

약물-용출 생분해성 고분자 스텐트를 위한 EGCG와 디자인 파라미터의 영향에 대한 연구

정태곤¹ · 이종호¹ · 이준재¹ · 현승휴² · 한동욱¹

¹부산대학교 나노메디컬공학과, BK21 나노융합기술학과, ²일본 교토공예섬유대학교, 섬유 및 직물 과학 센터

A Study on Effects of EGCG and Design Parameter for Drug-Eluting Biodegradable Polymer Stents

T.G. Jung¹, J.H. Lee¹, J.J. Lee¹, S.H. Hyon² and D.W. Han¹

¹Department of Nanomedical Engineering, BK21 Nano Fusion Technology Division, College of Nanoscience & Nanotechnology, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

²Center for Fiber and Textile Science, Kyoto Institute of Technology, Kyoto 606-8585, Japan

(Manuscript received 3 April 2013; revised 7 June 2013; accepted 2 July 2013)

Abstract: Finite element analysis(FEA) has been extensively applied in the analyses of biomechanical properties of stents. Geometrically, a closed-cell stent is an assembly of a number of repeated unit cells and exhibits periodicity in both longitudinal and circumferential directions. This study concentrates on various parameters of the FEA models for the analysis of drug-eluting biodegradable polymeric stents for application to the treatment of coronary artery disease. In order to determine the mechanical characteristics of biodegradable polymeric stents, FEA was used to model two different types of stents: tubular stents(TS) and helicoidal stents(HS). For this modeling, epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG)-eluting poly[(L-lactide-co-ε-caprolactone), PLCL] (E-PLCL) was chosen as drug-eluting stent materials. E-PLCL was prepared by blending PLCL with 5% EGCG as previously described. In addition, the effects of EGCG blending on the mechanical properties of PLCL were investigated for both types of stent models. EGCG did not affect tensile strength at break, but significantly increased elastic modulus of PLCL. It is suggested that FEA is a cost-effective method to improve the design of drug-eluting biodegradable polymeric stents.

Key words: poly(L-lactide-co-ε-caprolactone), epigallocatechin-3-O-gallate, finite element analysis, biodegradable polymer stent, coronary artery disease

1. 서론

스텐트(stent)는 혈액이나 체액의 흐름이 악성 혹은 양성 질환의 발생으로 순조롭지 못할 때 외과적 수술(surgical treatment)을 시행하지 않고, X-선 투시 하에서 좁아지거나 막힌 부위에 삽입되어 그 흐름을 정상화 시켜주는 역할을

하는 의료기기(medical device)이다. 초기 스텐트는 금속 재질로 이루어진 일반 금속 스텐트(bare metal stent, BMS)를 이용하여 관상동맥(coronary arteries)의 질환치료에 보편적으로 시술되었으나 시술 후 6개월 이내에 20% ~ 30% 정도의 스텐트 재협착(in-stent restenosis) 발생율이 보고되고 있다[1,2]. 이후 이러한 문제점을 줄이고자 금속 스텐트에 약물이 혼합된 고분자를 코팅하여 일정시간 후 약물이 용출될 수 있는 약물-용출 스텐트(drug-eluting stent, DES)가 개발되었으나, 이 역시 일반 금속 스텐트에 비해 재협착 발생율은 줄었으나 시간이 경과함에 따라 남아 있는 고분자의 면역반응으로 인해 염증과 혈전이 발생하는 문제가 발생하고 있다[3,4,5].

Corresponding Author : Dong-Wook Han
Department of Nanomedical Engineering, BK21 Nano Fusion Technology Division, College of Nanoscience & Nanotechnology, Pusan National University, Busan 609-735, Korea
TEL: +82-55-350-5302 / FAX: +82-55-350-5299
E-mail: nanohan@pusan.ac.kr

최근에는 기존 스텐트들의 단점을 보완하고자 약물-용출 생분해성 고분자 스텐트(drug-eluting biodegradable polymer stent)에 대한 연구가 수행되고 있다[6,7]. 하지만 자체적으로 약물의 용출이 가능한 생분해성 고분자를 사용 시, 조직 적합성(tissue compatibility)이 뛰어난 장점이 있으나, 금속 스텐트에 비해 반지름 방향강도(radial strength)가 약해 구조적 안정성(structural stability)과 생체역학적 기능이 떨어지는 문제점이 제기되고 있다[8].

따라서 본 연구에서는 이러한 문제점을 개선하기 위해 poly(lactide-co-ε-caprolactone, PLCL) 생분해성 고분자에 모델 약물로 선택한 녹차 잎 유래 폴리페놀(polyphenol) 성분인 epigallocatechin-3-O-gallate(EGCG)를 함유시켜 새로운 약물-용출 생분해성 고분자 스텐트를 개발하고자 하였다[9,10,11,12].

이를 위해, 선행연구로서 유한 요소 분석법(finite element analysis)을 이용하여 약물-용출 생분해성 고분자 스텐트의 중요한 디자인 파라미터 및 EGCG포함 여부가 PLCL 필름에 미치는 영향을 제시하고자 하였다. 먼저 EGCG의 포함 여부에 따른 생분해성 고분자의 영의 계수(Young's modulus)를 인장시험을 통해 획득하였다. 이후 나선(helix) 수와 나선 간격(pitch) 및 스트럿(strut) 두께를 변수로 설정한 생분해성 고분자 스텐트 유한 요소 모델들을 구현한 후, 획득되어진 영의 계수를 각 모델에 물성치로 적용하여 각 모델의 변형율(strain)과 최대 등가응력(peak von Mises stress)을 통해 스텐트의 제작에 있어 EGCG포함여부와 디자인 파라미터의 영향을 확인하고자 상대비교를 실시하였다.

II. 재료 및 방법

1. 약물-용출 생분해성 고분자의 인장 시험

본 연구에서는 PLCL [75:25(mol/mol), 분자량 130-150 kDa, BMG Inc., Kyoto, Japan] 고분자 레진에 모델 약물인 EGCG(분자량 458.4, Teavigo™, DSM Nutritional Products Ltd., Basel, Switzerland) 5 wt%(PLCL에 대한 중량 비율)를 혼합하여 EGCG-eluting PLCL(E-PLCL) 필름을 이전과 같은 방법으로 제작했다[9,10,11].

이후, 국제규격(ASTM D-638, 882, 1708)에 따라 시편을 준비하였다(그림 1). 인장 시험을 실시하고자 EGCG 포함 여부에 따라 두 그룹으로 분리하였으며, 표 1과 같이 시편 제작은 manual 방법에 의한 제작으로 각 시편의 두께가 차이를 보였다[9]. 모든 시편들은 양쪽 끝을 만능시험기(MTS 858 Bionix system, MTS Inc., USA)의 인장 지그에 고정 한 후 변위 조절(displacement control)을 통해 1 mm/min의 속도로 시편이 소성 변형될 때까지 인장력을 가하였으며, 이때 하중 및 변위를 10 Hz 간격으로 기록하여 각 그룹의

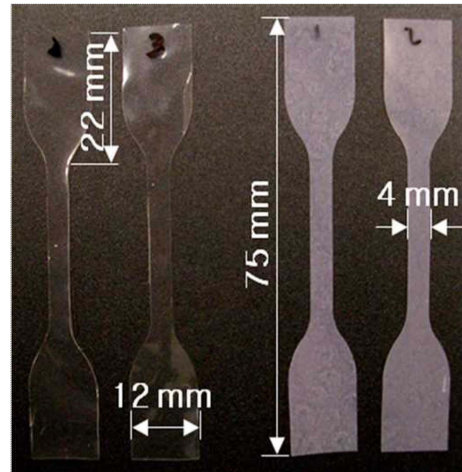


그림 1. 인장강도 측정을 위한 PLCL 필름 (좌: EGCG 불포함, 우: EGCG 포함) 준비

Fig. 1. Preparation of PLCL film for testing of the tensile strength (left: without EGCG, right: with EGCG)

표 1. 인장시험을 위해 준비한 시편의 치수에 대한 상세(*L = Length, W = Width, T = Thickness, A = Area)

Table 1. Specifications of specimens for tensile test

Specimen Type	N	L(mm)	W(mm)	T(mm)	A(mm ²)
Group 1: PLCL film without EGCG	1	45	4.0	0.11	0.44
	2	45	4.0	0.10	0.40
	3	45	4.0	0.11	0.44
	4	45	4.0	0.12	0.48
Group 2: PLCL film with EGCG	1	45	4.0	0.09	0.36
	2	45	4.0	0.08	0.32
	3	45	4.0	0.08	0.32
	4	45	4.0	0.07	0.28

영의 계수(Young's modulus)와 인장강도(tensile strength)를 획득 하였다.

2. EGCG 포함 여부 및 스텐트 디자인 파라미터에 따른 유한 요소 분석

유한 요소법은 광범위한 물리적인 문제에 있어 근사 해를 구하는 일종의 수치해석기법이다. 특히, 생체역학 분야를 포함한 재료역학 분야에서 유한 요소 해석결과에 대한 신뢰성을 위해서는 전처리(preprocessing) 과정에서 부여 할 재료 물성치(material properties)에 대한 정확한 값이 필요하다[13]. 이를 위해 그림 2과 같이 인장 강도실험을 통해 산출된 영의 계수의 값을 요소모델의 재료 물성치로 설정 한 후 하중 조건 및 구속조건을 그림 3과 설정한 후 해석을 실시 하였다. 해석에 사용되어진 모델들은 범용 유한요소 프로그램인 ANSYS 10.0(Swanson Analysis Systems, Inc., Houston, PA, USA)을 이용하여 균일하고 방향성이 없는

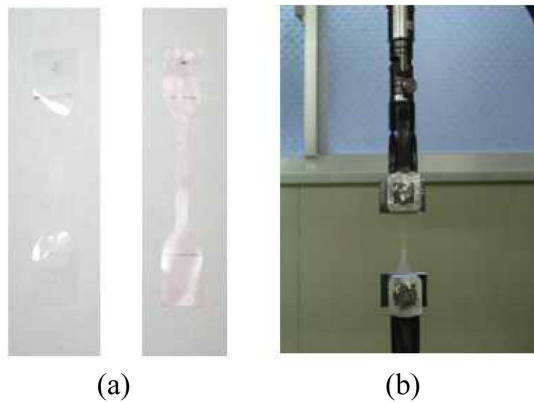


그림 2. 만능재료시험기의 인장지그를 이용한 시편들의 인장시험; (a) EGCG가 포함되지 않은 그룹 1(왼쪽)과 EGCG가 포함 된 그룹 2(오른쪽), (b) 시편을 이용한 인장시험
 Fig. 2. Tensile test of specimens using tensile jig of material testing machine; (a) Group 1 without EGCG (left) and Group 2 with EGCG (right), (b) Photograph of specimen during a tensile test

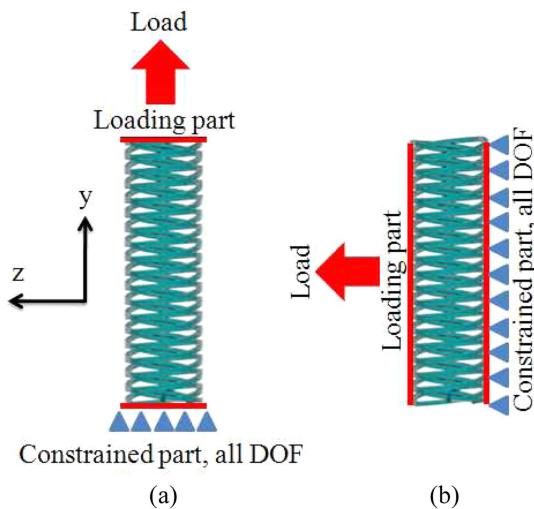


그림 3. 하중 및 구속조건; (a) 스텐트 모델 장축방향의 해석 조건(M1), (b) 횡축방향의 해석 조건(M2)
 Fig. 3. Loading and boundary conditions; (a) Analysis condition of direction of the longitudinal axis of stent FE model (M1), (b) Analysis condition of direction of the horizontal axis (M2)

8절점 등방성 요소로 가정하였으며, 이때 모든 모델은 솔리드 45(solid brick 8node 45 type) 요소타입을 적용하였으며, 18,656개(Model I-3)에서 176,985개(Model II-3)의 요소개수를 가졌다. 또한 각 모델의 EGCG 포함 여부 및 스텐트의 디자인 파라미터에 따른 분석을 위하여 표 2와 같이 나선 수를 single로 동일하게 하여 나선의 간격과 나선의 스트럿 두께를 변수로 하는 helicoidal stents(HS) 형태와 나선 수를 다양하게 하여(double, quadruple, octuple) 나선의 간격과 스트럿 두께를 변화시킨 tubular stents(TS)형태

표 2. Helicoidal stents (HS) type과 tubular stents (TS) type의 나선의 꼬임횟수(helix#), 나선선 간격(pitch), 스트럿 두께(strut thickness)에 따른 FE모델

Table 2. Three-dimensional FE model of helicoidal stents (HS) and tubular stents (TS) according to number of helix, pitch and strut thickness

HS Models	Helix #	Pitch (mm)	Strut thickness (mm)	FE Model
Model I-1	Single	2	0.25	
Model I-2	Single	2	0.125	
Model I-3	Single	6	0.25	
TS Models	Helix #	Pitch (mm)	Strut thickness (mm)	FE Model
Model II-1	Double	4	0.125	
Model II-2	Quadruple	4	0.125	
Model II-3	Octuple	6	0.12	

로 분류한 후 인장시험을 통해 획득한 영의 계수와 하중 및 구속조건을 동일하게 부여하였다. 획득되어진 영의 계수의 경우, EGCG포함 여부에 따라 각각 410 MPa(without EGCG), 810 MPa(with EGCG)을 적용하였으며 하중조건은 임의의 정적 하중 6 N, 구속조건은 그림 3과 같이 구속면을 모든 방향에 대해 고정하였다. 또한 EGCG 처리유무에 따른 재료 물성치를 스텐트 유한요소 모델에 달리 부여하고 동일한 방법으로 해석을 수행하여 각 모델을 비교하였다. 먼저, HS 형태의 모델에서 모델 I-1을 기준으로 모델 I-2, I-3모델의 변형율(strain)을 비교하여 스텐트 스트럿두께와 나선 간격 변수에 대한 영향을 분석하였다. 그리고 나선 수(helix #)에 대한 비교를 위해 TS 형태의 모델을 HS 형태 분석과 동일한 방법으로 분석하였으며, 요소화 된 모든 스텐트 모델은 EGCG 첨가 유무에 따라 재료적 물성치를 달리 적용하여 EGCG의 처리가 스텐트 모델에 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 추가적으로 그림 3(A)와 같이 하중조건과 구속조건을 스텐트 모델의 장축방향(y축)으로 적용한 방법(M1)과 M1조건에 직교되는 하중 및 구속조건을 유한요소 모델에 적용한 M2방법(그림 3(B))으로 해석을 수행하여 스텐트의 나선의 꼬임횟수와 나선간격 및 스트럿 두께에 대한 변수가 변형율과 최대 등가응력에 미치는 영향을 각 방향의 인장력을 통해 확인하고자 하였다.

III. 결과 및 고찰

스텐트의 개발은 광범위한 자원과 시간이 요구 되는 실험

적 연구들이 수행 되어야 한다. 하지만 최근에는 유한요소법과 같이 컴퓨터를 사용한 분석과 디자인 선정이 점차적으로 증가하여 최적의 형상을 가지는 스텐트 개발에 활용 되고 있다. 특히 Brauer등은 스텐트의 지름과 팽창압력의 관계를 유한요소 해석을 통해 실험적으로 관찰 가능한 결과를 도출 하였으며, Etave등은 tubular 스텐트와 coil 스텐트의 역학적 특성을 유한 요소법으로 평가하였다[14,15]. 또한 Feng 등은 풍선 확장식 스텐트의 종류를 다양하게 구현하여 각 모델의 역학적 거동을 분석하였으며, Sanjay등은 관상동맥 질환의 치료를 위한 스텐트의 생체역학적 특성을 응력분산으로 분석하였다[16,17].

따라서, 본 연구에서도 새로이 개발하고자 하는 약물-용출 생분해성 고분자 스텐트의 체내/외 실험적 과정 전에 EGCG 포함여부와 디자인 파라미터에 따른 중요한 디자인 변수를 유한요소해석을 통해 사전에 확인하고자 하였다.

1. 인장 시험 결과

약물-용출 생분해성 고분자의 EGCG 포함 여부에 따른 인장시험의 결과는 그림 4와 같이 나타났다. EGCG를 포함하고 있는 PLCL 필름의 경우 EGCG를 포함하지 않은 PLCL 필름보다 영의 계수는 1.8배,(Group 1; 450 MPa, Group 2; 810 MPa) 인장 강도는 약 1.3배(Group 1; 18 MPa, Group 2; 23 MPa) 높아지는 효과가 있는 것으로 보여 EGCG의 첨가가 PLCL 필름에서 기계적 물성을 강화시켜주는 장점이 있는 것으로 사료된다.

2. EGCG 포함 여부 및 디자인 변수에 따른 해석

Helicoidal stents(HS)형태의 스텐트 유한요소모델 결과는 그림 5와 같이 Model I-1을 기준으로 M1방식과 M2방식에 따른 다른 디자인 파라미터를 가지는 모델들과 변형율을 상대 비교하였다. 먼저 M1방식에서 Model I-1이 Model I-2에 비해 스트럿 두께 차이에 의한 변형율이 18.90% 낮은 결과를 나타내었으며, EGCG를 포함한 PLCL의 재료물

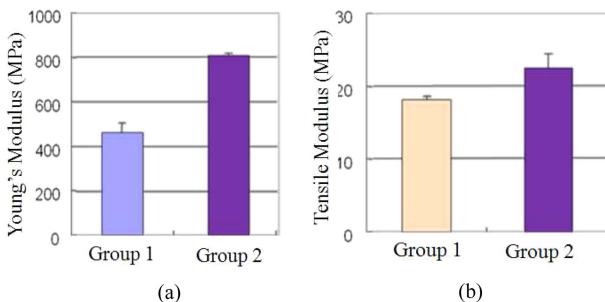


그림 4. 인장시험 결과; (a) 그룹별 Young's modulus (b) 인장강도. Fig. 4. The results of tensile test; (a) Young's modulus of groups, (b) Tensile strength

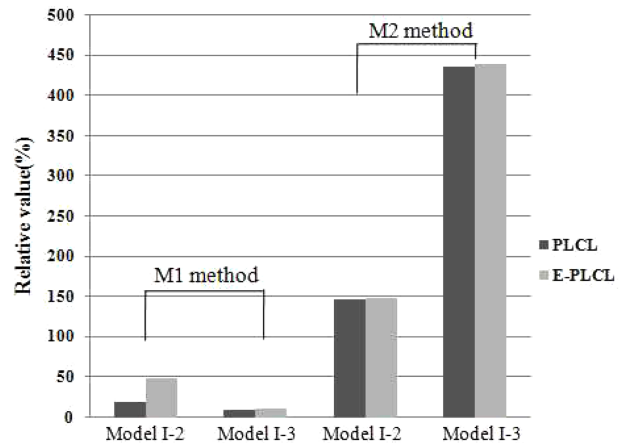


그림 5. M1과 M2의 해석방식에 따른 HS Model I-1 대비 Model I-2와 model I-3 변형율 비교

Fig. 5. The relative value of strain of model I-2 and I-3 were compared with Model I-1 according to analysis method of M1, M2

성을 가지는 스텐트에서는 EGCG를 포함하지 않은 PLCL 보다 변형율이 49.20% 낮은 값을 보였다. M2 방법의 결과에서는 EGCG 포함 여부와 관계없이 Model I-2대비 Model I-1의 변형율이 유사한 결과 값을 보였으나, 스트럿 두께에 의한 차이는 M1방법을 통한 결과보다 M2방법의 변형율이 더 높게 나타났다.

또한 Model I-1과 Model I-3을 통해 스텐트의 나선 간격에 대한 영향을 분석해 본 결과 그림 5과 같이 M1 방법에서는 나선 간격보다 스트럿 두께의 영향이 크게 나타났으며, M2 방법에서는 스트럿 두께보다 나선 간격의 영향이 크게 나타났다. 따라서 M1 해석방법에 근거하여 장축의 하중 조건에서는 나선 간격의 요소보다 단면적의 요소를 고려한 PLCL 스텐트의 변형율이 더 낮을 것으로 보여지며, 횡축의 M2 해석방법인 장축에 수직인 방향의 하중에서는 스트럿 두께보다는 나선 간격의 요소가 훨씬 많은 영향을 미칠 것으로 보인다.

Dumoulin등[18]의 해석 방법들을 참고하여 TS의 형태에 따른 모델들의 나선선 꼬임횟수에 따른 디자인 파라미터의 비교를 M2 해석방법에 의해 해석한 결과, 그림 6과 같이 TS 모델들의 변형율은 나선의 간격과 스트럿 두께의 영향보다 나선의 꼬임 횟수에 대한 변수가 많은 영향을 미쳤으며, 꼬임 횟수가 증가 할수록 PLCL과 E-PLCL의 변형율 차이를 감소시켰다. 또한 그림 7과 같이 EGCG를 포함한 TS모델들의 최대 등가응력의 결과, Model II-3(octuple model)와 같이 꼬임의 횟수가 가장 많은 타입이 동일 조건에서 다른 타입의 스텐트 모델보다 상대적으로 낮은 최대 등가응력 값을 나타내어 디자인적으로 중요한 파라미터인 것으로 나타났다. 따라서 Etave등[15]은 반지름 방향 강도강화에 있어

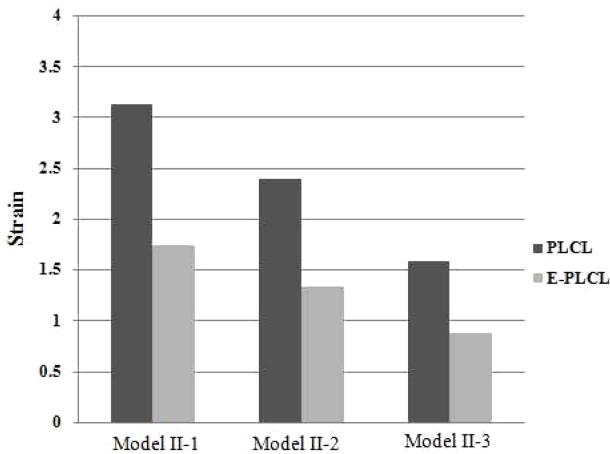


그림 6. M2의 해석방식에 따른 TS type 모델들의 변형을 비교
 Fig. 6. The comparison of strain of TS types by M2 analysis method

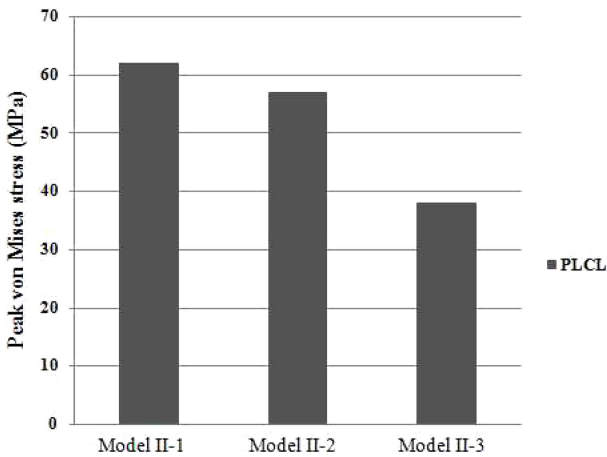


그림 7. M2의 해석방식에 따른 TS type 모델들의 최대 등가응력 비교
 Fig. 7. The comparison of von-Mises stress of TS types by M2 analysis method

스텐트의 지름이 중요한 변수라고 보고하였지만, 관상동맥 질환 치료를 위한 약물-용출 생분해성 고분자 스텐트의 디자인 설계 시 동일 지름에서는 나선의 꼬임횟수가 중요한 인자일 것으로 사료된다.

결론적으로 약물-용출 생분해성 고분자 스텐트의 최적의 디자인 제시를 위한 선행연구로, 인장시험을 통해 PLCL 필름에 EGCG의 첨가는 생분해성 고분자의 인장강도와 탄성 계수 증가를 높여주는 효과가 있음을 확인하였으며, 디자인 파라미터와 EGCG첨가 유무에 따라 FE 스텐트 모델의 구조적 특성에 따른 역학적 성능을 변형률과 최대 등가응력을 통해 비교 분석하였다. 하지만 향후 새로운 약물-용출 생분해성 고분자 스텐트의 모델을 개발하는데 있어, 실제 약물-용출 고분자 스텐트의 역학적 시험을 통한 결과와 유한요소 모델 해석 결과와의 타당성 검증과 *in-vivo* 상태에서의 해석조건 및 스텐트 팽창 성능과 안정성에 미칠 수 있는 인자

를 다양하게 설정한 후 추가적인 해석과 실험이 필요 할 것으로 사료된다.

Reference

- [1] D.S. Baim, *et al.*, "Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent(the U.S. multicenter experience. The U.S. Palmaz-Schatz Stent Investigators," *Am J Cardiol.*, vol. 71, no. 4, pp. 364-366, 1993.
- [2] A. Alcocer, *et al.*, "Clinical variables related with in-stent restenosis late regression after bare metal coronary stenting," *Arch Cardiol Mex.*, vol. 76, no. 4, pp. 390-396, 2006.
- [3] C. Lally, F. Dolan, and P.J. Prendergast, "Cardiovascular stent design and vessel stresses: a finite element analysis," *J Biomech.*, vol. 38, no. 8, pp. 1574-1581, 2005.
- [4] D.S. Baim, and J.P. Carrozza, Jr., "Stent thrombosis. Closing in on the best preventive treatment. *Circulation*," vol. 95, no. 5, pp. 1098-1100, 1997.
- [5] H.C. Lee, C.S. Kim, B.C. Pak, and B.J. Baek, "Hydrodynamic Characteristics of Self-expandable Graft Stents in Steady Flow," *J. Biomed. Eng. Res.*, vol. 24, no. 1, pp. 37-44, 2003.
- [6] Devsesh Kothwala, Ankur Raval, Annimesh Choubey, "Pachlitaxel Drug Delivery From Cardiovascular Stent," *Trends Biomat. Artif. Organs*, vol. 19, no. 2, pp. 88-92, 2006.
- [7] G.S. Frank, R.F. John, "Drug Eluting Coronary Stent : In Vitro Evaluation of Magnet Resonance Satery at 3 Tesla," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 7, no. 2, pp. 415-419, 2005.
- [8] Etave, F., *et al.*, "Mechanical properties of coronary stents determined by using finite element analysis," *J Biomech.*, vol. 34, no. 8, pp. 1065-1075, 2001.
- [9] H.H. Cho, D.W. Han. K. Matsumura, S. Tsutsumi, and S.H. Hyon, "The behavior of vascular smooth muscle cells and platelets onto epigallocatechin gallate-releasing poly(l-lactide-co-e-caprolactone) as stent-coating materials," *Biomaterials*, vol. 29, no. 7, pp. 884-893, 2008.
- [10] D.W. Han, *et al.*, "Development of epigallocatechin gallate-eluting polymeric stent and its physicochemical, biomechanical and biological evaluations," *Biomed Mater*, vol. 4, no. 4, pp. 044104, 2009.
- [11] D.W. Han, *et al.*, "Underlying mechanism for suppression of vascular smooth muscle cells by green tea polyphenol EGCG released from biodegradable polymers for stent application," *J Biomed Mater Res A*, vol. 95, no. 2, pp. 424-433, 2010.
- [12] D.W. Han, M.H. Lee, B.J. Kwon, H.L. Kim, S.H. Hyon, and J.C. Park., "Selective inhibitory effect of epigallocatechin-3-gallate on migration of vascular smooth muscle cells," *Molecules*. Nov. 19, vol. 15, no. 11, pp. 8488-8500, 2010.
- [13] D. Martin, and F.J. Boyle, "Computational structural modeling of coronary stent deployment: a review," *Comput Methods Biomech Biomed Engin.*, vol. 14, no. 4, pp. 331-48, 2011.
- [14] H. Brauer, J. Stolpmann, H. Hallmann, R. Erbel, and A. Fischer, "Measurement and numerical simulation of the dilatation behaviour of coronary stents," *Mat.-wiss. U. Werkstofftech*, vol. 30, no. 12, pp. 876-885, 1999.
- [15] F. Etave, G. Finet, M. Boivin, J.-C. Boyer, G. Rioufol, and G.

- Thollet, "Mechanical properties of coronary stents determined by using finite element analysis," J. Biomech., vol. 34, no. 8, pp. 1065-1075, 2001.
- [16] F. Ju, Z. Xia, and K. Sasaki, "On the finite element modelling of balloon-expandable stents," J Mech Behav Biomed Mater, vol. 1, no. 1, pp. 86-95, 2008.
- [17] Sanjay A. Pujari, "Stent Biomechanics in Marginal Coronary Stenotic Arteries," International Journal of Recent Trends in Engineering, vol. 1, no. 2, 2009.
- [18] C. Dumoulin, and B. Cochelin, "Mechanical behaviour modelling of balloon-expandable stents," J Biomech., vol. 33, no. 11, pp. 1461-1470, 2000.