(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월20일
(11) 등록번호 10-1849948
(24) 등록일자 2018년04월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B29C 67/00 (2017.01) *A61L 27/56* (2006.01)
B33Y 50/00 (2015.01) *B33Y 80/00* (2015.01)
(52) CPC특허분류
B29C 64/386 (2017.08)
A61L 27/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0149067
(22) 출원일자 2016년11월09일
심사청구일자 2016년11월09일
(56) 선행기술조사문헌
KR100794358 B1*
WO2015171352 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
원광대학교산학협력단
전라북도 익산시 익산대로 460 (신동)
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
(뒷면에 계속)
(72) 발명자
조영삼
대전광역시 서구 월평동로 45 105동 906호 (월평동,진달래아파트)
이부규
서울특별시 강남구 선릉로 120 11동 805호 (대치동,개포우성아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
도진봉

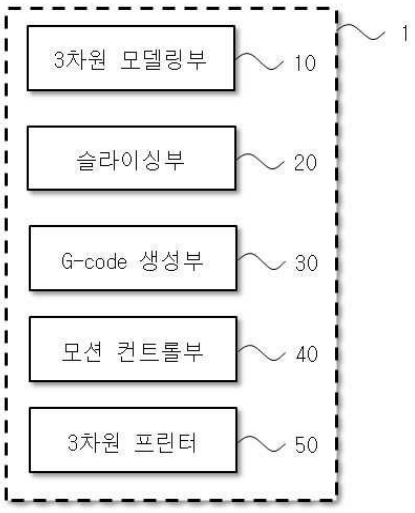
전체 청구항 수 : 총 8 항 심사관 : 이상호

(54) 발명의 명칭 **기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 및 그 제조방법**

(57) 요 약

기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 제조방법 및 제조장치가 개시된다. 본 발명의 일 실시예에 따른 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 제조방법은, (a) 복수의 단위 셀이 반복적으로 배치된 세포지지체에 대한 3차원 모델 데이터를 생성하는 단계; (b) 상기 3차원 모델 데이터를 다수의 레이어로 슬라이싱하는 단계; (c) 슬라이싱된 상기 3차원 모델 데이터를 지코드(G-code)로 변환하는 단계; (d) 상기 지코드에 따라 3차원 프린터의 모션을 컨트롤하면서 3차원 프린팅을 수행하는 단계를 포함하되, 상기 세포지지체는 카고메 구조를 가질 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61L 27/56 (2013.01)
A61L 27/58 (2013.01)
B33Y 50/00 (2013.01)
B33Y 80/00 (2013.01)

(73) 특허권자
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
부경대학교 산학협력단
부산광역시 남구 신선로 365 (용당동, 부경대학교)

(72) 발명자
박용두
서울특별시 강북구 삼양로19길 113 삼각산 아이원 아파트 115-804호
박상혁
경기도 수원시 영통구 광교로 286 LH해모로 아파트 8007-1002호
이강식
서울특별시 양천구 목동동로 385 703호 (목동,벽산미라지타워)
이세환
전라북도 익산시 무왕로 22길 28 302동 906호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 HI14C2143
부처명 보건복지부
연구관리전문기관 한국보건산업진흥원
연구사업명 질환극복기술개발
연구과제명 대면적 턱뼈 결손부 재건을 위한 환자 맞춤형 3차원 바이오프린팅 공정 개발
기 여 율 1/1
주관기관 서울아산병원
연구기간 2014.11.01 ~ 2018.10.31
공지예외적용 : 있음

명 세 서

청구범위

청구항 1

세포지지체 제조방법으로서,

(a) 복수의 단위 셀이 반복적으로 배치된 세포지지체에 대한 3차원 모델 데이터를 생성하는 단계;

(b) 상기 3차원 모델 데이터를 다수의 레이어로 슬라이싱하는 단계;

(c) 슬라이싱된 상기 3차원 모델 데이터를 지코드(G-code)로 변환하는 단계;

(d) 상기 지코드에 따라 3차원 프린터의 모션을 컨트롤하면서 3차원 프린팅을 수행하는 단계를 포함하되,

상기 세포지지체는 카고메 구조를 가지며,

상기 단위 셀은, 3개의 상부 수평 기둥과 3개의 상부 경사 기둥이 상호 연결된 정사면체가 뒤집어진 형상의 상부 구조체와; 3개의 하부 수평 기둥과 3개의 하부 경사 기둥이 상호 연결된 정사면체 형상의 하부 구조체를 포함하되,

상기 하부 경사 기둥이 서로 만나는 상기 하부 구조체의 꼭지점과 상기 상부 경사 기둥이 서로 만나는 상기 상부 구조체의 꼭지점이 서로 만나도록 상기 상부 구조체와 상기 하부 구조체가 60도(°) 틀어진 상태로 결합되고,

상기 단계 (a)에서, 상기 상부 수평 기둥, 상기 상부 경사 기둥, 상기 하부 수평 기둥, 상기 하부 경사 기둥을 포함하는 기둥의 직경을 설계변수로 설정하여 조절함으로써 상기 세포지지체의 기공률을 변화시켜 상기 세포지지체의 기계적 강성을 조절하는 것을 특징으로 하는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 단계 (a)에서, 상기 3차원 모델 데이터에 상응하는 3차원 모델을 스케일 업 혹은 스케일 다운하여 기공 크기를 조절하는 것을 특징으로 하는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 상부 수평 기둥과 상기 하부 수평 기둥은 상기 상부 경사 기둥 및 상기 하부 경사 기둥에 비해 2배의 길이를 가지며 반원기둥 형상을 갖는 것을 특징으로 하는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체 제조방법.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 단계 (d)에서 상기 3차원 프린터는 폴리카프로락톤(Polycaprolactone), 폴리락틱 엑시드(Polylactic acid), 폴리 엘 락틱 엑시드(Poly L-lactic acid), 폴리글리콜릭 엑시드(Polyglycolic acid), 폴리락티코 글리코릭 엑시드(Poly lacticco-glycolic acid) 중 하나 이상의 생적합성 고분자를 3차원 모델링 재료로 사용하는

것을 특징으로 하는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 단계(d)에서 상기 3차원 프린터는 미리 정해진 직경의 노즐 팁을 사용하여 직접 적층 방식으로 상기 세포지지체를 프린팅하되,

상기 3차원 프린터는, 3차원 모델링 재료가 되는 고분자 재료를 제공하는 재료공급부와; 구동력을 제공하는 구동부와; 일단이 상기 구동부와 연결되어 상기 구동력에 의해 회전하면서 상기 재료공급부에 의해 공급된 상기 3차원 모델링 재료를 타단에 설치된 상기 노즐 팁을 통해 압출하는 압출부를 포함하는 것을 특징으로 하는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체 제조방법.

청구항 7

복수의 단위 셀이 반복적으로 배치된 세포지지체로서,

상기 단위 셀은,

3개의 상부 수평 기둥과 3개의 상부 경사 기둥이 상호 연결된 정사면체가 뒤집어진 형상의 상부 구조체와;

3개의 하부 수평 기둥과 3개의 하부 경사 기둥이 상호 연결된 정사면체 형상의 하부 구조체를 포함하되,

상기 하부 경사 기둥이 서로 만나는 상기 하부 구조체의 꼭지점과 상기 상부 경사 기둥이 서로 만나는 상기 상부 구조체의 꼭지점이 서로 만나도록 상기 상부 구조체와 상기 하부 구조체가 60도(°) 틀어진 상태로 결합되고,

상기 단위 셀의 크기가 미리 정해진 상태에서 상기 상부 수평 기둥, 상기 상부 경사 기둥, 상기 하부 수평 기둥, 상기 하부 경사 기둥을 포함하는 기둥의 직경을 설계변수로 설정하여 조절함으로써 상기 세포지지체의 기공률이 변화되어 상기 세포지지체의 기계적 강성이 조절되는 것을 특징으로 하는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 상부 수평 기둥과 상기 하부 수평 기둥은 상기 상부 경사 기둥 및 상기 하부 경사 기둥에 비해 2배의 길이를 가지며 반원기둥 형상을 갖는 것을 특징으로 하는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체.

청구항 9

제7항에 있어서,

폴리카프로락톤(Polycaprolactone), 폴리락틱 엑시드(Polylactic acid), 폴리 엘 락틱 엑시드(Poly L-lactic acid), 폴리글리콜릭 엑시드(Polyglycolic acid), 폴리락티코 글리코릭 엑시드(Poly lacticco-glycolic acid) 중 하나 이상의 생적합성 고분자를 3차원 모델링 재료로 사용하여 직접 적층 방식으로 프린팅되는 것을 특징으로 하는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 손상된 장기나 기능을 상실한 피부 등의 세포를 배양하여 복원하는 조직공학은 지난 몇 년간 상당한 주목을 받고 있으며 광범위한 생명공학 내에서 더 유망한 도메인 중 하나로 분류되고 있다. 이러한 조직공학에서 세포 배양시 세포집 역할을 하는 세포지지체(scaffolds)는 중요한 아이템이다.

[0003] 세포지지체는 인체 내에 이식해야 하므로 조직의 생체적합성, 생분해성인 재료를 사용하여 제작될 필요가 있다. 또한, 세포지지체는 영양분 공급과 노폐물 배출을 위한 높은 다공성과 세포 성장에 있어 적절한 기공 크기, 세포 부착이 용이하도록 하는 높은 표면적이 요구되며, 구조적 강도 역시 요구되고 있다.

[0004] 이러한 세포지지체를 제조함에 있어서 기공 크기를 다양하게 조절할 필요가 있으며, 이를 간편하게 제작할 도구가 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-1578307호 (등록일 2015년 12월 10일) - PCL/silica 세포지지체 제조 방법 및 이를 통해 제조된 PCL/silica 세포지지체

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 간단한 설계변수의 조정을 통해 세포지지체가 갖추어야 할 기공률과 기공크기를 갖도록 설계가 가능하며, 정밀 토출 기능을 갖춘 3D 프린팅 장치를 통해 직접 적층 방식으로 서포트 재료 없이 제작 가능한 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 및 그 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

[0007] 본 발명은 일반 격자 세포지지체 대비 더 높은 응력을 견디고 우수한 굴곡 강성을 가지며 높은 세포 재생 능력을 갖는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 및 그 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적들은 이하에 서술되는 바람직한 실시예를 통하여 보다 명확해질 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 측면에 따르면, 세포지지체 제조방법으로서, (a) 복수의 단위 셀이 반복적으로 배치된 세포지지체에 대한 3차원 모델 데이터를 생성하는 단계; (b) 상기 3차원 모델 데이터를 다수의 레이어로 슬라이싱하는 단계; (c) 슬라이싱된 상기 3차원 모델 데이터를 지코드(G-code)로 변환하는 단계; (d) 상기 지코드에 따라 3차원 프린터의 모션을 컨트롤하면서 3차원 프린팅을 수행하는 단계를 포함하되, 상기 세포지지체는 카고메 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체 제조방법이 제공된다.

[0010] 상기 단위 셀은, 3개의 상부 수평 기둥과 3개의 상부 경사 기둥이 상호 연결된 정사면체가 뒤집어진 형상의 상부 구조체와; 3개의 하부 수평 기둥과 3개의 하부 경사 기둥이 상호 연결된 정사면체 형상의 하부 구조체를 포함하되, 상기 하부 경사 기둥이 서로 만나는 상기 하부 구조체의 꼭지점과 상기 상부 경사 기둥이 서로 만나는 상기 상부 구조체의 꼭지점이 서로 만나도록 상기 상부 구조체와 상기 하부 구조체가 60도(°) 틀어진 상태로 결합될 수 있다.

[0011] 상기 상부 수평 기둥과 상기 하부 수평 기둥은 상기 상부 경사 기둥 및 상기 하부 경사 기둥에 비해 2배의 길이를 가지며 반원기둥 형상을 가질 수 있다.

[0012] 상기 단계 (a)에서, 상기 상부 수평 기둥, 상기 상부 경사 기둥, 상기 하부 수평 기둥, 상기 하부 경사 기둥을 포함하는 기둥의 직경을 설계변수로 설정하여 조절함으로써 상기 세포지지체의 기공률을 변화시켜 상기 세포지지체의 기계적 강성을 조절할 수 있다.

[0013] 상기 단계 (d)에서 상기 3차원 프린터는 폴리카프로락톤(Polycaprolactone), 폴리락틱 엑시드(Polylactic acid), 폴리 엘 락틱 엑시드(Poly L-lactic acid), 폴리글리콜릭 엑시드(Polyglycolic acid), 폴리락티코 글리코릭 엑시드(Poly lacticco-glycolic acid) 중 하나 이상의 생적합성 고분자를 3차원 모델링 재료로 사용할 수

있다.

[0014] 상기 단계 (d)에서 상기 3차원 프린터는 미리 정해진 직경의 노즐 팁을 사용하여 직접 적층 방식으로 상기 세포지지체를 프린팅할 수 있다.

[0015] 한편 본 발명의 다른 측면에 따르면, 복수의 단위 셀이 반복적으로 배치된 세포지지체로서, 상기 단위 셀은, 3개의 상부 수평 기둥과 3개의 상부 경사 기둥이 상호 연결된 정사면체가 뒤집어진 형상의 상부 구조체와; 3개의 하부 수평 기둥과 3개의 하부 경사 기둥이 상호 연결된 정사면체 형상의 하부 구조체를 포함하되, 상기 하부 경사 기둥이 서로 만나는 상기 하부 구조체의 꼭지점과 상기 상부 경사 기둥이 서로 만나는 상기 상부 구조체의 꼭지점이 서로 만나도록 상기 상부 구조체와 상기 하부 구조체가 60도(°) 틀어진 상태로 결합된 것을 특징으로 하는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체가 제공된다.

[0016] 상기 상부 수평 기둥과 상기 하부 수평 기둥은 상기 상부 경사 기둥 및 상기 하부 경사 기둥에 비해 2배의 길이를 가지며 반원기둥 형상을 가질 수 있다.

[0017] 폴리카프로락톤(Polycaprolactone), 폴리락틱 엑시드(Polylactic acid), 폴리 엘 락틱 엑시드(Poly L-lactic acid), 폴리글리콜릭 엑시드(Polyglycolic acid), 폴리락티코 글리코릭 엑시드(Poly lacticco-glycolic acid) 중 하나 이상의 생적합성 고분자를 3차원 모델링 재료로 사용하여 직접 적층 방식으로 프린팅될 수 있다.

[0018] 전술한 것 외의 다른 측면, 특징, 이점이 이하의 도면, 특허청구범위 및 발명의 상세한 설명으로부터 명확해질 것이다.

발명의 효과

[0019] 본 발명의 실시예에 따르면, 간단한 설계변수의 조정을 통해 세포지지체가 갖추어야 할 기공률과 기공크기를 갖도록 설계가 가능하며, 정밀 토출 기능을 갖춘 3D 프린팅 장치를 통해 직접 적층 방식으로 서포트 재료 없이 제작 가능한 효과가 있다.

[0020] 또한, 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체는 일반 격자 세포지지체 대비 더 높은 응력을 견디고 우수한 굴곡 강성을 가지며 높은 세포 재생 능력을 갖는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 제조장치의 개략적인 구성블록도,

도 2은 본 발명의 일 실시예에 따른 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 제조방법의 순서도,

도 3는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체의 구조 및 단위 셀을 나타낸 도면,

도 4은 생적합성 고분자 세포지지체의 단위 셀의 정면도 및 평면도,

도 5는 설계변수 변경에 따른 단위 셀의 형상 변화를 나타낸 도면,

도 6는 설계변수 변경에 따른 기공률 변화를 나타낸 그래프,

도 7은 설계변수 변경에 따른 단위 셀과 세포지지체의 형상 및 기공률 변화를 나타낸 도면,

도 8은 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 제조장치에 포함되는 3차원 프린터의 개략적인 구조도,

도 9는 일반 격자형 세포지지체와 본 실시예에 따른 카고메 구조형 세포지지체를 나타낸 도면,

도 10은 유효 강성 비교를 위한 아바쿠스(ABAQUS) 전산해석 결과를 나타내는 그래프,

도 11은 실제 제작한 일반 격자형 세포지지체와 카고메 구조의 세포지지체에 대한 압축 강도 실험 결과 그래프,

도 12는 실제 제작한 세포지지체의 전자주사 현미경 사진,

도 13은 3차원 모델링에 따른 세포지지체 디자인과 실제 제작된 세포지지체의 단면 및 표면의 비교 사진과 광학 카메라 사진을 나타낸 도면,

도 14는 3점 굴곡 강성 실험 결과 그래프,

도 15는 토끼 두개골 재생 능력 실험 결과를 나타낸 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0023] 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "연결되어" 있다거나 "접속되어" 있다고 언급된 때에는, 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되어 있거나 또는 접속되어 있을 수도 있지만, 중간에 다른 구성요소가 존재할 수도 있다고 이해되어야 할 것이다. 반면에, 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "직접 연결되어" 있다거나 "직접 접속되어" 있다고 언급된 때에는, 중간에 다른 구성요소가 존재하지 않는 것으로 이해되어야 할 것이다.

[0024] 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다.

[0025] 본 명세서에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0026] 또한, 각 도면을 참조하여 설명하는 실시예의 구성 요소가 해당 실시예에만 제한적으로 적용되는 것은 아니며, 본 발명의 기술적 사상이 유지되는 범위 내에서 다른 실시예에 포함되도록 구현될 수 있으며, 또한 별도의 설명이 생략될지라도 복수의 실시예가 통합된 하나의 실시예로 다시 구현될 수도 있음은 당연하다.

[0027] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일하거나 관련된 참조 부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0028] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 제조장치의 개략적인 구성블록도이며, 도 2은 본 발명의 일 실시예에 따른 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 제조방법의 순서도이고, 도 3는 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체의 구조 및 단위 셀을 나타낸 도면이며, 도 4은 생적합성 고분자 세포지지체의 단위 셀의 정면도 및 평면도이고, 도 5는 설계변수 변경에 따른 단위 셀의 형상 변화를 나타낸 도면이며, 도 6는 설계변수 변경에 따른 기공률 변화를 나타낸 그래프이고, 도 7은 설계변수 변경에 따른 단위 셀과 세포지지체의 형상 및 기공률 변화를 나타낸 도면이며, 도 8은 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 제조장치에 포함되는 3차원 프린터의 개략적인 구조도이다.

[0029] 도 1 내지 도 8에는 세포지지체 제조장치(1), 3차원 모델링부(10), 슬라이싱부(20), 지코드 생성부(30), 모션 컨트롤부(40), 3차원 프린터(50), 세포지지체(100), 단위 셀(110), 상부 구조체(120), 하부 구조체(130), 상부 수평 기둥(121), 상부 경사 기둥(123), 하부 수평 기둥(131), 하부 경사 기둥(133), 구동부(210), 기어부(220), 압출부(230), 재료공급부(240), 히터(250), 노즐 팁(260)이 도시되어 있다.

[0030] 본 발명의 일 실시예에 따른 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 제조방법에 의하면 설계변수의 조정을 통해 조직공학적으로 요구되는 기공률과 기공 크기를 갖는 세포지지체의 설계가 가능하며, 정밀 토출 기능을 갖춘 3D 프린팅 장치를 통해 직접 적층 방식으로 설계된 세포지지체 모델을 서포트 재료 없이 제작 가능한 것을 특징으로 한다.

[0031] 본 실시예에 따른 기계적 강성 향상 구조를 갖는 생적합성 고분자 세포지지체 제조방법은 3차원 모델링부(10), 슬라이싱부(20), 지코드 생성부(30), 모션 컨트롤부(40), 3차원 프린터(50)를 포함하는 세포지지체 제조장치(1)에 의해 수행될 수 있다.

[0032] 3차원 모델링부(10)는 CAD를 이용하여 제조하고자 하는 세포지지체의 형상을 3차원 모델링한다(단계 S10). 여기서, 제조하고자 하는 세포지지체는 기계적 강성 향상 구조를 가진다. 본 실시예에서 생적합성 고분자 세포지지

체에 적용될 기계적 강성 향상 구조는 카고메(Kagome) 구조일 수 있다.

[0033] 도 3을 참조하면, 카고메 구조를 가지는 세포지지체(100)의 전체 형상이 도시되어 있다. 세포지지체(100)는 N x M 개의 단위 셀(110)이 K 층만큼 적층된 구조일 수 있다. 여기서, N, M, K는 1 이상의 자연수이다. 즉, 세포지지체(100)는 단위 셀(110)이 반복되는 모양의 반복적 셀 구조체(periodic cellular structure)일 수 있다. 반복적 셀 구조체는 매우 복잡한 내부 구조를 가짐으로 인해 작은 크기를 가지는 조직공학적 관점에서는 주조나 절삭 가공과 같이 일반적인 방법으로는 제작이 어려우며, 본 실시예에서와 같이 정밀 토출이 가능한 3차원 프린터(50)를 이용함으로써 제작이 가능하다.

[0034] 도 3의 하단 및 도 4에 도시된 단위 셀(110)은 상부 구조체(120)와 하부 구조체(130)를 포함한다. 상부 구조체(120)는 3개의 상부 수평 기둥(121)과 3개의 상부 경사 기둥(123)이 상호 연결된 정사면체가 뒤집어진 형상(역삼각뿔 형상)을 가진다. 하부 구조체(130)는 3개의 하부 수평 기둥(131)과 3개의 하부 경사 기둥(133)이 상호 연결된 정사면체 형상(삼각뿔 형상)을 가진다.

[0035] 단위 셀(110)은 하부 구조체(130)의 하부 경사 기둥(133)이 서로 만나는 꼭지점과 상부 구조체(120)의 상부 경사 기둥(123)이 서로 만나는 꼭지점이 서로 만나도록 상부 구조체(120)와 하부 구조체(130)가 결합된다. 여기서, 상부 구조체(120)와 하부 구조체(130)는 60도(°)만큼 틀어진 상태로 결합된다. 즉, 3개의 상부 수평 기둥(121)에 의해 형성되는 상부 평면 삼각형과 3개의 하부 수평 기둥(131)에 의해 형성되는 하부 평면 삼각형은 60도(°)만큼 틀어지게 놓여질 수 있다(도 4의 하단 참조).

[0036] 상부 수평 기둥(121) 및 하부 수평 기둥(131)은 반원기둥 형상을 가질 수 있다. 상부 수평 기둥(121)은 상부에 배치되는 타 단위 셀의 하부 수평 기둥과 결합하여 완전한 원기둥이 되고, 하부 수평 기둥(131)은 하부에 배치되는 타 단위 셀의 상부 수평 기둥과 결합하여 완전한 원기둥이 될 수 있다.

[0037] 또한, 상부 수평 기둥(121) 및 하부 수평 기둥(131)은 상부 경사 기둥(123) 및 하부 경사 기둥(133)에 비해 2배의 길이를 가지고 있어, 전후좌우에 배치되는 타 단위 셀의 상부 수평 기둥 및 하부 수평 기둥과 연속적으로 연결되어 하나의 기둥 구조를 이룰 수 있다.

[0038] 본 실시예에서 제조하고자 하는 카고메 구조의 세포지지체(100)는 구조적 특성상 전달되는 압축하중이 여러 방향으로 분산시키기 유리하며, 동일한 기공률을 갖더라도 기계적 강성이 높은 특징이 있다.

[0039] 그리고 용도에 따라 기공 크기(pore size), 기공률(porosity), 기둥 직경(strand diameter) 중 하나 이상의 단위 셀 속성을 설계변수로 선택하여 조절함으로써 기계적 강성을 조절할 수 있다. 즉, 3차원 모델링부(10)는 정량적으로 설계변수를 조정하여 원하는 기계적 강성을 갖는 세포지지체에 대한 3차원 모델링을 수행할 수 있다. 또한, 세포지지체(100)에 사용되는 세포가 가장 잘 재생되는 기공 크기와 기공률이 존재하고 있으므로, 세포에 따라 최적의 기공률이 다르게 되는데, 본 실시예에서는 설계변수 조정을 통해 조절이 가능하게 된다.

[0040] 예를 들어, 기공률은 일정하게 유지하고 기공 크기만을 변경하고자 할 때에는 3차원 모델 전체를 스케일 업(scale up) 혹은 스케일 다운(scale down)하여 조절할 수 있다. 또는 도 5에 도시된 것과 같이 3차원 모델링부(10)는 기둥 직경에 대한 설계변수를 조정하여 단위 셀의 형상을 변화시킬 수 있다(기둥 직경을 증가시킴으로써 기공 크기 및 기공률이 감소되는 방향((a) -> (b))).

[0041] 단위 셀의 크기가 미리 정해져 있는 경우, 기공 크기, 기공률, 기둥 직경은 상호 관련된 단위 셀 속성에 해당한다. 기둥 직경이 증가하는 경우 기공 크기가 작아지게 되며 기공률은 감소하게 된다.

[0042] 도 6을 참조하면, 기둥 직경과 기공률 사이의 상관관계가 그래프로 표시되어 있다. 기둥 직경이 증가함에 따라 기공률이 감소하게 되는 선형(linear) 변화 관계를 가진다.

[0043] 도 7을 참조하면, 단위 셀의 각 기둥의 직경(d1> d2 > d3 > d4)이 감소함에 따라 기공률은 50%에서 80%로 증가하게 됨을 알 수 있다. 그리고 세포지지체에서 기공 크기도 증가함을 알 수 있다.

[0044] 3차원 모델링이 완료되면, 슬라이싱부(20)는 3차원 모델링 데이터에 대해 다수의 얇은 레이어로 슬라이싱하는 작업을 수행한다(단계 S20). 본 실시예에서 슬라이싱 방향은 수평 방향일 수 있다.

[0045] 그리고 지코드 생성부(30)는 슬라이싱 데이터를 지코드(G-code)로 변환 생성한다(단계 S30). 지코드는 후술할 3차원 프린터(50)의 프린팅 동작을 수치 제어하는 프로그램 코드이다.

[0046] 모션 컨트롤부(40)는 지코드에 따라 3차원 프린터(50)의 각 구성요소, 특히 노즐 팁(260)의 3차원 위치에 대한 제어를 수행한다(단계 S40).

[0047] 3차원 프린터(50)는 모션 컨트롤부(40)의 제어에 따라 노즐 팁(260)의 위치가 가변되면서 용융된 프린팅 재료를 토출하여 직접 적층 방식으로 3차원 구조체(즉, 세포지지체)를 빌드 플랫폼에 프린팅한다(단계 S50). 빌드 플랫폼은 3차원 모델링 재료가 프린팅되어 3차원 구조체가 제작되는 스테이지이다.

[0048] 도 8을 참조하면, 3차원 프린터(50)는 구동부(210), 압출부(230), 재료공급부(240), 히터(250), 노즐 팁(260)을 포함한다.

[0049] 재료공급부(240)는 3차원 구조체의 재료(3차원 모델링 재료)가 되는 고분자 재료를 압출부(230)에 제공한다. 본 실시예에서 재료공급부(240)는 생체적합성, 생체분해성, 무독성 재료가 3차원 모델링 재료로 공급할 수 있다. 예컨대 생적합성 고분자로, 60℃의 녹는점을 가지는 열가소성(thermoplastic) 소재인 폴리카프로락톤(Polycaprolactone)이 3차원 모델링 재료로 공급될 수 있다. 폴리카프로락톤 이외에도 생적합성 고분자로서 폴리락틱 엑시드(Polylactic acid)(PLA), 폴리 엘 락틱 엑시드(Poly L-lactic acid)(PLLA), 폴리글리콜릭 엑시드(Polyglycolic acid)(PGA), 폴리락티코 글리코릭 엑시드(Poly lacticco-glycolic acid)(PLGA)가 생적합성 고분자 세포지지체 제작을 위한 3차원 모델링 재료로 공급될 수 있다.

[0050] 압출부(230)는 일단이 구동부(210)와 연결되어, 구동부(210)(예컨대, 모터)에서 전달된 구동력에 의해 회전하면서 재료공급부(240)에 의해 공급된 3차원 모델링 재료를 타단으로 압출한다. 예를 들어, 압출부(230)는 스크류(screw) 형상을 가질 수 있다.

[0051] 여기서, 구동부(210)와 압출부(230) 사이에는 기어부(220)가 개재될 수 있다. 기어부(220)는 구동부(210)의 구동력을 압출부(230)에 원활히 전달하기 위해 구동력의 방향을 변화시키거나 구동력을 증감시킬 수 있다.

[0052] 압출부(230)의 둘레에는 히터(250)가 설치되어 있어, 압출부(230)를 통해 진행되는 3차원 모델링 재료를 가열하여 용융 상태로 만들어 준다. 또는 재료공급부(240)의 둘레에 히터(250)가 설치되어 있어, 재료공급부(240)에 수용된 3차원 모델링 재료를 가열하여 용융 상태로 만들어 준 후 압출부(230)에 공급할 수도 있다.

[0053] 압출부(230)의 타단에는 노즐 팁(260)이 설치되어 있어, 압출부(230)에 의해 압출되는 용융 상태의 3차원 모델링 재료를 노즐 팁(260)의 직경에 상응하는 직경을 가지도록 빌드 플랫폼 상에 토출하여 3차원 적층이 이루어질 수 있게 한다.

[0054] 빌드 플랫폼과 노즐 팁(260)은 3차원 적층을 위해 상대적인 3차원 이동이 가능한 구조를 가질 수 있다. 예를 들어, 빌드 플랫폼이 상하 방향(Z축 방향)으로 이동 가능하고 노즐 팁(260)이 수평면(XY 평면) 상에서 2차원적으로 이동 가능한 방식, 빌드 플랫폼이 수평면 상에서 2차원적으로 이동 가능하고 노즐 팁(260)이 상하 방향으로 이동 가능한 방식, 혹은 빌드 플랫폼 혹은 노즐 팁(260) 중 적어도 하나가 X, Y, Z축의 3차원 이동이 되는 등 3축 제어가 이루어지도록 하는 방식 등이 적용될 수 있을 것이다. 이러한 상대적인 3차원 이동은 앞서 설명한 모션 컨트롤부(40)에 의한 모션 제어에 의해 이루어질 수 있을 것이다.

[0055] 도 9는 일반 격자형 세포지지체와 본 실시예에 따른 카고메 구조형 세포지지체를 나타낸 도면이고, 도 10은 유효 강성 비교를 위한 아바쿠스(ABAQUS) 전산해석 결과를 나타내는 그래프이다.

[0056] 도 9의 상단에 도시된 일반 격자형 세포지지체는 다수의 기둥이 층별로 서로 교차하게 배치된 격자 타입으로, 50%, 60%, 70%의 기공률을 가질 때의 모습이 도시되어 있다. 도 9의 하단에 도시된 카고메 구조의 세포지지체는 다수의 단위 셀이 반복적으로 배치된 반복적 셀 구조를 가지며, 역시 기둥 직경을 조절하여 50%, 60%, 70%의 기공률로 설계된 모델들이 도시되어 있다.

[0057] 기공률은 3차원 구조체가 얼마나 많은 기공을 갖는지를 알려주는 변수로, 다공성(porous)을 의미한다. 같은 기공률을 갖는 모델을 이용하여 전산해석을 수행하여 압축강성을 비교한 결과가 도 10에 도시되어 있다.

[0058] 비슷한 기공률을 갖는 일반 격자형 세포지지체와 비교하였을 때, 카고메 구조의 세포지지체의 강성이 약 2배 정도 높은 유효 강성을 갖는 것으로 예측되었음을 알 수 있다.

[0059] 또한, 기공률에 따라 강성이 변화되는 것을 통해, 본 실시예에서와 같이 기둥 직경을 조절하는 것은 세포지지체가 갖는 기공률과 관계되어 있고, 이는 제작된 세포지지체가 갖는 강성을 조절할 수 있는 것임을 확인할 수 있다.

[0060] 도 11은 실제 제작한 일반 격자형 세포지지체와 카고메 구조의 세포지지체에 대한 압축 강도 실험 결과 그래프이다.

[0061] 실제 제작된 일반 격자형 세포지지체와 카고메 구조의 세포지지체(노즐 팁 직경 100um, 50um)를 비교할 경우,

여러 가닥의 필라멘트로 구성된 일반 격자형 세포지지체의 경우 압축 응력 하에서 각각의 필라멘트마다 붙어있는 표면에서 박리 현상이 일어나 구조물의 강도에 영향을 미치게 된다.

[0062] 도 12는 실제 제작한 세포지지체의 전자주사 현미경 사진이다.

[0063] 도 12의 좌측에는 격자형 세포지지체의 사시도 및 단면도가 도시되어 있고, 우측에는 카고메 구조의 세포지지체의 사시도 및 단면도가 도시되어 있다.

[0064] 도 13은 3차원 모델링에 따른 세포지지체 디자인과 실제 제작된 세포지지체의 단면 및 표면의 비교 사진과 광학 카메라 사진을 나타낸 도면이다.

[0065] (a)의 좌측에는 3차원 모델링된 세포지지체 디자인의 종단면이 도시되어 있고, 우측에는 실제 제작된 세포지지체의 종단면이 도시되어 있다. 디자인 단면에서 보여지는 것처럼 육각형 형상의 기공이 실제 제작된 세포지지체의 단면에서도 형성되어 있음을 확인할 수 있다.

[0066] (b)의 좌측에는 3차원 모델링된 세포지지체의 탑 표면이 도시되어 있고, 우측에는 실제 제작된 세포지지체의 탑 표면이 도시되어 있다. 디자인 탑 표면에서 보여지는 것처럼 삼각형에 유사한 기공이 실제 제작된 세포지지체의 탑 표면에서도 형성되어 있음을 확인할 수 있다.

[0067] (c)에는 폴리카프로락톤으로 제작한 카고메 구조의 세포지지체의 광학 카메라 사진이 도시되어 있다.

[0068] 도 14는 3점 굴곡 강성 실험 결과 그래프이다.

[0069] KS 규격(KS M ISO 178:2012)에 따른 3점 굴곡 강성 실험을 수행한 결과, 카고메 구조 세포지지체가 격자형 세포지지체보다 더 높은 굴곡 응력을 견디는 것으로 나타났다. 특히 굴곡 응력 하에서 박리(delamination)에 매우 강한 특성을 나타내고 있다.

[0070] 도 15는 토끼 두개골 재생 능력 실험 결과를 나타낸 도면이다.

[0071] 일반적인 경우 주변 조직들이 세포지지체의 겉표면을 따라 감싸는 경향을 보인다. 조직공학에서 세포지지체의 내부로 재생되는 조직이 얼마나 잘 침투하여 자라는 것인지를 평가한다. 본 실험결과에서 주변조직들이 카고메 구조 세포지지체 내부를 따라 재생이 매우 잘 유도된 것으로 나타났다. 또한, 카고메 구조 세포지지체 내부에 잘 존재하고 있는 연조직 내에 새로 생성된 뼈 조직이 잘 재생되어 있는 것이 관찰되었다.

[0072] 본 실시예에 따른 기계적 강성 향상 구조를 갖는 세포지지체의 제조방법 및 제조장치에 의하면, FDA에 승인된 열가소성 고분자로서 생적합성 고분자인 폴리카프로락톤, 폴리락틱 엑시드, 폴리 엘 락틱 엑시드, 폴리글리콜릭 엑시드, 폴리락티코 글리코릭 엑시드와 같은 생적합성 고분자를 이용하여 수십~수백 마이크로급 기공을 갖는 조직재생용 카고메 구조 세포지지체를 제작할 수 있다.

[0073] 격자형 세포지지체와 비교할 때, 압축 변형 특성에서 더 단단한 성질을 지니는 것으로 측정되었고, 대조건 대비 더 높은 굴곡 강성을 가지며, 굴곡 응력에 대한 박리에 매우 강한 기계적 성능을 가지고 있다.

[0074] 또한 본 실시예에 따른 카고메 구조 세포지지체에서는 재생되는 조직이 지지체 내부를 따라 재생이 유도된 것으로 나타났고, 재생된 연 조직 내에 뼈 조직이 잘 생성되는 우수한 세포 재생 능력을 가지고 있다.

[0075] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 하기의 특허 청구의 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

부호의 설명

[0076]

1: 세포지지체 제조장치	10: 3차원 모델링부
20: 슬라이싱부	30: 지코드 생성부
40: 모션 컨트롤부	50: 3차원 프린터
100: 세포지지체	110: 단위 셀
120: 상부 구조체	130: 하부 구조체
121: 상부 수평 기둥	123: 상부 경사 기둥

131: 하부 수평 기둥

133: 하부 경사 기둥

210: 구동부

220: 기어부

230: 압출부

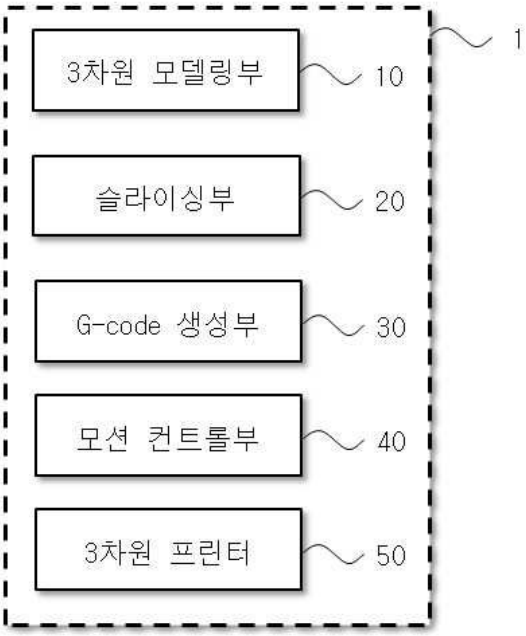
240: 재료공급부

250: 히터

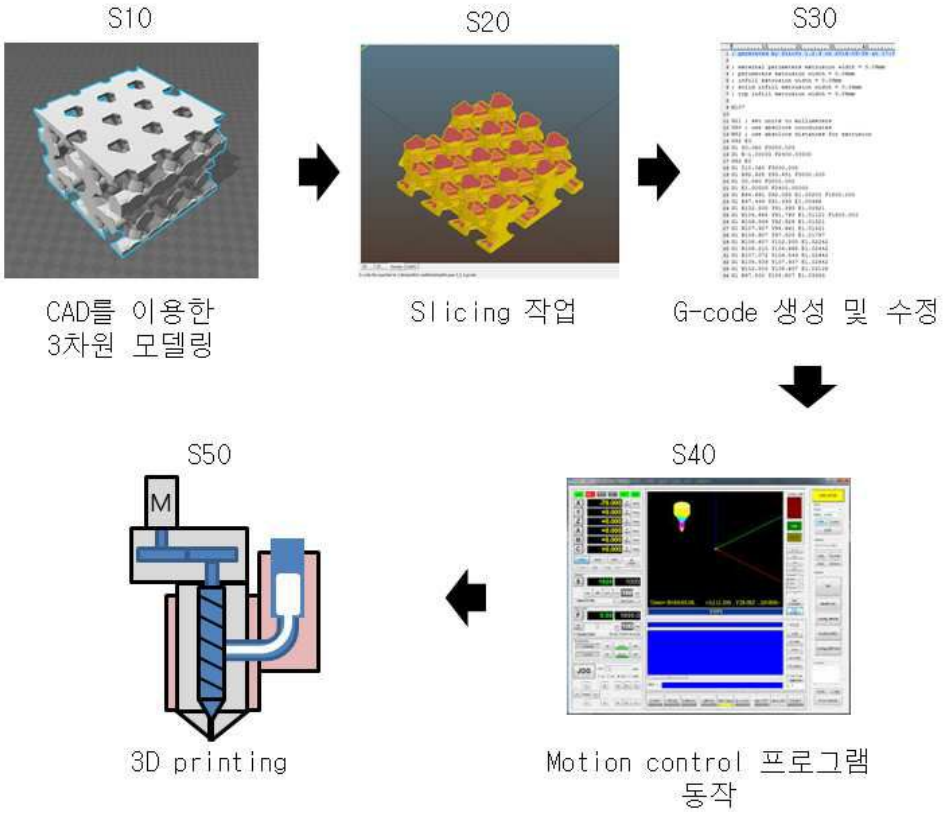
260: 노즐 팁

도면

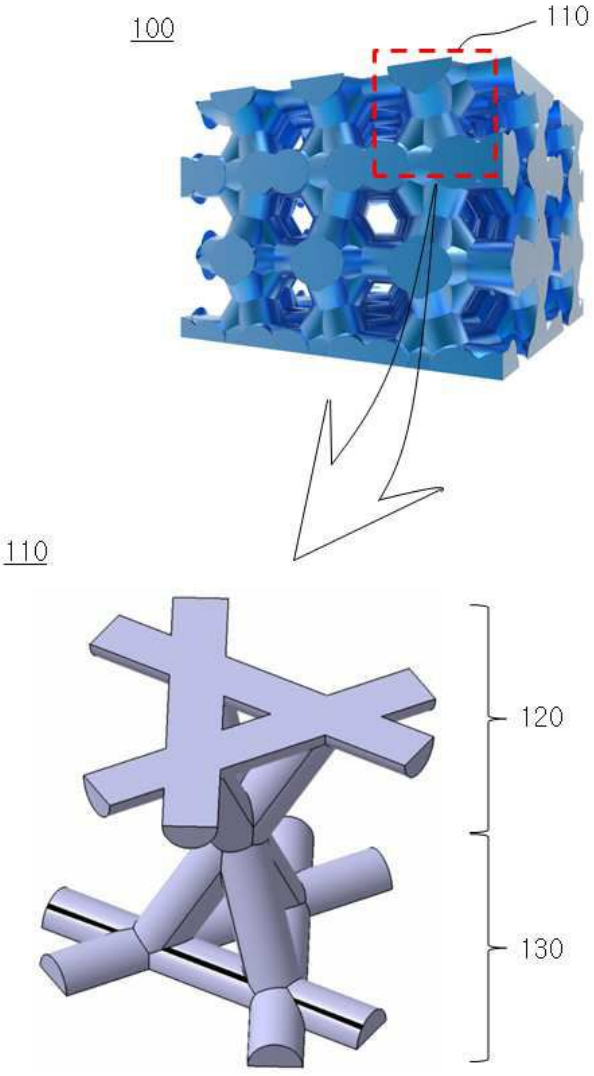
도면1



도면2

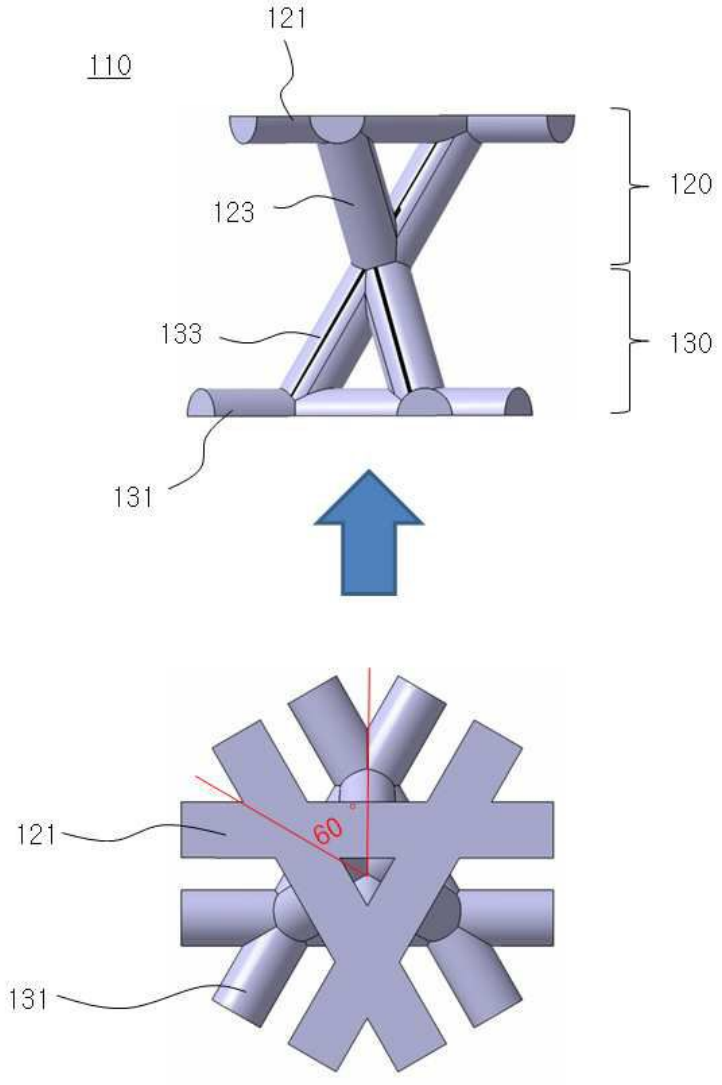

S10
S20
S30
CAD를 이용한
3차원 모델링
Slicing 작업
G-code 생성 및 수정
S50
S40
M
3D printing
Motion control 프로그램
동작

도면3

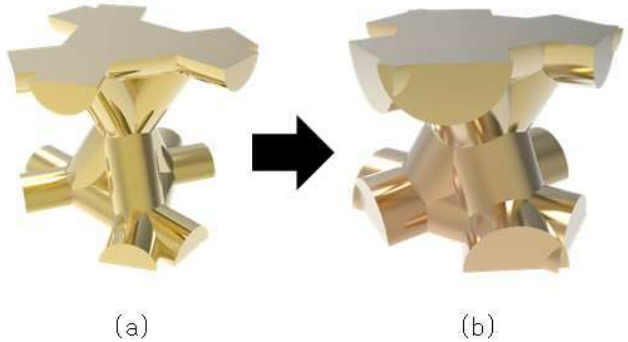


단위 셀

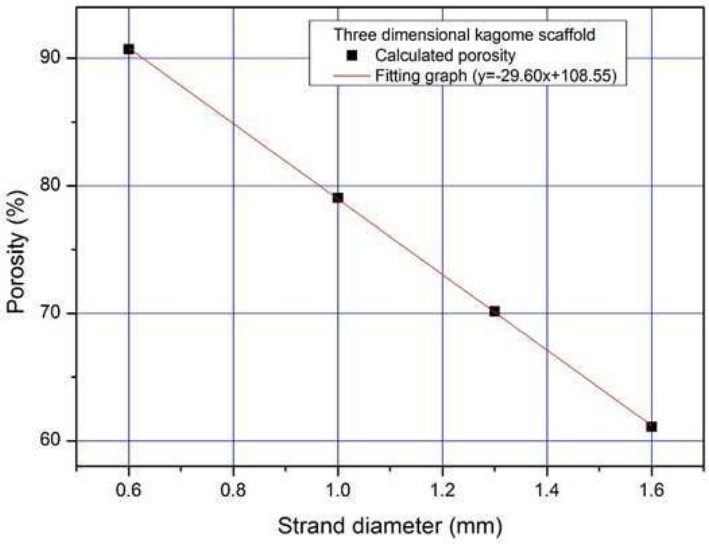
도면4



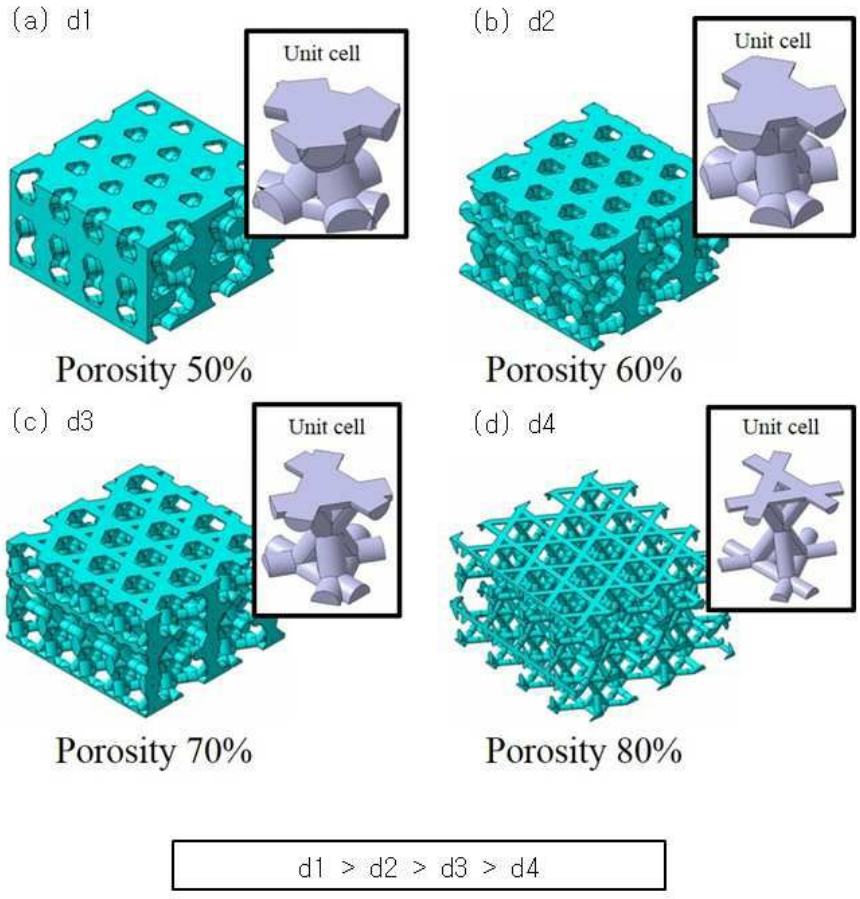
도면5



도면6

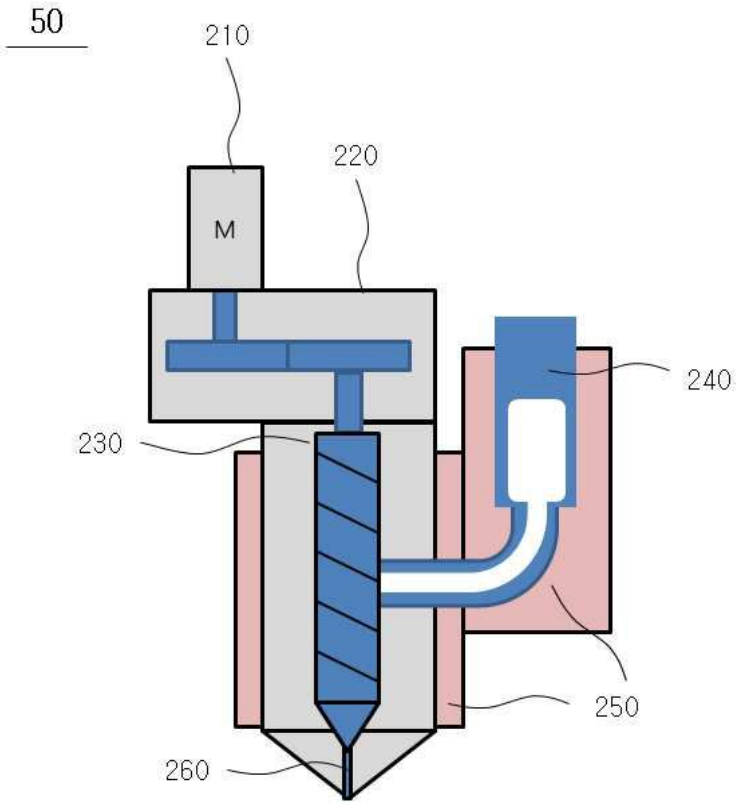


도면7

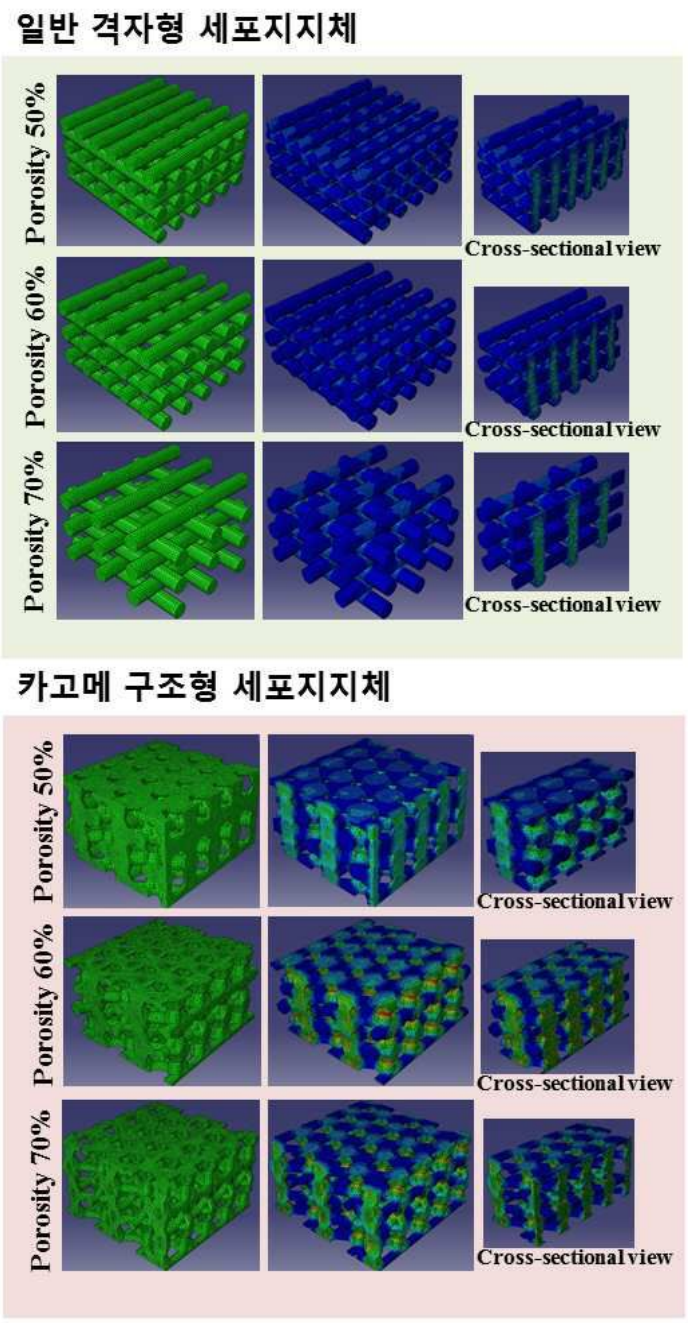


d1 > d2 > d3 > d4

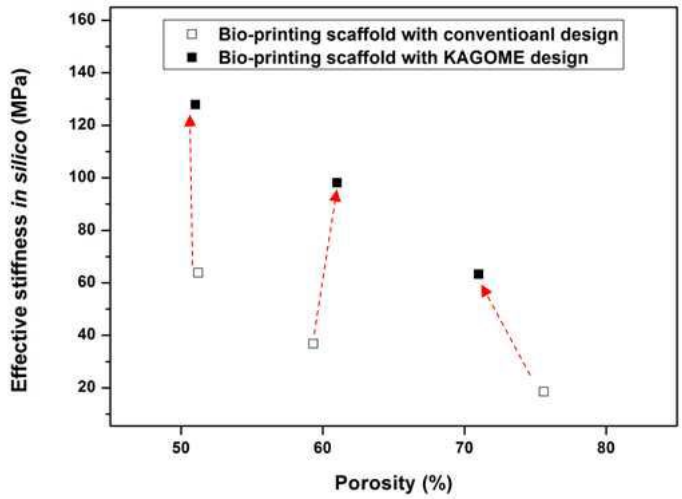
도면8



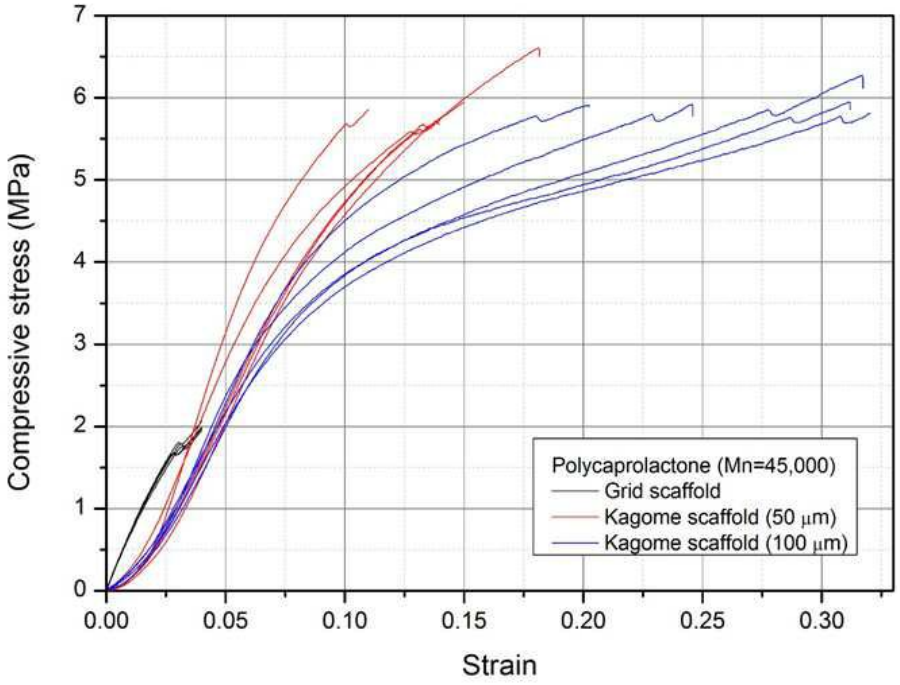
도면9


일반 격자형 세포지지체
Porosity 50%
Cross-sectional view
Porosity 60%
Cross-sectional view
Porosity 70%
Cross-sectional view
카고메 구조형 세포지지체
Porosity 50%
Cross-sectional view
Porosity 60%
Cross-sectional view
Porosity 70%
Cross-sectional view

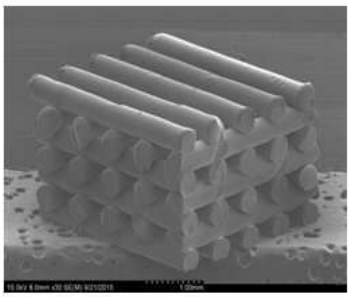
도면10


Bio-printing scaffold with conventioanl design
Bio-printing scaffold with KAGOME design
Effective stiffness *in silico* (MPa)
160
140
120
100
80
60
40
20
50
60
70
80
Porosity (%)

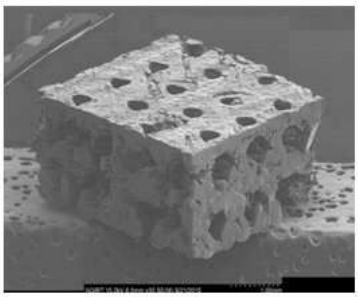
도면11


Compressive stress (MPa)
7
6
5
4
3
2
1
0
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.30
Strain
Polycaprolactone (Mn=45,000)
Grid scaffold
Kagome scaffold (50 μm)
Kagome scaffold (100 μm)

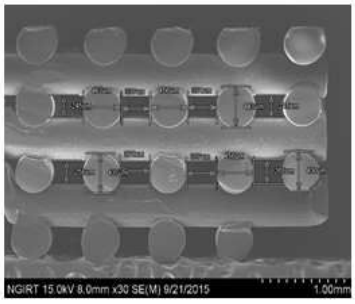
도면12



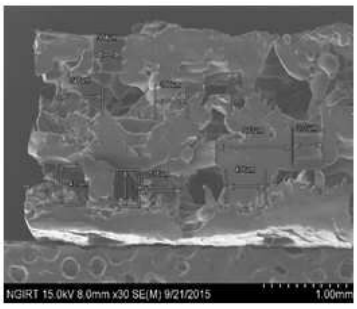
격자 무늬 세포지지체



카고메 구조 세포지지체

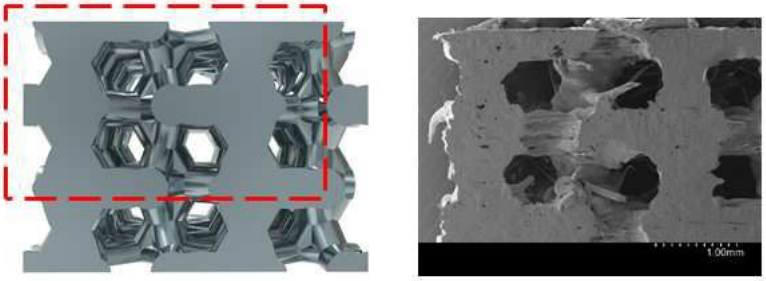


격자 무늬 세포지지체
단면

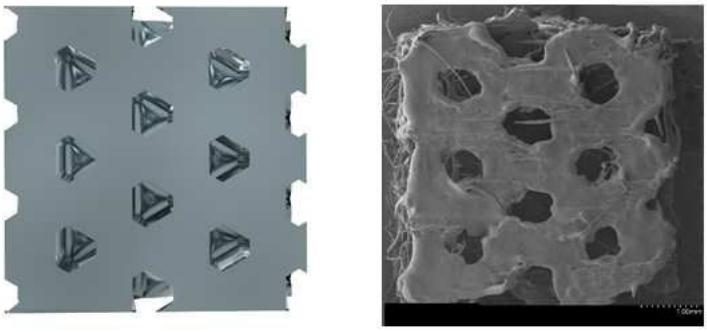


카고메 구조 세포지지체
단면

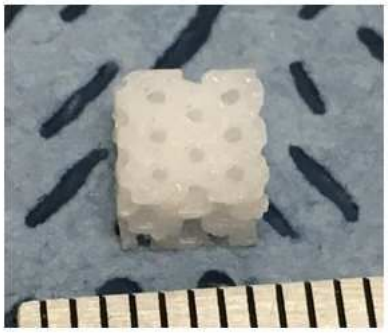
도면13



(a) 디자인 단면과 실제 제작된 세포지지체의 단면 비교 사진

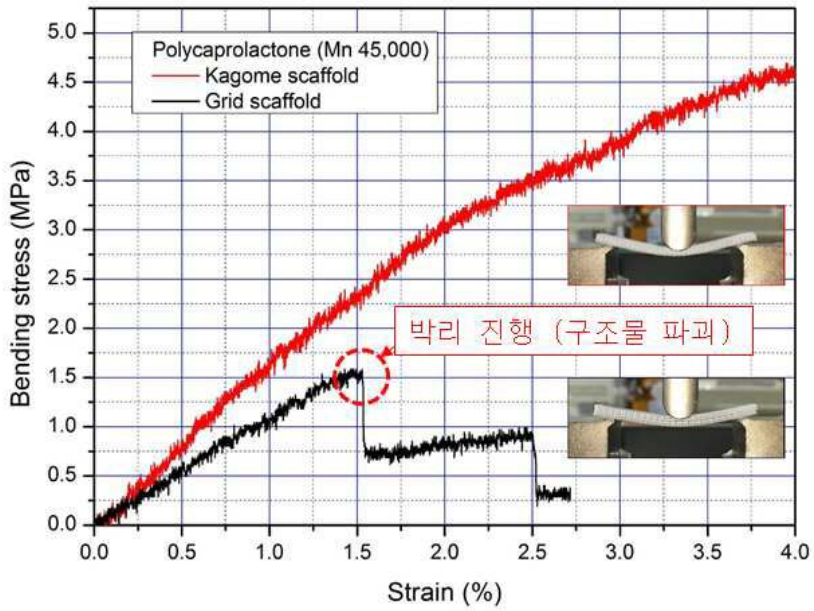


(b) 디자인 top 표면과 실제 제작된 세포지지체의 top 표면 비교 사진

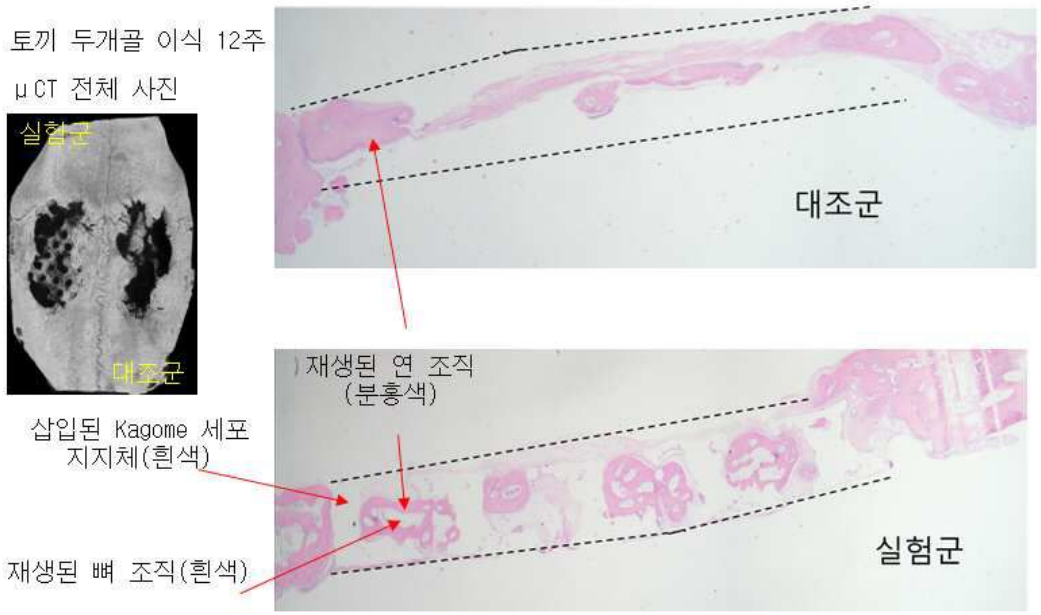


(c) PCL로 제작한 kagome 세포지지체 optic camera 사진

도면14


Polycaprolactone (Mn 45,000)
Kagome scaffold
Grid scaffold
Bending stress (MPa)
Strain (%)
박리 진행 (구조물 파괴)

도면15


토끼 두개골 이식 12주
μCT 전체 사진
실험군
대조군
삽입된 Kagome 세포
지지체(흰색)
재생된 뼈 조직(흰색)
재생된 연 조직
(분홍색)
대조군
실험군