



<연구논문>

ISSN 1225-8024(Print)
ISSN 2288-8403(Online)

한국표면공학회지
J. Korean Inst. Surf. Eng.
Vol. 51, No. 2, 2018.

<https://doi.org/10.5695/JKISE.2018.51.2.133>

플렉서블 플라즈마 패치에서 발생하는 활성종이 다당류 표면에 미치는 영향

이유리^a, 이승훈^a, 김도근^{a,*}

^a재료연구소 표면기술연구본부 나노표면연구실

Effect of Active Species Generated from Flexible Plasma Patch on Polysaccharide Surface

Yu Ri Lee^a, Seunghun Lee^a and Do-Geun Kim^{a,*}

^aSurface Technology Division, Korea Institute of Materials Science, Republic of Korea

(Received April 11, 2018 ; revised April 30, 2018 ; accepted April 30, 2018)

Abstract

Plasma devices such as jets, pencils, and torches have been developed as new tools that help penetration of target agents and applied to plasma medicine. However, these devices cannot be used in a large area. Therefore, we introduced a flexible plasma device, which can be treated of large area and designed as bendable plasma. In addition, *in vitro* model based on agarose gel was prepared that can be show effectiveness in the depth of penetration. Plasma treatment conditions such as power, time and distance can be optimized on the agarose gel wound model. The chemical structure of changed polysaccharides was predicted due to reactive excited atoms and molecules, UV photons, charged particles and reactive oxygen and nitrogen species (RONS).

Keywords : Flexible plasma, Penetration, Reactive oxygen species, Reactive nitrogen species; Polysaccharide, Agarose gel

1. 서 론

경피 전달은 수 천년 전부터 치료, 보호, 미용의 목적으로 천연 또는 화학물질을 피부에 도포하는 것으로부터 시작되었다 [1]. 그러나 피부 최외각층인 각질층은 외부의 다양한 이물질로부터 피부를 보호하는 역할 때문에 도포된 약물이 피부 진피층까지 전달되지 못하여 많은 연구진들이 이를 극복하기 위해 다양한 연구를 진행하여 나노구조체, 미세바늘, 레이저 등 다양한 방법들을 개발하였으나 [2,3] 홍반, 피부자극, 알러지, 감염 등의 문제가 존

재한다 [4,5]. 이러한 문제점을 해결하기 위해 본 연구에서는 대기압 플라즈마에서 생성되는 활성종을 이용하였다.

대기압 플라즈마는 가스의 온도를 실온으로 유지 하면서 풍부한 반응성 산소 및 질소종 (Reactive oxygen and nitrogen species, RONS)을 생성 할 수 있어 살균, 미용, 항암, 그리고 약물전달 등 다양한 바이오 산업분야에서 폭 넓게 응용되고 있다 [6,7]. 특히 Dobrynin 등의 연구에 따르면 플라즈마 처리에 따른 RONS가 *in vitro* 모델에 침투됨을 보고하였다 [8]. 이러한 현상은 플라즈마 방전 시 생성되는 수산화기 [OH], 과산화수소 [H₂O₂], 초산소음이온 [O₂], 오존 [O₃], 그리고 산화질소 [NO] 등의 RONS이 생물학적 시스템 (세포, 조직, 그리고 박테리아)에서 일어나는 환원/산화 반응을 촉진시키기 때문이다. 특히 ROS의 경우 세포벽 또는 세포

*Corresponding Author: Do-Geun Kim
Surface Technology Division, Korea Institute of Materials Science
Tel: +82-55-280-3507 ; Fax: +82-55-280-3570
E-mail: dogeunkim@kims.re.kr

막의 주요 구성성분인 다당류와 인지질의 과산화 반응을 통해 구조를 변화시키며 [9,10] RON의 산화질소는 산소와 반응하여 이산화질소 [NO₂], 질산염 [NO₃] 그리고 삼산화이질소 [ONOO]을 생성하여 물에 녹아 pH를 낮추고 혈액순환을 도울 뿐만 아니라 혈관을 생성하는 등의 역할을 한다 [11]. 이러한 RONS의 또 다른 역할은 다당류의 표면을 변화시키고 물질 전달을 효과적으로 일으키는 것으로 예상된다. 지난 20년 동안 바이오 분야에서 사용되는 플라즈마 장치인 플라즈마 제트, 펜슬, 토치는 유전체 장벽 방전 (Dielectric barrier discharge, DBD) 방식으로 생물학적 효과를 극대화 하기 위해 주입 가스의 조성을 조절할 수 있으며 플라즈마 방전을 안정적으로 유지할 수 있는 반면 처리 면적이 좁아 실제 생물학적 시스템 적용에 있어 한계가 존재한다 [12]. 최근 이러한 한계를 극복하기 위한 DBD 방식을 응용한 플라즈마 패치 또는 패드 등이 개발되고 있으며 이러한 소재는 사람 피부에 적용 할 때 크기, 모양 등의 제한이 없는 것으로 보고되고 있다 [13].

본 연구에서는 플렉서블한 소재를 이용하여 활성종 발생기를 제작하고 생물학적 시스템에 적용하기 위한 방전 특성평가를 진행하였으며, 간단한 *in vitro* 모델인 한천 젤을 이용하여 플라즈마 처리에 따른 전달물질의 침투 거리를 확인하고 RONS에 의한 변화된 다당류의 표면 구조 변화를 예측하고자 한다.

2. 실험방법

플렉서블 플라즈마 패치는 표면 유전체장벽방전 (Surface Dielectric Barrier Discharge, SDBD)이 가능한 구조로 제조되었으며, 자세한 구조는 그림 1(a)에 나타났다. 유전체 소재는 두께 130 μm의 Polyimide 필름이 사용되었으며, 유전체 소재 표면에 형성된 전도성 전극은 마그네트론 스퍼터링으로 증착된 두께 200 nm의 패턴구조를 지닌 은 박막이다. 플렉서블 유전체인 Polyimide 필름과 은 박막의 밀착력 확보를 위해 Ar 이온을 활용한 전처리가 수행되었다. Polyimide 필름과 은 전극 사이의 경계면에 SDBD 형성을 위해 폭 1 mm, 간격 1 mm의 빗살모양은 접지 전극이 사용되었으며, 전기장 형성을 위한 전압 1.5 - 2 kV, 주파수 15 kHz의 정현파 전원이 접지 전극 반대 면에 위치한 면형의 전극에 인가되었다. 플렉서블 플라즈마 패치에 전원을 인가하면 그림 1(b)와 같이 접지전극 경계에 Streamer 방전이 발생한다.

플라즈마 처리에 의한 침투 효과 분석을 위해 한

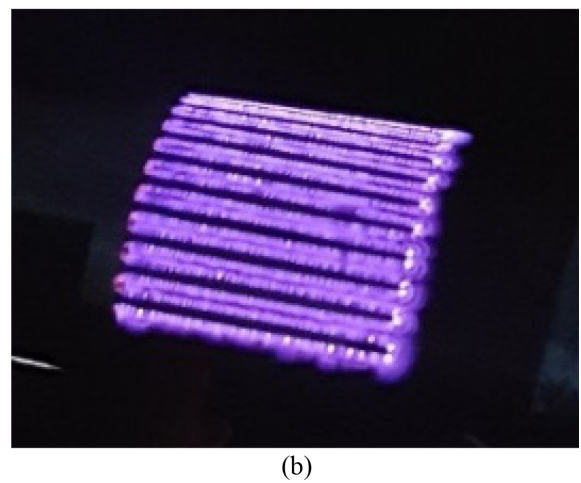
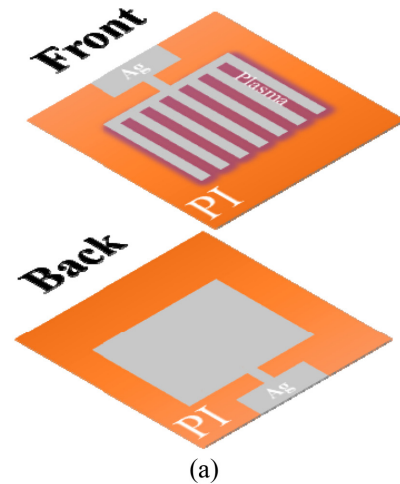


Fig. 1. (a) schematic of the flexible plasma patch, (b) a photograph of flexible plasma patch discharge.

천 가루 (SIGMA-ALDRICH)를 80°C의 증류수를 이용하여 준비하였다. 한천은 *in vitro* 실험에서 실제 조직을 대체하여 가장 널리 사용되는 모델이며 복잡한 조직의 표면을 간단하게 시뮬레이션 하기 위해 사용되었으며 [8] 본 실험에서 사용된 한천 모델의 농도는 각각 3% 와 5%이며, 3% 이상 농도의 한천은 방사선학에서 조직 모델로써 널리 사용되는 농도이다 [14]. 한천 모델은 2.5 × 2.5 × 2.5 cm³의 크기로 준비하였으며 염료가 포함된 에멀전을 0.01 g 도포하고, 실온에서 30분간 보존한 후 단면을 잘라 현미경으로 침투 거리를 확인하였다. 플라즈마 처리시 한천 모델과 패치의 거리를 0.5 mm 간격을 두어 열에 대한 영향을 최소화 하고자 하였다.

3. 결과 및 고찰

플렉서블 플라즈마 패치에 인가되는 전원의 전압에 따른 소모전력을 측정하였다. 플라즈마 패치의

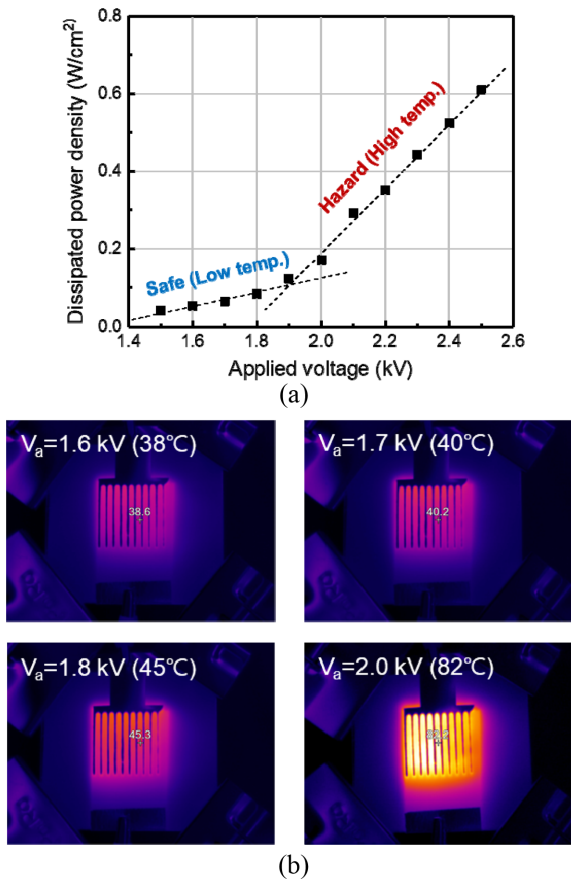


Fig. 2. (a) Dissipated power of flexible plasma patch, (b) surface temperature.

과도한 소모전력 증가는 폴리머 유전체의 온도를 증가시켜 플라즈마 패치의 열손상, 절연파괴 및 인체 사용시 열적, 전기적 피해 위험성을 증가시킬 수 있다. 유전체격벽방전의 소모전력 측정에 널리 사용되는 Q-V Diagram 분석법을 사용하였으며, Dummy Capacitor의 용량은 4 nF이다. 그림 2는 인가전압에 따른 플라즈마 패치의 단위면적당 소모전력과 플라즈마 패치 표면상 온도를 측정한 결과이다. 인가전압이 1.5 kV에서 1.8 kV까지 증가함에 따라 단위면적당 소모전력은 약 0.04 W/cm²에서 0.09 W/cm²까지 증가하며, 이 영역에서는 플라즈마 패치의 표면온도는 최대 45°C까지 증가한다. 인가전압이 1.9 kV를 넘어섬에 따라 소모전력이 급격히 증가하기 시작하며, 인가전압 2.5 kV에서는 0.6 W/cm²의 소모전력을 나타내었다.

그림 3과 같이 방전 영역을 광학 현미경을 통해 관찰한 결과, 1.7 kV 인가전압 조건에서는 접지전극 경계에 형성되는 Streamer 방전이 국부적으로 발생하였다. 하지만, 인가전압이 2 kV로 증가한 경우 일정한 간격으로 Streamer 방전이 접지전극 경계에 모두 형성되었으며, 그림 2(b)와 같이 표면온도가

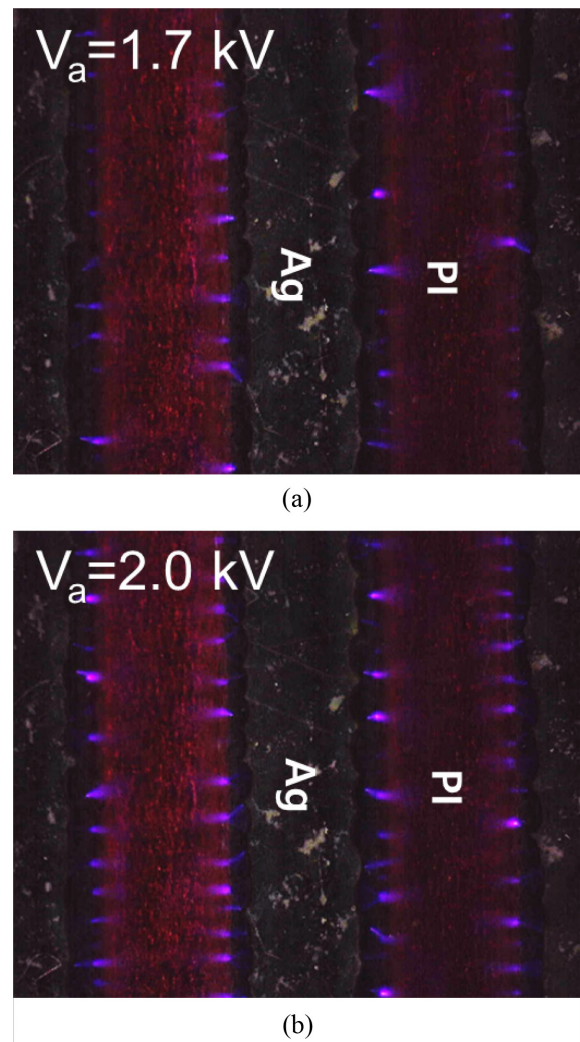


Fig. 3. Optical microscope images, (a) applied voltage: 1.7 kV, (b) applied voltage: 2.0 kV.

82°C까지 증가하여 인체에 부착해 사용하기 어려울 것으로 판단된다. Dobrynin 등의 연구결과에서도 0.15 W/cm² 이상의 전력소모는 피부 화상을 유발할 수 있어 인체 적용이 불가함을 보고하였다 [15]. 따라서 본 연구에서는 0.065 W/cm² 수준의 전력을 소모하는 전압 1.7 kV에서 실험을 수행하였으며, 적외선 열화상 카메라로 측정된 표면온도는 최고 40°C이다. 낮은 온도이라도 노출시간이 길게 될 경우 피부 손상을 일으키기 때문에 플라즈마 노출 시간은 10분으로 설정하였다 [16].

그림 4는 한천 모델을 이용하여 플라즈마 처리에 따른 에멀전의 침투 변화를 보여준다. (1)로 표기된 3%의 한천 모델과 (2)로 표기된 5%의 한천 모델을 사용하였다. 플라즈마 처리를 하지 않고 30분 동안 실온에 방치한 경우 (그림 4의 1-a, 2-a) 0.779 mm, 0.772 mm로 침투 거리가 유사함을 확인할 수 있다. 10분동안 플라즈마 처리를 한 후 에멀전 도포 후

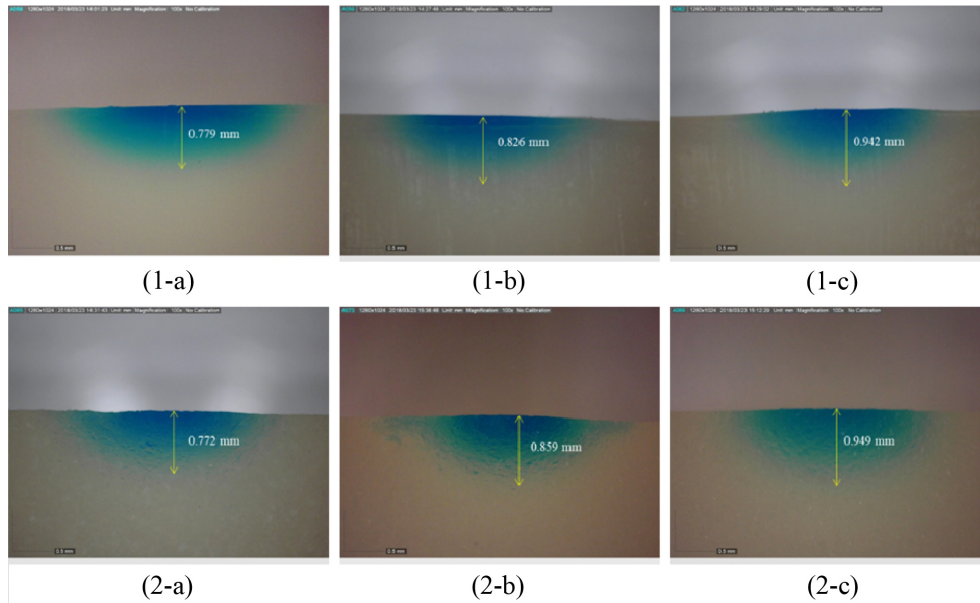


Fig. 4. Penetration depth of agarose gel model (1) 3 % agarose (2) 5 % agarose (a) non-plasma treatment (b) before plasma treatment (c) after plasma treatment.

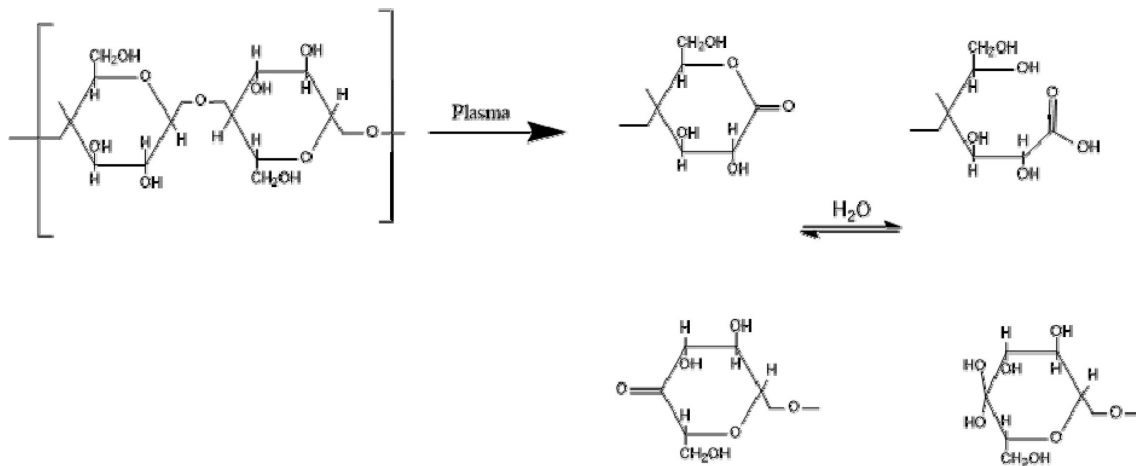


Fig. 5. Simplified assumption of oxidation reactions on flexible plasma treated polysaccharide surface.

30분동안 실온에 방치 한 경우 (그림4의 1-b, 2-b) 침투 거리가 0.826 mm, 0.859 mm로 관찰되었다. 에멀전을 도포하고 30분 동안 실온에 방치한 후 10분간 플라즈마 처리를 한 결과 (그림 4의 1-c, 2-c) 침투 거리가 0.942 mm, 0.949 mm로 관찰되었다. 결과를 종합하면 플라즈마를 처리한 시편의 에멀전 침투 깊이가 플라즈마를 처리하지 않은 경우보다 깊다. 일반적으로 플라즈마 처리된 한천 모델 표면의 화학적 구조가 변형되거나 다당류의 사슬이 일부 끊어져 약물 침투가 증가된다 [17]. 그림 5는 다당류에 플라즈마 처리를 하였을 때 다당류 과산화에 의한 생성물을 나타낸다. 플라즈마 처리시 생성되는 ROS는 β -1,4-글리코시드 결합을 β -분리 반응

에 의해 결합을 끊고 다당류의 분자량을 감소시킨다. 또한 산화반응을 통해 다당류의 카르보닐기 (C=O) 와 카르복실기 (-COOH)의 양을 증가시킨다 [18,19]. 이러한 반응을 통해 플라즈마 처리한 다당류의 분자 구조가 화학적으로 변화 되어 본 연구에서 플라즈마 처리된 한천 모델의 에멀전 침투 거리가 증가된것으로 예상된다.

4. 결 론

본 연구에서는 플렉서블 플라즈마 패치를 이용한 활성종 발생기를 제작하여 생물학적 시스템에 적용하기 위한 최적화된 운전조건을 선정하였고, 플라

즈마 처리에 따른 한천 젤 내 에멀전 침투 거리를 확인하였다. 플렉서블 플라즈마 패치로 처리된 한천 모델은 에멀전 침투 깊이가 0.047-0.177 mm 수준 향상되었다. 이는 플라즈마 패치 사용이 에멀전 침투 향상에 효과가 있음을 시사하는 바이며 이는 한천 모델 표면 다당류의 단량체 사이의 결합이 플라즈마 방전 시 발생하는 RONS에 의해 끊어져 화학적 구조가 변한 것으로 예측된다.

후 기

본 연구는 한국연구재단 방사선융합기술개발사업 (NRF-2017M2A2A6A01019037)과 재료연구소 주요사업 (PNK5720)의 지원을 받아 수행되었습니다.

References

- [1] E. Larrañeta, R. E. M. Lutton, A. D. Woolfson, R. F. Donnelly, Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development, *Mater. Sci. Eng. R. Rep.* 104 (2016) 1-32.
- [2] M. B. Brown, Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects, *Drug Deliv.* 13 (2006) 175-187.
- [3] H. Marwah, T. Garg, A. K. Goyal, G. Rath, Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery, *Drug Deliv.* 23 (2016) 564-578.
- [4] A. I. Metelitsa, T. S. Alster, Fractionated laser skin resurfacing treatment complications: A review, *Dermatol. Surg.* 36 (2010) 299-306.
- [5] J. J. Escobar-Chávez, D. Bonilla-Martínez, M. A. Villegas-González, E. M. Trinidad, M. Casas-Alancaster, A. L. Revilla-Vázquez, Microneedles: A valuable physical enhancer to increase transdermal drug delivery, *J. Clin. Pharmacol.* 51 (2011) 964-677.
- [6] T. von Woedtke, S. Reuter, K. Masur, K. D. Weltmann, Plasma for medicine, *Phys. Rep.* 530 (2013) 291-320.
- [7] G. Fridman, G. Friedman, A. Gutsol, A. B. Shekhter, V. N. Vasilets, A. Fridman, Applied plasma medicine, *Plasma Process. Polym.* 15 (2008) 503-533.
- [8] D. Dobrynin, G. Fridman, G. Friedman, A. Fridman, Deep penetration into tissues of reactive oxygen species generated in floating electrode dielectric barrier discharge (FE-DBD): An *in vitro* agarose gel model mimicking an open wound, *Plasma Med.* 2 (2012) 71-83.
- [9] J. Heinlin, G. Morfill, M. Landthaler, W. Stolz, G. Isbary, J. L. Zimmermann, T. Shimizu, S. Karrer, Plasma medicine: possible application in dermatology, *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 8 (2010) 968-976.
- [10] K. Takenaka, Y. Setsuhara, Plasma interactions with organic materials in liquid through plasma/liquid interface, *Jpn. J. Appl. Phys.* 52 (2013) 11NE04-1-5.
- [11] C. V. Suschek, C. Opländer, The application of cold atmospheric plasma in medicine: The potential role of nitric oxide in plasma-induced effects, *Clin. Plasma Med.* 4 (2016) 1-8.
- [12] D. B. Graves, The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 45 (2012) 363001 (42 pp).
- [13] J. Kim, K. H. Choi, Y. Kim, B. J. Park, G. Cho, Wearable plasma pads for biomedical applications, *Appl. Sci.* 7 (2017) 1308 (13 pp)
- [14] H. Kato, T. Ishida, Development of an agar phantom adaptable for simulation of various tissues in the range 5-40 MHz, *Phys. Med. Biol.* 32(1987) 221-226.
- [15] D. Dobrynin, A. Wu, S. Kalghatgi, S. Park, N. Shainsky, K. Wasko, E. Dumani, R. Ownbey, S. Joshi, R. Sensenig, A. D. Brooks, Live pig skin tissue and wound toxicity of cold plasma treatment, *Plasma Med.* 1 (2011) 93-108.
- [16] D. Dobrynin, G. Fridman, G. Friedman, A. Fridman, Physical and biological mechanisms of direct plasma interaction with living tissue, *New J. Phys.* 11 (2009) 115020 (26pp).
- [17] O. Lademann, H. Richter, A. Kramer, A. Patzelt, M. C. Meinke, C. Graf, Q. Gao, E. Korotianskiy, E. Rühl, K. D. Weltmann, J. Lademann, S. Koch, Stimulation of the penetration of particles into the skin by plasma tissue interaction, *Laser Phys. Lett.* 8 (2011) 758-764.
- [18] J. Duan, D. L. Kasper, Oxidative depolymerization of polysaccharides by reactive oxygen/nitrogen species, *Glycobiology.* 21 (2011) 401-409.
- [19] T. Vasilieva, D. Chuhchin, S. Lopatin, V. Varlamov, A. Sigarev, M. Vasiliev, Chitin and cellulose processing in low-temperature electron beam plasma, *Molecules.* 22 (2017) 1908 (1-15).