



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월27일
(11) 등록번호 10-2460081
(24) 등록일자 2022년10월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
H01J 49/04 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
H01J 49/16 (2006.01) H01J 49/26 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
H01J 49/0418 (2022.08)
G01N 33/6851 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-0102773
- (22) 출원일자 2020년08월14일
심사청구일자 2020년08월14일
- (65) 공개번호 10-2022-0021790
- (43) 공개일자 2022년02월22일
- (56) 선행기술조사문헌

- (73) 특허권자
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
- (72) 발명자
변재철
서울특별시 서초구 잠원로 46-38, 101동 301호(잠원동, 브라운스톤잠원)
- (74) 대리인
남건필, 박중수, 정지향, 차상윤

KR1020120095638 A*
Ching-Yi Wu et al., Revisiting the quantitative features of surface-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric analysis*
Tailin Xu et al., Bioinspired superwetttable micropatterns for biosensing*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 16 항

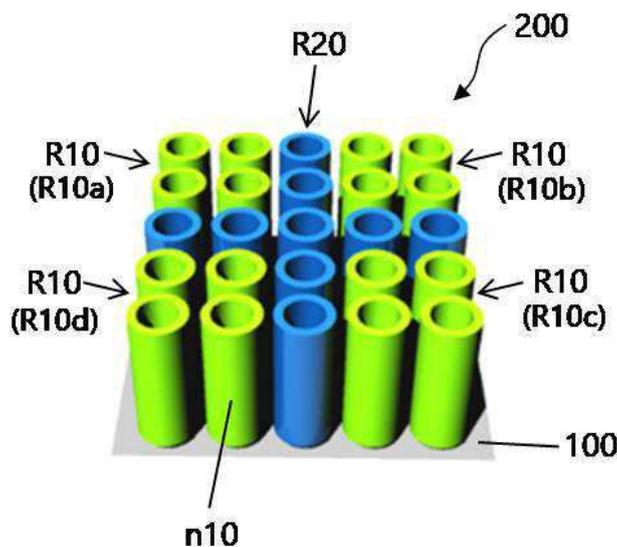
심사관 : 이별섭

(54) 발명의 명칭 레이저 탈착 이온화 질량 분석을 위한 샘플 플레이트 및 그 제조 방법

(57) 요약

레이저 탈착 이온화 질량 분석을 위한 샘플 플레이트 및 그 제조 방법에 관해 개시되어 있다. 개시된 샘플 플레이트는 기판 및 상기 기판 상에 이와 실질적으로 수직하게 배치된 복수의 나노튜브를 구비하는 나노튜브 어레이(nanotube array)를 포함할 수 있다. 상기 나노튜브 어레이는 상호 이격된 복수의 친수성 영역 및 상기 복수의 친수성 영역을 구획하도록 이들 사이에 배치된 소수성 영역을 구비할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

H01J 49/164 (2013.01)

H01J 49/26 (2020.05)

명세서

청구범위

청구항 1

레이저 탈착 이온화 질량 분석(laser desorption ionization mass spectrometry)을 위한 샘플 플레이트로서,
기관; 및

상기 기관 상에 이와 실질적으로 수직하게 배치된 복수의 나노튜브를 구비하는 나노튜브 어레이(nanotube array)를 포함하고,

상기 나노튜브 어레이는 상호 이격된 복수의 친수성 영역 및 상기 복수의 친수성 영역을 구획하도록 이들 사이에 배치된 소수성 영역을 구비하고,

상기 소수성 영역의 폭은 0.8~1.2 mm이며,

상기 친수성 영역의 폭 또는 지름은 0.5~1.5 mm인,

레이저 탈착 이온화 질량 분석용 샘플 플레이트.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 복수의 나노튜브는 아나타제(anatase) 상을 갖는 TiO_2 를 포함하는 샘플 플레이트.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 복수의 나노튜브는 아나타제(anatase) 상 및 루타일(rutile) 상을 모두 갖는 TiO_2 를 포함하는 샘플 플레이트.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 복수의 나노튜브 각각은 65~80 nm의 직경을 갖는 샘플 플레이트.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 소수성 영역은 실레인(silane)으로 개질된 표면을 갖고, 상기 개질된 표면은 trimethoxy(3,3,3-trifluoropropyl)silane을 포함하는 샘플 플레이트.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 복수의 친수성 영역은 적어도 제 1 내지 제 4 영역을 포함하고,

상기 소수성 영역은 상기 제 1 내지 제 4 영역을 구획하도록 이들 사이에 구비된 십자형 패턴 영역을 포함하는 샘플 플레이트.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 복수의 친수성 영역은 제 1 친수성 영역을 포함하고,

상기 소수성 영역은 상기 제 1 친수성 영역을 둘러싸는 제 1 소수성 영역을 포함하는 샘플 플레이트.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 복수의 친수성 영역 각각은, 위에서 보았을 때, 실질적인 사각형 패턴 구조 또는 실질적인 원형 패턴 구조를 갖는 샘플 플레이트.

청구항 9

삭제

청구항 10

레이저 탈착 이온화 질량 분석(laser desorption ionization mass spectrometry)을 위한 샘플 플레이트의 제조 방법으로서,

기판을 마련하는 단계;

상기 기판 상에 이와 실질적으로 수직하게 배치된 복수의 나노튜브를 구비하는 나노튜브 어레이(nanotube array)를 형성하는 단계; 및

상기 나노튜브 어레이에 상호 이격된 복수의 친수성 영역 및 상기 복수의 친수성 영역을 구획하도록 이들 사이에 배치된 소수성 영역을 정의하는 단계를 포함하고,

상기 소수성 영역의 폭은 0.8~1.2 mm이며,

상기 친수성 영역의 폭 또는 지름은 0.5~1.5 mm인,

레이저 탈착 이온화 질량 분석용 샘플 플레이트의 제조 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 복수의 친수성 영역 및 상기 소수성 영역을 정의하는 단계는,

상기 복수의 나노튜브의 표면을 실레인(silane)으로 개질하여 소수성 표면을 형성하는 단계를 포함하는 샘플 플레이트의 제조 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 소수성 표면은 trimethoxy(3,3,3-trifluoropropyl)silane을 포함하는 샘플 플레이트의 제조 방법.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 복수의 친수성 영역 및 상기 소수성 영역을 정의하는 단계는,

상기 실레인(silane)으로 개질된 상기 복수의 나노튜브의 표면 중 일부 영역을 자외선(ultraviolet ray)에 노출시켜 상기 소수성 표면의 일부 영역을 친수성 표면으로 변화시키는 단계를 포함하는 샘플 플레이트의 제조 방법.

청구항 14

제 10 항에 있어서,

상기 복수의 친수성 영역은 적어도 제 1 내지 제 4 영역을 포함하고,

상기 소수성 영역은 상기 제 1 내지 제 4 영역을 구획하도록 이들 사이에 구비된 십자형 패턴 영역을 포함하는 샘플 플레이트의 제조 방법.

청구항 15

삭제

청구항 16

제 10 항에 있어서,

상기 복수의 나노튜브는 아나타제(anatase) 상을 갖는 TiO₂를 포함하는 샘플 플레이트의 제조 방법.

청구항 17

제 10 항에 있어서,

상기 복수의 나노튜브는 아나타제(anatase) 상 및 루타일(rutile) 상을 모두 갖는 TiO₂를 포함하는 샘플 플레이트의 제조 방법.

청구항 18

제 10 항에 있어서,

상기 복수의 나노튜브 각각은 65~80 nm의 직경을 갖는 샘플 플레이트의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 시료의 질량 분석을 위한 샘플 플레이트 및 그 제조 방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 레이저 탈착 이온화 질량 분석을 위한 샘플 플레이트 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 대표적인 질량 분석 장치로서 말디툽 질량 분석 장치(Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectroscopy)는 피분석 샘플의 이온화를 돕는 유기 매트릭스를 상기 샘플과 혼합하여 상기 분석 장치의 타겟에 배치한 후, 레이저를 상기 피분석 샘플에 조사하면 상기 피분석 샘플이 유기 매트릭스의 도움을 받아 쉽게 이온화되는 성질을 이용하여, 질량 대 전하량(mass-to-charge: m/z)을 측정하여 화합물의 분자량을 결정한다. 이때, 시료에 레이저의 에너지를 전달하고 시료를 이온화하기 위해, 유기물인 매트릭스 분자를 시료에 혼합하여 샘플 플레이트에 로딩(분주)/건조하여 동정 또는 정량 분석을 수행하게 된다.

[0003] 시료의 이온화를 위해 혼합한 유기 매트릭스는 레이저에 의해 분해되어 저분자량 영역인 1000 Da 이하에서 질량 피크를 발생시키며, 이들 매트릭스에 의한 질량 피크는 측정시 마다 다르게 발생하여 시료 분자의 질량 피크와 분리가 어렵기 때문에, 저분자량 시료의 경우, 기존 말디툽 질량 분석으로 동정이 어려운 문제가 있다. 또한, 샘플 플레이트에서 건조된 시료와 매트릭스의 혼합물은 불규칙한 시료 결정을 형성하므로, 레이저의 조사 위치에 따라 같은 농도의 시료의 경우에도 발생하는 질량 피크의 크기가 달라 정량 분석이 어려운 문제가 있다.

[0004] 상기한 바와 같은 기존 말디툽 질량 분석의 문제점을 해결하기 위해, 유기 매트릭스 대신 무기물 기반의 나노물질 이용해서 시료를 이온화하는 방법이 보고된 바 있다. 무기물 기반의 나노물질을 고체 매트릭스로 사용하는 경우, 레이저 조사시 시료를 이온화하지만 매트릭스는 분해되지 않으므로, 매트릭스에 의한 저분자량 영역의 질량 피크 발생을 원천적으로 방지하여 저분자량 시료의 분석이 가능하다. 또한, 나노물질 표면에 형성되는 시료의 결정은 기존 매트릭스에 비해 균일한 결정을 형성하여 정량 분석이 가능한 것으로 보고되고 있다.

[0005] 그러나 기존의 나노물질을 기반한 시료의 이온화시, 커피링 효과(coffee-ring effect)가 발생하여 분석 결과의 품질이 낮아지는 문제가 있다. 즉, 시료 용액을 샘플 플레이트 상에 로딩(분주) 후 건조하면, 커피링(coffee-ring) 형태의 시료 결정이 생성되어 레이저 조사 위치에 따라 분석 결과의 정확성 및 재현성이 나빠지는 문제가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 레이저 탈착 이온화 질량 분석(LDI-MS)에 있어서, 저분자 및 고분자 시료의 동정 및/또는 정량 분석을 가능하게 하는 샘플 플레이트를 제공하는데 있다.
- [0007] 또한, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 레이저 탈착 이온화 질량 분석(LDI-MS)에 있어서, 커피링 효과(coffee-ring effect)를 방지하여, 동정 및/또는 정량 분석의 정확성 및 재현성 등을 개선할 수 있는 샘플 플레이트를 제공하는데 있다.
- [0008] 또한, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 상기한 샘플 플레이트의 제조 방법을 제공하는데 있다.
- [0009] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 레이저 탈착 이온화 질량 분석(laser desorption ionization mass spectrometry)을 위한 샘플 플레이트로서, 기판; 및 상기 기판 상에 이와 실질적으로 수직하게 배치된 복수의 나노튜브를 구비하는 나노튜브 어레이(nanotube array)를 포함하고, 상기 나노튜브 어레이는 상호 이격된 복수의 친수성 영역 및 상기 복수의 친수성 영역을 구획하도록 이들 사이에 배치된 소수성 영역을 구비하는 레이저 탈착 이온화 질량 분석용 샘플 플레이트가 제공된다.
- [0011] 상기 복수의 나노튜브는 아나타제(anatase) 상을 갖는 TiO₂를 포함할 수 있다.
- [0012] 상기 복수의 나노튜브는 아나타제(anatase) 상 및 루타일(rutile) 상을 모두 갖는 TiO₂를 포함할 수 있다.
- [0013] 상기 복수의 나노튜브 각각은 약 65~80 nm의 직경을 가질 수 있다.
- [0014] 상기 소수성 영역은 실레인(silane)으로 개질된 표면을 가질 수 있고, 상기 개질된 표면은 trimethoxy(3,3,3-trifluoropropyl)silane을 포함할 수 있다.
- [0015] 상기 복수의 친수성 영역은 적어도 제 1 내지 제 4 영역을 포함할 수 있고, 상기 소수성 영역은 상기 제 1 내지 제 4 영역을 구획하도록 이들 사이에 구비된 십자형 패턴 영역을 포함할 수 있다.
- [0016] 상기 복수의 친수성 영역은 제 1 친수성 영역을 포함할 수 있고, 상기 소수성 영역은 상기 제 1 친수성 영역을 둘러싸는 제 1 소수성 영역을 포함할 수 있다.
- [0017] 상기 복수의 친수성 영역 각각은, 위에서 보았을 때, 실질적인 사각형 패턴 구조 또는 실질적인 원형 패턴 구조를 가질 수 있다.
- [0018] 상기 복수의 친수성 영역 각각은 약 0.5~1.5 mm 정도, 예컨대, 약 1 mm 정도의 폭 또는 지름을 가질 수 있다.
- [0019] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 레이저 탈착 이온화 질량 분석(laser desorption ionization mass spectrometry)을 위한 샘플 플레이트의 제조 방법으로서, 기판을 마련하는 단계; 상기 기판 상에 이와 실질적으로 수직하게 배치된 복수의 나노튜브를 구비하는 나노튜브 어레이(nanotube array)를 형성하는 단계; 및 상기 나노튜브 어레이에 상호 이격된 복수의 친수성 영역 및 상기 복수의 친수성 영역을 구획하도록 이들 사이에 배치된 소수성 영역을 정의하는 단계를 포함하는 레이저 탈착 이온화 질량 분석용 샘플 플레이트의 제조 방법이 제공된다.
- [0020] 상기 복수의 친수성 영역 및 상기 소수성 영역을 정의하는 단계는 상기 복수의 나노튜브의 표면을 실레인(silane)으로 개질하여 소수성 표면을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0021] 상기 소수성 표면은 trimethoxy(3,3,3-trifluoropropyl)silane을 포함할 수 있다.
- [0022] 상기 복수의 친수성 영역 및 상기 소수성 영역을 정의하는 단계는 상기 실레인(silane)으로 개질된 상기 복수의 나노튜브의 표면 중 일부 영역을 자외선(ultraviolet ray)에 노출시켜 상기 소수성 표면의 일부 영역을 친수성 표면으로 변화시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0023] 상기 복수의 친수성 영역은 적어도 제 1 내지 제 4 영역을 포함할 수 있고, 상기 소수성 영역은 상기 제 1 내지 제 4 영역을 구획하도록 이들 사이에 구비된 십자형 패턴 영역을 포함할 수 있다.

- [0024] 상기 복수의 친수성 영역 각각은 약 0.5~1.5 mm 정도, 예컨대, 약 1 mm 정도의 폭 또는 지름을 가질 수 있다.
- [0025] 상기 복수의 나노튜브는 아나타제(anatase) 상을 갖는 TiO₂를 포함할 수 있다.
- [0026] 상기 복수의 나노튜브는 아나타제(anatase) 상 및 루타일(rutile) 상을 모두 갖는 TiO₂를 포함할 수 있다.
- [0027] 상기 복수의 나노튜브 각각은 약 65~80 nm의 직경을 가질 수 있다.

발명의 효과

- [0028] 본 발명의 실시예들에 따르면, 레이저 탈착 이온화 질량 분석(LDI-MS)에 있어서, 저분자 및 고분자 시료의 정량 분석을 가능하게 하는 샘플 플레이트를 구현할 수 있다. 특히, 커피링 효과(coffee-ring effect) 등의 문제를 방지하여, 분석의 정확성 및 재현성 등을 개선할 수 있는 샘플 플레이트를 구현할 수 있다.
- [0029] 또한, 본 발명의 실시예들에 따르면, 상기한 샘플 플레이트를 비교적 간단한 방법으로 용이하게 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 레이저 탈착 이온화 질량 분석(laser desorption ionization mass spectrometry)(LDI-MS)을 위한 샘플 플레이트를 보여주는 사시도이다.
- 도 2a 내지 도 2d는 본 발명의 일 실시예에 따른 레이저 탈착 이온화 질량 분석(LDI-MS)을 위한 샘플 플레이트의 제조 방법을 보여주는 사시도이다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 샘플 플레이트의 제조 방법에 적용될 수 있는 전기화학적 애노다이징(electrochemical anodizing) 공정을 보여주는 사시도이다.
- 도 4의 (A) 및 (B)는 도 3에서 설명한 방법으로 형성된 것으로 어닐링을 수행하기 이전 상태의 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)를 보여주는 STEM(scanning transmission electron microscope) 및 TEM(transmission electron microscope) 이미지이다.
- 도 5의 (A)는 도 3에서 설명한 방법으로 형성된 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)에 대한 어닐링 전/후의 라만(Raman) 분석 결과를 보여주는 그래프이다.
- 도 5의 (B)는 도 3에서 설명한 방법으로 형성된 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)에 대한 어닐링 전/후의 XRD(X-ray diffraction) 분석 결과를 보여주는 그래프이다.
- 도 6은 서로 다른 네 개의 상태를 갖는 플레이트 상에서 물방울 접촉각(water contact angle)(WCA) 특성을 평가한 결과를 보여주는 사진 이미지이다.
- 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 샘플 플레이트의 제조 방법에서 각 단계별로 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)에 대한 FTIR(Fourier transform infrared) 분광 특성을 평가한 결과를 보여주는 그래프이다.
- 도 8은 공정 조건을 변화시키면서 제조된 복수의 HB/HL patterned TiO₂ NTA의 모폴로지(morphology) 특성 및 물방울 접촉각(WCA) 특성을 비교하여 보여주는 도면이다.
- 도 9를 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HB/HL patterned TiO₂ NTA 상에서 액체의 모세관 침투(capillary penetration)를 개략적으로 보여주는 도면이다.
- 도 10을 도 9의 친수성 영역에 대한 SEM 이미지 및 EDS(energy dispersive X-ray spectroscopy) 분석 맵(map)을 보여주는 도면이다.
- 도 11을 플루오레세인 용액(fluorescein solution)을 (A) 평탄한 Ti 기판, (B) HB/HL 패터닝되지 않은 hydrophilic TiO₂ NTA 및 (C) HB/HL patterned TiO₂ NTA 상에 각각 적하하여 건조한 후, 이들 각각에 대한 형광 이미지(fluorescence image) 및 형광 강도 분포(fluorescence intensity distribution) 특성을 측정된 결과를 보여주는 도면이다.
- 도 12는 도 11의 (A), (B) 및 (C)의 결과물 각각에 대한 3차원 시각화(3D visualization) 특성을 보여주는 도

면이다.

도 13은 본 발명의 실시예에 따른 샘플 플레이트를 이용한 LPC 16:0 및 LPC 18:0에 대한 레이저 탈착 이온화 질량 분석(LDI-MS) 결과를 보여주는 그래프이다.

도 14를 본 발명의 실시예에 따른 샘플 플레이트를 이용한 LPC 16:0 및 LPC 18:0에 대한 정량 분석 결과를 보여주는 그래프이다.

도 15는 본 발명의 실시예에 따른 샘플 플레이트를 이용한 혈청 시료(serum samples)에 대한 LDI-MS 분석 결과를 보여주는 그래프이다.

도 16은 본 발명의 실시예에 따른 HB/HL patterned TiO₂ NTA 고체 매트릭스를 사용한 LDI-MS를 기반으로한 패혈증의 의학적 진단(medical diagnosis)을 평가한 결과를 보여주는 그래프이다.

도 17은 본 발명의 실시예에 따른 HB/HL patterned TiO₂ NTA 고체 매트릭스를 사용한 LDI-MS를 기반으로한 패혈증의 의학적 진단(medical diagnosis)을 평가한 결과를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 이하, 첨부된 도면들을 참조하여 본 발명의 실시예들을 상세히 설명하기로 한다.
- [0032] 이하에서 설명할 본 발명의 실시예들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 명확하게 설명하기 위하여 제공되는 것이고, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니며, 하기 실시예는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있다.
- [0033] 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 실시예를 설명하기 위하여 사용되며, 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다. 본 명세서에서 사용되는 단수 형태의 용어는 문맥상 다른 경우를 분명히 지적하는 것이 아니라면, 복수의 형태를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 "포함한다(comprise)" 및/또는 "포함하는(comprising)"이라는 용어는 언급한 형상, 단계, 숫자, 동작, 부재, 요소 및/또는 이들 그룹의 존재를 특정하는 것이며, 하나 이상의 다른 형상, 단계, 숫자, 동작, 부재, 요소 및/또는 이들 그룹의 존재 또는 부가를 배제하는 것이 아니다. 또한, 본 명세서에서 사용된 "연결"이라는 용어는 어떤 부재들이 직접적으로 연결된 것을 의미할 뿐만 아니라, 부재들 사이에 다른 부재가 더 개재되어 간접적으로 연결된 것까지 포함하는 개념이다.
- [0034] 아울러, 본원 명세서에서 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "및/또는"은 해당 열거된 항목 중 어느 하나 및 하나 이상의 모든 조합을 포함한다. 또한, 본원 명세서에서 사용되는 "약", "실질적으로" 등의 정도의 용어는 고유한 제조 및 물질 허용 오차를 감안하여, 그 수치나 정도의 범주 또는 이에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 제공된 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위한 것이다.
- [0035] 이하 첨부된 도면들을 참조하여 본 발명의 실시예들에 대해 상세히 설명한다. 첨부된 도면에 도시된 영역이나 파트들의 사이즈나 두께는 명세서의 명확성 및 설명의 편의성을 위해 다소 과장되어 있을 수 있다. 상세한 설명 전체에 걸쳐 동일한 참조번호는 동일한 구성요소를 나타낸다.
- [0036] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 레이저 탈착 이온화 질량 분석(laser desorption ionization mass spectrometry)(LDI-MS)을 위한 샘플 플레이트를 보여주는 사시도이다.
- [0037] 도 1을 참조하면, 본 실시예에 따른 레이저 탈착 이온화 질량 분석(LDI-MS)을 위한 샘플 플레이트는 기판(100) 및 기판(10) 상에 이와 실질적으로 수직하게 배치된 복수의 나노튜브(n10)를 구비하는 나노튜브 어레이(nanotube array)(200)를 포함할 수 있다. 기판(100)은 금속을 포함할 수 있다. 예컨대, 기판(100)은 Ti와 같은 금속으로 형성될 수 있다. 그러나, 기판(100)의 물질은 예시된 Ti에 한정되지 않고 다양하게 재료를 포함할 수 있다. 복수의 나노튜브(n10)는, 전이금속 산화물, 예를 들면, TiO₂를 포함할 수 있다. 이 경우, 상기 TiO₂는 아나타제(anatase) 상을 포함할 수 있다. 즉, 상기 TiO₂는 아나타제(anatase) 결정 구조를 가질 수 있다. 복수의 나노튜브(n10)는 광촉매(photocatalytic) 반응을 유발하는 물질일 수 있다. 또한, 본 실시예에서 상기 TiO₂는 아나타제 상에 국한되지 않으며, 루타일(rutile) 상을 적어도 일부 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 복수의 나노튜브(n10)는 아나타제 상 및 루타일 상이 혼합된 TiO₂를 포함할 수 있다. 아나타제 상과 루타일 상이 혼합

된 TiO₂는 더욱 우수한 광촉매(photocatalytic) 성능을 나타내며, 아나타제 상과 루타일 상은 적합한 분율을 가질 수 있다. 그러나, 복수의 나노튜브(n10)의 물질 및 결정 구조는 예시적일 뿐 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다. 복수의 나노튜브(n10) 각각은, 예컨대, 약 65~80 nm 정도의 직경을 가질 수 있다.

[0038] 나노튜브 어레이(200)는 상호 이격된 복수의 친수성 영역(R10) 및 복수의 친수성 영역(R10)을 구획하도록 이들 사이에 배치된 소수성 영역(R20)을 구비할 수 있다. 이를 위해, 나노튜브 어레이(200)는 친수성 영역들(R10) 및 소수성 영역(R20)으로 서로 구분되도록 패턴닝되었다고 할 수 있다.

[0039] 일 실시예에서, 소수성 영역(R20)은 실레인(silane)으로 개질된 표면을 가질 수 있고, 상기 개질된 표면은 trimethoxy(3,3,3-trifluoropropyl)silane (즉, FAS-3)을 포함할 수 있다. 상기 개질된 표면으로 인해, 소수성 영역(R20)은 소수성 특징을 가질 수 있다. 이와 달리, 복수의 친수성 영역(R10)은 trimethoxy(3,3,3-trifluoropropyl)silane (즉, FAS-3)와 같이 소수성을 부여하는 개질 물질을 포함하지 않을 수 있다. 복수의 친수성 영역(R10)은, 예를 들어, 소수성 영역(R20)에 의해 구획된 적어도 2 개 이상의 영역을 포함할 수 있다. 도 1에서는, 예시적으로 4 개의 영역인, 제 1 내지 제 4 영역(R10a, R10b, R10c, R10d)을 포함할 수 있고, 소수성 영역(R20)은 상기 제 1 내지 제 4 영역(R10a, R10b, R10c, R10d)을 구획하도록 이들 사이에 구비된 '십자형 패턴 구조(십자형 패턴 영역)'를 포함할 수 있다. 복수의 친수성 영역(R10) 각각은, 위에서 보았을 때, 어레이와 같이 규칙적인 패턴을 가질 수 있다. 일 실시예에서, 복수의 친수성 영역(R10) 각각은, 소정의 도트(dot) 구조를 가질 수 있다. 예를 들어, 상기 도트 구조는, 위에서 보았을 때, 실질적인 사각형 구조 또는 실질적인 원형 구조를 가질 수 있다. 그러나, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 도트 구조는, 삼각형 구조 또는 허니콤 구조를 가질 수도 있다.

[0040] 도 1에서, 복수의 친수성 영역(R10)을 구획하는 소수성 영역(R20)은 한 줄로 배열된 나노튜브들로 구성되어 있으나, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다. 소수성 영역(R20)은 2 줄 이상으로 배열된 나노튜브들로 구성될 수 있다. 소수성 영역(R20)의 폭은 약 0.8 mm 내지 1.2 mm 정도의 크기를 가질 수 있다. 소수성 영역(R20)의 폭이 약 0.8 mm 미만인 경우에는, 나노튜브 어레이(200) 상으로 적하된 피분석 샘플의 횡방향 확산을 저지하는 효과가 작아 커피링 효과가 억제되기 어려우며, 반대로 소수성 영역(R20)의 폭이 약 1.2 mm를 초과하는 경우에는, 적하된 피분석 샘플들이 소수성 영역(R20)을 넘어 인접하는 친수성 영역들(R10)로 균일하게 확산되지 못하고, 친수성 영역들(R10) 각각에 국지적으로 파편화되어 재현성 있는 분석 결과를 얻지 못하는 문제점이 있다. 따라서, 소수성 영역(R20)의 폭은 적절히 조절될 필요가 있으며, 바람직하게는, 예시된 0.8 mm 내지 1.2 mm 정도의 크기를 가질 수 있다.

[0041] 복수의 친수성 영역(R10) 각각은, 예컨대, 약 1.5 mm 또는 약 1 mm 정도의 폭 또는 지름 이하를 갖도록 설계될 수 있다. 복수의 친수성 영역(R10) 각각은 약 0.5~1.5 mm 정도, 예컨대, 약 1 mm 정도의 폭 또는 지름 이하를 갖도록 설계될 수 있다. 복수의 친수성 영역(R10) 각각의 폭 또는 지름의 크기가 약 1.5 mm를 초과하는 경우, 적하된 피분석 샘플이 각각의 친수성 영역(R10) 내에서 커피링 효과가 발생할 수 있다. 있다. 일 실시예에서, 인접하는 친수성 영역들(R10)과 이를 구획하는 소수성 영역(R20)의 패턴 피치는 약 1.5 mm 또는 약 1 mm 정도의 폭 또는 지름 이하를 갖도록 설계될 수 있다.

[0042] 도 1에 도시된 복수의 친수성 영역(R10) 및 소수성 영역(R20)의 형태는 예시적이며, 본 발명이 이에 한정된 것은 아니다. 예를 들면, 상기 복수의 친수성 영역은 제 1 친수성 영역을 포함할 수 있고, 상기 소수성 영역은 상기 제 1 친수성 영역을 둘러싸는 제 1 소수성 영역을 포함할 수 있다. 다시 말해, 위에서 보았을 때, 상기 제 1 친수성 영역은 상기 제 1 소수성 영역으로 둘러싸인 형태로 존재할 수 있다.

[0043] 전술한 바와 같이, 본 발명의 실시예에서는 광반응(또는, 광촉매 반응)을 일으킬 수 있는 결정 구조를 갖는 복수의 나노튜브(n10)를 이용하면서, 적절한 형태의 선택적 표면 개질에 의한 친수성/소수성 패턴닝을 통해 친수성 영역들(R10) 및 소수성 영역(R20)을 형성함으로써, 샘플 플레이트의 표면을 구성한다. 이때, 복수의 나노튜브(n10)는 전기 에칭 공정 등을 통해서 형성될 수 있다. 예를 들면, 복수의 나노튜브(n10)의 제조와 관련하여서는, 본 발명자의 한국 특허 제2,049,634호, 한국 출원 제10-201900144557호, 및 한국출원 제10-2019-0037009호의 개시 사항을 참조할 수 있으며, 이들 문헌은 참조에 의해 본 명세서에 그 전체가 개시된 것과 같이 포함된다.

[0044] 기존 말디토프 질량 분석과 같은 레이저 탈착 이온화 질량 분석(LDI-MS)은 단백질과 같은 고분자 시료의 정성 분석은 가능하지만 저분자 시료의 동정 분석 및 정량 분석이 어려운 한계가 있다. 그러나, 본 발명의 실시예에 따른 샘플 플레이트는, 예를 들어, 레이저 조사시 아나타제(anatase) 상의 TiO₂ 결정 구조를 갖는 나노튜브(n10)

를 이용하여 시료를 이온화하므로 저분자량 영역에서 질량 피크를 발생시키지 않으므로 저분자량 시료의 정확한 동정 및 정량 분석이 가능하다.

[0045] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 나노튜브(n10) 형태의 구조체는 시료의 로딩(분주)시 시료 물질이 균일하게 나노튜브(n10) 내로 침투하도록 하여 균일한 결정이 생성되도록 한다. 즉, 튜브 구조의 나노구조체를 이용할 경우, 액체 시료가 샘플 플레이트에서 건조될 때 균일하게 도포된 도트 형태의 결정이 생성 가능하므로, 액체 시료가 일반적인 금속 표면에서 건조될 때 발생하는 커피링(coffe-ring) 현상을 방지할 수 있다. 더욱이, 실시예에 따르면, 나노튜브 어레이(200)가 친수성 영역들(R10) 및 소수성 영역(R20)으로 패터닝되어 있으므로, 액체 시료가 친수성 영역(R10)에만 선택적으로 도포(또한, 분주)될 수 있고, 친수성 영역(R10)의 나노튜브들(n10)이 액체 시료에 대해서 적절한 접촉(접촉각 특성) 및 흡수 특성을 가지므로, 균일한 결정 생성이 용이하게 이루어질 수 있다. 따라서, 상기 커피링 현상이 효과적으로 방지될 수 있다. 이와 같이, 커피링 현상이 방지되고 균일한 결정이 생성되므로, 레이저가 시료 결정의 어느 부분에 초점을 맞추어 조사되어도 이온의 형성이 균일하여 높은 재현성을 갖는 동정 및 정량 분석이 가능하다.

[0046] 또한, 본 발명의 실시예에 따르면, 나노튜브(n10) 구조 내에 시료가 침투하여 건조되므로, 시료가 농축되어 신호가 증폭되는 부가적인 효과를 얻을 수 있다. 또한, 일반적인 무기물 기반의 나노구조체를 사용하는 경우, 기존 유기 매트릭스와 혼합하여 사용이 어려운 문제가 있으나, 본 발명의 실시예의 경우, 튜브 형태의 나노구조체(즉, 나노튜브)를 이용하므로 시료를 기존 유기 매트릭스와 혼합하여 사용하기가 용이할 수 있다. 따라서, 본 발명의 실시예에서 시료를 유기 매트릭스와 혼합하여 적용후 건조하는 경우, 말디툼 질량 분석을 이용한 고분자 시료의 정량 분석이 가능할 수 있다.

[0047] 본 발명의 실시예에 따른 샘플 플레이트를 이용하면, 예를 들어, 패혈증(sepsis) 진단의 바이오 마커(biomarker)인 LPC 16:0 (1-palmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine) 및 LPC 18:0 (1-stearoyl-2-hydroxy-sn-glycero-3-phosphocholine) 등의 LPC (1-acyl-2-lyso-sn-glycero-3-phosphocholine)를 높은 재현성으로 동정 및 정량 분석하는 것이 가능하다.

[0048] 도 2a 내지 도 2d는 본 발명의 일 실시예에 따른 레이저 탈착 이온화 질량 분석(LDI-MS)을 위한 샘플 플레이트의 제조 방법을 보여주는 사시도이다.

[0049] 도 2a를 참조하면, 기관(110)을 마련한 후, 기관(110) 상에 이와 실질적으로 수직하게 배치된 복수의 나노튜브(n11)를 구비하는 나노튜브 어레이(210)를 형성할 수 있다. 기관(110)은 금속을 구비할 수 있다. 예컨대, 기관(110)은 Ti와 같은 금속으로 구성될 수 있다. 그러나, 기관(110)의 물질은 Ti로 한정되지 않고, 예를 들면, 다른 전이금속으로부터 다양하게 선택될 수 있다.

[0050] 복수의 나노튜브(n11)는 기관(110) 상에 형성된 나노튜브들을 소정 온도로 어닐링(annealing)하여 얻어진 것일 수 있다. 상기 어닐링 공정을 통해서, 복수의 나노튜브(n11)에 결정 구조, 즉, 결정 상이 형성될 수 있다. 복수의 나노튜브(n11)는, 전술한 것과 같이, TiO₂를 포함할 수 있다. 이 경우, 상기 TiO₂는 아나타제(anatase) 상을 포함할 수 있다.

[0051] 복수의 나노튜브(n11)의 형성 방법에 대해, 도 3을 참조하여, 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 예를 들어, TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)를 형성하고자 하는 경우, 도 3에 도시된 바와 같이, TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)는 Ti plate를 애노드(anode)로 이용하고, SUS 306 stainless steel plate를 캐소드(cathod)로 이용하며, HF (0.33 wt%)/H₃PO₄ (1M)을 전해질(electrolyte)로 이용하는 전기화학적 애노다이징(electrochemical anodizing) 공정을 통해서 형성될 수 있다. 이렇게 형성된 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)는 약 500°C 온도에서 1.5 시간 정도 어닐링하여 아나타제(anatase) 상과 루타일(rutile) 상이 혼합된 형태의 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)를 얻을 수 있다. 아나타제(anatase) 상과 루타일(rutile) 상이 혼합된 형태의 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)는 아나타제 상만 포함하거나 루타일 상만 포함하는 경우보다 우수한 광촉매 성능을 가질 수 있다.

[0052] 도 4의 (A) 및 (B)는 도 3에서 설명한 방법으로 형성된 것으로 어닐링을 수행하기 이전 상태의 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)를 보여주는 STEM(scanning transmission electron microscope) 및 TEM(transmission electron microscope) 이미지이다. (A)도면은 STEM 이미지이고, (B)도면은 TEM 이미지이다.

[0053] 도 5의 (A)는 도 3에서 설명한 방법으로 형성된 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)에 대한 어닐링 전/후의 라만(Raman) 분석 결과를 보여주는 그래프이다. 도 5의 (B)는 도 3에서 설명한 방법으로 형성된 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)

에 대한 어닐링 전/후의 XRD(X-ray diffraction) 분석 결과를 보여주는 그래프이다. 도 5의 (A) 및 (B)를 참조하면, TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)를 어닐링함에 따라 아나타제(anatase) 상 및 루타일(rutile) 상이 형성된 것을 확인할 수 있다.

- [0054] 다시 도 2a를 참조하면, 기판(110) 상에 형성된 나노튜브 어레이(210)는 결정 구조를 갖도록 어닐링된 나노튜브들(n11)을 포함한다.
- [0055] 도 2b를 참조하면, 복수의 나노튜브(도 2a의 11)의 표면을 실레인(silane)으로 개질하여 소수성 표면을 형성할 수 있다. 실레인(silane)으로 표면이 개질된 복수의 나노튜브는 n12로 표시하였고, 이들로 구성된 나노튜브 어레이는 220으로 표시하였다. 복수의 나노튜브(n12)의 소수성 표면은 trimethoxy(3,3,3-trifluoropropyl)silane (즉, FAS-3)을 포함할 수 있다. 본 단계는 일종의 실레인 기능화(silane functionalization)에 의해 수행될 수 있다. 본 단계에서는 복수의 나노튜브(n12) 전체가 소수성을 가질 수 있다.
- [0056] 도 2b의 단계를 보다 구체적으로 설명하면, 복수의 나노튜브(도 2a의 11)를 trimethoxy(3,3,3-trifluoropropyl)silane (FAS-3, 2 vol%), 물(12.2 vol%) 및 에탄올(85.8 vol%)이 혼합된 혼합 용액 내에, 상온에서 약 2 시간 동안 담가둘 수 있고(soaking), 이후, 약 150℃ 온도에서 30분 동안 건조시킬 수 있다. 그러나 이러한 공정 조건들은 예시적인 것에 불과하고, 다양하게 조절될 수 있다.
- [0057] 도 2c를 참조하면, 상기 실레인으로 개질된 복수의 나노튜브(n12)의 표면 중 일부 영역을 자외선(ultraviolet ray)에 노출시켜 상기 소수성 표면의 일부 영역을 친수성 표면으로 변화시킬 수 있다. 이때, 복수의 나노튜브(n12) 상에 복수의 개구부(h10)를 갖는 마스크(M10)를 배치할 수 있고, 마스크(M10) 위쪽에서 복수의 나노튜브(n12)를 향하여 자외선(UV ray)을 조사할 수 있다. 상기 자외선의 파장은, 예컨대, 254 nm 정도일 수 있지만, 이는 예시적인 것이고 파장 범위는 달라질 수 있다. 자외선(UV ray) 노출 공정은 수 분 내지 수십 분 동안 수행할 수 있다. 자외선(UV ray)에 노출된 복수의 나노튜브(n12)의 일부 영역에서는 나노튜브(n12)의 광촉매 반응성(즉, photocatalytic activity)에 의해 trimethoxy(3,3,3-trifluoropropyl)silane (즉, FAS-3)의 소수성 플루오로알킬 체인(hydrophobic fluoroalkyl chain)이 제거될 수 있고, 그에 따라, 소수성 표면이 친수성 표면으로 변화될 수 있다. 도 2c의 공정 결과물이 도 2d에 도시되어 있다.
- [0058] 도 2d를 참조하면, 자외선(UV ray)에 노광된 영역의 나노튜브들(n13)은 친수성 표면을 가질 수 있다. 자외선(UV ray)으로 노광되지 않은 영역의 나노튜브들(n12)은 본래의 소수성 표면을 유지할 수 있다. 결과적으로, 나노튜브 어레이(230)에 상호 이격된 복수의 친수성 영역들(R11) 및 복수의 친수성 영역들(R11)을 구획하도록 이들 사이에 배치된 소수성 영역(R22)이 정의될 수 있다. 이러한 나노튜브 어레이(230)는 소수성(HB)/친수성(HL)으로 패턴화된 나노튜브 어레이(NTA)라고 할 수 있다.
- [0059] 복수의 친수성 영역(R11)은, 예를 들어, 적어도 제 1 내지 제 4 영역(R11a, R11b, R11c, R11d)을 포함할 수 있고, 소수성 영역(R22)은 상기 제 1 내지 제 4 영역(R11a, R11b, R11c, R11d)을 구획하도록 이들 사이에 구비된 '십자형 패턴 구조(십자형 패턴 영역)'를 포함할 수 있다. 복수의 친수성 영역(R11) 각각은, 위에서 보았을 때, 소수성 영역(R22)에 각각 둘러싸인 소정의 도트(dot) 패턴 구조를 가질 수 있다. 예를 들어, 복수의 친수성 영역(R11) 각각은, 위에서 보았을 때, 실질적인 사각형 패턴 구조 또는 실질적인 원형 패턴 구조를 가질 수 있다. 복수의 친수성 영역(R11) 각각은 약 0.5~1.5 mm 정도, 예컨대, 약 1 mm 정도의 폭 또는 지름을 가질 수 있다. 이러한 조건을 만족할 때, 커피링(coffee-ring) 현상 등을 보다 용이하게 방지/억제할 수 있다.
- [0060] 도 2d에 도시된 복수의 친수성 영역(R11) 및 소수성 영역(R22)의 형태는 예시적인 것이고 달라질 수 있다. 다른 실시예에 따르면, 상기 복수의 친수성 영역은 제 1 친수성 영역을 포함할 수 있고, 상기 소수성 영역은 상기 제 1 친수성 영역을 둘러싸는 제 1 소수성 영역을 포함할 수 있다. 다시 말해, 위에서 보았을 때, 상기 제 1 친수성 영역은 상기 제 1 소수성 영역으로 둘러싸인 형태로 존재할 수 있다.
- [0061] 도 6은 서로 다른 네 개의 상태를 갖는 플레이트 상에서 물방울 접촉각(water contact angle)(WCA) 특성을 평가한 결과를 보여주는 사진 이미지이다. 도 6의 (A)는 도 2a의 단계에 대응될 수 있는 annealed TiO₂ NTA 상에서 물방울 접촉각 특성을 평가한 것이고, (B)는 도 2b의 단계에 대응될 수 있는 silane-modified TiO₂ NTA 상에서 물방울 접촉각 특성을 평가한 것이고, (C)는 전체적으로 친수성 특성을 갖는 hydrophilic TiO₂ NTA 상에서 물방울 접촉각 특성을 평가한 것이며, (D)는 도 2d의 단계에 대응될 수 있는 hydrophobic(HB)/hydrophilic(HL) patterned TiO₂ NTA 상에서 물방울 접촉각 특성을 평가한 것이다. 도 6의 (D)에서는 hydrophilic TiO₂ NTA

spot(dot pattern)이 hydrophobic TiO₂ NTA 영역에 둘러싸여 있을 수 있고, 물방울은 hydrophilic TiO₂ NTA spot 상에 적하될 수 있다. 도 6의 (D)의 HB/HL patterned TiO₂ NTA 구조가 본 발명의 실시예에 따른 샘플 플레이트에 해당할 수 있다.

[0062] 도 6을 참조하면, (A)의 annealed TiO₂ NTA 상에서 접촉각(CA)은 거의 0° 일 수 있고, (B)의 silane-modified TiO₂ NTA 상에서 접촉각(CA)은 약 134.4° 일 수 있고, (C)의 hydrophilic TiO₂ NTA 상에서 접촉각(CA)은 약 16.1° 일 수 있으며, (D)의 HB/HL patterned TiO₂ NTA 상에서 접촉각(CA)은 약 54° 일 수 있다. (D)의 HB/HL patterned TiO₂ NTA는 시료의 커피링(coffee-ring) 현상을 방지하고 우수한 분석 특성을 담보할 수 있는 접촉각 특성을 가질 수 있다.

[0063] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 샘플 플레이트의 제조 방법에서 각 단계별로 TiO₂ 나노튜브 어레이(NTA)에 대한 FTIR(Fourier transform infrared) 분광 특성을 평가한 결과를 보여주는 그래프이다. 도 7의 (B)그래프는 (A)그래프의 일부 파수(wavenumber) 영역을 확대하여 보여준다.

[0064] 도 7을 참조하면, annealed TiO₂ NTA에 대한 FTIR 분광 특성, silane-modified TiO₂ NTA에 대한 FTIR 분광 특성 및 hydrophilic TiO₂ NTA 영역에 대한 FTIR 분광 특성을 확인할 수 있다. UV 조사 전 FAS-3으로 개질된 TiO₂ NTA의 경우, 1061 cm⁻¹ 및 997 cm⁻¹ 에서의 피크가 Si-O 스트레칭(stretching) 진동에 해당될 수 있고, C-F 스트레칭(stretching) 진동은 1255 cm⁻¹ 및 1167 cm⁻¹ 에서 관찰되어 TiO₂ NTA에 FAS-3가 존재한다는 것이 확인되었다. 약 30분 동안 UV를 조사한 후, hydrophilic TiO₂ NTA 영역에서는 C-F 및 Si-O 피크가 거의 사라졌는데, 이는 TiO₂ NTA에서 FAS-3이 제거된 것을 나타낸다.

[0065] 도 8은 공정 조건을 변화시키면서 제조된 복수의 HB/HL patterned TiO₂ NTA의 모폴로지(morphology) 특성 및 물방울 접촉각(WCA) 특성을 비교하여 보여주는 도면이다. 도 8의 (A), (B), (C), (D)는 각각 애노다이징(anodizing) 전압으로 10V, 15V, 20V, 25V를 사용하여 제조된 HB/HL patterned TiO₂ NTA의 모폴로지(morphology)를 보여주는 SEM(scanning electron microscope) 이미지이다. 도 8의 (E), (F), (G), (H)는 각각 (A), (B), (C), (D)에 대응하는 HB/HL patterned TiO₂ NTA에 대한 물방울 접촉각(WCA) 특성을 보여주는 사진 이미지이다.

[0066] 도 8의 (A), (B), (C), (D)를 참조하면, 10V의 애노다이징(anodizing) 전압에서 TiO₂ NTA의 직경 및 높이는 각각 29 nm 및 150 nm 였고, 애노다이징 전압이 25V로 변경되었을 때, NTA의 직경 및 높이는 각각 100 nm 및 539 nm로 증가하였다.

[0067] 도 8의 (E), (F), (G), (H)를 참조하면, 애노다이징 전압이 증가함에 따라 접촉각(WCA)은 감소하였다. 10, 15, 20 및 25V의 인가 전압에서 합성된 HB/HL patterned TiO₂ NTA의 접촉각(WCA)은 각각 89.8°, 66.9°, 52.4° 및 41.4° 였다. 동일한 온도, 압력 및 습도 조건에서 물방울의 증발 속도는 NTA의 표면 형태에 관계없이 거의 동일하다고 가정할 수 있다. 이는 액체가 HB/HL patterned TiO₂ NTA의 내부 공간(즉, vessel)을 채우는 것을 의미한다. 직경과 높이가 증가된 TiO₂ NTA의 경우, 액체가 NTA에 보다 효과적으로 침투하여 접촉각(WCA)이 감소할 수 있다. 이러한 결과는 액체의 모세관력(capillary force)이 점성 항력(viscous drag)(η)과 중력(gravitational force)에 의해 균형을 이루고 있음을 나타내는 Lucas-Washburn 방정식으로 설명할 수 있다. Lucas-Washburn 방정식은 잘 알려진 바, 이에 대한 상세한 설명은 생략한다.

[0068] 도 8을 참조하여 설명한 바와 같이, 본 발명의 실시예에서 애노다이징(anodizing) 전압과 같은 공정 조건을 조절함으로써, 형성되는 HB/HL patterned TiO₂ NTA의 치수 및 특성을 용이하게 제어할 수 있다.

[0069] 도 9를 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 HB/HL patterned TiO₂ NTA 상에서 액체의 모세관 침투(capillary penetration)를 개략적으로 보여주는 도면이다.

[0070] 도 9를 참조하면, 본 실시예에 따라 제조된 HB/HL patterned TiO₂ NTA는 친수성 TiO₂ NTA를 포함하는 친수성 영역 및 소수성 TiO₂ NTA를 포함하는 소수성 영역을 구비할 수 있다. 수용액은 친수성 영역에 도포되어, 나노튜브

내부로 침투되면서 건조될 수 있다. 이때, 상기 수용액으로는 본 실험을 위해 NaCl 수용액을 사용하였다.

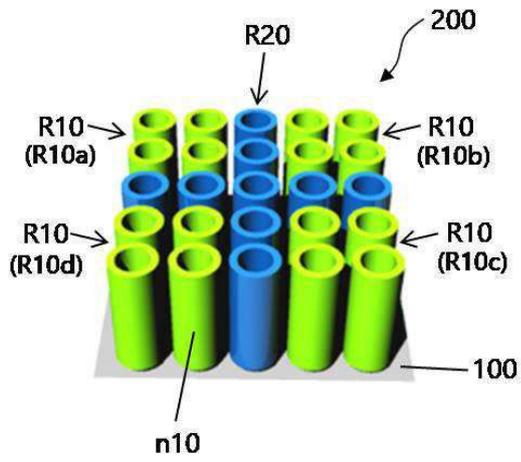
- [0071] 도 10을 도 9의 친수성 영역에 대한 SEM 이미지 및 EDS(energy dispersive X-ray spectroscopy) 분석 맵(map)을 보여주는 도면이다. 도 10의 (A)는 도 9의 친수성 영역에 대한 SEM 이미지이고, (B) 내지 (D)는 상기 친수성 영역에 대한 EDS 분석 이미지이다. (B)는 상기 친수성 영역에서의 Na의 존재를, (C)는 상기 친수성 영역에서의 Cl의 존재를, (D)는 상기 친수성 영역에서의 NaCl의 존재를 보여준다.
- [0072] 도 10을 참조하면, NaCl 수용액이 도 9의 친수성 영역에 침투하여 Na 및 Cl이 친수성 영역에 고르게 분포되어 있음을 확인할 수 있다.
- [0073] 도 11을 플루오레세인 용액(fluorescein solution)을 (A) 평탄한 Ti 기판, (B) HB/HL 패터닝되지 않은 hydrophilic TiO₂ NTA 및 (C) HB/HL patterned TiO₂ NTA 상에 각각 적하하여 건조한 후, 이들 각각에 대한 형광 이미지(fluorescence image) 및 형광 강도 분포(fluorescence intensity distribution) 특성을 측정된 결과를 보여주는 도면이다. 여기서, (C)의 HB/HL patterned TiO₂ NTA가 본 발명의 실시예에 해당된다.
- [0074] 도 12는 도 11의 (A), (B) 및 (C)의 결과물 각각에 대한 3차원 시각화(3D visualization) 특성을 보여주는 도면이다.
- [0075] 도 11의 (A) 및 도 12의 (A)를 참조하면, 플루오레세인 용액(fluorescein solution)의 예지 유동은 평탄한 Ti 기판 상에 커피링(coffee-ring) 침전물을 명확하게 생성하였다.
- [0076] 도 11의 (B) 및 도 12의 (B)를 참조하면, 플루오레세인 용액(fluorescein solution)을 친수성 TiO₂ NTA에 떨어뜨렸을 때, 용액은 빠르게 퍼져 모세관 작용에 의해 용액이 TiO₂ NTA를 수직으로 침투하기 어려운 것을 확인할 수 있다. 더욱이, 친수성 TiO₂ NTA에서 액적이 측면 방향으로 확산하는 동안, 용액은 플루오레세인 용질을 중심에서 예지로 이동시켜 커피링(coffee-ring) 침전물을 형성하였다.
- [0077] 도 11의 (C) 및 도 12의 (C)를 참조하면, 실시예에 따른 HB/HL patterned TiO₂ NTA 상에서 건조된 플루오레세인 용액(fluorescein solution)의 형태는 측면 확산 없이 균일한 분포를 나타내는 것을 확인할 수 있다. 건조된 플루오레세인의 형태를 시각화하는 3차원(3D) 컬러 맵은 커피링 효과의 방지가 HB/HL patterned TiO₂ NTA를 사용하는 샘플 플레이트에서 실현될 수 있음을 추가적으로 보여준다.
- [0078] 도 13은 본 발명의 실시예에 따른 샘플 플레이트를 이용한 LPC 16:0 및 LPC 18:0에 대한 레이저 탈착 이온화 질량 분석(LDI-MS) 결과를 보여주는 그래프이다.
- [0079] 도 13의 (A)는 샘플 플레이트를 이용한 LDI-MS 분석의 샷-투-샷(shot-to-shot) 재현성을 평가한 결과 그래프이고, 도 13의 (B)는 샘플 플레이트를 이용한 LDI-MS 분석의 스팟-투-스팟(spot-to-spot) 재현성을 평가한 결과 그래프이다. 샷-투-샷(shot-to-shot) 재현성을 평가하기 위해, 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 의 농도에서 LPC 16:0 및 18:0의 질량 강도(mass intensity)를 동일한 샘플 스팟에서 5회 측정하였다. 스팟-투-스팟(spot-to-spot) 재현성은 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 의 농도에서 LPC 16:0 및 18:0의 5개의 서로 다른 샘플 스팟을 사용하여 평가되었다. 부가적으로, 도 13의 하단에는 LPC 16:0 및 LPC 18:0의 화학 구조가 도시되어 있다.
- [0080] 도 13의 (A)를 참조하면, 본 발명의 실시예에 따른 HB/HL patterned TiO₂ NTA를 사용하여 LPC 16:0 및 18:0에 대한 샷-투-샷(shot-to-shot) 재현성을 평가한 결과, 상대 표준 편차(relative standard deviation)(RSD)는 각각 2.26% 및 3.28%로 측정되어, 매우 우수한 재현성을 가짐을 확인하였다.
- [0081] 도 13의 (B)를 참조하면, 본 발명의 실시예에 따른 HB/HL patterned TiO₂ NTA를 사용하여 LPC 16:0 및 18:0에 대한 스팟-투-스팟(spot-to-spot) 재현성을 평가한 결과, 상대 표준 편차(RSD)는 각각 2.10% 및 3.12%로 측정되어, 매우 우수한 재현성을 가짐을 확인하였다.
- [0082] LDI-MS에서의 개선된 재현성은 분석물 용액의 모세관 침투가 HB/HL patterned NTA 구조로 인한 커피링(coffee-ring) 효과의 방지에 기인하는 것일 수 있다. 또한, HB/HL patterned NTA의 고체 매트릭스를 사용할 때 LPC 16:0 및 18:0의 질량 강도는 상당히 높게 나타났다. 이는 LPC 분석물(analyte)과 HB/HL patterned NTA 사이의 전체 인터페이스 영역(total interfacial area)이 상당히 크기 때문일 수 있다. HB/HL patterned NTA의 표면(내부를 포함하는 표면)은 시료 분석물에 의해 완전히(거의 완전히) 덮일 수 있고, 이는 높은 샷-투-샷 및 스팟

-투-스팟 재현성을 갖는 정량적 LDI-MS 특성을 확보하는데 상당히 유리하게 작용할 수 있다.

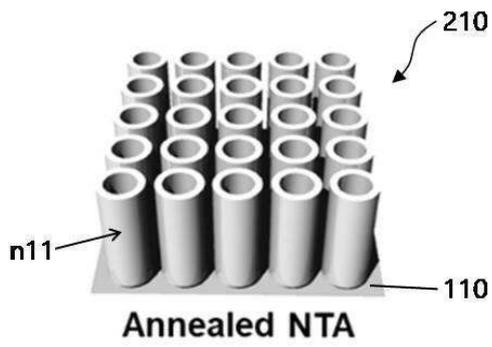
- [0083] 도 14를 본 발명의 실시예에 따른 샘플 플레이트를 이용한 LPC 16:0 및 LPC 18:0에 대한 정량 분석 결과를 보여주는 그래프이다. 상기 샘플 플레이트로 HB/HL patterned TiO₂ NTA를 사용하여 LPC 16:0 및 LPC 18:0에 대하여 LDI-MS 방식으로 정량 분석을 수행하였다.
- [0084] 도 14를 참조하면, 본 실시예에 따른 HB/HL patterned TiO₂ NTA를 고체 매트릭스로 사용하면 LPC 16:0 및 18:0의 질량 피크는 [LPC 16:0-H₂O+H]⁺ 및 [LPC 18:0-H₂O+H]⁺로 분명하게 검출되었다. 또한, HB/HL patterned TiO₂ NTA는 5~100 μg mL⁻¹의 전체 농도 범위에서 높은 감도(sensitivity)와 선형성(linearity)을 보여주었다. LPC 16:0 및 18:0에 대한 검출 한계(limit-of-detection)(LOD)는 각각 0.990 및 0.990의 선형성을 갖는 5 μg mL⁻¹ 정도인 것으로 평가되었다.
- [0085] 부가적으로, HB/HL patterned TiO₂ NTA에 대한 다중 분석물(multiple analytes)의 균일한 분포를 확인하기 위해, LPC 16:0 및 18:0으로 구성된 혼합물을 정량적으로 분석하여 그 결과를 평가하였다. 이때, 동일한 농도의 LPC 16:0 및 18:0 용액을 1:1 부피비로 혼합하였다. 상기 혼합물 중 50 μg mL⁻¹의 농도에서 LPC 16:0 및 18:0의 상대 표준 편차(RSD)는 HB/HL patterned TiO₂ NTA를 사용한 샷-투-샷 및 스팟-투-스팟 측정에서 모두 5% 미만인 것으로 평가되었다.
- [0086] 도 15는 본 발명의 실시예에 따른 샘플 플레이트를 이용한 혈청 시료(serum samples)에 대한 LDI-MS 분석 결과를 보여주는 그래프이다. 상기 샘플 플레이트로 HB/HL patterned TiO₂ NTA를 사용하였다. 도 15의 (A)는 건강한 지원자(healthy volunteers)의 아세토니트릴-추출 혈청(acetonitrile-extracted sera)의 질량 스펙트럼이고, (B)는 SIRS(systemic inflammatory response syndrome) 환자의 아세토니트릴-추출 혈청(acetonitrile-extracted sera)의 질량 스펙트럼이며, (C)는 중증 패혈증(severe sepsis) 및 패혈성 쇼크(septic shock)를 갖는 환자의 아세토니트릴-추출 혈청(acetonitrile-extracted sera)의 질량 스펙트럼이다.
- [0087] 도 15를 참조하면, LPC 16:0의 두 개의 질량 피크([LPC 16:0-H₂O+H]⁺:478.53 and [LPC 16:0+H]⁺:496.48, red boxes)와 LPC 18:0의 하나의 질량 피크([LPC 18:0-H₂O+H]⁺: 506.49, blue box)이 건강한 지원자, SIRS 환자 및 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크를 갖는 환자의 혈청 추출물에서 검출되었다. 보다 상세히 설명하면, LPC 16:0 및 18:0에 해당하는 질량 피크는 패혈증 양성 샘플(중증 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자) 보다 패혈증 음성 샘플(건강한 지원자 및 SIRS 환자)에서 현저하게 더 높은 강도를 갖는 것으로 관찰되었다.
- [0088] LPC 16:0 및 18:0을 바이오 마커로 사용한 패혈증 진단에 LDI-MS를 사용하는 타당성을 평가하기 위해, 건강한 지원자(n=31), SIRS 환자(n=29) 및 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자(n=26)의 혈청 추출물에서 LPC 16:0 및 18:0의 질량 피크 강도를 통계적으로 분석하였다. LPC 16:0의 경우, 통계 분석을 위해 m/z = 478.53 및 496.48에서의 두 질량 강도가 추가되었다.
- [0089] 도 16은 본 발명의 실시예에 따른 HB/HL patterned TiO₂ NTA 고체 매트릭스를 사용한 LDI-MS를 기반으로한 패혈증의 의학적 진단(medical diagnosis)을 평가한 결과를 보여주는 그래프이다. 도 16의 (A)는 건강한 지원자(n=31), SIRS 환자(n=29) 및 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자(n=26)의 혈청에서 LPC 16:0에 해당하는 LDI-MS 결과이고, (B)는 Mann-Whitney 테스트에 의한 LDI-MS 결과의 박스 그래프(boxplot)이다.
- [0090] 도 16의 (A)는 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자에서 LPC 16:0에 대해 측정된 질량 강도가 건강한 지원자 및 SIRS 환자의 것보다 현저히 낮다는 것을 보여준다. 부가적으로, 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크 진단을 위한 LPC 16:0 컷오프(cutoff) 값은 수신기 작동 특성(receiver operating characteristic)(ROC) 곡선으로부터 질량 강도로 3590.6 (a.u.)인 것으로 계산되었다. 상기 ROC 곡선에서 곡선 아래 면적(area under the curve)(AUC)은 0.994로 평가되었으며 통계적 유효성을 확인하였다. 또한, 3590.6 (a.u.)의 컷오프 질량 강도에서 감도(sensitivity)와 특이도(specificity)는 각각 0.962와 0.950으로 계산되었다.
- [0091] 도 17은 본 발명의 실시예에 따른 HB/HL patterned TiO₂ NTA 고체 매트릭스를 사용한 LDI-MS를 기반으로한 패혈증의 의학적 진단(medical diagnosis)을 평가한 결과를 보여주는 그래프이다. 도 17의 (A)는 건강한 지원자(n=31), SIRS 환자(n=29) 및 중증 패혈증 및 패혈성 쇼크 환자(n=26)의 혈청에서 LPC 18:0에 해당하는 LDI-MS

도면

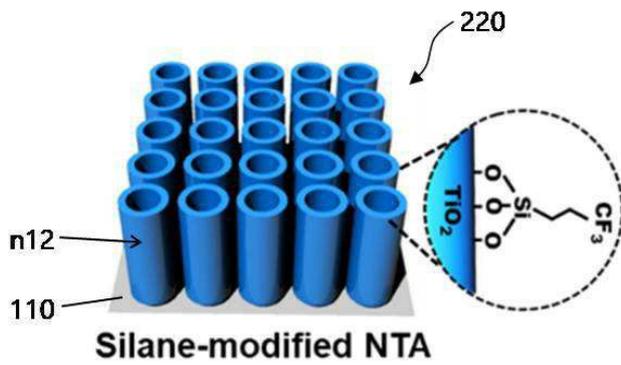
도면1



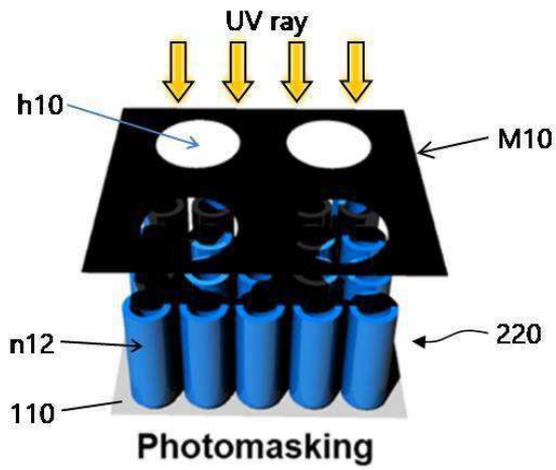
도면2a



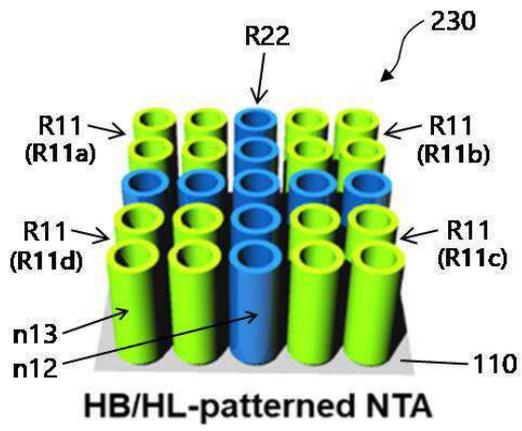
도면2b



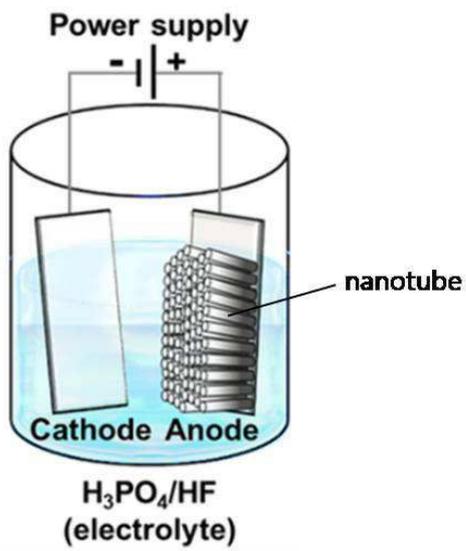
도면2c



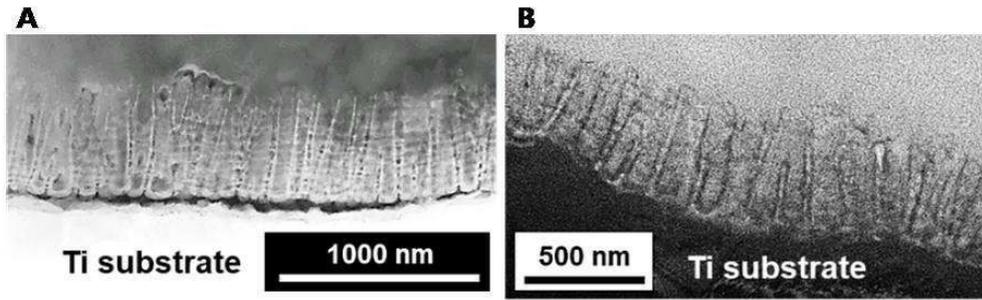
도면2d



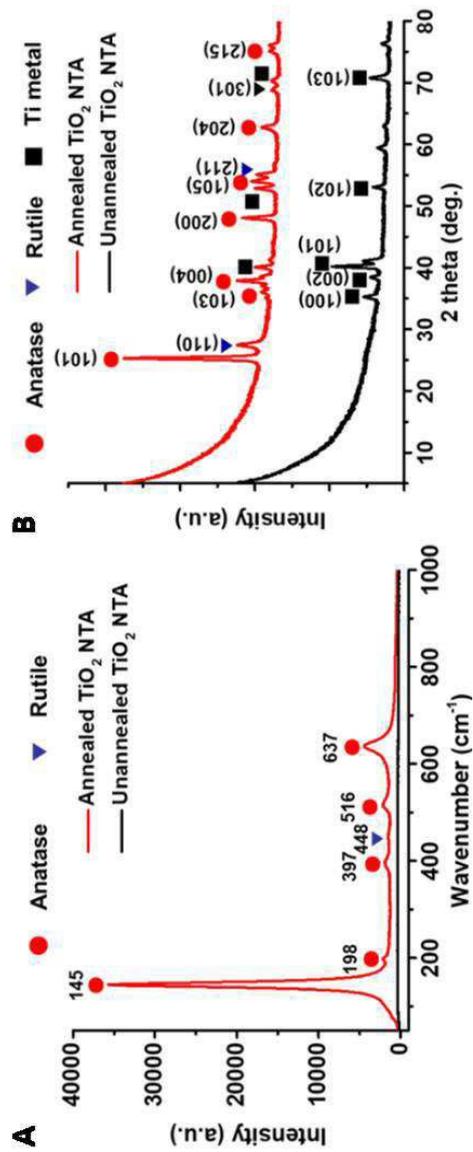
도면3



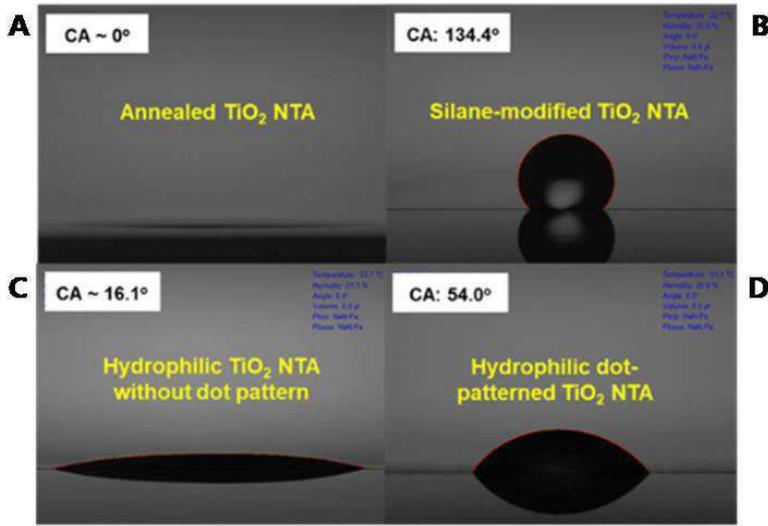
도면4



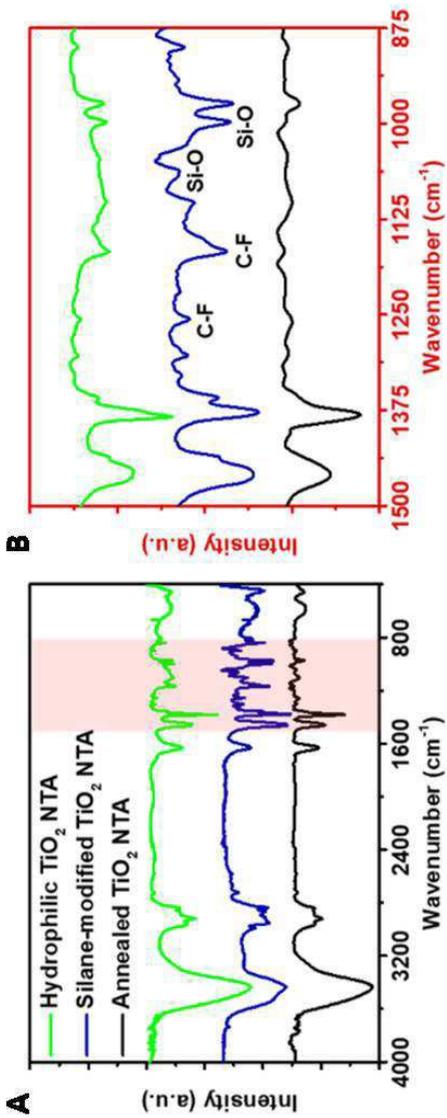
도면5



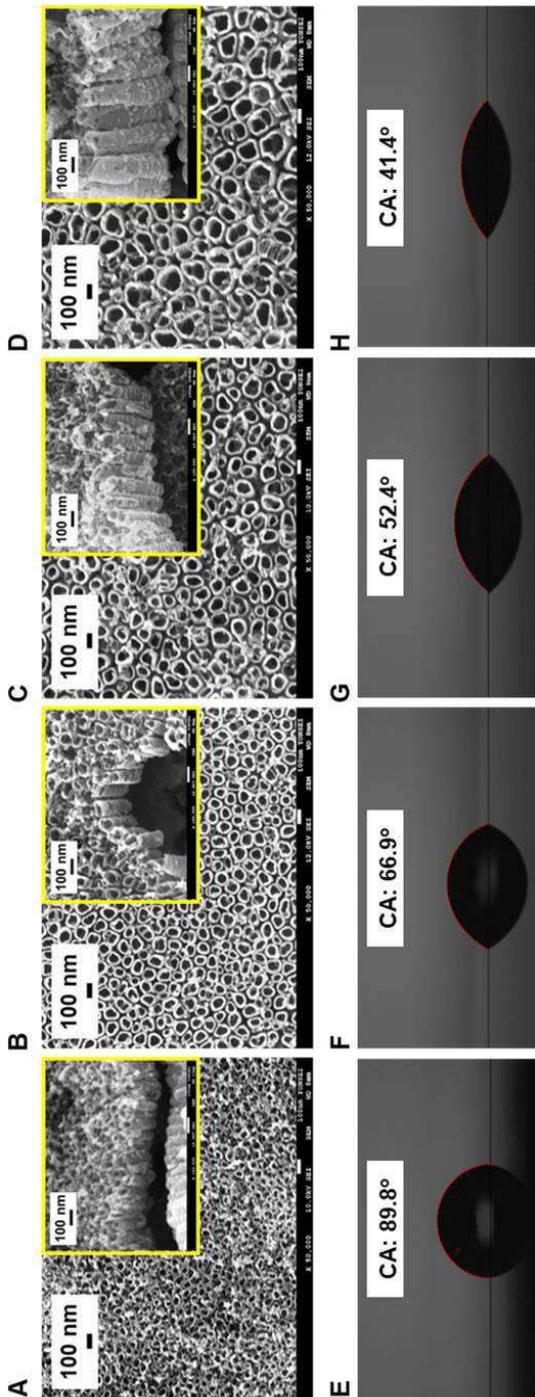
도면6



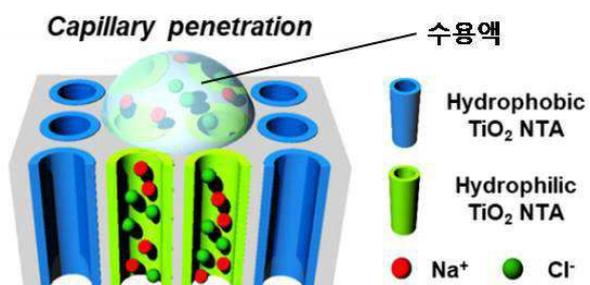
도면7



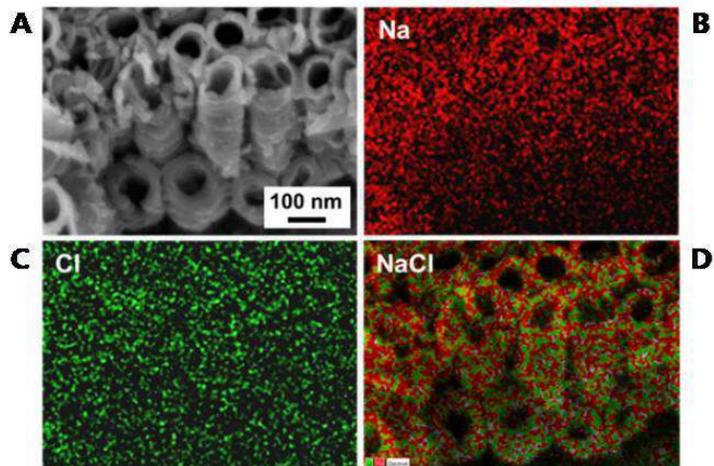
도면8



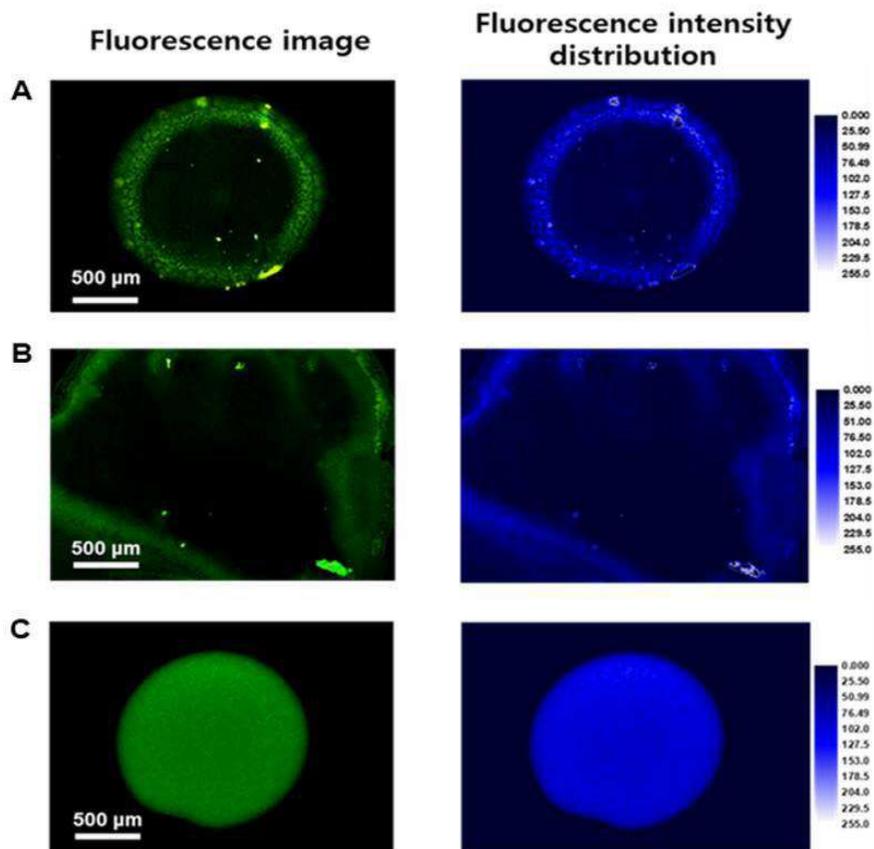
도면9



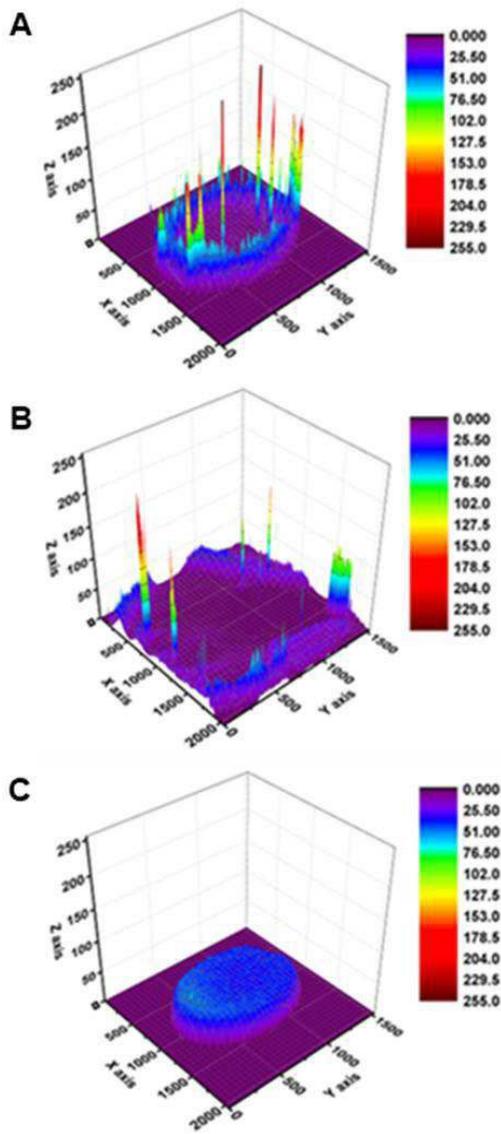
도면10



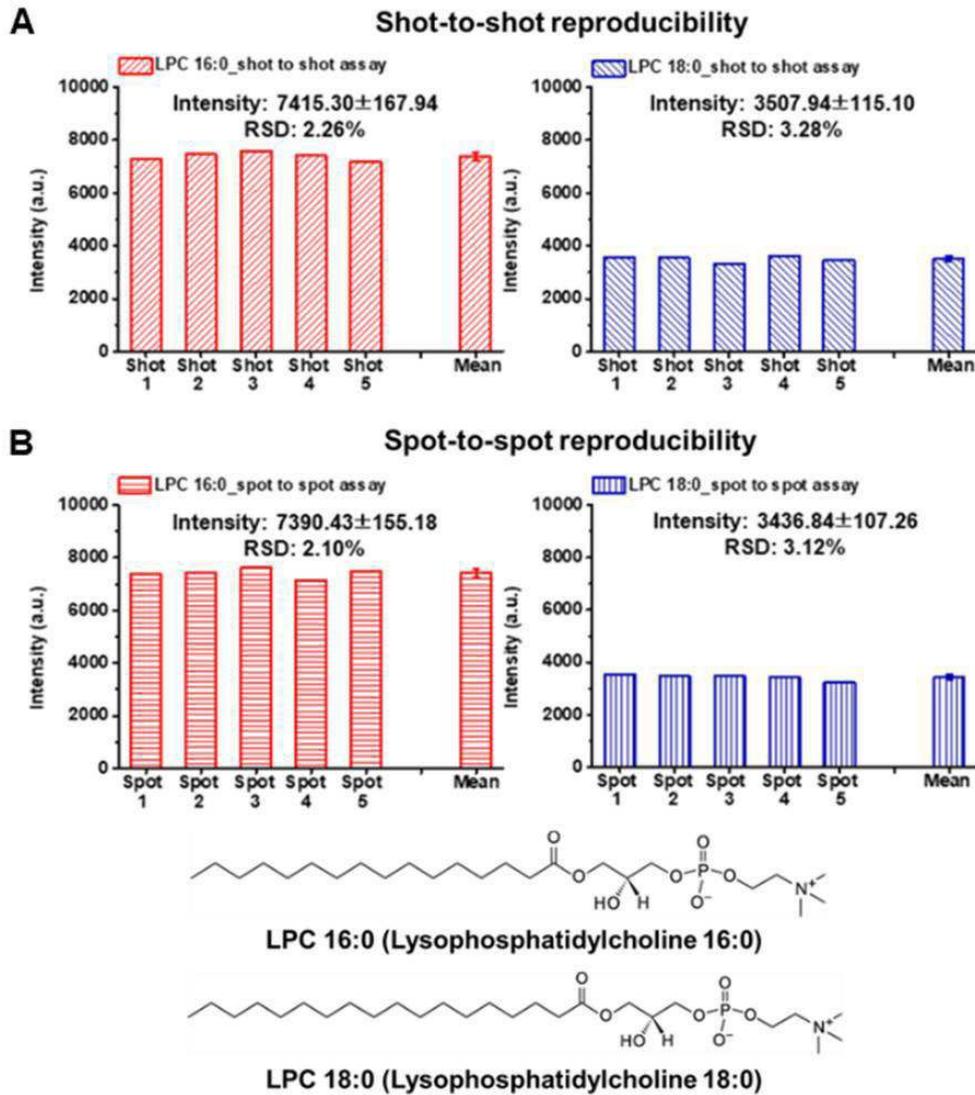
도면11



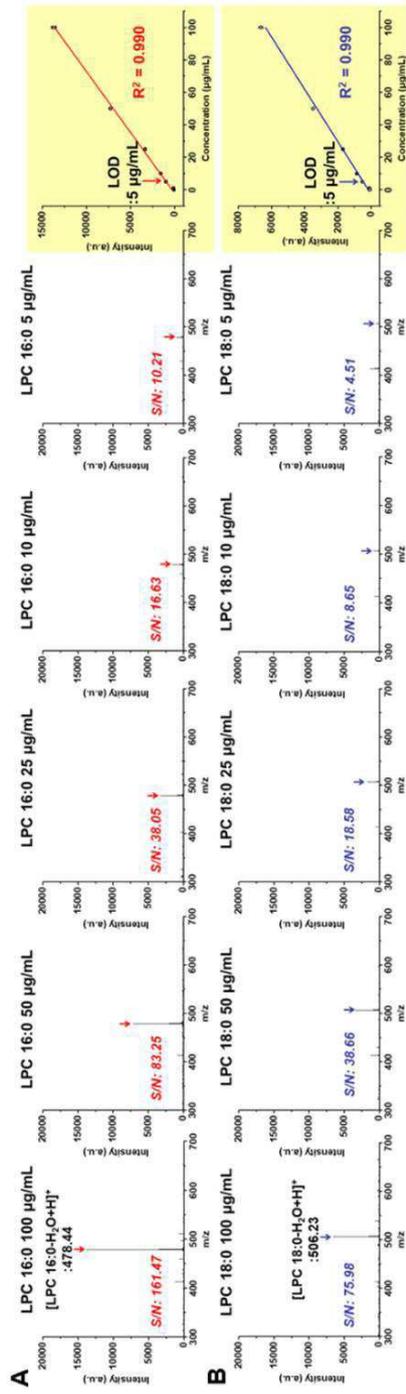
도면12



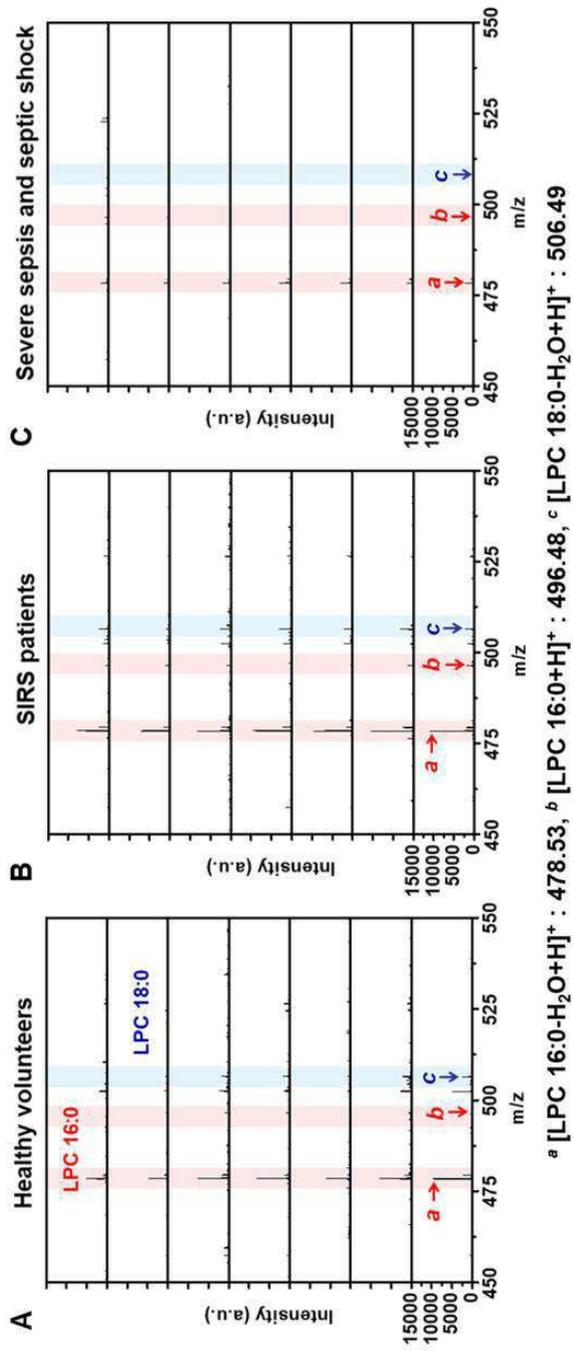
도면13



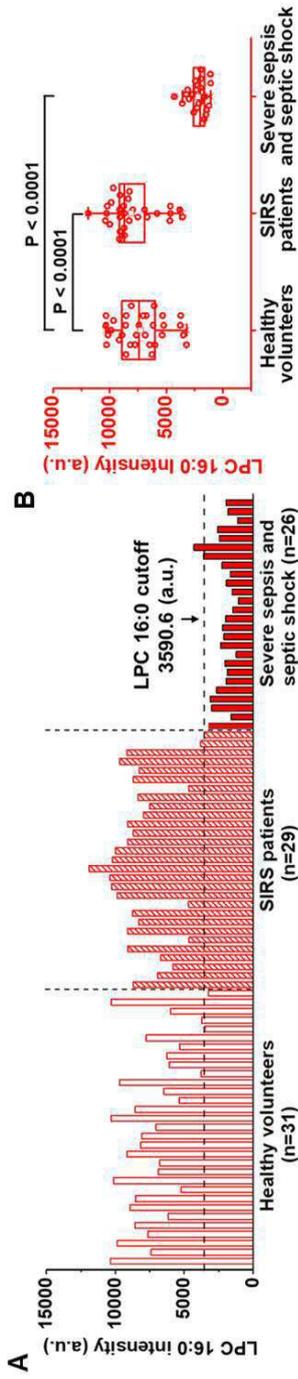
도면14



도면15



도면16



도면17

