ISSN (Print) 1598-5385
ISSN (Online) 2233-6648
≪해설논문≫ Journal of the Korean Magnetics Society 31(5), 257-269 (2021) https://doi.org/10.4283/JKMS.2021.31.5.257

Research Trends of Fabrication and Applications of Magnetic Hydrogel

Dongxi Zheng[1], Dong Min Ji[1], and Sung Hoon Kim[1,2]*
[1]*Department of Electronics Convergence Engineering, Wonkwang University, Iksan 54538, Korea*
[2]*Wonkwang Institute of Material Sciences and Technology, Wonkwang University, Iksan 54538, Korea*

(Received 6 October 2021, Received in final form 20 October 2021, Accepted 22 October 2021)

Hydrogel is a three-dimensional network structure with good biocompatibility, many of which are biodegradable and non-toxic. Therefore, hydrogels are widely used in environmental engineering, biomedicine, and other fields. Smart hydrogel is a kind of hydrogel that can respond to external stimuli. According to the stimulus-response type, smart hydrogels can be divided into thermal, pH, electric field, magnetic field response smart hydrogels. Magnetically responsive smart hydrogel, which has fast response, little harm to the human body, and remote control, can be used in biomedical fields, such as targeted drug delivery, assisted diagnosis, tissue engineering, and magnetic hyperthermia. This article introduces the fabrication methods and application fields of magnetic hydrogels. In particular, we discussed the characteristics, applications, and future research prospects of self-responsive smart hydrogel micro/nanorobots.

Keywords : smart magnetic hydrogel, magnetic response, hydrogel magnetic micro/nanorobot

자기하이드로겔 제작 및 응용에 관한 연구동향

Dongxi Zheng[1] · 지동민[1] · 김성훈[1,2]*
[1]원광대학교 전자융합공학과, 전북 익산시 신동 익산대로 460, 54538
[2]원광재료과학기술연구소, 전북 익산시 신동 익산대로 460, 54538

(2021년 10월 6일 받음, 2021년 10월 20일 최종수정본 받음, 2021년 10월 22일 게재확정)

3차원 네트워크 구조로 이루어진 하이드로겔은 많은 종류가 생분해성이며 독성이 없어 생체 적합성이 높은 재료이다. 따라서 하이드로겔은 환경공학, 생물의학 및 기타 분야에서 널리 사용되며, 특히 생체적합성이 높은 특성으로 의료용 재료 설계 및 제조에 매우 중요한 요소 중 하나이다. 스마트 하이드로겔은 온도, pH 농도, 전기장 등의 외부 자극에 반응하는 하이드로겔의 일종이다. 자기 자극에 반응하는 자기반응형 스마트 하이드로겔 마이크로로봇은 빠른 반응 속도, 생체 적합성이 높은 재료, 자기장을 통한 원격 제어 등의 장점이 있다. 따라서 표적 약물 전달, 보조 진단, 자기 온열치료와 같은 생물 의학 분야에 사용할 수 있다. 본 논문은 자기반응형 스마트 하이드로겔의 반응 원리와 합성 방법을 소개하고, 성능 특성을 분석한다. 또한 자기반응형 스마트 하이드로겔 마이크로/나노 로봇의 특성과 응용, 미래 연구 전망에 대해 논의한다.

주제어 : 스마트 자기하이드로겔, 자기 반응, 하이드로겔 자기마이크로/나노 로봇

I. 서 론

하이드로겔은 화학 조성이 주로 친수성 고분자로 이루어진 3차원 네트워크 구조로 구성되어 있다. 따라서 하이드로겔은 팽윤되며 많은 양의 수분을 함유할 수 있다. 수분을 흡수한 뒤의 내부 환경은 천연 세포의 기질(ECM)과 유사하며, 제어 가능한 기계적 특성, 화학적 특성 및 생체 적합성을 가진다[1]. 또한 가교된 네트워크 구조는 완전히 융해되지 않으므로 하이드로겔은 우수한 수분 흡수 및 수분 보유 특성을 가진다. 하이드로겔의 구조의 강도와 특성은 실제 생체 조직과 매우 유사하여 생물의학, 환경 및 재료 분야에서 폭넓게 응용될 수 있다[3]. 특히 스마트 하이드로겔은 외부 자극에 반응하여 팽윤, 탈팽윤, 재팽윤 등의 거동을 제어할 수 있어 활발한 연구가 진행되고 있다[4,5]. 외부 자극 종류로는 온도, pH 농도, 화학, 압력, 자기장 등이 있다. 그중 자기 반응성 스마트 하이드로겔은 다른 유형의 스마트 하이드로겔과 비교하여 광범위한 원료, 우수한 생체 적합성, 빠른 자극 반응 및 원격 운

© The Korean Magnetics Society. All rights reserved.
*Corresponding author: Tel: +82-63-850-6739,
e-mail: kshoon@wku.ac.kr

동 제어가 가능한 장점을 가진다. 자기 반응형 스마트 하이드로겔의 팽윤 및 탈팽윤 거동 원리는 다음과 같다.

외부 자기장이 가해졌을 때 자기장과 자기 나노 입자 사이의 힘과, 자기 나노 입자 사이에서 발생하는 힘에 의해 3차원 네트워크 구조의 부피 또는 모양이 마이크로 및 매크로 수준으로 변화한다. 이러한 기본 원리를 통해 하이드로겔로 제작된 마이크로 로봇의 굽힘, 팽창, 수축 등의 변형을 유도할 수 있으며, 변형 정도와 주기를 조절해 운동을 제어할 수 있다[6]. 무선 구동 제어가 가능한 자기반응형 스마트 하이드로겔 마이크로봇은 표적 약물 전달, 보조 진단, 자기 온열 요법, 조직 공학 등의 분야에 적용할 수 있다. 따라서 자기 반응형 하이드로겔은 생물 의학 분야의 중요 요소로 주목받고 있다.

본 논문은 자기 반응성 스마트 하이드로겔의 제작 원리 및 방법, 성능, 마이크로 로봇의 특성 및 응용에 대해 서술한다. 제 2장 에서는 자기 반응성 스마트 하이드로겔의 합성 방법과 반응 원리를 소개하고, 제 3장 에서는 성능 분석, 제 4장 에서는 마이크로/나노 로봇의 특성 및 응용에 대해 서술한다. 마지막으로 향후 자기반응형 하이드로겔의 연구 전망에 대해 제시한다.

II. 자기반응형 스마트 하이드로겔의 반응 원리 및 합성 방법

1. 자기반응형 스마트 하이드로겔의 반응 원리

스마트 하이드로겔은 친수성 고분자가 중합되어 일정한 물리적 또는 화학적 가교 방식을 통해 3차원 네트워크 구조의 겔을 형성한다. 3차원 네트워크 구조로 인해 많은 수분을 함유할 수 있으며, 다양한 외부 자극에 반응하여 부피 및 형태를 변형할 수 있다. 스마트 하이드로겔은 온도, pH 농도, 광, 압력, 화학, 자기장 등의 반응하는 자극 종류에 따라 분류된다[7-13]. 특히 자기반응형 스마트 하이드로겔은 다양한 원료, 우수한 생체적합성, 빠른 응답속도, 편리한 무선 구동 제어 등의 장점이 있다.

자기 반응성 스마트 하이드로겔의 반응 방식은 온-오프, 열 특성, 자기 구동이 있다[14,15]. 먼저 “온-오프” 방식은 자기 반응성 하이드로겔이 외부 자기장이 인가되었을 때에 형태가 변화하는 특성을 이용한다. “열 특성” 방식은 하이드로겔의 3차원 네트워크 구조 내부에 자기 나노 입자를 혼합한 뒤, 고주파 교류자기장으로 나노 입자를 발열시켜 하이드로겔의 팽윤 및 탈 팽윤 거동을 제어한다. “자기 구동” 방식은 외부 자기장이 가해졌을 때 자기장과 자기 나노 입자 사이의 힘과, 자기 나노 입자 사이에서 발생하는 힘에 의해 3차원 네트워크 구조의 부피 또는 모양이 마이크로 및 매크로 수준으로 변화하는 특성을 이용한다. 자기장의 변화에 따라 굽힘, 신장 등의 다양한 형태로 변화를 유도할 수 있다. 세가지 반응 방식 모두 외부 자극이 사라질 경우 하이드로겔은 원래의 형태로 복원되며, 이때 하이드로겔의 네트워크 구조는 파괴되지 않고 유지된다[16].

2. 자기반응형 스마트 하이드로겔 합성방법

자기 반응성 하이드로겔은 일반적으로 무기 자성 입자와 고분자 매트릭스로부터 물리적, 화학적 방법을 통해 제조된 복합 재료이다. 일반적인 무기 자성 입자는 nano-Fe_3O_4 및 γ-Fe_2O_3와 같은 금속 산화물과 $CoFe_2O_4$와 같은 페라이트가 있다. 자기 반응성 스마트 하이드로겔의 합성법은 물리적 혼합법(Blending method), 침전법(In-situ precipitation method), 그라프팅 공중법(Grafting-Onto method)이 있다[17].

2.1 물리적 혼합법

자기 하이드로겔 혼합 방법은 일반적으로 두 단계에 걸쳐 진행된다. 먼저 화학적 방법을 사용해 자성 나노 입자를 제작한 뒤, 자성 나노 입자와 하이드로겔의 단량체를 균일하게 혼합한다. 이후 하이드로겔 단량체는 가교 중합 과정을 거치며 Fig. 1(a)와 같이 3차원 사슬 구조물 사이에 자성 나노 입자가 위치하게 된다. Ahmad 등은 Fe_3O_4/SiO_2 나노복합체 입자를 온도 반응성 하이드로겔 전구체와 물리적으로 혼합하여 자기 하이드로겔 마이크로스피어를 제조하였다[18]. 제작된 하이드로겔은 코어-쉘 구조로 자성 입자가 중앙에 위치하는 형태를 가진다.

2.2 침전법

미리 제작된 하이드로겔을 염화 제1철, 염화 제2철 수용액에 넣어 하이드로겔 내부 3차원 네트워크 구조에 철 이온(Fe^{3+}, Fe^{2+})을 채운다. 이후 철 이온이 혼합된 황색 하이드로겔을 알칼리성 용액에 넣으면, 철 이온이 산화 과정을 통해 산화철이 되며 흑색의 자기 하이드로겔을 얻을 수 있다. 다음의 제작 단계는 Fig. 1(b)와 같다. R. Hernández와 C. Mijangos는 In-situ precipitation method로 자기 하이드로겔을 제작하였다[19]. 먼저 알지네이트와 PNiPAAm를 상온에서 중합하여 망상구조의 하이드로겔을 제조하였다. 제작된 하이드로겔을 증류수에서 2일 동안 투석해 반응하지 않은 단량체들을 제거하였다. 이후 $FeCl_2 \cdot 4H_2O$, $FeCl_3 \cdot 4H_2O$ 수용액에 하이드로겔을 넣은 뒤 4시간 동안 N_2 버블링을 진행하였다. 이 과정에서 하이드로겔 구조 내부에 철 이온이 함유되어 황색을 띄게 된다. 이후 알칼리성 용액 0.5 M NH_3(30 wt.%)에서 30분 동안 N_2 버블링을 진행한다. 이때 하이드로겔 내부의 철 이온은 산화과정을 거쳐 산화철이 된다. 위의 절차를 세번 반복

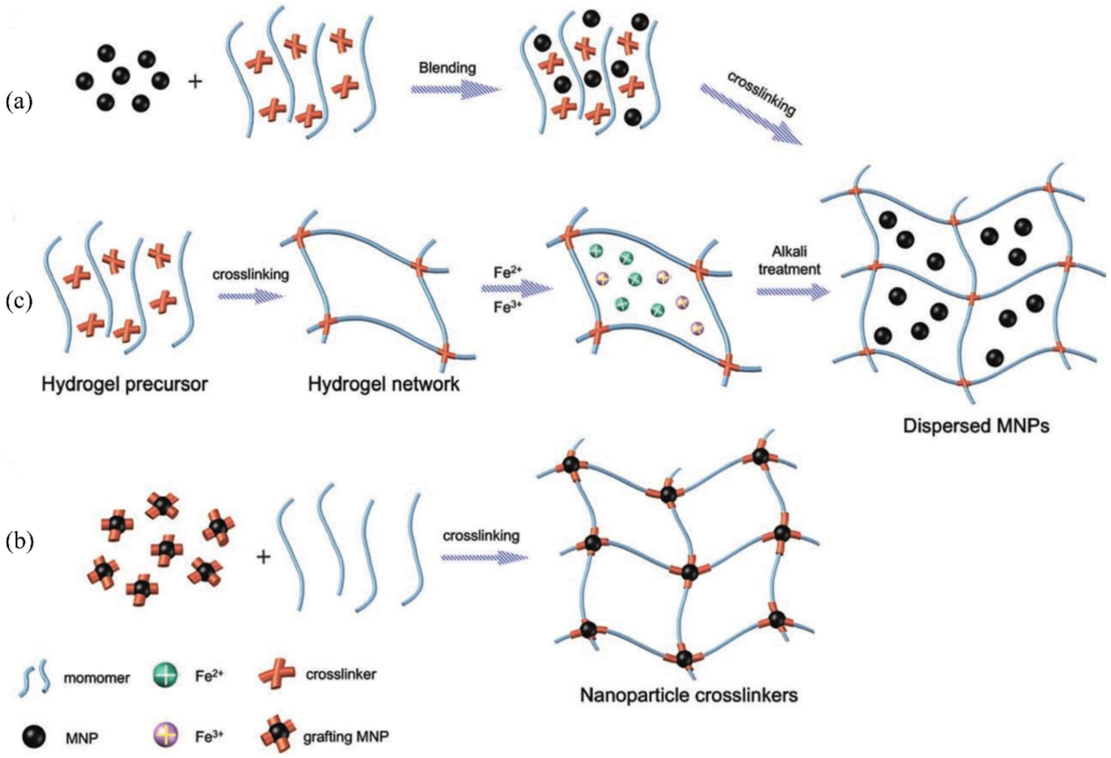

Fig. 1. (Color online) Schematic of preparation methods of magnetic hydrogels: (a) The blending method, (b) The in situ precipitation method, and (c) The grafting-onto method [17].

하여 산화철 함유량을 높일 수 있다. 이러한 과정으로 자기 하이드로겔을 제작할 경우 강한 자성을 가지는 장점이 있다. 하지만 제작 준비 과정이 번거롭고 합성 효율이 낮으며, 하이드로겔 내부의 3차원 구조가 파괴될 가능성이 있다.

2.3 그라프팅 공중법

그라프팅 방법은 Fig. 1(c)와 같이 자성 나노입자와 고분자 네트워크 사이에 공유결합을 형성하여 3차원 네트워크 구조를 보다 안정적으로 만드는 그라프트 중합법을 의미한다. L. Jiang과 P. Liu는 무기 구조에 가교제 및 강화제로 아크릴산 변성 마그네시아 나노로드(org-ATP)를 도입하였다[20]. 이어 가교제와 강화제를 통해 자성 마그네시아/미분탄회/폴리(아크릴산)(ATP/FA/PAA) 삼원 나노복합 하이드로겔 재료를 제조했다. 다양한 실험 조건에서 얻은 하이드로겔의 그래프트율을 조사한 결과 단량체의 약 95%가 무기 물질에 그래프트되어 높은 기계적 안정성과 자성을 갖는 것을 확인하였다.

III. 자기 하이드로겔의 성능

1. 생체적합성

하이드로겔 내부에는 많은 수의 기공이 있고, 하이드로겔 재료의 생물학적 친화성으로 인해 자성 하이드로겔은 우수한 생체 적합성을 가진다[21,22]. L. Rodriguez-Arco 등은 PEG (Polyethylene glycol)로 덮인 자성 나노입자(Poly@Mag@PEG)를 인간 구강 점막 섬유아세포를 포함하는 fibrin-agarose(FA) 하이드로겔에 통합하여 자기 하이드로겔을 제조하였다[21]. 제작된 자기 하이드로겔의 SEM 이미지는 Fig. 2(a)와 같이 Poly@Mag@PEG가 자기 하이드로겔 네트워크에 균일하게 분포되어 있음을 나타낸다. 자기 하이드로겔을 사용하여 인간 점막 섬유아세포를 배양하면 Fig. 2(d)와 같이 Poly@Mag@PEG가 섬유아세포 주위에 존재한다. PCNA(Proliferating Cell Nuclear Antigen) 테스트를 통해 Fig. 2(b)와 같이 하이드로겔에서 섬유아세포가 증식함을 확인되었다. 또한 섬유아세포의 면역분석을 진행하여 Fig. 2(c)와 같이 강한 양성 면역반응을 보이는 것을 확인되었다. 이러한 실험 결과를 통해 자기 하이드로겔이 우수한 생체 적합성을 가지고 있음을 증명한다.

2. 생분해 특성

하이드로겔의 미세구조에는 몇 가지 화학 결합이 있으며, 이는 산성 또는 알카리성 환경에 반응하여 생 분해 특성을 가진다[23,24]. 예를 들어, H. Lee와 D. Kim 등에 의해 제조한 PEGDA/aminated PEGDA 기반의 하이드로겔은 에스테

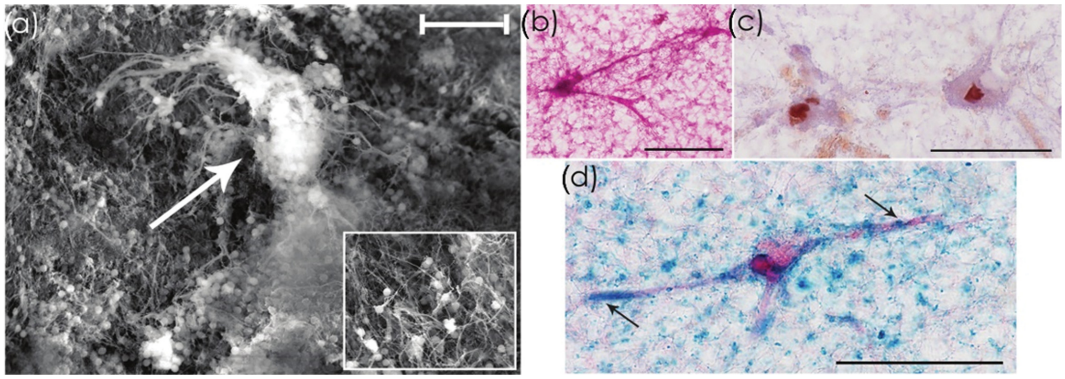

Fig. 2. (Color online) Characterization of magnetic hydrogel: (a) Scanning electron microscopy of hydrogel, (b) PCNA immunohistochemical analysis showed proliferating fibroblasts, (c) Immune response of fibroblasts, and (d) Fibroblasts are compatible with Poly@Mag@PEG [21].

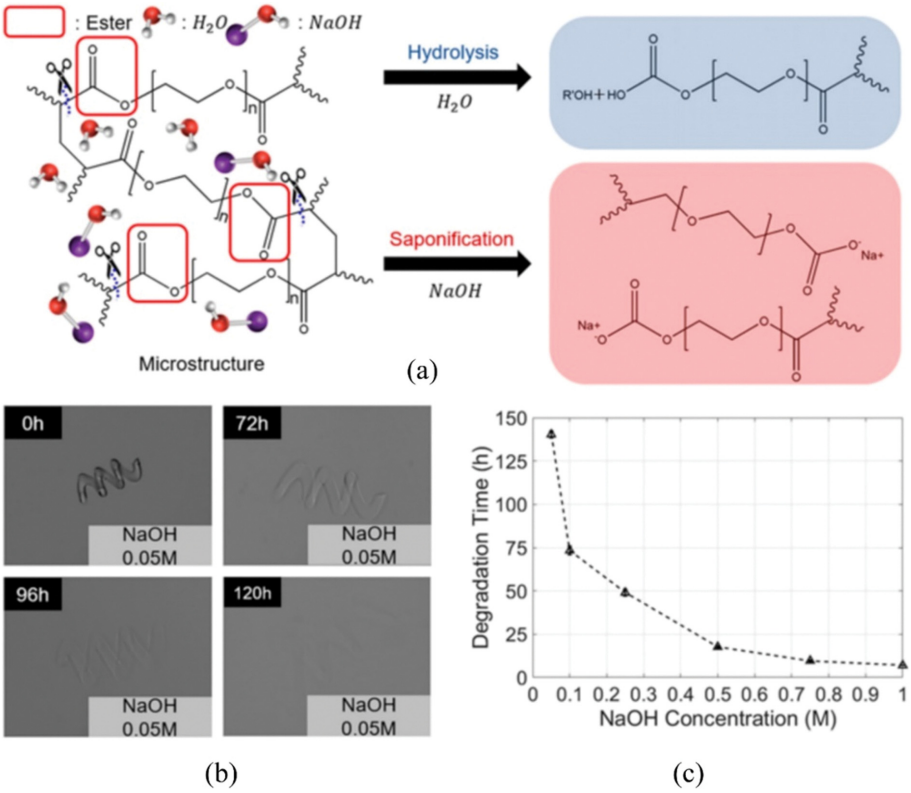

Fig. 3. (Color online) Hydrogel degradation test: (a) Principle of hydrolysis and saponification for PEGDA-based hydrogel, (b) Hydrogel hydrolysis/saponification over time, and (c) graph of hydrolysis/saponification results according to NaOH concentration [25].

르 작용기인 COO- 결합을 가진다[25]. 이러한 에스테르 작용기는 Fig. 3(a)와 같이 물(H_2O)과 NaOH에 의해 분해될 수 있으므로 PEGDA/aminated PEGDA 기반의 하이드로겔은 생 분해 특성을 가진다. 이때 H_2O에 의한 분해를 가수분해, NaOH에 의한 분해를 비누화라 한다. Fig. 3(b)는 0.5 M NaOH에 의해 하이드로겔의 3차원 구조가 분해되는 과정을 나타낸다. 시간이 지남에 따라 3차원 구조가 열화되고, 12시간이 경과된 후에는 거의 대부분의 구조가 분해된 것을 확인할 수 있다. Fig. 3(c)는 하이드로겔 구조의 완전한 분해에 필요한 시간과 NaOH 농도의 관계를 나타낸다.

3. 자성 하이드로겔의 기계적 성질

자성 나노 입자가 자성 하이드로겔의 저장 계수를 향상시키는 것을 실험을 통해 확인하였다[26,27]. R. Marta 등은 각각 0%, 5%, 10%의 자성 나노 입자를 함유하는 크탄산검 하이드로겔을 준비하고 저장계수 G'와 손실계수 G" 측정 실

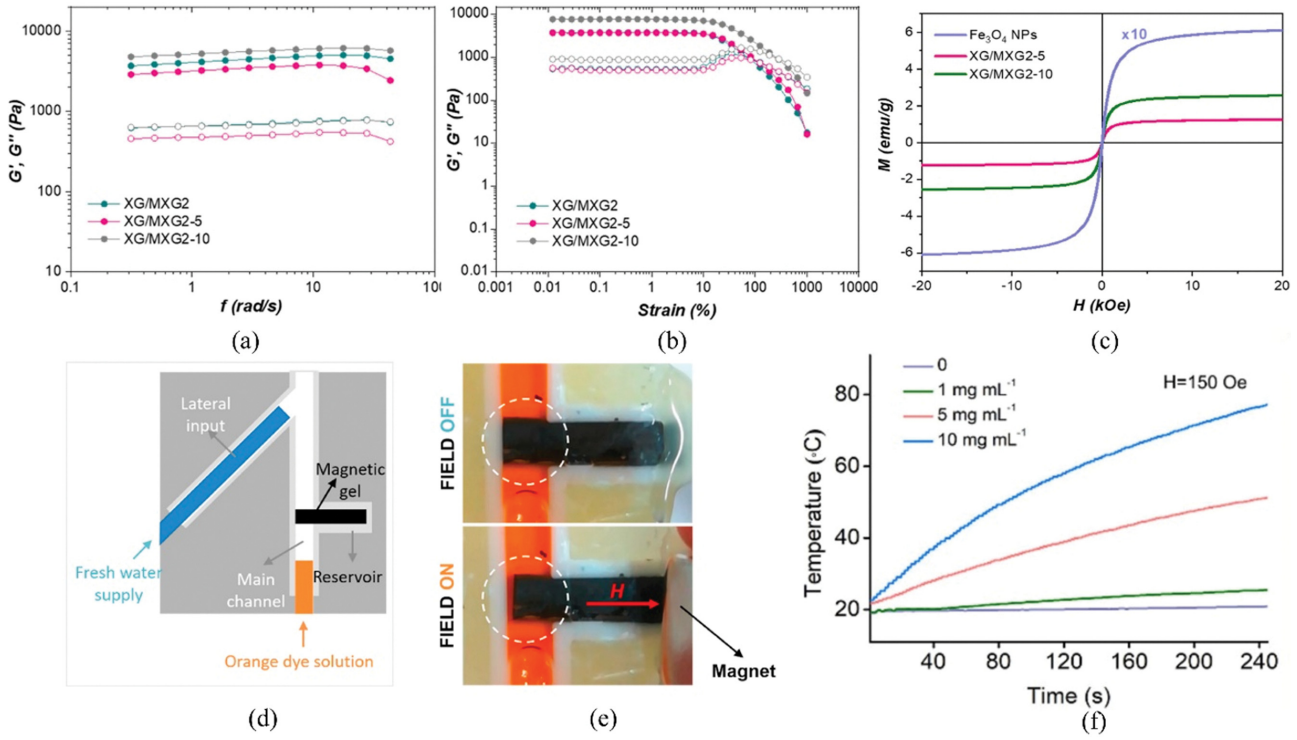

Fig. 4. (Color online) The properties of magnetic hydrogels: (a) Storage modulus (G'- solid symbols) and loss modulus (G''- open symbols) at 1% strain [26], (b) Storage modulus and loss modulus at shear strain [26], (c) Hysteresis loops of Fe_3O_4 MNPs and magnetic hydrogels with different MNP concentration loadings at T = 300 K [26], (d) Sketch of the magnetically-actuated valve [29], (e) Snapshots showing hydrogel contraction in the direction perpendicular to the flow when a neodymium magnet was approached to the device [29], and (f) Magnetic heating profiles of magnetic Alginate hydrogel with different MNP concentrations [31].

험을 진행하였다[26]. 저장계수와 손실계수는 재료의 형태 변형으로 인해 저장되거나 손실되는 에너지 양을 의미한다. 자성 나노 입자 함유량에 따라 XG/MXG2, XG/MXG2-5, XG/MXG2-10로 표기하였다. 모든 실험 주파수 내에서 저장계수 G'는 손실계수 G''보다 높으며, 저장계수 G'은 주파수와는 무관한 것을 Fig. 4(a)와 (b)를 통해 확인할 수 있다. 5%의 Fe_3O_4 나노 입자가 혼합된 XG/MXG2-5 하이드로겔의 경우 나노 입자를 혼합하지 않은 XG/MXG2 하이드로겔 보다 G'가 더 높으며, 10%의 나노 입자를 혼합한 XG/MXG2-10 하이드로겔이 가장 높은 G' 값을 나타낸다. 다음 실험을 통해 Fe_3O_4 나노 입자를 하이드로겔과 혼합할 경우 더 좋은 기계적 특성을 얻을 수 있음을 확인하였다. 또한 모든 하이드로겔은 임계 변형율에 도달한 후 Fig. 4(b)와 같이 G'와 G''가 급격하게 감소하며, 유체와 같은특성을 나타낸다.

4. 자기 하이드로겔의 자기적 특성

4.1 자화 성능

자기 나노 입자를 함유한 하이드로겔은 자기 나노 입자의 자화 특성을 유지하며,자기 하이드로겔의 포화 자화는 나노 입자 함유량에 따라 증가한다[26,28]. 자기나노 입자와, XG/MXG2-5, XG/MXG2-10의 자화곡선은 Fig. 4(c)와 같다. 자화 곡선에서 히스테리시스 현상은 보이지 않았으며, 이는 자기 나노 입자가 하이드로겔 구조에 혼합된 후에도 초상자성 특성을 유지하고 있음을 의미한다. 또한 자기 나노 입자의 함량이 높을수록 하이드로겔의 자화 세기가 증가하는 것을 확인하였다. 10 wt%의 자기 나노 입자를 혼합한 XG/MXG2-10의 자화 세기는 2.6 emu/g가 측정되었다[26].

4.2 자기변형 효과

자성 하이드로겔이 자기장 내부에 위치할 때 하이드로겔 내부의 자성 입자가 자화되며, 자성 입자 사이에 발생하는 인력에 의해 하이드로겔의 부피와 기공 크기가 작아진다[14]. F. J. Vazquez-Perez 등은 알지네이트 자기 하이드로겔을 제작한 뒤 자기 구동 기반의 원격 밸브를 제작하였다[29]. 원격 구동 밸브의 성능 검증을 위해 외부 자기장이 인가되었을 때 발생하는 하이드로겔의 자기 변형 실험을 진행하였다. 외부 자기장은 57.4 kA/m 세기의 경사 자기장이며, Fig. 4(e)와 같이 자기 하이드로겔 끝 부분에서 인가하였다. 외부 자기장이 인가되었을 때 자기 하이드로겔의 길이는 최대 6%의 수축율을 보였다.

4.3 자기발열 효과

자성 나노 입자에 고주파 교류 자기장을 인가하면 Néel 운동 또는 Brownian 운동에 의해 열이 발생한다. 자성 나노 입자가 물과 같은 용액 내부에 있을 때에는 Néel 운동 또는 Brownian 운동에 의해 유발할 수 있다. 하이드로겔 내부에 위치한 나노 입자는 하이드로겔 네트워크와의 상호 작용으로 인해 물리적 제한을 받는다. 따라서 자기 나노 입자의 발열 원리 중 Brownian 운동이 크게 감소한다. 이는 하이드로겔 내부에 위치한 나노 입자의 발열은 주로 Néel 운동에 의한 발열임을 의미한다[30]. J. S. Lu 등은 알지네이트 자성 하이드로겔의 가열 현상을 분석하였다. 각각 0 mg/mL, 1 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL 함량의 나노 입자를 혼합한 하이드로겔을 제작하였다[31]. 강도 150 Oe, 주파수 375 kHz의 교류 자기장을 240초 동안 자기 하이드로겔에 인가하여 발열 실험을 진행하였다. 자기 나노 입자가 없는하이드로겔의 온도는 변화하지 않았다. 자기 나노 입자가 포함된 하이드로겔은 Fig. 4(f)의 그래프와 같이 나노 입자의 함량에 비례해 온도가 증가하였으며, 각각 5 ºC, 30 ºC, 50 ºC의 온도 증가율을 보였다.

5. 전도도

자기 나노 입자는 일종의 전도성 입자이다. 따라서 자성 나노 입자를 포함한 자기 하이드로겔은 일정한 전도도를 가진다. 자기 하이드로겔의 전도도는 하이드로겔 내부 3차원 가교 구조의 밀도와 관련이 있다[32]. W. Chen와 P. H. J. Kouwer는 자성 나노 입자 Fe_3O_4를 사용해 가교 구조의 밀도를 제어할 수 있는 자성 섬유 하이드로겔을 제작하였다[27]. 제작된 자기 하이드로겔의 가교 링크 길이는 각각 0.07, 0.18, 0.32, 0.65(mM)이며, 몰 비율은 각각 0.2, 0.5, 0.9 및 1.9 이다. 또한 자기 나노 입자를 함유하지 않는 폴리이소시아나이드 하이드로겔(PIC)과, 자성 나노 입자를 포함한 하이드로겔의 기능적 변형이 없는 자성 하이드로겔 pF3를 제조하여 전도도 실험을 진행하였다. 실험 결과는 Fig. 5(a)와 같이

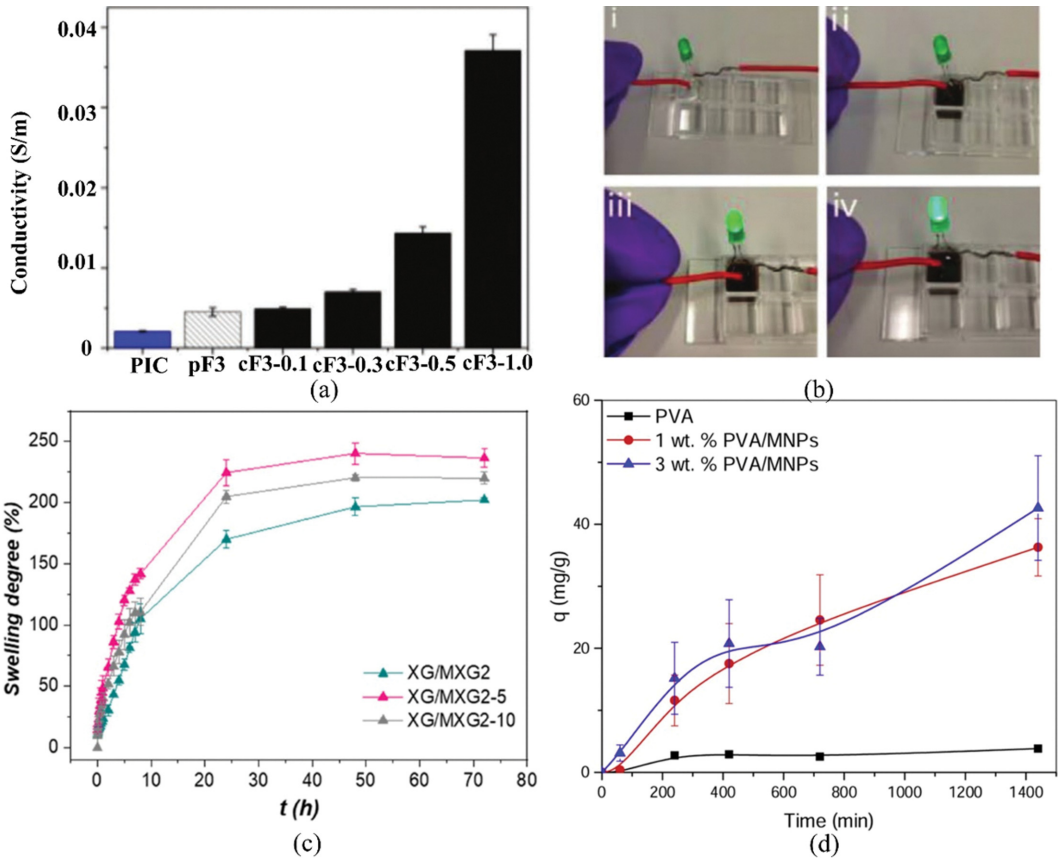

Fig. 5. (Color online) Conductivity, swelling and adsorption of magnetic hydrogel: (a) Conductivity of F3 (Fe_3O_4) gels as a function of S (degree of crosslinking) by changing linker grafting density on the FeNRs (iron oxide nanorods) with PIC (poly-isocyanide) and pF3 controls [27], (b) Photographs of a complete circuit composed of the PIC composites and a LED, where the LED brightness is indicative of the conductivity of the composite with the PIC control (i), pF3 gel (ii), cF3 gels with S = 0.5 (iii) and S = 1.0 (iv), where s is degree of crosslinking [27], (c) Swelling properties of mixture of nature xanthan gum(XG) and different modified xanthan gum(MXG): XG/MXG2, XG/MXG2-5, and XG/MXG2-10, [26], and (d) Absorption of PVA to Cb, 1 wt%PVA/MNP, and 3wt%PVA/MNP [35].

자성 나노 입자가 포함된 하이드로겔의 전도도는 포함되지 않은 하이드로겔의 전도도 보다 높게 나타났다.

6. 팽윤 성능

하이드로겔은 3차원 네트워크 형태와 친수성 화학 성분으로 인해 팽윤 특성을 가지며, 팽윤 특성은 기능 변형을 통해 달라질 수 있다[33]. R. Marta 등은 자기 하이드로겔의 팽윤 특성 실험을 위해 자기 나노 입자 Fe_3O_4의 농도가 각각 0 wt%, 5 wt%, 10 wt%인 자성 크산탄검 하이드로겔을 제작하였다[26]. Fe_3O_4 함유량에 따라 XG/MXG2, XG/MXG2-5, XG/MXG2-10로 표기하였다. 실험 결과는 Fig. 5(c)와 같으며, 최대 팽윤도는 Fe_3O_4 함유량에 따라 각각 202%, 240%, 220%가 측정되었다. XG/MXG2-5의 팽윤도가 XG/MXG2보다 높은 이유는 폴리아크릴산으로 코팅된 Fe_3O_4의 친수성 성질에 의해 하이드로겔 내부로 수분이 침투하기 용이하기 때문이다. 하지만 나노 입자가 더 많이 포함된 XG/MXG2-10는 XG/MXG2-5 보다 낮은 팽윤도를 보였다. 그 이유는 Fe_3O_4의 함유량이 높아짐에 따라 하이드로겔 3차원 구조 내부의 공간이 줄어들었기 때문이다. 실험 결과를 통해 자성 하이드로겔의 팽윤율이 비자성 하이드로겔 보다 더 높아지는 것과 나노 입자의 함유량이 일정 수준 이상 증가하면 오히려 팽윤율이 감소하는 것을 확인하였다.

7. 흡착 활성

자기 하이드로겔은 오염 물질 이온 결합과의 정전기적 상호 작용, 수소 결합 상호 작용, π 결합 및 호스트-게스트 초분자 상호 작용을 통해 오염 물질을 흡착하여 제거할 수 있으며, 외부 자기장을 통해 제어가 가능하다[34]. L. M. Sanchez 등은각각 0%, 1 wt% 및 3 wt%를 함유하는 폴리비닐 알코올(PVA) 기반 하이드로겔을 제조한 다음 중금속(Cb) 흡착 실험을 진행하였다[35]. Fig. 5(d)에서 자기 나노 입자가 없는 PVA 하이드로겔의 흡착 효과는 거의 0인 반면, 자기 나노 입자의 함량이 1 wt% 및 3 wt%인 자성 하이드로겔은 각각 36.3 ± 4.6 mg/g, 42.6 ± 8.4 mg/g 의 흡착 효과를 보였다. 실험 결과를 통해 자기 나노 입자는 하이드로겔의 Cb 흡착 성능을 향상시키는 것을 확인하였다.

IV. 자기반응형 스마트 하이드로겔 응용

자기 하이드로겔은 독성이 없는 생분해성 고분자로 높은 수분 함유량과, 부드러운 특성을 가지므로 우수한 생체 적합성 재료이다[36]. 또한 자기 하이드로겔은 다른 자극 반응성 하이드로겔과 쉽게 통합되어 다중 반응형 하이드로겔을 제작할 수 있다. 따라서 다양한 기능 구현이 가능하므로 폭넓은 응용이 가능하다. 기존의 하이드로겔 로봇은 체내와 같은 협소한 공간에서 최소한의 피해로 정확한 작업이 어려운 단점이 있다. 기존 자기 하이드로겔 로봇보다 작은 크기의 자기 하이드로겔 마이크로/나노 로봇은 협소한 체내 환경에서 구동하기에 적합하다. 자기 하이드로겔 마이크로/나노 로봇은 자기 무선 구동 방식을 통해 혈관 내부에서 이동이 가능하며, 목표 지점에 정확하게 도달할 수 있다[37]. 이러한 종류의 로봇은 빠른 응답성과 원격 제어, 생체 적합성 등의 장점을 가지고 있다. 따라서 자기 하이드로겔 마이크로/나노 로봇은 약물 운반, 자기 공명 조영제 및 온열 요법과 같은 생물의학 분야에서 응용 가능하다[38].

1. 능동적 표적형 온열요법

온열요법은 자기 나노 입자가 고주파 교류 자기장 내부에 위치해 있을 때 발생하는 열을 이용해 암세포를 죽이는 치료 방법이다. 이때 자기 나노 입자의 온도는 40~43 ºC까지 상승하며, 암세포는 42 ºC 이상의 온도에서 사멸하므로 효과적인 치료가 가능하다[39]. M. Xie 등은 자성 나노 입자를 정렬한 생체 모방 구형 마이크로 로봇을 제안하였다[40]. 제작된 구형 마이크로로봇은 사슬 형태로 접합되어 회전 자기장이 인가되었을 때에 Fig. 6(a)와 같이 운동성능을 가진다. 고주파 교류 자기장을 통해 자기 나노 입자를 발열시켜 온열 치료가 가능하며, 혈전 융해를 위한 약물 방출이 가능해 최소 침습으로 효과적인 치료가 가능하다. H. A. Wu 등은 녹말과 나노 입자 사이의 상호작용을 이용해 자기 하이드로겔을 제작하였다[41]. 제작된 하이드로겔은 자기장 내에서 살아있는 암세포를 추적할 수 있어 자기 온열 치료에 효과적인 응용이 가능하다. 전단박화, 상전이 특성으로 자기 하이드로겔을 종양 조직에 주입해 확산시킬 수 있다. 또한 Fig. 6(b)와 같이 복합적인 기능을 통합하므로, 암세포 주변 정상세포의 피해를 최소화할 수 있어 부작용을 효과적으로 줄일 수 있다.

2. 보조 진단

자기 하이드로겔은 특정 조직에 축적된 후 주변 조직에 비해 특정 조직의 양성자 이완 속도를 향상시킨다[26]. 양성자 이완 속도가 증가할 경우 자기 공명 영상(MRI) 촬영 시 더 좋은 화질을 얻을 수 있다. Y. Chen 등은 MRI 영상의 대조도를 향상시키는 방법으로 자기 나노 입자가 함유된 하이드로겔을 조영제로 사용할 것을 제안하였다[43]. 위 연구에서는 화학적 공침법을 사용하여 Fig. 7(a)와 같이 다공성 폴리 아크릴산(PAA) 나노겔에 Fe_3O_4 자기 나노 입자를 혼합하였다. 자기 나노 겔을 사용해 MRI 촬영을 진행하였을 때 더 향상된 양성자 이완 속도를 보이며, Fig. 7(a), (b)와 같이 더 높은 대비를 가지는 영상을 얻을 수 있었다.

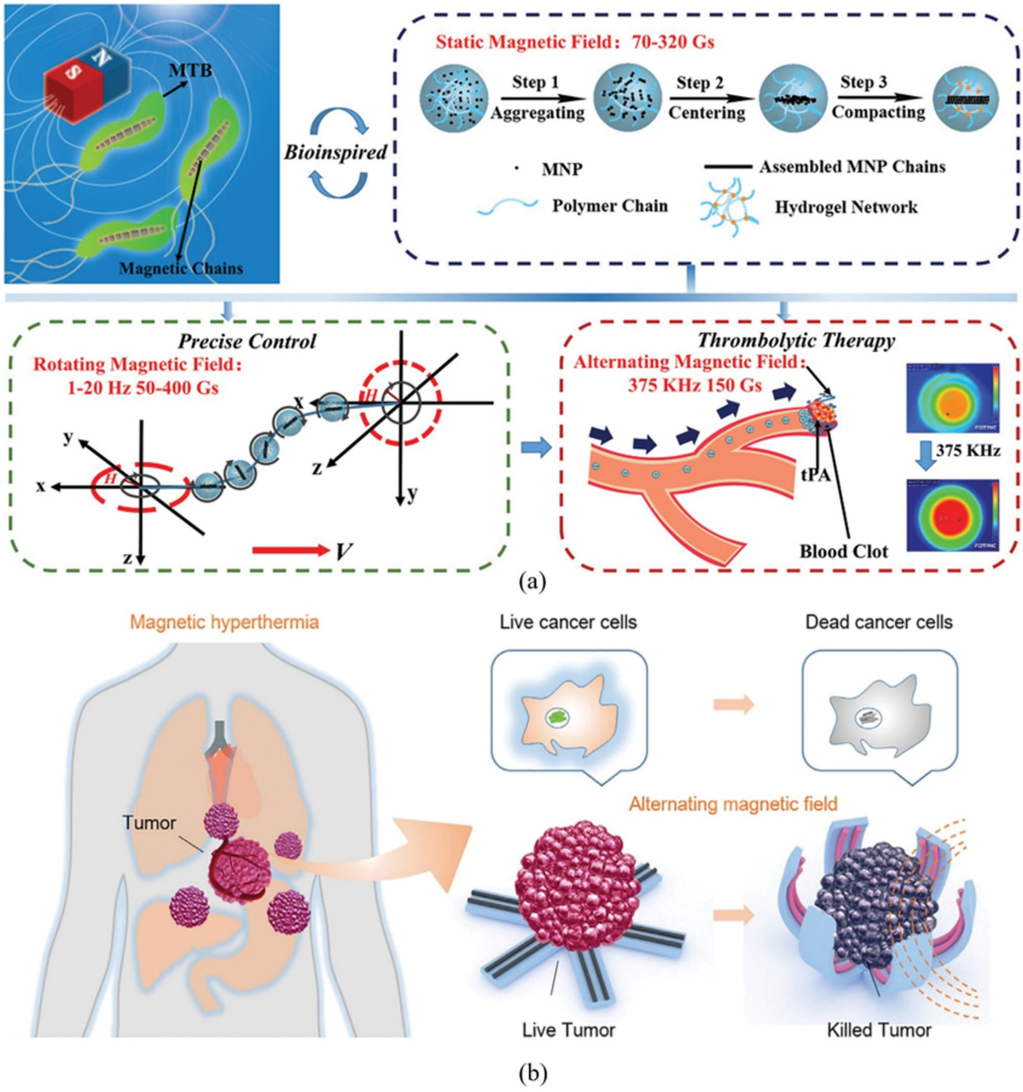

Fig. 6. (Color online) (a) Schematic representation of the BMM (biomimetic magnetic microrobot) with magneto-collective [40], (b) The scheme of magnetic hyperthermia by magnetic smart hydrogel microrobot [41].

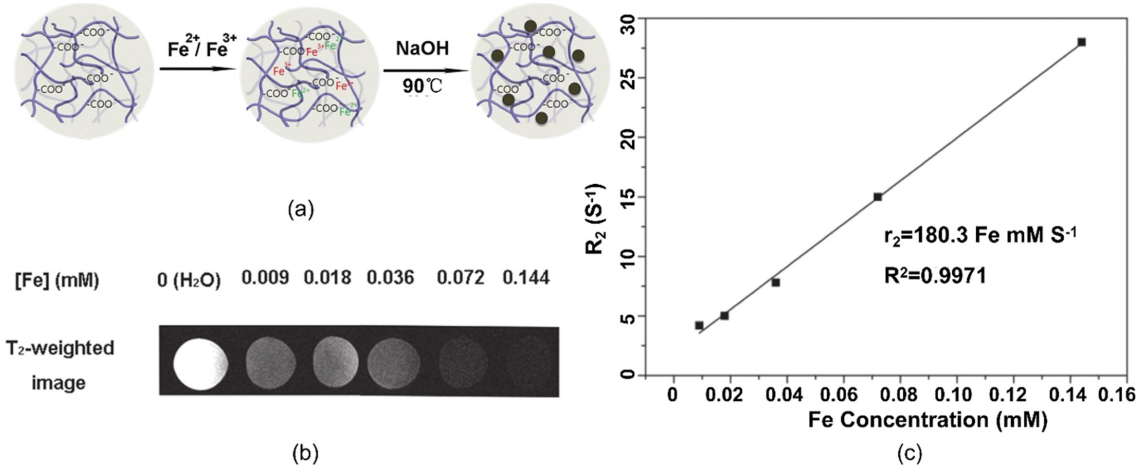

Fig. 7. (Color online) The application of magnetic smart hydrogel microrobot in MRI: (a) Schematic of the synthetic route, (b) T2-weighted MR images of Fe_3O_4-PAAnanogels, and (c) spin-spin relaxivity [42].

3. 조직공학 응용

현대 재생 의학 조직 공학의 궁극적인 목표 중 하나는 세포 배양에 적합한 미세 환경을 조성하는 것이다. 자기 하이드로겔의 미세 구조와 생체 적합 특성은 세포 배양에 적합한 환경을 제공하며, 외부 자기장을 인가해 세포에 자극을 주어 증식을 촉진시킬 수 있다. 또한 하이드로겔 구조와 공유 결합하여 기본 섬유아세포 성장 인자(bFGF), 베타 신경 성장 인자(βNGF) 또는 교세포 신경 성장 인자(GDNF) 등을 제공할 수 있다[44]. Fe_3O_4 나노 입자를 함유한 자기 하이드로겔 내부에 상피세포를 넣고 자기장을 인가하면 자기 나노 입자에 의해 응력이 발생하여 상피세포의 형태가 변화한다. 따라서 복잡한 구조를 가진 세포를 제작할 수 있는 장점을 가진다[45]. P. Ghaderinejad 등은 자기 폴리카프로락톤(PCL)으로 구성된 주사 가능한 하이드로겔을 제작하였다[44]. 먼저 초상자성 산화 철 나노 입자(SPION)를 혼합한 PCL 폴리머를 원심방사 하여 나노 섬유를 제작한다. 제작된 섬유를 마이크로 절단 기술을 사용해 짧은 나노 섬유(SFs) 로 절단한 뒤 알지네이트 하이드로겔과 혼합한다. 알지네이트 하이드로겔 내부에 위치하는 나노 섬유는 미리테슬라(mT) 세기의 외부 자기장이 인가될 경우 자기장 방향으로 정렬된다. 하이드로겔 내부에 위치한 OE-MSC는 7일이 경과된 후에도 생존해 있었다. 또한 14일 경과 후 나노 섬유를 정렬한 하이드로겔 내부의 OE-MSC는 정렬하지 않은 하이드로겔 내부의 OE-MSC보다 신경세포 분화가 더 가속화되었다. 따라서 자기 나노 섬유를 혼합한 하이드로겔은 Fig. 8(a)와 같이 신경 조직 재생을 위한최소 침습 요법으로 사용될 수 있다.

Miyeon Noh 등은 세포 전달용 자기 하이드로겔을 제안하였다[47]. 자기 하이드로겔은 다음의 절차를 통해 제작되었다. 염화 나트륨 용액에 알긴산 나트륨을 완전히 용해시킨 뒤 자기 나노 입자를 혼합한다. 제작된 용액을 세포 여과기에 넣고 세포 여과기 외부에 염화칼슘 용액을 첨가하여 이온 교환에 의한 중합을 유도해 자기 하이드로겔을 제작하였다. 세포

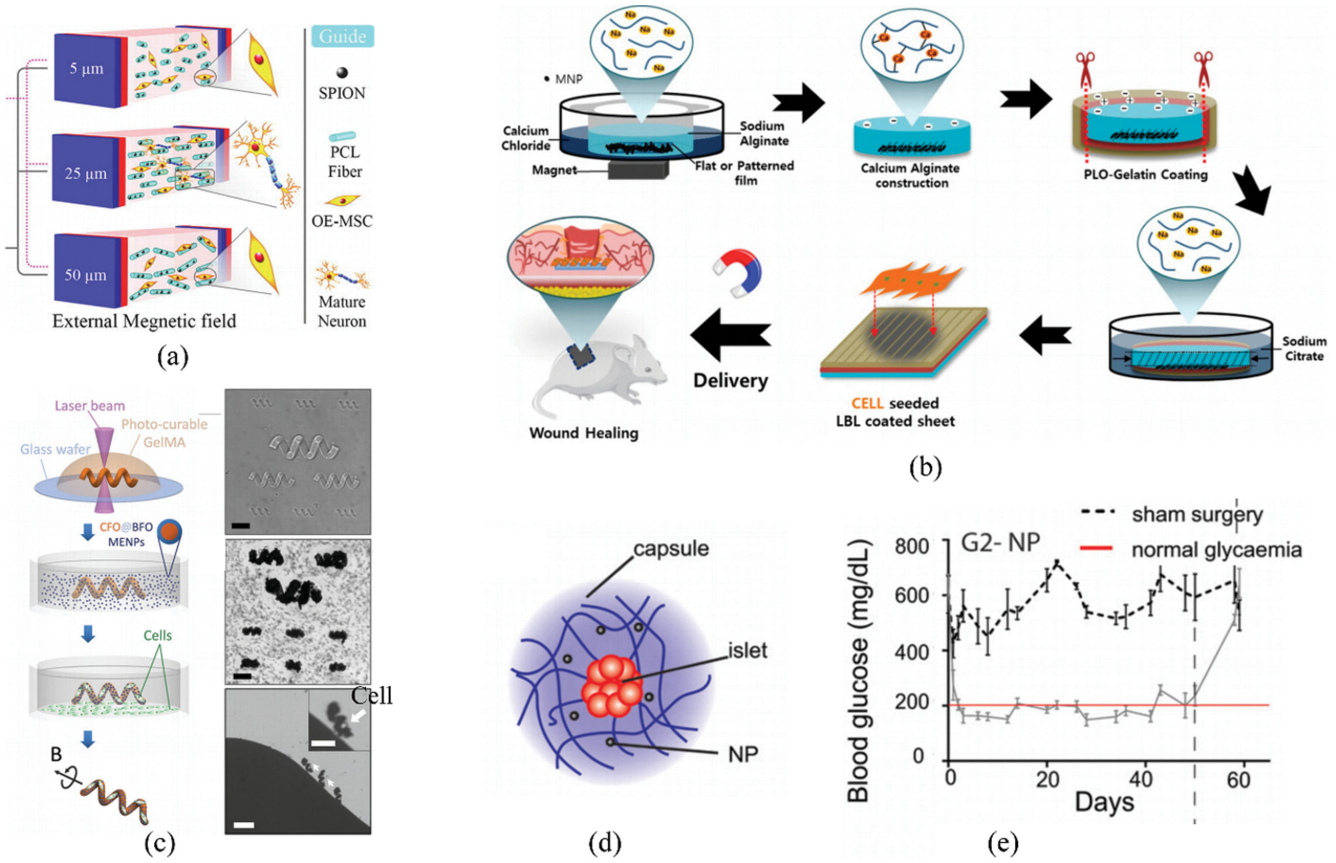

Fig. 8. (Color online) (a) The scheme of alginate/M.SFs hybrid hydrogels function as constructs for the regeneration of neural tissues [45]. (b) The scheme of fabrication of magnetic hydrogel sheet and application in wound healing [46], (c) The scheme of fabrication of magnetic helical hydrogel for cell delivery [47], (d) The structure of magnetic hydrogel capsule for cell delivery [48], and (e) Average blood glucose levels of following transplantation of rat islets encapsulated in magnetic hydrogel capsule [48].

배양 플레이트에 하이드로겔을 넣고 건조시켜 플레이트 표면에 고정시켰다. 혈관 내피 전구 세포(EPC)를 배양하여 자기 하이드로겔에 주입해 세포 시트를 제작했다. 제작된 세포 시트를 Fig. 8(b)와 같이 실험 쥐의 상처 부위에 이식해 실험한 결과 상처 치유를 촉진하는 것을 확인하였다.

M. Dong 등은 세포 전달 및 분화를 위한 나선형 마이크로 자기 하이드로겔을 제안하였다[48]. 젤라틴 메타크릴로일(GelMA)을 함유하는 광경화성 수지와, dipropanoate(P2CK) 광개시제를 사용하였다. 이광자 흡수 광중합(TPP) 현상을 이용하여 나선형 구조를 제작하였다. 제작된 나선형 구조는 $CoFe_2O_4$(CFO) 코어와 $BiFeO_3$(BFO) 쉘로 구성된 MENP 수분산액 내부에서 배양되었다. 이후 나선형 구조를 에탄올로 멸균한 뒤 SH-SY5Y 세포 현탁액을 넣어 SH-SY5Y 세포를 나선형 구조에 부착하였다. 실험 결과 외부 자기장을 통해 Fig. 8(c)와 같이 목표 지점으로 이동할 수 있으며, 고주파 교류 자기장에 의해 세포가 분화될 수 있음을 확인하였다. 또한 7일 경과 후 신경 모 세포종 SH-SY5Y 세포에 의해 생성된 단백질분해효소에 의해 구조물의 대부분이 분해되었다.

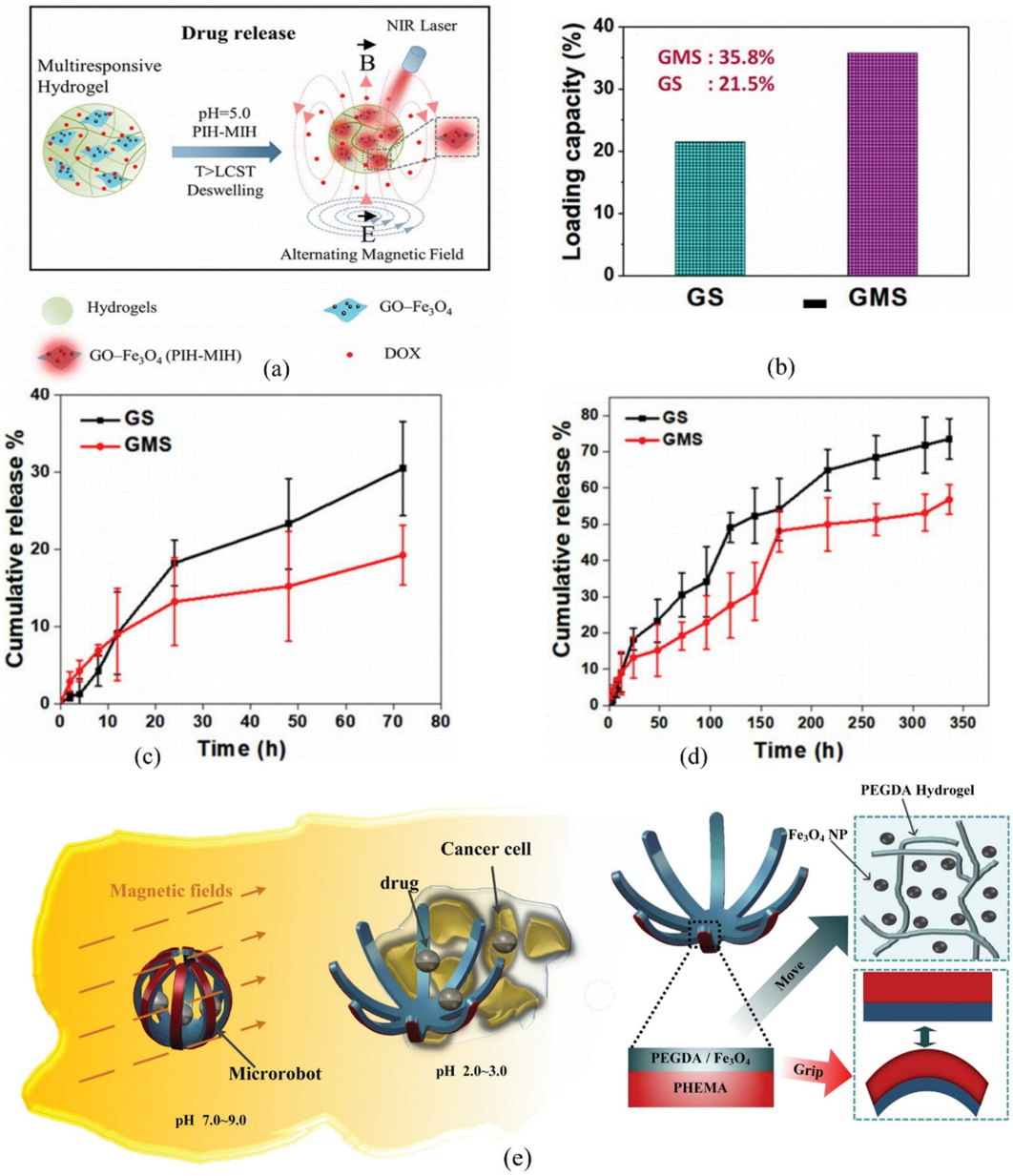

Fig. 9. (Color online) (a) The scheme of drug release by magnetic smart hydrogel microrobot [50], (b) Drug loading capacity of GS and GMS [51], (c) Short-term drug release of GS and GMS [51], and (d) Long-term drug release of GS and GMS [51], (e) For drug delivery in cancer therapy, various stimuli-responsive hydrogel-based micro-device [52].

D. Delcassian 등은 알지네이트 하이드로겔에 산화철 나노 입자를 혼합한 뒤 정전기 미세 액적 생성 방법을 사용해 캡슐을 제작하였다[49]. 염화바륨($BaCl_2$) 용액에서 캡슐을 가교시키고 Krebs - HEPES 용액으로 세척한 뒤 $CaCl_2$을 혼합한 식염수에 보관하였다. 이후 칼슘을 제거한 Krebs 용액으로 세척한 뒤 12시간 이내에 캡슐화 하여 당뇨병이 있는 쥐에게 주입하였다. 실험 결과 Fig. 8(d), (e)와 같이 최대 6~8주 동안 정상 혈당을 유지할 수 있는 것을 확인하였다.

4. 표적 약물 전달

표적형 약물 전달 시스템은 병변 부위 한정 약물 방출이 가능하므로 소량의 약물을 사용해 효과적인 치료가 가능하다. 따라서 약물에 의한 신체 부작용을 줄일 수 있는 치료 방법 중 하나이다. 자성 하이드로겔은 자기 무선 구동 방식을 사용해 병변 부위로 이동할 수 있으며, 다양한 자극 반응으로 약물 방출 속도를 쉽게 제어할 수 있다. 따라서 자성 하이드로겔은 표적형 약물 전달 시스템에 중요한 요소 중 하나이다. T. S. A. Lemos 등은 펙틴(Pectin)과 자성 나노 입자를 키토산(Chitosan)으로 코팅해 지능형 약물 방출이 가능한 구 형상의 미소 캡슐을 제작하였다[50]. 제작된 캡슐 내부의 자성 나노 입자가 자화되어 외부 자기장을 통해 운동 제어가 가능하다. 약물 모델로는 메타미졸(Mtz) 를 사용하였다. pH 6.8의 환경에서 12시간 경과 후 약물 방출은 75%까지 진행되었으며, 외부 자기장이 가해질 경우 91%까지 진행되었다. 실험 결과 pH 농도와 자기장에 의해 약물 방출량을 제어할 수 있음을 확인하였다. Y. Cao 등은 Poly(N-isopropylacrylamide), alginate interpenetrating polymer, GO-Fe_3O_4 nanomaterials로 구성된 구 형태의 캡슐형 복합 하이드로겔을 제작하였다[51]. 제작된 복합 하이드로겔은 Fig. 9(a)과 같이 근적외선, pH 농도, 자기장 반응을 통해 약물 방출량을 제어할 수 있다. GO-Fe_3O_4는 근적외선과 고주파 교류 자기장에 의해 발열되며, 이때 발생한 열은 PNIPAM 하이드로겔의 탈팽윤을 유도해 약물 방출을 가속화한다. 또한 PNIPAM 하이드로겔과 알지네이트를 병합할 경우 pH 반응이 추가되며, 향상된 기계적 특성을 가진다. N. Sivadasan 등은 글리옥살을 가교제로 사용한 다공성 자기 키토산 미소 구체(GMS)를 제작하였다[52]. 유중수 미소 액적 생성 방식을 사용해 나노입자를 혼합한 키토산 용액을 미소 구체로 제작하였다. 이후 글리옥산 용액과 혼합한 뒤 실온에서 2시간 동안 가교과정을 거쳐 자기 미소 구체 GMS를 제작하였다. 자기 나노 입자가 포함된 하이드로겔은 표면의 거칠기가 증가하여 넓어진 표면적으로 인해 수용할 수 있는 약물 분자의 양이 증가한다. 또한 외부 자기장을 인가하여 나노 입자 사이의 간격을 제어할 수 있어 약물 방출량을 조절할 수 있다. 자기 나노 입자가 포함되지 않은 미소 구체(GS)와 포함된 미소 구체(GMS)의 약물 흡수 및 방출 실험을 진행한 결과 Fig. 9(b)와 같다. 나노 입자가 포함된 미소 구체의 경우 약물 흡수율과 방출율이 더 높게 측정되었다. 또한 Fig. 9(c), (d)를 통해 GMS의 경우 초기 약물 방출량 및 지속 약물 방출량 조절이 GS 보다 더 안정적으로 가능한 것을 확인하였다. H. Li 등은 이중 층 구조로 구성된 마이크로 로봇을 제안하였다[42]. pH 반응 층인 PHEMA층은 마이크로 로봇의 잡고 펴는 동작을 유도하며, PEGDA-with-Fe_3O_4 층은 외부 자기장을 통해 이동을 유도한다. 따라서 제작된 마이크로 로봇은 Fig. 9(e)와 같이 약물을 보관한 상태로 움직일 수 있으며, 목표 지점에 정확하게 약물을 방출할 수 있다.

V. 요약 및 향후 전망

최근 생명공학 분야의 관심이 높아짐에 따라 생체 적합성이 우수한 하이드로겔에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 특히 스마트 하이드로겔은 외부 자극을 통해 팽윤 특성을 제어할 수 있어 의학적, 생물학적 응용에 적합하다. 스마트 하이드로겔은 반응하는 외부 자극 종류에 따라 온도, pH 농도, 광, 용매, 전기장, 압력, 화학, 자기장 반응성 스마트 하이드로겔로 분류할 수 있다. 이중 자기 반응성 스마트 하이드로겔은 다른 스마트 하이드로겔과 비교하여 상대적으로 빠른 응답속도, 우수한 생체 적합성을 보장한다. 최근 자기 스마트 하이드로겔을 재료로 하는 마이크로/나노 사이즈의 로봇 제작이 실현되고 있다. 자기 마이크로/나노 로봇의 경우 외부 자기장을 통해 위치 제어가 가능하여 표적 약물 방출 및 조직세포 재생 분야에 집중되고 있으며 특히 자기 하이드로겔 기술을 의학 분야에 적용할 경우 우수한 생체 적합성과, 표적화된 약물 치료로 환자에게 발생할 수 있는 부작용을 크게 줄일 수 있는 장점이 있다. 하지만 여전히 낮은 구동 효율과, 형태 변형 정확도는 앞으로 연구를 통해 더욱 개선되어야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로범부처전주기의료기기연구개발사업단의 지원을 받아 수행된 연구임(과제고유번호: KMDF_PR_20200901_0130).

References

[1] A. V. Kabanov and S. V. Vinogradov, Angewandte Chemie **48**,

5418 (2009).
[2] E. M. Ahmed, Journal of Advanced Research, **6**, 105 (2015).
[3] K. Y. Lee and D. J. Mooney, Progress in Polymer Science **37**, 106 (2012).
[4] Y. R. Sun, Y. X. Yang, M. X. Yang, F. Yu, and J. Ma, Journal of Molecular Liquids **284**, 124 (2019).
[5] H. Zhu and L. Y. Wang, Solar Energy Materials and Solar Cells **20**, 110109 (2019).
[6] B. C. Wang, Z. Tu, C. G. Wu, T. Hu, X. T. Wang, S. J. Long, and X. H. Gong, Polymers **11**, 846 (2019).
[7] K. Matsumoto, N. Sakikawa, and T. Miyata, Nature Communications **9**, 2315 (2018).
[8] L. Zhao, J. H. Huang, Y. C. Zhang, T. Wang, W. X. Sun, and Z. Tong, ACS Applied Materials & Interfaces **9**, 11866 (2017).
[9] Q. Shi, H. Xia, P. Li, Y. S. Wang, L. Wang, S. X. Li, C. Wang, C. Lv, L. G. Niu, and H. B. Sun, Advanced Optical Materials **5**, 1700442 (2017).
[10] C. Lv, H. Xia, Q. Shi, G. Wang, Y. S. Wang, Q. D. Chen, Y. L. Zhang, L. Q. Liu, and H. B. Sun, Advanced Materials Interfaces **4**, 1601002 (2017).
[11] N. Terasawa, RSC Advances **7**, 2443 (2017).
[12] S. J. Kim, S. G. Yoon, Y. M. Lee, H. C. Kim, and S. I. Kim, Biosens Bioelectron **19**, 531 (2004).
[13] A. Matsumoto, M. Tanaka, H. Matsumoto, K. Ochi, Y. Morooka, H. Kuwata, H. Yamada, I. Shirakawa, T. Miyazawa, H. Ishii, K. Kataoka, Y. Ogawa, Y. Miyahara, and T. Suganami, Science Advances **3**, eaaq0723 (2017).
[14] H. J. Liu and P. Li, Chinese Pharmacist **12**, 663 (2009).
[15] H. R. Zhang, W. T. Liu, S. Q. He, Z. H. Li, M. C. Yang, and C. S. Zhu, Materials Reports **23**, 106 (2009).
[16] Z. Varga, G. Filipcsei, A. Szilágyi, and M. Zrínyi, Macromolecular Symposia **227**, 123 (2005).
[17] Y. H. Li, G. Y. Huang, X. H. Zhang, B. Q. Li, Y. M. Chen, T. L. Lu, T. J. Lu, and F. Xu, Adv. Funct. Mater. **23**, 660 (2013).
[18] H. Ahmad, M. S. Sultana, M. A. Alam, M. M. Rahman, K. Tauer, M. A. Gafur, and M. K. Sharafat, Express Polymer Letters **10**, 644 (2016).
[19] R. Hernández and C. Mijangos, Macromolecular Rapid Communications **30**, 176 (2010).
[20] L. Jiang and P. Liu, ACS Sustainable Chem. Eng. **2**, 1785 (2014).
[21] L. Rodriguez-Arco, I. A. Rodriguez, V. Carriel, A. B. Bonhome-Espinosa, F. Campos, P. Kuzhir, J. D. G. Duran, and M. T. Lopez-Lopez, Nanoscale **8**, 8138 (2016).
[22] F. Campos, A. B. Bonhome-Espinosa, R. Carmona, J. D. G. Duran, P. Kuzhir, M. Alaminos, M. T. Lopez-Lopez, I. A. Rodriguez, and V. Carriel, Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl. **118**, 111476 (2021).
[23] X. P. Wang, X. H. Qin, C. Z. Hu, A. Terzopoulou, X. Z. Chen, T. Y. Huang, K. Maniura-Weber, S. Pane, and B. J. Nelson, Adv. Funct. Mater. 1804107 (2018).
[24] J. Park, C. Jin, S. Lee, J. Y. Kim, and H. Choi, Adv. Healthcare Mater. 1900213 (2019).
[25] H. Lee, D. Kim, S. H. Kwon, and S. Park, ACS Appl. Mater. Interfaces **13**, 19633 (2021).
[26] R. Marta, B. Meriem, B. R. Efres, G. Nuria, S. Sanna, G. Juan, R. A. Carlos, M. M. Nadji, and B. L. Manuel, ACS Appl. Nano Mater. **4**, 7712 (2021).
[27] W. Chen and P. H. J. Kouwer, Advanced Functional Materials 2105713 (2021).
[28] J. A. Fuentes-García, A. Diaz-Cano, I. Guillen-Cervantes, A. Santoyo-Salazar, and J. Sci. Rep. **8**, 5096 (2018).
[29] F. J. Vazquez-Perez, C. Gila-Vilchez, J. D. G. Duran, A. Zubarev, L. Alvarez de Cienfuegos, L Rodriguez-Arco, and M. T. Lopez-Lopez, Polymer **230**, 124093 (2021).
[30] J. Tang, Y. Qiao, Y. Chu, Z. Tong, Y. Zhou, W. Zhang, S. Xie, J. Hu, and T. Wang, J. Mater. Chem. B **7**, 1311 (2019).
[31] J. S. Lu, Z. H. Guo, W. S. Xie, Y. J. Chi, W. L. Xu, X. X. Guo, X. H. Gao, J. L. Ye, B. J. Xu, R. Zheng, X. D. Sun, X. M. Wang, S. L. Che, J. Yu, and L. Y. Zhao, ACS Appl. Mater. Interfaces **13**, 35484 (2021).
[32] P. J. Li, S. S. Yuan, Q. Tang, and B. L. He, Electrochimica Acta **130**, 57 (2014).
[33] J. Rubio-Retama, N. E. Zafeiropoulos, C. Serafinelli, R. Rojas-Reyna, B. Voit, E. L. Cabarcos, and M. Stamm, Langmuir **23**, 10280 (2007).
[34] Z. H. Wang, Y. F. Wang, and C. Yao, Journal of Polymer and Environment (2021).
[35] L. M. Sanchez, P. S. Shuttleworth, C. Waiman, G. Zanini, V. A. Alvarez, and R. P. Ollier, Journal of Environmental Chemical Engineering **8**, 103795 (2020).
[36] H. Haider, C. H. Yang, W. J. Zheng, J. H. Yang, M. X. Wang, S. Yang, M. Zrinyi, Y. Osada, Z. G. Suo, Q. Q. Zhang, J. X. Zhou, and Y. M. Chen, Soft Matter **11**, 8253 (2015).
[37] Z. G. Li, Y. Z. Li, C. Chen, and Y. Cheng, Journal of Controlled Release **335**, 541 (2021).
[38] B. Thangaraj, B. Muniyandi, S. Ranganathan, and H. Xin, Reviews in Advanced Sciences and Engineering **4**, 106 (2015).
[39] O. L. Gobbo, S. Kristine, M. W. Radomski, Y. Volkov, and A. Prina-Mello, Theranostics **5**, 1249 (2015).
[40] M. Xie, W. Zhang, C. Fan, C. Wu, Q. Feng, J. Wu, Y. Li, R. Gao, Z. Li, Q. Wang, Y. Cheng, and B. He, Advanced Materials **32**, 2000366 (2020).
[41] H. A. Wu, L. Liu, L. Song, M. Ma, N. Gu, and Y. Zhang, ACS NANO **13**, 14013 (2019).
[42] Y. Chen, J. Y. Nan, Y. Lu, C. P. Wang, F. X. Chu, and Z. Gu, Journal of Biomedical Nanotechnology **11**, 771 (2015).
[43] H. Skaat, O. Ziv-Polat, A. Shahar, D. Last, Y. Mardor, and S. Margel, Advanced Healthcare Materials **1**, 168 (2012).
[44] W. Chen, Y. Zhang. J. Kumari, H. Engelkamp, and P. H. J. Kouwer, Nano Letters **21**, 6740 (2021).
[45] P. Ghaderinejad, N. Najmoddin, Z. Bagher, M. Saeed, S. Karimi, S. Simorgh, and M. Pezeshki-Modaress, Chemical Engineering Journal **420**, 130465 (2021).
[46] M. Noh, Y. H. Choi, Y. H. An, D. Tahk, S. Cho, J. W. Yoon, N. L. Jeon, T. H. Park, J. Kim, and N. S. Hwang, ACS Bioma-

ter. Sci. Eng. **5**, 3909 (2019).
[47] M. Dong, X. Wang, X. Z. Chen, F. Mushtaq, S. Deng, C. Zhu, H. Torlakcik, A. Terzopoulou, X. H. Qin, X. Xiao, J. Puigmarti-Luis, H. Choi, A. P. Pego, Q. D. Shen, B. J. Nelson, and S. Pane, Adv. Funct. Mater **30**, 1910323 (2020).
[48] D. Delcassian, I. Luzhansky, V. Spanoudaki, M. Bochenek, C. McGladrigan, A. Nyugen, S. Norcross, Y. Zhu, C. S. Shan, R. Hausser, K. M. Shakesheff, R. Langer, and D. G. Anderson, Advanced Materials **32**, 1904502 (2020).
[49] T. S. A. Lemos, J. F. de Souza, and A. R. Fajardo, Carbohydrate Polymers **265**, 118013 (2021).
[50] Y. Cao, Y. Cheng, and G. Zhao, Langmuir **37**, 5522 (2021).
[51] N. S. Sumitha, P. Prakash, B. N. Nair, and G. S. Sailaja, ACS Omega **6**, 21472 (2021).
[52] H. Li, G. Go, S. Y. Ko, J.-O. Park, and S. Park, Smart Materials and Structures **25**, 027001 (2016).