조직 접착제도 많이 시험되어 왔다.

이소시아네이트는 가장 성공적인 배합물인 말단에 이소시아네이트가 붙은 폴리에스테르와 함께 사용되어 왔다. 피리딘과 함께 혼합되었을 때 그것은 조직에 신속하게 결합한다. 그러나 수분상태에서는 접착 세기가 대단히 약하므로 그것의 유용성은 제한된다. 또한 천연 고무/이소프렌 복합체와 같은 고무 격자가 사용되어진다. 비록 좋은 결합 세기(400g/cm²)에 도달했다 할지라도 생체 내 형성에 요구되는 시간은 길다. 덧붙여서 이같은 시스템의 비분해성은 그들의 유용성을 제한한다. 폴리아크릴레이트는 조직 안에 존재하는 액시드클로라이드기와 강력한 반응을 나타내기 때문에 가능성이 있다. 폴리아크릴클로라이드는 잘 결합하지 않는 반면에 폴리아크릴아마이드와 glyoxal기는 신속하게 결합하나 세기가 제한적이다.

무수 말레인산과 메틸비닐에테르의 공중합체와 같은 무수물은 폴리올, 다반응성의 아민류 그리고 칼슘염과 가교할 수 있다. 그러나 이같은 물질들은 낮은 접착 강도를 가진다. 적은 양의 염기하에서 중합된 타타릭엑시드의 디카르복시엔하이드라이드는 조직에서 잘 결합하지 않는다.

에폭시 수지는 아민, 알코올 그리고 카르복실산에 대한 에폭사이드기의 반응성 때문에 시험되어져 왔다. 우레아, 페놀, 멜라민, 카세인 그리고 글루니딘의 포름알데히드 축합 반응물 또한 연구되어져 왔다. 또한 이같은 시스템은 둘 다 결합 형성이 낮은 속도를 가진다.

자유-라디칼 축매에 의해 가교된 아크릴화된 젤라틴과 아크릴화된 폴리비닐아민과 같은 비닐이 함유된 고분자는 형성이 느리다. 가교된 비닐 알코올, 폴리비닐아민, 폴리비닐피로리돈, 폴리에틸렌이민, 나일론계 그리고 포스포닐-클로라이드가 말단에 붙은 폴리올과 같은 다른 시스템도 또한 시험되어왔지만 거의 가능성이 없는 것으로 나타났다.

또 다른 재료인 생분해성 프롤라민, 단백질용 기질로 한 점성의 젤도 시험되어져 왔다. 그것은 물 존재하에 중합된 아미노산 알코올이다. 유럽에서 임상적으로 사용되어져 왔으나 미국에서의 승인은 아직 받지 못했다.^[27]

5. 결론

현재로는 이상적인 조직 접착제는 없다. 이것에서 더 복잡하게 된다면, 각각의 적용(지혈제, 밀폐제, 의약 수송계, 또는 조직 골격)은 다른 필요성을 가지게 된다. 조직 접착제의 주요한 성질은 생체접합성과 FDA에 승인될 수 있는 활성뿐만 아니라 접착력이다. 비록 FM과 CA계가 일반적으로 치료 목적으로 사용되고 있어도, 현재 본 총설에서 서술되어진 어떠한 계에서도 일반적으로 FDA에 승인되어진 것이 없다. 그동안, 자가이식한 DM은 단지 치료용 생체 접착제로 사용된다.

생체적합성은 CA와 GRF와 동시에 관여한다. 이것 둘 다 기본적으로 formaldehyde와 다른 독성 물질의 의약 수송에 사용된다. 또한 CAs는 혈관이 잘 형성되어진 피부 조직에 피하조직에 붙여질 때 부작용이 증가된다.

이식되어 퇴화되거나 재생이 일어날 때, 재생력 치료에 목적을 두고 생체적합성이 최적으로 디자인되어야 한다. 피브린(Fibrine)은 고유의 치료 성질과 물질의 구멍을 만들거나 성장 요소를 더하여서 생물학적 활성을 증가할 수 있다.

GRE와 CA계는 가장 큰 초기 인장강도를 가진다(표 2). 또한, 이러한 계를 사용할 때에는 인장강도는 접착력보다 더 중요성을 가진다. 각각의 적용에 대한 기계적인 성질은 최소한으로 필요하나 단지 적당한 기계적 성질만 있으면 된다.

비록 FM은 가장 많은 적용에 최상의 선택으로 나타나지만 각각의 적용에는 다른 필요성과 그리고 적당한 조직 접착력이 있도록 디자인되어야 한다. 가장 중요한 부분은 인장강도와 치료성이지만 사용의 용이성과 사용시 특징 그리고 불편함 등과 같은 다른 요소들도 중요하다. 현재는 미국에서 가장 중요한 관심은 FDA 승인이다. FDA 승인이 없다면 외과적인 요소로 제한되어지고 단지 FM 이식만이 선택으로 남아 있다. 유럽에서는 여러 상업적인 상품들은 국소적 혈액 저장고들에서부터 사용되어지고 여러 회사들이 인간용 고 단백질의 생산을 하고 있다. 이러한 그룹으로부터의 FM의 생산은 대량의 생산과 적당한 조건으로부터 가장 적당한 방법으로 양의 조절과 재생산성이 가능하다.

미국에서 FM이 보다 더 나은 수용성을 가지고 더 넓은 적용력을 가진다고 보여질 때 여전히 더 진전이 필요하다. 먼저 상업적인 이용과 적당한 가격의 제품의 생산이 필요하다. 많은 양의 피브리노겐(fibrinogen)과 factor XIII의 가장 적합한 근원은 pooled plasma이다. 이러한 것들은 효과적인 바이러스 비활성계의 준비에 필요할 것이다. 상업적인 인간의 비혈액천화성 요소들의 생산에 사용되는 용매 세정 방법은 바이러스 비활성계에 대해 가장 전망이 밝다. 매우 저온 살균의 과정은 효과적인 뿐만 아니라 응고 단백질의 변성을 가져온다. 현재 환자의 자가이식의 플라즈마를 이용한 FM의 제조는 비록 바이러스 전달과 관계해서 미연에 방지되진 않지만, 실험실에서 집약적으로 이루어져 있고 물질의 성질들은 매우 다양하다. 피브린 봉합을 얻는 방법들은 혈액 창고(혈액천화성 요소들로부터 얻어진 저온형 침강 물질)에 의한 단일 공급 방법으로 이루어져 있고 가장 일반적이다. 하지만, 혈관 중심에서 일반적으로 조절성, 치료성 등에 있어 장점이 부족한 것과 같은 다양한 이유들에 의해서 이러한 서비스가 제공되지 않고 있다. 인간 트롬빈(thrombin)의 사용은 뼈의 트롬빈이 면역 반응을 자극하는 가능성을 제거하도록 이루어져야 하고 또한 뼈의 스폰지화에 의한 뇌질환과 같은 잠재적인 감염성이 제거되도록 이루어져야 할 것이다.

FM 기술이 보다 넓게 받아들여지려면 치료적 유용성과 효과는 엄격하게 평가하여야 하며 현재 적용되는 방법들과 비교되어야 한다. 피브리노겐과 피브로넥틴(fibronectin)의 농도를 기계적으로 그리고 상처 치료성에 관여하여서 조절하기 위하여 부분적인 치료 상황에서 FM 조성의 확립이 요구되어진다. 비록 가장 유용한 연구는 최근에 발표되었지만 접근하기에 어려움이 많다. 첫 번째 제한성은 결정적인 응용가능성이 부족하다는 데 있다. 대부분의 보고에서는 "how-to-do-its" (예, 어떻게 접착제를 사용하는가?)와 효과를 어렵게 측정하는가에 동물 연구가 제한적이고 인간의 치료에 적용으로 확장하고 다른 상처 재생에 적용하는 데 어려움이 있다. 덧붙여, 재생 모델의 선택은 비판적이다. FM 사용의 양적인 방법에 비하여 재생의 기준적인 수단에 대해서 현존하는 방법들과의 차이를 정성적으로 평가하는 일도 반드시 필요한 일이다.

또 다른 주제는 상처 치료, 접착, 그리고 분해에 대

한 각각의 FM 조성과 또한 치료적 부산물에 대한 상호 작용이다. 다른 준비 기술의 분별로 이루어진 다른 조성들 때문에 생산 방법에서 이러한 점들은 대단히 중요하다. 바꾸어 말하자면, 기계적 성질들, 분해 속도, 젤화 시간, 동일화 등 이것들은 접착을 수행하는 데 영향을 준다.

치료를 위한 편리한 제조법은 매우 중요한 요인이다. 적당한 전달 기구(분사, 캐놀러, 도노관)은 최대의 각각의 적용을 위하여 특히 정밀의과와 laproscopic 방법을 위하여 조심스럽게 디자인되어야 한다. FM을 예를 들면 지혈성, 조직 용접과 같은 다양한 기능을 가진 후, 수술의 기능이 최대화되고 치료 부분으로 수술이 유용하게 증가되게 디자인되어야 한다. 예를 들어서, 거대하게 FM이 분사되었을 때 분비되어지는 영역에서 지혈성은 dual-syringe 적용기를 이용한 것보다 쉽게 얻을 수 있다. 또한, 유양 돌기의 뼈에 7mm 지름의 검경을 삽입해서 소골의 사슬 복구가 수행되어질 때, 그 반대의 경우를 적용해 볼 수 있다.

FM과 비교하여 다른 어떠한 접착 물질도 동일한 이용시 유연성과 안전성을 제공받을 수 있도록 일상적 방법으로는 이용할 수 없다. FM은 상처 치료, 다시 말하여서 생체분해성과 생체적합성 그리고 재생되어진 골격의 성질을 포함한 물질로서의 요구되는 많은 성질들을 가지고 있다. 일반적인 상처 치료시 성분으로부터의 물질의 형성을 포함하고 있고 물리적인 방법으로도 조직과의 접착을 이룰 수 있을 뿐만 아니라 젖은 표면과도 접착할 수 있다. 배합물을 다르게 하면 다루기도 쉬워지고 성능은 개선될 수 있다. 접착제는 주어진 방식이나 방법으로 다양한 모양에 적용 가능하다. 문헌에서의 활성의 증가나 상업적인 생산의 인기도에 의한 판단에서 의해서 FMs는 언젠가는 미국에서도 일반적인 기본으로 불가피하게 사용되어지게 될 것이다.

참고 문헌

1. Ardis, A. E., U.S. Patents 2467926 and 2467927 (1949).
2. Coover, H. W., F. B. Joyner, N. H. Shearer, and T. H. Wicker, Chemistry and performance of cyano

- acrylate adhesives, *J. Soc. Plast. Eng.*, 15, 413 (1991).
3. Leonard, F., R. K. Kulkarni, G. Brandes, J. Nelson, and J. J. Cameron, Synthesis and degradation of poly(alkyl(α -cyanoacrylates), *J. Appl. Polymer Sci.*, 10, 259 (1966).
 4. Kerr, A. G., and G. D. L. Smyth, Bucrylate(isobutyl cyanoacrylate) as an ossicular adhesive, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 94, 129 (1971).
 5. Kaufman, R. S., The use of tissue adhesive(isobutyl cyanoacrylate) and topical steroid(0.1 percent dexamethasone) in experimental tympanoplasty, *Laryngoscope*, 84, 793 (1974).
 6. Vinters, H. V., M. J. Lundie, and J. C. E. Kaufmann, Long-term pathological follow-up of cerebral arteriovenous malformations treated by embolization with bucrylate, *N. Engl. J. Med.*, 314, 477 (1986).
 7. Toriumi, D. M., W. F. Raslan, M. Friedman, *et al.*, Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives: A comparative study, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 116, 546 (1990).
 8. Koltai, P. J., and A. R. Eden, Evaluation of three cyanoacrylate glues for ossicular reconstruction, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 92, 29 (1983).
 9. Coover, H. W., and J. M. McIntire, The chemistry of cyanoacrylate adhesives, in *Tissue Adhesives in Surgery*, T. Matsumoto, ed., Medical Examination Publishing, New York (1972).
 10. Smith, D. C., Lutes, glues, cements and adhesives in medicine and dentistry, *Biomed. Eng.*, 146, 203 (1968).
 11. Ellis, D. A. F., and A. Shaikh, The ideal tissue adhesive in facial plastic and reconstructive surgery, *J. Otolaryn.*, 19, 68 (1990).
 12. Ousterhout, D. K., G. V. Gladieux, and F. Leonard, Cutaneous absorption of N-alkyl(α -cyanoacrylate), *J. Biomed. Mater. Res.*, 2, 157 (1968).
 13. Billmeyer, F., *Textbook of Polymer Science*, 3rd Edition, John Wiley and Sons, New York (1989).
 14. Vinters, H. V., K. A. Galil, M. J. Lundie, and J. C. E. Kaufmann, The histotoxicity of cyanoacrylates, *Neuroradiology*, 27, 279 (1985).
 15. Samson, D., and D. Marshall, Carcinogenic potential of isobutyl-2-cyanoacrylate, *J. Neurosurg.*, 65, 571 (1986).
 16. Hida, T., S. M. Sheta, A. D. Proia, and B. W. McCuen, Retinal toxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rabbit, *Retina*, 8, 148 (1988).
 17. Toriumi, D. M., W. F. Raslan, M. Friedman, and M. E. Tardy, Variable histotoxicity of histoacryl when used in a subcutaneous site: An experimental study, *Laryngoscope*, 101, 339 (1991).
 18. Braunwald, N. S., W. Gay, and C. J. Tatoes, Evaluation of crosslinked gelatin as a tissue adhesive and hemostatic agent. An experimental study, *Surgery*, 59, 1024 (1966).
 19. Fabiani, J. N., V. A. Jebara, A. Deloche, Y. Stephan, and A. Carpentier, Use of surgical glue without replacement in the treatment of type a aortic dissection, *Circulation*, 80, 264 (1989).
 20. Bachet, J., B. Goudot, G. Theodore, D. Brodaty, C. Dubois, P. H. De Lentdecker, and D. Guilmet, Surgery of type a acute aortic dissection with gelatin-resorcine-formal biological glue: A 12-year experience, *J. Cardiovasc. Surg.*, 31, 263 (1990).
 21. Guilmet, D., J. Bachet, B. Goudot, C. Laurian, F. Gigou, O. Bical, and M. Barbagelatta, Use of biologic glue in acute aortic dissection. A new surgical technique. Preliminary clinical results, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 31, 263 (1990).
 22. Strausberg, R. L., and R. P. Link, *Protein-Based Medical Adhesives*, Elsevier Science Publishers Ltd., United Kingdom (1990).
 23. Filpula, D. R., S. M. Lee, R. P. Link, S. L. Strausberg, and R. L. Strausberg, Structural and functional repetition in a marine mussel adhesive protein, *Biotechnol. Prog.*, 6, 171 (1990).
 24. Waite, J. H., The formation of mussel byssus: Anatomy of a natural manufacturing process, in *Structure, Cellular Synthesis and Assembly of Biopolymers*, S. T. Case, ed., Springer-Verlag, New York, pp. 27-54 (1992).
 25. Laursen, R. A., Reflections on the structure of mussel

- adhesive proteins, in *Structure, Cellular Synthesis and Assembly of Biopolymers*, S. T. Case, ed., Springer-Verlag, New York, pp. 55-74 (1992).
26. Green, K., R. Berdecia, and L. Cheeks, Mussel adhesive protein: Permeability characteristics when used as a basement membrane. *Short Communication, Current Eye Research*, 3:6 (1987).
27. Liggett, P. E., M. Cano, J. B. Robin, R. L. Green, and J. S. Lean, Intravitreal biocompatibility of mussel adhesive protein. A preliminary study, *Retina*, 10, 144 (1990).
28. Pigott, J. P., D. L. Donovan, J. A. Fink, and W. V. Sharp, Angioscope-assisted occlusion of venous tributaries with prolamine in *in-situ* femoropopliteal bypass: Preliminary results of canine experiments, *J. Vasc. Surg.*, 9, 704 (1989).