(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0023286
(43) 공개일자 2022년03월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 3/06 (2006.01) *B01L 3/00* (2006.01)
C12M 1/26 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12M 23/16 (2013.01)
B01L 3/502715 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0031512
(22) 출원일자 2021년03월10일
심사청구일자 2021년03월10일
(30) 우선권주장
1020200104573 2020년08월20일 대한민국(KR)

(71) 출원인
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
(72) 발명자
구교인
울산광역시 울주군 범서읍 장검길 88, 110동 1002호 (문수산 더샵)
토마스 라우렐
스웨덴 룬드 224 67 스콜뱅크스바겐 8
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김종선, 이형석

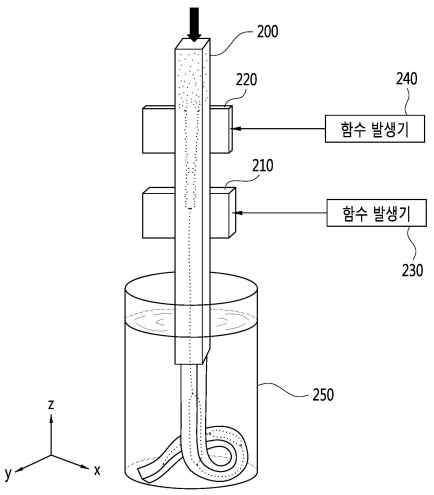
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **초음파를 이용한 세포 위치 조작장치**

(57) 요 약

본 발명은 초음파를 이용하여 하이드로젤 미세 유체 안에서 세포를 포함한 다양한 크기의 미세 입자들의 위치를 조작하는 장치에 관한 것이다. 본 발명은 직육면체 형상의 유리관; 상기 유리관 외면에 부착되고, 함수 발생기의 교류전압을 인가받아 초음파를 발생하는 피에조 액츄에이터; 및 상기 유리관 하부에 염화칼슘이 수용된 수조를 포함하고, 상기 함수 발생기가 소정 주파수를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여 하이드로젤 내에서 세포가 소정 형태로 정렬되게 한다.

대 표 도 - 도7



(52) CPC특허분류
B01L 3/502761 (2013.01)
C12M 33/00 (2013.01)
B01L 2200/0647 (2013.01)
B01L 2400/0439 (2013.01)
(72) 발명자
안드레아스 렌쇼프
스웨덴 룬드 224 67 니켈크로켄 34

레 티 흐엉
울산광역시 남구 대학로 93, 기린하우스 45호관 (무거동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711118596
과제번호 2020R1F1A1075779
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명 음향유체역학을 이용한 혈관 네트워크 내포 인공 조직 출력 시스템
기 여 율 75/100
과제수행기관명 울산대학교
연구기간 2020.06.01 ~ 2021.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1465031261
과제번호 HI19C0642040020
부처명 보건복지부
과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원
연구사업명 마이크로의료로봇 실용화 공통기반 기술개발
연구과제명 마이크로의료 로봇용 진단모듈 개발
기 여 율 25/100
과제수행기관명 경희대학교
연구기간 2021.01.01 ~ 2021.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

내관의 단면이 직사각형인 초음파 인가관;

상기 초음파 인가관 외면에 부착되고, 함수 발생기의 교류전압을 인가받아 초음파를 발생하는 피에조 액츄에이터; 및

상기 초음파 인가관 하부에 염화칼슘이 수용된 수조를 포함하고,

상기 함수 발생기가 소정 주파수를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여 하이드로젤 내에서 세포가 소정 형태로 정렬되게 하는 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 초음파 인가관은 내관 너비가 W이고, 내관에 흐르는 유체를 지나가는 초음파의 속도가 v일 때, 상기 피에조 액츄에이터에서 발생할 수 있는 초음파의 주파수(f)가 $f = \frac{v}{2W}$ 이면, 상기 초음파 인가관 내에는 반파장 길이의 정상파가 생성되는 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 함수 발생기는 정상파가 생성되는 주파수(f)의 교류 전압을 상기 피에조 액츄에이터에 인가하거나 또는 미인가하여 상기 세포 위치를 조작하는 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 함수 발생기는 $\frac{v}{2W}$ 의 정수배를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여, 상기 세포가 정수배와 대응되는 위치에 정렬하는 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치.

청구항 5

내관의 단면이 직사각형 또는 정사각형 형상의 초음파 인가관;

상기 초음파 인가관 1면에 부착된 제1 피에조 액츄에이터;

상기 1면과 인접한 2면에 엇갈리도록 부착된 제2 피에조 액츄에이터; 및

상기 제1 피에조 액츄에이터 및 제2 피에조 액츄에이터에 교류전압을 인가하는 제1 함수 발생기 및 제2 함수 발생기를 포함하고,

상기 제1 함수 발생기 및 제2 함수 발생기가 소정 주파수를 갖는 사인파를 인가하여 하이드로젤 내에서 세포가 소정 형태로 정렬되게 하는 것을 특징으로 하는 세포 위치 조작장치.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 주파수는,

상기 제1 피에조 액츄에이터 및 제2 피에조 액츄에이터에 인가할 주파수가 모두 $\frac{v}{2W}$ 또는 $2\times\frac{v}{2W}$이거나, 하나는 $\frac{v}{2W}$ 이고, 다른 하나는 $2\times\frac{v}{2W}$ 인 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치.

청구항 7

내관의 단면이 정사각형인 초음파 인가관;

상기 초음파 인가관 외면에 부착되고, 함수 발생기의 교류전압을 인가받아 초음파를 발생하는 피에조 액츄에이터; 및

상기 초음파 인가관 하부에 염화칼슘이 수용된 수조를 포함하고,

상기 함수 발생기가 소정 주파수를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여 하이드로젤 내에서 세포가 소정 형태로 정렬되게 하는 것을 특징으로 하는 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 초음파 인가관 내관 단면의 각 변의 길이가 L로 모두 같고, 내관에 흐르는 유체를 지나가는 초음파의 속도가 v일 때, 상기 피에조 액츄에이터에서 발생할 수 있는 초음파의 주파수(f)가 $f=\frac{v}{2L}$이면 상기 초음파 인가관 내에는 양방향으로 반파장 길이의 정상파가 생성되는 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 함수 발생기는, 정상파가 생성되는 주파수(f)의 교류 전압을 상기 피에조 액츄에이터에 인가하거나 또는 미인가하여 상기 세포 위치를 조작하는 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 함수 발생기는 $\frac{v}{2W}$ 의 정수배를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여, 상기 세포를 양방향으로 정수배와 대응되는 위치에 정렬하는 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치.

청구항 11

내관의 단면이 직사각형 또는 정사각형 형상의 초음파 인가관;

상기 초음파 인가관의 어느 하나의 면에 서로 이격되어 설치되는 적어도 둘 이상의 피에조 액츄에이터; 및

상기 피에조 액츄에이터들 각각에 교류전압을 인가하는 함수 발생기들을 포함하고,

상기 함수 발생기들이 소정 주파수를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여 하이드로젤 내에서 세포가 소정 형태로 정렬되게 하는 것을 특징으로 하는 세포 위치 조작장치.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 피에조 액츄에이터 각각은 서로 다른 주파수의 초음파를 상기 초음파 인가관 내부로 인가하며, 인가되는 초음파가 클수록 상기 피에조 액츄에이터의 두께는 작아지게 설계되는 세포 위치 조작장치.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 피에조 액츄에이터들을 교대로 온 구동시켜 소정 주파수를 가지는 초음파를 인가하면, 세포의 정렬된 라인 개수는 상기 주파수에 대응하여 번갈아가면서 생성되는 세포 위치 조작장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 세포 위치 조작장치에 관한 것으로, 특히 초음파를 이용하여 하이드로젤 미세 유체 안에서 세포를 포함한 다양한 크기의 미세 입자들의 위치를 조작하는 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 최근 3차원 바이오 프린터에 대한 비상한 관심에도 불구하고, 아직까지는 피부나 연골과 같은 영양분과 산소를 비교적 적게 필요로 하는 조직에서만 일부 성공을 거두고 있다. 일반적으로 세포들은 혈관에서 150 ~ 200㎛ 이상 떨어져 있을 경우, 영양분과 산소를 공급 받을 수 없게 된다. 특히 대사 활동이 활발한 심장, 간, 신장과 같은 주요 장기들은 일반적인 세포들보다 더 촘촘한 미세 혈관을 필요로 하게 된다.

[0003] 따라서, 인공 장기가 보다 더 많은 환자들에게 치료 효과를 거두려면, 최대 간격이 200㎛ 이하의 미세 혈관을 내포한 인공 조직을 수 ㎤ 이상의 대단위로 생성하는 것이 필수적이다.

[0004] 최대 간격을 200㎛ 이하로 하여 여러 개의 미세 혈관을 내포한 인공 조직을 출력하는 방법에는 수 ㎛ 분해능으로 출력할 수 있는 단일 노즐로 복잡한 디자인의 3차원 조직을 출력하는 방법이 있다. 그러나 수 ㎛ 분해능을 갖는 3차원 바이오 프린터의 구현이 기술적으로 어려울 뿐만 아니라, 구현된다 하더라도 대단위 인공 조직을 출력하기에는 많은 시간이 소요된다. 출력 시간이 많이 소요되면, 세포들이 출력 과정에서 괴사할 확률이 높아진다.

[0005] 다른 방법으로 여러 물질을 한 번에 출력할 수 있는 노즐로 한 번에 여러 개의 미세 혈관을 내포한 인공 조직을 출력하는 방법이다. 그러나 노즐 개수가 많이 필요하며, 공정이 복잡하고 출력 분해능이 높지 않은 문제가 있다.

[0006] 다른 방법으로 적어도 2개 이상의 독립된 미세혈관을 갖는 인공조직을 생성하는 방법이 본 출원인에 의해 출원된 바 있다. 그러나 층류(Laminar flow) 조성 장치를 사용한다는 점에서 공정이 복잡하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 상기한 문제점을 해결하기 위한 것으로, 초음파를 이용하여 하이드로젤 미세 유체 안에서의 세포 위치를 조작하는 세포 위치 조작장치를 제공하는 것이다. 위에서 언급한 기존 공정과 비교하여, 보다 간결한 공정을 제공할 것으로 기대된다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 하이드로젤 미세 유체 안의 세포의 위치를 조작하여 세포 지지체(scaffold)를 생성하도록 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치를 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 3차원의 하이드로젤 내에서 세포 위치를 조작함으로써, 원하는 형태의 인공조직을 만들 수 있도록 하는 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 이와 같은 목적을 달성하기 위한 본 발명은, 내관의 단면이 직사각형인 초음파 인가관; 상기 초음파 인가관 외면에 부착되고, 함수 발생기의 교류전압을 인가받아 초음파를 발생하는 피에조 액츄에이터; 및 상기 초음파 인가관 하부에 염화칼슘이 수용된 수조를 포함하고, 상기 함수 발생기가 소정 주파수를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여 상기 하이드로젤 내에서 세포가 소정 형태로 정렬되게 하는 세포 위치 조작장치를 제공한다.

[0011] 바람직하게, 상기 초음파 인가관은 내관 너비가 W이고, 내관에 흐르는 유체를 지나가는 초음파의 속도가 v일

때, 상기 피에조 액츄에이터에서 발생할 수 있는 초음파의 주파수(f)가 $f=\frac{v}{2W}$이면, 상기 초음파 인가관 내에는 반파장 길이의 정상파가 생성된다.

[0012] 바람직하게, 상기 함수 발생기는 정상파가 생성되는 주파수(f)의 교류 전압을 상기 피에조 액츄에이터에 인가하거나 또는 미인가하여 상기 세포 위치를 조작한다.

[0013] 바람직하게, 상기 함수 발생기는 $\frac{v}{2W}$의 정수배를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여, 상기 세포가 정수배와 대응되는 위치에 정렬한다.

[0014] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 내관의 단면이 직사각형 또는 정사각형 형상의 초음파 인가관; 상기 초음파 인가관 1면에 부착된 제1 피에조 액츄에이터; 상기 1면과 인접한 2면에 엇갈리도록 부착된 제2 피에조 액츄에이터; 상기 제1 피에조 액츄에이터 및 제2 피에조 액츄에이터에 교류전압을 인가하는 제1 함수 발생기 및 제2 함수 발생기를 포함하고, 상기 제1 함수 발생기 및 제2 함수 발생기가 소정 주파수를 갖는 사인파를 인가하여 하이드로젤 내에서 세포가 소정 형태로 정렬되게 하는 세포 위치 조작장치를 제공한다.

[0015] 상기 주파수는 상기 제1 피에조 액츄에이터 및 제2 피에조 액츄에이터에 인가할 주파수가 모두 $\frac{v}{2W}$ 또는 $2\times\frac{v}{2W}$ 이거나, 하나는 $\frac{v}{2W}$ 이고, 다른 하나는 $2\times\frac{v}{2W}$ 이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 내관의 단면이 정사각형인 초음파 인가관; 상기 초음파 인가관 외면에 부착되고, 함수 발생기의 교류전압을 인가받아 초음파를 발생하는 피에조 액츄에이터; 및 상기 초음파 인가관 하부에 염화칼슘이 수용된 수조를 포함하고, 상기 함수 발생기가 소정 주파수를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여 하이드로젤 내에서 세포가 소정 형태로 정렬되게 하는 것을 특징으로 하는 초음파를 이용한 세포 위치 조작장치를 제공한다.

[0017] 상기 초음파 인가관 내관 단면의 각 변의 길이가 L로 모두 같고, 내관에 흐르는 유체를 지나가는 초음파의 속도가 v일 때, 상기 피에조 액츄에이터에서 발생할 수 있는 초음파의 주파수(f)가 $f=\frac{v}{2L}$일 때, 상기 초음파 인가관 내에는 양방향으로 반파장 길이의 정상파가 생성된다.

[0018] 상기 함수 발생기는, 정상파가 생성되는 주파수(f)의 교류 전압을 상기 피에조 액츄에이터에 인가하거나 또는 미인가하여 상기 세포 위치를 조작한다.

[0019] 상기 함수 발생기는 $\frac{v}{2W}$의 정수배를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여, 상기 세포를 양방향으로 정수배와 대응되는 위치에 정렬한다.

[0020] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 내관의 단면이 직사각형 또는 정사각형 형상의 초음파 인가관; 상기 초음파 인가관의 어느 하나의 면에 서로 이격되어 설치되는 적어도 둘 이상의 피에조 액츄에이터; 및 상기 피에조 액츄에이터들 각각에 교류전압을 인가하는 함수 발생기들을 포함하고, 상기 함수 발생기들이 소정 주파수를 갖는 사인파를 상기 피에조 액츄에이터에 인가하여 하이드로젤 내에서 세포가 소정 형태로 정렬되게 하는 것을 특징으로 하는 세포 위치 조작장치를 제공한다.

[0021] 상기 피에조 액츄에이터 각각은 서로 다른 주파수의 초음파를 상기 초음파 인가관 내부로 인가하며, 인가되는 초음파가 클수록 상기 피에조 액츄에이터의 두께는 작아지게 설계된다.

[0022] 상기 피에조 액츄에이터들을 교대로 온 구동시켜 소정 주파수를 가지는 초음파를 인가하면, 세포의 정렬된 라인 개수는 상기 주파수에 대응하여 번갈아가면서 생성된다.

발명의 효과

[0023] 이상과 같은 본 발명의 세포 위치 조작장치 및 그 방법에 따르면, 초음파를 이용하여 하이드로젤 미세유체 내에서 세포를 비롯한 다양한 크기의 미세입자들의 위치를 조작할 수 있어, 종래 2차원 또는 2.5차원으로 구현된 노

즐 시스템을 이용한 세포 지지체 생성장치와 비교하면 보다 정교하면서도 다양한 모양의 세포 지지체를 생성할 수 있다.

[0024] 따라서 이러한 세포 지지체를 배양하는 것에 의해 기존 방법으로는 생성하기 힘들었던 형태의 인공조직을 생성할 수 있는 효과를 기대할 수 있다. 즉, 미세혈관 내포 인공조직이 이식 가능한 조직 형태로 장기간 배양이 가능해지면, 심장, 간, 신장 등의 주요 장기에도 인공조직이 활용될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 초음파를 이용하여 미세유체 내의 미세입자의 위치를 조작하는 원리를 설명하는 도면

도 2는 본 발명의 제1 실시 예에 따른 세포 위치 조작을 설명하기 위한 도면

도 3은 본 발명의 제2 실시 예에 따른 세포 위치 조작을 설명하기 위한 도면

도 4는 본 발명의 제3 실시 예에 따라 다양하게 정렬된 세포 위치를 설명하기 위한 도면

도 5는 본 발명의 제4 실시 예에 따른 세포 위치 조작을 설명하기 위한 도면

도 6은 본 발명의 제5 실시 예에 따른 세포 위치 조작을 설명하기 위한 도면

도 7은 본 발명의 제6 실시 예에 따른 세포 위치 조작을 설명하기 위한 도면

도 8a와 도 8b는 본 발명의 제6 실시 예에 따라 유리관 내부에 생성되는 정상파를 나타낸 도면

도 9는 본 발명의 제6 실시 예에 따라 세포의 라인 개수가 전환되는 예시를 나타낸 사진도면

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 발명의 목적 및 효과, 그리고 그것들을 달성하기 위한 기술적 구성들은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시 예들을 참조하면 명확해질 것이다. 본 발명을 설명함에 있어서 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 것이다.

[0027] 그리고 후술되는 용어들은 본 발명에서의 기능을 고려하여 정의된 용어들로서 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 관례 등에 따라 달라질 수 있다.

[0028] 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시 예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 수 있다. 단지 본 실시 예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다. 그러므로 그 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다.

[0029] 일반적으로 이식 가능한 인공조직을 생성하는 것은 주로 3차원 세포 배양을 통해 생성하게 된다. 그리고 3차원 세포 배양 방법 중 가장 많은 연구가 이루어지는 방법은 세포 지지체(scaffold)를 제작하여 세포를 지지체 안에서 배양하고, 세포 간의 결합이 이루어지면서 지지체가 분해되도록 한다. 따라서 생분해(biodegradable) 특성이 있는 젤(gel) 물질에 세포를 넣어 지지체를 만드는 연구들이 진행되고 있으며, 이러한 세포 지지체를 제작하는 방법은 매우 다양하다.

[0030] 즉 하이드로젤을 3차원으로 형성하고 그 안에서 세포의 위치를 조작할 수 있다면 원하는 형태의 인공조직을 만드는 것이 가능하게 된다.

[0031] 따라서, 본 발명은 하이드로젤 미세 유체 안의 세포 위치가 조작된 세포 지지체(scaffold)를 초음파를 이용하여 생성함으로써 원하는 모양이나 형상을 가지는 인공조직을 만드는 것이라 할 것이고, 어쿠스토플루이딕스(acoustofluidics)라는 용어로 알려져 있다.

[0032] 이하에서는 도면에 도시한 실시 예에 기초하면서 본 발명에 대하여 더욱 상세하게 설명하기로 한다.

[0033] 본 발명을 설명하기 전에, 상술한 바 있는 어쿠스토플루이딕스(acoustofluidics) 방법에 대해 살펴본다. 초음파를 발생하기 위하여 도 1a와 같이 미세 유체관과 접촉하는 피에조일레트릭 세라믹 소자(piezoelectric ceramic element)에 트랜스듀서를 설치한다.

[0034] 상기 트랜스듀서에서 인가되는 초음파의 주파수가 미세 유체관의 너비(W)의 2배 역수의 배수가 될 때($f \propto \frac{1}{2W}$), 미세 유체관 안에는 도 1의 (c) 및 (d)와 같이 초음파의 정상파가 형성된다. 그러면 미세 유체안의 미세 입자들은 정상파의 영향을 받아 움직이게 되는데, Positive contrast를 갖는 입자들은 node로 움직이게 되어 도 1c의 A와 같이 미세유체관의 중앙에 모이게 된다. 반면 Negative contrast를 갖는 입자들은 anti-node로 움직이게 되어 도 1c의 B와 같이 미세유체관의 양쪽 끝에 모이게 된다.

[0035] 본 발명은 이와 같은 원리를 이용하여 세포 위치를 조작하고자 한다. 즉 하이드로젤 입자를 포함한 유체와 세포가 포함된 미세입자를 혼합한 후, 유체 내에서 미세입자의 위치를 조작하는 것이다. 이를 위해 미세 유체관에 세포와 하이드로젤이 혼합된 유체를 흘려주면서, 트랜스듀서를 동작시켜 하이드로젤 내의 세포를 특정 위치로 이동시키게 되며, 다음의 방법으로 세포를 위치시켜 세포 지지체를 생성한다.

[0037] 제1 실시 예

[0038] 제1 실시 예는 도 2a 및 도 2b를 참고한다.

[0039] 도 2와 같이 직육면체 형상의 초음파 인가관, 즉 유리관(110)이 구비된다. 여기서 초음파 인가관은 유리관(110) 대신에 실리콘(Si), 철(Fe) 등과 같이 초음파 반사율이 높은 물질을 사용할 수 있다. 실리콘 성형제(PDMS, Polydimethyl siloxane)과 같은 연성의 폴리머 계열 물질들은 초음파 발생과정에서 고온을 발생할 수 있기 때문이다.

[0040] 상기 유리관(110)의 내관 너비(W)는 하기 피에조 물질(120)에서 발생할 수 있는 초음파의 주파수(f)와 $f = \frac{v}{2W}$ 의 관계일 때 반파장 길이의 정상파가 생성된다. 정상파는 도 2a에서 'C'로 나타냈다.

[0041] 상기 유리관(110)의 외벽에 초음파 발생을 위한 피에조 물질(120, 피에조 액츄에이터)이 구비된다. 피에조 물질(120)은 접착제를 이용하여 유리관(110)에 접착될 수 있다.

[0042] 상기 피에조 물질(120)에 교류 전압을 인가하도록 함수 발생기(130)가 연결된다. 함수 발생기(130)는 함수 발생이 적절하게 조절되어 피에조 물질(120)에서 초음파가 생성 또는 생성되지 않게 할 수 있다.

[0043] 그리고 유리관(110)의 하측에는 염화칼슘($CaCl_2$)이 수용된 수조(140)가 구비된다.

[0044] 미 설명부호 150는 소디움 알지네이트(sodium alginate), 160은 세포이다.

[0045] 소디움 알지네이트(150)는 염화칼슘과 반응하여 칼슘 알지네이트가 된다. 칼슘 알지네이트는 이온성 크로스-링킹(ionic cross-linking) 반응으로 하이드로젤이 되는 물질로 널리 알려져 있다. 칼슘 알지네이트 외에도, 이온성 크로스-링킹 반응으로 하이드로젤을 형성할 수 있는 물질들은, 본 발명의 기본 원리를 적용할 수 있다. 이온성 크로스-링킹 반응 외에도 다른 원리로 하이드로젤을 형성하는 물질에도, 본 발명의 기본 원리를 응용 적용할 수 있다. 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는, 본 발명의 기본 원리를 다른 종류의 하이드로젤에 쉽게 응용할 수 있으므로, 본 발명에서는 널리 알려진 칼슘 알지네이트를 기준으로 설명한다.

[0046] 이러한 제1 실시 예 구성에 의하여 세포 지지체를 생성하는 과정을 설명한다. 먼저, 함수 발생기(130)를 조작하여 $f = \frac{v}{2W}$ 의 주파수를 갖는 사인파를 계속해서 피에조 물질(120)에 인가하면서 유리관(110) 내부에 소디움 알지네이트(150)와 세포(160)가 무작위로 혼합된 용액을 흘려준다.

[0047] 그러면 상기 혼합 용액은 유리관(110) 내부를 흐르면서 특히 피에조 물질(120)이 있는 부분을 지나갈 때 정상파의 영향을 받아 세포(160)는 혼합 용액의 가운데로 이동하게 된다.

[0048] 이처럼 세포(160)가 중앙으로 이동한 상태에서 소디움 알지네이트(150)는 유리관(110)에서 배출되어 하측의 염화칼슘과 접촉하면 젤(gel)화 되고, 이러한 과정을 통해 칼슘 알지네이트 젤 안에 세포(160)가 중앙에 정렬된 형태(Center-stream)를 유지하는 세포 지지체를 생성하게 된다. 도 2b의 단면도를 보면 세포의 정렬 상태를 확인할 수 있다.

[0049] 그리고 이러한 세포 지지체를 세포 배양액에서 배양하면, 세포가 가운데 위치한 형태의 인공 조직을 생성할 수 있다. 예를 들어 혈관세포(HUVEC)를 이용할 경우 인공혈관을 생성할 수 있고, 근육세포(myocyte)를 이용할 경우

인공근육을 생성할 수 있다.

[0051] 제2 실시 예

[0052] 제2 실시 예는 도 3a 및 도 3b를 참고한다. 제2 실시 예에 의하여 세포 지지체를 생성하기 위한 구성은 제1 실시 예 구성과 동일하기 때문에 일부 구성의 설명은 생략한다.

[0053] 제2 실시 예에서는 함수 발생기를 조작하여 피에조 물질(120)에 $f=\frac{v}{2W}$ 의 주파수를 갖는 사인파를 일정 주기로 인가하거나 인가하지 않는 과정을 반복한다. 또는 피에조 물질(120)이 $f=\frac{v}{2W}$의 주파수를 갖는 사인파를 인가했다가 다른 주파수(즉,정상파를 형성할 수 없는 주파수)를 인가하는 과정을 반복한다.

[0054] 이와 같이 하면, 도 3과 같이 소디움 알지네이트 안의 세포(160)들이 중앙으로 몰렸다가 다시 분산되는 형태를 반복하게 된다. 이러한 모양의 세포 지지체를 생성할 수 있고, 따라서 기존 방법으로 조성하기 힘들었던 형태의 인공조직을 생성할 수 있다.

[0056] 제3 실시 예

[0057] 제3 실시 예는 4가지 방법으로 정리할 수 있다.

[0058] 첫 번째는, 하이드로젤 내에 세포를 2열로 위치시키는 예이다. 도 4a를 참고하면, 함수 발생기를 조작하여 $f=2\times\frac{v}{2W}$ 의 주파수를 갖는 사인파를 피에조 물질(120)에 인가하면, 도 4a와 같이 유리관(110) 내에 초음파의 한 파장 길이의 정상파(D)가 생성된다.

[0059] 그리고 상기 정상파(D)에서는 2개의 노드가 생성되어 단면도와 같이 정렬하게 된다. 따라서 이러한 모양의 세포 지지체를 생성하여 인공조직을 생성할 수 있다.

[0060] 두 번째는, 하이드로젤 내에 세포를 3열로 위치시키는 예이다. 도 4b를 참고하면, 함수 발생기를 조작하여 $f=3\times\frac{v}{2W}$ 의 주파수를 갖는 사인파를 피에조 물질(120)에 인가하면, 도 4b와 같이 유리관(110) 내에 초음파의 한 파장 길이의 정상파(E)가 생성된다.

[0061] 그리고 상기 정상파(E)에서는 3개의 노드가 생성되어 단면도와 같이 정렬하게 된다. 따라서 이러한 모양의 세포 지지체를 생성하여 인공조직을 생성할 수 있다.

[0062] 상기 도 4a 및 도 4b와 같이 $\frac{v}{2W}$ 의 정수배로 초음파를 인가하며, 세포를 정수배 만큼의 위치에 정렬할 수 있는 것이고, 다양한 형태의 인공조직을 생성할 수 있을 것이다.

[0063] 세 번째는, 피에조 물질을 2개로 하고, 2방향으로 초음파를 인가할 경우이다. 도 4c와 같이 유리관(110)의 1면에 제1 피에조 물질(120a)을 부착하고, 상기 1면과 인접한 2면에 엇갈리도록 제2 피에조 물질(120b)을 부착한다.

[0064] 그리고 제1 피에조 물질(120a) 및 제2 피에조 물질(120b)에 인가할 주파수를 각각 f_1, f_2라 하고, 두 주파수 모두 각각 $\frac{v}{2W}$ 를 인가한다. 그러면 도 4c에 도시한 바와 같이 유리관(110) 내에 초음파의 반 파장 길이의 제1 정상파(F) 및 제2 정상파(G)가 두 방향으로 생성된다.

[0065] 따라서 제1 정상파(F) 및 제2 정상파(G)의 두 방향으로의 영향을 받아 하이드로젤의 정 중앙에 세포는 정렬하게 되고, 이러한 세포 지지체를 가지는 인공조직을 생성할 수 있다.

[0066] 네 번째는, 상기 도 4c의 구성에서 제1 피에조 물질(120a)의 f_1는 $f_1 = \frac{v}{2W}$ 의 주파수를 갖는 사인파를 인가하고, 제2 피에조 물질(120b)의 f_2는 $f_2 = 2 \times \frac{v}{2W}$ 의 주파수를 갖는 사인파를 인가한다. 그러면 도 4d와 같이 세포는 2곳으로 정렬 형성되어 세포 지지체를 생성하게 된다. 다른 예로 제1 피에조 물질(120a)의 f_1와 제2 피에조 물질(120b)의 f_2를 $2 \times \frac{v}{2W}$ 의 주파수를 갖는 사인파를 인가하면, 도 4e와 같이 세포는 4곳으로 정렬 형성되어 세포 지지체를 생성하게 된다.

[0067] 따라서 제1 피에조 물질(120a)의 f_1와 제2 피에조 물질(120b)의 f_2를 $\frac{v}{2W}$ 의 정수배로 조합하면, 세포를 다양한 위치에 정렬할 수 있을 것이다.

[0069] 제4 실시 예

[0070] 제4 실시 예는 도 5를 참고한다. 제4 실시 예는 상술한 제2 실시 예와 제3 실시 예의 네 번째 방식을 조합한 예이다. 실시 예에 따라 이와 같이 조합하게 되면, 도 5와 같이 세포를 다양한 위치에 정렬할 수 있고, 이렇게 정렬된 세포를 기반으로 하는 세포 지지체를 생성할 수 있다.

[0072] 제5 실시 예

[0073] 제5 실시 예는 도 6를 참고한다. 도 6a와 같이, 상기 유리관(110) 내관의 단면이 정사각형이고, 각 변의 길이가 L로 같다. 또한, 상기 피에조 엑츄에이터(120a)가 1면에만 붙어 있다. 함수발생기가 반파장 길이의 정상파를 생성할 수 있는 주파수(f) $f = \frac{v}{2W}$ 를 피에조 엑츄에이터에 인가하면, 유리관(110) 내관의 단면의 길이가 모두 같기 때문에, 정상파(H)가 양방향으로 동시에 생성된다. 도 6a은 유리관의 1 면에만 정상파(H)가 생성됨을 도시하였다. 이로 인해, 세포는 한 가운데로 정렬되게 된다. 그리고 함수발생기가 반파장 길이의 정상파를 생성할 수 있는 주파수의 정수배를 피에조 엑츄에이터에 인가하면, 유리관(110) 내관의 단면의 길이가 모두 같기 때문에, 반파장 정수배 길이의 정상파가 양방향으로 동시에 생성된다. 이로 인해, 세포는 가운데에 4, 9, 16과 같이 정수 정수배의 제곱으로 정렬되게 된다. 도 6b는 가운데에 4개로 정렬된 단면이다.

[0075] 제6 실시 예

[0076] 제6 실시 예는 도 7 내지 도 9을 참고한다. 도 7을 살펴보면, 직육면체 형상의 유리관(200)이 제공된다. 유리관(200)은 길이가 긴 형상으로 형성되며, 내관의 단면은 직사각형 또는 정사각형일 수 있다. 실시 예는 400㎛ × 400㎛ 사이즈의 정사각형으로 형성된다.

[0077] 유리관(200)의 어느 하나의 외면에 초음파 발생을 위한 제1 및 제2 피에조 액츄에이터(210,220)가 설치된다. 도면에서는 유리관(200)의 수직방향으로 서로 소정 간격 이격되어 설치되고 있으며, 접착제 등을 이용하여 부착될 수 있다. 여기서 피에조 액츄에이터의 개수를 3개 이상으로 구현하는 것도 가능하며, 이 경우 피에조 액츄에이터의 개수와 대응되게 아래에서 설명하는 함수 발생기도 제공되어야 할 것이다. 또한 각각의 피에조 액츄에이터의 간격은 동일하거나 상이하게 이격 설치할 수 있다.

[0078] 제1 및 제2 피에조 액츄에이터(210, 220)는 초음파의 주파수에 따라 두께는 다르게 설계된다. 예를 들면 2㎒ 주파수를 인가하기 위해서는 제1 피에조 액츄에이터(210)의 두께는 1㎜이고, 4㎒ 주파수를 인가하기 위해서는 제2 피에조 액츄에이터(22)의 두께는 0.5㎜일 수 있다. 초음파의 주파수가 커질수록 피에조 액츄에이터의 두께는 작아지는 것이다. 이에 대한 관계는 도 8에 도시하였다. 도 8a와 도 8b의 피에죠 액츄에이터(210, 220)의 두께가 서로 상이하게 형성되고 있음을 알 수 있을 것이다.

[0079] 제1 및 제2 피에조 액츄에이터(210,220)에 교류 전압을 인가하도록 제1 및 제2 함수 발생기(230, 240)가 연결된

다. 제1 및 제2 함수 발생기(230, 240)는 함수 발생이 적절하게 조절되어 제 1 및 제2 피에조 액츄에이터(210,220)가 초음파를 생성하거나 또는 생성되지 않게 한다.

[0080] 유리관(200)의 하측에는 염화칼슘($CaCl_2$)이 수용된 수조(250)가 구비된다.

[0081] 이와 같은 제6 실시 예 구성에 의하여 세포 지지체를 생성하는 과정을 설명한다. 먼저 어느 하나의 피에조 액츄에이터를 구동시키는 경우로서, 유리관(200)의 면에 부착된 제1 피에조 액츄에이터(210)를 구동시켜 2㎒ 초음파를 인가한다. 그러면 도 8a에 도시한 바와 같이 유리관(200) 내에는 중앙에 노드(262)가 하나만 형성되도록 정상파(260)가 발생하며 그 정상파(260)의 영향을 받아 세포(미세입자)는 유리관(200) 내의 가운데로 이동하게 된다. 즉 유리관(200)의 단면을 기준으로 x 및 y 방향으로 정상파(260)가 각각 발생하여 유리관(200)의 중앙에 노드(262)가 형성된다. 따라서 세포는 중앙에 1줄로 정렬된 형태(Center-stream)를 유지하는 세포 지지체를 생성하게 된다.

[0082] 반대로 제2 피에조 액츄에이터(220)를 구동시켜 4㎒ 초음파를 인가하면, 도 8b와 같이 x 방향 및 y 방향 각각으로 노드(272)가 2개가 형성되는 정상파(270)가 형성된다. 따라서 세포는 4줄로 정렬된 형태를 유지하는 세포 지지체를 생성하게 된다. 즉 노드마다 세포가 정렬되어 이동하는 모양이다.

[0083] 이처럼 일정한 주파수를 가지는 초음파 주파수를 인가하면 유리관 내부에 소정 개수의 노드를 가지는 정상파를 형성할 수 있고, 따라서 세포 위치를 조작하면서 세포 지지체를 생성하는 것이다. 예컨대 도면에는 도시하지 않았지만 만약 6㎒ 초음파를 인가하면, 노드가 3개가 형성되는 정상파가 형성되며, 따라서 이 경우에는 9줄로 정렬된 형태를 가지는 세포 지지체를 생성할 수 있을 것이다.

[0084] 이를 이용하면 제6 실시 예는 1줄로 정렬된 후 4줄로 정렬된 형태의 세포 지지체를 생성할 수 있다. 즉 제1 피에조 액츄에이터(210)에 2㎒ 초음파를 인가하는 동작과 제2 피에조 액츄에이터(220)에 4㎒ 초음파를 인가하는 동작을 번갈아가면서 하게 되면, 2㎒ 초음파가 공급되는 동안에는 1줄의 세포 지지체가 생성되고(4㎒ 초음파가 미공급상태), 4㎒ 초음파가 공급되는 동안에는 4줄의 세포 지지체가 생성되는 것이다(2㎒ 초음파가 미공급상태).

[0085] 상기와 같이 세포가 1줄에서 4줄로 전환되고, 다시 1줄로 전환되는 과정은 도 9에 도시하였다. 도 9는 본 실시 예의 실험과정에 따른 도면으로, (a)는 1줄에서 4줄로 전환되고 있는 세포 상태이고, (b)는 4줄로 정렬된 세포 상태이고, (c)는 다시 1줄로 전환되고 있는 세포 상태이다. (a) 및 (c)를 보면 1줄에서 4줄, 4줄에서 1줄로 전환되는 구간이 부드럽게 진행되고 있음을 알 수 있다.

[0086] 이와 같이 본 발명은 하이드로젤 내에서 초음파를 이용하여 세포의 위치를 직접 조작할 수 있어, 종래보다 정교한 인공조직을 생성할 수 있음을 알 수 있을 것이다.

[0087] 이상과 같이 본 발명의 도시된 실시 예를 참고하여 설명하고 있으나, 이는 예시적인 것들에 불과하며, 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 요지 및 범위에 벗어나지 않으면서도 다양한 변형, 변경 및 균등한 타 실시 예들이 가능하다는 것을 명백하게 알 수 있을 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 청구범위의 기술적인 사상에 의해 정해져야 할 것이다.

부호의 설명

[0088] 110: 유리관

120: 피에조 물질(피에조 액츄에이터)

130: 함수 발생기

140: 염화칼슘이 수용된 수조

150: 소디움 알지네이트(alginate)

160: 세포(cell)

200: 유리관

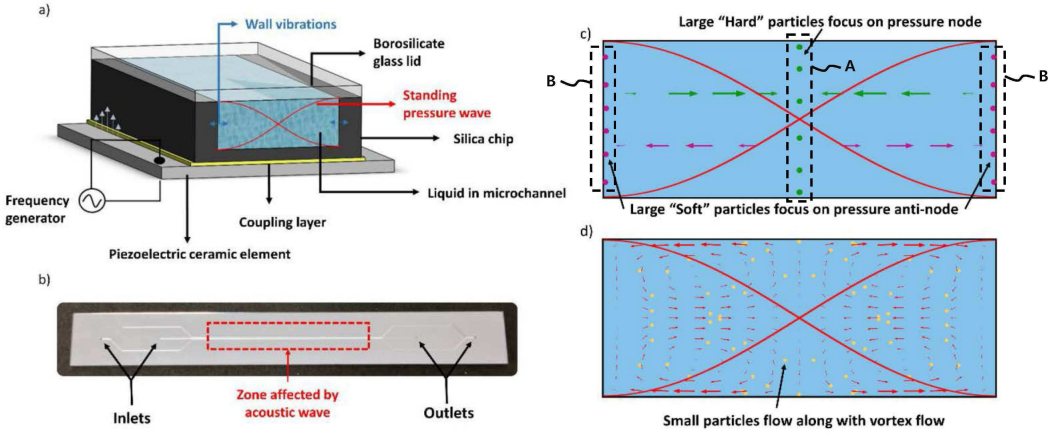
210, 220: 제1 및 제2 피에조 액츄에이터

260, 270: 정상파

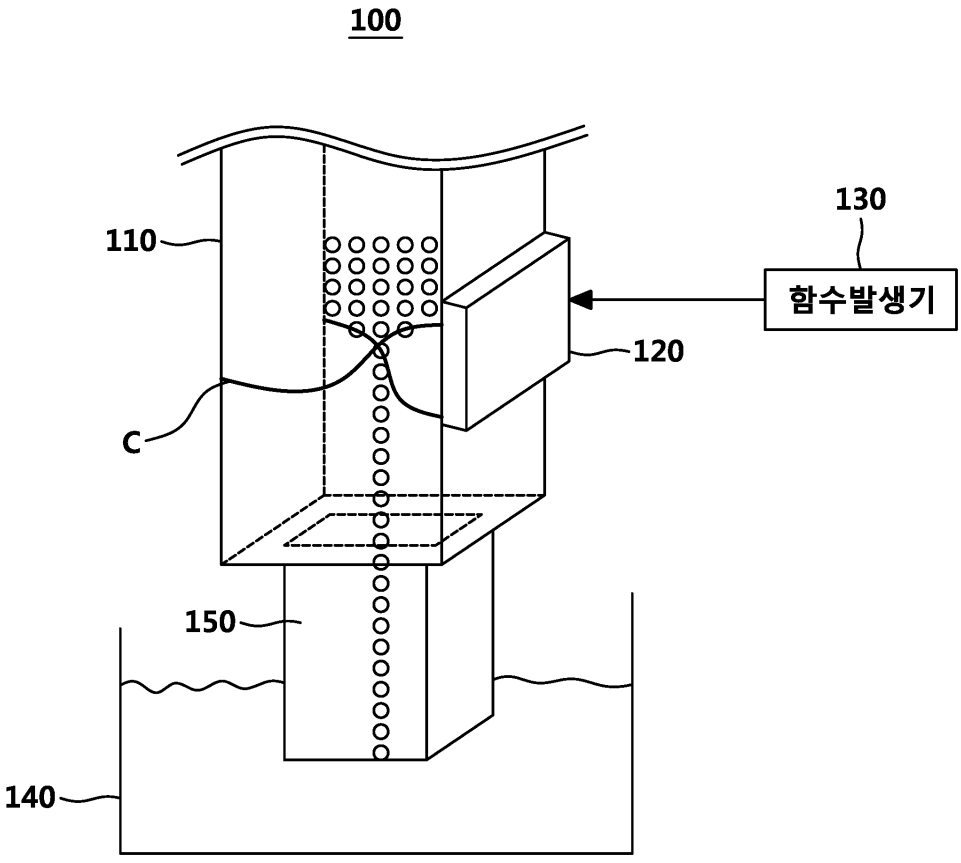
262, 272: 노드

도면

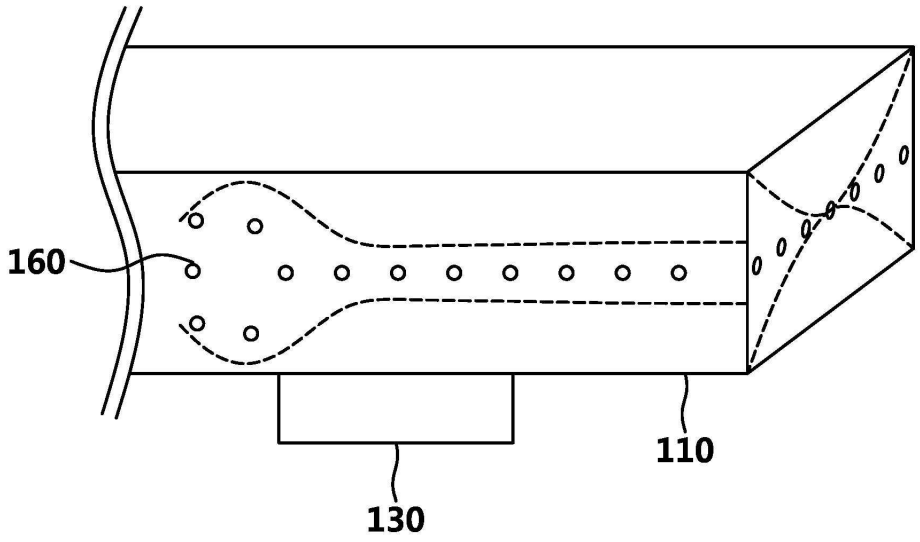
도면1



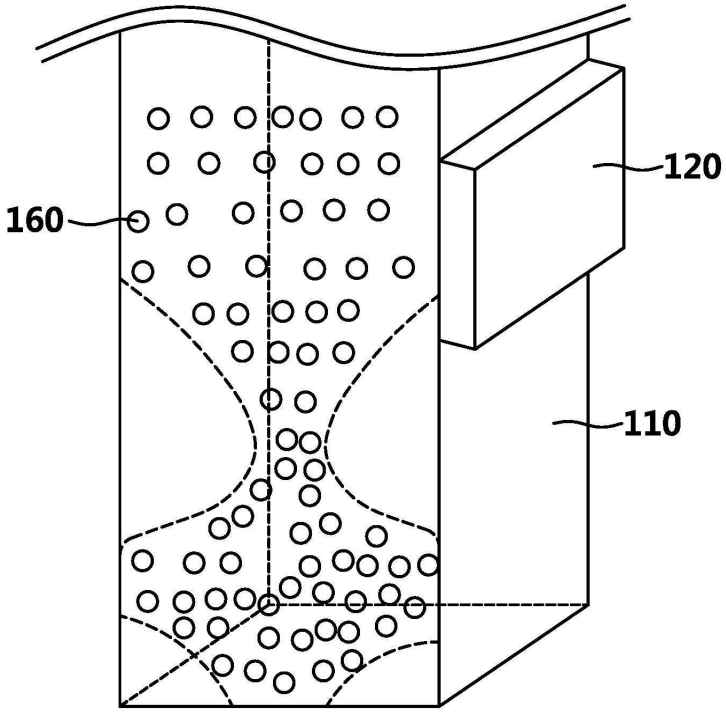
도면2a



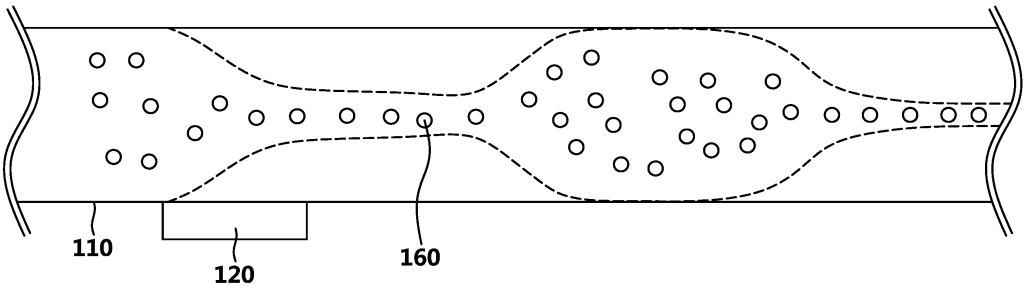
도면2b



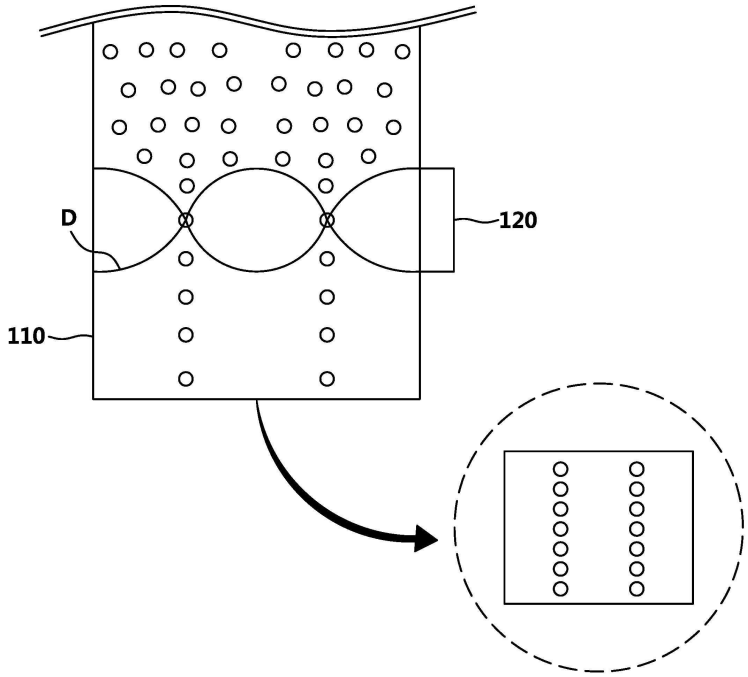
도면3a



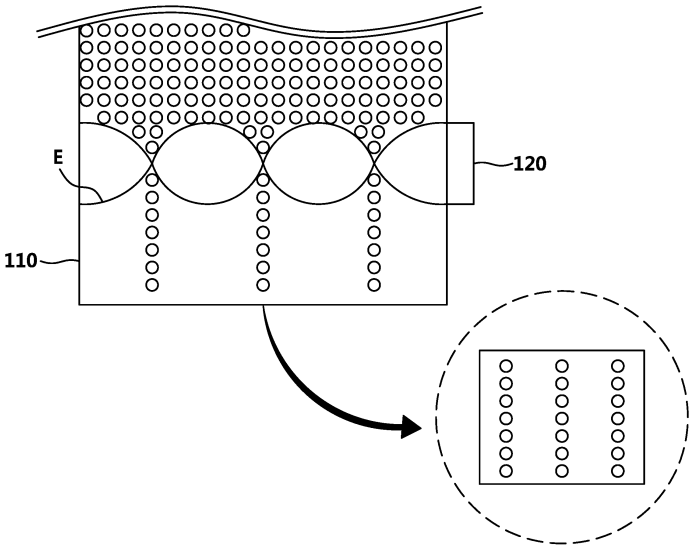
도면3b



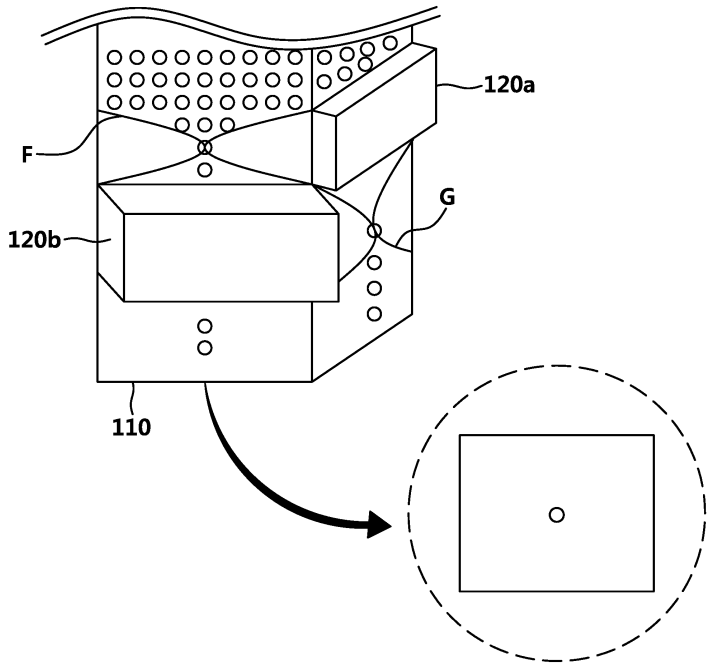
도면4a



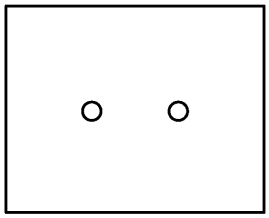
도면4b



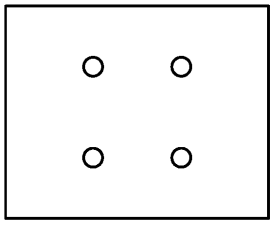
도면4c



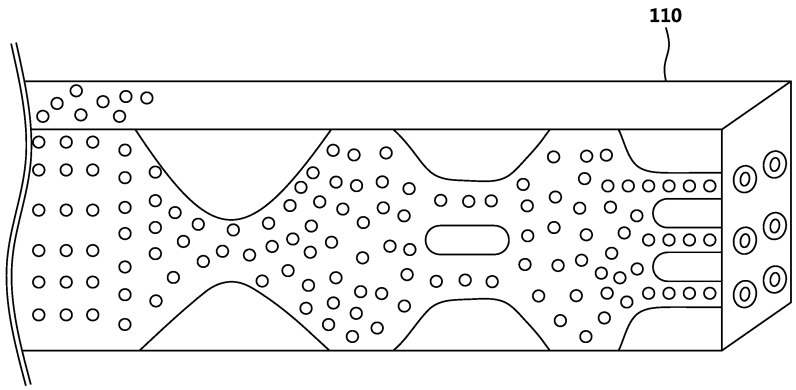
도면4d



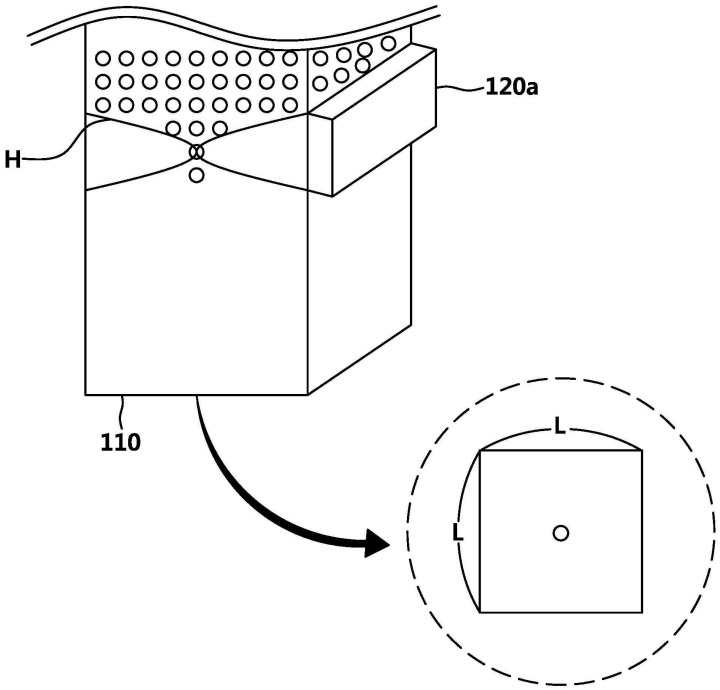
도면4e



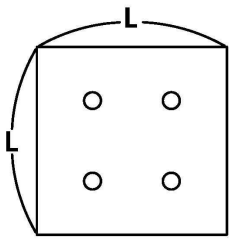
도면5



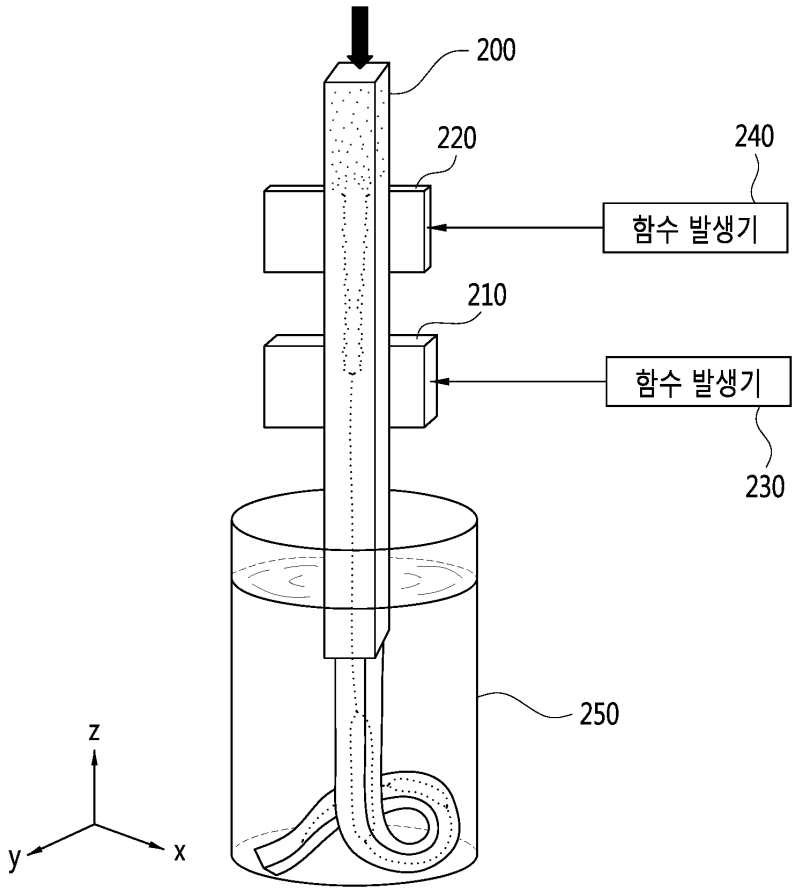
도면6a



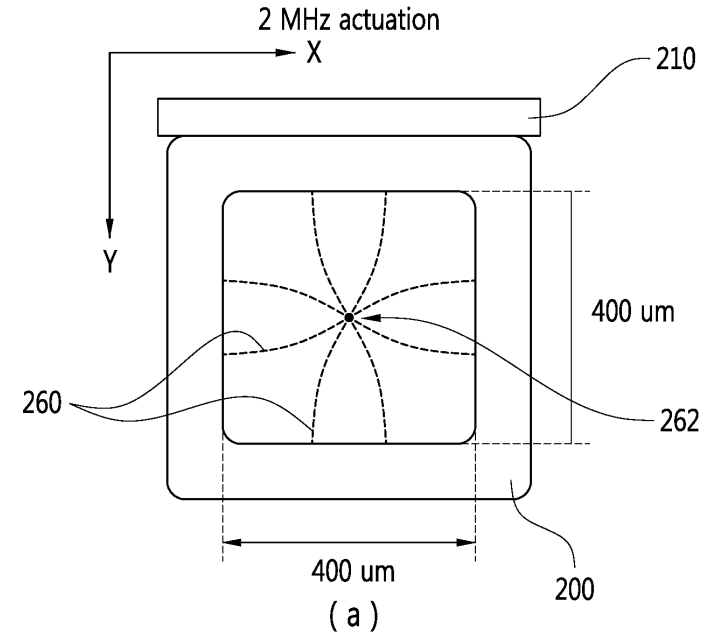
도면6b

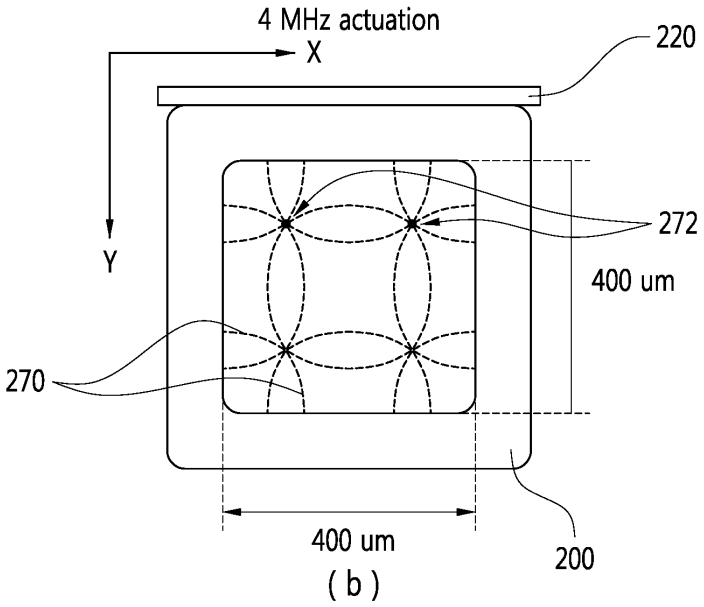


도면7

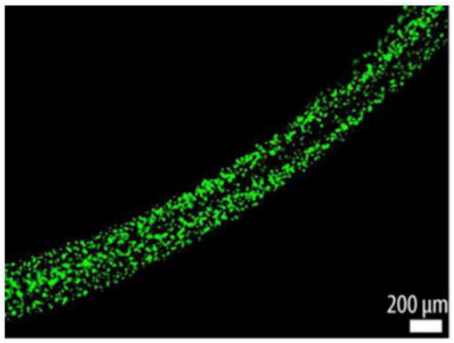


도면8

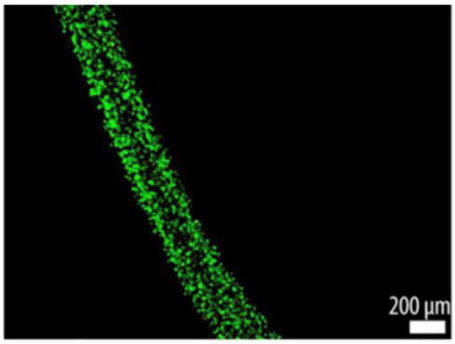

2 MHz actuation
X
Y
210
400 um
260
262
400 um
200
(a)


4 MHz actuation
X
Y
220
272
400 um
270
400 um
200
(b)

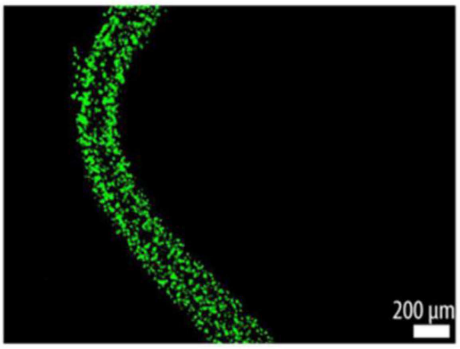
도면9



(a)



(b)



(c)