



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0056932  
(43) 공개일자 2022년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C08J 3/075 (2006.01) C08J 3/24 (2006.01)  
C08J 3/28 (2006.01) C08K 3/08 (2006.01)  
C08L 89/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C08J 3/075 (2013.01)  
A61K 47/02 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2020-0141488  
(22) 출원일자 2020년10월28일  
심사청구일자 없음

(71) 출원인  
서강대학교산학협력단  
서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)  
영남이공대학교 산학협력단  
대구광역시 남구 현충로 170 (대명동)  
(72) 발명자  
정봉근  
서울특별시 마포구 백범로 35 서강대학교 리저과  
학관 618호  
하장호  
서울특별시 마포구 백범로 35 서강대학교 RA관  
405호  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
윤대웅

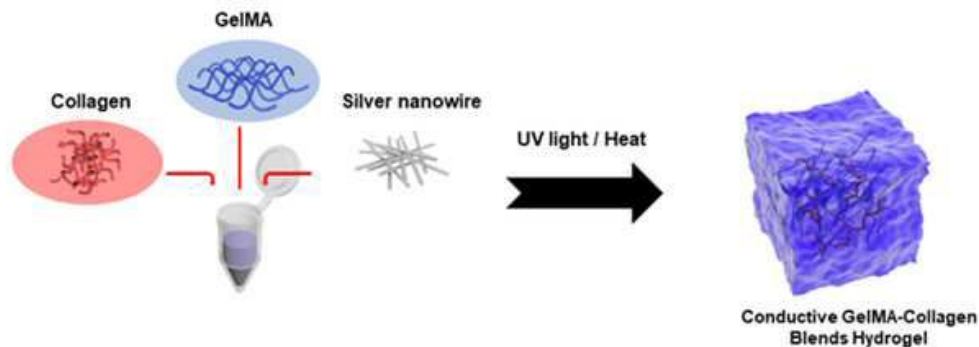
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 스마트 약물 방출을 위한 전도성 혼합 하이드로젤 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 스마트 약물 방출을 위한 전도성 혼합 하이드로젤 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 높은 기계적 강도를 가지고 생체조직과 매우 유사한 성질을 보유하며, 전기적 자극을 통해 약물을 효율적으로 방출이 가능하다. 따라서, 본 발명에 따른 전도성 혼합 하이드로젤은 전기 자극을 통한 효과적인 약물 전달을 가능케 하고 액추에이터 뿐만아니라 센서로의 적용도 가능하기 때문에 조직공학, 의공학 등 다양한 응용 분야에 광범위하게 사용 가능할 것으로 기대된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/42 (2013.01)  
A61K 9/0009 (2013.01)  
A61K 9/06 (2013.01)  
C08J 3/24 (2021.05)  
C08J 3/28 (2013.01)  
C08K 3/08 (2013.01)  
C08L 89/00 (2013.01)  
C08K 2201/001 (2013.01)  
C08K 2201/011 (2013.01)

(72) 발명자

**김지운**  
경기도 고양시 일산동구 탄중로 385, 1107동 905호  
**임재현**  
인천광역시 부평구 부흥로293번길 24, 1002호  
**이종민**  
서울특별시 은평구 갈현로9길 16

**엄재영**

대구광역시 남구 삼각지6길 28, 302호

**이승현**

울산광역시 중구 함월22길 25

**조석근**

경기도 의정부시 용민로 419, 1203동 1705호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                        |
|-------------|----------------------------------------|
| 과제고유번호      | 1711110045                             |
| 과제번호        | 2019R1A2C2008863                       |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                              |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                                 |
| 연구사업명       | 개인기초연구(과기정통부)(R&D)                     |
| 연구과제명       | 다기능성 나노입자 및 3차원 마이크로칩 시스템을 이용한 신경재생 연구 |
| 기 여 율       | 40/100                                 |
| 과제수행기관명     | 서강대학교                                  |
| 연구기간        | 2020.03.01 ~ 2021.02.28                |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                               |
|-------------|-------------------------------|
| 과제고유번호      | 2019392032                    |
| 과제번호        | 2019M3A9H2032547              |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                     |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                        |
| 연구사업명       | 바이오의료기술개발사업                   |
| 연구과제명       | 콩팥 오가노이드 스크리닝을 위한 마이크로 시스템 개발 |
| 기 여 율       | 30/100                        |
| 과제수행기관명     | 서강대학교                         |
| 연구기간        | 2020.03.01 ~ 2020.12.31       |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                   |
|-------------|-----------------------------------|
| 과제고유번호      | 1345312643                        |
| 과제번호        | 2019R1I1A1A01041256               |
| 부처명         | 교육부                               |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                            |
| 연구사업명       | 이공학학술연구기반구축(R&D)                  |
| 연구과제명       | 알츠하이머성 치매 치료를 위한 3차원 센서 플랫폼 기술 개발 |
| 기 여 율       | 30/100                            |
| 과제수행기관명     | 영남이공대학교                           |
| 연구기간        | 2020.03.01 ~ 2021.02.28           |

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

생체적합성 물질인 제1화합물;

상기 제1화합물과 혼합되며 광에 의해 광가교결합을 형성하는 제2화합물; 및

상기 제1화합물 및 상기 제2화합물 내에 혼합되며, 전기 전도성인 전도성 나노와이어;  
를 포함하는, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제2화합물은 상기 제1화합물에 비해 저장 탄성률 ( $E'$ , storage modulus), 손실 탄성률 ( $E''$ , loss modulus) 및 복합전단점도 (Complex viscosity)가 높은 물성을 가진 것인, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제1화합물은 콜라겐 (Collagen)인 것인, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 제2화합물은 겔마 (메타크릴레이티드 젤라틴; GeIMA)인 것인, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 전도성 나노와이어는 금속 나노와이어인 것인, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 금속 나노와이어는 은 나노와이어, 구리 나노와이어, 금 나노와이어 또는 알루미늄 나노와이어인 것인, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 제1화합물은 15 내지 35 부피%(v/v%)로 포함되는 것인, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 제2화합물은 55 내지 70 부피%(v/v%)로 포함되는 것인, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 전도성 나노와이어는 5 내지 15 부피%(v/v%)로 포함되는 것인, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제1화합물과 상기 제2화합물의 부피비는 7:3인 것인, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 제1화합물, 제2화합물 및 전도성 나노와이어의 부피비는 7:3:1인 것인, 혼합 하이드로젤.

#### 청구항 12

다음 단계를 포함하는 혼합 하이드로젤의 제조방법:

생체적합성 물질인 제1화합물의 전구용액을 제조하는 제1화합물 제조 단계;

광에 의해 광가교결합을 형성하는 제2화합물의 전구용액을 제조하는 제2화합물 제조 단계; 및

상기 제1화합물의 전구용액, 상기 제2화합물의 전구용액 및 전도성 나노와이어를 혼합하여 혼합물을 제조하는 혼합 단계.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 혼합 하이드로젤의 제조방법은 하기의 단계를 더 포함하는 것인, 제조방법:

상기 혼합물에 빛을 가하여 광가교결합을 형성하는 광 조사 단계;

상기 혼합물에 열을 가하는 가열 단계.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 광 조사 단계는 상기 가열 단계에 대해 우선적으로 실시되는 것인, 제조방법.

#### 청구항 15

제12항에 있어서, 상기 제1화합물은 콜라겐 (Collagen)인 것인, 제조방법.

#### 청구항 16

제12항에 있어서, 상기 제2화합물은 젤마 (메타크릴레이티드 젤라틴; GelMA) 인 것인, 제조방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

본 발명은 스마트 약물 방출을 위한 전도성 혼합 하이드로젤 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 생체적합성이 높고 기계적 강도가 우수한 동시에, 하이드로젤 내에 포함되는 전도성 나노와이어를 통해 전기 전도성 및 약물 방출 능력이 우수한 혼합 하이드로젤에 관한 것이다.

[0001]

## 배경 기술

- [0002] 최근 의료 분야에서 생체적합성 소재에 대한 연구가 지속적으로 관심을 받고 있다. 최근 연구 결과에 따르면, 생체 적합성을 위해 소재를 하이드로젤 또는 마이셀 등의 형태로 임상연구 및 약물실험에 적용하는 경우가 보고되고 있다. 약물 전달을 위해 하이드로젤을 통해 임상 시 적용하는 경우, 생체 내에서의 분해성이 우수하고 부작용이 적어 하이드로젤을 이용해 생체적합성이 우수한 소재를 개발하고 있다.
- [0003] 생체적합성 및 생분해성 소재에는 크게 천연 소재 및 합성 소재가 있다. 천연 소재로는 콜라겐, 젤라틴 등의 폴리펩타이드류, 폴리-L-글루탐산, 폴리-L-라이신 등의 폴리아미노산류 및 알긴산, 키틴 등의 폴리사카라이드류 등이 있으며, 합성 소재로는 폴리카프로락톤(PCL), 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리파라다이옥산온(PPDO) 등이 있다.
- [0004] 합성 소재는 천연 생분해성 소재에 비해 기계적 강도 및 가공성이 우수하여 다양한 분야에 적용할 수 있다는 장점이 있으나, 생체안정성, 생체적합성, 저독성, 면역성 등의 여러 가지 필수 조건을 만족하여야만 실제 사용할 수 있어 각 국가의 의약당국의 허가를 받기 쉽지 않으며, 특히, 하이드로젤을 이용한 약물 실험 시에도 생체 적합성이 떨어져 세포 배양능력이 부족하다는 단점이 존재한다. 이에, 최근에는 약물 실험을 위해 기계적 강도 및 생체적합성이 우수한 천연 소재를 개발하려는 노력이 시도되고 있다.
- [0005] 천연 소재의 일종인 콜라겐 (Collagen) 하이드로젤은 생체 유래 성분이기 때문에 이식 시 면역 부작용이 없어 임상에 응용은 가능하지만, 기계적 강도가 낮고 변형이 쉽지 않기 때문에 공학적 조작이 어려운 문제가 있다. 이에 반해, 젤마 (메타크릴레이티드 젤라틴; GelMA) 하이드로젤은 빛에 의하여 가교결합이 일어나기 때문에 반도체 제조공정에 사용되는 마이크로 기술을 통하여 정교하게 원하는 형태로 하이드로젤 가공이 가능하며 기계적 강도가 우수하여 대체재로 사용되고 있다. 하지만 높은 기계적 강도는 세포 배양에 적합하지 않기 때문에 기존의 기능성 하이드로젤의 사용은 응용 분야가 한정적이었다.
- [0006] 이러한 배경에서, 임상 및 약물 실험에 이용될 하이드로젤로서, 생체적합성 및 기계적 강도가 우수하면서도, 하이드로젤의 약물 방출 능력이 우수한 소재에 대한 필요성이 증대되고 있는 상황이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0007] 이에 본 발명자들은 생체적합성이 우수한 제1화합물, 기계적 강도가 우수한 제2화합물 및 전도성 나노와이어가 혼합된 혼합 하이드로젤을 개발하였으며, 본 발명에 따른 혼합 하이드로젤은 생체적합성이 우수하면서 기계적 강도 또한 뛰어나다는 것을 확인하였다.
- [0008] 이에, 본 발명의 목적은 생체적합성, 기계적 강도 및 약물 방출 능력이 우수한 혼합 하이드로젤을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 목적은 생체적합성, 기계적 강도 및 약물 방출 능력이 우수한 혼합 하이드로젤의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 목적은 생체적합성, 기계적 강도 및 약물 방출 능력이 우수한 혼합 하이드로젤의 용도에 관한 것이다.

### 과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명은 스마트 약물 방출을 위한 전도성 혼합 하이드로젤 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 혼합 하이드로젤은 높은 생체적합성 및 기계적 강도를 가진다.
- [0012] 이에, 본 발명자들은 본 발명에 따른 혼합 하이드로젤은 높은 생체적합성 및 기계적 강도를 가지는 것을 확인하였으며, 나아가 본 발명에 따른 하이드로젤이 전기적 자극을 통해 높은 효율로 하이드로젤 내의 약물을 외부로 방출할 수 있음을 확인하였다.
- [0013] 이하 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.
- [0014] 본 발명의 일 양태는 생체적합성 물질인 제1화합물; 상기 제1화합물과 혼합되며 광에 의해 광가교결합을 형성하는 제2화합물; 및 상기 제1화합물 및 상기 제2화합물 내에 혼합되며, 전기 전도성인 전도성 나노와이어;를 포함

하는, 혼합 하이드로젤이다.

- [0015] 본 발명에 따른 혼합 하이드로젤에서, 제1화합물은 제2화합물에 비해 생체적합성이 우수할 수 있고, 이에 따라, 제2화합물과 혼합되면서도 혼합 하이드로젤의 생체적합성을 유지할 수 있다.
- [0016] 본 발명의 일 구현예에서, 제1화합물은 광 또는 열에 의해서 경화되는 것일 수 있다.
- [0017] 본 발명의 일 구현예에서, 제1화합물은 생체적합성 고분자 또는 생체적합성 저분자 물질일 수 있고, 제1화합물은 폴리에틸렌글리콜 (PEG), 덱스트란, 알부민, 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌이민, 폴리락틱글라이코릭산 (PLGA), 폴리락티산, 폴리락타이드, 폴리글라이콜릭산, 폴리아미노산, 폴리아세탈, 폴리오씨칼본에이트, 폴리칼본에이트, 폴리칼보락톤 폴리아크릴산, 폴리메타아크릴산, 폴리사카라이드, 폴리케탈, 폴리에테르, 폴리아마이드, 폴리말레익안하이드라이드, 폴리메틸비닐에테르 및 상기 고분자의 공중합체로 구성된 군으로부터 선택되는 생체적합성 고분자일 수 있으며, 예를 들어, 콜라겐일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0018] 본 발명의 일 구현예에서, 제2화합물은 젤마 (메타크릴레이티드 젤라틴; GelMA), 아크릴레이티드 젤라틴, 티올화 젤라틴일 수 있고, 예를 들어, 젤마일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0019] 본 발명의 일 구현예에서, 제2화합물은 프탈산 무수물, 말레산 무수물, 메타크릴 무수물, 메타크릴 염화물, 벤조일 염화물, p-니트로 벤조일 염화물, 2,4,6-트리클로로벤조일 염화물, 2,4,6-트리메틸벤조일 염화물, 페닐 아자이드, 오토로-하이드록시페닐 아자이드, 메타-하이드록시페닐 아자이드, 테트라플루오로페닐 아자이드, 오토로-니트로페닐 아자이드, 메타-니트로페닐 아자이드, 다이아지린, 솔라겐 에서 선택된 하나 이상과 젤라틴과 무수산 또는 산성의 염화물을 반응시킴으로써 준비될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명의 일 구현예에서, 제2화합물은 광에 의해서 경화되는 것일 수 있고, 예를 들어, 광에 의해 광가교결합을 형성하면서 경화되는 것일 수 있다.
- [0021] 상술한 바와 같이, 제1화합물 또는 제2화합물은 열 또는 광에 의해 경화될 수 있고, 이에 따라, 혼합된 화합물 내에서 전도성 나노와이어가 임의의 이동 없이 안정적으로 지지될 수 있다.
- [0022] 본 발명에 따른 혼합 하이드로젤에서 제2화합물은 제1화합물에 비해 기계적 물성이 우수한 것일 수 있다.
- [0023] 기계적 물성은 탄성률, 점도, 응력 등일 수 있고, 예를 들어, 제2화합물은 제1화합물에 비해 저장 탄성률 ( $E'$ , storage modulus), 손실 탄성률 ( $E''$ , loss modulus) 및 복합전단점도 (Complex viscosity)가 높은 것일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일 구현예에서, 전도성 나노와이어는 금속 나노와이어인 것일 수 있다.
- [0025] 금속나노와이어는 은 나노와이어, 구리 나노와이어, 금 나노와이어 또는 알루미늄 나노와이어인 것일 수 있고, 예를 들어, 은 나노와이어일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0026] 본 발명에 따른 혼합 하이드로젤에서, 전도성 나노와이어는 하이드로젤의 기계적 강도를 증가시키는 동시에 전기전도성을 가져, 전기적 자극이 전해질에 따라 하이드로젤이 수축하면서 약물을 외부로 방출할 수 있다. (도 2 참조.)
- [0027] 본 발명의 일 구현예에서, 제1화합물은 혼합 하이드로젤 내에 1 내지 99 부피% (v/v%), 1 내지 90 부피% (v/v%), 1 내지 80 부피% (v/v%), 1 내지 70 부피% (v/v%), 1 내지 60 부피% (v/v%), 1 내지 50 부피% (v/v%), 1 내지 40 부피% (v/v%), 10 내지 90 부피% (v/v%), 10 내지 80 부피% (v/v%), 10 내지 70 부피% (v/v%), 10 내지 60 부피% (v/v%), 10 내지 50 부피% (v/v%), 10 내지 40 부피% (v/v%), 15 내지 85 부피% (v/v%), 15 내지 80 부피% (v/v%), 15 내지 70 부피% (v/v%), 15 내지 60 부피% (v/v%), 15 내지 50 부피% (v/v%), 15 내지 45 부피% (v/v%) 또는 10 내지 35 부피% (v/v%)로 포함될 수 있고, 예를 들어, 하이드로젤 경화시의 안정성 및 기계적 물성을 고려하여 10 내지 35 부피% (v/v%)로 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0028] 본 발명의 일 구현예에서, 제2화합물은 혼합 하이드로젤 내에 1 내지 99 부피% (v/v%), 1 내지 95 부피% (v/v%), 1 내지 85 부피% (v/v%), 1 내지 75 부피% (v/v%), 10 내지 99 부피% (v/v%), 10 내지 95 부피% (v/v%), 10 내지 90 부피% (v/v%), 10 내지 85 부피% (v/v%), 10 내지 80 부피% (v/v%), 30 내지 99 부피% (v/v%), 30 내지 95 부피% (v/v%), 30 내지 90 부피% (v/v%), 30 내지 85 부피% (v/v%), 30 내지 70 부피% (v/v%), 40 내지 90 부피% (v/v%), 40 내지 80 부피% (v/v%), 40 내지 70 부피% (v/v%), 50 내지 80 부피% (v/v%) 또는 55 내지 75 부피% (v/v%)로 포함될 수 있고, 예를 들어, 하이드로젤 경화시의 안정성 및 생체 적합성을 고려하여 55 내지 70 부피% (v/v%)로 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0029] 본 발명의 일 구현예에서, 전도성 나노와이어는 혼합 하이드로젤 내에 1 내지 99 부피% (v/v%), 1 내지 50 부피% (v/v%), 1 내지 30 부피% (v/v%), 1 내지 25 부피% (v/v%), 1 내지 20 부피% (v/v%), 5 내지 50 부피% (v/v%), 5 내지 45 부피% (v/v%), 5 내지 40 부피% (v/v%), 5 내지 35 부피% (v/v%), 5 내지 30 부피% (v/v%), 5 내지 25 부피% (v/v%), 5 내지 20 부피% (v/v%) 또는 5 내지 15 부피% (v/v%)로 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0030] 본 발명의 일 구현예에서, 전도성 나노와이어는 제1화합물 및 제2화합물의 총 부피의 10%의 부피로 포함될 수 있다.
- [0031] 본 발명의 일 구현예에서, 제1화합물과 제2화합물의 부피비는 7:3일 수 있다.
- [0032] 본 발명의 일 구현예에서, 제1화합물, 제2화합물 및 전도성 나노와이어의 부피비는 7:3:1일 수 있다.
- [0033] 본 발명의 일 구현예에서 혼합 하이드로젤의 저장 탄성률 ( $E'$ , storage modulus)은 0.1 내지 10 Hz에서 10,000 내지 15,000 Pa, 11,000 내지 14,000 Pa, 11,500 내지 15,000 Pa, 11,500 내지 14,500 Pa, 12,000 내지 15,000 Pa, 12,000 내지 14,500 Pa, 12,500 내지 14,500 Pa, 12,500 내지 14,000 Pa, 12,800 내지 14,200 Pa, 13,000 내지 14,000 Pa, 13,200 내지 13,800 Pa 일 수 있다.
- [0034] 본 발명의 일 구현예에서 혼합하이드로젤의 손실 탄성률 ( $E''$ , loss modulus)은 1 Hz에서 30 내지 100 Pa, 35 내지 95 Pa, 40 내지 95 Pa, 45 내지 95 Pa, 45 내지 95 Pa, 45 내지 90 Pa, 50 내지 85 Pa, 50 내지 80 Pa, 55 내지 85 Pa, 55 내지 80 Pa, 55 내지 75 Pa, 55 내지 70 Pa 일 수 있다.
- [0035] 본 발명의 일 구현예에서 혼합하이드로젤의 손실 탄성률 ( $E''$ , loss modulus)은 0.1 내지 10 Hz에서 30 내지 250 Pa, 35 내지 250 Pa, 40 내지 250 Pa, 30 내지 225 Pa, 35 내지 225 Pa, 40 내지 225 Pa, 45 내지 225 Pa, 45 내지 210 Pa, 45 내지 215 Pa, 50 내지 215 Pa, 50 내지 210 Pa 일 수 있다.
- [0036] 본 발명의 일 구현예에서 혼합하이드로젤의 복합전단점도 (Complex viscosity)는 1 Hz에서 1,000 내지 3,000 Pa, 1,200 내지 3,000 Pa, 1,400 내지 3,000 Pa, 1,600 내지 3,000 Pa, 1,400 내지 2,800 Pa, 1,600 내지 2,800 Pa, 1,600 내지 2,600 Pa, 1,600 내지 2,400 Pa, 1,800 내지 2,400 Pa, 1,800 내지 2,200 Pa, 2,000 내지 2,200 Pa 일 수 있다.
- [0037] 본 발명의 다른 양태는 다음 단계를 포함하는 혼합 하이드로젤의 제조방법이다:
- [0038] 생체적합성 물질인 제1화합물의 전구용액을 제조하는 제1화합물 제조 단계; 광에 의해 광가교결합을 형성하는 제2화합물의 전구용액을 제조하는 제2화합물 제조 단계; 상기 제1화합물의 전구용액, 상기 제2화합물의 전구용액 및 전도성 나노와이어를 혼합하여 혼합물을 제조하는 혼합 단계.
- [0039] 본 발명의 일 구현예에서, 혼합 단계는 제1화합물과 제2화합물의 부피비를 7:3으로 혼합하는 것일 수 있다.
- [0040] 본 발명의 일 구현예에서, 혼합 단계는 제1화합물, 제2화합물 및 전도성 나노와이어의 부피비는 7:3:1로 혼합하는 것일 수 있다.
- [0041] 본 발명의 일 구현예에서, 혼합 하이드로젤의 제조방법은 하기의 단계를 더 포함하는 것일 수 있다:
- [0042] 혼합물에 빛을 가하여 광가교결합을 형성하는 광 조사 단계;
- [0043] 혼합물에 열을 가하는 가열 단계.
- [0044] 본 발명에 따른 제조 방법에 있어서, 광 조사 단계는 가열 단계에 대해 우선적으로 실시되는 것일 수 있다. 광 조사 단계가 가열 단계에 대해 우선적으로 실시되는 경우, 광에 의한 경화과정에서 제1화합물 또한 광원으로 부터 발생한 열 에너지에 의해 열 경화가 일어날 수 있고, 이어서 열경화가 일어남에 따라, 혼합 하이드로젤의 경화가 안정적으로 일어날 수 있다.
- [0045] 본 발명의 일 구현예에서, 혼합 단계는 제1화합물을 혼합 하이드로젤 내에 1 내지 99 부피% (v/v%), 1 내지 90 부피% (v/v%), 1 내지 80 부피% (v/v%), 1 내지 70 부피% (v/v%), 1 내지 60 부피% (v/v%), 1 내지 50 부피% (v/v%), 1 내지 40 부피% (v/v%), 10 내지 90 부피% (v/v%), 10 내지 80 부피% (v/v%), 10 내지 70 부피% (v/v%), 10 내지 60 부피% (v/v%), 10 내지 50 부피% (v/v%), 10 내지 40 부피% (v/v%), 15 내지 85 부피% (v/v%), 15 내지 80 부피% (v/v%), 15 내지 70 부피% (v/v%), 15 내지 60 부피% (v/v%), 15 내지 50 부피% (v/v%), 15 내지 45 부피% (v/v%) 또는 10 내지 35 부피% (v/v%)로 포함되도록 혼합하는 것일 수 있고, 예를 들어, 하이드로젤 경화시의 안정성 및 기계적 물성을 고려하여 10 내지 35 부피% (v/v%)로 포함되도록 혼합하는

것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0046] 본 발명의 일 구현예에서, 혼합 단계는 제2화합물을 혼합 하이드로젤 내에 1 내지 99 부피% (v/v%), 1 내지 95 부피% (v/v%), 1 내지 85 부피% (v/v%), 1 내지 75 부피% (v/v%), 10 내지 99 부피% (v/v%), 10 내지 95 부피% (v/v%), 10 내지 90 부피% (v/v%), 10 내지 85 부피% (v/v%), 10 내지 80 부피% (v/v%), 30 내지 99 부피% (v/v%), 30 내지 95 부피% (v/v%), 30 내지 90 부피% (v/v%), 30 내지 85 부피% (v/v%), 30 내지 70 부피% (v/v%), 40 내지 90 부피% (v/v%), 40 내지 80 부피% (v/v%), 40 내지 70 부피% (v/v%), 50 내지 80 부피% (v/v%) 또는 55 내지 75 부피% (v/v%)로 포함되도록 혼합하는 것일 수 있고, 예를 들어, 하이드로젤 경화시의 안정성 및 생체 적합성을 고려하여 55 내지 70 부피% (v/v%)로 포함되도록 혼합하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0047] 본 발명의 일 구현예에서, 혼합 단계는 전도성 나노와이어는 혼합 하이드로젤 내에 1 내지 99 부피% (v/v%), 1 내지 50 부피% (v/v%), 1 내지 30 부피% (v/v%), 1 내지 25 부피% (v/v%), 1 내지 20 부피% (v/v%), 5 내지 50 부피% (v/v%), 5 내지 45 부피% (v/v%), 5 내지 40 부피% (v/v%), 5 내지 35 부피% (v/v%), 5 내지 30 부피% (v/v%), 5 내지 25 부피% (v/v%), 5 내지 20 부피% (v/v%) 또는 5 내지 15 부피% (v/v%)로 포함되도록 혼합하는 것일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 15 부피% (v/v%)로 포함되도록 혼합하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0048] 본 발명의 일 구현예에서, 제1화합물 제조 단계는 제1화합물의 열에 의한 경화를 고려하여, 15 °C, 10 °C, 또는 5 °C 이하의 온도에서 수행되는 것일 수 있고, 예를 들어, 5 °C 이하의 온도에서 수행되는 것일 수 있다.

[0049] 본 발명의 일 구현예에서, 전도성 나노와이어는 제1화합물 및 제2화합물의 총 부피의 10%의 부피로 포함될 수 있다.

[0050] 본 발명에 따른 혼합 하이드로젤 및 혼합 하이드로젤의 제조방법 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 그 기재 생략한다.

### 발명의 효과

[0051] 본 발명은 스마트 약물 방출을 위한 전도성 혼합 하이드로젤 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 높은 기계적 강도를 가지고 생체조직과 매우 유사한 성질을 보유하며, 전기적 자극을 통해 약물을 효율적으로 방출이 가능하다. 따라서, 본 발명에 따른 전도성 혼합 하이드로젤은 전기 자극을 통한 효과적인 약물 전달을 가능케 하고 액츄에이터 뿐만 아니라 센서로의 적용도 가능하기 때문에 조직공학, 의공학 등 다양한 응용 분야에 광범위하게 사용 가능할 것으로 기대된다.

### 도면의 간단한 설명

[0052] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 (GelMA-Collagen) 혼합 하이드로젤의 제조과정을 간략하게 보여주는 모식도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 전기적 자극에 따른 약물 방출과정을 보여주는 모식도이다

도 3은 광 조사 및 가열 순서와 젤마와 콜라겐의 혼합 비율에 따른 하이드로젤의 경화여부를 나타내는 사진이다.

도 4는 광 조사 및 가열 순서와 젤마, 콜라겐 및 전도성 나노와이어의 혼합 비율에 따른 하이드로젤의 경화여부를 나타내는 사진이다.

도 5a는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 하이드로젤의 주사전자현미경 (Scanning Electron Microscope; SEM) 사진으로서, 젤마의 이미지를 나타내는 도면이다.

도 5b는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 하이드로젤의 주사전자현미경 사진으로서, 콜라겐의 이미지를 나타내는 도면이다.

도 5c는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 하이드로젤의 주사전자현미경 사진으로서, 은 나노와이어의 이미지를 나타내는 도면이다.

도 5d는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 하이드로젤의 주사전자현미경 사진으로서, 젤마-콜라

겐 하이드로젤의 이미지를 나타내는 도면이다.

도 5e는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 하이드로젤의 주사전자현미경 사진으로서, 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 이미지를 나타내는 도면이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 하이드로젤의 성분을 EDS 방법을 통해 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

도 7a는 본 발명의 일 실시예에 따른 콜라겐 하이드로젤의 유변학적 특성을 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 7b는 본 발명의 일 실시예에 따른 젤마 하이드로젤의 유변학적 특성을 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 7c는 본 발명의 일 실시예에 따른 젤마-콜라겐 하이드로젤의 유변학적 특성을 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 7d는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 유변학적 특성을 분석한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 8a는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 생체적합성을 Live&Dead 어세이를 통해 분석한 결과를 나타낸 사진이다.

도 8b는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 생체적합성을 Live&Dead 어세이를 통해 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 8b는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 생체적합성을 팔로이딘 (Phalloidin) 및 DAPI 염색을 통해 분석한 결과를 공초점 현미경을 통해 관찰한 사진이다.

도 9a는 본 발명의 일 실시예에 따른 젤마 하이드로젤, 콜라겐 하이드로젤 및 전도성 젤마-콜라겐 하이드로젤에 전기 자극을 가했을 때의 질량 손실률을 나타내는 그래프이다.

도 9b는 본 발명의 일 실시예에 따른 전도성 젤마-콜라겐 하이드로젤의 전기자극에 따른 미세유체칩 내에서의 형광 염료 확산 이미지를 나타내는 도면이다.

도 9c는 본 발명의 일 실시예에 따른 젤마 하이드로젤, 콜라겐 하이드로젤 및 전도성 젤마-콜라겐 하이드로젤에 전기 자극을 가했을 때의 시간당 형광 염료의 확산율을 나타내는 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[0055] 실시예 1: 전도성 젤마-콜라겐 (GelMA-Collagen) 혼합 하이드로젤의 제조

[0056] 1.1 젤마-콜라겐 하이드로젤의 제조

[0057] 콜라겐 (Collagen)과 젤마 (GelMA)의 전구 용액을 각각 제조하였다. 콜라겐의 전구용액은, DPBS 98  $\mu$ l 와 Collagen I Rat tail 5 mg/ml 용액 80  $\mu$ l, PBS 20  $\mu$ l 그리고 pH값을 보정하기 위해서 0.1M NaOH 2  $\mu$ l를 사용하여 총 200  $\mu$ l의 콜라겐 하이드로젤 전구 용액을 제조하였다. 합성 시 콜라겐 용액의 젤화를 방지하기 위하여 5 ° 이하의 환경에서 전구 용액을 제조하였다.

[0058] 그 다음, 젤마 하이드로젤 전구 용액을 콜라겐 하이드로젤 전구 용액과 젤마 대 콜라겐의 비율을 부피비로 9:1, 7:3, 5:5, 3:7, 1:9 로 섞고 교반기를 이용하여 혼합하였다.

[0060] 1.2 전도성 나노와이어 혼합

[0061] 젤마-콜라겐 하이드로젤을 제조한 뒤에 하이드로젤에 전기전도성을 부여하고 기계적 강도를 향상하기 위해서 은 나노와이어 (AgNW)를 첨가하였다. 젤마와 콜라겐 그리고 은 나노와이어의 비율은 부피비로 5:5:1, 7:3:1, 9:1:1로, 각각의 비율로 조합하여 교반기로 섞어서 전도성 젤마-콜라겐 (GelMA-Collagen) 혼합 하이드로젤을 제조하

였다. 이때, 모든 혼합 하이드로젤에서 은 나노와이어는 전체 부피의 10%로 고정된 채 혼합하여 제조하였다.

## 실시예 2: 하이드로젤의 경화 여부 측정

### 2-1. 겔마-콜라겐 하이드로젤의 경화 여부 측정

겔마는 빛에 의해 경화되며, 콜라겐은 열에 의하여 경화되므로, 우선적으로 하이드로젤에 빛을 가하고 그 후에 열을 가하는 경우와 우선적으로 열을 가하고 그 후에 빛을 가하는 두 가지 경우로 하이드로젤의 경화여부를 측정하는 실험을 진행하였다.

실험결과 표 1 및 도 3에서 확인할 수 있듯이, 겔마의 비율이 높을수록 안정적으로 경화되었다. 하지만 빛을 먼저 조사하는 것과 나중에 조사하는 경우 경화되는 비율에는 차이가 있으며, 빛을 우선적으로 가하여 경화시킨 하이드로젤의 경우에는 겔마-콜라겐 비율이 9:1, 7:3, 5:5 인 하이드로젤들의 경화가 안정적으로 이루어졌다.

표 1

| GelMA: Collagen 비율 | 순서    | 경화 여부 (Gelation) |
|--------------------|-------|------------------|
| 9:1                | 빛 → 열 | 0                |
|                    | 열 → 빛 | 0                |
| 7:3                | 빛 → 열 | 0                |
|                    | 열 → 빛 | 0                |
| 5:5                | 빛 → 열 | 0                |
|                    | 열 → 빛 | X                |
| 3:7                | 빛 → 열 | X                |
|                    | 열 → 빛 | X                |
| 1:9                | 빛 → 열 | X                |
|                    | 열 → 빛 | X                |

하지만 열을 우선적으로 가하여 경화시킨 하이드로젤의 경우에는 겔마-콜라겐 비율이 9:1, 7:3의 비율을 가진 하이드로젤들만 경화가 되었다. 이는 빛을 가할 때 노광기에서 나오는 UV 레이저는 열에너지를 가진 파장을 갖기 때문에 겔마가 빛에 의해 경화되며 동시에 열에너지에 의하여 콜라겐의 젤화에도 영향을 주어 37 ° 오븐에서 30분 추가로 반응하여 경화가 더 일어난 것으로 보인다.

### 2-2. 전도성 겔마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 경화 여부 측정

상기 2-2 에서와 동일하게 전도성 겔마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 경화 여부를 측정하였다.

실험결과, 표 2 및 도 4에서 확인할 수 있듯이 나노와이어가 첨가된 하이드로젤은 겔마와 콜라겐 비율이 5:5인 하이드로젤에서 경화(젤화)가 되지 않았고 7:3인 하이드로젤부터 경화가 진행되었다. 이는 은 나노와이어가 용액으로 첨가되면서 전체 전구체 용액에서 안정적인 기계적 특성을 제공해 줄 수 있는 겔마의 비중이 적어짐에 따라 물성이 약해진 것으로 생각된다.

표 2

| GelMA: Collagen: 은나노와이어 비율 | 순서    | 경화 여부 (Gelation) |
|----------------------------|-------|------------------|
| 9:1:1                      | 빛 → 열 | 0                |
|                            | 열 → 빛 | 0                |
| 7:3:1                      | 빛 → 열 | 0                |
|                            | 열 → 빛 | 0                |
| 5:5:1                      | 빛 → 열 | X                |
|                            | 열 → 빛 | X                |

또한, 겔마 대 콜라겐의 비율이 9:1인 하이드로젤의 경우 경화가 매우 안정적으로 일어났지만, 콜라겐의 비율이

너무 낮아 겔마와 콜라겐이 7:3으로 혼합된 하이드로젤에 비해 생체적합성이 떨어질 수 있다고 판단하였으며, 이에, 겔마-콜라겐 하이드로젤의 비율을 7:3으로 최적화하고 10% 은 나노와이어를 첨가하여, 겔마, 콜라겐 및 은 나노와이어의 비율이 7:3:1인 전도성 겔마-콜라겐 (GelMA-Collagen) 혼합 하이드로젤을 최적의 하이드로젤로 판단하였다.

### [0076] 실시예 3: 하이드로젤의 형태 관찰 및 성분 측정

[0077] 상기 실시예 1 내지 2에서 제조된 하이드로젤의 형태를 주사전자현미경 (Scanning Electron Microscope; SEM) 을 통해 관찰하였다. 도 5a는 겔마, 도 5b는 콜라겐, 도 5c는 은 나노와이어를 관찰한 것으로, SEM 사진을 통해 각각의 형태를 각각 확인하였다. 또한, 겔마와 콜라겐의 형태가 함께 존재하는 것을 확인하였고 (도 5d), 그리고, 겔마-콜라겐 하이드로젤 안에 은 나노와이어가 균일하게 잘 섞여 있다는 것을 확인하였다 (도 5e).

[0078] 획득한 SEM 이미지를 컴퓨터 SEM 측정 분석 프로그램을 이용하여 EDS 성분 분석을 수행하였다. EDS 성분 분석 결과를 통해서 하이드로젤의 합성에 필요한 성분들이 전도성 겔마-콜라겐 혼합 하이드로젤 안에 모두 포함된 것을 확인하였으며, 특히 효과적인 약물 방출을 위한 은 나노와이어의 주성분인 은(Ag)도 포함되어 있는 것을 확인하였다 (도 6).

### [0080] 실시예 4: 하이드로젤의 유변학적 특성 분석

[0081] 하이드로젤의 유변학적 특성 평가는 회전형 레오미터에 시료를 넣은 다음 온도를 상온으로 고정한 뒤 하이드로젤을 회전, 진동시켜 유변학적 특성을 평가하였다.

표 3

| 콜라겐 하이드로젤 |               |                |                  |
|-----------|---------------|----------------|------------------|
| 주파수 (Hz)  | 저장탄성률 G' (Pa) | 손실탄성률 G'' (Pa) | 복합전단 점도 (Pa · s) |
| 0.1       | 511.098       | 173.822        | 859.194          |
| 0.125893  | 561.451       | 164.915        | 739.78           |
| 0.158489  | 601.326       | 138.717        | 619.711          |
| 0.199526  | 595.556       | 158.357        | 491.561          |
| 0.251189  | 641.63        | 203.199        | 426.441          |
| 0.316228  | 682.27        | 154.552        | 352.081          |
| 0.398107  | 698.021       | 106.039        | 282.256          |
| 0.501187  | 707.293       | 196.54         | 233.115          |
| 0.630957  | 760.818       | 137.119        | 195.003          |
| 0.794328  | 777.352       | 140.139        | 158.264          |
| 1         | 775.542       | 179.655        | 126.7            |
| 1.25893   | 804.447       | 173.34         | 104.033          |
| 1.58489   | 811.385       | 176.575        | 83.3863          |
| 1.99526   | 854.294       | 178.473        | 69.6152          |
| 2.51189   | 871.118       | 182.631        | 56.3946          |
| 3.16228   | 910.409       | 190.303        | 46.8105          |
| 3.98107   | 925.387       | 188.533        | 37.755           |
| 5.01187   | 945.071       | 180.429        | 30.5533          |
| 6.30957   | 993.548       | 189.815        | 25.5149          |
| 7.94328   | 998.998       | 189.557        | 20.3735          |
| 10        | 820.273       | 169.614        | 13.3312          |

표 4

| 겔마 하이드로젤 |               |                |                  |
|----------|---------------|----------------|------------------|
| 주파수 (Hz) | 저장탄성률 G' (Pa) | 손실탄성률 G'' (Pa) | 복합전단 점도 (Pa · s) |
| 0.1      | 49631.6       | 430.657        | 78994.1          |

|          |         |         |         |
|----------|---------|---------|---------|
| 0.125893 | 49940.2 | 356.837 | 63136.6 |
| 0.158489 | 50046.2 | 356.698 | 50257.7 |
| 0.199526 | 50184.8 | 369.527 | 40031.7 |
| 0.251189 | 50322.9 | 388.023 | 31885.9 |
| 0.316228 | 50376.3 | 398.691 | 25354.8 |
| 0.398107 | 50488   | 339.809 | 20184.5 |
| 0.501187 | 50644.3 | 366.404 | 16082.8 |
| 0.630957 | 50796.2 | 339.224 | 12813.3 |
| 0.794328 | 50787.2 | 355.464 | 10176.2 |
| 1        | 50926.4 | 376.79  | 8105.41 |
| 1.25893  | 50966.1 | 396.97  | 6443.4  |
| 1.58489  | 51027   | 387.998 | 5124.28 |
| 1.99526  | 51075.5 | 373.793 | 4074.22 |
| 2.51189  | 51155.4 | 412.111 | 3241.35 |
| 3.16228  | 51215.4 | 434.183 | 2577.72 |
| 3.98107  | 51303.9 | 478.922 | 2051.11 |
| 5.01187  | 51413.5 | 504.312 | 1632.74 |
| 6.30957  | 51540.5 | 552.92  | 1300.15 |
| 7.94328  | 51677.3 | 590.007 | 1035.5  |
| 10       | 51790.4 | 614.748 | 824.328 |

표 5

[0085]

| 젤마-콜라겐 하이드로젤 |               |                |                  |
|--------------|---------------|----------------|------------------|
| 주파수 (Hz)     | 저장탄성률 G' (Pa) | 손실탄성률 G'' (Pa) | 복합전단 점도 (Pa · s) |
| 0.1          | 1997.61       | 105.03         | 3183.69          |
| 0.125893     | 1973.26       | 45.9427        | 2495.29          |
| 0.158489     | 2018.09       | 98.3602        | 2028.97          |
| 0.199526     | 1980.07       | 12.1666        | 1579.46          |
| 0.251189     | 1973.02       | 23.4827        | 1250.21          |
| 0.316228     | 1999.72       | 55.1868        | 1006.83          |
| 0.398107     | 2022.92       | 66.362         | 809.157          |
| 0.501187     | 1991.57       | 46.706         | 632.608          |
| 0.630957     | 2069.19       | 76.1676        | 522.294          |
| 0.794328     | 2013.95       | 30.563         | 403.569          |
| 1            | 2062.1        | 43.4149        | 328.267          |
| 1.25893      | 2062.1        | 52.4637        | 260.778          |
| 1.58489      | 2058.88       | 68.4927        | 206.867          |
| 1.99526      | 2064.16       | 79.8611        | 164.774          |
| 2.51189      | 2087.95       | 83.8205        | 132.4            |
| 3.16228      | 2099.18       | 86.6008        | 105.74           |
| 3.98107      | 2091.27       | 97.6735        | 83.6956          |
| 5.01187      | 2123.36       | 99.0385        | 67.5019          |
| 6.30957      | 2123.58       | 105.242        | 53.6317          |
| 7.94328      | 2156.28       | 117.723        | 43.2685          |
| 10           | 2203.53       | 135.202        | 35.1362          |

표 6

[0086]

| 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤 |               |                |                  |
|---------------------|---------------|----------------|------------------|
| 주파수 (Hz)            | 저장탄성률 G' (Pa) | 손실탄성률 G'' (Pa) | 복합전단 점도 (Pa · s) |
| 0.1                 | 13469         | 58.1246        | 21436.8          |
| 0.125893            | 13514.7       | 82.5014        | 17085.7          |
| 0.158489            | 13504.2       | 46.0483        | 13560.9          |
| 0.199526            | 13525.4       | 88.8468        | 10788.9          |
| 0.251189            | 13544.1       | 83.5222        | 8581.8           |
| 0.316228            | 13514.1       | 79.3301        | 6801.64          |

|          |         |         |         |
|----------|---------|---------|---------|
| 0.398107 | 13556.3 | 66.8329 | 5419.59 |
| 0.501187 | 13562.5 | 67.7944 | 4306.92 |
| 0.630957 | 13606.6 | 51.0644 | 3432.21 |
| 0.794328 | 13602.9 | 96.1964 | 2725.61 |
| 1        | 13589.7 | 62.6595 | 2162.89 |
| 1.25893  | 13615.6 | 53.8027 | 1721.31 |
| 1.58489  | 13594.6 | 82.9288 | 1365.2  |
| 1.99526  | 13622   | 66.4188 | 1086.59 |
| 2.51189  | 13630.9 | 99.7109 | 863.689 |
| 3.16228  | 13681.9 | 98.5333 | 688.616 |
| 3.98107  | 13663.4 | 119.179 | 546.255 |
| 5.01187  | 13694.3 | 155.861 | 434.898 |
| 6.30957  | 13724.4 | 136.763 | 346.207 |
| 7.94328  | 13760.6 | 132.987 | 275.726 |
| 10       | 13774   | 201.833 | 219.243 |

[0087] 표 3 내지 6 및 도 7a 내지 7d에서 확인할 수 있듯이, 콜라겐 하이드로젤 보다 저장탄성률, 손실탄성률 및 겔마 하이드로젤의 기계적 강도가 훨씬 높다는 것을 확인하였으며, 겔마와 콜라겐이 혼합된 겔마-콜라겐 하이드로젤이 콜라겐 하이드로젤보다 더 기계적 강도가 향상한 것을 확인하였다. 또한, 겔마-콜라겐 하이드로젤에 은나노 와이어를 첨가하여 제작한 전도성 겔마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 경우, 겔마-콜라겐 하이드로젤에 비해서 기계적 강도가 증가한 것을 확인할 수 있었다.

[0088] 따라서 하이드로젤에 은 나노와이어가 포함되는 경우, 전도성은뿐만 아니라 하이드로젤의 기계적 강도 또한 증가할 수 있다는 것을 확인하였다.

#### [0090] 실시예 5: 하이드로젤의 생체적합성 확인

[0091] 전도성 겔마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 생체적합성을 확인하고자 인간제대정맥내피세포(HUVEC)을 도 8a 내지 8c와 같이 하이드로젤에 캡슐화하여 미세유체칩 내에서 배양하였다.

[0092] 중앙 채널의 유입부에 내피세포가  $2 \times 10^5$  개만큼 섞인 전도성 겔마-콜라겐 혼합 하이드로젤을 주입하여 UV로 겔화한 뒤 추가로 30분간 37 °C에서 30분간 굳힌 다음 배양액을 양쪽 채널에 주입하였다. 이후 24시간 간격으로 배양액을 교체하며 3일간 배양하였으며, 이후 그림 8a와 같이 Live/dead assay 로 염색하였다. Live/dead 로 염색한 세포의 생존율을 확인한 결과 약 94%의 세포가 생존한 것을 확인하여 전도성 블렌드 하이드로젤의 생체적합성이 매우 우수한 것을 확인하였다 (도 8b 참조).

[0093] 또한, 그림 8c와 같이 미세유체칩 내의 HUVEC을 Phalloidin 594(red) 및 DAPI(blue) 염색을 진행하였고 이를 공초점 레이저 현미경으로 이미지를 촬영했다. 이미지를 촬영한 결과 전도성 혼합 하이드로젤에 캡슐화된 HUVEC이 증식하고 성장한 것을 확인하였다.

#### [0095] 실시예 6: 하이드로젤의 전기적 특성 및 약물 방출 특성 확인

##### [0096] 6-1. 하이드로젤의 전기적 특성 확인

[0097] 전도성 겔마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 전기적 특성 및 약물 방출 여부를 확인하였다. 일반적으로 전도성 하이드로젤에 전기장이 가해지면 하이드로젤을 구성하고 있는 수분이 빠져나가 질량이 감소하는 것으로 알려져 있다. 이에, 상기 실시예에서 제조된 각각의 수분 손실량을 확인하기 위해 각각의 하이드로젤에 전기장을 가하여 질량 감소율을 확인하였다.

[0098] 전기장에서의 하이드로젤의 질량 감소량을 확인하기 위하여 제조된 각각의 하이드로젤을 유리 글라스에 올린 후 전극을 켜는 뒤에 각각 15분, 30분, 45분, 60분 동안 전압을 가하였다.

표 7

| 시간 (분) | 질량 감소량 (%) |          |              |
|--------|------------|----------|--------------|
|        | 콜라겐 하이드로젤  | 젤마 하이드로젤 | 젤마-콜라겐 하이드로젤 |
| 15     | 0.46       | 1.85     | 3.33         |
| 30     | 0.64       | 3.58     | 6.96         |
| 45     | 1.74       | 5.09     | 9.33         |
| 60     | 1.9        | 6.73     | 11.81        |

실험결과, 도 9a에서 확인할 수 있듯이 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 감소율이 가장 큰 것으로 확인되었다.

## 6-2. 하이드로젤의 약물 방출 특성 확인

미세유체칩 내에서 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 약물 방출 여부를 확인하였다. FITC 가 첨가된 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤을 미세유체칩에 주입하여 경화한 뒤 FITC의 확산 여부를 관찰하였다.

관찰 결과, 도 9b에서 확인할 수 있듯이, 전기자극이 가해지지 않았을 때는 하이드로젤에 함유된 FITC 가 양쪽 채널로 확산되지 않았으나, 전기 자극이 가해졌을 때에는 하이드로젤이 수축하여 FITC 가 양쪽 채널로 확산되는 것을 확인하였다.

전기장에서의 하이드로젤의 형광 방출을 확인하기 위해서 패트리 디쉬에 2개의 금으로 도금된 유리 글라스 사이에 전극을 연결한 뒤 하이드로젤을 그 사이에 고정하였다. 그후 하이드로젤의 높이까지 물을 넣고, 전기장을 가하여 하이드로젤에 포함되어 있던 FITC의 확산 여부를 관찰하였다.

표 8

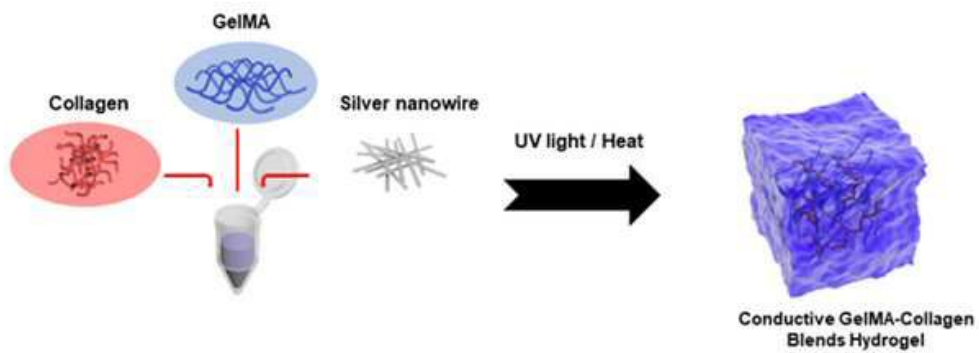
| 시간 (분) | 형광 염료 방출량 (%) |          |              |
|--------|---------------|----------|--------------|
|        | 콜라겐 하이드로젤     | 젤마 하이드로젤 | 젤마-콜라겐 하이드로젤 |
| 15     | 7.330767      | 4.250177 | 10.44787     |
| 30     | 8.631037      | 9.781625 | 19.0195      |
| 45     | 10.3965       | 14.45053 | 28.09539     |
| 60     | 15.88349      | 16.53993 | 37.38936     |

도 9c에서 확인할 수 있듯이, 각각의 하이드로젤의 전기 자극을 통한 형광 염료 방출량을 실험을 통해 확인해본 결과 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 약물 방출량이 다른 하이드로젤보다 더 높은 것을 확인하였다. 즉, 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤의 전기 자극을 통해 효과적인 약물 방출이 가능함을 확인하였다.

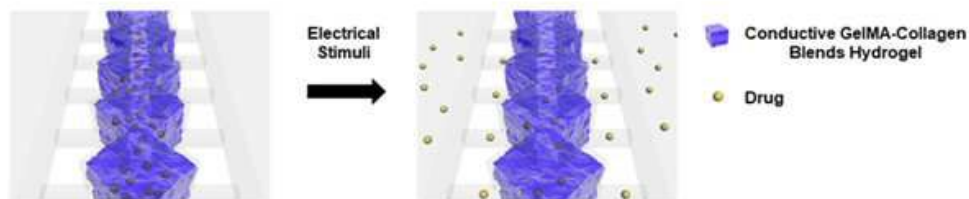
따라서, 본 발명에 따른 전도성 젤마-콜라겐 혼합 하이드로젤은 전기 자극이 가해지면 하이드로젤이 수축하면서 약물을 방출하여, 약물의 표적 부위 부근에서 형태를 유지하고, 전기 자극이 가해지면 약물을 효율적으로 전달하는 시스템으로 이용이 가능할 것으로 기대된다.

도면

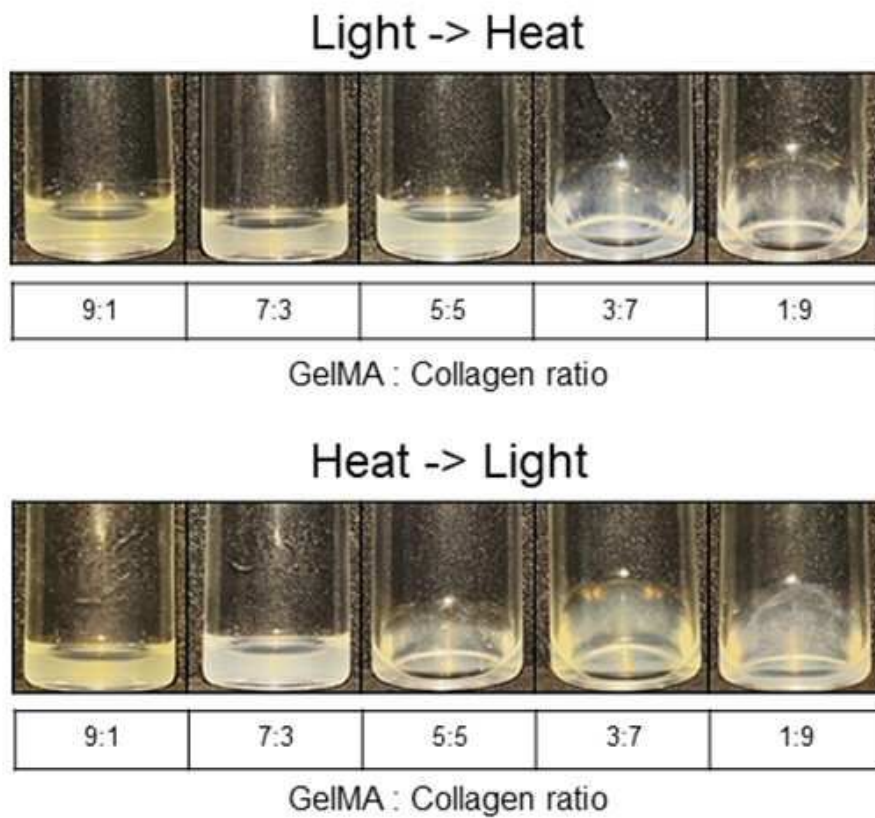
도면1



도면2

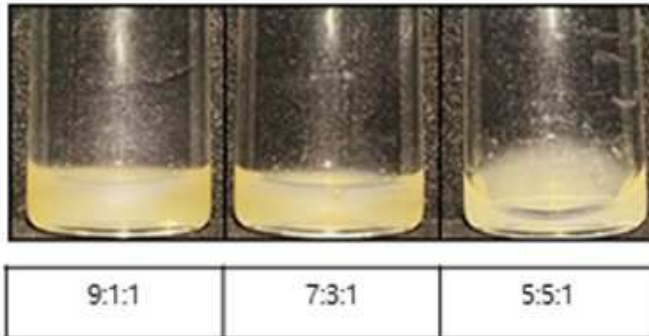


도면3



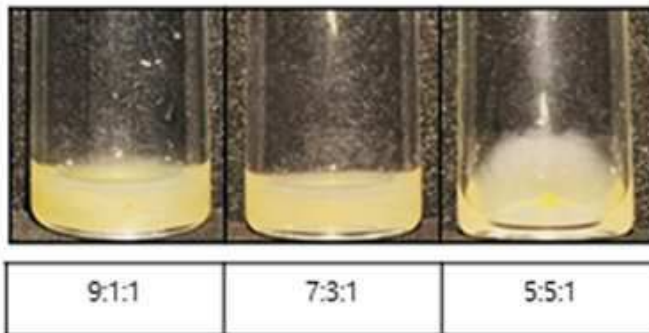
도면4

Light -> Heat



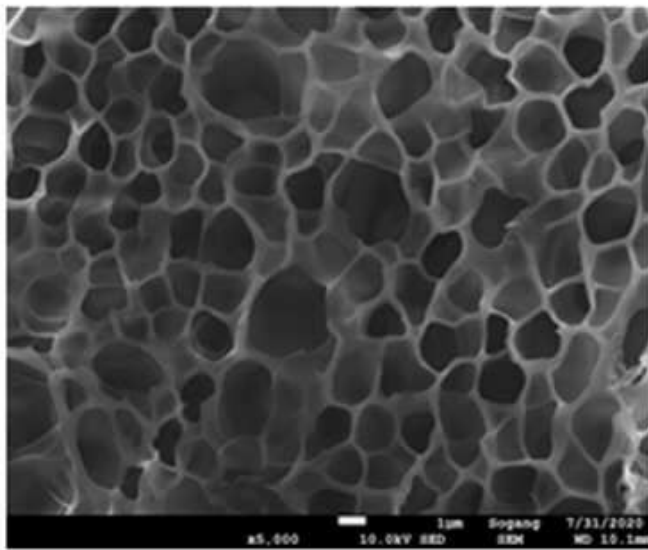
GelMA : Collagen : AgNW ratio

Heat -> Light



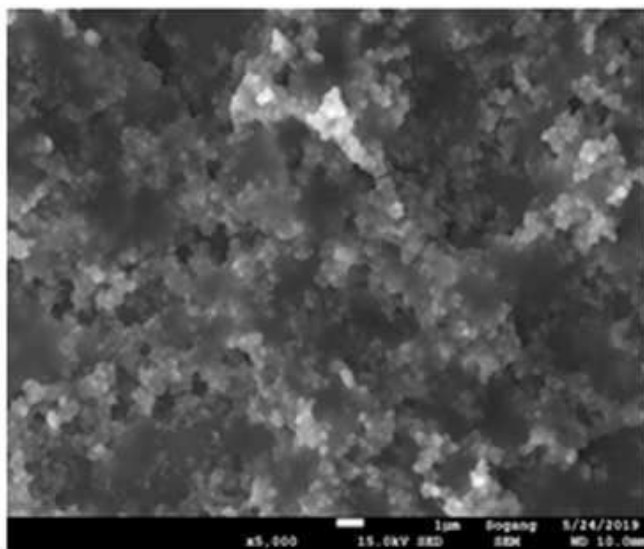
GelMA : Collagen : AgNW ratio

도면5a



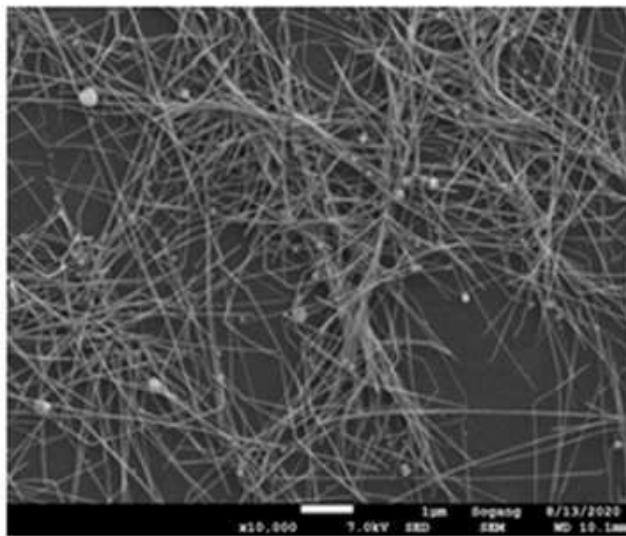
**GelMA**

도면5b



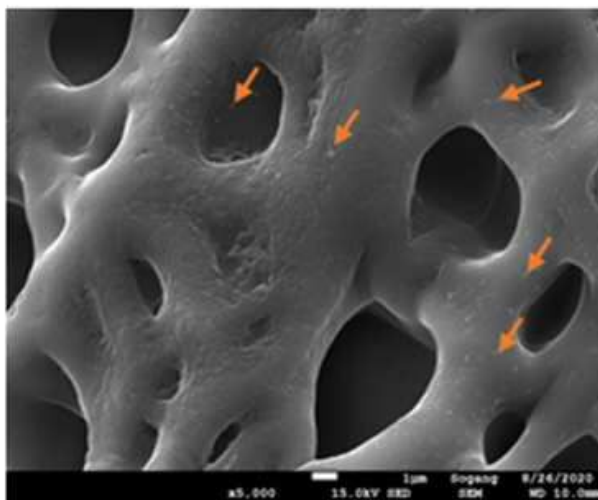
**Collagen**

도면5c



AgNW

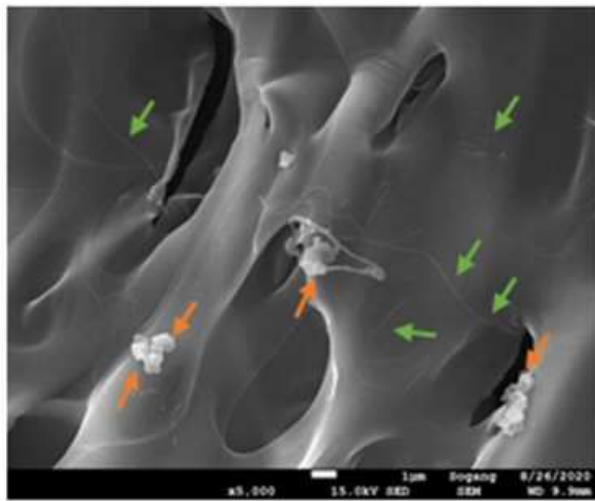
도면5d



GelMA-Collagen

← AgNW      ← Collagen

도면5e



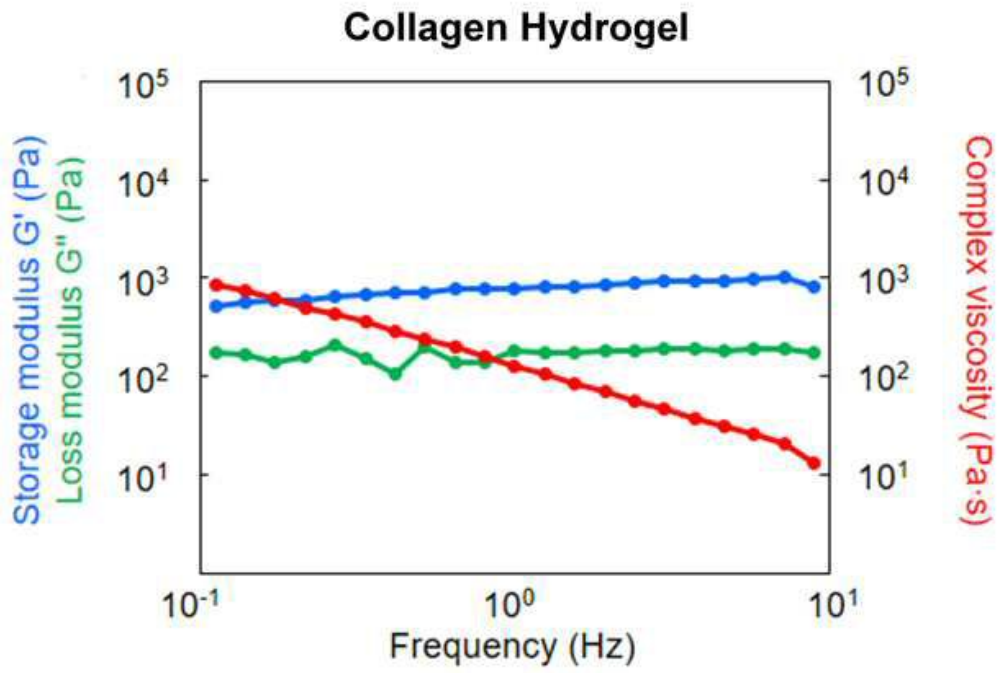
# **Conductive GelMA-Collagen Blends Hydrogel**

← AgNW ← Collagen

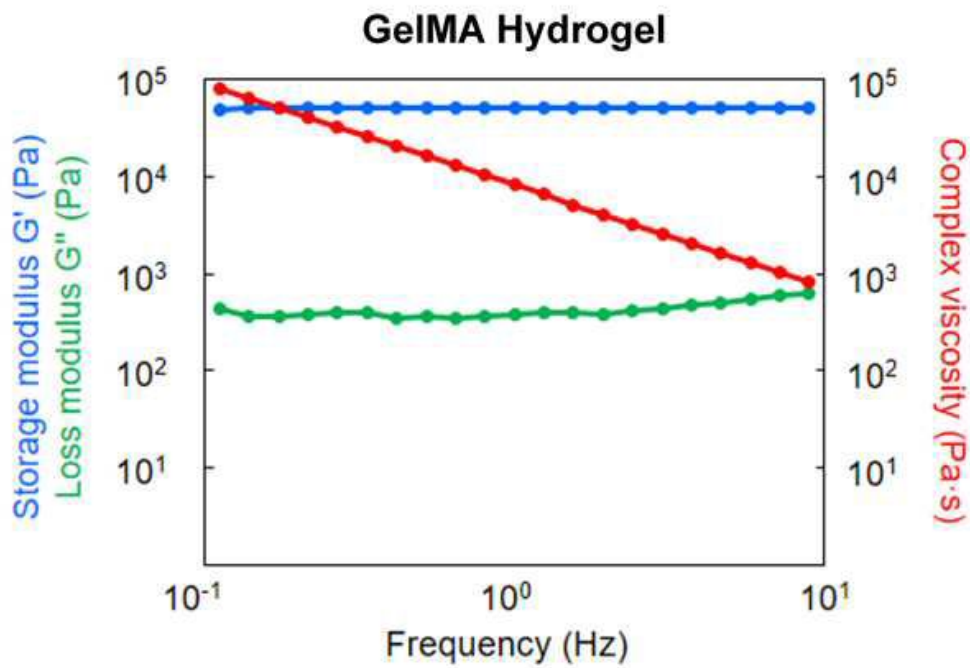
도면6

| Element | Wt %  |
|---------|-------|
| C       | 45.99 |
| N       | 25.92 |
| O       | 27.37 |
| Ag      | 0.72  |

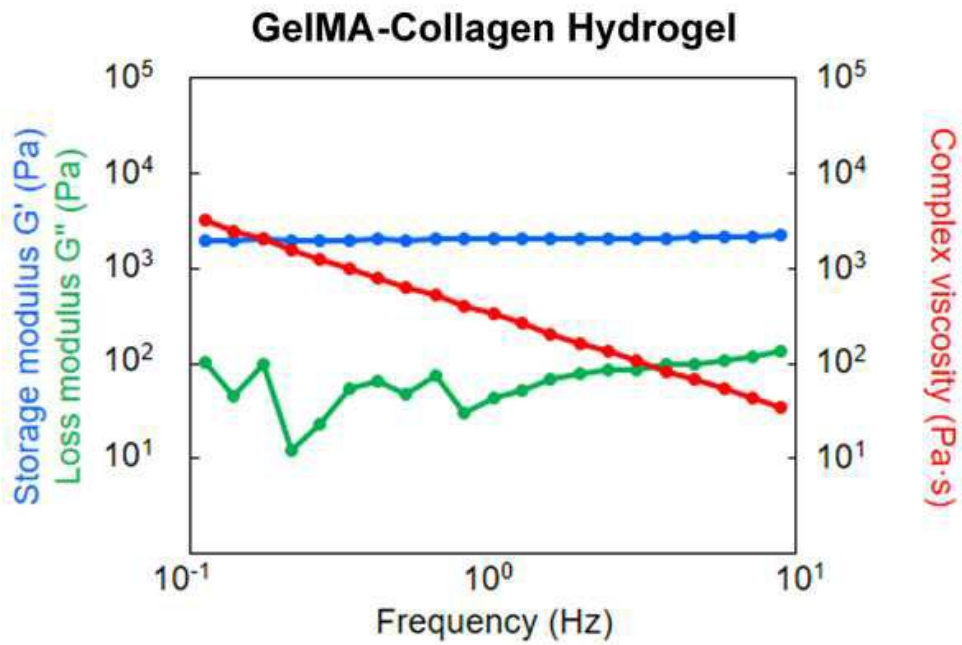
도면7a



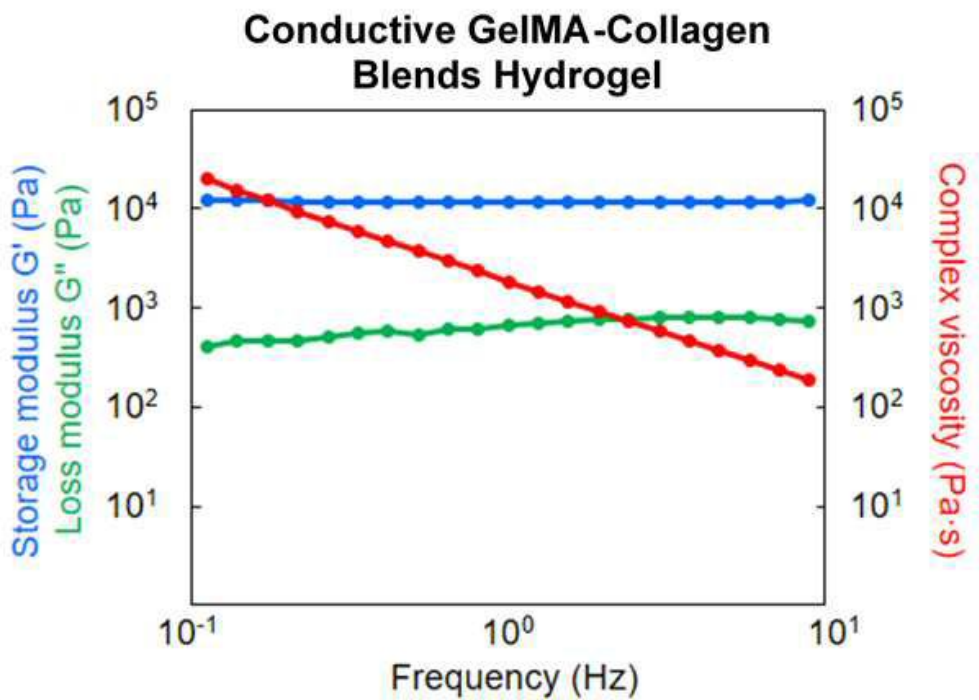
도면7b



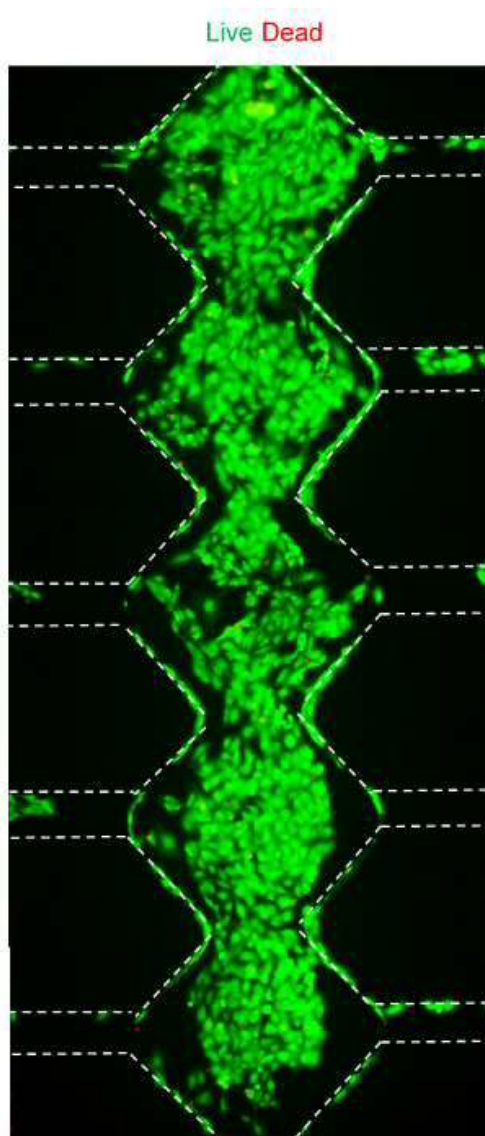
도면7c



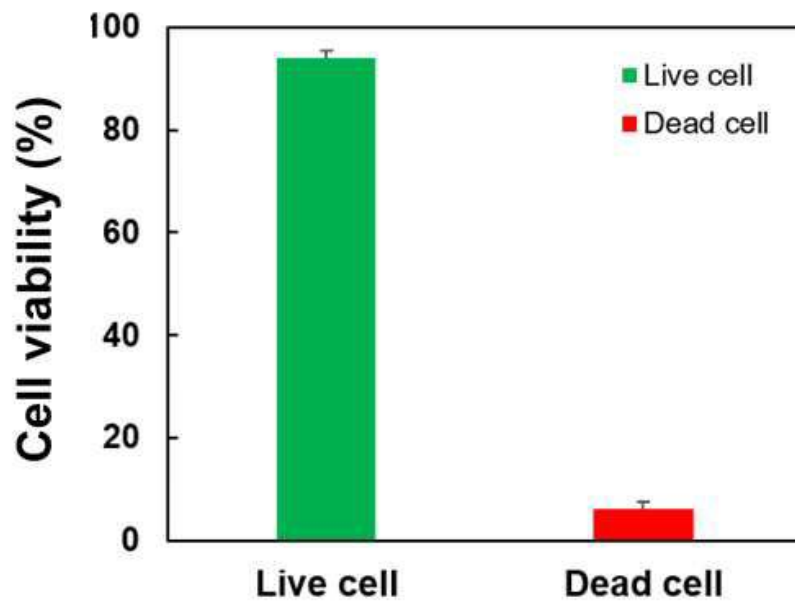
도면7d



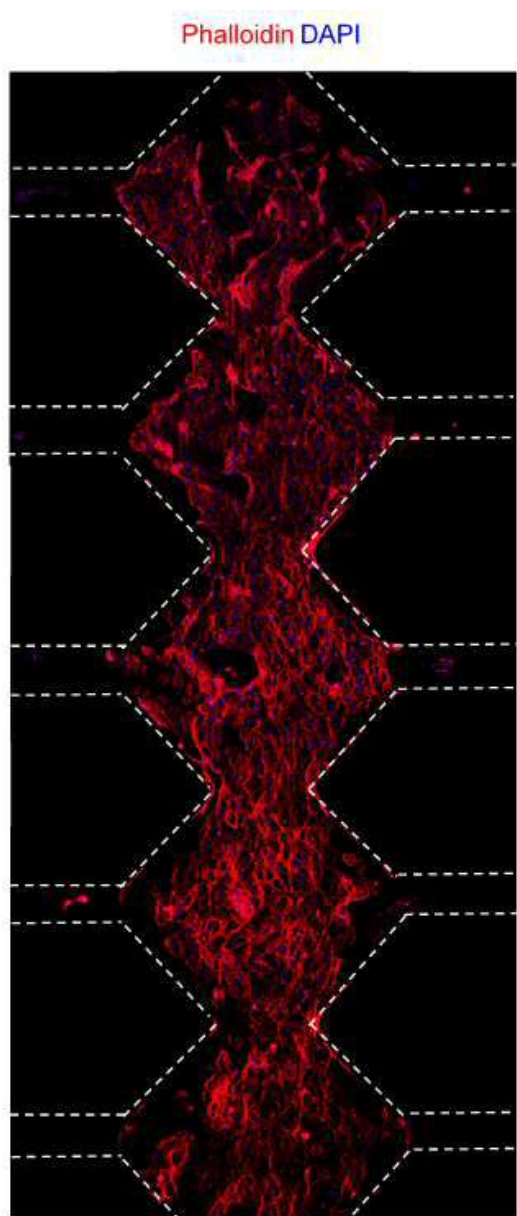
도면8a



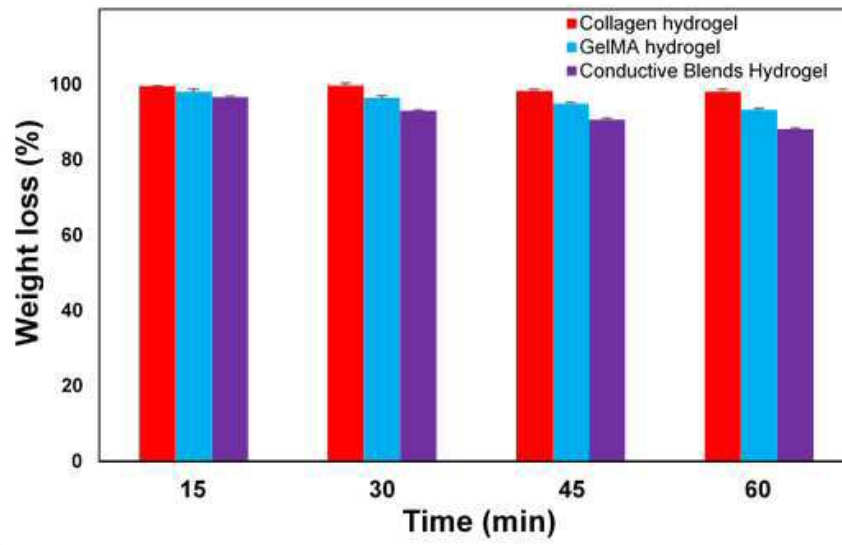
도면8b



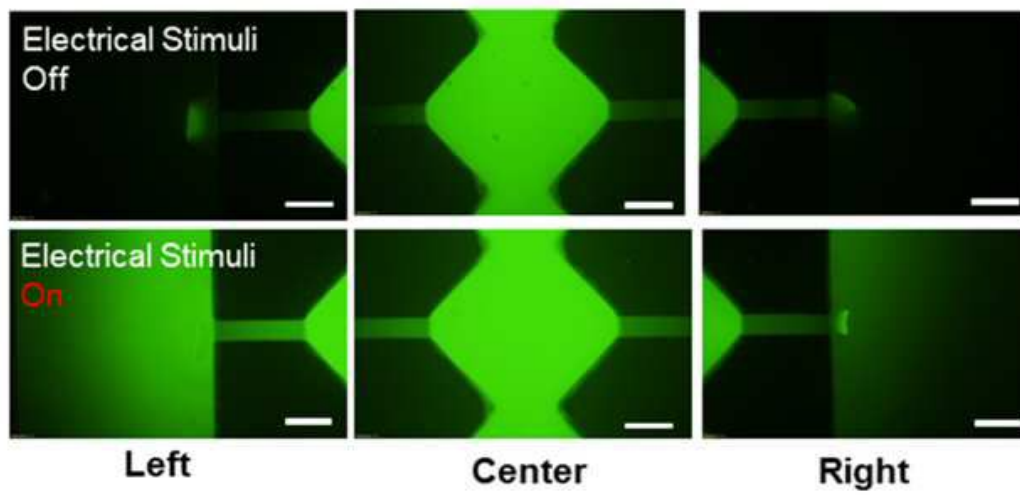
도면8c



도면9a



도면9b



도면9c

