

생분해성 고분자 스텐트를 위한 나선형 구조의 팽창력 연구

박철호 · 박가람 · 최지연 · 박귀덕 · 한동근[†]

한국과학기술연구원 바이오소재센터

(2011년 1월 10일 접수, 2011년 2월 8일 수정, 2011년 2월 10일 채택)

Study on Radial Force of Helical Structure for Biodegradable Polymer Stents

Chul Ho Park, Ga Ram Park, Jiyeon Choi, Kwideok Park, and Dong Keun Han[†]

Biomaterials Center, Korea Institute of Science and Technology,

P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea

(Received January 10, 2011; Revised February 8, 2011; Accepted February 10, 2011)

초록: 생분해성 고분자 스텐트는 상대적으로 향상된 생체적합성 및 낮은 부작용으로 기존의 비분해성 금속 스텐트를 대체하기 위해 이슈가 되고 있다. 기본적으로 모든 스텐트들은 확장된 혈관의 직경을 유지하기 위해 요구되는 기계적 강도, 특히 압축력 또는 팽창력을 가져야만 한다. 따라서, 본 연구는 나선형 구조체를 제안하였으며, 측면 압축력과 구조적 인자들과의 관련성에 집중하였다. 실린더의 구조체와 달리, 나선형 구조체의 팽창력은 두께와 길이에 1차승으로 비례하고, 직경은 1.6지승의 반비례 관계를 가지고 있었다. 하지만 간극 사이의 거리는 하중과 관련성을 보이지 않았다. 본 연구에서 얻어진 이러한 함수는 임상 적용 스텐트를 설계하고 제조하는데 기초적인 정보를 제공할 수 있다.

Abstract: Biodegradable polymeric stents have been issued to replace the existing non-degradable metal stents due to relatively improved biocompatibility and low side effects. Fundamentally, all the stents must possess the desired mechanism strength, especially, compression or radial force to maintain the diameters of expanded vessels. Therefore, this study suggests a helical structure and focused on the relation between the lateral compression and structural factors. Unlike a cylindrical model, the radial force of the helical model is proportional to the thickness and the length to the power of one, whereas the diameter to the power of 1.6. The function obtained from these results might provide the fundamental information to design and prepare the stent for clinical applications.

Keywords: stent, biodegradable polymer, helical structure, radial force, lateral compression.

서 론

인체의 혈관세포 및 조직세포에 필요한 다양한 영양분과 산소뿐만 아니라 생반응 부산물을 이송시키기 위한 다양한 관조직이 복잡하게 퍼져있다. 하지만 복합적 원인들에 의해 이들 관의 직경이 작아지거나 막히는 경우가 발생한다. 특히, 혈관직경의 감소 및 막힘 현상은 환자에서 고통을 줄 수 있을 뿐만 아니라, 위험한 경우에는 죽음에 이르게 할 수 있다.¹ 이러한 위험으로부터 환자를 보호하고자, 초기 학자들은 스텐트(stent)라는 망사형 튜브를 혈관에 직접 삽입하는 임상법을 개발하였다.²⁻⁴ 스텐트의 역할은 매우 간단하여, 시술망 구조를 가진 금속보철물을 혈관을 따라 이동시킨 후 풍선형태의 구조체(balloon)에 공기를 넣어 확장시킨다. 이때 풍선은 스텐트 뿐만 아니라 막힌 혈관까지 동시에 확장시켜 준다. 카테터(catheter) 제거 후 스텐트 구조체는 혈관주위의 압축강도 이상의 물리적인 기계적 강도로 혈관을 오랫동안 확장상태 직경을 유지하도록 한다.⁵ 이때의 힘을 팽창력(원축

힘, radial force)이라 정의하고 있다. 하지만 성공적인 직경복원에도 불구하고, 시술 몇 달 경과한 후 혈관 직경이 다시 작아지는 부작용을 보일 수 있다.^{6,7} 이것의 대표적인 원인으로 금속 스텐트(bare metal stent) 표면에 혈액 내에 존재하는 혈소판(platelet)의 점착 및 혈액 응고인자의 활성화에 의한 혈전(thrombus) 형성이 있다.^{7,8} 또 다른 원인으로, 스텐트 확장(deployment) 시 혈관 내피세포(endothelial cell)를 손상시켜 평활근세포(smooth muscle cell)의 성장이 촉진되어 혈관직경을 좁아지게 한다.^{9,10} 따라서, 몇년전부터 이러한 금속 스텐트의 단점인 재협착(restenosis)을 극복하고자 약물방출 스텐트(drug-eluting stent)가 개발되어 초기 재협착은 방지할 수 있었으나 시간이 지남에 따라 후기 혈전증이 일어나는 것으로 알려져 있다.¹¹⁻¹³

최근에는 금속 스텐트를 생분해성 고분자 재료로 대체하는 연구가 꾸준히 증가되고 있다.^{14,15} 고분자 재료는 뛰어난 생체적합성을 가지고 있을 뿐만 아니라, 혈전형성이 금속에 비해 현저하게 낮은 효과가 있다.^{16,17} 또한 생분해성 고분자 재료는 초기 확장 목적을 달성 후 세포내에서 분해되기 때문에 후기 혈전증 및 재협착의 부작용을 보이지 않은 것으로 보고되고 있다.^{15,18} 하지만 기계적 물성과 같은 기본적인 물리적

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: dkh@kist.re.kr

인 특성을 만족하지 못한다면, 스텐트 재료로 사용할 수 없다. 그럼에도 불구하고, 현재까지 개발되고 있는 생분해성 스텐트는 대부분 소재 개발 측면의 연구가 집중되고 있다.^{19,20} 따라서 본 연구는 생체적합성과 기계적 물성이 우수한 생분해성 고분자 재료인 폴리락타이드(poly-L-lactide, PLLA)를 모델 물질로 하여, 나선형 구조체(helical structure)의 기계적 물성을 연구하였다. 이 연구는 임상적용 스텐트의 팽창력을 이해하는데 기초적인 자료를 제공할 것이다.

실 험

락타이드(L-lactide, Boehringer Ingelheim, Germany)는 에틸 아세테이트를 이용하여 재결정 후 사용하였다. 개시제로 1,4-부탄디올을 사용하였다. 1,4-부탄디올 15 mL (1.688×10^{-4} M)와 stannous octoate ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) 474 μL (5.85×10^{-8} M)를 톨루엔에 용해시킨 후, 락타이드 20 g과 혼합한 다음 140 °C에서 12시간 동안 중합시켰다. 이렇게 얻은 폴리락타이드(poly-L-lactide, PLLA) 고분자는 클로로포름에 녹인 후, 메탄올에 침전시켜 저분자 및 미반응 물질들을 제거하였다. 진공오븐에서 하루 동안 건조 후 gel permeation chromatography(GPC, Waters 414 GPC; Shodex LF-804 and KF-804L columns)를 이용해 중합된 고분자의 분자량을 측정하였다. 이때 고분자 농도는 1 mg/mL로 하였으며, 유동상은 클로로포름을 사용하였고 측정된 분자량은 110000 g/mol 이었다.

나선형 구조체를 만들기 위해서 Figure 1에서 보여지는 제조과정을 거쳤다. 먼저 필름을 제조하기 위해서 폴리락타이드 고분자를 클로로포름에 8 wt%로 녹인 후 유리접시에 원하는 양만큼 부어 후드에서

약 하루 정도 용매를 증발시킨 다음 원하는 폭만큼 절단하였다. 이후 일정 직경을 가진 금속 막대에 감아 나선형 구조를 제조한 후, 한 시간 동안 60 °C 오븐에 넣어 고정화시켰다. 이후 얼음물에 급냉 후 나선형 구조체를 금속막대에서 제거한 다음 원하는 길이만큼 절단하였다. 이후 진공오븐에 넣은 후 하루 정도 완전 건조하였다. 측면압축(lateral compression)은 Instron(Instron 4464, load cell: 100 N)을 사용하였다. 측정 조건은 1 mm/min의 일정한 속도로 압축을 하였다. 모든 수치 값들은 3개 이상의 시료를 측정하여 평균값을 사용하였으며, 각각의 그래프는 오리진 7.5(OriginLab)를 이용하여 비례 관계 값을 도출하였다.

결과 및 토론

Figure 2의 모식도에서, 원통형 구조체에 외부(external)/내부(internal) 압력하에서의 원통형 관벽에 작용하는 응력(stress)을 3가지 공간 벡터(vector)로 분류하였다. 팽창력(radial force, F_r)은 원축에 수직으로 작용하는 힘으로 만약 원통내부의 압력이라고 하면 이에 반대의 방향으로 작용하는 응력이 된다. 이와 동시에 축방향 응력(longitudinal stress, F_l) 과 원주응력(circumferential or hoop stress, F_h)이 존재할 것이다. 재미있는 사실은 팽창력을 가할 경우 이 힘은 원주 응력으로 분산되어 원통이 찌그러지게 된다.²¹ 특히 이 힘들은 원주의 1/2지점에 응집되게 되고, 이의 결과로 타원형태로 변형이 일어나게 된다. 이에 대한 현상은 잘 설명되어 있으며, 측면압축(lateral compression) 실험법으로 일정한 변형 동안 받는 하중(σ)을 원통형 실

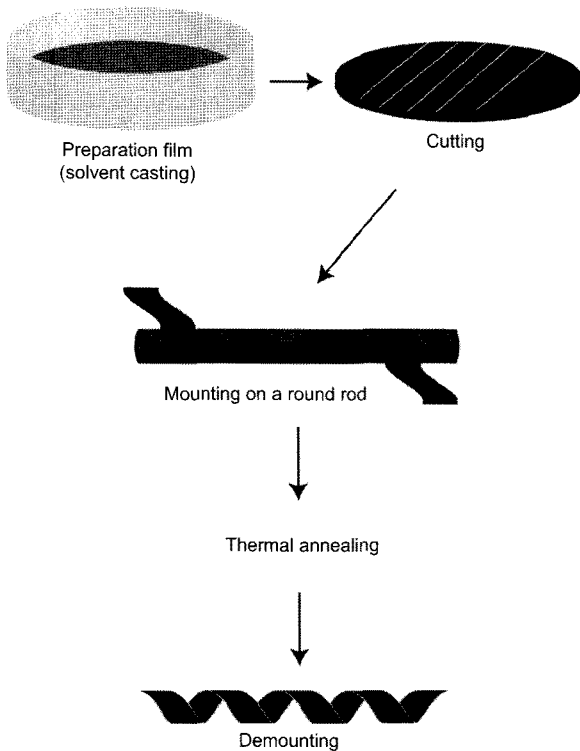


Figure 1. Schematic illustration for preparation of biodegradable helical polymer stents.

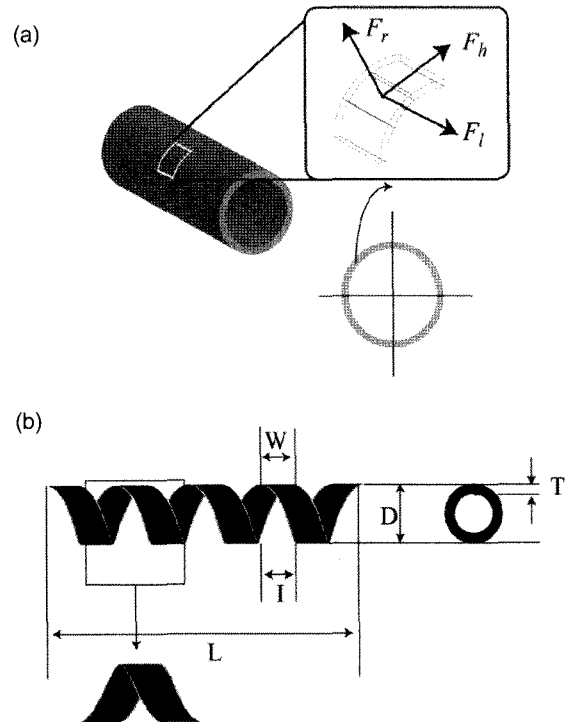


Figure 2. (a) Cylindrical model; F_r , F_h , and F_l mean radial, hoop, and longitudinal stresses, respectively; (b) Helical model; W , I , D , T , and L correspond to width, interval, diameter, and thickness, respectively.

런더에 가할 경우 다음과 같은 관련식을 얻을 수 있다.

$$\sigma \propto \alpha \frac{t^2 l}{r} \quad (1)$$

여기서, r , t 그리고 l 은 초기 반경, 두께 및 실린더의 길이를 의미한다. 짧은 튜브의 경우 상수값(α)는 1에 가깝고, 만약 길이가 튜브 직경에 비해 작을 경우 0.866 값을 갖는다.²² 식 (1)은 실제 나선형 구조체의 응력을 이해하는데 중요한 물리적인 수치값을 제공하기 때문에, 본 연구에서는 이 수식과 비교했다. 하지만 구조적으로 나선형 구조체내에는 간극이 있기 때문에 원통형과 다른 물리적인 응력수치값을 보일 수 있다.

전체 나선형 구조체의 길이(L)는 필름의 폭(W), 감은 회수, 그리고 사이 간극(I)의 합이 될 것이다. 본 연구에서는 이들 합을 전체길이라고 정의하였다. 본 실험에서 사용된 시료들은 모두 직경보다 길이가 길기 때문에 상수값은 1로 사용할 수 있다. 현재까지 정확한 나선형 구조의 팽창력에 대한 표준이 정해져 있지 않기 때문에, 여기에서는 10% 변형률에서의 받은 하중의 수치값으로 팽창력 값으로 판단하였다.⁵

Figure 3은 실린더의 구조와 차이를 보이는 간극(interval, I) 영향을 보이고 있다. 모든 하중-변형률 그래프에서 하중은 선형적으로 변형률에 비례한다. 이는 10% 변형률에서 폴리락타이드가 탄성체임을 제시하고 있다. 실제 하중을 제거한 후 모든 나선형 구조체는 초기형태로 원상복원이 이뤄졌다. 모든 그래프에서 6~8% 변형률 사이에 하중이 떨어지는 점이 존재하는 것을 확인할 수가 있었다. 나선형 튜브의 양쪽 끝은 반구형으로 존재하고 있는데, 이는 아마도 양쪽 말단에 튜브형태를 지지할 수 있는 점이 한 쪽만 존재하기 때문에 나타나는 현상일 것이라고 유추된다. 하지만 모든 시료에서 10% 변형률의 하중은 비슷한 수치값을 보이고 있다. 따라서 측면압축 실험법으로 통해 얻어지는 하중의 값은 신뢰할 수 있으며, 이를 바탕으로 간극 사이의 거리는 나선형 구조의 하중과 관련성이 크게 없음을 알 수 있었다.

모든 시료의 두께는 기계적 물성과 가장 밀접한 관련성을 가지고 있다. 이와 유사하게, Figure 4에서 보여지듯이, 벽의 두께(W)가 증가함에 따라서 하중값도 선형적으로 비례함을 알 수 있었다. 하지만, 수식 (1)에서와 같이 실린더 모델의 경우 하중은 두께에 2차승으로 비례

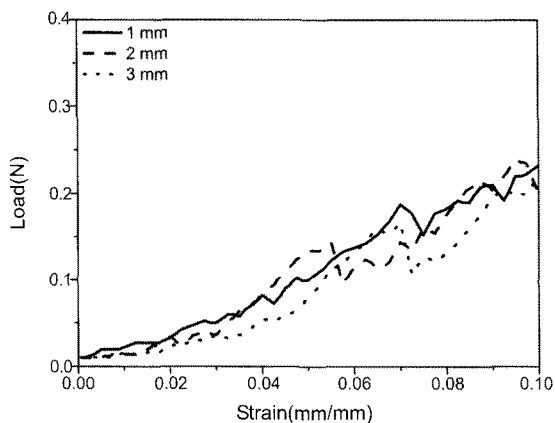


Figure 3. Load-strain curves for different intervals (1, 2, and 3 mm). Sample conditions: $W=3$ mm, $D=2$ mm, $T=0.2$ mm, and No. Turn=3.

하는 것과 달리 나선형 구조체는 1차승에 비례하는 것으로 차이점을 보였다. 다른 인자들로, 시료의 직경과 압축하중과의 관련성을 연구하였다. Figure 5에서 보여지듯이, 직경(또는 반경)의 값은 하중과 반비례 관계를 보이지만, 나선형 구조체는 1.6의 지승으로 반비례 관계를 보였다. 마지막 인자로 전체 길이가 있다. 앞에서 언급한 것처럼 감은 회수, 폭 그리고 간극의 합을 전체 길이라고 설정했다. 하지만 간극은 기계적 물성에 영향을 주지 않은 것으로 확인되었기 때문에, 남은 두 가지 인자들을 변형시켜 가면서 조사하였다. 먼저 감은 회수를 증가 시킴에 따라서 Figure 6에서 보여지듯이 하중은 선형적으로 비례함을 알 수 있었다. 폭에 대한 영향을 Figure 7에서와 같이, 폭이 다른 2개의 시료를 전체길이라고 변환 후 그래프화했을 경우, 이 또한 1차승으로 선형적으로 비례함을 나타내었다. 따라서 나선형 구조체의 전체 길이가 길어짐에 따라서 선형적으로 하중이 증가함을 확인할 수 있었다.

원통형 모델과 나선형 모델의 물리적인 특성이 다른 이유는 측면힘 분포와 시료의 구조의 차이점에서 기인하는 것으로 알려져 있다. 먼저 원통형은 축에 수직인 힘이 작용할 경우 Figure 2(a)에서처럼 1/4로 자른 부분들은 모두 동일한 물리적 현상을 가진다는 가정하에서 출발하였다. 하지만 나선형의 경우 원축에 수직면을 절단하여 보았을 경우,

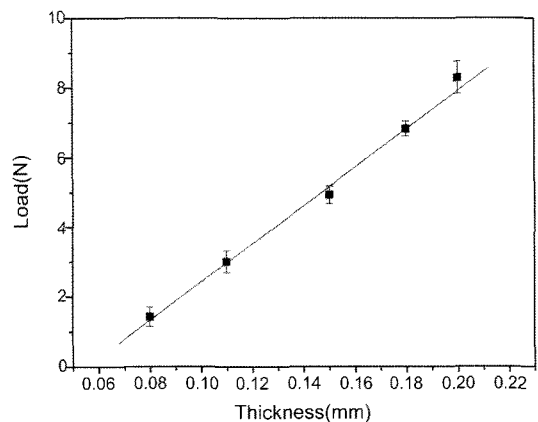


Figure 4. Load curve as a function of wall thickness. Sample conditions: $D=2$ mm, $W=3$ mm, $l=1$ mm, and No. Turn=3. Adjusted R -square=0.99.

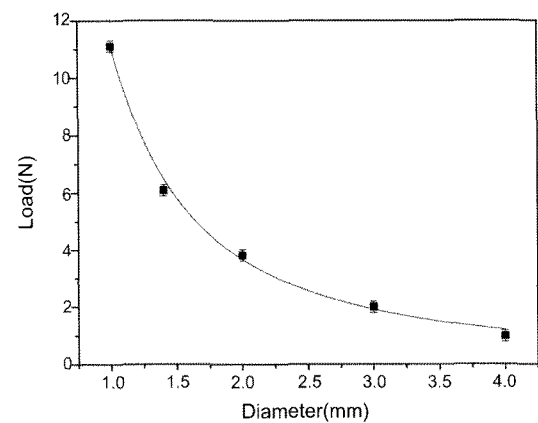


Figure 5. Load curve as a function of diameter. Sample conditions: $T=0.1$ mm, $W=1$ mm, $l=1$ mm, and No. Turn=5. Adjusted R -square=0.99.

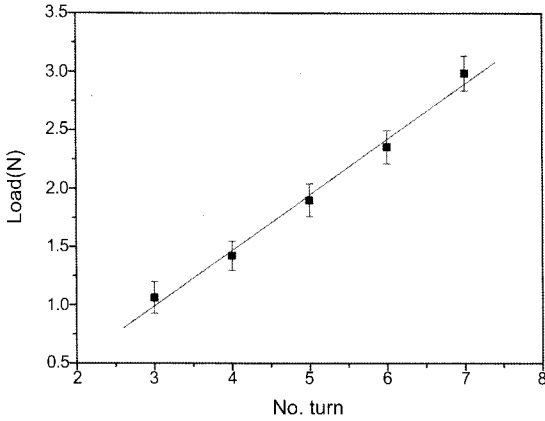


Figure 6. Load curve as a function of number of turning. Sample conditions: $T=0.1$ mm, $W=1$ mm, $l=1$ mm, and $D=3$ mm. Adjusted R -square=0.99.

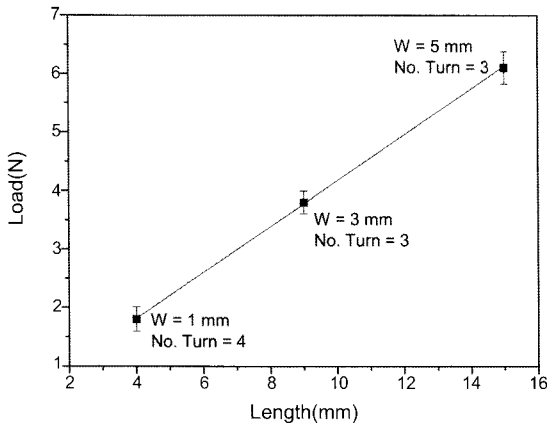


Figure 7. Load curve as a function of length. Sample condition: $T=0.2$ mm, $D=2$ mm, and $l=1$ mm. Adjusted R -square=0.99.

간극의 길이에 따라 차이를 보이지만, 연결된 원의 형태를 가지고 있지 않다. Figure 2(b)에서처럼 한 번의 회전부분을 자를 경우 마치 원호(arc) 형태의 구조를 보인다. 즉 윗면에서 일정한 힘으로 누르게 되면 이는 원호 굽힘강도(arc three-point bending strength)를 측정하는 것도 비슷한 양상을 보일 수 있으나, 동일한 측면압축력이 가해질 경우 나선형 구조체 또한 직경위 1/2 높이 지점에서 곡률(curvature)이 증가하는 것을 관찰할 수 있었다. 즉, 나선형 구조체는 지지하는 부분이 이미 다른 공간상에 존재를 하고 있지만, 힘이 가중되는 부분은 원통형과 비슷한 테두리지점에 위치하는 것으로 생각된다. 그렇다고 하면 왜 물리적인 수치값들이 다른 양상을 보일 것인가하는 부분은 하중 백터의 분산에 기인한 것이라고 예상된다. 원통형의 경우 한 점에서 가중된 힘은 원주응력으로 분산되지만 축방향응력은 존재하지 않은 것으로 가정하고 있다. 하지만 나선형 구조체는 이미 축방향으로 일정 각도로 지지점들이 분포를 하고 있다. 즉 이는 한점에서 가중된 힘은 원주응력뿐만 아니라, 축방향응력으로도 분산되기 때문에 실제적으로 측정된 물리적인 수치값에서 차이를 보이는 것이라고 예상된다.

$$\sigma \propto \frac{tl}{r^{1.6}} \quad (2)$$

실제 혈관주위 세포는 나선형 구조체에 다양한 방향에서 복합적인 힘이 작용을 하고 있을 것이다. 본 연구에서 수행된 측면압축 실험법은 생체내에서 받는 힘을 이해하는데에 한계성이 있지만, 관찰된 각각의 인자들과 하중과의 관계는 나선형 스텐트를 설계하고 제조하는데 있어서 기초적인 자료를 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

결론

본 연구에서는 폴리락타이드를 모델 고분자로 하여 나선형 구조체를 가지고 있는 생분해성 스텐트의 팽창력을 측정하였다. 실린더의 구조체와 달리, 나선형 구조체의 하중은 두께와 길이에 1차승으로 비례하고, 직경은 1.6지승의 반비례 관계를 가지고 있었다. 하지만 간극 사이의 거리는 하중과 관련성을 보이지 않았다. 이상의 결과는 추후 나선형 고분자 스텐트를 설계하고 제조하는데 있어서 기초적인 자료를 제시할 것으로 기대된다. 하지만 현재 임상적으로 사용되고 있는 스텐트는 세포와의 영향, 혈류와의 관계, 기계적 강도들이 모두 동시에 고려되기 때문에 다른 구조체의 개발이 계속적으로 진행되고 있다. 따라서 새로운 구조체 개발과 동시에 기계적 물성 또한 새로운 방법으로 이해되어야 할 것이다.

감사의 글: 본 연구는 지식경제부 소재원천기술개발사업(K00060-282) 및 한국연구재단을 통해 교육과학기술부의 미래유망 융합기술 파이오니어사업(2010-0002170)의 지원을 받아 수행되었습니다.

참고 문헌

1. A. Kastrati, A. Schomig, J. Dirschinger, J. Mehilli, N. von Welsler, J. Pache, H. Schuhlen, T. Schilling, C. Schmitt, and F. J. Neumann, *Circulation*, **101**, 2478 (2000).
2. A. J. Duerinckx, D. Atkinson, R. Hurwitz, J. Mintonovitch, and W. Whitney, *Am. J. Roentgenol.*, **165**, 662 (1995).
3. D. L. Fischman, M. B. Leon, D. S. Baim, R. A. Schatz, M. P. Savage, I. Penn, K. Detre, L. Veltri, D. Ricci, M. Nobuyoshi, M. Cleman, R. Heuser, D. Almond, P. S. Teirstein, R. D. Fish, A. Colombo, J. Brinker, J. Moses, A. Shaknovich, J. Hirshfeld, S. Bailey, S. Ellis, R. Rake, and S. Goldberg, *NEJM*, **331**, 496 (1994).
4. P. W. Serruys, B. van Hout, H. Bonnier, V. Legr, E. Garcia, C. Macaya, E. Sousa, W. van der Giessen, A. Colombo, R. Seabra-Gomes, F. Kiemeneij, P. Ruygrok, J. Ormiston, H. Emanuelsson, J. Fajadet, M. Haude, S. Klugmann, M. A. Morel, and B. S. Grp, *Lancet*, **352**, 673 (1998).
5. R. Rieu, P. Barragan, C. Masson, J. Fuseri, V. Garitey, M. Silvestri, and P. Roquebert, *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, **46**, 380 (1999).
6. S. W. Park, C. W. Lee, M. K. Hong, J. J. Kim, D. Y. Nah, G. Y. Cho, and S. J. Park, *Circulation*, **100**, 138 (1999).
7. G. W. Stone and H. D. Aronow, *Mayo Clinic Proceedings*, **81**, 641 (2006).
8. P. Wenaweser, C. Rey, F. R. Eberli, M. Togni, D. Tuller, S. Locher, A. Remondino, C. Seiler, O. M. Hess, B. Meier, and

- S. Windecker, *Eur. Heart J.*, **26**, 1180 (2005).
9. A. T. L. Ong, J. Aoki, M. Kutryk, and P. W. Serruys, *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*, **98**, 123 (2005).
 10. A. T. L. Ong, A. Hoyer, J. Aoki, C. A. G. van Mieghem, G. A. R. Granillo, K. Sonnenschein, E. Regar, E. P. McFadden, G. Sianos, W. J. van der Giessen, P. P. T. de Jaegere, P. de Feyter, R. T. van Domburg, and P. W. Serruys, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **45**, 947 (2005).
 11. L. S. D. de la Ilera, S. Ballesteros, J. Nevado, M. Fernandez, M. Villa, A. Sanchez, G. Retegui, D. Garcia, and A. Martinez, *Am. Heart J.*, **154** (2007).
 12. A. H. Gershlick and G. Richardson, *BMJ*, **333**, 1233 (2006).
 13. S. E. Kim, B. S. Lee, J. H. Kim, K. Park, and D. K. Han, *Polymer(Korea)*, **34**, 172 (2010).
 14. S. S. Venkatraman, L. P. Tan, J. F. D. Joso, Y. C. F. Boey, and X. Wang, *Biomaterials*, **27**, 1573 (2006).
 15. H. Tamai, K. Igaki, E. Kyo, K. Kosuga, A. Kawashima, S. Matsui, H. Komori, T. Tsuji, S. Motohara, and H. Uehata, *Circulation*, **102**, 399 (2000).
 16. S. B. Cho, C. H. Park, K. Park, D. J. Chung, and D. K. Han, *Polymer(Korea)*, **33**, 620 (2009).
 17. M. C. Frost, M. M. Reynolds, and M. E. Meyerhoff, *Bio-materials*, **26**, 1685 (2005).
 18. D. R. Holmes, *Am. J. Cardiol.*, **91**, 50a (2003).
 19. M.-C. Chen, H.-W. Tsai, Y. Chang, W.-Y. Lai, F.-L. Mi, C.-T. Liu, H.-S. Wong, and H.-W. Sung, *Biomacromolecules*, **8**, 2774 (2007).
 20. D. M. Kim, B. S. Lee, C. H. Park, K. Park, T. I. Son, M. H. Jeong, and D. K. Han, *Polymer(Korea)*, **34**, 178 (2010).
 21. M. Nemat-Alla, *Int. J. Mech. Sci.*, **45**, 605 (2003).
 22. T. Y. Reddy and S. R. Reid, *Nucl. Eng. Des.*, **52**, 257 (1979).