

과분지 폴리글리세롤(HPG) 강화를 통해 기계적 물성이 향상된 새로운 천연 고분자 기반 자성 하이드로젤의 제조

장은혜^{1†}, 장지수^{2†}, 권세현², 박정현², 정유정¹, 정성욱^{1,2*}

¹부산대학교 응용화학공학과

부산광역시 금정구 부산대학로63번길 2

²부산대학교 화공생명·환경공학부 화공생명공학전공

부산광역시 금정구 부산대학로63번길 2

(2022년 11월 28일 접수; 2022년 12월 18일 수정본 접수; 2023년 1월 16일 채택)

Preparation of Novel Natural Polymer-based Magnetic Hydrogels Reinforced with Hyperbranched Polyglycerol (HPG) Responsible for Enhanced Mechanical Properties

Eun-Hye Jang^{1†}, Jisu Jang^{2†}, Shyun Kwon², Jeon-Hyun Park², Yujeong Jeong¹, and Sungwook Chung^{1,2*}

¹School of Chemical Engineering, Pusan National University

2, Busandaehak-ro, Geumjung-gu, Busan 46241, Republic of Korea

²School of Chemical & Biomolecular Engineering, Pusan National University

2, Busandaehak-ro, Geumjung-gu, Busan 46241, Republic of Korea

(Received for review November 28, 2022; Revision received December 18, 2022; Accepted January 16, 2023)

요 약

천연 고분자 이중 네트워크를 기반으로 하는 하이드로젤은 뛰어난 생체 적합성, 낮은 세포 독성, 높은 함유율을 가져 다양한 의학 분야 재료로서 우수한 성능을 가지며 생체 조직 내 표적 약물 전달 시스템에의 응용에도 많은 주목을 받고 있지만 상대적으로 약한 기계적 물성에 의한 한계를 가진다. 본 연구에서는 천연 고분자 산화 알지네이트(alginate di-aldehyde, ADA)와 젤라틴(gelatin)이 형성하는 이중 네트워크 기반의 하이드로젤을 합성하였으며 하이드로젤 내부의 기능기와 수소 결합을 할 수 있는 다량의 수산기(-OH) 기능을 가지는 과분지 고분자(hyperbranched polyglycerol, HPG)를 0~25%의 범위로 조절하여 첨가하여 최종적으로 기계적 물성이 향상된 천연 고분자 기반 하이드로젤을 합성하였다. 또한, 자철석 나노 입자(Fe₃O₄ nanoparticles (NPs))를 하이드로젤 내부에 *in-situ* 방법으로 합성하여 자성이 부여된 천연 고분자 하이드로젤의 제조 및 특성 분석을 진행하였다. 결과적으로 Fe₃O₄ NPs를 도입한 15% HPG 함량의 하이드로젤은 3.8 emu g⁻¹의 포화자화 값을 가지는 초상자성을 보였고, 변형률 67.4%에서 최대 압축 강도 1.1 MPa으로 높은 기계적 물성을 가졌다. 향상된 기계적 물성을 가지는 천연 고분자 기반의 초상자성 하이드로젤은 약물 전달 시스템 및 생체 재료에 매우 중요한 잠재적 용도가 있을 것으로 사료된다.

주제어 : 하이드로젤, 천연고분자, 과분지 폴리글리세롤(HPG), 기계적 물성, 자성 나노 입자

Abstract : Hydrogels that are made of natural polymer-based double networks have excellent biocompatibility, low cytotoxicity, and high water content, assuring that the material has the properties required for a variety of biomedical applications. However, hydrogels also have limitations due to their relatively weak mechanical properties. In this study, hydrogels based on an alginate di-aldehyde (ADA) and gelatin (Gel) double network that is reinforced with additional hydrogen bonds formed between the hydroxyl (-OH) groups of the hyperbranched polymer (HPG) and the functional groups present inside of the hydrogels were successfully synthesized. The enhanced mechanical properties of these synthesized hydrogels were evaluated by varying the amount of HPG added during the hydrogel synthesis from 0 to 25%. In addition, magnetite nanoparticles (Fe₃O₄ NPs) were synthesized within the hydrogels and the structures and the magnetic properties of the hydrogels were also characterized. The

[†] These authors contributed equally to this work.

* To whom correspondence should be addressed.

E-mail: sungwook.chung@pusan.ac.kr; Tel: +82-51-510-2397; Fax: +82-51-512-8563

doi: 10.7464/ksct.2023.29.1.10 pISSN 1598-9712 eISSN 2288-0690

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

hydrogels that contained 15% HPG and Fe_3O_4 NPs exhibited superparamagnetic behaviors with a saturation magnetization value of 3.8 emu g^{-1} . These particular hydrogels also had strengthened mechanical properties with a maximum compressive stress of 1.1 MPa at a strain of 67.4%. Magnetic hydrogels made with natural polymer-based double networks provide improved mechanical properties and have a significant potential for drug delivery and biomaterial application.

Keywords : Hydrogel, Natural polymer, Hyperbranched Polyglycerol (HPG), Mechanical properties, Magnetic nanoparticles

1. 서 론

하이드로젤이란 물리적 혹은 화학적인 결합으로 3차원 가교 구조를 형성하고 있는 물질로, 물에 용해되지 않으면서 많은 양의 물을 내포할 수 있는 물질을 말한다. 하이드로젤의 높은 흡수율(water content)과 세포외기질(extracellular matrix)과의 유사성으로 인해 높은 생체 적합성을 가진다. 특히, 하이드로젤의 3차원 다공성 구조는 기공의 조절이 용이하고 약물 탑재 및 방출에 장점을 가지므로 약물 전달 분야에서 주목받고 있다 [1,2]. 다양한 하이드로젤의 장점에도 불구하고 낮은 기계적 물성 및 약물 탑재의 어려움 등의 이유로 다양한 분야에 응용이 제한되었다. 이를 보완하기 위해 이중 네트워크를 형성하거나, 가교제를 첨가하거나 단량체를 첨가하는 등의 다양한 시도가 이루어지고 있다. 하이드로젤의 원재료를 천연 고분자(natural polymer)를 사용하거나 합성 고분자(synthetic polymer)를 사용하는지에 따라 분류할 수 있는데, 천연 고분자는 자연에서 추출된 유용 고분자를 말하며 합성 고분자에 비해 생체 내 면역 반응을 일으킬 가능성이 낮고 생체적합성이 우수하지만 기계적 강도가 낮아 개질 및 가공이 어렵다[3].

알지네이트(alginate)는 천연 고분자 종류 중 하나로, 뛰어난 생분해성, 생체적합성, 무독성, 용이한 젤화 특성 등의 고유한 성질로 인해 조직공학용 지지체, 약물 전달 운반체 등 생체재료 및 생의학 분야에서 다양하게 응용되고 있다. 하지만 상대적으로 약한 기계적 물성 때문에 지지체 및 운반체로의 응용에 한계가 있다.

젤라틴(gelatin)은 마찬가지로 천연 고분자 종류 중 하나로, 단독으로 사용하였을 때는 물리적 상호작용만을 통해서 열가역성 하이드로젤을 형성하므로 생리학적 조건에서 불안정하여 기계적 강도 및 형태 등의 물성 조절이 어렵다[4]. 이를 보완하기 위해 주로 화학적 가교결합 같은 다양한 전략이 시도되었다. 하지만 대부분의 가교제인 글루타르알데히드, 다이소시아네이트, 카르보디이미드, 폴리에폭시 화합물 그리고 아실 아지드와 같은 대부분 가교제는 세포 독성을 가지며 생체 내 염증 반응을 일으킬 수 있다[4]. 특히 낮은 기계적 강도 및 취약성은 젤라틴 하이드로젤의 단점이다.

또한, 일반적으로 하이드로젤의 낮은 인장강도 및 기계적 물성은 하중을 견뎌야 하는 부분에서의 여러 분야의 응용을 제한하며, 목표로 하는 지점에서 빠르게 소실되는 단점이 있다. 이러한 단점을 개선하기 위해 나노 복합 하이드로젤, 이중 네트워크 하이드로젤 등의 강한 물성의 하이드로젤을 만들기 위해 여러 가지 선행 연구가 진행되었다. 특히, 기계적 물성의 향상은 하이드로젤의 실용화를 위해서 필수적이다. 응력이 가해진 뒤 빠르게 원래 형태로 복원 가능한 재료 특성은 적당한 압축

력 또는 전단력이 가해지는 환경에서 필수적인 요소이고 특히 하이드로젤의 응용 분야 중 주목받고 있는 생체 주입이 가능한 하이드로젤 기반 생체 소재 연구에서는 일반적으로 높은 압축 강도가 요구되기 때문에 압축 강도가 기계적 물성을 대표하는 중요한 지표로 볼 수 있다. 기계적으로 강하고 질긴 하이드로젤은 일반적으로 가교점의 향상을 통해 이루어지는데, 두 종류의 고분자 단량체를 사용하여 형성한 이중 네트워크 결합은 단일 네트워크 결합에 비해 적용된 외력을 고르게 분산시켜 기계적 성능 향상에 기여하지만, 여전히 부족한 기계적 특성을 가진다[5]. 이러한 가교점의 증가를 위해 사용되는 고분자 물질 중 하나인 과분지 폴리글리세롤(hyperbranched polyglycerol, HPG)의 경우 상대적으로 많은 수산기(-OH) 말단 그룹으로 인해 하이드로젤 내부의 아민기, 카르복실기 등과 수소 결합을 하여 하이드로젤을 강화한다. 또한 하이드록실 기능이 약한 수소결합으로 가역적인 반응을 하므로 인간 피부 변형을 감시할 수 있는 유망한 재료이다. 또한 높은 용해도, 큰 자유 부피와 같은 고유한 특성으로 인해 코팅, 생의학 치료와 같은 분야에 적용되어 사용되고 있다[1]. 기존의 연구에서 폴리아크릴산(polyacrylic acid, PAA) 단량체를 이용하고 HPG를 첨가하여 하이드로젤의 기계적 물성을 증가시키거나[1], PAA와 결합하여 향상된 기계적 특성을 가지는 하이드로젤을 합성[6], 알지네이트-과분지 고분자 결합 하이드로젤을 합성하여 기계적 물성을 향상하는[7] 시도는 진행되었으나, 알지네이트와 젤라틴을 이용한 이중 가교결합 하이드로젤에 HPG를 도입하여 기계적 물성을 증진하는 연구는 되어 있지 않았다.

자성 나노 입자의 경우 다양한 자극 감응(pH, 온도변화, 전기적 반응, 외부 자기장 등)에 반응하는 하이드로젤 중에서도 자기장에 의해 반응하기 위해 도입되어 연구되는 물질로, 합성된 자성 하이드로젤 나노복합체는 약물 전달 시스템, 염료 분해 등의 응용 분야에 적합하므로 현재까지 다양한 관심을 받으며 연구되고 있다. 특히 자철석 나노 입자(Fe_3O_4 nanoparticles (NPs))의 경우 뛰어난 생체 적합성, 낮은 세포 독성, 초상자성(superparamagnetic) 특징 등으로 인해 생의학 및 약학 분야에서 많은 주목을 받고 있다[8-10]. 약물 전달에 사용하는 자성 나노 입자의 경우 목표하는 조직에 모일 수 있을 정도의 자화를 가져야 하며, 자기장이 제거된 후에는 자성이 사라져 인체 외부로 배출할 수 있도록 초상자성을 가져야 한다. 이때 *in-situ* 방법의 경우 합성된 Fe_3O_4 NPs를 단순히 섞어주는 방법에 비해 입자의 분산이 용이하고 내부 고정이 쉽다는 장점이 있다[3].

본 연구에서는 알지네이트와 젤라틴의 이중 네트워크 결합 기반의 하이드로젤에 추가적으로 다량의 수소 결합을 할 수 있는 가교점을 가지고 있는 HPG를 다양한 농도로 첨가함으로써 최종 하이드로젤의 기계적 물성을 향상시키고자 하였고, 초상

자성을 가지는 Fe₃O₄ NPs를 *in-situ* 합성을 진행하여 도입하였다. 최종적으로 제조된 하이드로젤의 기계적 물성의 향상 정도를 측정하기 위해 압축강도, 자기 성능, 열안정성 등의 특성을 조사하였다.

2. 실험방법

2.1. 시료

본 연구에서는 산화된 알지네이트(alginate di-aldehyde, ADA) 합성을 위한 알긴산나트륨(sodium alginate, SA, alginic acid sodium salt from brown algae, medium viscosity, Sigma-Aldrich), 과요오드산나트륨(sodium metaperiodate, NaIO₄, Sigma-Aldrich)를 사용하였고, 알데하이드기 유지를 위한 sodium tetraborate decahydrate (borax, Na₂[B₄O₅(OH)₄]·8H₂O, Sigma-Aldrich), 가교를 위한 젤라틴(gelatin, Gel, Bloom 300, Type A, Sigma-Aldrich)를 사용하였다.

Fe₃O₄ NPs 도입을 위해서는 암모니아수(ammonium hydroxide, 28~30%, SAMCHUN), ferrous chloride tetrahydrate (FeCl₂·4H₂O, 99%, DAEJUNG), ferric chloride hexahydrate (FeCl₃·6H₂O, 98%, DAEJUNG)를 구매하여 사용하였다.

기계적 물성 강화를 위해 첨가할 과분지 폴리글리세롤(hyperbranched polyglycerol, HPG) 합성을 위해서 트리메틸롤프로판(tetraethylolpropane, TMP), 칼륨 메톡사이드(potassium methoxide, CH₃OK, 25% in methanol), 글리시드(glycidol, 96%), 디글라임(diethylene glycol dimethyl ether, diglyme)은 모두 Sigma-Aldrich에서 구입하여 사용하였고, 메탄올(methanol, 96%, DAEJUNG), 아세톤(acetone, ≥ 97%, SAMCHUN)을 사용하였다.

2.2. HPG 합성

HPG는 개환 음이온 다중분지 중합(ring-opening anionic

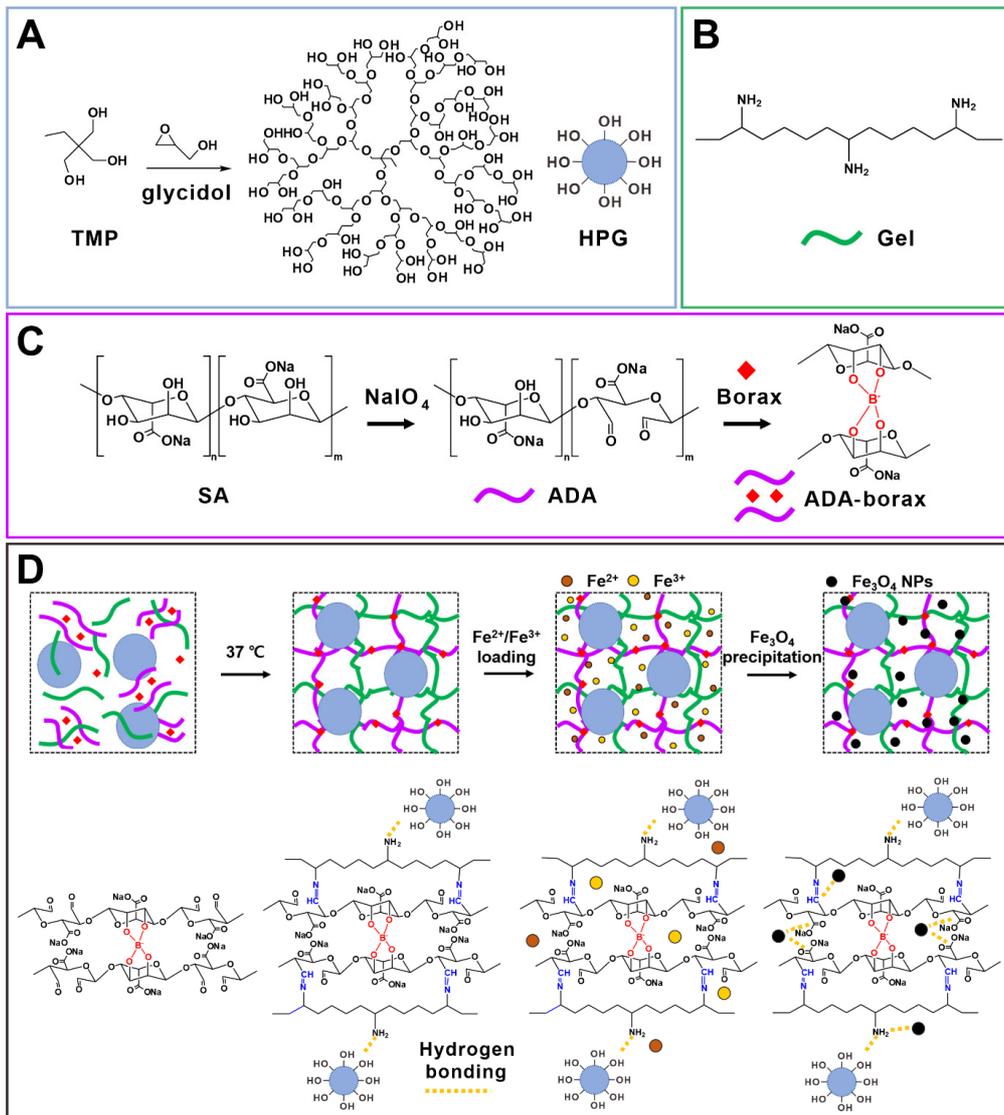


Figure 1. Scheme of preparing novel natural polymer-based magnetic hydrogels reinforced with hyperbranched polyglycerol (HPG). (A) Preparation of HPG. (B) Gelatin (Gel). (C) ADA-borax complex. (D) Organization of natural polymer-based hydrogels reinforced with HPG followed by *in-situ* formation of Fe₃O₄ NPs.

multibranching polymerization, ROMBP) 방식을 이용하여 합성하였다(Figure 1A 참조)[11]. 우선 둥근 삼구 플라스크에 TMP 5 mmol을 넣은 뒤 수분을 제거하고, 질소 하에서 칼륨 메톡사이드를 넣어 30 min 동안 반응시켜 10% 탈수소화한다. 다음으로 용매인 디글라임을 넣고 글리시드를 천천히 주입하여 95 °C에서 24 h 이상 반응시키고 주입이 끝난 뒤 추가로 혼합물을 5 h 교반시킨다. 합성된 고분자는 메탄올과 아세톤으로 3번 이상 침전시켜 분리한 뒤 80 °C, 진공에서 12 h 동안 건조한다.

2.3. ADA 합성

먼저 에탄올 100 mL에 SA 20 g을 넣은 뒤, NaIO₄ 10.8 g과 증류수 100 mL를 혼합하여 6 h 동안 암조건에서 교반한다(Figure 1C). 교반이 끝난 후 용액을 멤브레인 튜빙(MWCO 3.5 kD)에 넣어서 3일 동안 여과시켜 미반응한 SA 및 NaIO₄를 제거한 뒤, 여과된 용액을 동결건조시켜 저온에서 보관하였다[12].

2.4. ADA/Gel/HPG 하이드로젤 합성

비교적 낮은 점도와 겔화 시간에 의해 원하는 모양으로의 조절이 가능하고 기포 형성에 의한 물성 하락의 영향이 적어 최종 하이드로젤의 물성이 가장 뛰어났던 조건을 기준으로 최적화하였으며, 그 결과인 ADA:Gel이 40:60인 비율로 고정하고 총단량체 양 12 w/v%, 0.025 M borax 용액을 기준으로 실험을 진행하였다. 앞서 합성된 ADA 0.0960 g을 borax 0.025 M 용액 1 mL에 용해하고, Gel 0.1440 g으로 고정하고 앞서 합성한 분자량 1000 g mol⁻¹인 HPG 함량을 총 단량체 양에 대해 0~25% 범위로 조절하여 증류수 1 mL에 함께 섞어 혼합 용액을 만들었다. 각각의 두 용액을 혼합한 뒤 원통 모양의 주형에 주사기로 주입하고 37 °C에서 40 min 동안 경화했다.

2.5. 하이드로젤에의 Fe₃O₄ NPs 도입(ADA/Gel/HPG/Fe₃O₄ NPs)

Fe₃O₄ NPs은 기존에 알려진 *in-situ* 방법을 이용하여 합성하였다[3]. ADA/Gel/HPG 하이드로젤 2 g을 0.1 M FeCl₂·4H₂O 용액 50 mL와 0.1 M FeCl₃·6H₂O 용액 100 mL의 혼합 용액에 넣고 12 h 동안 교반한 후, 증류수로 세척하고 암모니아수 60 mL와 증류수 120 mL의 혼합 용액에 넣고 다시 12 h 동안 교반한다. 반응이 끝난 후 증류수로 세척한다.

2.6. 특성 분석

합성된 ADA와 HPG의 화학적 구조는 핵자기공명분광기(proton nuclear magnetic resonance (¹H-NMR 400 MHz, ¹³C-NMR 100 MHz, a Varian INOVA 400 NMR spectrometer) 분광법을 통해 분석하였고, HPG의 분자량은 참고문헌에서 알려진 ¹³C-NMR 분석을 이용한 방법을 이용하여 약 1109 g mol⁻¹로 계산되었다(Figure 2)[13]. 하이드로젤에서 나타나는 shift 염기 피크를 확인하기 위해 적외선 분광기(fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR, Spectrum GX, Perkin Elmer Inc., USA)를 사용하여 파장 범위 4000~600 cm⁻¹에서 4 cm⁻¹의 해상도로 ATR 방법을 통해 분석하여 하이드로젤 합성이 잘 되었는지를 확인하였다. 각 단계에서 합성된 하이드로젤(ADA/Gel, ADA/Gel/HPG, ADA/Gel/HPG/Fe₃O₄ NPs)의 주사전자현미경(scanning electron microscopes, SEM, VEGA II LMU, TESCAN)을 통해 하이드로젤의 미세다공구조를 확인하였다.

Fe₃O₄ NPs가 합성되었는지 x선 회절분석기(x-ray diffractometer, XRD, X'Pert-MPD, Philips Inc., USA)를 통해 Fe₃O₄ NPs의 결정 구조를 분석하고 잘 분산되었음은 투과전자현미경(transmission electron microscopy, TEM, H-7600, Hitachi High-tech, Germany)을 통해 확인하였다. 또한 Fe₃O₄ NPs의 자성 특성을 확인하기 위해 진동형 시료자력계(vibrating-sample

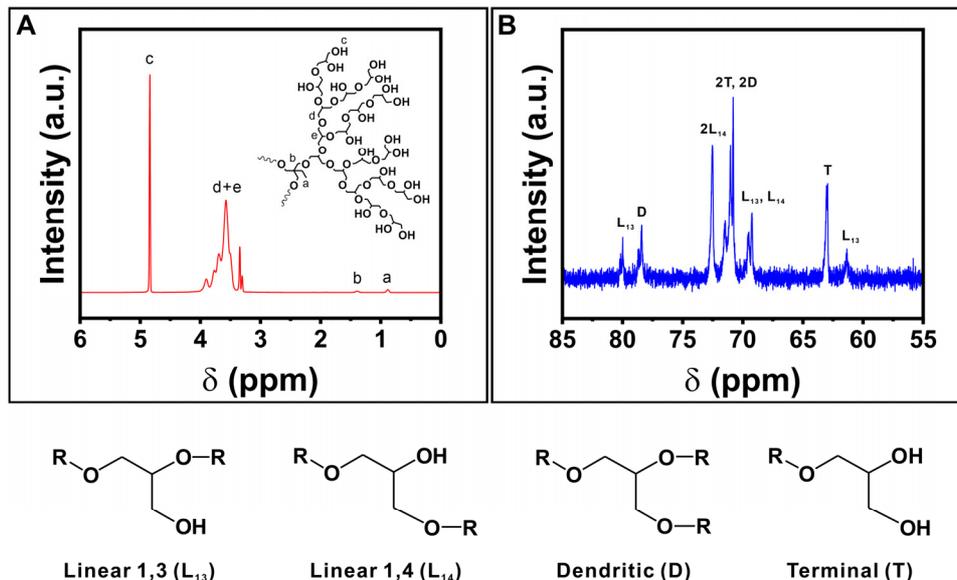


Figure 2. (A) ¹H-NMR and (B) ¹³C-NMR spectra of the synthesized HPG showing the assignments of characteristic functional groups of HPG.

magnetometry, VSM, Model 7404, Lake Shore, USA)을 사용하였으며 -8,000에서 8,000 Oe까지의 자기장과 온도 300 K 조건에서 측정하였으며, Fe₃O₄ NPs를 하이드로젤에 도입하여 구조적 안정성으로 인해 열적 안정성이 증가한 것을 열중량분석기(thermogravimetric analyzer, TGA, Discovery TGA 55, Waters™ & TA Instruments, USA)를 통해 질소 가스 하에서 실온에서 600 °C까지 가열속도 10 °C min⁻¹으로 확인하였다.

마지막으로 HPG의 농도에 의해 하이드로젤의 물성을 확인하기 위해 만능시험기(universal testing machine, UTM, Zwickline Z5.0 TN, Zwick Roell, Germany)을 이용하여 지름 12 mm, 높이 10 mm 규격으로 제조한 원통형 하이드로젤 시편의 최대 압축 강도(maximum compressive strength)를 측정하여 HPG의 농도에 따른 기계적 물성에의 영향을 확인하였다. 시험은 5 kN 로드셀을 사용하여 15 mm min⁻¹의 속도로 눌러 시료가 변형될 때까지의 응력-변형 곡선을 통해 분석하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 단량체 총량 및 비율 최적화

실험에서는 borax 농도와 ADA, Gel 비율 조절로 최적의 물성을 가지는 하이드로젤을 합성하고자 하였다. Borax 농도를 고정하고 총 단량체(monomer)의 양을 최적화하고, 그다음 ADA와 Gel의 비율을 60:40부터 40:60까지 조절하면서 최적 비율을 찾았다. 마지막으로 borax 농도를 0, 0.005, 0.025, 0.05 M로 늘려가면서 최적의 농도를 구하였다.

최적화는 겔화 시간, 점도, 그리고 물성 총 세 가지 사항을 고려하여 진행하였다. 겔화 시간이 너무 빠르면 ADA와 Gel을 혼합한 뒤 주형에 주입하기 전에 겔화가 진행되어 기계적 물성 측정에 필요한 시편의 모양 제어가 쉽지 않고, 너무 느리면 전반적인 합성 시간이 길어지게 된다. 물성은 만들어진 모양의 하이드로젤의 무른 정도로 파악하였으며, 점도는 주사기에 주입할 수 있는 수준 및 젤 내부의 기포 여부로 파악하였다. 이때 하이드로젤의 점도가 너무 높으면 주사기에서 옮기는 과정에서 다량의 기포가 발생하여 최종 하이드로젤의 물성을 저하였다. 이러한 고려 요소들은 기본적으로 하이드로젤의 가교 정도에 영향을 받는다.

일반적으로 하이드로젤의 가교는 ADA의 알데하이드기와 Gel의 아민기와의 반응을 통해 결합이 형성되어 이루어지므로, 따라서 두 물질의 기능이 가교 정도에 영향을 끼친다고 할 수 있다. 이때 Borax 농도와 ADA의 산화 정도에 따라 반응에 참여할 수 있는 알데하이드기의 수가 달라지므로, 기존의 다른 연구에서의 조건과 별개로 조성 최적화를 할 필요가 있다. 본 연구에서 합성한 ADA의 산화 정도, 알데하이드기 함량, 그리고 물 질량은 참고문헌 값과 동일할 것으로 예상하며, 그 값은 각각 $45.3 \pm 0.4\%$, $40.3 \pm 3.1\%$, $19477 \pm 3665 \text{ g mol}^{-1}$ 이다[12]. 기존의 연구 결과에 의하면 일정 비율까지는 더 많은 양의 ADA를 함유하는 하이드로젤이 더 낮은 ADA 함량을 갖는 것에 비해 더 높은 기계적 특성을 나타내었다. 이러한 낮은 ADA 함량에서의 기계적 특성의 손실은 반응성 알데하이드 그룹의

부족으로 젤라틴의 상당수가 가교 되지 않은 채로 남아 있어 낮은 가교도를 가지는 것에서 기인한다. ADA의 산화 정도 및 알데하이드기의 함량을 고려하지 않았을 때, 일반적으로는 1:1의 비율일 때 대부분이 가교 되어 상대적으로 높은 기계적 특성을 가진다고 설명할 수 있는데[14], ADA가 초과하는 비율에서는 더 많은 ADA에서 가교 되지 않은 채로 남아 있는 알데하이드기가 존재하므로 더 강한 기계적 특성을 나타내지 않는다. 반대로 Gel의 양이 더 많을 때는 ADA와 Gel 사이 가능한 가교 결합의 최대 수준까지는 가교도가 증가하지만 그 이상에서는 더 이상 Gel이 가교 결합을 할 수 있는 알데하이드기가 없어지면서 가교되지 않은 상태로 남아있게 된다[15]. 선행 연구의 결과에서는 가교도는 Gel보다 ADA의 함량에 영향을 더 크게 받았는데, ADA와 Gel이 15:20 비율일 때 가장 높은 기계적 물성(0.295 MPa)을 가졌지만 가교도는 ADA 함량이 높은 20:15 비율일 때 제일 높았다[12]. 이것은 앞서 말한 초과한 알데하이드기의 존재 이외에도, 너무 높은 가교도는 하이드로젤이 잘 부서지도록 유도하고 더 낮은 압축 하중을 견디지 못하게 하기 때문이다.

최적화 과정에서 단량체의 총 부피질량은 5~12.5 w/v%로 조절하였으며, 이 값이 증가할수록 하이드로젤의 물성은 높아졌지만 동시에 겔화 시간이 감소하여 모양의 제어가 어려웠다. 또한 ADA와 Gel 둘 다 비율이 높아질수록 점도도 증가하였으며 더 빠른 겔화 시간을 보였는데, ADA 함량이 높은 조건에서 같은 함량의 Gel에 비해서 더 높은 점도와 짧은 겔화 시간을 나타냈다. 이러한 실험의 결과를 통해 주사할 수 있는 정도의 점도와 충분한 기계적 물성을 가지는 조건을 총 단량체 질량 12 w/v%, ADA:Gel 비율 40:60으로 최적화할 수 있었다.

Borax 농도가 높으면 반응할 수 있는 알데하이드기가 증가하므로 가교도와 겔화 시간은 줄어든다[12]. Borax의 농도가 너무 높은 경우는 점도가 지나치게 증가하는 경향을 보였고, 아예 없을 때는 ADA의 용해도가 감소하였으며 최종 하이드로젤의 물성이 좋지 않았다. Borax 농도 조절 실험을 통해 0.025 M로 최적 농도를 결정하였다.

결론적으로 최종적으로 ADA:Gel 이 40:60인 비율로 고정하고 총 단량체 양 12 w/v%, 0.025 M borax 용액을 기준으로 실험을 진행하였다.

3.2. 화학 구조 특성

앞선 실험 방법의 전체적인 개요는 Figure 1에서 확인할 수 있는데, 고분자 가교결합을 형성하는 ADA와 Gel의 결합 메커니즘을 기반으로 이루어진다. 기계적 물성 증가를 위해 첨가하는 HPG(Figure 2 참조)는 하이드로젤 내부에서 잔여 알데하이드기와 수소결합을 이루며, Fe₃O₄ NPs 또한 ADA와 Gel의 잔여 알데하이드기, 아민기, 카르복실기, 아미드기와 수소 결합을 통해 하이드로젤 내부 매트릭스에서 분산되어 합성된다.

Figure 3A의 ¹H-NMR 그래프를 통해 Alg로부터 합성한 ADA 구조 분석 결과를 확인할 수 있었고 여기서 ADA에서 하나의 알데하이드기와 인접한 하이드록실기와 반응할 때 나타나는 가역적 반응의 형태인 고리형 헤미아세탈(hemiacetal) 구

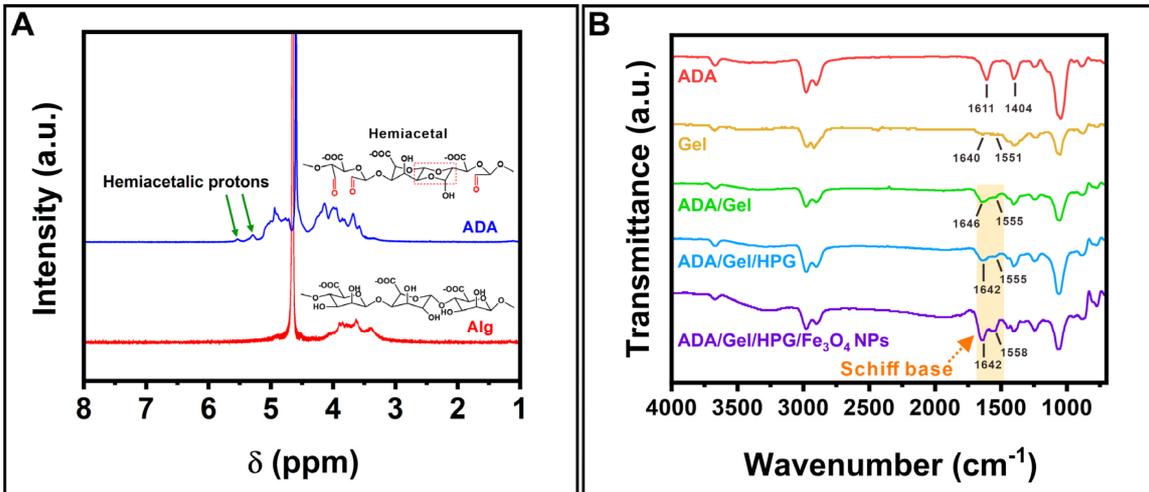


Figure 3. (A) ¹H NMR spectrum of Alg and ADA with the assignments of characteristic hemiacetallic protons of oxidized structure of ADA. (B) FT-IR spectra of the synthesized hydrogels with the assignments of characteristic IR bands corresponding to the amide bonds of Schiff base formed between the aldehyde groups of ADA and amine groups of Gel.

조에서 알데하이드와 하이드록실기 기능기에 상응하는 2개의 봉우리(5.3, 5.5 ppm)를 확인할 수 있다[16]. Borax는 알지네이트의 하이드록실 기능기와 복합체를 형성하여 이러한 헤미아세탈 형태를 감소시키고, Gel과 반응하여 하이드로젤 형성에 참여할 수 있는 알데하이드 기능기를 증가시킨다[12].

Figure 3B에서는 ADA와 Gel과 HPG 함량에 따른 혼합 용액을 반응시켜 만들어진 하이드로젤에서 ADA의 C=O 기능기와 Gel의 아민 기능기의 반응으로 나타나는 Schiff 염기의 C=N 기능기의 봉우리가 공통적으로 나타났고 이를 통해 하이드로젤이 잘 합성된 것을 알 수 있었다.

3.3. 하이드로젤의 미세다공구조 확인

하이드로젤은 3차원 구조를 가지는 물질로, 가교결합을 통해 미세다공구조를 형성한다[3]. 실험에서 ADA와 Gel의 반응으로 형성된 하이드로젤에 대하여 HPG 도입, Fe₃O₄ NPs의 도입 전과 후를 SEM에 의해 관측하였고 입자의 도입이 크게 영향을 끼치지 않는 3차원의 미세다공구조를 확인하였다(Figure 4D-F). 모든 경우의 하이드로젤에서 상 분리 관측이 되지 않았으므로 완전한 네트워크 구조를 형성하였다고 할 수 있으며 결합한 미세다공성 구조를 통해 기공 사이 평균 거리를 통해 확산 거리가 제어되므로 더 빠른 확산 속도를 가질 수 있고, 젤의 팽윤 특성에 영향을 끼친다[17]. 이러한 3차원 다공성 구조는 하이드로젤이 팽창하도록 하고, 물의 확산이 가능하게 하며, 로딩된 약물의 포획 속도를 향상한다[18].

3.4. 하이드로젤 내 Fe₃O₄ NPs의 생성 확인과 열적 특성 분석

실험 부분에서 언급했듯이 ADA/Gel/HPG/Fe₃O₄ NPs 하이드로젤은 문헌에 따라 철 이온이 하이드로젤 네트워크로 침투되고 염기 조건에서 공침 반응에 의해 Fe₃O₄ NPs가 생성되었으며[3], Figure 4H를 보면 작고 균일한 Fe₃O₄ NPs가 잘 분산되었

음을 알 수 있다. 이 때 TEM 이미지로부터 측정된 입자의 크기는 평균 10.7 ± 3.5 nm이다.

Fe₃O₄ NPs를 도입한 하이드로젤의 XRD 분석 결과에서 (220), (311), (400), (422), (511), (440)에 상응하는 2θ = 30.5°, 35.6°, 42.9°, 52.9°, 57.1°, 62.8°에서 봉우리를 나타내었으며 이를 통해 Fe₃O₄ NPs가 하이드로젤 매트릭스 내부에 잘 통합되어 합성되었음을 의미한다(Figure 4G)[19]. 또한 2θ = 20.0° 부근에서 강하고 넓은 봉우리를 가지며 결정 봉우리들이 상대적으로 약한 세기를 가지는 것으로 보이는데, 이것은 상대적으로 매우 작은 나노 입자의 크기[20,21]와 주변의 비자성 및 무정형 고분자체인 하이드로젤로 둘러싸여 있는 환경의 영향을 받았기 때문으로 추정된다[22].

ADA/Gel/HPG와 ADA/Gel/HPG/Fe₃O₄ NPs 하이드로젤에서의 열적 특성으로 열적 안정성의 변화를 TGA를 통해 분석하였으며, 이때 비교한 두 하이드로젤에는 공통으로 15% HPG 함량 기준을 적용하였다. Figure 5A를 보면 ADA/Gel/HPG 하이드로젤의 경우 기존의 논문[12]에서 언급했듯이 총 3단계의 분해 과정을 거치는 것을 확인하였는데, 170 °C까지의 초기 중량 손실 단계에서는 흡착된 물과 유기용매 등의 증발에 의해 ADA/Gel/HPG와 ADA/Gel/HPG/Fe₃O₄ NPs 하이드로젤에서 각각 7.17, 12.41% 중량 손실이 관측되었고, 이어서 170~270 °C 범위에서의 ADA 사슬 분해 단계[23]와 CO, CO₂ 등의 분해 단계에서는 각각 15.93, 20.98%의 중량 손실, 270~340 °C 범위에서의 Gel 사슬 분해 단계에서는 각각 38.02, 40.66% 중량 손실이 관측되었다. HPG의 경우도 약 400 °C 부근에서 분해가 되므로[24] 3번째 단계에 함께 해당할 것으로 보인다. ADA/Gel/HPG/Fe₃O₄ NPs 하이드로젤은 더 낮은 온도에서 유사한 분해 과정을 보였다. 이에 관한 온도 변화에 대한 미분값을 나타내는 범위 온도에 대하여 Table 1에 나타냈다[25]. 결과적으로 Fe₃O₄ NPs가 있을 때 더 낮은 열 안정성을 가지며, 이는 자성 나노 입자의 감소된 고분자 사슬 상호작용의 영향과 Fe₃O₄ NPs의 촉매 특

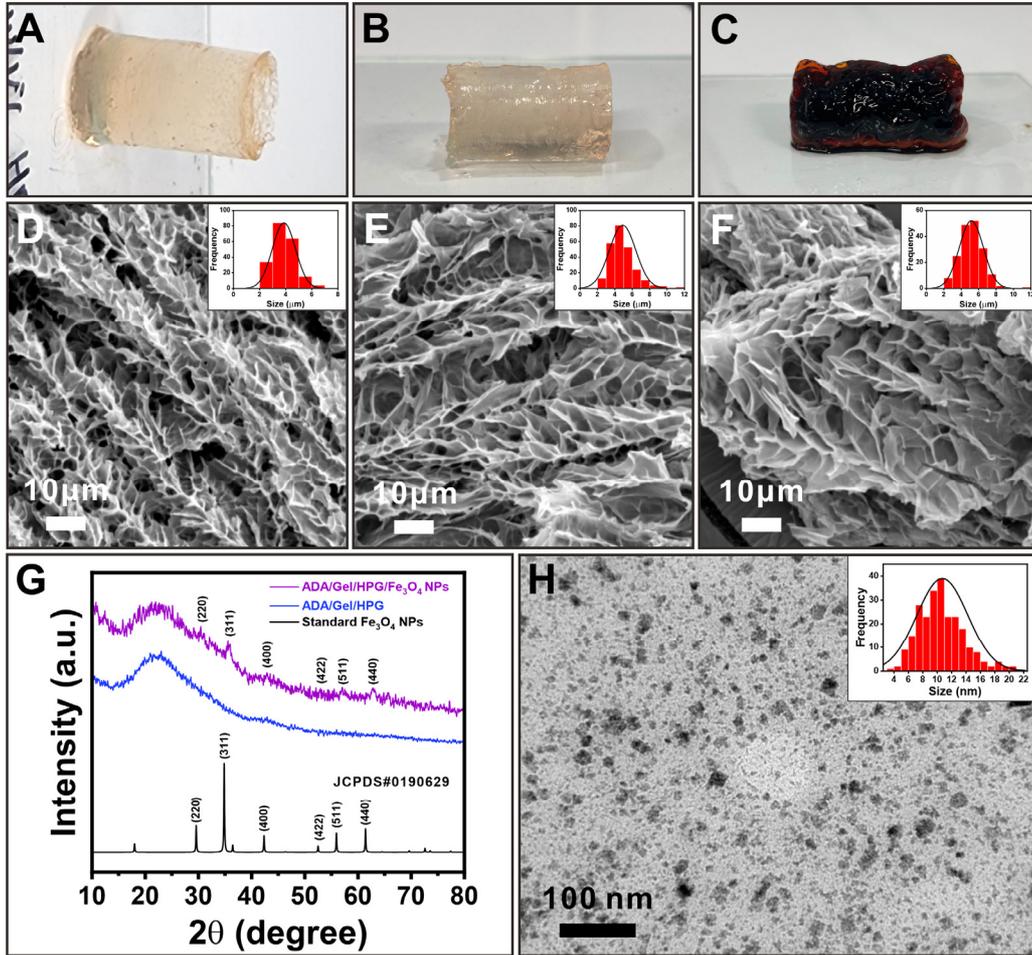


Figure 4. Optical micrographs of cylindrical hydrogels: (A) ADA/Gel, (B) ADA/Gel/HPG, and (C) ADA/Gel/HPG/Fe₃O₄ NPs. Cross-sectional scanning electron microscopy (SEM) images of porous hydrogels: (D) ADA/Gel with an average 3.9 μm size of micropores. (E) ADA/Gel/HPG with an average 4.9 μm size of micropores. (F) ADA/Gel/HPG/Fe₃O₄ NPs with an average 5.2 μm size of micropores. Inset plots show histograms of measured pore size. (G) XRD patterns of the hydrogels showing the characteristic peaks of Fe₃O₄ NPs overlaid by peak broadening due to the sub-10 nm size of Fe₃O₄ NPs and the surrounding matrix of hydrogels. (H) Cross-sectional transmission electron microscopy (TEM) image of an average 10.7 nm diameter Fe₃O₄ NPs embedded within the hydrogels. Inset plot shows a histogram of measured Fe₃O₄ NP diameter.

Table 1. Analysis of TGA measurements of ADA/Gel/HPG-15% and ADA/Gel/HPG-15%/Fe₃O₄ NPs hydrogels

Sample	T _{10%} (°C) ^a	T _{d1} (°C) ^b	T _{p1} (°C) ^c	T _{p2} (°C) ^d	Yield (%) ^e
ADA/Gel/HPG-15%	214.8	158.6	214.2	318.6	30.12
ADA/Gel/HPG-15%/Fe ₃ O ₄ NPs	123.7	138.6	191.8	303.7	36.37

^aTemperature of 10% mass loss.
^bOnset decomposition temperature.
^cThe first derivative peak temperature.
^dThe second derivative peak temperature.
^eAt 593°C.

성 때문에 추정된다[22,25-27]. 앞선 고분자 사슬 상호작용의 감소는 Fe₃O₄ NPs가 고분자 사슬을 균일하게 둘러싸서 윤활제 역할을 할 수 있으며, 이에 따라 고분자 사슬의 이동성이 증가하여 열 안정성을 감소시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있다 [25,26]. 또한 Fe₃O₄ NPs가 네트워크 내부의 여러 부분에서 편

향 정도가 불균일하게 분포되어 결과적으로 부하의 불균일성을 초래한다. 최종적으로 남은 중량은 각각 30.12%, 36.37%로 이 두 값을 통해 Fe₃O₄ NPs가 하이드로젤에 6.25 wt% 포함된 것으로 계산되었다.

3.5. 자기 특성 분석

Figure 5B에서 VSM 장비를 이용하여 자기 특성 분석을 통해 자화-자기장 곡선(M-H hysteresis loop, M-H 곡선)을 얻을 수 있었는데, 곡선에서 히스테리시스 루프가 관측되지 않았고 초기 기울기가 매우 가파른 곡선이 나타났다. 포화자화(saturation magnetization, M_s), 잔류자화(remanent magnetization, M_r), 그리고 히스테리시스 루프가 얼마나 직각인지를 측정하기 위한 값인 squareness ratio (M_r/M_s)에 대해서, 각각의 값이 3.8 emu g^{-1} , 0.20 emu g^{-1} 를 가지고 M_r/M_s 는 0.053의 값을 가지는데, 이 비율이 0에 가까울수록 초상자성에 가까운 성질을 띤다고 할 수 있다. 초상자성을 가지는 경우는 일반적으로 자성 입자가 단일 영역 입자로 간주할 만큼 충분히 작다는 것을 암시하며, 이러한 단일 도메인은 적용된 필드 방향으로 큰 단일 자기 모멘트로 배향된다. 이러한 입자의 단일 영역 특성으로 인해 외부 인가 자기장을 제거한 후 잔류자화를 거의 나타내지 않는다[28]. 따라서 하이드로젤의 초상자성은 ADA/Gel/HPG 하이드로젤에 도입되어 하이드로젤 내부 매트릭스에 형성된 Fe_3O_4 NPs의 존재에 기인한다고 볼 수 있다. 특히, Fe_3O_4 NPs의 경우 평균 나노입자의 크기가 20 nm 미만인 경우 초상자성을 띄게 되는데[29], 실험 결과 TEM으로 관측된 나노입자의 평균 크기가 10.7 nm 이므로, 이러한 결과와 일치하는 경향을 나타낸다. 하이드로젤 Fe_3O_4 NPs 복합체의 전형적인 포화자화(M_s) 및 보자력(coercive field, H_c)은 각각 4 emu g^{-1} 및 14.8 Oe으로 초상자성 소재의 전형적인 특성을 나타낸다[22]. 이러한 저 포화자화 값은 Fe_3O_4 NPs를 덮고 있는 하이드로젤 매트릭스의 반자성 기여 때문으로 추정된다. 이는 앞선 XRD 결과 경향성과도 일치한다.

자화-자기장 그래프를 통해 최대 도달할 수 있는 자화의 세기인 포화자화를 알 수 있었는데, ADA/Gel/HPG/ Fe_3O_4 NPs 하이드로젤의 포화자화가 약 3.8 emu g^{-1} 이었다. 이 값은 자기 부하가 높을수록 높아지는 값이며, 포함된 자기 입자의 농도에 따라 영향을 받기도 한다. 기존의 선행연구 중에서 10 wt% Fe_3O_4 NPs를 포함한 xanthan gum 기반의 하이드로젤에서 2.6 emu g^{-1} 값을 가진다고 보고되었으며[18], PAA가 접목된 Fe_3O_4 NPs를 15 wt% 함유한 아크릴산 기반의 하이드로젤에서는 5.44

emu g^{-1} 의 포화자화 값을 가졌다[25]. 이와 비교해서 총 6.25 wt% 함량일 때 3.8 emu g^{-1} 값에 도달하는 본 논문의 연구 결과와 비교했을 때 NP 함량은 더 낮음에도 불구하고 더 높은 자기포화 값을 가진다. 또한 이 값은 자기 하이드로젤 총질량에 대한 유기 물질의 존재로 인해 유사한 크기의 Fe_3O_4 NPs의 단독의 값(입자 평균 크기 14.2 nm, 포화자화 37 emu g^{-1} [30], 입자 평균 크기 10 nm, 포화자화 56.42 emu g^{-1} [31])에 비해 현저히 낮지만, 이 포화자화 값은 자기공명영상촬영법(magnetic resonance imaging, MRI), 자기온열요법(magnetic hyperthermia, MH)와 같은 자기장 보조 의료 기술에서 자기 효과 성능을 나타내기에는 충분히 높다[18,25,32].

또한 Figure 5B의 그래프에서 포화 후 자화를 0으로 줄이는데 필요한 자력 필드인 보자력을 의미하는 H_c 와 잔류자화 M_r 값이 각각 14.85 Oe 및 0.20 emu g^{-1} 으로 작은 값을 가지는데, 이 값이 작을수록 자화 및 탈자가 쉽다는 것을 뜻한다. 약물 전달 등의 응용 분야에서 사용하기 위해서는 입자가 자기장에 의해 표적 부위로 이동 후, 자기장에서 벗어났을 때 입자 덩어리로 뭉치는 것을 방지하기 위해 잔류자기를 유지하지 않고 순환 상태를 유지하기 위해서는 초상자성을 가져야 한다[33, 34]. 따라서 자성 나노 입자를 도입한 하이드로젤이 적은 함량의 자성 입자로도 충분히 높은 포화자화 값을 가질 뿐만 아니라 쉽게 자기 분리를 할 수 있는 성질을 가져 추후 응용하고자 하는 생체 및 의료 관련 약물 전달 체계에 적합할 것으로 보인다.

3.6. HPG 함량에 따른 기계적 물성

HPG의 함량에 따른 물성에의 영향을 살펴보기 위해서 합성한 ADA/Gel/HPG 하이드로젤의 기계적 물성은 만능시험기를 통해 압축 강도를 측정하였고 이를 통해 얻은 결과는 Figure 6의 응력-변형 곡선에 나타내었다. Figure 6A의 응력-변형 곡선을 보면 15%의 HPG를 함유한 샘플에서 가장 높은 최대 압축 강도를 가지는 것을 확인할 수 있는데, 0%에 비해 15%의 경우 최대 압축 강도가 약 37.5% 증가했다. 최대 압축 강도는 25% < 5% < 0% < 10% < 20% < 15% HPG 함량 순서로 높은 값을 가지며, 특히 15, 20% 함량에서 가장 높은 값을 보여주고 25%

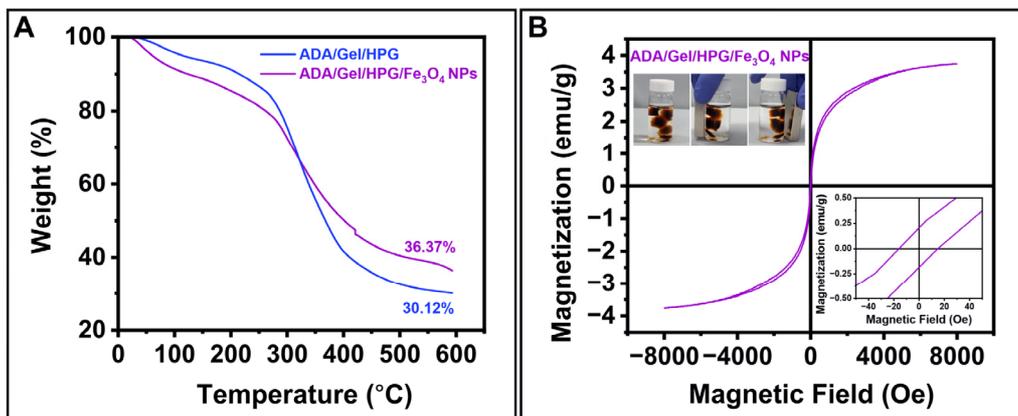


Figure 5. (A) TGA graphs of ADA/Gel/HPG and ADA/Gel/HPG/ Fe_3O_4 NPs hydrogels showing the thermal stability. (B) Field-dependent magnetization (M-H) curve of ADA/Gel/HPG/ Fe_3O_4 NPs hydrogel. Inset image shows remnant magnetization (M_r) and coercive field (H_c) values of ADA/Gel/HPG/ Fe_3O_4 NPs hydrogels.

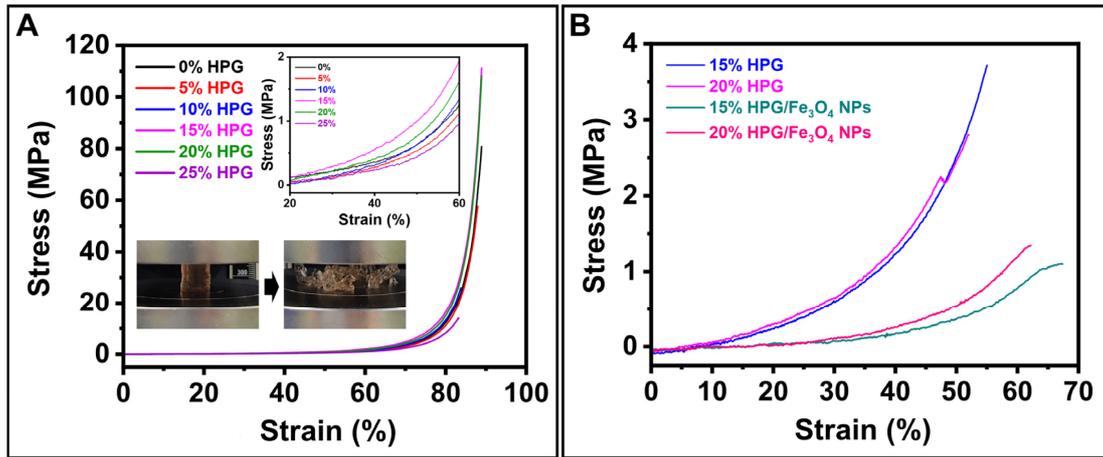


Figure 6. (A) Strain and stress curves of the hydrogels as a function of HPG content (0 ~ 25%). (B) Strain and stress curves of the swollen hydrogels of 15 and 20% HPG content with and without embedded Fe₃O₄ NPs within the hydrogels.

함량에서는 오히려 가장 낮은 값을 보여준다. 15%보다 낮은 HPG 함량에서는 오히려 최대 압축 강도가 감소하는 경향이 나타나는데, 이것은 낮은 비율의 HPG를 첨가했을 때 상대적으로 더 불균일한 내부 네트워크 형성으로 인해 힘을 가했을 때 결합이 치우치게 되어 더 쉬운 변형이 일어나게 되기 때문이다. HPG의 경우 다수의 수산기 존재로 인해 하이드로젤의 사슬과 수소 결합을 통한 상호작용을 할 수 있는 위치 부위가 많다. 결과적으로 가교된 영역이 많아지므로 응력이 작용하는 부분에서의 부하가 줄어든다.

특히, 응력-변형률 곡선은 10~30% 변형률 영역에서 응력이 선형적으로 증가하고 이때의 기울기를 통해 영률(탄성계수)을 구할 수 있다. 이때 영률의 값은 Table 2에서 확인할 수 있듯이 15% 함량일 때 가장 큰 값을 가지고 25% 함량에서는 오히려 HPG가 없는 기존의 하이드로젤보다 영률이 감소하는 현상을 관측하였다. 이것은 하이드로젤 내의 물리적인 가교결합의 증가 영향이며, 이것은 더 밀도 있고 덜 균일한(less homogeneous) 가교 결합 네트워크를 형성하여 기계적 물성이 약화하는 상황으로 설명할 수 있다[1]. 물에 팽윤시킨 하이드로젤에 대한 15%와 20% HPG 함유 하이드로젤의 경우 상대적으로 팽윤시키지

않은 하이드로젤에 비해서 15% 함량의 경우는 오히려 더 증가한 영률은 가지는데, 이는 해당 농도에서 HPG의 충분히 많은 하이드록실 기능이 물리적 가교결합의 증가를 일으켰기 때문으로 추정된다.

기존의 선행 연구에서 팽윤시킨 하이드로젤에 대하여 수행되었던 실험과 그 결과값의 경우를 살펴보면, ADA/Gel에 광개시제를 추가하여 합성한 샘플의 경우 변형률 80%에서 최대 압축 강도 0.75 MPa를 나타냈으며[4], 75% 변형률에서 0.9 MPa의 높은 최대 압축 강도에 도달하였고[35], 또 다른 문헌에는 치료용 생쥐에게 주입한 하이드로젤이 약 50% 변형률에서 0.15 MPa 최대 압축 강도를 가지며[36], ADA/Gel에 셀룰로오스 다층 막을 추가하면 변형률 70%에서 최대 압축 강도 1.70 MPa 값을 가졌다[37]. 또한 천연 하이드로젤의 일반적인 최대 압축 강도인 0.1~0.4 MPa 사이의 값을 가지며 완전히 팽윤된 하이드로젤이 0.4~0.6 MPa의 값을 가지면 높은 기계적 강도를 가졌다고 할 수 있다[35]. Table 3에서 Fe₃O₄ NPs가 도입되지 않은 ADA/Gel/15%-HPG의 경우, 본 연구에서 사용한 팽윤된 ADA/Gel/HPG 하이드로젤의 최대 압축 강도는 이 값보다 크며, 앞서 언급한 기존의 선행 연구의 최대 압축 강도에 비해 그 값이 크다.

Table 2. Maximum compressive strength, strain, and Young's modulus of ADA/Gel/HPG hydrogels as a function of HPG contents

HPG (% of total monomer)	Maximum compressive strength (MPa)	Strain (%)	Young's modulus ($\times 10^{-3}$ MPa)
0	80.8	88.9	7.8
5	57.6	88.0	7.2
10	26.0	83.8	8.5
15	111.3	88.9	13.4
20	108.1	88.9	9.3
25	14.0	83.2	6.3

3.7. ADA/Gel/HPG/Fe₃O₄ NPs 하이드로젤의 기계적 물성

Figure 6B에서 앞선 결과에서 기계적 물성이 가장 좋았던 15, 20% HPG 함유 하이드로젤과 여기에 Fe₃O₄ NPs를 도입한 하이드로젤에 대한 비교를 진행하였다. 이때 Fe₃O₄ NPs 도입 과정에서 염기성인 암모늄 수용액에서 반응을 진행하였으므로, 같은 조건을 위하여 25, 20% HPG 함유 하이드로젤도 같은 시간 동안 수용액에서 팽윤시켰다. 분석 결과는 Table 3에 요약 정리하였다.

Fe₃O₄ NPs를 도입한 하이드로젤의 경우 기존의 최대 압축 강도 값에 비해 15%, 20% HPG를 첨가한 하이드로젤에서 압축 변형률 각각 12.4%, 10.2% 증가, 최대 압축 강도는 각각 2.6, 1.5 MPa로 감소하는 경향을 보였다. 이러한 현상은 Fe₃O₄

NPs이 고분자 가교결합 네트워크에 비균등성을 유발하기 때문에 추정한다. 고분자 가교결합 네트워크의 구조에 자성 나노입자를 삽입하면 단단한 입자와 부드러운 고분자 사이에 많은 계면이 생겨 이질적인 시스템이 생성되고 이러한 계면은 외부 하중이 가해졌을 때 응력 집중을 유발하여 입자 함량이 높은 경우는 하이드로젤의 손상을 유발하는 등의 특징을 보인다고 알려져 있다. 따라서 Fe_3O_4 NPs의 함량이 증가할수록 인장 강도와 인장 변형률이 모두 감소하는 것으로 사료된다[38]. 또한 상대적으로 많은 가교 결합이 형성되어 하이드로젤의 유연성이 감소한다고 알려져 있다. 본 논문의 실험에서 얻어진 영률은 각각의 HPG 함량의 하이드로젤에서 Fe_3O_4 NPs를 도입하기 전과 후에서 비슷한 영률을 가진 것으로 측정되었다. 또한 Fe_3O_4 NPs의 도입으로 하이드로젤의 최대 압축 강도는 감소하였지만, 이러한 측정값은 기존에 자성 입자를 도입하지 않은 순수한 하이드로젤의 기계적 물성과 비교하였을 때 비슷하거나, 대부분 더 나은 값을 가지는 것으로 밝혀졌다.

4. 결 론

본 연구에서는 산화 알지네이트(ADA)와 젤라틴(Gel)이 형성하는 이중 네트워크 기반의 하이드로젤에 다량의 수산기 기능을 가지는 HPG를 첨가하여 수소 결합 기반의 가교결합으로 기계적 물성이 향상된 천연 고분자 기반 하이드로젤을 성공적으로 합성하였다. 겔화 시간은 borax 용액의 농도와 ADA, Gel의 농도를 통해 조절하였고, 하이드로젤 합성에 필요한 최적화 조건(단량체 12 wt%, 40:60의 ADA:Gel, 0.025 M borax 용액)을 도출하였다. 향상된 기계적 물성에 필요한 HPG의 함량은 0~25% 범위로 첨가하였는데, 15%일 때 물에 팽윤시키지 않은 조건에서 변형률 88.9%에서 최대 압축 강도가 111.3 MPa로 가장 높았다. 팽윤된 하이드로젤은 HPG 함량 15%일 때 변형률 55%에서 최대 압축 강도 3.7 MPa를 가졌다. 또한, Fe_3O_4 NPs를 하이드로젤 내부에 *in-situ* 방법으로 합성하여 자성이 부여된 천연 고분자 하이드로젤을 성공적으로 합성하였다. 10.7 ± 3.5 nm 크기로 잘 분산된 Fe_3O_4 NPs를 *in-situ* 방법으로 하이드로젤 내부에 도입하였을 때 67.4%로 증가한 변형률을 가지며 상대적으로 감소한 최대 압축 강도인 1.1 MPa를 가진다. 이때 영률은 ADA/Gel/HPG-15%와 ADA/Gel/HPG-15%/ Fe_3O_4 NPs에서 각각 0.0283 MPa와 0.0300 MPa로 유사한 값을 가지므로 매우 유사한 기계적 물성을 가진다고 볼 수 있다. 합성된 하이드로젤과 Fe_3O_4 NPs 도입을 통해 자성이 부여된 하이드로젤은 다공성을 가졌으며, Fe_3O_4 NPs를 도입한 경우 자성이 부여되지 않은 하이드로젤에 비해 감소한 열안정성을 나타냈다. Fe_3O_4 NPs 도입을 통해 자성이 부여된 하이드로젤의 자기화 특성 분석을 통해 3.8 emu g^{-1} 의 포화자화 값을 가지는 초상자성을 보였다. 향상된 기계적 물성과 초상자성 자기 특성을 가지는 다공성 천연 고분자 기반 하이드로젤은 표적 약물 탑재, 운반, 및 방출에 적합한 기능성 구조로 되어 있기 때문에 차세대 약물 전달 시스템 및 다양한 생체 소재로의 응용이 가능할 것으로 보인다.

감 사

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)의 지원을 받아 연구되었다.

References

- Xing, W., Ghahfarokhi, A. J., Xie, C., Naghibi, S., Campbell, J. A., and Tang, Y. "Mechanical Properties of a Supramolecular Nanocomposite Hydrogel Containing Hydroxyl Groups Enriched Hyper-Branched Polymers," *Polymers*, **13**(5), 805 (2021).
- 송수창, 조정교, 전창주, "하이드로젤을 이용한 약물전달 기술," *News & Information for Chemical Engineers*, **28**(2), 171-177 (2010). <https://www.cheric.org/research/tech/periodicals/view.php?seq=820146>
- Jahanban-Esfahlan, R., Derakhshankhah, H., Haghshenas, B., Massoumi, B., Abbasian, M., and Jaymand, M., "A bio-inspired magnetic natural hydrogel containing gelatin and alginate as a drug delivery system for cancer chemotherapy," *Int. J. Biol. Macromol.*, **156**, 438-445 (2020).
- Huang, X., Zhang, Y. X., Li, F., Zhang, J., Dai, Y. H., Shi, M. Q., and Zhao, Y. X., "Highly efficient alginate-based macromolecular photoinitiator for crosslinking and toughening gelatin hydrogels," *J. Polym. Sci.*, **58**(10), 1439-1449 (2020).
- Hu, X. S., Liang, R., Li, J., Liu, Z. P., and Sun, G. X., "Mechanically strong hydrogels achieved by designing homogeneous network structure," *Mater. Des.*, **163**, 107547 (2019).
- Dehbari, N., Tavakoli, J., Khatri, S. S., and Tang, Y., "In situ polymerized hyperbranched polymer reinforced poly (acrylic acid) hydrogels," *Mater. Chem. Front.*, **1**(10), 1995-2004 (2017).
- Mathew, M., Rad, M., Mata, J., Mahmodi, H., Kabakova, I., Raston, C., Tang, Y., Tipper, J., and Tavakoli, J., "Hyperbranched polymers tune the physicochemical, mechanical, and biomedical properties of alginate hydrogels," *Mater. Today Chem.*, **23**, 100656 (2022).
- Sirivat, A., and Paradee, N., "Facile synthesis of gelatin-coated Fe_3O_4 nanoparticle: Effect of pH in single-step co-precipitation for cancer drug loading," *Mater. Des.*, **181**, 107942 (2019).
- Okochi, M., Takano, S., Isaji, Y., Senga, T., Hamaguchi, M., and Honda, H., "Three-dimensional cell culture array using magnetic force-based cell patterning for analysis of invasive capacity of BALB/3T3/v-src," *Lab Chip*, **9**(23), 3378-3384 (2009).
- Shi, Q., Liu, H., Tang, D. D., Li, Y. H., Li, X. J., and Xu, F., "Bioactuators based on stimulus-responsive hydrogels and their emerging biomedical applications," *NPG Asia Mater.*, **11**, 64 (2019).
- Sunder, A., Hanselmann, R., Frey, H., and Mülhaupt, R., "Controlled synthesis of hyperbranched polyglycerols by

- ring-opening multibranching polymerization,” *Macromolecules*, **32**(13), 4240-4246 (1999).
12. Resmi, R., Parvathy, J., John, A., and Joseph, R., “Injectable self-crosslinking hydrogels for meniscal repair: A study with oxidized alginate and gelatin,” *Carbohydr. Polym.*, **234**, 115902 (2020).
 13. Hölter, D., Burgath, A., and Frey, H., “Degree of branching in hyperbranched polymers,” *Acta Polym.*, **48**(1-2), 30-35 (1997).
 14. Sarker, B., Zehnder, T., Rath, S. N., Horch, R. E., Kneser, U., Detsch, R., and Boccaccini, A. R., “Oxidized Alginate-Gelatin Hydrogel: A Favorable Matrix for Growth and Osteogenic Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells in 3D,” *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **3**(8), 1730-1737 (2017).
 15. Sarker, B., Singh, R., Silva, R., Roether, J. A., Kaschta, J., Detsch, R., Schubert, D. W., Cicha, I., and Boccaccini, A. R., “Evaluation of Fibroblasts Adhesion and Proliferation on Alginate-Gelatin Crosslinked Hydrogel,” *PLoS One*, **9**(9), e107952 (2014).
 16. Gomez, C. G., Rinaudo, M., and Villar, M. A., “Oxidation of sodium alginate and characterization of the oxidized derivatives,” *Carbohydr. Polym.*, **67**(3), 296-304 (2007).
 17. Zheng, S., Shin, J. Y., Song, S. Y., Yu, S. J., Suh, H., and Kim, I., “Hexafunctional Poly(propylene glycol) Based Hydrogels for the Removal of Heavy Metal Ions,” *J. Appl. Polym. Sci.*, **131**(16), 40610 (2014).
 18. Ribeiro, M., Boudoukhani, M., Belmonte-Reche, E., Genicio, N., Sillankorva, S., Gallo, J., Rodriguez-Abreu, C., Moulai-Mostefa, N., and Banobre-Lopez, M., “Xanthan-Fe₃O₄ Nanoparticle Composite Hydrogels for Non-Invasive Magnetic Resonance Imaging and Magnetically Assisted Drug Delivery,” *ACS Appl. Nano Mater.*, **4**(8), 7712-7729 (2021).
 19. Si, S., Kotal, A., Mandal, T. K., Giri, S., Nakamura, H., and Kohara, T., “Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles in the presence of polyelectrolytes,” *Chem. Mater.*, **16**(18), 3489-3496 (2004).
 20. Lee, J., Isobe, T., and Senna, M., “Preparation of ultrafine Fe₃O₄ particles by precipitation in the presence of PVA at high pH,” *J. Colloid Interface Sci.*, **177**(2), 490-494 (1996).
 21. Cullity, B. D., “Elements of X-ray Diffraction,” Addison-Wesley (1956). Publishing Company. <https://books.google.co.kr/books?id=XJVCgGFTODMC>
 22. Sivudu, K. S., and Rhee, K. Y., “Preparation and characterization of pH-responsive hydrogel magnetite nanocomposite,” *Colloids Surf. A.*, **349**(1-3), 29-34 (2009).
 23. Wang, H. C., Chen, X. Q., Wen, Y. S., Li, D. Z., Sun, X. Y., Liu, Z. W., Yan, H. Q., and Lin, Q., “A Study on the Correlation between the Oxidation Degree of Oxidized Sodium Alginate on Its Degradability and Gelation,” *Polymers*, **14**(9), 1679 (2022).
 24. Shen, Y. Y., He, G. J., Guo, Y. S., Xie, H. J., and Fang, W. J., “Modified Hyperbranched Polyglycerol as Dispersant for Size Control and Stabilization of Gold Nanoparticles in Hydrocarbons,” *Nanoscale Res. Lett.*, **12**, 525 (2017).
 25. Pooresmaeil, M., Mansoori, Y., Mirzaeinejad, M., and Khodayari, A., “Efficient Removal of Methylene Blue by Novel Magnetic Hydrogel Nanocomposites of Poly(acrylic acid),” *Adv. Polym. Technol.*, **37**(1), 262-274 (2018).
 26. Kirchberg, S., Rudolph, M., Ziegmann, G., and Peuker, U. A., “Nanocomposites Based on Technical Polymers and Sterically Functionalized Soft Magnetic Magnetite Nanoparticles: Synthesis, Processing, and Characterization,” *J. Nanomater.*, **2012**, 670531 (2012).
 27. Xu, J. H., Wang, P., Zou, Y. J., Zhang, S., Huang, C. X., Liu, L., Yu, J., and Fan, Y. M., “One-Step Preparation of Fe₃O₄/Nanochitin Magnetic Hydrogels with Remolding Ability by Ammonia Vapor Diffusion Gelation for Osteosarcoma Therapy,” *Biomacromolecules*, **23**(3), 1314-1325 (2022).
 28. Singh, A. K., Srivastava, O. N., and Singh, K., “Shape and Size-Dependent Magnetic Properties of Fe₃O₄ Nanoparticles Synthesized Using Piperidine,” *Nanoscale Res. Lett.*, **12**, 298 (2017).
 29. Li, B. Q., Jia, D. C., Zhou, Y., Hu, Q. L., and Cai, W., “In situ hybridization to chitosan/magnetite nanocomposite induced by the magnetic field,” *J. Magn. Magn. Mater.*, **306**(2), 223-227 (2006).
 30. Bertolucci, E., Galletti, A. M. R., Antonetti, C., Piccinelli, F., Marracci, M., Tellini, B., and Visone, C., “Chemical and Magnetic Properties Characterization of Magnetic Nanoparticles,” *2015 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference (I2MTC)*, 1492-1496 (2015).
 31. Joshi, R., Singh, B. P., and Ningthoujam, R. S., “Confirmation of highly stable 10 nm sized Fe₃O₄ nanoparticle formation at room temperature and understanding of heat-generation under AC magnetic fields for potential application in hyperthermia,” *AIP Adv.*, **10**(10), 105033 (2020).
 32. Patil, R. M., Shete, P. B., Thorat, N. D., Otari, S. V., Barick, K. C., Prasad, A., Ningthoujam, R. S., Tiwale, B. M., and Pawar, S. H., “Superparamagnetic iron oxide/chitosan core/shells for hyperthermia application: Improved colloidal stability and biocompatibility,” *J. Magn. Magn. Mater.*, **355**, 22-30 (2014).
 33. Chomoucka, J., Drbohlavova, J., Huska, D., Adam, V., Kizek, R., and Hubalek, J., “Magnetic nanoparticles and targeted drug delivering,” *Pharmacol. Res.*, **62**(2), 144-149 (2010).
 34. Medeiros, S. F., Santos, A. M., Fessi, H., and Elaissari, A., “Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications,” *Int. J. Pharm.*, **403**(1-2), 139-161 (2011).
 35. Xu, X. W., Jerca, F. A., Van Hecke, K., Jerca, V. V., and Hoogenboom, R., “High compression strength single network hydrogels with pillar[5]arene junction points,” *Mater. Horiz.*, **7**(2), 566-573 (2020).
 36. Wang, K. Y., Jin, X. Y., Ma, Y. H., Cai, W. J., Xiao, W.

- Y., Li, Z. W., Qi, X., and Ding, J., "Injectable stress relaxation gelatin-based hydrogels with positive surface charge for adsorption of aggrecan and facile cartilage tissue regeneration," *J. Nanobiotechnology*, **19**(1), 214 (2021).
37. Jing, Y. D., Mahmud, S., Wu, C. F., Zhang, X. M., Su, S. P., and Zhu, J., "Alginate/gelatin mineralized hydrogel modified by multilayers electrospun membrane of cellulose: Preparation, properties and in-vitro degradation," *Polym. Degrad. Stab.*, **192**, 109685 (2021).
38. Haider, H., Yang, C. H., Zheng, W. J., Yang, J. H., Wang, M. X., Yang, S., Zrinyi, M., Osada, Y., Suo, Z. G., Zhang, Q. Q., Zhou, J. X., and Chen, Y. M., "Exceptionally tough and notch-insensitive magnetic hydrogels," *Soft Matter*, **11**(42), 8253-8261 (2015).