

# 생체 적합성 고분자 재료를 이용한 다공성 지지체 제작에 관한 연구

박석희\*(KAIST 기계공학과 대학원), 김호찬(KAIST 기계공학과 대학원),  
양동열(KAIST 기계공학과)

Investigation into the fabrication of scaffolds using bio-compatible polymer

S. H. Park (Graduate School, M.E., KAIST), H. C. Kim (Graduate School, M.E., KAIST),  
D. Y. Yang (M.E., KAIST)

## ABSTRACT

Most tissue engineering strategies for creating functional replacement tissues or organs rely on the application of temporary three-dimensional scaffolds to guide the proliferation and spread of seeded cells in vitro and in vivo. Scaffolds should be satisfied following requirements; macrostructure to promote cell proliferation, pore interconnectivity, pore size ranging from 200 to 400  $\mu\text{m}$ , surface chemistry and mechanical properties. Rapid prototyping techniques have often been used as an useful process that fabricates scaffolds with complex structures. In this study, a new process to fabricate a three-dimensional scaffolds using bio-compatible polymer has been developed. It employs a highly accurate three-dimensional positioning system with pressure-controlled syringe to deposit biopolymer structures. The pressure-activated microsyringe is equipped with fine-bore nozzles of various inner-diameters. In order to examine relationships between line width and process parameters such as nozzle height, applied pressure, and speed of needle, experiments were carried out. Based on the experimental results, three-dimensional scaffold was fabricated using the apparatus. It shows the validity of the proposed process.

**Key Words** : Rapid Prototyping, scaffold, PCL solution

## 1. 서론

조직 공학은 생명 과학과 공학의 기본 개념을 융합하여 생체 조직의 구조와 기능 사이의 상관관계를 규명하고 나아가 생체 조직을 대체할 수 있는 대용품을 만들어 이식함으로써 신체 기능을 유지, 향상 또는 복원하는 것을 목적으로 한다. 섬세하고 정교한 의료공학 기술이 급속한 성장을 보임에도 불구하고 장거나 조직의 손상에 기인하는 질병은 치료에 막대한 경비가 소요되며 빈도수가 높고 심각한 문제로 사회 전반적으로 대두되고 있다. 이러한 배경을 바탕으로 여러 종류의 천연 또는 인공 기질에 필요한 세포만을 부착하여 이식하는 실험이 잇달아 시도되었으나 초창기에는 만족할만한 결과를 얻지 못하였다. 재료 과학의 발달과 함께 등장한 생분해성 고분자는 조직공학의 발전에 크게 기

여하였다. 생분해성 고분자는 인체 내에서 일정 시간이 흐르면 스스로 분해되어 없어지는 특성을 가지고 있어서 조직 공학의 목적에 적합하다. 이러한 특성을 이용하여 생분해성 고분자를 섬유화하고 이를 부직포와 같은 형태로 만들고 그 위에 세포를 심는 실험이 시도 되었다. 그 결과 성공적으로 세포가 성장, 분화하고 조직을 형성하는 결과를 얻게 되었다. 최근 이러한 조직 재생에 도움을 주는 생분해성 지지체 (scaffolds)의 연구에 관심이 집중되고 있다. 지지체는 조직세포의 용이한 부착과 부착된 세포가 성장할 수 있어야 하며 인체 내의 대사 물질의 전달이 가능하도록 적절한 크기의 공극과 구조 형상이 구현되어야 한다. 먼저 지지체에 세포가 접촉했을 때 면역반응이 일어나지 않아야 하며 지지체 내의 공극들끼리 서로 모두 연결되어 있어야 한다. 또한 배양되는 세포와 조직의 특성에 따

라 적절한 공극의 크기 표면 및 기계적 성질을 갖추어야 한다. 지지체의 기본적인 생화학적, 기계적 물성은 다양한 생체 적합성 재료와 여러 제작 방법을 이용함으로써 실현될 수 있다.

현재 가장 많이 사용되는 지지체의 제작 방법으로는 섬유 압착, 염 추출법, 상분리법, 이산화탄소를 이용한 고압기체 팽창법, 유화동결 건조법, 입자 소결법 등이 있다.<sup>1</sup> 그러나 이러한 방법으로는 원하는 자유 형상이나 공극의 크기 및 모양을 얻기가 어렵고 공극끼리의 내부 연결성이 보장되지 않는 문제점을 가지고 있다. 또한 이용되는 재료나 합성물 간의 독성이 문제시 될 수 있으며 제작방법의 공정이 복잡해질 수 있는 단점을 지니고 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 최근에는 앞서 언급한 기존의 방식과는 다른 CAD/CAM 기반의 새로운 지지체 제작 방식이 주목되어 연구되고 있다.

적층방식을 기반으로 한 쾌속 조형 기술을 응용하여 2002 년 Giovanni 등은 PDMS 몰드를 리소그래피 방식으로 제작하고 PLGA 용액을 몰드에 주조하여 다공성 지지체를 제작하였다. 또한 생체폴리머 용액을 공기압으로 가는 노즐에 분사하는 방식으로 제작하였다.<sup>2</sup> 2003 년에 Andreas 등은 폴리우레탄을 공기압을 이용하여 분사하는 방식과 3D printing 방식을 채택하여 제조하였다.<sup>3</sup> 2004 년 Koji 등은 FDM 방식을 이용하여 PCL 생분해성 폴리머를 고온으로 녹여 노즐에 분사하여 지지체를 제작하였다.<sup>4</sup> 또한 2004 년 Gianluca 등은 선택적으로 레이저를 조사하여 소결하는 방식으로 제작한 바 있다.<sup>5</sup>

이러한 쾌속 조형 기술의 적용은 3 차원 구현이라는 목표를 염두해 볼 때 여러 해결 과제를 남겨두고 있다. 먼저 액상에서 고상으로의 상변화나 용액에서의 용매증발을 이용하여 형상을 얻는 과정 중에 3 차원 적층이 요구 설계 형상과 맞지 않는다. 또한 노즐 직경 및 토출 조건 등에 크게 좌우되기 때문에 공정 변수가 주는 영향에 대한 분석이 필수적이다. 그러나 기존의 연구에서는 각각의 제작 방식에 따른 공정 변수의 연구와 분석이 부족한 실정이다.

따라서 본 논문에서는 먼저 생체 적합성 고분자 용액을 적층하는 방식의 지지체 제작을 위한 시스템을 구현하고, 제작 특성에 영향을 주는 공정 변수를 택한 후 이 변수에 의한 실험을 수행한다. 공정 변수에 의한 실험을 통해 제작 특성을 파악하고 공정 변수의 적정 조건을 정의한다. 또한 지지체의 3 차원 구현과 제작 특성 향상을 위한 방안을 제시해 본다.

## 2. 적층 방식의 지지체 제작과 응용

CAD/CAM 방식을 지지체 제작에 적용하는 개념은 Fig. 1 과 같다. 필요한 손상 부위나 조직의 형상을 컴퓨터 단층촬영 (computer tomography)을 한 후, 결손 부위에 대한 3 차원 데이터를 얻는다. 이를 바탕으로 공구 경로를 생성하고 쾌속 조형 기술을 이용하여 지지체를 제작한다. 제작한 지지체에 손상 부위나 필요한 조직에 알맞은 세포를 배양하여 이식하고 조직을 재생해낸다.

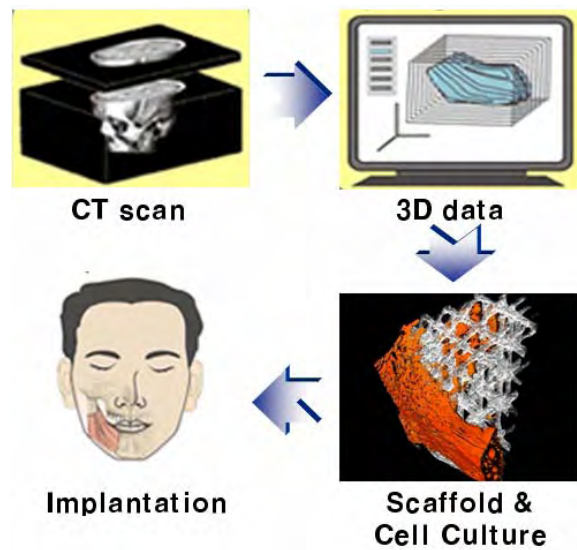


Fig. 1 Procedure of scaffold fabrication using CAD/CAM technology

이와 같이 공극을 가지는 3 차원 구조물을 제작하기 위해서 형상을 wood pile 형식으로 데이터 변환한다. 변환한 데이터의 경로를 따라 Fig. 2 와 같이 폴리머 용액을 노즐분사를 통해 용착하는 방식으로 지지체를 제작하게 된다.

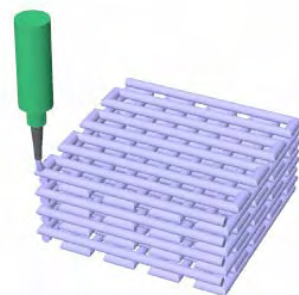


Fig. 2 Schematic diagram of the fabrication of 3D porous structured scaffold

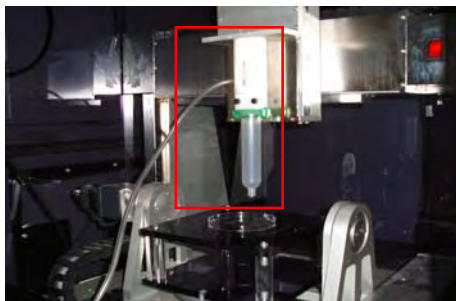
### 3. 지지체 제작의 공정 및 장치 구성

#### 3.1 공구 경로의 생성

노즐이 이동되는 경로는 3 차원 CAD 모델링 데이터를 얻고 이를 xy 평면에 대한 2 차원 단면 슬라이싱 데이터로 변환한다. 각각의 2 차원 단면 슬라이싱 데이터 내부로 지그재그 모양의 공구 경로를 생성하여 장치 소프트웨어에서 사용 가능한 파일 형태로 저장하게 된다.

#### 3.2 장치의 구성

장치의 기본적인 구성은 Fig. 4 와 같이 재료를 정량으로 토출 할 수 있는 압력 디스펜서 (세중산업, SD200S)와 3 축으로 제어할 수 있는 테이블, 재료를 분사하게 되는 노즐과 배럴로 이루어져 있다. 테이블은 최소 20 μm 까지 제어가 가능하며 압력 디스펜서는 0 - 6 kg/cm<sup>2</sup> 까지 조절할 수 있다. 노즐은 내부 직경이 210 μm 인 것을 사용하였다. 지지체를 만들기 위한 기관은 플라스틱 살레 위에 테플론 코팅을 하여 제작하였다. 테플론 코팅은 제작 후 기관과의 분리가 용이하게 하며 소수성 특성으로 인해 용착 후 단면 형상 유지에 도움을 준다.



(a) Syringe



(b) liquid dispenser

Fig. 3 Apparatus of 3D plotting system

#### 3.3 생체 적합성 고분자 재료

사용 재료로 지지체 제작에 널리 쓰이는 생분해

성 폴리머인 PCL (Poly caprolactone)을 이용하였으며 이것을 휘발성 용매인 메틸렌클로라이드 (Methylen Chloride)에 용해시켜서 적절한 점도를 가진 용액으로 제작하였다. PCL 은 지방족 폴리에스테르로서 인체내에서 부피 침식이나 가수분해에 의해 생분해가 일어난다. 분해 속도가 비교적 느리고 용도 범위가 적지만 쉽게 구할 수 있고 경제적인 장점을 가지고 있어 조직공학 및 재생의학과 약물전달 시스템에 널리 이용되고 있다. 화학식은 Fig. 4 와 같고 본 실험에 이용된 PCL 폴리머 용액의 농도는 20 %w/v 이다.

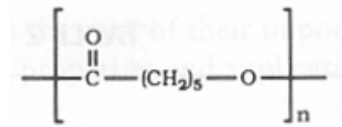


Fig. 4 Molecular structure of PCL

### 4. 공정 변수에 따른 용착 특성

Giovanni 등은 마이크로 노즐을 통하여 토출되는 점성 유체의 용착 선폭을 공정변수에 대한 식으로 나타내었다.<sup>6</sup> 본 실험에서는 공정변수 중 적용 압력 (p)과, 노즐 이송 속도 (v), 그리고 노즐의 높이 (h)를 변수로 하여 Fig. 5 와 같은 지그재그 형상의 2 차원 패턴을 만들고 선폭을 측정하였다. 용액의 농도는 점성 유체의 점도에 직접적으로 관련이 있기 때문에 실험에 여러 가지 영향을 미친다. 10, 20, 30 % w/v 의 용액을 이용하여 실험을 수행한 결과, 10 % w/v 의 경우 용액의 농도가 낮아 용착 형상 유지에 부적합하였고 30 % w/v 의 경우 점도가 높아 노즐이 막히는 현상이 일어났다. 본 논문에서는 20 % w/v 의 폴리머 용액을 사용하였다.

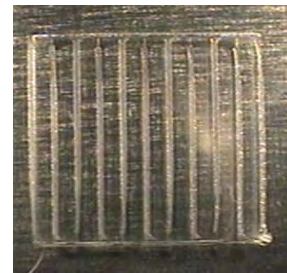


Fig. 5 Fabrication of 2D PCL solution pattern

#### 4.1 노즐 높이에 따른 용착 선폭 변화

기관과 노즐 사이에 거리 (h)에도 용착 선폭 (w)에 영향을 미침을 알 수 있다. 노즐의 높이가 낮아질 경우 용착 폴리머가 노즐 진행과 함께 널리

는 효과에 의해 선평이 증가하게 된다. Fig. 6의 속도, 압력의 조건의 경우 높이가 0.6 mm 이상에서는 용착선이 불연속하게 되고 그 이하에서는 용착 형상이 일그러진다. 따라서 본 논문에서는 불연속 용착 선이 나타나기 전의 노즐 높이를 최적 높이로 정의하여 실험하였다. Fig. 7에서 압력과 속도의 각 조건에 따른 최적 토출 높이를 실험적으로 얻어낸 결과이다.

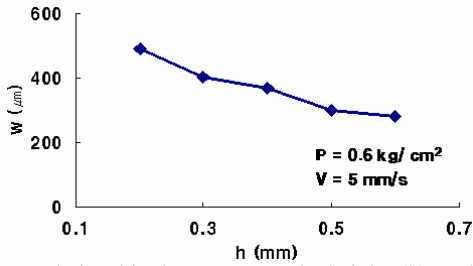


Fig. 6 Relationship between nozzle height (h) and line width (w)

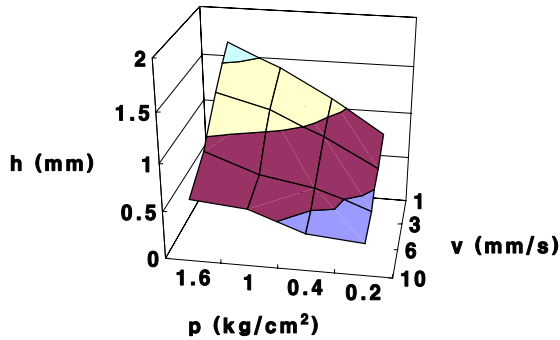


Fig. 7 Optimal height of nozzle (h) at various pressure (p) and velocity (v)

#### 4.2 압력에 따른 용착 선평 변화

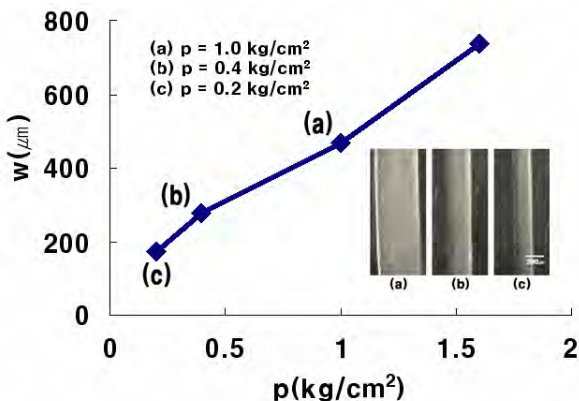


Fig. 8 Relationship between pressure (p) and line width (w) for constant speed (5 mm/s). (Inset is photographs of fabricated lines with various conditions of pressure. Scale bar is 200 μm.)

Fig. 8은 일정한 노즐 이송 속도에서 압력 (p) 변화에 따른 용착 선평 (w)을 나타낸 것이다. 압력이 증가함에 따라 선평이 증가함을 알 수 있으며 이를 선형 근사한 결과 식(1)을 도출하였다..

$$w = 388.83 * p + 102.93, R^2 = 0.99 \quad (1)$$

#### 4.3 이송 속도에 따른 용착 선평

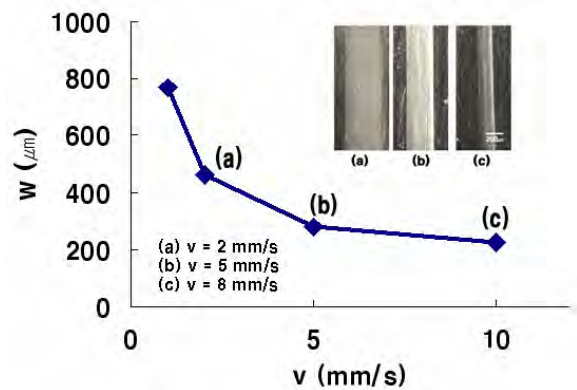


Fig. 9 Relationship between velocity and line width at a constant pressure (0.4 kg/cm²). (Inset is photographs of fabricated lines with various conditions of velocity. Scale bar is 200 μm.)

일정 압력에서의 이송 속도 (v)에 관한 용착 선평 (w)을 Fig. 9와 같이 나타내었다. 속도가 증가함에 따라 선평이 감소함을 알 수 있다. 이것의 근사 결과는 식(2)와 같다.

$$w = 716.06 * v^{-0.53}, R^2 = 0.97 \quad (2)$$

#### 4.4 유효 토출량과 용착 선평과의 관계

앞 절에서 실험을 통해 압력(P)과 속도(v)에 따른 용착 선평과의 관계를 알아보았다. 이를 이용하여 두 공정 변수를 하나의 변수 Ω로 식(3)과 같이 정의하고 용착 선평과의 관계를 알아보았다.

$$\Omega = \frac{P}{\sqrt{v}} \quad (3)$$

Fig. 10과 같이 Ω에 대하여 식(4)와 같은 선형성을 유지함을 알 수 있다. 이 변수 Ω를 유효 토출량이라 정의하였다.

$$w = 907.2 * \Omega + 169.74, R^2 = 0.96 \quad (4)$$

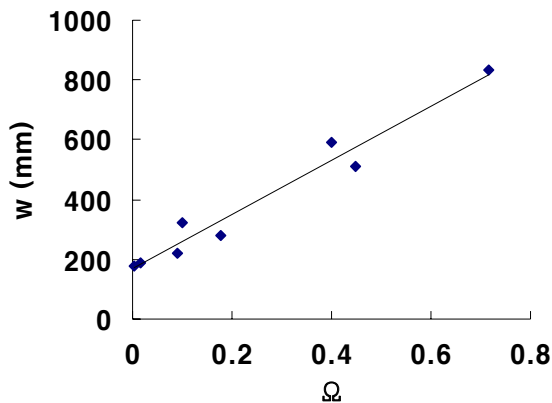


Fig. 10 Relationship between effective depositing volume ( $\Omega$ ) and line width ( $w$ )

### 5. 공정변수 관계를 이용한 3 차원 지지체 제작

앞 절에서의 실험을 통하여 토출을 위한 최적의 노즐 높이를 정의 하였고 속도와 적용 압력에 따른 선폭 관계를 규명하였다. 적용 압력과 노즐의 높이, 노즐의 이송 속도에 따라 용착 선폭을 조절할 수 있었다. 이를 토대로 3 차원 적층을 위해 Fig. 10 과 같이 90° 방향으로 회전하여 한 층을 더 용착해 보았다. 적층시 형상의 변화를 최소로 하기 위하여 에탄올 내에서 폴리머 용액을 용착하였다. 에탄올은 용매인 메틸렌 클로라이드를 매우 잘 녹이기 때문에 폴리머 용액이 점성 유체상태에서 고체상태로 빠르게 변할 수 있게 한다. 또한 에탄올의 부력의 효과로 형상 유지의 도움을 기대할 수 있다.

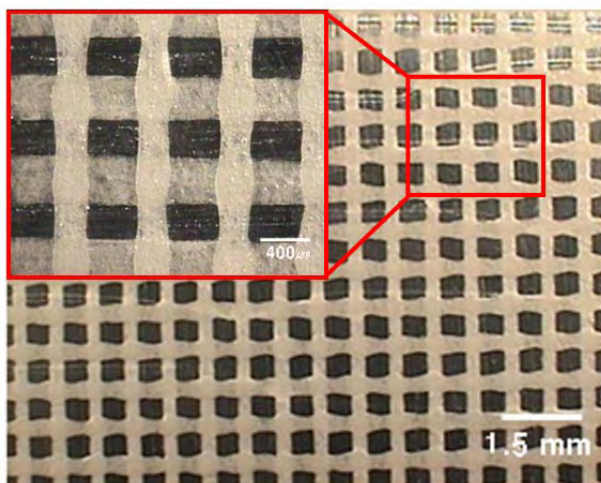


Fig. 11 Additional deposition of PCL solution (Inset is a magnified image.)

### 6. 결론

생체 적합성 폴리머 용액을 이용하여 지지체를 만들 수 있는 시스템을 구현하였고, 노즐 높이가 용착 특성에 주는 영향을 분석하여 최적 실험 조건을 규명하였다. 노즐의 높이가 낮을 경우 노즐에 의해 용착 폴리머가 눌리는 효과로 형상이 일그러지며 너무 높을 경우 용착선이 불연속하게 된다. 노즐의 영향을 최소화 하면서 연속적인 형상이 나오는 높이를 최적 높이로 정의하여 공정 변수 실험을 수행하였다. 속도 및 압력의 변수에 의해 용착 형상이 미치는 영향을 실험을 통해 확인하였다. 이를 토대로 용착 선폭을 제어하여 3 차원 지지체 제작을 위한 패턴링을 시도하였고 액상에서 고상으로의 빠른 전환을 위해 매개 유체 내에서의 용착하는 방식의 개념을 창안하였다. 매개 유체는 용매를 잘 녹일 수 있는 에탄올을 사용하였다. 향후 3 차원 보정을 위한 Z 방향으로의 용착선 두께 측정과 3 차원 형상 제작에 관한 연구가 진행될 예정이다.

### 참고 문헌

1. K. F. Leong, C. M. Cheah, C. K. Chua, "Solid freeform fabrication of three-dimensional scaffolds for engineering replacement tissues and organs," *Biomaterials*, Vol 24, pp.2363-2378, 2003.
2. G. Vozzi, C. Flaim, A. Ahluwalia, S. Bhatia, "Fabrication of PLGA scaffolds using soft lithography and microsyringe deposition," *Biomaterials*, Vol 24, pp. 2533-2540, 2003.
3. A. Pfister, R. Landers, A. Laib, U. Hubner, R. Schmelzeisen, "Biofunctional rapid prototyping for tissue engineering applications: 3d biplotting versus 3d printing," *Journal of Polymer Science*, Vol. 42, pp. 624-638, 2004.
4. K. Ikuta, A. Yamada, F. Niikura, "Real three-dimensional microfabrication for biodegradable polymers," *IEEE EMBS*, Vol 4, pp. 2679-2682, 2004.
5. G. Ciardelli, V. Chiono, C. Cristallini, N. Barbani, A. Ahluwalia, G. Vozzi, A. Previti, G. Tantussi, P. Giusti, "Innovative tissue engineering structures through advanced manufacturing technologies," *Journal of Material Science*, No. 15, pp. 305-310, 2004.
6. G. Vozzi, A. Previti, D. De Rossi, A. Ahluwalia, "Microsyringe based deposition of two dimensional and three dimensional polymer scaffolds with a well defined geometry for application to tissue engineering," *Tissue Engineering*, Vol. 8, No. 6, pp. 1089-1098, 2002.