



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

공학석사 학위논문

다공성 세포지지체의
미시구조 모델링과 유효확산계수 예측

Microstructure modeling and effective
diffusivity prediction of porous scaffolds
using discrete element method

지도교수 손 동 우

2019년 2월

한국해양대학교 대학원

기계공학과
유 수 환

다공성 세포지지체의 미시구조 모델링과 유효확산계수 예측

2019년 2월

유 수 환

본 논문을 우수환의 공학석사 학위논문으로 인준함.



위원장 조 종 래 (인)

위 원 고 정 혁 (인)

위 원 손 동 우 (인)

2019년 01월 11일

한국해양대학교 대학원

목 차

List of Tables	iii
List of Figures	iv
Abstract	v

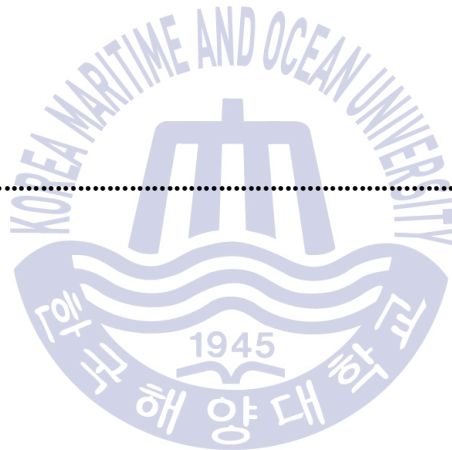
1. 서 론

1.1 연구 배경	1
1.2 연구 목적 및 내용	4

2. 이산요소법과 공극 형상 모델링

2.1 이산요소법 이론	5
2.2 공극형상 모사를 위한 입자 선정과 질량비 설정	9
2.2.1 소금의 겹침을 고려한 입자선정	10
2.2.2 소금의 질량과 크기 결정	11
2.3 염침출법으로 제작된 세포지지체의 공극형상모사과정	13
2.3.1 이산요소법을 이용한 세포지지체의 공극형상 모사	13
2.3.2 공극형상의 경계면 처리	15
2.3.3 세포지지체의 최종 공극형상	17

3. 세포지지체의 확산 해석	
3.1 1차원 확산해석과 유효확산계수	20
3.1.1 정상상태(Steady-State)에서의 확산해석과 1차원 유효확산계수 유도	20
3.1.2 유효확산계수와 공극 간 상호연결성의 상관관계	23
3.2 3차원 확산해석	24
3.2.1 3차원 확산해석 이론	26
3.2.2 비교를 위한 영역 결정	29
3.2.3 중심 부분에서의 농도 변화 비교	29
3.3 세포지지체의 표면적과 소금 입자의 상관관계	32
4. 결론	
참고문헌 (bold)	36



List of Tables

Table 1	Properties of salt and polymer	9
Table 2	Mass ratio of salt and polymer and size of salt	12
Table 3	The scaffold length in the Z-Direction	15
Table 4	Effective diffusivity of scaffolds	23



List of Figures

Fig. 1 Salt-leaching process	3
Fig. 2 Porous scaffold fabricated using the salt-leaching method	3
Fig. 3 Hertz-Mindlin model in the DEM	6
Fig. 4 Shape of salt particle and Overlap between salt particles	10
Fig. 5 Simulation of packing and compression process of salt and PCL particles using the discrete element method	14
Fig. 6 Modification of the boundaries of scaffolds	16
Fig. 7 The final pore configuration of the scaffold (Model-1)	18
Fig. 8 The final pore configuration of the scaffold (Model-2)	19
Fig. 9 Boundary conditions for diffusion analysis of scaffolds	22
Fig. 10 3D-diffusion process of scaffold	25
Fig. 11 Boundary conditions for a transient diffusion problem	28
Fig. 12 Concentration variation with time (Model-1)	30
Fig. 13 Concentration variation with time (Model-2)	31
Fig. 14 Surface area per unit volume	33

Microstructure modeling and effective diffusivity prediction of porous scaffolds using discrete element method

Suhwan Yu

Department of Ocean Systems Engineering
Graduate School of Korea Maritime and Ocean University

Abstract

The scaffolds are used to regenerate the damaged tissues of cartilages and bones growing the patients' cells. In particular, it is very important that the pores of scaffolds are connected to one another without interruption because they serve as channels for supplying oxygen or various nutrients required for cell growth to the tissue cells. To model the pores and their interconnectivity generated by leaching cubic salt particles, packing and compression processes of salt particles are simulated using the discrete element method. Based on the pore configurations obtained using the discrete element simulations, the domains through which the oxygen and nutrients flow are modeled and the diffusion analyses are then conducted to evaluate the scaffold performance in an indirect manner. The effect of the size and mass of salt on the scaffold is investigated by calculating one- and three-dimensional effective diffusivities. It is confirmed that a high diffusivity is obtained with a high level of pore connectivity, which would lead to good performance of cell growth.

KEY WORDS: Scaffold 세포지지체, Discrete element method 이산요소법, Effective diffusivity 유효확산계수, Particulate leaching 침출법

제 1 장 서 론

1.1 연구 배경

현대의 사람들은 문명과 과학기술의 발달로 인해 그들의 삶을 영위하기 위한 편리한 도구와 수단을 이용할 수 있다. 따라서, 인간의 수명을 점점 증가하고 있고, 질병에 대한 다양한 대처가 가능하며, 물리적인 외과의학 혹은, 화학적인 약학의 도움을 받을 수 있다. 하지만, 전쟁이나 대형사고, 교통사고로 인한 물리적 인체의 손상에 대한 대처방법은 그리 많지 않다. 대표적으로 인체의 한 부분 혹은 기관을 대신할 인공조직이나 장기를 이용하는 방법이 있으나, 신체의 거부반응이나 합병증 및 부작용으로 인한 후유증으로 정상적인 삶을 영위하지 못하는 경우도 존재한다. 따라서 인공 조직이나 장기가 필요한 환자의 세포를 이용하여 필요한 조직이나 장기를 직접 재생성하여 이용한다면 조직거부반응 및 부작용으로 인한 후유증, 면역억제제 복용 등의 어려움뿐만 아니라 현재 절대적으로 부족한 장기기증의 부족 등의 다양한 문제를 해결할 수 있다(Lee, et al., 2010).

앞서 설명한 환자의 세포를 이용하여 직접 조직을 재생성하기 위해서는 세포가 성장하기에 적합한 환경을 만들어 줄 수 있는 세포지지체가 필요하다. 세포지지체는 조직세포의 재생 과정에서 신생 조직이 형성되는 것을 유도하고 성장에 필요한 산소나 다양한 영양분을 조직세포에 공급하는 통로역할을 한다(Huang, et al., 2019). 따라서 세포지지체는 지지체 안쪽 표면에 부착하여 성장하는 특성을 갖는 조직세포의 특성을 고려하여, 다공화 구조로 구성하는 것이 중요하며 각 공극들은 세포성장에 필요한 산소 및 영양분의 이동 통로로써 공극끼리 끊이지 않고 연결되는 것이 중요하다(Song, et al., 2018). 만약, 세포지지체 내부의 고립된 공극이 존재한다면, 공극 안에서 성장해야할 조직세포는 필요한 산소와 영양분을 공급받지 못하게 되어 괴사하게 된다. 이처럼 공극끼리의 연속성은 세포지지체의 성능과 밀접한 관련이 있으며 이를 공극의 상호연결성이라 정의한다. 공극의 상호 연결성으로 세포지지체의 성능을 나타내는 지

표가 될 수 있다.

세포지지체는 일반적으로 인체의 물리적 손상이 발생하여 재생이 필요한 부분에 투입되므로 기존 손상되기 전의 물리적 조직 형상을 유지하기 위해 기존 조직과 비슷한 강도를 가져야 한다. 그러므로 앞서 설명한 공극의 연결성을 극대화하기 위해 단순히 공극의 크기를 증가시키거나 공극의 비율을 높이는 것은 세포지지체의 강도 및 형상유지 능력에 대한 문제를 발생시킬 수 있고 세포지지체의 성능도 저하시킬 수 있다. 또한, 기존의 조직과 공존할 수 있도록 독성이 없어야 하며, 조직 세포가 성장하여 조직을 대체하게 되었을 때 몸속에서 분해되어야 하며 분해된 성분도 인체에 무해한 생분해 특성을 가져야한다.

이러한 세포지지체를 제작하는 일반적인 방법에는 가스 발포법, 동결건조법, 전기방사 공정, 침출법 등의 방법이 있다. 가스 발포법은 높은 압력에서 중합체 용액(Polymer solution)에 CO₂ 등의 가스를 발포하여 고분자를 팽창시켜 공기방울에 의하여 공극을 발생시키는 방법(Manavitehrani, et al., 2019)이고, 동결 건조법은 물과 중합체 용액을 섞은 후 냉각시켜 얼음에 의해 공극을 발생시키는 방법(Offeddu, et al., 2016)이다. 또한, 전기방사는 전압을 이용하여 노즐에서 중합체 용액을 분출시키고 건조하여 세포지지체를 제작하는 방법(Ghosal, et al., 2019)이다.

침출법은 소금이나 설탕과 같은 입자와 폴리머를 혼합하여 몰드에 담은 후 고온·고압을 가하여 공극의 연결성을 극대화하고 입자를 침출하여 세포지지체를 제작하는 방법(Oh, et al., 2003)이다. 침출법은 가장 손쉽고 경제적으로 세포지지체를 제작할 수 있는 방법 중 하나로, 세포의 성장에 악영향을 주는 유기용매를 전혀 사용할 필요가 없는 경우도 있어 가장 빈번히 사용되는 방법 중 하나이다.

침출법 중 하나인 염침출법(Salt-leaching)은 주로 소금과 폴리카프로락톤 (Polycaprolactone, PCL)을 이용하여 세포지지체를 제작한다. Fig. 1은 염침출법을 이용한 세포지지체의 제작과정을 나타낸 것이다. Fig. 1(a)는 폴리머와 소금이 섞여있는 상태로 이후 소금은 침출되어 Fig. 1(b)와 같은 폴리머로 구성된 다공성 세포지지체가 완성된다(Prasad, et al., 2017). 이때 Fig. 1(b)를 보면 침출되는 소금에 의해 형성된 공극을 확인할 수 있다. 더불어 소금의 겹침(Overlap)에 의한 공극 간 연결성 또한 Fig. 1(b)에서 확인할 수 있다. Fig. 2는 염침출법으로 제작된 실제 세포지지체의 내부 형상이다(Lee, et al., 2005).

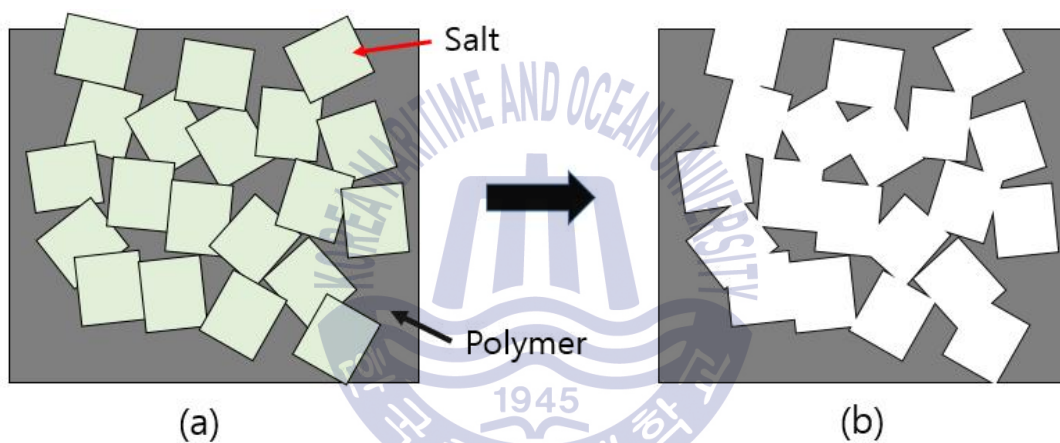


Fig. 1 Salt-leaching process

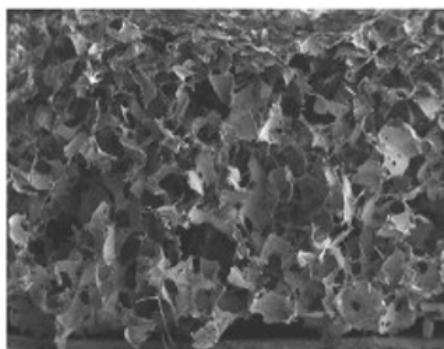


Fig. 2 Porous scaffold fabricated using the salt-leaching method

1.2 연구 목적 및 내용

세포지지체를 평가하는 방법은 매우 다양하다. 크게 나누어 보았을 때 공극률과 공극크기를 측정하기 위한 형태학적 분석시험, 조직형성에 필요한 강도를 측정하기 위한 압축시험인 기계적 강도 분석시험, 생체 내의 분해성을 확인하기 위한 분해성 평가 시험, 열적 안정성과 표면의 화학적 성질 등의 주변 조직에 대한 안정성과 적합성을 평가하는 것이 목적인 화학적 구조 분석 시험 등이 존재하며 이하 시험들은 좀 더 세부적으로 분류하면 더욱 많은 종류의 시험이 존재한다.

이처럼 세포지지체에 대한 성능을 확인하는 방법에는 구체적인 실험방법이 여러 가지 존재한다. 그러나 세포지지체는 그 제작 특성상 같은 형상의 모델이 없고, 일반적으로 한 가지 모델로 모든 세포지지체 평가 실험을 시행할 수 없기 때문에 단순 비교를 위한 실험에 필요한 세포지지체의 개수가 비약적으로 증가하게 된다. 그러나 이산요소법을 통해 모델링된 세포지지체는 같은 형상으로 유지될 수 있기 때문에 세포지지체에 행하는 세포증식률실험이나 압축강도 평가 등의 실험들을 비교적 적은 모델 수로 대체할 수 있다.

본 논문에서는 침출법으로 제작되는 세포지지체를 선정하여 모델링하였다. 이때 주로 사용되는 소금과 무독성의 폴리카프로락톤이라 부르는 폴리머를 선정하여 염침출법의 모델링 과정을 진행하였다. 염침출법으로 제작되는 세포지지체를 모사하기 위해 이산요소법을 이용하여 다공성 구조의 세포지지체를 모델링하고, 소금으로 이루어진 공극형상을 통해 확산해석을 진행하였다. 먼저 적층과 압축의 방향을 고려하여 1차원 유효확산계수를 통해 공극의 상호연결성과 유효확산계수의 관계를 확인하였다. 그리고 실제 세포지지체의 현상을 모사하여 모든 면에서 내부로 일어나는 3차원 확산해석을 진행하고, 이때 3차원 유효확산계수를 이용하여 소금의 질량과 크기가 공극 간 상호연결성에 미치는 영향을 파악하였다.

제 2 장 이산요소법과 공극 형상 모델링

대표적인 전산기법 중 하나인 유한요소법(Finite element method, FEM)은 다수의 고체입자 각각에 대하여 조밀한 격자망을 생성하면서 자유도가 증가하게 되어 해석시간이 오래 걸리는 단점이 있다. 하지만 이와 달리 이산요소법은 각 입자에 요소를 생성하지 않고 3개의 병진 자유도와 3개의 회전자유도를 부여하여 입자의 거동을 파악하므로 다수의 고체입자를 계산할 때 상대적으로 시간이 단축되는 장점을 가진다. 염침출범으로 제작된 세포지지체는 다수의 소금과 폴리머를 적층 및 압축하여 만드는 방법이다. 따라서, 본 연구에서는 다수의 입자의 거동을 계산하기 위해 시간이 많이 필요한 유한요소법 대신 이산요소법을 선정하여 세포지지체의 공극을 모사하였다.

2.1 이산요소법 이론

이산요소법은 각각의 단일 입자를 별개의 탄성체로 가정하고 뉴턴의 제 2법칙에 따라 입자의 거동을 계산하는 방법이다(Cundall and Strack, 1979). 입자들은 입자의 접촉에 대한 정의는 Hertz-Mindlin Model, Hysteretic Spring Model, Damped Linear Spring Model 등 다양한 모델들이 사용되지만, 본 연구에서는 널리 통용된 Hertz-mindlin 접촉식을 선정하여 사용하였다.

Fig. 3와 같은 간단한 Spring-dashpot 모델을 고려하였을 때, Hertz-Mindlin 접촉식에 의하면 입자 간의 충돌이 발생할 경우 마찰과 반발계수 등에 의해 접선 방향과 법선방향 접촉력을 계산할 수 있다. 이 때, 접촉지점에서 두 입자 i 와 j 사이의 접선방향 및 법선방향 접촉력은 각각 식(1), (2)와 같이 표현된다.

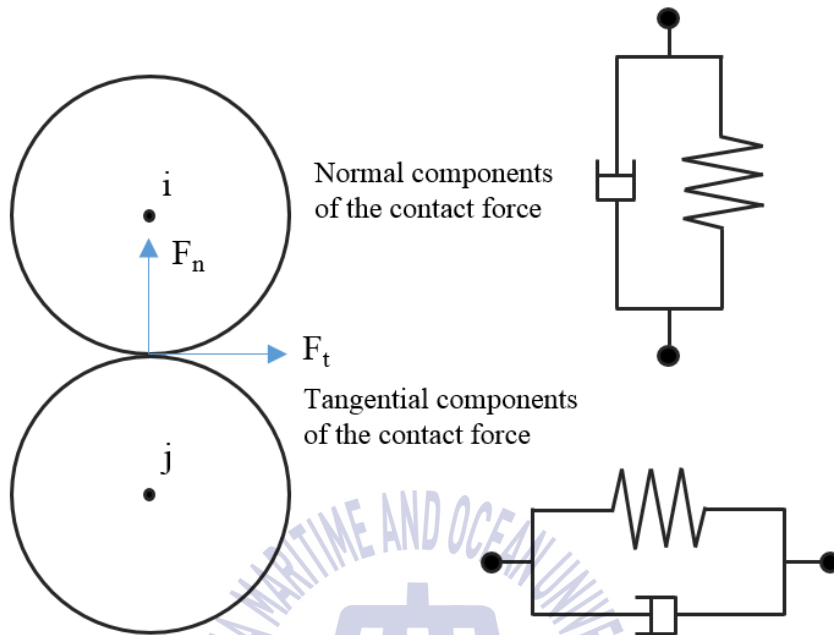


Fig. 3 Hertz-Mindlin model in the DEM

$$F_{ij}^n = -k_{ij}^n \delta_{ij}^n - \eta_{ij}^n v_{ij}^n \quad (1)$$

$$F_{ij}^t = -k_{ij}^t \delta_{ij}^t - \eta_{ij}^t v_{ij}^t \quad (2)$$

여기에서 δ 는 입자간의 겹침(Overlap), v 는 두 입자의 상대속도, 위 첨자 n 과 t 는 각각 접선 방향과 법선 방향을 의미한다. Hertz-Mindlin 접촉 이론을 토대로, 식 (1), (2)의 접선 및 법선방향의 비선형 강성계수(Nonlinear stiffness coefficients) k 는 식(3), (4)로 표현되고, 감쇠계수(Damping coefficients) η 는 식 (5), (6)과 같이 표현된다.

$$k_{ij}^n = \frac{4}{3} E_{ij}^{eq} \sqrt{R_{ij}^{eq} \delta_{ij}^n} \quad (3)$$

$$k_{ij}^t = 8 G_{ij}^{eq} \sqrt{R_{ij}^{eq} \delta_{ij}^t} \quad (4)$$

$$\eta_{ij}^n = \ln e \sqrt{\frac{5 m_{ij}^{eq} k_{ij}^n}{\pi^2 + \ln^2 e}} \quad (5)$$

$$\eta_{ij}^t = \ln e \sqrt{\frac{10 k_{ij}^t m_{ij}^{eq}}{3(\pi^2 + \ln^2 e)}} \quad (6)$$

여기서 e 는 반발계수(Restitution coefficients)이고, R , m , E , G , ν 는 각각 입자의 반지름(Radius), 질량(Mass), 탄성계수(Young's modulus), 전단탄성계수(Shear modulus), 포아송비(Poisson's ratio)를 의미한다. 이 각각의 값들은 식 (7), (8), (9), (10)과 같이 정의할 수 있다.

$$R_{ij}^{eq} = \left(\frac{1}{R_i} + \frac{1}{R_j} \right)^{-1} \quad (7)$$

$$m_{ij}^{eq} = \left(\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_j} \right)^{-1} \quad (8)$$

$$E_{ij}^{eq} = \left(\frac{1 - \nu_i^2}{E_i} + \frac{1 - \nu_j^2}{E_j} \right)^{-1} \quad (9)$$

$$G_{ij}^{eq} = \left(\frac{2 - \nu_i}{E_i} + \frac{2 - \nu_j}{E_j} \right)^{-1} \quad (10)$$

식 (2)에서 법선방향 최대 접촉력은 미끄럼 마찰계수(Sliding friction coefficients) μ 와 관련된 쿨롬 분율 법칙(Coulomb fraction law)에 의해 식(11)과 같이 제한된다.

$$|F_{ij}^t| \leq \mu |F_{ij}^n| \quad (11)$$

구름 마찰계수(Rolling friction coefficients)을 고려하지 않았을 때 입자 i 의 거동에 대한 지배방정식은 다음과 같다.

$$m_i \dot{v}_i = \sum_{j=i}^{Z_i} F_{ij} + m_i g \quad (12)$$

$$I_i \dot{\omega}_i = \sum_{j=1}^{Z_i} (r_{ij} \times F_{ij}) \quad (13)$$

이때 g 는 중력가속도, m 은 질량, I_i 는 질량 관성 모멘트를 의미하고, v 와 ω 는 각각 입자 i 의 질량중심에서의 속도와 각속도를 의미한다. 또한, F_{ij} 는 입자 i 와 j 의 접촉지점에서 작용하는 힘 벡터로 식 (1), (2)의 접선방향과 법선방향 접촉력에 의해 계산된다. r_{ij} 는 입자 i 의 질량중심과 접촉지점사이의 거리벡터를 의미한다. 식 (12), (13)에서 Z_i 는 입자 i 와 접촉하는 입자들의 수를 나타낸다.

위 식과 같이 이산요소법은 다수의 고체입자에서도 유한요소법에 대해 비교적 적은 절점수를 가지고 입자들의 거동을 계산할 수 있다. (Sohn, et al., 2018)



2.2 공극형상 모사를 위한 입자 선정과 질량비 설정

염침출법으로 제작된 세포지지체는 기본적으로 소금과 폴리머가 혼합되어 압축되고, 건조 후 소금이 침출되어 폴리머 뼈대만 남게 되는 형상이다. 공극의 형성은 소금 입자의 영향뿐 아니라 폴리머 간의 영향으로 인해서 형성되기도 하지만, 본 연구에서는 세포지지체에 대해 소금이 미치는 영향을 비교하기 위하여 소금으로만 구성된 공극의 형상을 모델링하여 비교하였다.

Table 1은 모델링 과정에서 사용된 소금과 폴리머의 물성치와 각 계수를 표기한 것이다. 폴리머는 온도에 영향을 받지 않는다는 가정 하에 폴리카프로락톤(PCL-4500)의 물성치를 사용하였다.

Table 1 Properties of salt and polymer

Properties	Salt	Polymer
Density (kg/m^3)	2165	1145
Poisson's Ratio	0.252	0.25
Shear modulus (GPa)	12.61	1.2
Restitution coefficients		0.1
Static friction coefficients		0.1
Rolling friction coefficients		0

2.2.1 소금의 겹침을 고려한 입자 선정

염침출법으로 제작된 세포지지체의 공극형상을 모사하기 이전에 소금과 폴리머의 형상을 고려할 필요가 있다. 실제 세포지지체에서 소금은 강체가 아닌 무딘 재료로써 제작 과정 중 소금의 겹침이 발생하여 공극 간 상호연결성이 개선되는 특징을 보인다. 하지만 이산요소법 해석과정에서 입자는 변형하지 않기 때문에 이러한 겹침 과정을 모사하기에는 어려움이 발생한다. 더욱이 유한요소 해석을 수행함에 있어 입자 간 접촉부분의 격자망 생성문제도 고려되어야 한다. 따라서 본 연구에서는 소금의 겹침을 표현하기 위해 소금의 형상을 정육면체로 가정하고 Fig. 4(a) 같은 가로, 세로, 높이 방향으로 각각 5개씩 총 125개의 작은 구로 구성된 클러스터 형상을 사용하였다. Fig. 4(a)를 보면 소금의 전체적 형상은 각 모서리가 작은 구의 반지름만큼 블렌딩된 형상을 가지게 되고, 각각의 작은 구 사이에 빈틈도 존재하게 된다. 이러한 소금의 형상은 이후 공극을 모델링하는 과정에서 입자가 정육면체 형상으로 바뀔 때 Fig. 4(b)와 같이 자연스럽게 입자의 겹침을 모사할 수 있게 한다. 또한 작은 구의 빈틈으로 인해 모서리와 모서리간의 겹침 뿐만 아니라 면과 꼭지점의 겹침 또한 모사할 수 있다.

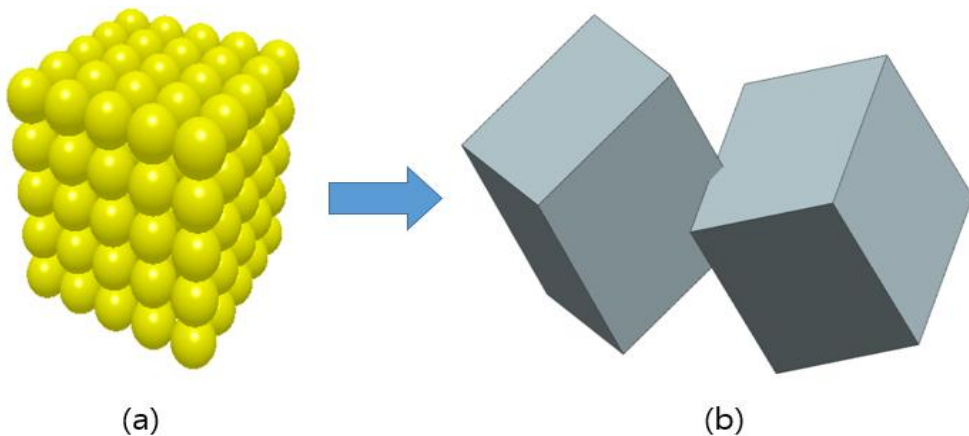


Fig. 4 Shape of salt particle and Overlap between salt particles

2.2.2 소금의 질량과 크기 결정

일반적으로 세포지지체를 제작할 때에는 소금과 폴리머의 질량비를 기준으로 제작하게 된다. 실제 세포지지체에서는 소금의 크기를 고정하기 어려워 소금의 크기차이에 대한 비교가 다소 어려우나 이산요소법을 이용한 모델링은 소금의 크기조절이 용이하여 보다 직관적인 비교가 가능하다. 본 연구에서는 세포지지체에 대한 소금의 영향을 확인하기 위해 폴리머의 질량은 고정한 후 소금의 질량비와 크기를 조절하여 세포지지체를 모델링하였다. 소금과 폴리머의 크기는 실험과 비교하기 위해 실제 크기를 사용하였다. 소금은 한 변의 길이가 $350\mu\text{m}$, $400\mu\text{m}$ 로 두 가지 모델을 사용하였고, 폴리머 입자 또한 지름이 $150\mu\text{m}$ 인 구형 입자로 모델링을 진행하였다.(Cho, et al., 2014)

실제 세포지지체 제작에 사용되는 폴리머와 소금의 질량비는 주로 폴리머 : 소금 = 1 : 7 wt% 혹은 폴리머 : 소금 = 1 : 6 wt%이다. 그러나 본 연구에서는 소금의 질량에 따른 영향을 보다 극단적으로 보기 위해 폴리머와 소금의 질량비를 1 : 5 wt%에서 1 : 8 wt%까지 선정하여 비교하였다. 이 때 사용된 소금의 질량과 사용한 입자의 개수는 Table 2와 같다. 폴리머의 질량을 0.02g으로 고정하고, 소금의 질량을 0.10g에서 0.02g씩 증가시켜 공극 형상을 모델링하였다. 이때 Model1은 소금크기 $350\mu\text{m}$ 의 모델을 의미하고, Model2는 소금크기 $400\mu\text{m}$ 의 모델을 의미한다.

Table 2 Mass ratio of salt and polymer and size of salt

Model 1 PCL : Salt	Total mass of salt (g)	Mass of a cubic salt (g)	Number of particles used in the simulations
1 : 8 wt%	0.16	92.8244e-06	1723
1 : 7 wt%	0.14		1508
1 : 6 wt%	0.12		1292
1 : 5 wt%	0.10		1077
PCL	0.02	2.0234e-06	9884

Model 2 PCL : Salt	Total Mass of Salt (g)	Mass of a cubic salt (g)	Number of particles used in the simulations
1 : 8 wt%	0.16	138.56e-06	1154
1 : 7 wt%	0.14		1010
1 : 6 wt%	0.12		866
1 : 5 wt%	0.10		721
PCL	0.02	2.0234e-06	9884

2.3 염침출법으로 제작된 세포지지체의 공극형상 모사 과정

2.2절에서는 염침출법으로 제작된 세포지지체의 제작과정을 모사하기 위한 소금과 폴리머의 형상을 결정하고 변수를 설정하였다. 다음으로 2.3절에서는 앞서 선정한 입자와 변수를 토대로 상용프로그램 EDEM을 이용하여 세포지지체의 적층과 압축과정을 시행하였다. 또한, 각 모델의 총 질량이 다른 점을 고려하여 각 모델의 높이를 계산하고, 경계조건을 부여할 경계면을 형성하였다.

2.3.1 이산요소법을 이용한 세포지지체의 공극형상 모사

앞서 선정된 소금과 폴리머를 이용하여 염침출법으로 제작된 세포지지체를 모사하기 위해 밑면이 $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$, 높이가 8 mm 인 직육면체의 해석영역을 구성하였다. Fig. 5는 소금크기 $400\ \mu\text{m}$, 질량비 1 : 6 wt%인 모델의 모델링 과정을 나열한 것이다. 각 입자들은 Fig. 5(a)와 같이 일정한 질량비를 유지하며 약 2초 동안 직육면체의 상단에서 무작위로 생성된다. 그 후 생성된 입자들은 Fig. 5(b)의 그림처럼 중력에 의해 Z방향으로 자유낙하하면서 적층된다. 앞서 언급한 총 질량만큼 생성되어 적층된 입자들은 Fig. 5(c)와 같이 윗면으로 압축되는데, 이때의 압축속도는 1 mm/s 로 압축면에 가해지는 응력이 약 10 MPa 의 수준이 되면 압축을 정지하고 소금이 침출되기 전의 형상을 완성한다.

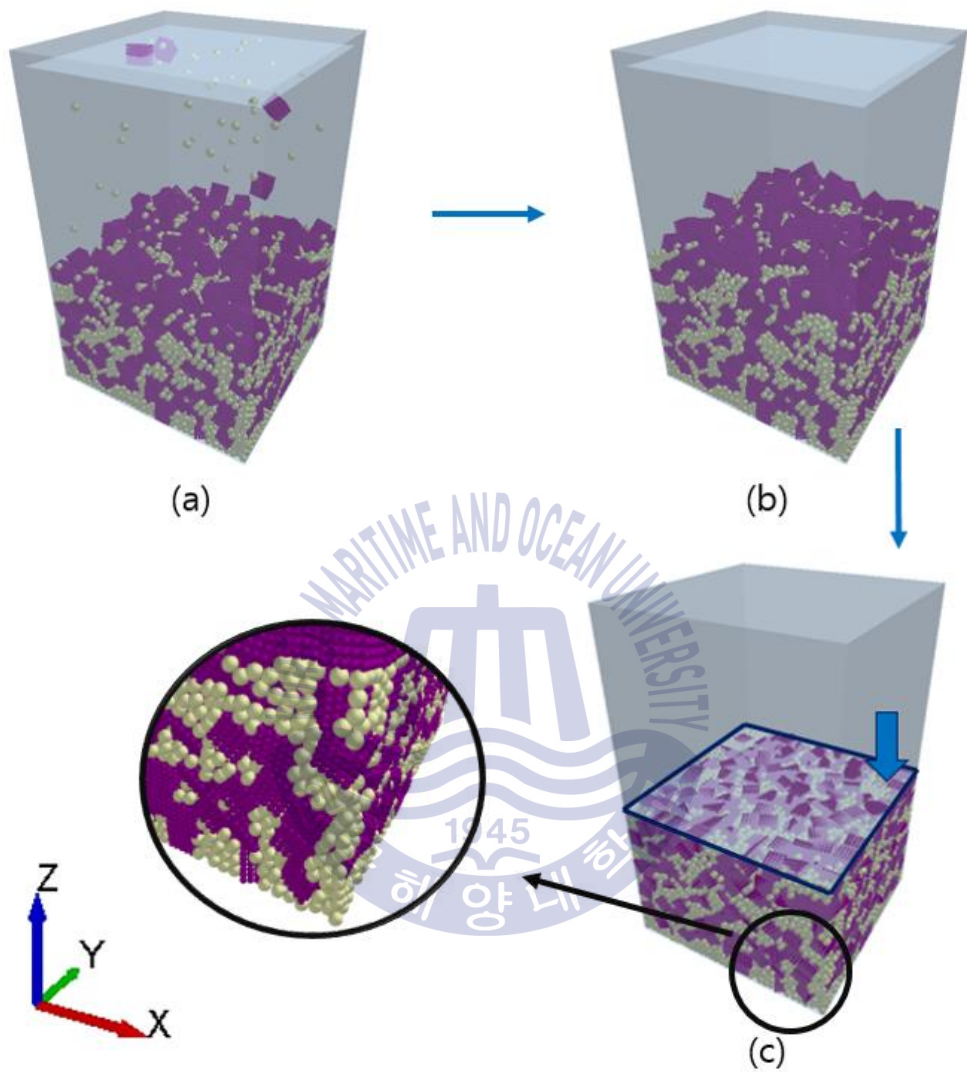


Fig. 5 Simulation of packing and compression process of salt and PCL particles using the discrete element method

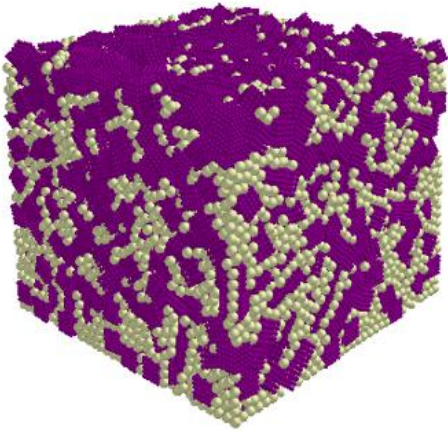
2.3.2 공극형상의 경계면 처리

이산요소법으로 완성된 세포지지체는 Fig. 6(a)와 같이 소금과 폴리머가 혼합되어 있다. 상용프로그램 NX를 이용하여 소금의 좌표를 토대로 모델링 과정을 거치게 되면 Fig. 6(b)와 같이 폴리머가 제거된 공극형상이 완성된다. 이렇게 완성된 공극 형상은 이산요소법 해석과정에서 사용된 클러스터 형상의 소금보다 모서리가 각진 정육면체의 집합으로 모델링된다. 이를 통해 입자 간의 접촉부분이 증가하게 되며 소금의 겹침과 유한요소격자망 생성의 문제를 해결하였지만, 반대로 소금의 각 모서리가 형성되며 Fig. 6(b)와 같이 초기에 세포지지체의 형상으로 지정하였던 단면이 $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ 인 직육면체의 형상을 벗어나게 된다. 이러한 형상은 확산해석을 진행할 때 경계면의 위치를 정확히 알기 어려워 경계조건을 부여할 때 균일하게 부여하기 힘들다. 따라서 각 경계면을 Fig. 6(c)와 같이 다듬어 확산조건을 부여할 경계면을 형성하는 과정이 필요하다.

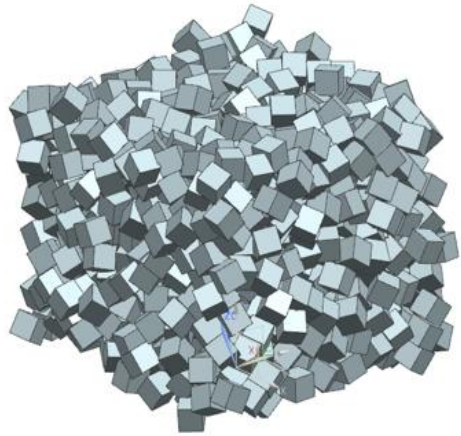
일정한 경계면을 형성하기 위해 세포지지체의 모델링 과정이 끝난 후 $5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ 인 직육면체에서 진행된 점을 고려하여 옆면을 다듬었다. 또, Z방향으로는 압축면이 1 mm/s 로 압축했다는 점을 토대로 초기 압축면의 높이와 압축시간을 이용하여 최종 높이를 계산하고 경계면을 정리하였다. Fig. 6(c)는 모든 경계면이 정리된 세포지지체의 공극형상이고, Table 3은 각 모델의 Z방향 길이를 표기한 것이다.

Table 3 The scaffold length in the Z-Direction

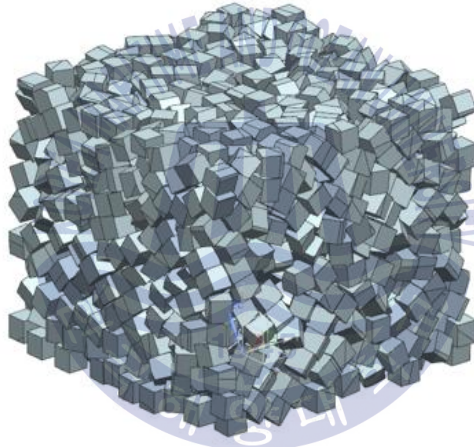
Model PCL : Salt	Model 1 (mm)	Model 2 (mm)
1 : 8 wt%	3.25	3.22
1 : 7 wt%	3.73	3.68
1 : 6 wt%	4.21	4.14
1 : 5 wt%	4.71	4.67



(a)



(b)



(c)

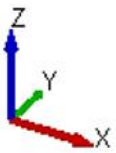


Fig. 6 Modification of the boundaries of scaffolds

2.3.3 세포지지체의 최종 공극형상

앞선 과정을 거쳐 모델링 된 공극형상은 질량비, 입자생성위치 등의 이유로 모두 그 형상이 다르다. Fig. 7과 Fig. 8은 각각 소금크기 $350\ \mu\text{m}$, $400\ \mu\text{m}$ 인 공극 형상이다. Fig. 7(a), Fig. 8(a)는 질량이 가장 적은 1 : 5 wt%의 모델이고, Fig. 7(b), Fig. 8(b)는 1 : 6 wt%, Fig. 7(c), Fig. 8(c)는 1 : 7 wt%, Fig. 7(d), Fig. 8(d)는 1 : 8 wt%의 질량이 가장 큰 모델이다. 밑면은 모두 같은 $5\ \text{mm} \times 5\ \text{mm}$ 사이즈이고, 높이는 Table 3과 같이 모두 다르다. Fig. 7과 Fig. 8에서 볼 수 있듯 모델과정 중 이산화소법을 이용한 입자들의 생성이 모두 무작위로 생성되므로 그 형상이 모두 다르다. 이처럼 모델에 대한 램덤성 또한 고려되어야할 부분이다.



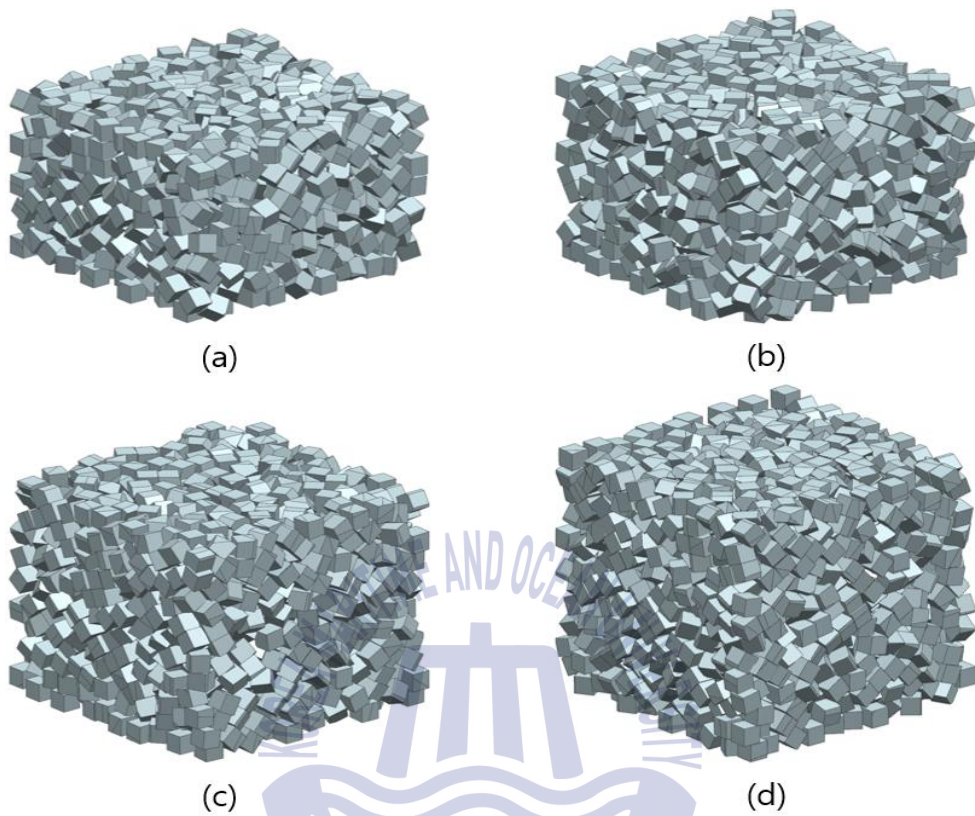


Fig. 7 The final pore configuration of the scaffold (Model-1)

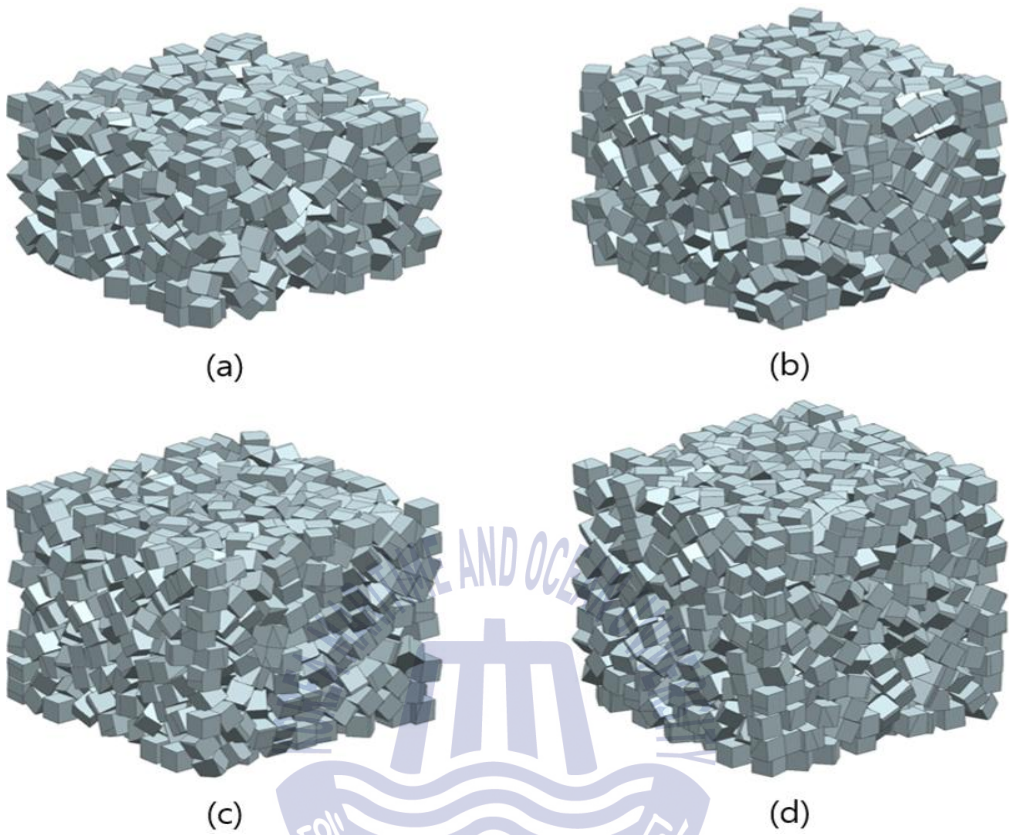


Fig. 8 The final pore configuration of the scaffold (Model-2)

제 3 장 세포지지체의 확산해석

3.1 1차원 확산해석과 유효확산계수

확산은 밀도나 농도 차이에 의해 물질을 이루고 있는 입자들이 밀도 혹은 농도가 높은 곳에서 낮은 곳으로 이동하는 현상을 말한다. 세포지지체에서는 확산과 같은 방법으로 외부에서 내부로 영양분과 산소 등이 이동하여 세포의 성장을 촉진시킨다. 따라서 확산능력이 뛰어날수록 영양분과 산소가 이동하는 공극 간 상호연결성이 뛰어난 것으로 볼 수 있고, 이는 곧 세포지지체의 성능과 간접적으로 연결된다.

제 3.1절에서는 실제 세포지지체에서 발생하는 3차원 확산에 앞서 픽의 제 1 법칙(Fick's first law)을 이용하여 X, Y, Z 각 방향별로 확산해석을 진행하였다. 앞서 모델링된 세포지지체 공극 형상들은 각기 높이가 모두 달라 일반적인 확산계수로 비교하기엔 무리가 있다. 따라서 상대적인 값을 비교하기 위해서 다공성물질에 대해 자주 쓰이는 유효확산계수의 개념을 도입하였다. 결과적으로 1차원 유효확산계수와 공극 간 상호연결성의 상관관계를 확인하였다.

3.1.1 정상상태(Steady-state)에서의 확산해석과 1차원 유효확산계수 유도

픽의 제1법칙에 의하면 시간에 따른 농도 변화율이 0인 정상상태일 때, 어떤 성분의 확산속도는 농도기울기에 비례한다. 이는 간단히 식(14)로 표기할 수 있는데 이때 D 는 확산계수(Diffusion coefficient)를 의미하는 비례상수이다.

$$J = -D \nabla C \quad (14)$$

위 식(14)에서 J 는 단위 시간당 단위 면적을 지나는 물질의 확산선속 벡터이며 C 는 농도를 의미한다. 즉, ∇C 는 농도변화율을 의미한다.

Fig. 9(a)와 같이 직육면체 영역의 양과 음의 x 면에 ΔC 만큼 차이가 나는 농도를 경계조건으로 부여하고 나머지 면에서는 확산이 없다고 가정하면 이는 직육면체 영역에 대한 각 방향 1차원 확산문제로 간주할 수 있다. 이때 경계조건

이 부여된 양과 음의 x 면 사이의 거리를 ΔL_x 라 하면, 1차원 확산방정식은 식 (15)와 같이 정리된다.

$$J_x^{eff} = -D_x^{eff} \frac{dC}{dx} = -D_x^{eff} \frac{\Delta C}{\Delta L_x} \quad (15)$$

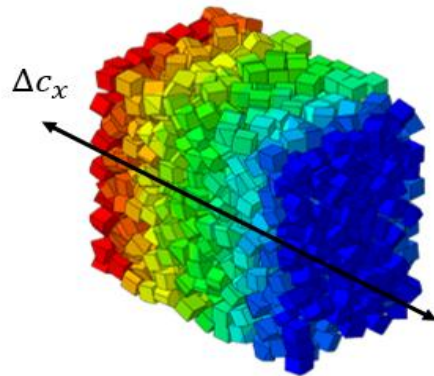
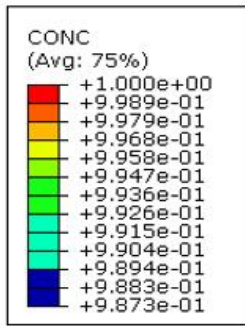
식 (15)에서 D_x^{eff} 는 Fig. 9 모델에 대한 x 방향 유효확산계수를 의미한다. 확산 해석의 결과로부터 양과 음의 x 면을 통과하는 단위시간 당 물질 T_x 를 얻고, x 의 단면적을 A_x 라 하였을 때 Fig. 9 모델의 x 방향 유효확산선속 J_x^{eff} 는 식 (16)으로 표기할 수 있다.

$$J_x^{eff} = \frac{T_x}{A_x} \quad (16)$$

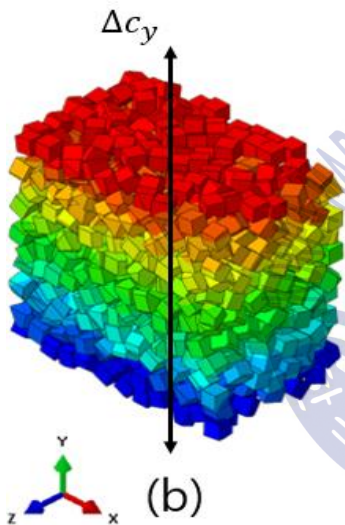
따라서 식 (15), (16)에 의하여 유효확산계수 D_x^{eff} 는 식 (17)과 같이 정의된다.

$$D_x^{eff} = -\frac{T_x}{A_x} \frac{\Delta L_x}{\Delta C} \quad (17)$$

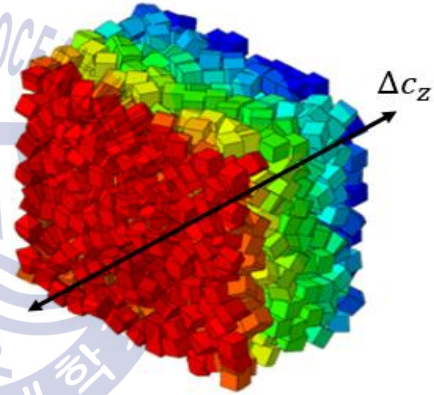
본 연구에서는 각 방향별 유효확산계수를 측정하여 비교함으로써 세포지지체의 방향성을 확인하고, 소금의 크기나 질량비에 따라 어떤 경향을 띄는지 확인하였다.



(a)



(b)



(c)

Fig. 9 Boundary conditions for diffusion analysis of scaffolds

3.1.2 유효확산계수와 공극 간 상호연결성의 상관관계

세포지지체의 방향성을 확인하기 위해 직육면체의 확산계수를 $1\text{mm}^2/\text{s}$ 로 두고 각 방향에 해당하는 경계면에 농도차를 주어 1차원 유효확산계수를 측정하였다. Table 4는 각 방향별 유효확산계수를 표기한 것으로 여기서 Model 1과 Model 2는 각각 소금크기 $350\mu\text{m}$ 와 $400\mu\text{m}$ 에 대한 것이다.

Table 4에 의하면 X, Y 방향의 유효확산계수는 거의 미미한 차이로 비슷한 값이 보여진다. 반면에 Z 방향의 유효확산 계수는 X, Y방향에 비하여 약 1.15 배 정도의 확연한 차이를 보여준다. 이는 Z방향으로 소금과 폴리머입자의 적층 및 압축이 진행됨으로써 Z방향의 공극 간 상호연결성이 개선되었기 때문으로 이 결과로 유효확산계수와 공극 간 상호연결성의 상관관계를 확인할 수 있다.

더 나아가서 위 결과에 의하면 소금의 크기에 따른 영향을 비교하는 것은 다소 어렵지만, 질량비의 영향은 확인할 수 있다. 소금의 질량이 커질수록 유효확산계수가 증가하는 점에서 소금의 질량이 커질수록 공극 간 상호연결성은 개선된다는 점을 확인 할 수 있다.

Table 4 Effective diffusivity of scaffolds

Model PCL : Salt	Model 1			Model 2		
	X	Y	Z	X	Y	Z
1 : 8 wt%	0.265	0.267	0.306	0.264	0.265	0.308
1 : 7 wt%	0.251	0.254	0.293	0.252	0.257	0.295
1 : 6 wt%	0.234	0.227	0.263	0.230	0.229	0.271
1 : 5 wt%	0.203	0.201	0.245	0.206	0.196	0.233

3.2 3차원 확산해석

앞선 3.1절에서는 유효확산계수와 공극 간 상호연결성의 관계를 입증하고, 수치화하여 소금입자가 세포지지체에 미치는 영향을 비교해보았다. 그러나 실제 세포지지체에서는 하나의 방향으로 확산이 발생하는 것이 아니라 Fig. 10과 같이 모든 경계면에서 내부로 확산이 발생한다. 따라서 3.2절에서는 이 점을 고려하여 실제 세포지지체와 유사한 3차원 확산해석을 진행하고 시간에 따른 농도 변화를 비교하여 소금입자의 영향을 확인하였다.

Fig. 10는 시간에 따라 3차원 확산과정을 공극형상의 내부를 잘라 확인한 형상이다. 농도가 0으로 일정한 초기상태 Fig. 10(a)를 가진 세포지지체에 Fig. 10(b)와 같이 표면에 농도차가 부여되고 내부로의 확산과정 Fig. 10(c)를 거쳐 모든 절점에서 농도차가 거의 없이 일정하게 유지되는 평형상태 Fig. 10(d)에 이르게 된다.



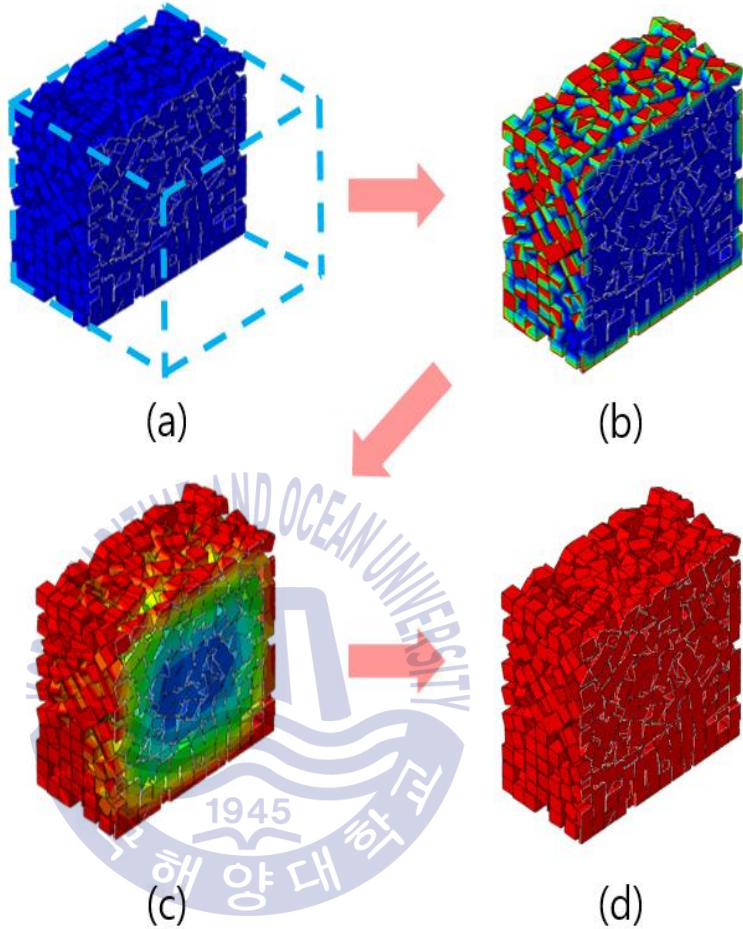
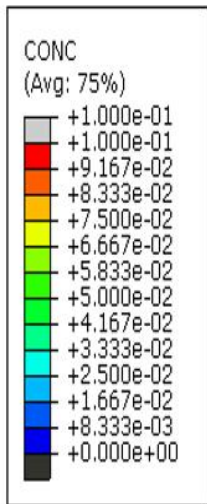


Fig. 10 3D-diffusion process of scaffold

3.2.1 3차원 확산해석 이론 (3D Transient diffusion)

픽의 제1법칙은 시간에 따른 농도변화율이 0인 상태, 즉 정상 상태 (Steady-state)에서의 확산 현상을 분석하는데 적절하다. 그러나 실제 세포지지체는 시간에 따라 내부농도가 변하는 비정상상태(Unsteady-state)이기 때문에 앞서 정의한 해석방법으로 생각하기에는 다소 무리가 있다. 따라서 이 점을 고려하기 위해 픽의 제 1법칙에서 파생된 픽의 제2법칙을 사용한다. 그 유도과정은 아래와 같다.

Fig. 11(a)와 같은 두께가 $2L$ 인 무한 평판에 대해서 초기 농도 C_i 를 유지하다가 시간 $t=0$ 에서 표면농도가 C_∞ 로 변화하였을 때 적용되는 미분방정식은 식 (18)과 같다. 또, 변수 $\theta = C - C_\infty$ 라고 했을 때, 식 (18)은 다음의 식 (19)로 정리된다.(Chai, et al., 2016)

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (18)$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \theta}{\partial x^2} \quad (19)$$

이때, 초기조건은 식 (20), 경계조건은 식 (21), (22)와 같이 쓸 수 있다.

$$\theta = \theta_i = C - C_\infty = 0 - 1, \quad t = 0, \quad 0 < x < 2L \quad (20)$$

$$\theta = 0, \quad x = 0, \quad t > 0 \quad (21)$$

$$\theta = 0, \quad x = 2L, \quad t > 0 \quad (22)$$

위 방정식의 해를 $\theta(x,t) = X(x)H(t)$ 와 같은 곱의 형태로 표현할 수 있다고 가정하면 방정식의 최종 급수해는 식 (23)처럼 나타 낼 수 있다.

$$\frac{\theta}{\theta_i} = \frac{C - C_\infty}{C_i - C_\infty} = \frac{4}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} e^{-[n\pi/2L]^2 Dt} \sin \frac{n\pi x}{2L} \quad (n = 1, 3, 5, \dots) \quad (23)$$

식 (23)은 초기조건과 경계조건에 의하여 식 (24)와 같이 표현할 수 있다.

$$C(x,t) = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} e^{-[n\pi/2L]^2 Dt} \sin \frac{n\pi x}{2L} \quad (n = 1, 3, 5, \dots) \quad (24)$$

식 (18)부터 식 (24)는 1차원 확산해석의 유도과정으로 Fig. 11(a)와 같은 무한 평판 등에 사용할 수 있다. 그러나 만약 평판의 높이와 폭의 길이가 두께에 비해 그다지 크지 않다면 위에서 언급한 도표를 더 이상 적용할 수 없다. 그러므로 세포지지체의 확산해석에 적용하기 위해서는 위의 1차원 문제의 해를 조합하여 다차원 문제의 해를 유도하여 사용하여야 한다. 아래 식 (25)부터 식 (27)은 다차원 문제의 해를 유도하는 과정이다.

Fig. 11(b)와 같이 직육면체의 각 길이를 $2L_x$, $2L_y$, $2L_z$ 라고 가정할 경우 미분 방정식은 다음 식 (25)와 같다.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad (25)$$

변수분리법을 사용하여 해를 $C = C_x(x,t) C_y(y,t) C_z(z,t) = C(x,y,z,t)$ 와 같은 곱의 형태라고 가정하였을 때 방정식의 급수해는 식 (26)과 같이 쓸 수 있다.

$$\left(\frac{\theta}{\theta_i} \right)_{3D} = \left(\frac{\theta}{\theta_i} \right)_x \times \left(\frac{\theta}{\theta_i} \right)_y \times \left(\frac{\theta}{\theta_i} \right)_z \quad (26)$$

즉, 급수해 $C(x,y,z,t)$ 는 앞서 유도한 1차원 문제의 해와 같이 초기조건과 경계조건에 의하여 식 (27)로 유도할 수 있다.

$$\begin{aligned} C(x,y,z,t) = & 1 - \left(\frac{4}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} e^{-[n\pi/2L_x]^2 Dt} \sin \frac{n\pi x}{2L_x} \right) \\ & \times \left(\frac{4}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} e^{-[n\pi/2L_y]^2 Dt} \sin \frac{n\pi y}{2L_y} \right) \\ & \times \left(\frac{4}{\pi} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} e^{-[n\pi/2L_z]^2 Dt} \sin \frac{n\pi z}{2L_z} \right) \end{aligned} \quad (27)$$

다만, 위의 과정은 세포지지체의 각 방향이 모두 등방성을 띤다는 가정 하에 유도된 식이다. 실제 세포지지체는 각 방향마다 확산계수가 다른 비등방성물질이므로 이 점에 대한 고려가 필요하다.

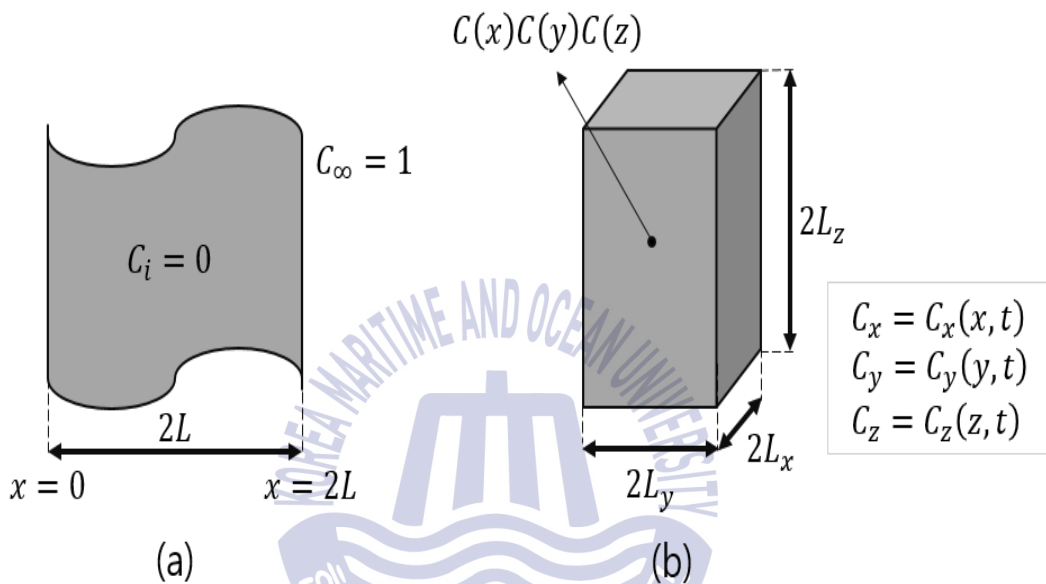


Fig. 11 Boundary conditions for a transient diffusion problem

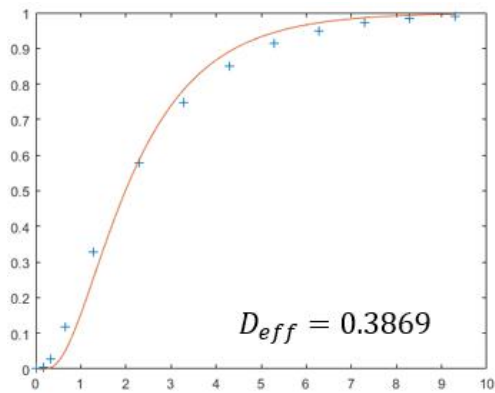
3.2.2 비교를 위한 영역 결정

3차원 확산해석의 결과를 비교하기 위해서는 먼저 고려해야 할 사항이 있다. 세포지지체의 공극형상은 모두 그 모양과 부피가 다르다. 또한, 다공성 구조의 특성상 세포지지체의 중심점이 공극이 아닌 즉, 모델을 보았을 때 공극이 존재하지 않고 비어있을 가능성도 있기 때문에 단순하게 모델 중심점에서의 비교를 하는 것은 어려울 수 있다. 따라서 본 연구에서는 모델의 농도 변화를 비교하기 위해 모델 내부 중심으로부터 전체 부피의 0.1%의 직육면체 형상의 영역을 별도로 선정하고, 확산해석 후 해당 영역에서 시간에 따른 평균 농도 변화를 비교하였다.

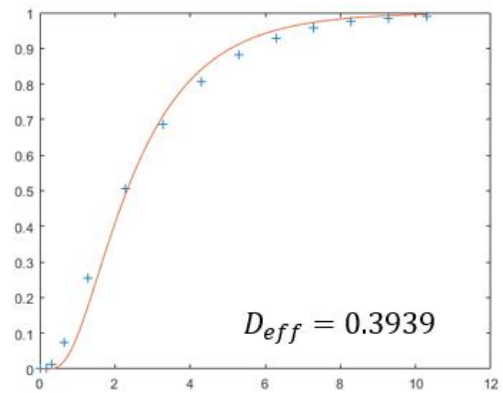
3.2.3 중심 부분에서의 농도 변화 비교

Fig. 12, Fig. 13은 시간에 따른 중심부분에서의 평균농도 변화를 그린 그래프이다. D_{eff} 는 모델을 등방성으로 고려하였을 때의 유효확산계수를 의미하며, 세로축과 가로축은 각각 평균농도, 시간을 의미한다. +모양으로 표시된 부분은 시간별 평균 농도를 의미하고, 곡선은 이 평균 농도를 근사하여 그린 그래프이다.

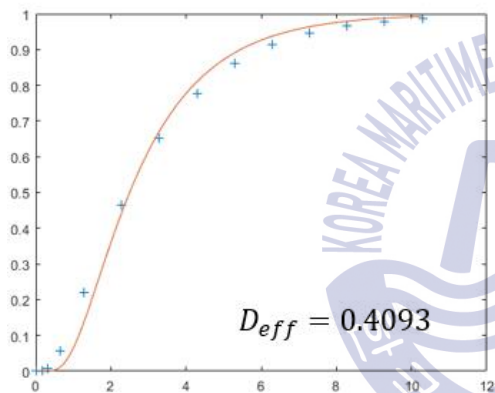
각 그림에 의하면 소금의 질량이 커질수록 크기가 작을수록 유효확산계수가 증가하는 것을 볼 수 있다. 앞서 1차원 확산해석에서 보인 유효확산계수와 공극 간 상호연결성의 상관관계를 고려하였을 때, 소금의 질량은 크고, 크기는 작은 모델이 가장 공극 간 상호연결성이 탁월하다는 것을 확인 할 수 있다.



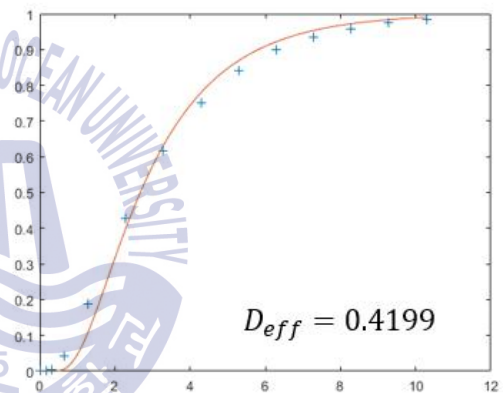
(a)



(b)

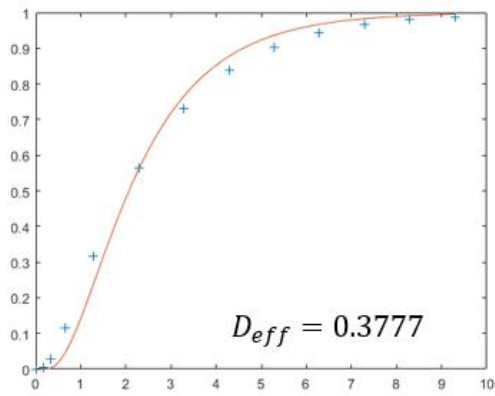


(c)

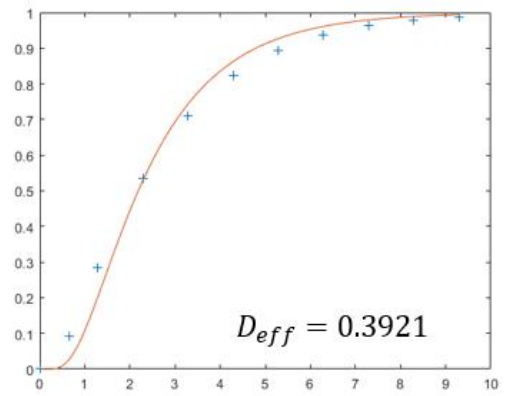


(d)

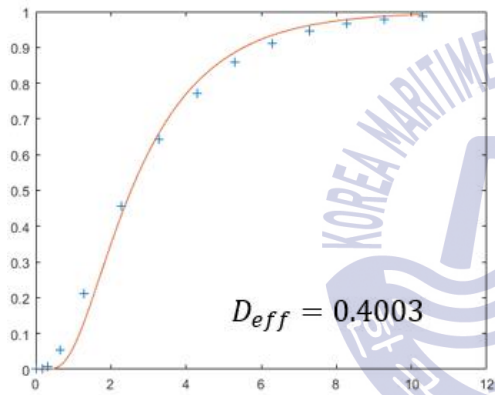
Fig. 12 Concentration variation with time (Model-1)



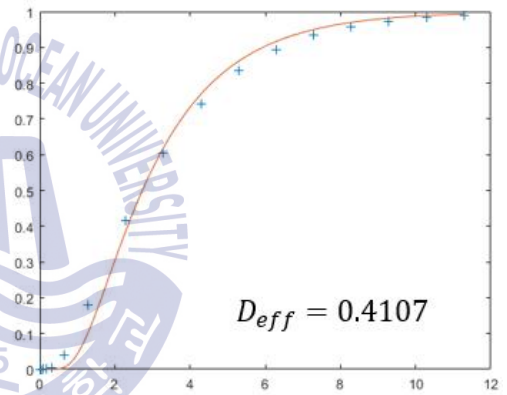
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 13 Concentration variation with time (Model 2)

3.3 세포지지체의 표면적과 소금입자의 상관관계

3.2절의 확산해석에서는 공극의 상호연결성을 확인하여 세포를 배양할 때 보다 원활한 물질 교환이 발생하는 조건을 확인하였다. 그러나 세포지지체에 필요한 조건은 상호연결성 뿐만은 아니다. 세포지지체를 이용하여 조직을 재생할 때 세포는 세포지지체 내부의 표면에 부착되어 성장하게 된다. 이 때, 공극내부의 표면적과 거칠기는 세포들의 부착환경을 조성하는 중요한 요인이 된다. 그러나 앞서 언급하였듯이 위와 같은 모델링 과정에서 입자에 의한 거칠기를 표현하는 것은 다소 어렵다. 따라서 본 논문에서는 소금입자에 의한 거칠기가 일정하다고 가정하였다. 이 때, 세포지지체의 단위 부피당 표면적이 클수록 세포를 고밀도로 배양할 수 있는 환경이 조성되어 세포 배양에 유리한 조건을 가질 수 있다. Fig. 14는 침출 후의 세포지지체의 각 모델의 단위부피당 표면적을 그래프로 나타낸 것이다. Fig. 14의 가로축은 소금입자와 폴리머입자의 질량비를 의미하고, 세로축은 단위부피당 표면적을 의미한다. 그래프에 의하면 소금입자의 질량비뿐만 아니라 입자의 크기가 세포지지체에 미치는 영향을 확인 할 수 있다. 소금입자의 크기가 $350\mu\text{m}$ 인 모델이 크기 $400\mu\text{m}$ 인 모델에 비해 단위 부피당 표면적이 넓은 것을 볼 수 있는데, 이는 세포지지체의 공극의 크기가 작을수록 세포배양에 유리한 조건을 가질 수 있다는 것을 의미한다.

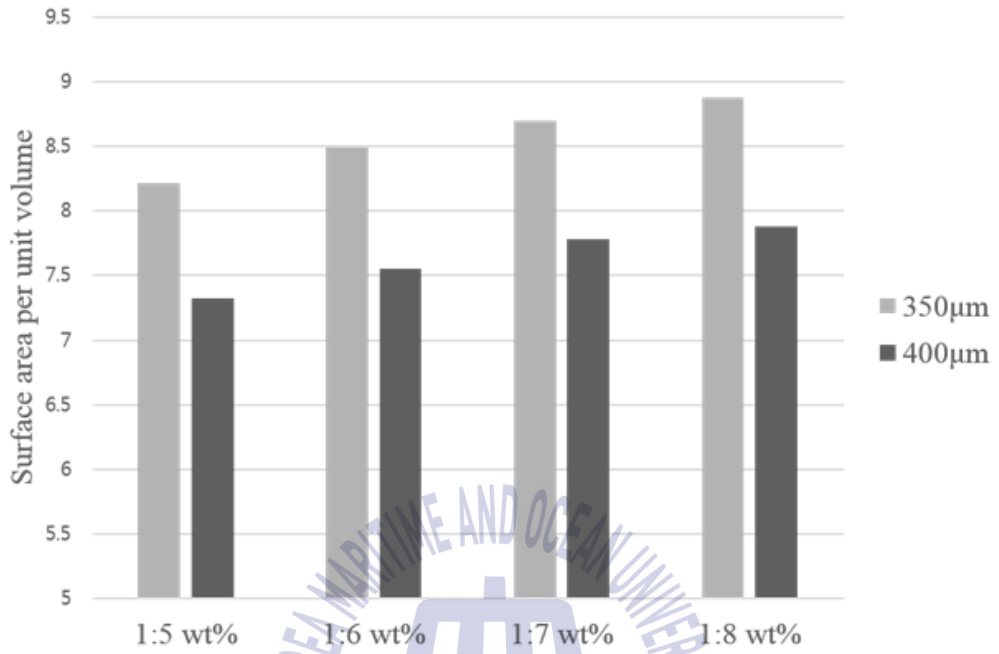
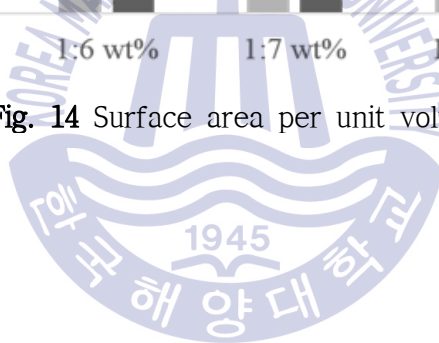


Fig. 14 Surface area per unit volume



제 4 장 결 론

본 연구에서는 이산요소법을 이용하여 다공성 세포지지체의 공극형상을 모델링하고, 확산해석을 통하여 입자의 크기와 질량이 세포지지체의 성능에 미치는 영향을 연구하였다. 입자 간 겹침을 고려하기 위해 클러스터 형상의 소금입자를 선정하고, 질량과 크기를 변수로 세포지지체의 공극형상을 모델링하였다. 모델링한 공극 형상에 대해서 각 방향으로 1차원 확산해석을 통해 유효확산계수와 공극 간 상호연결성의 상관관계를 파악하였고, 실제 세포지지체와 흡사한 조건인 3차원 확산해석을 통해 소금입자의 크기와 질량이 미치는 영향을 확인하였다.

- 본 연구에서는 소금의 질량과 크기를 조절하여 세포지지체의 공극형상을 모델링하고, 유효확산계수를 통해 세포지지체에 소금 입자가 미치는 영향을 파악하였다.
- 1차원 확산해석을 통해 공극 간 상호연결성이 탁월할수록 유효확산계수가 증가함을 확인하였다. 또한, 소금의 질량이 커질수록 공극 간 상호연결성이 개선됨을 확인하였다.
- 실제 세포지지체에서 발생하는 확산과 흡사한 3차원 확산해석과 유효확산계수를 통해 소금의 질량이 커질수록 크기가 작을수록 공극 간 상호연결성이 개선됨을 확인하였다.
- 표면의 거칠기가 일정할 때, 단위부피당 표면적에 의하여 소금의 질량이 커질수록 크기가 작을수록 고밀도의 세포 배양능력을 기대할 수 있다는 점을 확인하였다.

- 이산요소법을 이용한 세포지지체의 모델링은 같은 모델에서 여러 결과를 얻을 수 있다는 장점을 가지고 있지만 모델링 과정에서의 랜덤성 또한 무시할 수 없으므로 몇 번의 반복해석을 필요로 한다.
- 3차원 확산해석을 통해 얻은 유효확산계수는 세포지지체를 등방성이라 가정하고 도출해낸 것이다. 그러나 세포지지체는 원래 각 방향의 확산계수가 모두 다르므로 이 부분에 대한 고려가 필요하다.
- 본 논문에서는 주로 세포지지체의 공극 간 상호연결성에 초점을 두고 해석을 진행하였다. 그러나 서론에서 언급하였듯이 세포지지체는 공극 간 상호연결성 외에도 기계적 강도, 화학적 구조, 분해성 등의 다양한 조건을 충족해야 한다.

침출범으로 제작된 다공성 세포지지체를 이산요소법을 통해 모델링하고 공극 간 상호연결성을 비교하거나 표면적을 확인하였다. 이 과정에서 세포지지체의 형상은 변형하지 않았고, 한 가지의 변수를 제외한 모두 동일한 조건 하에 결과를 비교하여 입자가 세포지지체에 미치는 영향을 구체화할 수 있었다. 이러한 일련의 과정들을 향후 세포지지체의 다양한 성능평가시험에 대해 시행할 수 있다면 다수의 세포지지체를 소모하지 않고도 구체적인 비교결과를 얻을 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- [1] Chai, Z., Huang, C., Shi, B. & Guo, Z., 2016. A comparative study on the lattice boltzmann models for predicting effective diffusivity of porous media. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol.98, pp.687~696
- [2] Cho, Y.S., Kim, B.S., You, H.S. & Cho, Y.S. 2014. A novel technique for scaffold fabrication:SLUP(salt leaching using powder). *Current Applied Physics*, 14, pp.371~377
- [3] Cundall, P.A. & Strack, O.D.L., 1979. A discrete numerical model for granular assemblies, *Geotechnique*, vol.29, pp.47~65
- [4] Ghosal, K. et al., 2019. Electrospinning tissue engineering and wound dressing scaffolds from polymer-titanium dioxide nanocomposites. *Chemical Engineering Journal*, Vol.358, pp.1262~1278
- [5] Huang, L. et al., 2019. Silk scaffolds with gradient pore structure and improved cell infiltration performance. *Material Science and Engineering:C*, vol.94, pp.179~189
- [6] Lee, M.H., et al., 2010. Considerations for tissue-engineered and regenerative medicine product development prior to clinical trials in the United States. *Tissue Eng Part B*, pp. 41~54
- [7] Lee S.B. et al., 2005, Study of gelatin-containing artificial skin V: fabrication of gelatin scaffolds using a salt-leaching method. *Biomaterials*, vol.26, pp.1961~1968

- [8] Manavitehrani, I. et al., 2019. Formation of porous biodegradable scaffolds based on poly(propylene carbonate) using gas foaming technology. *Materials Science and Engineering:C*, vol.96, pp.824~830
- [9] Offeddu, G.S., Ashworth, J.C., Cameron R.E. & Oyen, M.L. 2016. Structural determinants of hydration, mechanics and fluid flow in freeze-dried collagen scaffolds. *Acta Biomaterialia*, Vol.41, pp.193~203
- [10] Oh, S.H. et al., 2003. Fabrication and characterization of hydrophilic poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(vinyl alcohol) blend cell scaffolds by melt-molding particulate-leaching method. *Biomaterials*, vol.24, pp.4011~4021
- [11] Prasad, A., Sankar M.R. & Katiyar, V., 2017, State of art solvent casting particulate leaching method for orthopedic scaffolds fabrication. *Materialstoday proceedings*, vol.4, pp.898~907
- [12] Sohn D.W. et al., 2019, Numerical prediction of packing behavior and thermal conductivity of pebble beds according to pebble size distributions and friction coefficients. *Fusion Engineering and Design*, vol.137, pp.182~190
- [13] Song, P. et al., 2018. Novel 3D porous biocomposite scaffolds fabricated by fused deposition modeling and gas foaming combined technology. *Composites Part B: Engineering*, vol.152, pp. 151~159