

삼중 주기적 최소곡면을 이용한 조직공학을 위한 생체모사 스캐폴드의 컴퓨터응용 설계 및 제작

Computer-aided Design and Fabrication of Bio-mimetic Scaffold for Tissue Engineering Using the Triply Periodic Minimal Surface

유동진^{1,✉}
Dong Jin Yoo^{1,✉}

¹ 대전대학교 컴퓨터응용기계설계공학과 (Department of Computer-aided Mechanical Design Engineering, Daejin Univ.)
✉ Corresponding author: djyoo@daejin.ac.kr, Tel: 031-539-2031

Manuscript received: 2011.2.9 / Accepted: 2011.5.7

In this paper, a novel tissue engineering scaffold design method based on triply periodic minimal surface (TPMS) is proposed. After generating the hexahedral elements for a 3D anatomical shape using the distance field algorithm, the unit cell libraries composed of triply periodic minimal surfaces are mapped into the subdivided hexahedral elements using the shape function widely used in the finite element method. In addition, a heterogeneous implicit solid representation method is introduced to design a 3D (Three-dimensional) bio-mimetic scaffold for tissue engineering from a sequence of computed tomography (CT) medical image data. CT image of a human spine bone is used as the case study for designing a 3D bio-mimetic scaffold model from CT image data.

Key Words: Triply Periodic Minimal Surface (삼중 주기적 최소곡면), Computed Tomography Medical Image Data (컴퓨터 단층촬영 의학용 영상데이터), Bio-mimetic Tissue Engineering Scaffold (생체모사 조직공학용 지지체)

1. 서론

조직공학(TE, Tissue Engineering)은 질병, 사고 등으로 인하여 인체 기관이 갖고 있던 특수한 기능을 상실하게 되었을 때 생체대용품을 만들어 이식함으로써 사고나 질병에 의해 손상된 환자의 조직을 대체하거나 복원하는 것을 주 목적으로 하고 있는 학문이다. 그 중에서도 특히 세포가 자랄 수 있도록 지지체 역할을 하는 스캐폴드(scaffold)는 조직공학의 주요 연구분야 중 하나이다. 스캐폴드는 세포가 분화 및 배양과정을 거쳐 완전한 조직으로 성장할 때까지 세포의 배양기 역할을 해야 하므로 세포의 침투를 극대화하고 영양분의 순환

이나 산소의 공급이 원활 하도록 설계 되어야 한다. 따라서 스캐폴드는 독성이 없고 생체적합성(biocompatibility)이 우수한 생체재료로 만들어져야 한다. 또한 세포가 다 자라 조직으로서의 역할을 수행할 수 있을 때까지 지지체 역할을 해야 하므로 적절한 기계적 강도도 가져야 하며 세포가 다 자라 조직이 복원된 시점에서는 스스로 분해되어 소멸해 없어지는 생분해성(biodegradability)을 갖고 있어야 한다. 이와 더불어 초기 세포부착률이 높도록 큰 표면적과 다공성을 가져야 하며 높은 공극률(porosity)과 우수한 공극간 내부 상호연결성(interconnectivity)도 요구된다. 이것은 세포를 고 밀도로 배양할 수 있는 표면적을 제공하며 배양 중

에도 원활한 물질의 교환을 기대할 수 있기 때문이다. 이러한 여러 설계 특성을 갖고 있는 조직공학용 스캐폴드의 개발을 위해서는 공학, 의학, 생명과학 등 여러 분야의 지속적인 관심과 공동연구가 필요하다.

스캐폴드는 콜라겐, 키토산 등의 천연고분자재료나 PLGA, PGA, PLA, PCL 등의 합성고분자재료로 만들어지는데 각 재료의 특성 및 장단점에 관한 상세한 내용들은 많은 선행연구들을 통하여 잘 알려져 있다.¹⁻⁹ 스캐폴드의 제작기술로는 염침출법(salt leaching), 염발포법(gas foaming), 상분리법(phase separation), 동결건조법(freeze drying) 등이 많이 이용되어 왔다.^{10,11} 이러한 종래 제작기술의 가장 큰 문제점은 공극의 크기와 공극률 및 공극간 상호연결성을 설계자의 의도대로 정확히 제어할 수 없다는 것이다. 따라서 작업자의 숙련도와 제조 환경의 변화에 대한 의존도가 높고 재생산성(reproducibility)이 현저히 떨어질 수 밖에 없었다. 또한 공극의 크기와 형태 및 공극률 등이 제조공정변수에 따라 크게 변화하므로 어떤 정형화된 스캐폴드의 설계기술도 필요하지 않았다. 그러나 최근 들어 컴퓨터응용설계(CAD, Computer Aided Design), 역공학(RE, Reverse Engineering), 폐속조형(RP, Rapid Prototyping) 등의 관련 기술의 발전에 힘입어 3 차원 스캐폴드의 설계와 제작기술에도 근본적인 전환기가 도래하고 있다. 그 중 가장 큰 변화는 스캐폴드의 제작기술에서 비롯됐다고 볼 수 있다.

폐속조형(RP)은 주로 공학분야에서 복잡한 3 차원(3D, Three-dimensional) CAD 모델로부터 시작품을 제작하는데 사용되어 왔는데 최근에는 산업전반에 걸쳐 그 응용분야가 점차 확대되고 있는 추세이다. 주요 폐속조형기술로는 스트레오 리소그래피(SLA, Stereolithography)방법, 레이저소결(SLS, Selective Laser Sintering)방법, FDM(Fused Deposition Modeling)방법, LOM(Laminated Object Manufacturing)방법, 3 차원 프린팅(3DP, Three-dimensional Printing)방법 등이 있는데, 특히 3 차원 프린팅기술은 최근 RP 기술의 개념을 뛰어 넘어 다양한 형상을 제작하고 복제하는 임의 형상 제작(SFF, Solid Freeform Fabrication)기술로 발전하고 있다.¹²⁻²¹ 즉, 설계된 형상을 단순히 보여주는 차원에서 벗어나 메탈, 세라믹, UV 수지, 고무 등의 다양한 재료로 직접 제품을 만들어 완성된 부품으로서의 가치를 갖게 할 정도로 발전하고 있다. 이러한 RP 기술이 최근 들어 의학분야에

서 다양하게 이용되고 있으며 그 응용범위 또한 점차 넓어지고 있다. 수술계획, 시뮬레이션, 교육, 보철과 임플란트, 바이오 역학, 생체조직공학 등 다양한 의학분야에서 RP 가 사용되고 있으며 최근에 3 차원 프린팅기술은 인공 생체조직 제작을 위한 바이오 플로터(bio-plotter)개념으로 확장되어 세포와 생체재료를 동시에 플로팅 할 수 있는 수준으로 발전을 거듭하고 있다. 그 중에서도 특히 3 차원 스캐폴드의 제작에 3 차원 프린팅기술이 융합됨으로써 예전에는 상상으로만 가능했던 이상적인 스캐폴드의 설계 개념을 현실화 할 수 있는 시대를 맞이하게 되었다. 즉 재생산성이 우수하고 공극의 크기와 형상 및 공극간 연결성은 물론이고 공극의 크기분포(pore size distribution), 공극률의 분포(porosity distribution)까지도 정확하게 제어하며 원하는 형상의 스캐폴드를 제작할 수 있는 길이 열린 것이다. 이러한 제작기술의 발전에 부응하여 스캐폴드의 설계기술에 있어서도 주목할만한 변화가 일어나고 있다.

특별한 설계기술이 필요 없었던 근본적인 이유는 종래의 제작기술의 한계성 때문이었다. 그러나 정교한 제작기술의 출현으로 말미암아 스캐폴드의 설계기술에도 CAD, RE 등 보다 진보된 컴퓨터응용기술이 적용되기 시작하였다. 다공성 스캐폴드의 한 공극형성요소(pore-making element)가 한 단위 셀(unit cell)마다 구성된다는 것에 착안하여 기존 상용 CAD 시스템을 이용하여 한 단위 셀에 대하여 다양한 종류의 공극형성요소 및 공극률에 관한 데이터베이스를 만들어 놓고 재생할 조직의 형상 데이터를 RE 기술에 의하여 획득한 후 이 조직의 형상과 단위 셀 데이터베이스간의 불리언연산을 통하여 어느 정도 발전된 형태의 스캐폴드를 설계, 제작할 수 있게 되었다. 이런 CAD 설계방법에 기초한 스캐폴드가 종래의 제작기술에 의하여 제작된 스캐폴드보다는 기계적 강도와 세포부착력 및 공극간 내부 연결성 등 많은 조직공학적 특성에 있어 강점을 나타낸다는 연구결과가 보고되고 있다.²²⁻³¹ 그러나 이런 상용 CAD 시스템에 기초한 설계방법의 가장 큰 문제점은 공극형성요소의 형상에 표준화된 기준이 없다는 것이다. 즉, 연구자마다 다양한 형상의 공극형성요소 라이브러리(pore-making element library)를 만들어 개인적인 용도와 목적에 맞게 사용한다는 것이다. 따라서 다른 연구자가 재현해 보려면 CAD 시스템과 공극형성요소 라이브러리에 관한 구체적인 정보가 있어야 하

고 좀 더 진보된 다른 형태의 설계를 해 보려면 라이브러리 자체를 수정해야 하는 등 설계의 재현성에 큰 문제를 안고 있다. 또 하나의 문제점으로 는 공극의 크기와 형태 및 공극률을 스캐폴드 내부의 위치에 따라 연속적으로 변화시킬 수 있는 방법이 없다는 것이다. 이런 이유 때문에 오래 전 부터 물체의 내부 구조를 정형화된 수식으로 표현 하는데 많이 사용되어 왔던 삼중 주기적 최소곡면 (TPMS, Triply Periodic Minimal Surface)을 스캐폴드 의 설계에 이용하려는 시도가 최근 일부 연구자들 에 의하여 이루어졌다.³²⁻³⁴

TPMS 는 곡면의 모든 임의의 위치에서 평균곡 른이 0 인 곡면으로서 자연에 존재하는 여러 물질 의 내부 구조를 수식적으로 표현하기 위하여 물리 학과 화학 및 공학분야 등에서 널리 사용되어 왔 던 특별한 기하학적 성질을 갖고 있는 곡면이다. TPMS 는 한 공간을 두 개의 공간(pore and non-pore)으로 나눌 수 있으며, 또한 TPMS 에 의하여 분리된 두 공간은 각각의 내부에서 어디로나 연결 될 수 있는 즉, 완전한 내부 연결성을 갖고 있다. 이러한 TPMS 의 기하학적 고유특성이 조직내의 세포분포특성과 매우 흡사하고 또한 TPMS 를 이 용하여 제작된 스캐폴드의 기계적 및 조직공학적 특성이 매우 우수하다는 연구결과가 발표되면서 최근 들어 관련 연구자들의 주목을 받기 시작하고 있다. TPMS 는 기하학적 및 조직공학적 특성의 우 수성 외에도 설계의 재현성이 매우 우수하다는 장 점이 있다. 즉, TPMS 는 간단하고 정형화된 수식으 로 곡면을 표현하기 때문에 공극형성요소의 표준 형상으로 사용될 수 있을 뿐 아니라 연구자들간의 공동연구 및 연구결과 축적의 좋은 매개 수단으로 도 활용이 가능하다. 또한 상상으로만 가능했던 스캐폴드의 설계 개념을 현실화 할 수 있는 효율 적인 수학적 도구가 될 수 있다. 즉, 공극의 크기와 형태 및 공극률 등의 스캐폴드의 특성과 연관 된 여러 형상변수에 대한 정밀한 제어는 물론이고 조직 내부의 위치에 따라 형상변수에 연속적인 변 화를 주는 것도 공극형성요소로 TPMS 를 사용하 게 되면 가능해진다.

본 논문은 TPMS 를 이용한 조직공학용 생체모 사 3 차원 스캐폴드의 설계와 제작에 관한 것으로 TPMS 에 기초한 공극형성요소를 음함수 형태의 곡면으로 정의한 후, 3 차원 조직형상을 구성하는 육면체 요소(hexahedral element)에 매핑(mapping)함

으로써 완전한 공극간 상호연결성을 갖는 3 차원 스캐폴드를 생성하는 새로운 모델링방법과, 아울 러 공극의 크기와 형태 및 공극률 등의 형상변수 를 용도와 목적에 따라 자유자재로 조절할 수 있 는 효율적인 형상변수 제어기법을 제안하고자 한 다.

2. TPMS 를 이용한 단위 셀에 대한 공극형성 요소의 생성

본 연구의 핵심요소라고 할 수 있는 TPMS 는 Table 1 에서 보는 바와 같이 간단한 삼각함수의 조합으로 근사화 시킬 수 있다. 이런 음함수 형 태의 곡면은 마칭 큐브 알고리즘(marching cube algorithm)과 마칭 큐브 알고리즘에 의하여 일차 생성된 폴리곤 모델에 대한 메시 스무딩(mesh smoothing) 및 오프셋팅(offsetting)작업에 의하여 Fig. 1 과 같이 가시화 할 수 있다.³⁴⁻³⁷ 각 곡면의 형상 및 특성을 잘 관찰할 수 있도록 삼각형 요소들로 구성된 메시 곡면(mesh surface)을 메시 스무딩과 곡면 수직방향의 오프셋팅 과정을 통하여 얇은 두 겹을 가진 솔리드(thickened solid)형태로 재 생성 하였다. STL 화일 형태로 변환한 후 RP 장비에 의하여 제작된 최종 파트를 Fig. 2 에 나타내었다. 결과에서 볼 수 있는 바와 같이 한 단위 셀에 대 한 공극요소생성작업이 간단한 전용 프로그램에 의하여 자동화 될 수 있을 뿐 아니라 특정 CAD 시스템에 의한 지루한 수작업이 완전히 생략될 수 있다. Fig. 1 에 나열된 여러 TPMS 중 본 논문 에서는 새로운 3 차원 스캐폴드 모델링방법과 형 상변수 제어기법의 개념을 명확하게 전달하고자 주로 P 곡면과 I-WP 곡면을 이용하여 제안하고자 하는 방법과 관련된 제반 알고리즘을 기술하고자 한다.

P 곡면은 $\phi_p(\mathbf{r})$ 로, I-WP 곡면은 $\phi_{I-WP}(\mathbf{r})$ 로 표현하 면

$$\phi_p(\mathbf{r}) = \cos(X) + \cos(Y) + \cos(Z) = C \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \phi_{I-WP}(\mathbf{r}) = & 2[\cos(X)\cos(Y) + \cos(Y)\cos(Z) + \cos(Z)\cos(X)] \\ & - [\cos(2X) + \cos(2Y) + \cos(2Z)] = C \quad (2) \end{aligned}$$

로 된다.

Table 1 Various types of TPMS approximated with periodic surfaces composed of simple trigonometric functions³⁴

TPMS	Periodic surface model
P	$\phi(\mathbf{r}) = \cos(X) + \cos(Y) + \cos(Z) = 0$
D	$\phi(\mathbf{r}) = \cos(X)\cos(Y)\cos(Z) - \sin(X)\sin(Y)\sin(Z) = 0$
G	$\phi(\mathbf{r}) = \sin(X)\cos(Y) + \sin(Z)\cos(X) + \sin(Y)\cos(Z) = 0$
I-WP	$\phi(\mathbf{r}) = 2[\cos(X)\cos(Y) + \cos(Y)\cos(Z) + \cos(Z)\cos(X)] - [\cos(2X) + \cos(2Y) + \cos(2Z)] = 0$
F-RD	$\phi(\mathbf{r}) = 4\cos(X)\cos(Y)\cos(Z) - [\cos(2X)\cos(2Y) + \cos(2X)\cos(2Z) + \cos(2Y)\cos(2Z)] = 0$
L	$\phi(\mathbf{r}) = 0.5[\sin(2X)\cos(Y)\sin(Z) + \sin(2Y)\cos(Z)\sin(X) + \sin(2Z)\cos(X)\sin(Y)] - 0.5[\cos(2X)\cos(2Y) + \cos(2Y)\cos(2Z) + \cos(2Z)\cos(2X)] + 0.15 = 0$
Tubular P	$\phi(\mathbf{r}) = 10[\cos(X) + \cos(Y) + \cos(Z)] - 5.1[\cos(X)\cos(Y) + \cos(Y)\cos(Z) + \cos(Z)\cos(X)] - 14.6 = 0$
Tubular G	$\phi(\mathbf{r}) = 10[\cos(X)\sin(Y) + \cos(Y)\sin(Z) + \cos(Z)\sin(X)] - 0.5[\cos(2X)\cos(2Y) + \cos(2Y)\cos(2Z) + \cos(2Z)\cos(2X)] - 14 = 0$
I ₂ -Y**	$\phi(\mathbf{r}) = -2[\sin(2X)\cos(Y)\sin(Z) + \sin(X)\sin(2Y)\cos(Z) + \cos(X)\sin(Y)\sin(2Z)] + \cos(2X)\cos(2Y) + \cos(2Y)\cos(2Z) + \cos(2X)\cos(2Z) = 0$

where $X = 2\pi x, Y = 2\pi y, Z = 2\pi z$.

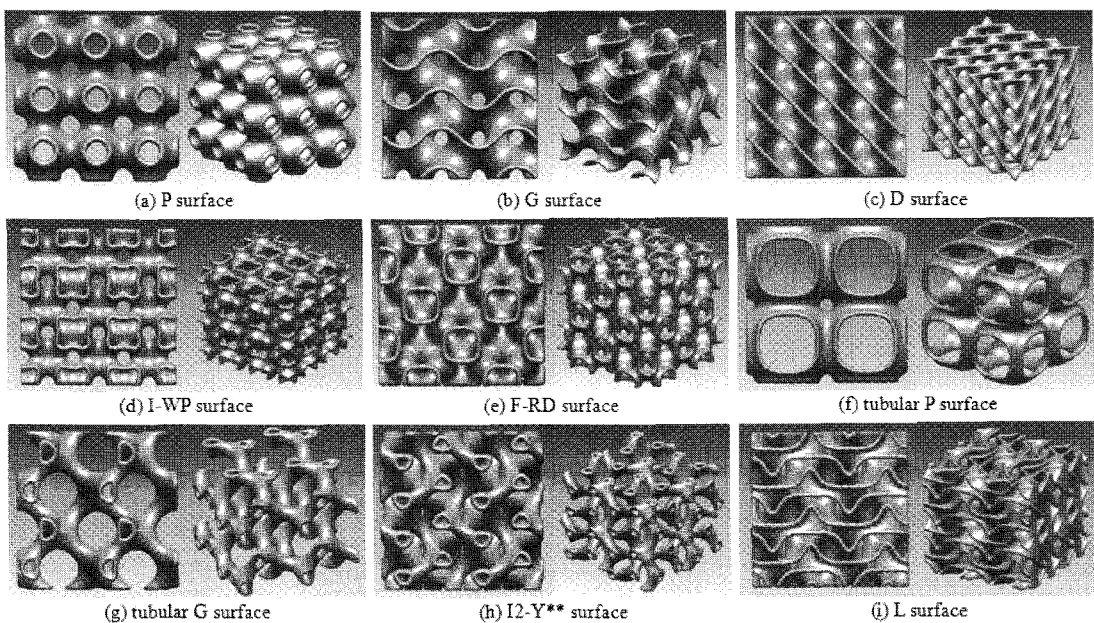


Fig. 1 TPMS-based unit cell libraries³⁴

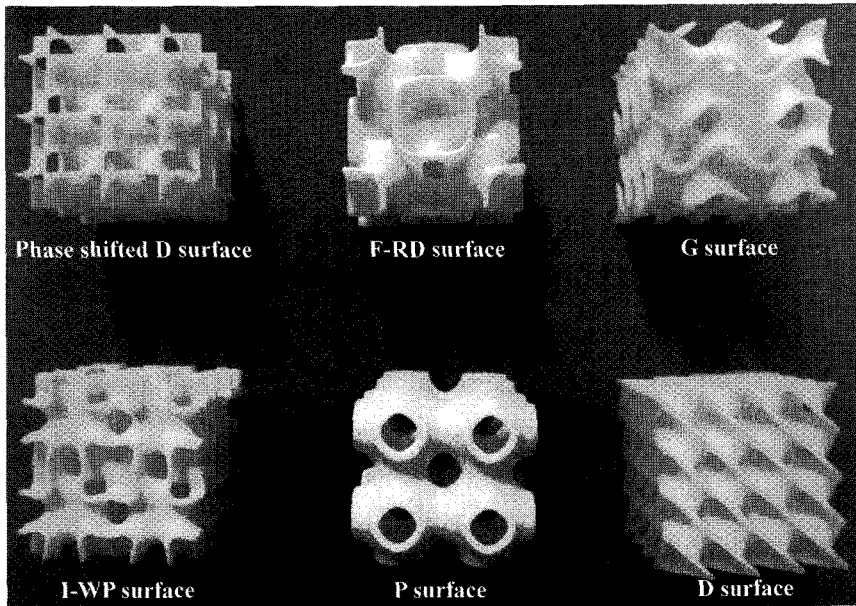
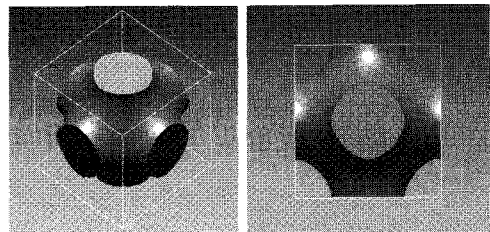


Fig. 2 RP parts of various TPMS-based unit cell libraries

Fig. 3 은 한 단위 셀에 P 곡면과 I-WP 곡면을 이용하여 기본공극형성요소를 생성한 결과를 보여 주고 있다. 식 (1)과 식 (2)의 레벨상수 C 가 0 인 경우를 가시화 한 것으로 마칭 큐브 알고리즘과 메시 스무딩 및 홀 메움(hole filling)작업에 의하여 하나의 완전한 솔리드(solid)로 정의하였다. 물론 솔리드의 외곽표면은 마칭 큐브 알고리즘과 홀 메움작업에 의하여 생성된 다수의 삼각형 요소 (triangular element)들로 구성되어 있다. 식 (1)과 식 (2)의 레벨상수 C 는 Fig. 4 에서 보는바와 같이 공극률과 밀접한 관계가 있다. 레벨상수의 크기를 변화시키면 단위 셀 내부의 공극의 크기를 조절할 수 있고 이는 곧 공극률의 변화와 직결된다. Fig. 5 에서 보는 바와 같이 한 단위 셀은 TPMS 곡면에 의하여 두 개의 공간(space 1 & space 2)으로 나뉘어 지는데 Fig. 4 의 솔리드들은 Fig. 5 의 공간 1(space 1)에 해당된다. 따라서 공극률은 다음과 같이 표현 된다.

$$Porosity = \frac{V_{space2}}{V_{unit_cell}} \times 100 (\%) \quad (3)$$

본 연구에서는 공극률 계산을 위하여 음함수형태로 표현된 곡면으로 둘러싸인 솔리드의 부피계산에 효율적인 몬테카를로(Monte Carlo) 수치적분법을 이용하였다.



(a) P surface architecture



(b) I-WP surface architecture

Fig. 3 Visualizations of the different porous architectures using TPMS

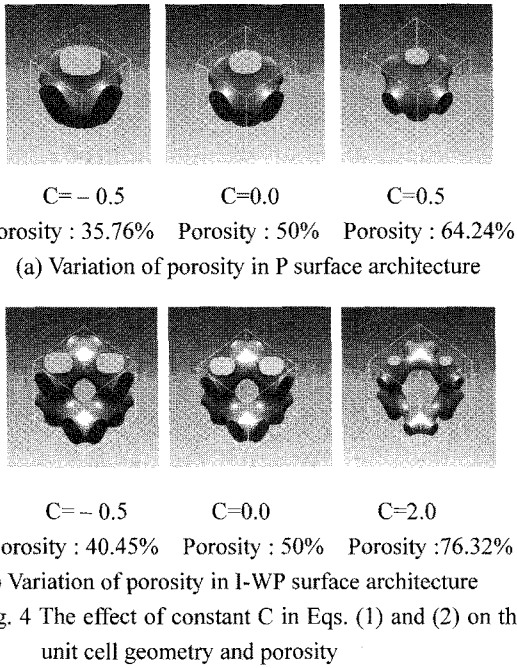


Fig. 4 The effect of constant C in Eqs. (1) and (2) on the unit cell geometry and porosity

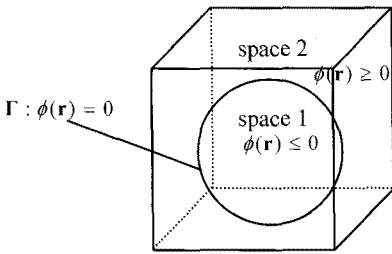


Fig. 5 Schematic diagram illustrating a TPMS that divides the unit cell into two sub-spaces³⁴

3. TPMS 단위 셀 라이브러리를 이용한 3 차원 스캐폴드 모델링

3.1 3D 조직형상의 복셀화

이번 장에서는 본 연구의 주요 부분인 형상복셀화기술과 매핑기술에 대하여 설명하기로 한다. 앞 장에서 기술한 바와 같이 단위 셀마다 TPMS 공극형성요소를 생성한 후 생성된 공극형성요소를 3D 조직형상 내부에 정의된 모든 셀들에 매핑하여 하나로 합치면 완전한 3D 스캐폴드 모델을 얻을 수 있다. 따라서 3D 조직의 형상데이터로부터 다수의셀을 생성하기 위한 복셀화기술과 자연좌표계(natural coordinate system)에서 생성한 공극형성요소를 복셀 내부로 변환하기 위한 효율

적인 매핑기술이 뒷받침되어야 한다. 본 연구에서는 3D 조직의 형상데이터를 복셀화하기 위하여 셀 분할을 이용한 거리장계산법을 이용하였다.³⁸ 거리장은 형상모델을 둘러싸고 있는 공간상의 모든 점에서 형상까지의 최소거리를 구해 스칼라장(scalar field)형태로 정의해 놓은 것으로 CAD 와 RE 및 RP 등의 분야에서 폴리곤 모델의 편집 및 해석과 관련된 여러 작업에 널리 사용되어 왔다. 본 연구에서 사용한 거리장계산법은 형상모델을 에워싸고 있는 3 차원 공간을 다수의 셀로 분할하여 계산하는 방법으로 매핑을 하기 위한 기본 단위체가 셀이라는 점에서 볼 때 본 연구에 가장 적합한 방법이라고 할 수 있다. 이 방법은 각 셀 내부의 격자점들과 최소거리를 생성할 가능성이 있는 삼각망 모델 중의 절점들을 선별하여 셀 단위로 거리장을 계산하는 방법이다. 알고리즘에 관한 구체적인 내용은 저자의 선행연구³⁸에 상세히 기술되어 있으므로 본 논문에서는 생략하도록 한다. 모든 셀에 대한 거리장 계산이 끝나면 각 셀의 격자점들에서의 거리값(distance value)의 부호들로부터 형상내부에 있는 셀인지 외부에 있는 셀인지 판단할 수 있다. 따라서 Fig. 6 에서 보는 바와 같이 형상내부에 존재하는 복셀만 정확히 선별해 낼 수 있다.

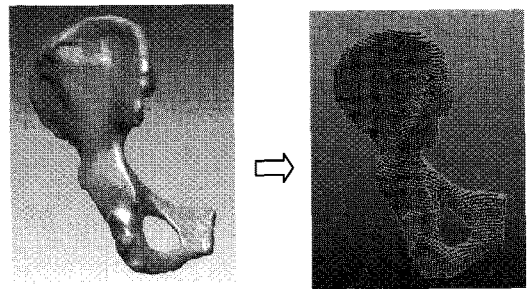


Fig. 6 Voxelization of 3D anatomical models

3.2 TPMS 단위 셀 라이브러리의 매핑에 의한 3 차원 스캐폴드 모델링

Fig. 3 의 TPMS 단위 셀 라이브러리를 구성하고 있는 삼각형요소들의 모든 절점들은 Fig. 7 과 같은 8 절점 육면체요소(eight-node hexahedral element)의 형상함수(shape function)를 이용하여 매핑된다. 8 절점 육면체요소의 형상함수는 다음과 같이 정의된다.

$$N_i = \frac{1}{8}(1 + \xi\xi_i)(1 + \eta\eta_i)(1 + \zeta\zeta_i) \quad i = 1, 2, \dots, 8 \quad (4)$$

$$(-1 < \xi < 1, -1 < \eta < 1, -1 < \zeta < 1)$$

$$x = \sum_{i=1}^8 N_i x_i, \quad y = \sum_{i=1}^8 N_i y_i, \quad z = \sum_{i=1}^8 N_i z_i \quad (8)$$

Fig. 3 의 TPMS 단위 셀 라이브러리를 구성하고 있는 삼각형요소들의 절점들은 Fig. 7 과 같은 길이가 2 인 육면체요소의 자연좌표계에 대하여 다음과 같은 ξ, η, ζ 의 좌표 값을 갖게 된다.

$$\xi = \frac{1}{2}(x - cell_mid_x) \times cell_size \quad (5)$$

$$\eta = \frac{1}{2}(y - cell_mid_y) \times cell_size \quad (6)$$

$$\zeta = \frac{1}{2}(z - cell_mid_z) \times cell_size \quad (7)$$

여기서 $cell_mid_x, cell_mid_y, cell_mid_z$ 는 한 셀의 중심점의 좌표 값을, $cell_size$ 는 셀의 크기를 의미한다. 따라서 각 절점의 3 차원 공간내의 실제 좌표 값은 식 (4)로 표현되는 형상함수와 셀의 8 개의 절점 좌표 값을 이용하여 다음과 같이 구해진다.

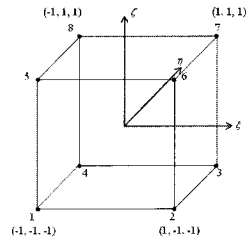
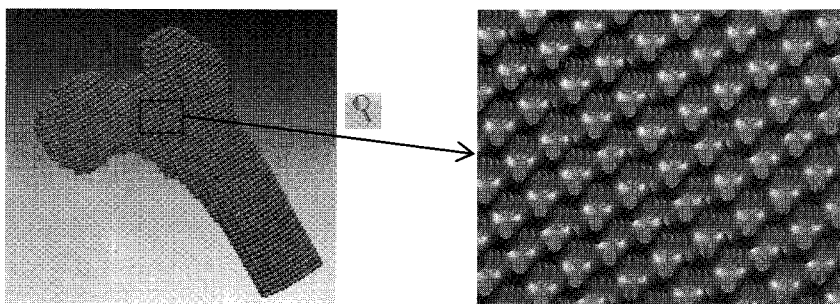
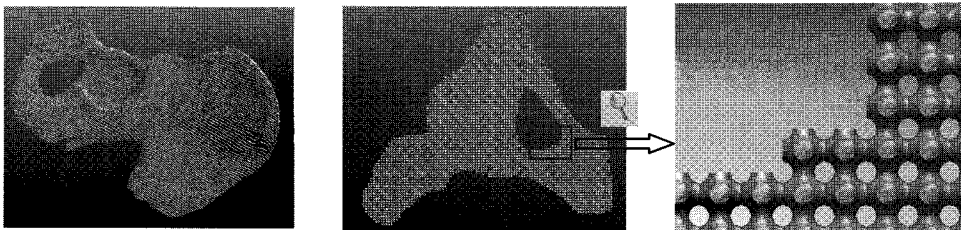


Fig. 7 Eight-node hexahedral brick element³⁴

Fig. 8 과 Fig. 9 는 이러한 매핑과정을 거쳐 완성된 3 차원 스캐폴드 모델을 보여주고 있다. 공극의 크기에 변화를 주고 싶으면 복셀의 크기를 변경하거나 단위 셀 라이브러리 생성 시 한 주기(period)당 공극의 수를 변경함으로써 간단히 해결할 수 있다. 모델링 결과에서 볼 수 있는 바와 같이 TPMS 의 기하학적 고유특성에 의하여 모든 공극이 하나로 연결되어 있는 공극간 내부 연결성이 100% 인 이상적인 내부 구조를 얻을 수 있다. 또한 공극간의 연결부위도 부드러운 곡면으로 처리되므로 표면적이 증가하여 초기 세포부착률도 증대되고 세포배양 중에도 원활한 물질전달을 기대할 수 있다.



(a) Femur bone scaffold with P surface architecture



(b) Iliac bone scaffold with P surface architecture

Fig. 8 Resulting scaffold models composed of P surface unit cell architecture

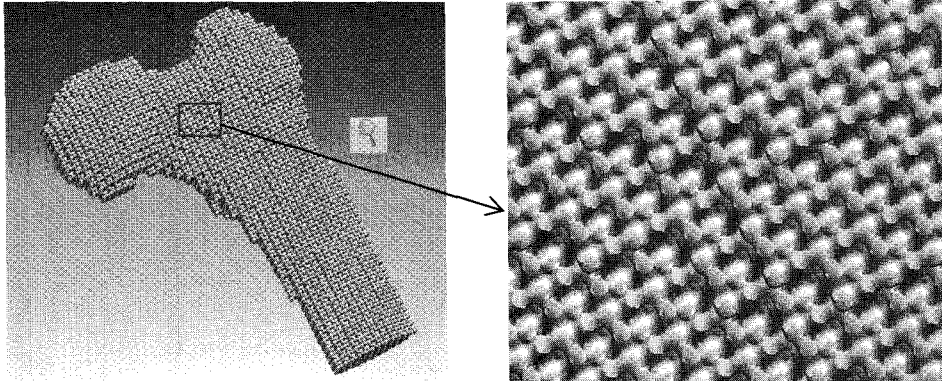


Fig. 9 Femur bone scaffold model composed of I-WP surface unit cell architecture

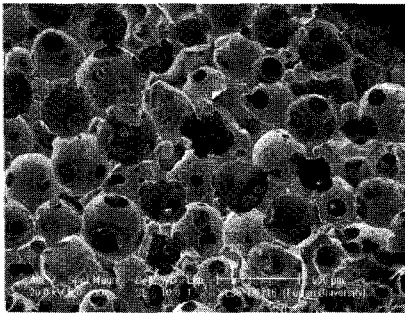


Fig. 10 Scaffolds with sphere pore-making elements

최근에 일부 연구자들에 의하여 구(sphere)를 공극형성요소로 하여 스캐폴드를 모델링 하는 방법^{30,39}이 보고된 바 있으나 Fig. 10에서 보는 바와 같이 공극간의 상호 연결성을 확보하기 위하여 구들을 중첩해야 하므로 날카로운 모서리들이 모델 내부에 존재하게 된다. 이런 날카로운 모서리들은 기계적 및 조직공학적 관점에서 볼 때 응력집중(stress concentration), 낮은 물질전달성(low mass transport)을 초래하므로 가급적 피해야 한다. 이런 관점에서 보면 TPMS 를 공극형성요소로 사용한 경우에는 공극간의 상호 연결성은 물론이고 공극간의 상호 연결 부위가 부드러운 곡면(TPMS 의 고유특성인 평균곡률이 0 인 곡면)으로 처리되므로 응력집중이나 낮은 물질전달성 등의 문제는 근본적으로 발생되지 않는다.

사실 종래의 스캐폴드의 내부 구조는 Fig. 11에서 보는 바와 같이 원형단면의 스트랜드(strand)를 일정한 간격으로 적층해 놓은 단순한 형태가 대부분이었다. RP, SFF 장비의 발전에 힘입어 상용 CAD 시스템을 이용하여 구나 빔(beam) 및 트러스(truss) 구조 등을 이용한 보다 진보된 스캐폴드 설계에

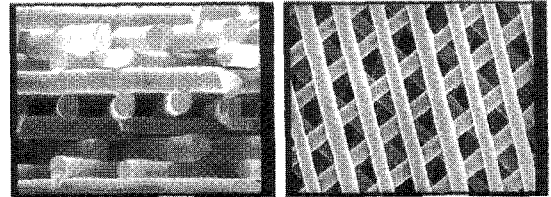


Fig. 11 Conventional scaffolds¹²

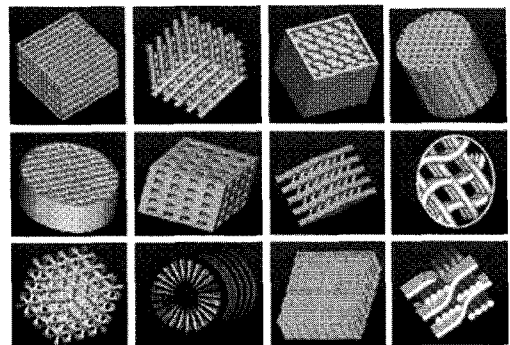


Fig. 12 CAD-based scaffolds²⁵

관한 연구가 최근 일부 연구자들에 의하여 보고된 바 있으나 관련 연구자들이 공유할 수 있는 표준화된 기준으로 발전하기에는 미흡한 점이 많이 있었다. 본 연구의 가장 큰 목적은 잘 알려진 수학적 도구인 TPMS 를 공극형성요소로 사용함으로써 3D 스캐폴드 모델링 기술을 모든 관련 연구자들이 공유하고 소통할 수 있는 보다 표준화된 형태의 기술로 변화 시키고자 하는 것이다. Fig. 11에서 보는 바와 같은 단순한 형태의 스캐폴드는 제작하기는 쉽지만 공극의 크기와 형상 및 공극률 등의 형상변수를 제어하기가 용이하지 않다. 즉, 스트랜드의 굵기와 적층간격 및 적층패턴 등을 조절하여

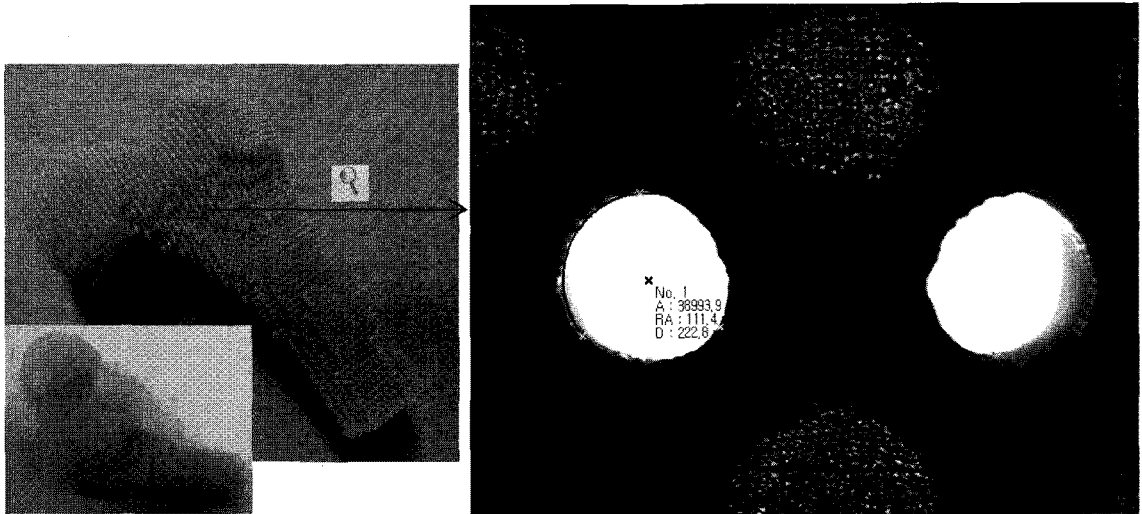


Fig. 13 RP part of femur bone scaffold

대략적인 제어만 가능할 뿐이다. 이러한 단순 적층식의 스캐폴드의 단점을 보완하고자 제안된 Fig. 12 에서 보는 바와 같은 CAD 에 기초한 3D 스캐폴드 모델링기술의 여러 유용성이 발표되면서 3D 스캐폴드 모델링기술의 근본적인 발전에 대한 필요성이 점차 강조되고 있다. 또한 CT/MRI 등 인체모델의 정교한 영상 획득을 위한 역공학(RE)기술의 발전과 더불어 이러한 RE 기술로부터 얻어진 인체모델에 대한 정보를 적극 활용하려는 생체모사기술이 발전하면서 3D 스캐폴드 설계기술에도 또 하나의 새로운 패러다임(paradigm)의 변화가 일어나고 있다. 즉, 일정한 공극크기, 일정한 공극률 분포의 종래의 스캐폴드의 개념에서 벗어나 좀 더 인체조직의 모습과 흡사한 스캐폴드를 설계, 제작하려는 시도가 최근 들어 활발히 이루어지고 있다. Fig. 13 은 Fig. 8 의 femur bone 스캐폴드의 RP 파트의 세부 모습을 보여주고 있다. 공극의 크기는 영상현미경에 의한 측정결과 220 μm 정도로 설계치수대로 가공되었음을 확인하였다. 또한 TPMS 에 의한 부드러운 공극간의 연결부위 형상 및 공극간 상호연결성의 우수성도 확인할 수 있었다.

4. 생체모사 3 차원 스캐폴드 모델링

4.1 형상변수 제어기법

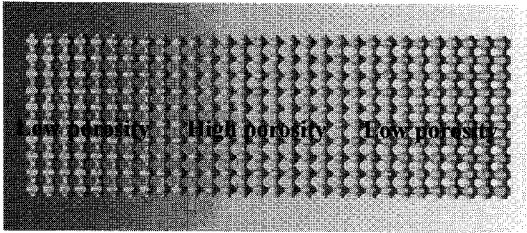
2 장의 Fig. 4 에서 보인 바와 같이 식 (1)과

식 (2)의 레벨상수 C 를 변화시키면 한 셀에서의 공극의 크기 및 공극률을 변화시킬 수 있다. 이런 개념을 육면체요소의 형상함수에 의한 매핑기술에 접목하면 3 차원 조직의 형상 내부에서 공극의 크기 및 공극률을 연속적으로 변화시킬 수 있다. 즉, 8 절점 육면체요소의 각 절점에서의 레벨상수의 값을 C_i 라 하면 한 셀의 임의의 위치에서의 C 값은 다음과 같이 구해진다.

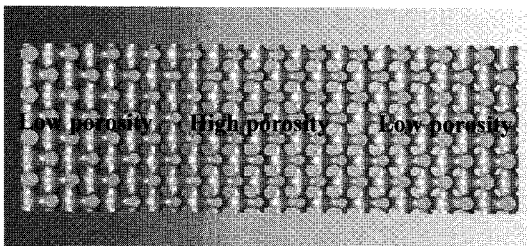
$$C = \sum_{i=1}^8 N_i C_i \quad (9)$$

한 셀에서 마칭 큐브 알고리즘을 이용하여 특정 TPMS 에 대한 공극형성요소를 생성할 때 셀 공간내의 임의의 위치에서의 C 값을 식 (9)에 의하여 연속적으로 구할 수 있으므로 인접한 셀들의 공통 절점에서의 C 값만 동일하게 정의하면 Fig. 14 에서 보는 바와 같이 공극의 크기 및 공극률을 전체 공간 내에서 변화시키는 것이 가능하다.

TPMS 를 공극형성요소로 사용할 시의 또 다른 장점은 기본 TPMS 들로부터 여러 다른 곡면들을 쉽게 만들어 공극형성요소로 사용할 수 있다는 것이다. 즉, 다음과 같은 P surface 와 I-WP surface 와의 선형보간식으로부터 수 많은 종류의 다른 곡면들을 생성할 수 있다.



(a) Heterogeneous scaffold with controlled porosity using P surface porous internal architecture



(b) Heterogeneous scaffold with controlled porosity using I-WP surface porous internal architecture

Fig. 14 Pore size (porosity) control using level constant

$$\phi(\lambda) = (1 - \lambda)\phi_P + \lambda\phi_{I-WP} \quad (10)$$

(linear interpolation, $0 \leq \lambda \leq 1$)

앞에서와 마찬가지로 육면체요소의 각 절점에서의 보간변수의 값을 λ_i 라 하면 셀 내부의 임의의 위치에서의 변수 값 λ 는

$$\lambda = \sum_{i=1}^8 N_i \lambda_i \quad (11)$$

로 표현되므로 Fig. 15 에서 보는 바와 같이 공극의 형태를 한 공간 내에서 연속적으로 변화시키는 것이 가능하다. 이와 같이 식 (8)로 표현되는 종래의 좌표 값에 대한 보간 개념을 TPMS 의 레벨상수 C 와 형상간의 보간 매개변수 λ 에 대한 보간법으로 확장하여 완전한 공극간 상호연결성을 유지하면서 공극의 크기와 형태 및 공극률을 3 차원 공간 내에서 자유자재로 제어할 수 있게 되었다. 물론 어떤 내부 구조가 기계적 및 조직공학적으로 합리적인 구조인가 하는 문제에 답은 지속적인 연구가 필요한 쉽지 않은 문제이지만 본 연구의 결과들은 이런 문제를 해결하기 위한 보다 체계적이고 명료한 수단을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

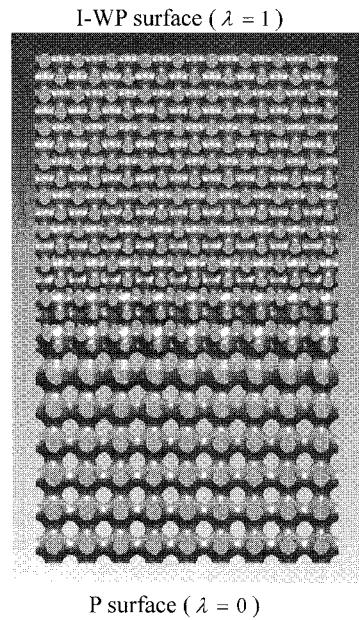


Fig. 15 Controlling the internal architecture type distribution using shape interpolation parameter

4.2 CT 이미지데이터를 이용한 생체모사 3 차원 스캐폴드 모델링

본 절에서는 실제 조직과 흡사한 공극률 분포를 갖는 생체모사 3 차원 스캐폴드를 모델링 하기 위한 새로운 방법을 제안하고자 한다. 사실 본 논문의 최종 목표인 생체모사 3 차원 스캐폴드의 모델링을 위해서는 지금까지 본 연구를 통하여 제안된 형상 복셀화기술과 매핑기술 및 형상변수 제어 기법은 물론이고 CT 에 의한 RE 기술이 뒷받침되어야 한다. 2D 디지털 이미지는 컴퓨터단층촬영 (CT, Computed Tomography)장치 또는 자기공명영상 (MRI, Magnetic Resonance Imaging)장치와 같은 의학 영상장치를 이용하여 얻어진다. 이러한 CT, MRI 로부터 제공되는 2D 단면 영상은 평면적인 정보만을 포함하고 있어 보다 정확한 인체 조직의 해부학적 정보를 제공하지 못한다는 한계가 있었다. 따라서 2D 단면 정보를 3D 해부학적 정보로 변환하기 위한 노력이 꾸준히 이루어져 왔는데 그 결과 최근에는 현실감 있는 3D 디지털 인체 모델을 그리 어렵지 않게 얻을 수 있게 되었다. 그러나 종래의 방법들은 주로 3D 형상을 생성하는데 주안점을 두고 있어 생체모사 스캐폴드 모델링 기술과 접목시키기 어렵다. 본 논문에서는 일련의 CT 이미지 데

이터로부터 3D 형상은 물론이고 형상 내부의 밀도 (density)분포까지도 구할 수 있는 음함수 솔리드 보간법을 이용하고자 한다. 이 방법은 단순한 가시화가 목적이 아니라 일련의 CT 이미지 데이터를 3D 그리드큐브데이터(grided cubic data)로 변환한 후 음함수 솔리드 보간법과 영역분할법에 의하여 완전한 3 차원 CAD 솔리드 모델을 생성한다는 점에서 기존 연구들과는 차별화 된다. 음함수 솔리드 보간법과 영역분할법에 관한 내용은 저자의 선행 연구⁴⁰에 상세히 기술되어 있으므로 본 논문에서는 음함수 솔리드 보간법에 대해서만 간단히 설명하기로 한다.

인간의 특정 조직을 완전한 3 차원 솔리드 모델로 표현한다는 것은 다음의 식과 같이 솔리드 S^3 를 구성하는 모든 점 \mathbf{P} 에 좌표 값뿐만 아니라 그 점에서의 물질의 특성치 m 까지 정의한다는 것을 의미한다.

$$S^3 = \{\mathbf{P} \in E^3\} \tag{12}$$

$$\mathbf{P} = \{x, y, z, m\}^T \tag{13}$$

물질의 특성치 m 은 밀도(density), 강도(stiffness), 공극률(porosity) 등 다양한 형태의 물질 특성을 상징하는 광의의 의미로 생각하면 된다. CT 이미지 데이터의 경우 각 화소는 하운스필드 단위(HU, Hounsfield Unit)로 표현되는데 HU는 공기의 경우는 -1024, 물의 경우는 0 등 조직 내부의 해부학적 물질 분포를 수치적으로 정의한 것이다. 본 연구에서는 Fig. 16에서 보는 바와 같이 CT 2D 화소의 HU 데이터($n_x \times n_y$)를 z 방향으로 n_z 개 만큼 적층하여 얻은 3D 그리드 형태의 $N(n_x \times n_y \times n_z)$ 개의 점 군 데이터로부터 음함수 솔리드 보간법과 영역분할법을 이용하여 3D 솔리드를 생성하였다. 즉, 다음과 같이 x, y, z 좌표 값 외에 물질의 특성을 나타내는 HU 값이 정의된다.

$$\mathbf{P}_{i,j,k} = \{x_{i,j,k}, y_{i,j,k}, z_{i,j,k}, m_{i,j,k}\}^T \tag{14}$$

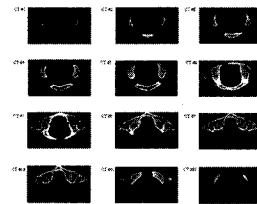
$$x_{i,j,k} = \Delta x \times (i - 1) \tag{15}$$

$$y_{i,j,k} = \Delta y \times (j - 1) \tag{16}$$

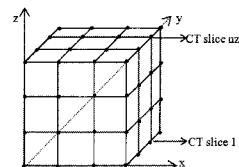
$$z_{i,j,k} = \Delta z \times (k - 1) \tag{17}$$

$$(1 \leq i \leq n_x, 1 \leq j \leq n_y, 1 \leq k \leq n_z)$$

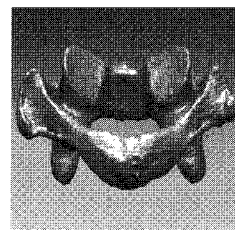
여기서 $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ 는 이미지 데이터 정보로부터 쉽게 얻을 수 있는 화소간 간격 및 z 방향의 CT 슬라이스 간격이고, n_x 와 n_y 는 CT 2D 화소의 크기(보통 512×512), n_z 는 CT 슬라이스 갯수이다.



(a) CT image data



(b) 3D parameterization of CT image data



(c) Resulting implicit heterogeneous solid model

Fig. 16 The framework of implicit heterogeneous solid model reconstruction from a CT image sequence data

N 개의 점들의 좌표 값과 각 점들에서의 HU 값을 구속조건으로 하는 음함수 보간 문제는 다음과 같은 N 개의 미지수에 대한 연립방정식을 푸는 문제로 정의된다.

$$\begin{bmatrix} \phi_{11} & \phi_{12} & \phi_{13} & \dots & \phi_{1N} & 1 & C_1^x & C_1^y & C_1^z \\ \phi_{21} & \phi_{22} & \phi_{23} & \dots & \phi_{2N} & 1 & C_2^x & C_2^y & C_2^z \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \phi_{N1} & \phi_{N2} & \phi_{N3} & \dots & \phi_{NN} & 1 & C_N^x & C_N^y & C_N^z \\ 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_1^x & C_2^x & C_3^x & \dots & C_N^x & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_1^y & C_2^y & C_3^y & \dots & C_N^y & 0 & 0 & 0 & 0 \\ C_1^z & C_2^z & C_3^z & \dots & C_N^z & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \vdots \\ \lambda_N \\ Q_0 \\ Q_1 \\ Q_2 \\ Q_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} m_1 \\ m_2 \\ \vdots \\ m_N \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (18)$$

여기서 $\phi_{rn} = \phi(\mathbf{P}_r - \mathbf{P}_n)$ 이다. 보간을 위한 기본 함수인 ϕ 는 다음과 같은 레이디얼 기초함수(RBF, radial basis function)를 이용하였다.

$$\phi(\mathbf{x}) = |\mathbf{x}|^2 \log(|\mathbf{x}|) \quad (19)$$

Q_0, Q_1, Q_2, Q_3 및 $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_N$ 을 구하면 임의의 위치에서의 HU 값은 다음과 같이 구해진다.

$$m(\mathbf{x}) = \sum_{n=1}^N \lambda_n \phi(\mathbf{x} - \mathbf{P}_n) + Q(\mathbf{x}) \quad (20)$$

주어진 데이터는 몇 장의 CT 슬라이스 이미지 데이터의 조합이었으나 식 (20)으로 정의된 보간식은 조직의 외곽 형상 및 내부를 모두 포함하는 솔리드 정보를 포함하고 있다. 따라서 조직 공간 내에서 연속적으로 HU 값을 구할 수 있으며 이 HU 값의 분포를 공극률의 분포로 변화시킬 수 있다. 조직 내부에서의 최소 HU 값에서의 공극률을 82% 로 하고 최대 HU 값에서의 공극률을 53% 로 하여 모델링한 결과를 Fig. 17 과 Fig. 18 에 나타내었다. 특정 HU 값이 정확히 어는 정도의 공극률에 해당되는지 알기 위해서는 좀 더 세부적인 연구가 필요하겠지만 조직 내부의 HU 분포 패턴을 스캐폴드 내부의 공극률 분포 패턴으로 바꿀 수 있는 가능성을 모델링 결과로부터 확인할 수 있었다. 이런 모델링 기술은 생체모사 스캐폴드뿐만 아니라 다공성 물질의 설계 및 제작을 필요로 하는 많은 분야에 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

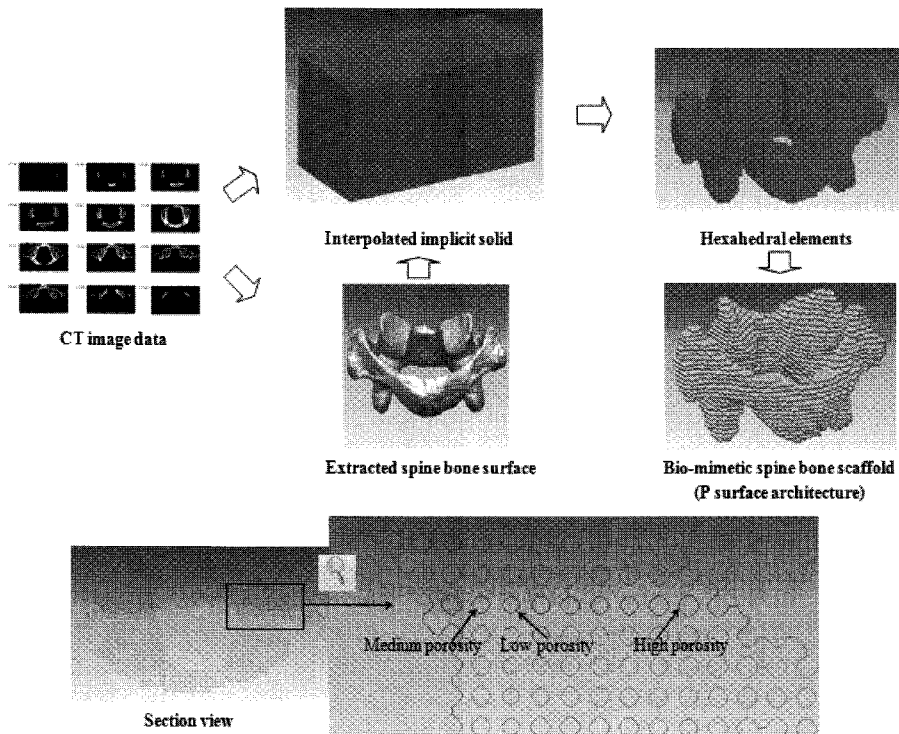


Fig. 17 Bio-mimetic heterogeneous spine bone scaffold design I with controlled porosity distribution considering CT image data

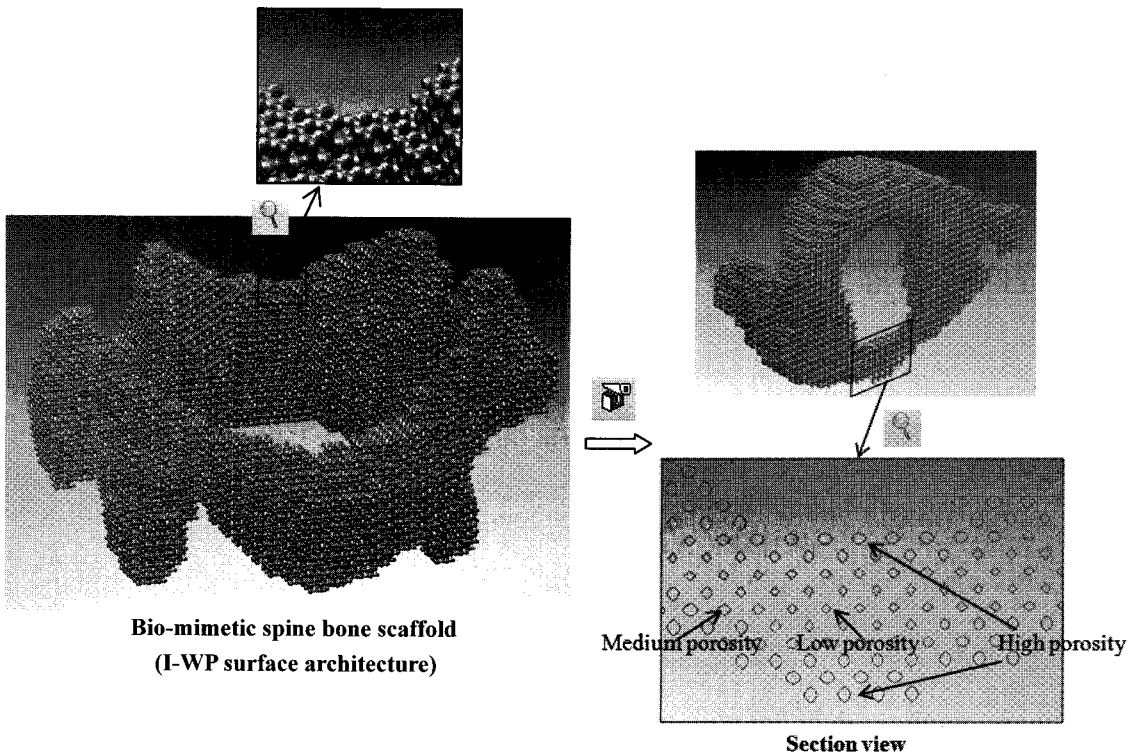


Fig. 18 Bio-mimetic heterogeneous spine bone scaffold design II with controlled porosity distribution considering CT image data

본 연구에서 제시한 STL 모델과 RP 파트들은 모델링 알고리즘의 타당성을 보이기 위하여 공극의 크기를 $200\ \mu\text{m}$ - $300\ \mu\text{m}$ 정도로 제한하였으며 생체재료로 제작되지도 않았다. 생체재료를 이용하여 TPMS 공극의 크기가 $5\ \mu\text{m}$ - $400\ \mu\text{m}$ 정도인 실제 스캐폴드를 설계, 제작하려면 대 용량 크기의 STL 모델(수 천만-수 십억 triangles)에 대한 슬라이싱 기술 및 RP 장비의 혁신적인 개선이 필요하다. 현재 관련 기술들의 발전 추세로 볼 때 수십 nano 미터 크기의 TPMS 공극을 제작할 수 있는 3D 스캐폴드 플로터(scaffold plotter)의 출현도 기대해 볼 수 있다. 그럴 경우 너무 용량이 커 STL 모델을 생성할 수도 없고 생성한다 하더라도 슬라이싱 작업이 불가능할 것으로 판단된다. 따라서 STL 모델을 만들지 않고 스캐폴드 가공데이터를 직접 만드는 방법도 생각해 볼 수 있다. 이런 경우 기존의 CAD 적 방법으로는 모델링 자체가 불가능할 것이다. 다행히 TPMS 를 공극요소로 하면 간단한 수식적 계산에 의하여 임의의 z

평면에서의 가공데이터를 추출해 낼 수 있다. 이런 가능성에 대한 기초 연구로서 femur bone 스캐폴드 가공을 위한 P surface 공극형성요소용 2D bitmap 화일 형식의 데이터를 생성해 보았다. Fig. 19 에서 보는 바와 같이 형상에서 복셀데이터만 만들고 복셀 내부에서는 완전히 수학적으로 처리하여 적층할 부분(TPMS 의 공간 1)과 적층하지 않을 부분(TPMS 의 공간 2)을 구별하는 방법이다. 물론 복셀데이터는 만들어야 하므로 복셀데이터를 처리하는 효율적인 기법이 필요하며, 아울러 2D bitmap 파일형식의 가공데이터에 적합한 SFF, RP 장비의 개발이 필요하다. 또한 이러한 알고리즘 자체를 내장 프로그램(embedded program) 형식으로 장비에 장착하여 쾌속조형이 가능하도록 해야 할 것이다. Fig. 20 에서 보는 바와 같이 다른 TPMS 공극형성요소의 경우에도 꼭면식만 바꾸면 모든 알고리즘이 동일하게 처리된다. Fig. 21 은 한 슬라이스 평면에서 공극률이 변화할 때의 2D bitmap 파일이다.

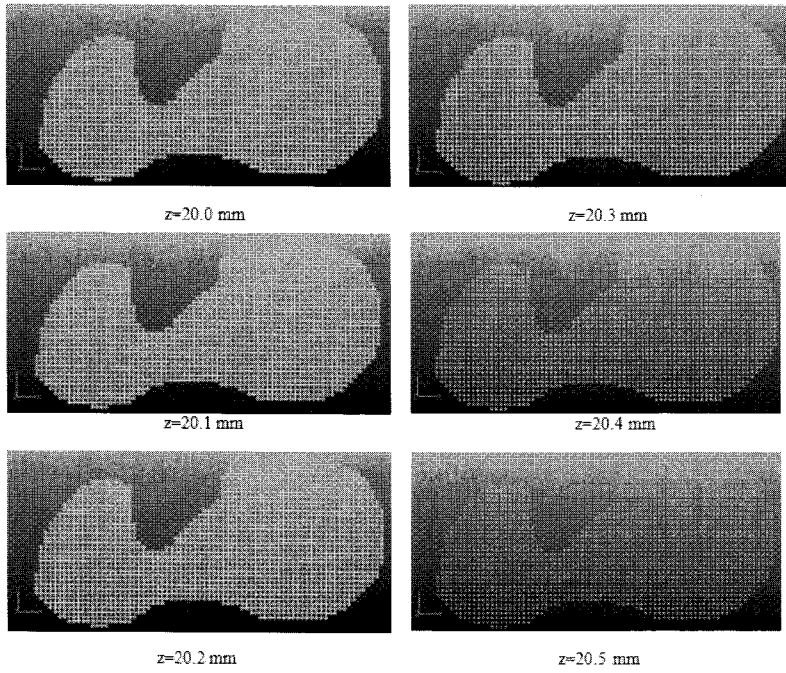


Fig. 19 Direct generation of input data for rapid prototyping of P surface porous tissue scaffold

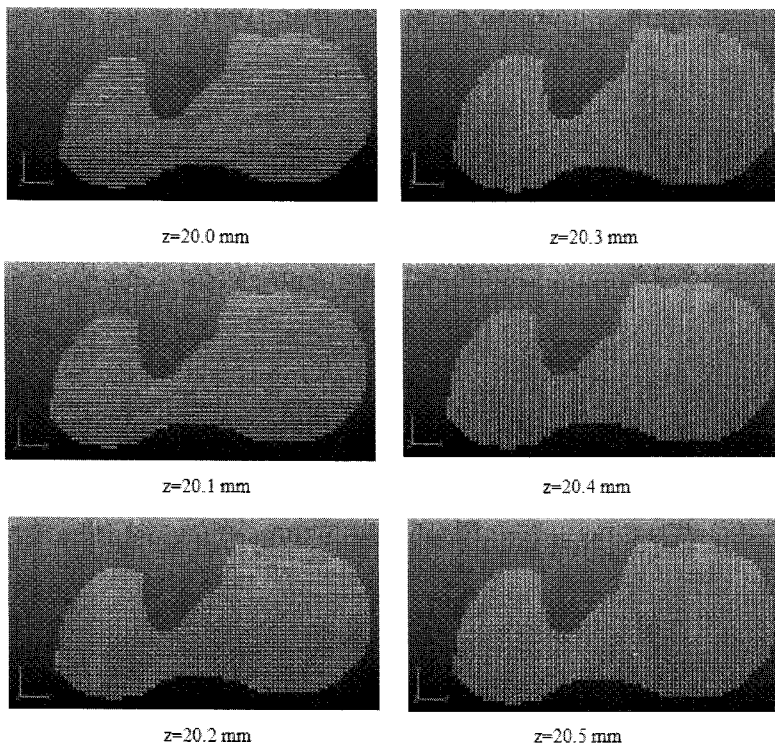


Fig. 20 Direct generation of input data for rapid prototyping of G surface porous tissue scaffold

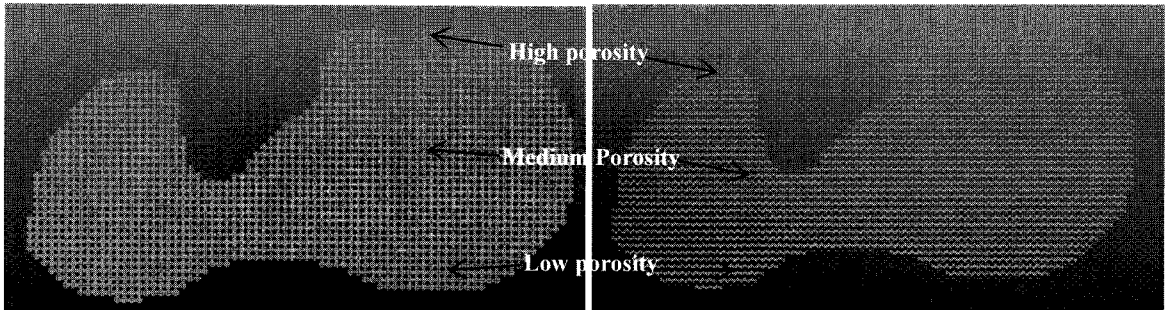


Fig. 21 Direct generation of input data for rapid prototyping of TPMS porous tissue scaffold with controlled porosity distribution

5. 결론

본 연구에서 제안한 생체모사 3 차원 스캐폴드 모델링 방법은 조직의 형상 데이터로부터 복셀을 생성하고 생성된 모든 단위 셀에 TPMS 공극형성 요소를 매핑하는 방법으로서 공극간 상호연결성을 유지하면서 공극률 및 내부 구조의 연속적인 변화가 가능하도록 TPMS 의 레벨상수와 형상합성변수를 육면체의 형상합수를 이용하여 보간하는 형상 변수 제어기법을 도입하였고 아울러 음함수 솔리드 보간법과 영역분할법을 이용하여 대 용량의 CT 영상정보를 공극률의 분포로 변환시키는 알고리즘을 개발하여 CT 의 HU 값의 분포패턴을 스캐폴드의 공극률의 분포패턴으로 변환할 수 있는 가능성을 제시하였다.

본 연구는 이상적인 스캐폴드 제작을 위한 하나의 기본 모델링 기술을 제시한 것이고 이러한 기술이 실제 조직 공학적인 의미를 가지려면 넘어야 할 난제가 많이 남아있다. 본 연구 결과를 통하여 이상적 스캐폴드 모델링에 대한 기초 기술은 마련되었지만 미래의 녹색생산기술을 대비한 나노 단위의 모델링 및 제작기술에 대한 연구가 지속적으로 이루어져야 하겠다.

조직공학분야는 역사가 그리 오래 되지 않은 신생 학문 분야이지만 멀지 않은 미래에 펼쳐질 바이오 산업의 전성시대를 대비하느라 세계적인 연구팀들간의 경쟁이 매우 치열한 분야이다. 특히 의학, 기계공학, 생명공학, 재료공학 등 여러 분야의 연구자들간의 융합이 절대적으로 필요한 분야이므로 국내에서도 이에 대한 준비를 철저히 하여 연구의 장에서 소외되는 일이 없도록 하여야 할 것이다. 본 연구는 주로 기계공학적인 측면의 스

캐폴드 모델링 및 제작에 관한 것이지만 다학제간 교류를 통하여 모델링 기술과 제작기술 및 조직배양기술이 하나가 될 수 있도록 끊임없는 노력을 경주해야 할 것이다.

참고문헌

1. Taylor, M. S., Daniels, A. U., Andriano, K. P. and Heller, J., "Six bioabsorbable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products," J. Appl. Biomater., Vol. 5, No. 2, pp. 151-157, 1994.
2. Rubin, J. P. and Yaremchuk, M. J., "Complications and toxicities of implantable biomaterials used in facial reconstructive and aesthetic surgery: a comprehensive review of the literature," Plast. Reconstr. Surg., Vol. 100, No. 5, pp. 1336-1353, 1997.
3. Fisher, J. P., Holland, T. A., Dean, D., Engel, P. S. and Mikos, A. G., "Synthesis and properties of photocross-linked poly(propylene fumarate) scaffolds," J. Biomater. Sci. Polym. Ed., Vol. 12, No. 6, pp. 673-687, 2001.
4. Lin, A. S., Barrows, T. H., Cartmell, S. H. and Guldberg, R. E., "Microarchitectural and mechanical characterization of oriented porous polymer scaffolds," Biomaterials, Vol. 24, No. 3, pp. 481-489, 2003.
5. Cooke, M. N., Fisher, J. P., Dean, D., Rimnac, C. and Mikos, A. G., "Use of stereolithography to manufacture critical-sized 3D biodegradable scaffolds for bone ingrowth," J. Biomed. Mater. Res. B : Appl. Biomater., Vol. 64B, No. 2, pp. 65-69, 2003.
6. Rohner, D., Hutmacher, D. W., Cheng, T. K.,

- Oberholzer, M. and Hammer, B., "In vivo efficacy of bone-marrow-coated polycaprolactone scaffolds for the reconstruction of orbital defects in the pig," *J. Biomed. Mater. Res. B : Appl. Biomater.*, Vol. 66, No. 2, pp. 574-580, 2003.
7. Chu, T. M., Halloran, J. W., Hollister, S. J. and Feinberg, S. E., "Hydroxyapatite implants with designed internal architecture," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, Vol. 12, No. 6, pp. 471-478, 2001.
 8. Hollister, S. J., Maddox, R. D. and Taboas, J. M., "Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties and satisfy biological constraints," *Biomaterials*, Vol. 23, No. 20, pp. 4095-4103, 2002.
 9. Karageorgiou, V. and Kaplan, D., "Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis," *Biomaterials*, Vol. 26, No. 27, pp. 5474-5491, 2005.
 10. Hutmacher, D. W., "Scaffold design and fabrication technologies for engineering tissues - state of the art and future perspectives," *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, Vol. 12, No. 1, pp. 107-124, 2001.
 11. Tsang, V. L. and Bhatia, S. N., "Three-dimensional tissue fabrication," *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, Vol. 56, No. 11, pp. 1635-1647, 2004.
 12. Hutmacher, D. W., "Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage," *Biomaterials*, Vol. 21, No. 24, pp. 2529-2543, 2000.
 13. Yang, S., Leong, K. F., Du, Z. and Chua, C. K., "The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part II. Rapid prototyping techniques," *Tissue Eng.*, Vol. 8, No. 1, pp. 1-11, 2002.
 14. Zein, I., Hutmacher, D. W., Tan, K. C. and Teoh, S. H., "Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications," *Biomaterials*, Vol. 23, No. 4, pp. 1169-1185, 2002.
 15. Landers, R., Hubner, U., Schmelzeisen, R. and Mulhaupt, R., "Rapid prototyping of scaffolds derived from thermoreversible hydrogels and tailored for applications in tissue engineering," *Biomaterials*, Vol. 23, No. 23, pp. 4437-4447, 2002.
 16. Vozzi, G., Flaim, C., Ahluwalia, A. and Bhatia, S., "Fabrication of PLGA scaffolds using soft lithography and microsyringe deposition," *Biomaterials*, Vol. 24, No. 14, pp. 2533-2540, 2003.
 17. Vozzi, G., "Microsyringe-based deposition of two-dimensional and three-dimensional polymer scaffolds with a well-defined geometry for application to tissue engineering," *Tissue Eng.*, Vol. 8, No. 6, pp. 1089-1098, 2002.
 18. Landers, R., Pfister, A., Hubner, U., John, H., Schmelzeisen, R. and Mulhaupt, R., "Fabrication of soft tissue engineering scaffolds by means of rapid prototyping techniques," *J. Mater. Sci.*, Vol. 37, No. 15, pp. 3107-3116, 2002.
 19. Rimell, J. T. and Marquis, P. M., "Selective laser sintering of ultra high molecular weight polyethylene for clinical applications," *J. Biomed. Mater. Res.*, Vol. 53, No. 4, pp. 414-420, 2000.
 20. Hutmacher, D. W., Sitterling, M. and Risbud, M. V., "Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems," *Trends in Biotechnology*, Vol. 22, No. 7, pp. 354-362, 2004.
 21. Hollister, S. J., "Porous scaffold design for tissue engineering," *Nature Materials*, Vol. 4, No. 7, pp. 518-524, 2005.
 22. Gomez, C., Shokoufandeh, A. and Sun, W., "Unit-Cell Based Design and Modeling in Tissue Engineering Applications," *Computer-Aided Design & Applications*, Vol. 4, No. 5, pp. 649-659, 2007.
 23. Starly, B., Lau, W., Bradbury, T. and Sun, W., "Internal architecture design and freeform fabrication of tissue replacement structures," *Computer-Aided Design*, Vol. 38, No. 2, pp. 115-124, 2006.
 24. Adachi, T., Osako, Y., Tanaka, M., Hojo, M. and Hollister, S. J., "Framework for optimal design of porous scaffold microstructure by computational simulation of bone generation," *Biomaterials*, Vol. 27, No. 21, pp. 3964-3972, 2006.
 25. Sun, W., Starly, B., Nam, J. and Darling, A., "Bio-CAD modeling and its applications in computer-aided tissue engineering," *Computer-Aided Design*, Vol. 37, No. 11, pp. 1097-1114, 2005.
 26. Wettergreen, M. A., Bucklen, B. S., Starly, B., Yuksel, E., Sun, W. and Liebschner, M. A. K., "Creation of a unit block library of architectures for use in assembled scaffold engineering," *Computer-Aided Design*, Vol. 37, No. 11, pp. 1141-1149, 2005.
 27. Tuan, H. S. and Hutmacher, D. W., "Application of micro CT and computation modeling in bone tissue engineering," *Computer-Aided Design*, Vol. 37, No.

- 11, pp. 1151-1161, 2005.
28. Naing, M. W., Chua, C. K., Leong, K. F. and Wang, Y., "Fabrication of customized scaffolds using computer-aided design and rapid prototyping techniques," *Rapid Prototyping Journal*, Vol. 11, No. 4, pp. 249-259, 2005.
29. Leong, K. F., Chua, C. K., Sudarmadji, N. and Yeong, W. Y., "Engineering functionally graded tissue engineering scaffolds," *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol. 1, No. 2, pp. 140-152, 2008.
30. Sogutlu, S. and Koc, B., "Stochastic Modeling of Tissue Engineering Scaffolds with Varying Porosity Levels," *Computer-Aided Design & Applications*, Vol. 4, No. 5, pp. 661-670, 2007.
31. Cai, S. and Xi, J., "A control approach for pore size distribution in the bone scaffold based on the hexahedral mesh refinement," *Computer-Aided Design*, Vol. 40, No. 10-11, pp. 1040-1050, 2008.
32. Rajagopalan, S. and Robb, R. A., "Schwarz meets Schwann: Design and fabrication of biomorphic and durataxic tissue engineering scaffolds," *Medical Image Analysis*, Vol. 10, No. 5, pp. 693-712, 2006.
33. Melchels, F. P. W., Bertoldi, K., Gabbielli, R., Velders, A. H. and Feijen, J., "Mathematically defined tissue engineering scaffold architectures prepared by stereolithography," *Biomaterials*, Vol. 31, No. 27, pp. 6909-6916, 2010.
34. Yoo, D. J., "Computer-aided Porous Scaffold Design for Tissue Engineering Using Triply Periodic Minimal Surfaces," *Int. J. Precis. Eng. Manuf.*, Vol. 12, No. 1, pp. 61-71, 2011.
35. Yoo, D. J., "Filling Holes in Large Polygon Models Using an Implicit Surface Scheme and the Domain Decomposition Method," *Int. J. Precis. Eng. Manuf.*, Vol. 8, No. 1, pp. 3-10, 2007.
36. Yoo, D. J. and Kwon, H. H., "Shape Reconstruction, Shape Manipulation, and Direct Generation of Input Data from Point Clouds for Rapid Prototyping," *Int. J. Precis. Eng. Manuf.*, Vol. 10, No. 1, pp. 103-113, 2009.
37. Yoo, D. J., "Three-dimensional Morphing of Similar Shapes Using a Template Mesh," *Int. J. Precis. Eng. Manuf.*, Vol. 10, No. 1, pp. 55-66, 2009.
38. Yoo, D. J., "General 3D Offsetting of a Triangular Net Using an Implicit Function and the Distance Fields," *Int. J. Precis. Eng. Manuf.*, Vol. 10, No. 4, pp. 131-142, 2009.
39. Lal, P. and Sun, W., "Computer modeling approach for microsphere-packed bone scaffold," *Computer-Aided Design*, Vol. 36, No. 5, pp. 487-497, 2004.
40. Yoo, D. J., "Three-dimensional Human Body Model Reconstruction and Manufacturing from CT Medical Image Data Using a Heterogeneous Implicit Solid Based Approach," *Int. J. Precis. Eng. Manuf.*, Vol. 12, No. 2, pp. 293-301, 2011.