

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0113250

(43) 공개일자 2024년07월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

B01L 3/00 (2023.01)

(52) CPC특허분류

B01L 3/5027 (2013.01)**B01L 2300/0819** (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0005567

(22) 출원일자 2023년01월13일

심사청구일자 2023년01월13일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

최혁

서울특별시 강남구 삼성로111길 8, 206동 1401호 (삼성동, 삼성동힐스테이트2단지아파트)

이재원

서울특별시 강서구 월정로30나길 14(화곡동, 정안주택)

(뒷면에 계속)

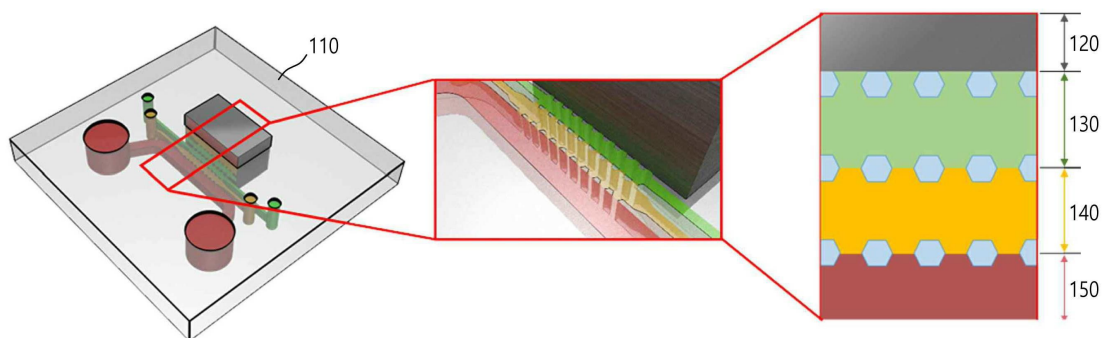
(74) 대리인

특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **임플란트에 포함된 재료의 생체 적합성을 평가하기 위한 생체 모사 환경을 제공하는 바이오 칩 장치****(57) 요약**

임플란트에 포함된 재료의 생체 적합성을 평가하기 위한 생체 모사 환경을 제공하는 바이오 칩 장치 장치가 개시된다. 바이오 칩 장치는 임플란트의 재료의 생체 적합성의 평가 대상에 대응하는 타겟 재료를 수용하는 시험 재료 챔버, 혈액의 흐름을 모사하기 위한 혈류 모사 채널, 임플란트 주위의 조직을 모사하기 위한 조직 모사 채널, 및 조직 모사 채널과 시험 재료 챔버에 수용된 타겟 재료 간의 물질 교환을 위한 하이드로겔 채널을 포함하는 복수의 채널들, 복수의 채널들 및 시험 재료 챔버가 배치된 미세유체 플레이트, 및 복수의 채널들 중 혈류 모사 채널에 배양액을 순환시키기 위한 펌프를 포함할 수 있다.

대표도

(52) CPC특허분류

B01L 2300/088 (2013.01)

(72) 발명자

황민호

서울특별시 구로구 가마산로20다길 22-1, 402호(구로동)

백승민

서울특별시 동작구 등용로4길 81-6(대방동)

김안기

서울특별시 강서구 월정로28가길 19-24, 3층(화곡동)

심지석

서울특별시 양천구 목동동로 270, 301동 1006호(목동, 목동3차 월드메르디앙)

원중은

서울특별시 영등포구 영신로47길 9-1, 101동 603호(당산동1가)

문현경

서울특별시 구로구 구로동로 148, 의생명연구원(구로동)

류재준

서울특별시 서초구 서초중앙로 200, 16동 1409호(서초동, 삼풍아파트)

명세서

청구범위

청구항 1

임플란트에 포함된 재료의 생체 적합성을 평가하기 위한 생체 모사 환경을 제공하는 바이오 칩 장치 장치에 있어서,

임플란트의 재료의 생체 적합성의 평가 대상에 대응하는 타겟 재료를 수용하는 시험 재료 챔버;

혈액의 흐름을 모사하기 위한 혈류 모사 채널, 임플란트 주위의 조직을 모사하기 위한 조직 모사 채널, 및 상기 조직 모사 채널과 상기 시험 재료 챔버에 수용된 상기 타겟 재료 간의 물질 교환을 위한 하이드로겔 채널을 포함하는 복수의 채널들;

상기 복수의 채널들 및 상기 시험 재료 챔버가 배치된 미세유체 플레이트; 및

상기 복수의 채널들 중 상기 혈류 모사 채널에 배양액을 순환시키기 위한 펌프를 포함하는 바이오 칩 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 복수의 채널들은,

상기 혈류 모사 채널, 상기 조직 모사 채널 및 상기 하이드로겔 채널 순으로 배치되고,

상기 시험 재료 챔버는,

상기 하이드로겔 채널과 나란히 배치되는,

바이오 칩 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 혈류 모사 채널, 상기 하이드로겔 채널 및 상기 조직 모사 채널 중 적어도 두 채널들 사이는,

포스트에 기초하여 경계면이 형성되는,

바이오 칩 장치.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 포스트의 간격은,

상기 혈류 모사 채널, 상기 하이드로겔 채널 및 상기 조직 모사 채널의 높이보다 작은 것을 특징으로 하는,

바이오 칩 장치.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 포스트에 기초하여 형성된 경계면은,

복수의 채널들 간에 유체의 이동을 방지하고, 상기 복수의 채널들 간에 생화학적 물질 교환을 허용하는,

바이오 칩 장치.

청구항 6

제1항에 있어서,
상기 하이드로겔 채널은,
임플란트가 실제 인체에 식립되는 경우에 임플란트와 실제 조직 사이의 간격을 모사하는 채널이고,
콜라겐, 히알루론산 및 매트릭셀 중 적어도 하나를 포함하는 세포외기질 구성 물질을 포함하는,
바이오 칩 장치.

청구항 7

제1항에 있어서,
상기 타겟 재료는,
상기 타겟 재료의 재질, 표면의 형태, 거칠기 및 화학적 처리 방법 중 적어도 하나에 기초하여 결정되는 물리적 특성 또는 화학적 특성을 가지는,
바이오 칩 장치.

청구항 8

제1항에 있어서,
상기 복수의 채널들의 각각은,
세포가 주입되는 주입구 및 세포가 유출되는 유출구를 포함하고,
상기 주입구 및 유출구에 기초하여 배양액을 순환시키는,
바이오 칩 장치.

청구항 9

제1항에 있어서,
상기 펌프는,
마이크로 펌프이고,
상기 혈류 모사 채널은,
상기 마이크로 펌프를 통해 배양액을 개방루프 또는 폐쇄루프로 순환시키고,
상기 배양액은,
상기 혈류 모사 채널을 통해 단일 방향으로 순환되는,
바이오 칩 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 아래 실시예들은 임플란트에 포함된 재료의 생체 적합성을 평가하기 위한 생체 모사 환경을 제공하는 바이오 칩 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 미세유체 기술을 이용한 세포 배양기술은 생체 내 환경을 모사하여 세포에 적합한 미세환경과 기능, 특성을 구현함으로써 실제 생체 내 기전을 보다 정확하게 반영할 수 있다는 점에서 다양한 분야로부터 주목받고 있다. 현재 바이오 칩 기술분야는 생명공학과 재료공학, 전자공학, 나노기술, 유기화학, 표면화학 등 다양한 학문 간의 융복합이 이루어지고 있으며, 무엇보다 인체 유래 세포를 사용한다는 점에서 기존 전임상실험으로 진행되던

연구의 한계점을 보완할 수 있다는 큰 장점이 있다. 임플란트의 재료의 성능과 안전성을 평가하기 위한 요소로는 생체 적합성과 물리적, 기계적 특성 등이 있지만, 실제로 중요하게 여겨지는 것은 안정성을 평가하기 위한 요소인 인공보철물과 골사이의 골유착능(Osseointegration)이다. 골유착능은 생체 적합성, 보철물의 재질과 표면 형태, 거칠기 및 화학적 처리 방법, 수술 방법, 환자 골의 질과 양, 식립 후 관리 등 여러 가지 요인에 따라 달라진다. 임플란트 식립 시 상처와 이물질에 의한 면역-염증 반응이 활성화되고, 이와 더불어 골격계와의 상호작용으로 피브린 생성, 신생혈관 생성, 골모세포의 이주 및 골조직 생성 등의 골 형성 기전이 활성화될 수 있다. 위와 같은 회복과정을 통해 인공보철물과 골 사이에 생긴 미세한 틈이 메꾸어지면서 골유착이 이루어지는데, 이는 인공보철물의 재질, 표면의 형태, 거칠기 및 처리 방법 등에 따라서 크게 좌우된다.

[0003] 이러한 생체 내 임플란트의 재료 표면에서 일어날 수 있는 일련의 과정인 골유착 기전의 초기양상을 실시간으로 관찰하고 효율적으로 평가할 수 있는 방법은 현재 전무하다. 임상적으로 조직 내 이질성(heterogenous)으로 존재하는 다양한 세포 간 상호작용에 의한 변화는, 임플란트 식립 후 환자의 조직 회복 정도를 예상하는 것이나 이에 영향을 미치는 중요한 요인임에도 불구하고, 종래의 동물실험에 기반한 평가는 다양한 세포 간 상호작용에 의한 변화는 실시간으로 관찰하는 것에 제한이 있다. 또한, 임플란트의 재료에 대한 안정성 및 조직반응 평가는 주로 장기간의 동물실험으로 진행되어 막대한 비용과 시간을 필요로 하기 때문에, 이를 대체하는 생체 외 실험법이 절실한 상황이다. 환자 개개인의 특성인 연령, 전신질환 (골다공증, 당뇨, 고혈압, 자가면역질환), 흡연 등에 따라 임플란트의 재료에 대한 생체 내 반응이 다르며, 이러한 상황을 동물실험을 통해 완벽하게 재현하는 것은 불가능하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0004] 일 실시예에 따른 임플란트에 포함된 재료의 생체 적합성을 평가하기 위한 생체 모사 환경을 제공하는 바이오 칩 장치 장치에 있어서, 임플란트의 재료의 생체 적합성의 평가 대상에 대응하는 타겟 재료를 수용하는 시험 재료 챔버; 혈액의 흐름을 모사하기 위한 혈류 모사 채널, 임플란트 주위의 조직을 모사하기 위한 조직 모사 채널, 및 상기 조직 모사 채널과 상기 시험 재료 챔버에 수용된 타겟 재료 간의 물질 교환을 위한 하이드로겔 채널을 포함하는 복수의 채널들; 상기 복수의 채널들 및 상기 시험 재료 챔버가 배치된 미세유체 플레이트; 및 상기 복수의 채널들 중 혈류 모사 채널에 배양액을 순환시키기 위한 펌프를 포함할 수 있다.

[0005] 상기 복수의 채널들은, 상기 혈류 모사 채널, 상기 조직 모사 채널 및 상기 하이드로겔 채널 순으로 배치되고, 상기 시험 재료 챔버는, 상기 하이드로겔 채널과 나란히 배치될 수 있다.

[0006] 상기 혈류 모사 채널, 상기 하이드로겔 채널 및 상기 조직 모사 채널 중 적어도 두 채널들 사이는, 포스트에 기초하여 경계면이 형성될 수 있다.

[0007] 상기 포스트의 간격은, 상기 혈류 모사 채널, 상기 하이드로겔 채널 및 상기 조직 모사 채널의 높이보다 작은 것을 특징으로 할 수 있다.

[0008] 상기 포스트에 기초하여 형성된 경계면은, 복수의 채널들 간에 유체의 이동을 방지하고, 상기 복수의 채널들 간에 생화학적 물질 교환을 허용할 수 있다.

[0009] 상기 하이드로겔 채널은, 임플란트가 실제 인체에 식립되는 경우에 임플란트와 실제 조직 사이의 간격을 모사하는 채널이고, 콜라겐, 히알루론산 및 매트릭젤 중 적어도 하나를 포함하는 세포외기질 구성 물질을 포함할 수 있다.

[0010] 상기 타겟 재료는, 상기 타겟 재료의 재질, 표면의 형태, 거칠기 및 화학적 처리 방법 중 적어도 하나에 기초하여 결정되는 물리적 특성 또는 화학적 특성을 가질 수 있다.

[0011] 상기 복수의 채널들의 각각은, 세포가 주입되는 주입구 및 세포가 유출되는 유출구를 포함하고, 상기 주입구 및 유출구에 기초하여 배양액을 순환시킬 수 있다.

[0012] 상기 펌프는, 마이크로 펌프이고, 상기 혈류 모사 채널은, 상기 마이크로 펌프를 통해 배양액을 개방루프 또는 폐쇄루프로 순환시키고, 상기 배양액은, 상기 혈류 모사 채널을 통해 단일 방향으로 순환될 수 있다.

발명의 효과

- [0013] 일 실시예에 따르면 종래의 생체 재료 개발에서 동물실험 기반의 임플란트의 재료 평가 모델의 한계를 해결할 수 있다.
- [0014] 일 실시예에 따르면 잠재적 임플란트의 재료와 세포 간의 기전 연구를 위한 바이오 칩을 제공할 수 있다.
- [0015] 일 실시예에 따르면 실제 인체 내 임플란트 주위 조직환경을 3차원으로 모사하여 임플란트의 재료 대한 생체 적합성 및 안정성을, 생물학적 반응에 기반하여 평가할 수 있다.
- [0016] 일 실시예에 따르면 임플란트의 재료 평가에 대한 연구 및 조직에 대한 기전 연구 재현성, 인체 모사, 실험 편의성 등을 포함하는 고도화 된 질환 모델을 제공할 수 있다.
- [0017] 일 실시예에 따르면 생체 외에서 인체 유사 환경을 모사함으로써 임플란트의 재료개발연구에서 생체 적합성 및 안정성을 보다 간편하고 정확하게 확인할 수 있으며, 기존 동물 실험 수를 감소시킬 수 있다.
- [0018] 일 실시예에 따르면 임플란트 식립 수술 전 환자의 예후를 예측할 수 있고 예측된 예후에 기초하여 환자 맞춤형 임플란트 시술 계획 및 환자 맞춤형 치료법을 수립할 수 있다.
- [0019] 일 실시예에 따르면 내부에 다양한 임플란트 주변 조직 세포 및 면역, 혈관 세포를 공배양하여 실제 생체 내 환경을 3차원으로 모사한 미세유체 장치를 제공할 수 있다.
- [0020] 일 실시예에 따르면 이중 세포 간 공배양 하에서 상호작용을 실시간으로 관찰할 수 있으며, 후보 약물에 대한 스크리닝 시험이 가능하다.
- [0021] 일 실시예에 따르면 마이크로 펌프를 이용한 동적 배양을 통해 단일 방향으로 순환되는 낮은 유속의 혈류를 형성할 수 있으며 이에 따라 실제 인체 내 미세환경을 모사할 수 있다.
- [0022] 일 실시예에 따르면 바이오 칩에서 나아가 키트로 사용화해 환자로부터 채취된 세포를 적용한다면 임플란트 시술에 대한 환자 개인 맞춤형 예후 진단 및 치료법을 적용할 수 있다.
- [0023] 일 실시예에 따르면 면역계, 골격계, 순환계 등 다양한 세포로 이루어진 3차원 미세환경 모델을 구축하여 임플란트의 재료에 대한 생체 적합성 및 안정성을 정확히 평가하기 위해서 중요한 조직 또는 세포 간의 산소 및 영양분의 이동과 흡수, 신호 전달을 가능하게 할 수 있다.
- [0024] 일 실시예에 따르면 실제 인체 내 미세환경을 모사하였기 때문에, 종래의 실험들보다 효과적이고 질적으로 향상된 실험 결과를 얻을 수 있다.
- [0025] 일 실시예에 따르면 다양한 공배양 조건을 적용할 수 있어 다양한 실험 디자인에 적용할 수 있다.
- [0026] 일 실시예에 따르면 이중 세포 간 상호작용 기전 연구에 따른 바이오마커 및 동역학적 변화 연구에 기초하여 인체 유사 환경에서 후보 약물을 시험하는 것이 가능하고, 이에 따라 후보 약물의 효과 및 독성 등을 평가할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1은 일 실시예에 따른 바이오 칩 장치의 전체적인 개요를 도시하는 도면이다.
- 도 2는 일 실시예에 따른 바이오 칩 장치의 구조를 도시하는 도면이다.
- 도 3은 일 실시예에 따른 바이오 칩 장치와 실제 인체 구조 사이를 설명하기 위한 도면이다.
- 도 4는 다른 실시예에 따른 바이오 칩 장치의 구조를 설명하기 위한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 실시예들에 대한 특정한 구조적 또는 기능적 설명들은 단지 예시를 위한 목적으로 개시된 것으로서, 다양한 형태로 변경되어 구현될 수 있다. 따라서, 실제 구현되는 형태는 개시된 특정 실시예로만 한정되는 것이 아니며, 본 명세서의 범위는 실시예들로 설명한 기술적 사상에 포함되는 변경, 균등물, 또는 대체물을 포함한다.
- [0029] 제1 또는 제2 등의 용어를 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 이런 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 해석되어야 한다. 예를 들어, 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명

명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소는 제1 구성요소로도 명명될 수 있다.

- [0030] 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "연결되어" 있다고 언급된 때에는, 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되어 있거나 또는 접속되어 있을 수도 있지만, 중간에 다른 구성요소가 존재할 수도 있다고 이해되어야 할 것이다.
- [0031] 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 설명된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함으로 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0032] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하며, 본 명세서에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0033] 이하, 실시예들을 첨부된 도면들을 참조하여 상세하게 설명한다. 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조 부호를 부여하고, 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다.
- [0034] 본 명세서에서 설명하는 바이오 칩 장치는 임플란트에 포함되거나 임플란트를 구성하는 물질, 즉 임플란트의 재료의 생체 적합성을 평가하기 위한 생체 모사 환경을 제공할 수 있다. 보다 구체적으로 본 명세서에서 설명하는 바이오 칩 장치는 미세유체 기술을 이용하여 생체 내 환경을 체외에서 재현하고, 재현된 환경에서 임플란트에 포함된 물질의 생체 적합성을 평가할 수 있다. 바이오 칩 장치는 복수의 배양 챔버들을 이용하여 세포의 공배양, 세포의 3차원 배양 및 혈류 등의 모사를 가능하게 하고 이를 통해 실제 인체 내 환경을 모사할 수 있다. 또한 바이오 칩 장치는 이종 세포간 상호작용 환경에서 임플란트의 재료에 대한 면역 반응 및 동역학적 변화를 통해 생체 적합성, 세포 독성, 골유착 능력을 등을 포함하는 임플란트의 재료 평가를 위한 플랫폼을 제공할 수 있다.
- [0035] 도 1은 일 실시예에 따른 바이오 칩 장치의 전체적인 개요를 도시하는 도면이다.
- [0036] 바이오 칩 장치(110)은 임플란트의 재료의 생체 적합성의 평가 대상에 대응하는 타겟 재료를 수용하는 시험 재료 챔버(test material chamber)(120)를 포함할 수 있다. 또한, 바이오 칩 장치(110)은 혈액의 흐름을 모사하기 위한 혈류 모사 채널(blood vessel channel)(150), 임플란트 주위의 조직을 모사하기 위한 조직 모사 채널(perimplant tissue channel)(140), 및 조직 모사 채널과 시험 재료 챔버에 수용된 타겟 재료 간의 물질 교환을 위한 하이드로겔 채널(hydrogel channel)(130)을 포함하는 복수의 채널들을 포함할 수 있다. 여기서 임플란트의 재료는 임플란트를 구성하는 물질 또는 임플란트에 포함된 물질에 대응할 수 있다. 또한, 타겟 재료는 생체 적합성이나 인체 식립 시의 안정성을 평가하기 위해 대상이 되는 재료, 시험 재료 또는 물질 중 적어도 하나에 대응할 수 있다.
- [0037] 복수의 채널들은 혈류 모사 채널(150), 조직 모사 채널(140) 및 하이드로겔 채널(130) 순으로 배치될 수 있고 시험 재료 챔버(120)는 하이드로겔 채널(130)과 나란히 배치될 수 있다. 또는 실시예에 따라 복수의 채널들과 시험 재료 챔버(120)는 임의의 순서로 배치될 수 있다.
- [0038] 시험 재료 챔버(120)는 임플란트의 재료의 생체 적합성의 평가 대상에 대응하는 타겟 재료를 수용할 수 있다. 또한 시험 재료 챔버(120)에 타겟 재료가 배치될 수 있다. 혈류 모사 채널(150)은 혈액의 흐름을 모사하기 위한 채널이고, 조직 모사 채널(140)은 임플란트 주위의 조직을 모사하기 위한 채널일 수 있다. 하이드로겔 채널(130)은 조직 모사 채널(140)과 시험 재료 챔버(120) 간의 생화학적 물질 교환을 위한 채널일 수 있다.
- [0039] 도 2는 일 실시예에 따른 바이오 칩 장치의 구조를 도시하는 도면이다.
- [0040] 도 2를 참조하면 바이오 칩 장치는 시험 재료 챔버(240), 복수의 채널들(210, 220, 230), 미세유체 플레이트(미도시) 및 펌프(미도시)를 포함할 수 있다.
- [0041] 시험 재료 챔버(240)는 임플란트의 재료의 생체 적합성의 평가 대상에 대응하는 타겟 재료를 수용하거나 배치시킬 수 있다. 즉, 타겟 재료는 시험 재료 챔버(240)에 배치될 수 있다. 시험 재료 챔버(240)는 일 실시예에서 사각형의 형태를 가질 수 있지만 실시예에 따라 사각형의 형태에만 한정되는 것은 아니고 용도에 따라 형태가 변형될 수 있다. 타겟 재료는 타겟 재료의 재질, 표면의 형태, 거칠기, 코팅 여부 및 화학적 처리 방법 중 적

어도 하나에 기초하여 결정되는 물리적 특성 또는 화학적 특성을 가질 수 있다. 보다 구체적으로, 타겟 재료는 재료의 재질, 표면의 형태, 거칠기 및 화학적 처리 방법에 따라 다양한 물리, 화학적 특성을 지니는 이식체에 대응할 수 있다.

[0042] 바이오 칩 장치는 바이오 칩 장치 상에서 타겟 재료와 복수의 채널들(210, 220, 230) 간의 반응에 기초하여 타겟 재료의 안정성 및 생체 적합성 중 적어도 하나를 결정할 수 있다. 타겟 재료의 안정성 및 생체 적합성 중 적어도 하나가 미리 결정된 조건을 만족하는 경우 타겟 재료는 실제 인체에 식립될 임플란트의 재료로 사용될 수도 있다.

[0043] 복수의 채널들(210, 220, 230)은 혈류 모사 채널(210), 조직 모사 채널(220) 및 하이드로겔 채널(230)을 포함할 수 있다. 혈류 모사 채널(210), 조직 모사 채널(220) 및 하이드로겔 채널(230) 중 적어도 두 채널들 사이 또는 혈류 모사 채널(210), 조직 모사 채널(220), 하이드로겔 채널(230) 및 시험 재료 챔버(240) 중 적어도 둘 사이는 포스트에 기초하여 경계면이 형성될 수 있다. 포스트에 기초하여 형성된 경계면은 복수의 채널들 간에 유체의 이동을 방지하고, 복수의 채널들 간에 생화학적 물질 교환을 허용할 수 있다. 포스트의 간격은 혈류 모사 채널(210), 조직 모사 채널(220) 및 하이드로겔 채널(230)의 높이보다 작은 것을 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 혈류 모사 채널(210), 조직 모사 채널(220) 및 하이드로겔 채널(230)은 너비 1000um, 높이 250um로 이루어져 있고 이들 사이에 100um 간격의 포스트들을 기준으로 경계면이 형성될 수 있다. 혈류 모사 채널(210), 조직 모사 채널(220) 및 하이드로겔 채널(230)의 직경은 필요에 따라 달라질 수 있으나, 채널들 간의 유체 이동을 방지하기 위해 포스트의 간격은 혈류 모사 채널(210), 조직 모사 채널(220) 및 하이드로겔 채널(230)의 높이보다 작아야 한다.

[0044] 복수의 채널들(210, 220, 230)의 각각은, 세포가 주입되는 주입구 및 세포가 유출되는 유출구를 포함할 수 있고, 주입구 및 유출구에 기초하여 배양액을 순환시킬 수 있다. 보다 구체적으로 혈류 모사 채널(210)은 주입구/유출구(212, 214)를 포함할 수 있다. 일예에서 참조번호(212)가 주입구가 되는 경우 참조번호(214)가 유출구가 될 수 있고, 또는 참조번호(214)가 주입구가 되는 경우 참조번호(212)가 유출구가 될 수 있다. 조직 모사 채널(220)도 주입구/유출구(222, 224)를 포함할 수 있다. 일예에서 참조번호(222)가 주입구가 되는 경우 참조번호(224)가 유출구가 될 수 있고, 또는 참조번호(224)가 주입구가 되는 경우 참조번호(222)가 유출구가 될 수 있다. 하이드로겔 채널(230)은 주입구/유출구(232, 234)를 포함할 수 있다. 일예에서 참조번호(232)가 주입구가 되는 경우 참조번호(234)가 유출구가 될 수 있고, 또는 참조번호(234)가 주입구가 되는 경우 참조번호(232)가 유출구가 될 수 있다.

[0045] 펌프(미도시)는 혈류 모사 채널(210)과 연결되어 혈류 모사 채널(210)의 배양액을 순환시킬 수 있다. 펌프(미도시)는 예를 들어 마이크로 펌프일 수 있고, 혈류 모사 채널(210)은 마이크로 펌프를 통해 배양액을 개방루프 또는 폐쇄루프로 순환시킬 수 있다. 이를 통해 펌프는 혈류 모사 채널(210)에 의해 동적 배양을 가능하게 할 수 있다. 마이크로 펌프는 혈류 모사 채널(210)을 통해 배양액을 단일 방향으로 순환시키고, 모사하고자 하는 조직에 적합한 정도의 유속, 즉 미리 정의된 유속에 기초하여 배양액이 흐르도록 함으로써 실제 조직 내의 혈류 환경을 모사한 혈류 환경을 구축할 수 있다.

[0046] 조직 모사 채널(220)은 모사하고자 하는 조직에 기초하여 배양하는 세포를 다르게 할 수 있다. 예를 들어, 뼈 조직을 모사하고자 한다면 조직 모사 채널(220)은 칼슘과 인을 포함한 미네랄 성분과 중간엽줄기세포(Mesenchymal Stem Cell) 또는 조골세포(Osteoblast), 섬유아세포(Fibroblast) 등을 혼합한 3차원 배양을 수행할 수 있고 이를 통해 뼈 조직을 모사할 수 있다.

[0047] 하이드로겔 채널(230)은 임플란트가 실제 인체에 식립되는 경우에 임플란트 또는 보철물과 실제 조직 사이의 간격을 모사하는 채널일 수 있다. 하이드로겔 채널(230)은 실시예에 따라 콜라겐(Collagen), 히알루론산(Hyaluronic Acid) 및 매트릭젤(Matrigel) 중 적어도 하나를 포함하는 세포외기질 구성 물질을 포함할 수 있다. 또한 하이드로겔 채널(230)은 세포의 신호 전달 경로에 따른 반응을 확인하기 위해 면역, 염증 및 성장인자 중 적어도 하나를 더 포함할 수도 있다.

[0048] 타겟 재료의 물리적 특성 및 화학적 특성 중 적어도 하나에 기초하여 골유착능, 면역-염증 반응, 생체 적합성, 환자의 조직 회복 정도, 피브린 생성, 신생혈관 생성, 골모세포의 이주 및 골조직 생성 등의 골 형성 기전의 활성화 중 적어도 하나가 결정될 수 있다. 본 명세서에서 설명을 위해, 여기서 결정되는 골유착능, 면역-염증 반응, 생체 적합성, 환자의 조직 회복 정도, 피브린 생성, 신생혈관 생성, 골모세포의 이주 및 골조직 생성 등의 골 형성 기전의 활성화 중 적어도 하나를 반응 또는 변화라고 통칭할 수도 있다. 바이오 칩 장치는 인체를 모사한 바이오 칩 장치 상에서 타겟 재료와 복수의 채널들(210, 220, 230) 간에, 실제 타겟 재료를 포함한 임플

란트가 인체에 식립되었을 경우에 발생할 수 있는 반응을 발생시킬 수 있고 이러한 반응들을 사용자, 실험자, 의료진 또는 연구자 등의 바이오 칩 장치를 사용하는 자가 직관적으로 관찰할 수 있는 모델 또는 플랫폼을 제공할 수 있다. 바이오 칩 장치는 타겟 재료의 표면에서의 세포의 이동, 부착 및 증식 중 적어도 하나의 세포 행동의 형태적인 반응을 관찰하는 것을 가능하게 한다는 장점을 갖는다. 또한 바이오 칩 장치는 사용자가 반응이 나타난 이후에 반응이 적용된 세포로부터의 다양한 분자생물학적 반응 등을 평가할 수도 있다.

[0049] 더 나아가 실시예에 따라 바이오 칩 장치는 배양액을 통해 농도별 약물 스크리닝이 가능할 수 있고 이에 따라 약물의 안정성 평가 및 효능성 평가 중 적어도 하나를 수행할 수 있다. 이러한 경우 바이오 칩 장치는 신약후보물질의 발굴 연구를 위해서도 사용될 수 있다.

[0050] 바이오 칩 장치는 예를 들어 포토리소그래피(photolithography) 또는 소프트리소그래피(soft-lithography) 공정으로 제작된 실리콘웨이퍼 마스터에 기초하여 제작될 수 있다. 또한, 바이오 칩 장치는 폴리디메틸실록산(PDMS), 폴레테틸메타크릴레이트(PMMA), 폴리아크릴레이트, 유리 중 적어도 하나를 이용해 제작될 수 있지만 바이오 칩 장치의 소재는 이에 한정되는 것은 아니다.

[0051] 도 3은 일 실시예에 따른 바이오 칩 장치와 실제 인체 구조 사이를 설명하기 위한 도면이다.

[0052] 도 3을 참조하면 (a)는 바이오 칩 장치에 포함된 복수의 채널들과, 타겟 재료가 배치된 시험 재료 챔버의 구조를 도시하고, (b)는 임플란트가 실제로 식립될 부위에 대응하는 실제 인체의 구조를 도시한다.

[0053] 타겟 재료(310)는 실제 인체에서 임플란트(315)에 대응할 수 있다. 또한, 하이드로겔 채널(320)은 임플란트(315)가 실제 인체에 식립되는 경우에 임플란트(315)와 실제 조직(335) 사이의 간격(325)을 모사하는 채널일 수 있다. 조직 모사 채널(330)은 임플란트(315) 주위의 실제 조직(335)을 모사하는 채널일 수 있다. 바이오 칩 장치의 혈류 모사 채널(340)은 실제 혈관(345) 혈액의 흐름을 모사하는 채널일 수 있다.

[0054] 복수의 채널들(320, 330, 340)은 실제 인체를 모사한 구조이기 때문에 타겟 재료(310)와 복수의 채널들(320, 330, 340) 중 적어도 하나의 사이에서 발생하는 변화 또는 반응은 실제 인체에서 임플란트(315)와 참조번호들(325, 335, 345) 중 적어도 하나의 사이에서 발생하는 변화 또는 반응과 같거나 거의 유사할 수 있다. 따라서 사용자, 실험자, 의료진 또는 연구자는 타겟 재료(310)와 복수의 채널들(320, 330, 340) 중 적어도 하나의 사이에서 발생하는 변화 또는 반응에 기초하여, 타겟 재료(310)를 포함하거나 이에 기초하여 생산된 임플란트(315)가 실제 인체에 식립되었을 경우에 임플란트(315)와 참조번호들(325, 335, 345) 중 적어도 하나의 사이에서 발생하는 변화 또는 반응을 예상할 수 있는 것이다.

[0055] 본 명세서에서 설명하는 바이오 칩 장치는 골유착이 발생하거나 골유착과 관련될 수 있는 조직들, 혈관 중 적어도 하나를 모사할 수 있다.

[0056] 임플란트는 인체에 식립되어 뼈와 유착될 수 있다. 임플란트가 인체에 식립된 상태에서, 임플란트와 뼈 사이에는 혈소판(platelet), 지질(lipid), 피브린 매트릭스(fibrin matrix), 혈전(blood clot) 및 단백질(protein) 중 적어도 하나가 있을 수 있다. 시간이 지남에 따라 뼈와 임플란트가 완전히 유착될 수 있다. 골유착에 의해 뼈에서 비롯된 피브린 매트릭스, 무층 뼈(woven bone) 및 라멜라 뼈(lamellar bone) 중 적어도 하나 또는 그 외의 것들이 임플란트에도 연결될 수 있다.

[0057] 임플란트에 포함된 재료가 미리 결정된 조건에 기초하여 바이오 칩 장치에 의해 생체 적합성과 안정성이 확인된 것으로 결정된 재료일 경우 골유착이 발생할 수 있다.

[0058] 도 4는 다른 실시예에 따른 바이오 칩 장치의 구조를 설명하기 위한 도면이다.

[0059] 바이오 칩 장치(400)는 인체의 환경이 모사된 환경에서 세포를 3차원으로 공배양하는 것에 의해 타겟 재료의 생체 적합성 또는 안정성을 평가하기 위한 체외의 장치를 제공할 수 있다. 바이오 칩 장치(400) 인체 환경이 모사된 환경에 타겟 재료를 배치하는 것에 의해 인체 환경을 모사한 채널들의 타겟 재료에 기초한 반응 또는 변화를 유발시킬 수 있다. 의료진, 사용자, 실험자 또는 연구자 등은 이러한 반응 또는 변화에 기초하여 타겟 재료의 생체 적합성 및 안정성 등을 평가할 수 있다.

[0060] 도 4를 참조하면 바이오 칩 장치(400)는 시험 재료 챔버(410), 복수의 채널들(420), 미세유체 플레이트(430) 및 펌프(440)를 포함할 수 있다. 여기서 바이오 칩 장치(400)는 본 명세서에서 설명하는 바이오 칩 장치에 대응할 수 있다.

[0061] 시험 재료 챔버(410)는 임플란트의 재료의 생체 적합성의 평가 대상에 대응하는 타겟 재료를 수용할 수 있다.

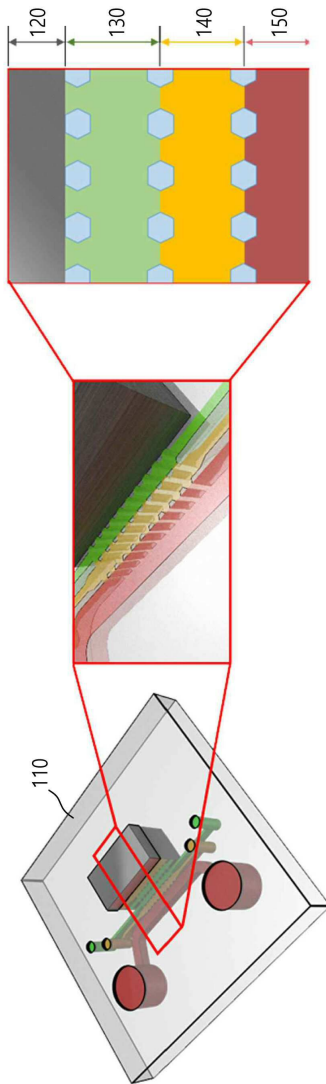
- [0062] 복수의 채널들(420)은 혈액의 흐름을 모사하기 위한 혈류 모사 채널, 임플란트 주위의 조직을 모사하기 위한 조직 모사 채널, 및 조직 모사 채널과 시험 재료 챔버에 수용된 타겟 재료 간의 물질 교환을 위한 하이드로겔 채널을 포함할 수 있다. 복수의 채널들(420)의 각각은 세포가 주입되는 주입구 및 세포가 유출되는 유출구를 포함하고, 주입구 및 유출구에 기초하여 배양액을 순환시킬 수 있다. 복수의 채널들(420)은 혈류 모사 채널, 조직 모사 채널 및 하이드로겔 채널 순으로 배치될 수 있다. 시험 재료 챔버(410)는 하이드로겔 채널과 나란히 배치될 수 있다.
- [0063] 미세유체 플레이트(430)에는 복수의 채널들(420) 및 시험 재료 챔버(410)가 배치될 수 있다.
- [0064] 펌프(440)는 복수의 채널들(420) 중 혈류 모사 채널에 배양액을 순환시킬 수 있다. 펌프(440)는 마이크로 펌프일 수 있고, 혈류 모사 채널은 마이크로 펌프를 통해 배양액을 개방루프 또는 폐쇄루프로 순환시킬 수 있다.
- [0065] 위에서 설명한 하드웨어 장치는 실시예의 동작을 수행하기 위해 하나 또는 복수의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.
- [0066] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.
- [0067] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 특허청구범위의 범위에 속한다.

부호의 설명

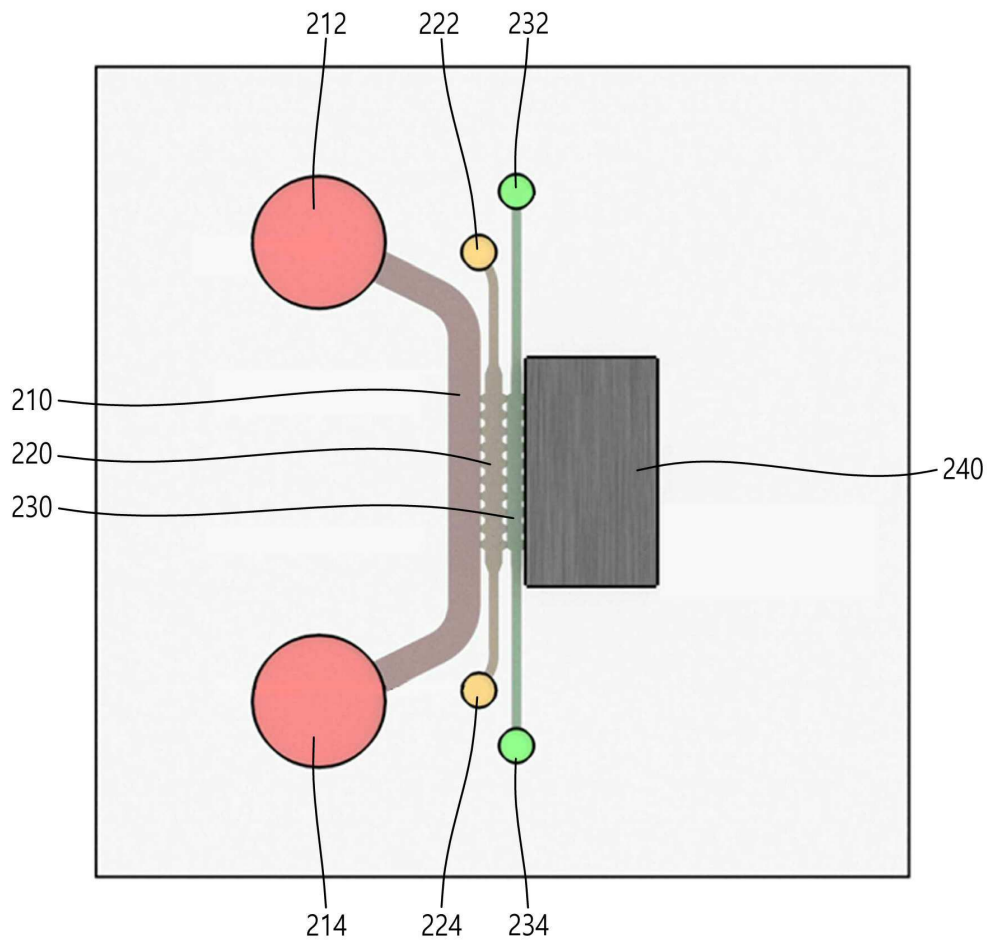
- [0068] 110, 400: 바이오 칩 장치 120, 240, 410: 시험 재료 챔버
- 130, 230, 320: 하이드로겔 채널 140, 220, 330: 조직 모사 채널
- 150, 210, 340: 혈류 모사 채널 310: 타겟 재료
- 420: 복수의 채널들 430: 미세유체 플레이트
- 440: 펌프

도면

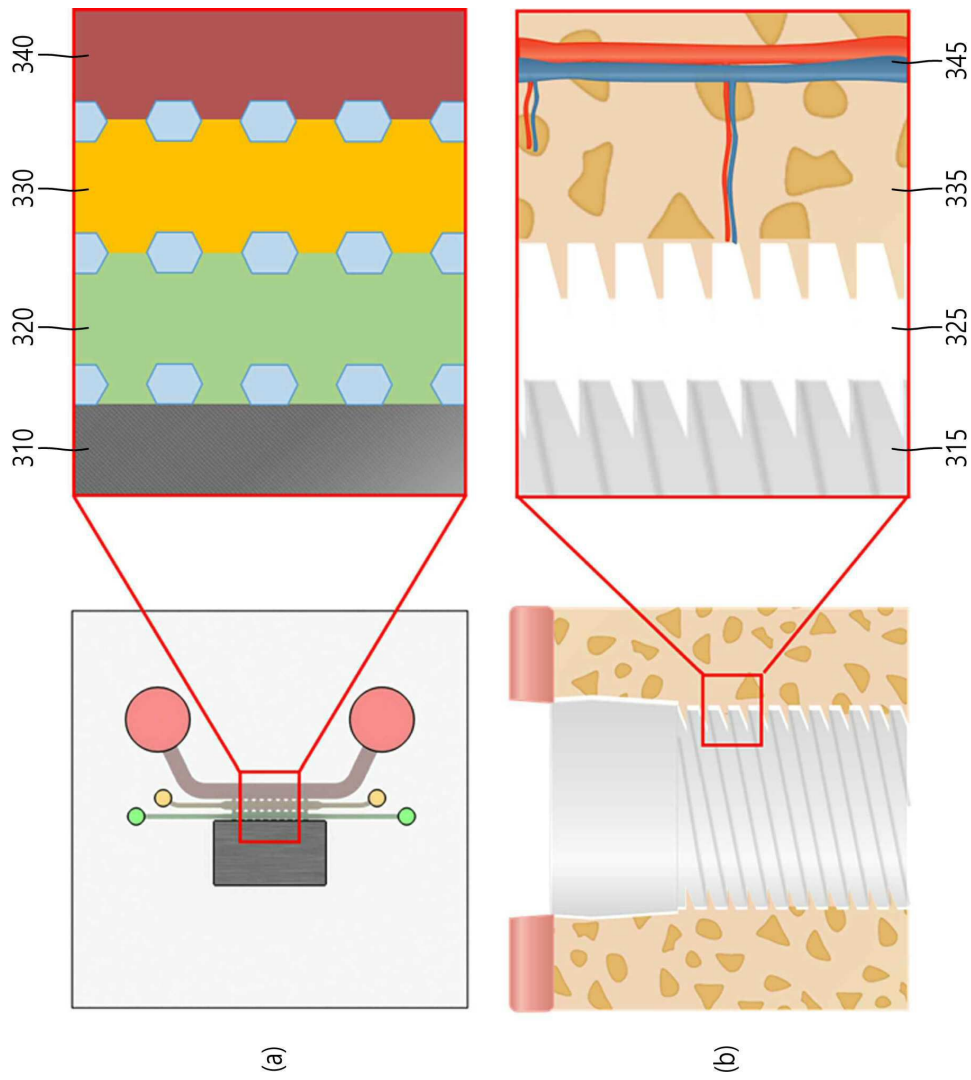
도면1



도면2



도면3



도면4

