



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월25일

(11) 등록번호 10-2207765

(24) 등록일자 2021년01월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

H01J 49/04 (2006.01) G01N 27/64 (2006.01)

H01J 49/16 (2006.01) H01J 49/40 (2006.01)

(52) CPC특허분류

H01J 49/0418 (2013.01)

G01N 27/64 (2021.01)

(21) 출원번호 10-2019-0037009

(22) 출원일자 2019년03월29일

심사청구일자 2019년03월29일

(65) 공개번호 10-2020-0114753

(43) 공개일자 2020년10월07일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120095638 A*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 13 항

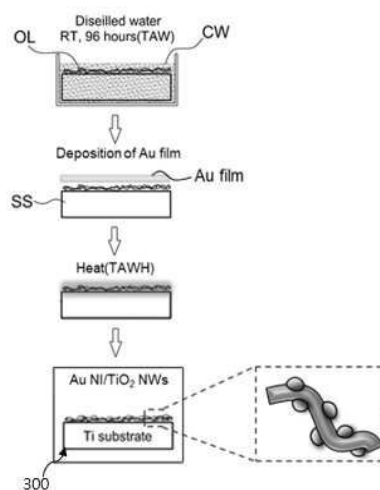
심사관 : 이별섭

(54) 발명의 명칭 샘플 플레이트 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 금속 나노 입자 및 금속 나노섬이 광반응 촉매층 상에 코팅된 복합 매트릭스를 이용한 샘플 플레이트에 관한 것이다. 본 발명의 일 실시예에 따른 샘플 플레이트는 금속 기판, 상기 금속 기판 상에 형성된 광반응 촉매층 및 상기 광반응 촉매층에 코팅된 서로 이격된 금속 나노 구조체를 포함하는 복합 매트릭스를 포함한다. 상기 광반응 촉매층은 금속 산화물 나노선을 포함할 수 있고, 상기 서로 이격된 금속 나노 구조체는 상기 금속 산화물 나노선에 코팅된 금속 나노 입자 또는 상기 금속 산화물 나노선에 코팅된 금속 나노섬을 포함할 수 있다.

대표도 - 도1c



(52) CPC특허분류

H01J 49/164 (2013.01)

H01J 49/40 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020170041528 A*

KR1020110125538 A

KR101321747 B1

US20080054171 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

금속 기관;

상기 금속 기관 상에 형성된 광반응 촉매층; 및

상기 광반응 촉매층에 코팅된 서로 이격된 금속 나노 구조체를 포함하고,

상기 광반응 촉매층은 금속 산화물 나노선을 포함하고,

상기 서로 이격된 금속 나노 구조체는 상기 금속 산화물 나노선에 코팅된 금속 나노 입자 또는 상기 금속 산화물 나노선에 코팅된 금속 나노섬을 포함하는,

복합 매트릭스를 이용한 샘플 플레이트.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 금속 기관은, 티타늄(Ti), 탄탈륨(Ta), 주석(Sn), 텅스텐(W), 아연(Zn), 바나듐(V), 루테튬(Ru), 이리듐(Ir), 철(Fe, 스테인레스 스틸) 중 적어도 하나 이상을 포함하는 샘플 플레이트.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 광반응 촉매층은, 티타늄(Ti), 탄탈륨(Ta), 주석(Sn), 텅스텐(W), 아연(Zn), 바나듐(V), 루테튬(Ru), 이리듐(Ir) 및 철(Fe)의 산화물 중 적어도 하나 이상을 포함하는 샘플 플레이트.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 광반응 촉매층은, TiO_2 나노선인 것을 포함하는 샘플 플레이트.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 금속 나노섬은, 상기 금속 나노섬의 지름이 34.6nm 내지 123.5nm인 샘플 플레이트.

청구항 7

금속 기관을 형성하는 단계;

상기 금속 기관의 표면을 부식시키고, 세정액 내에 노출시켜 세정하고, 열처리하여 광반응 촉매층을 형성하는 단계; 및

상기 광반응 촉매층 위에 서로 이격된 금속 나노 구조체를 형성하는 단계를 포함하고,

상기 광반응 촉매층은 금속 산화물 나노선을 포함하고,

상기 서로 이격된 금속 나노 구조체는 상기 금속 산화물 나노선에 코팅된 금속 나노 입자 또는 상기 금속 산화물 나노선에 코팅된 금속 나노섬을 포함하는,

샘플 플레이트의 제조 방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

제 7항에 있어서,

상기 서로 이격된 금속 나노 구조체는, 비산화성 금속을 포함하는 샘플 플레이트의 제조 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 비산화성 금속은 금(Au), 백금(Pt), 은(Ag), 팔라듐(Pd), 알루미늄(Al), 티타늄(Ti)을 포함하는 샘플 플레이트의 제조방법.

청구항 11

제 7 항에 있어서,

상기 금속 나노 입자를 형성하는 단계는, 상기 금속 나노 입자의 콜로이드 용액을 상기 광반응 촉매층 상에 점적하는 단계를 포함하는 샘플 플레이트의 제조방법.

청구항 12

제 7 항에 있어서,

상기 금속 나노섬을 형성하는 단계는, 상기 광반응 촉매층 위에 금속 박막을 증착하는 단계; 및

상기 금속 박막을 열처리하는 단계를 포함하는 샘플 플레이트의 제조방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 금속 박막의 두께는, 1~15nm인 것을 포함하는 샘플 플레이트의 제조방법.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

상기 열처리하는 단계는, 나노섬을 효과적으로 생성하기 위하여 200℃ 내지 1200℃에서 2시간동안 열처리하는 것을 포함하는 샘플 플레이트의 제조방법.

청구항 15

제 12 항에 있어서,

상기 금속 나노섬은, 금(Au) 나노섬을 포함하고,

상기 금속 박막은, 금(Au) 박막을 포함하고,

상기 금 박막의 두께는, 1nm 내지 15nm이며,

타클로리무스, 사이클로스포린 에이, 시롤리무스 및 에버로리무스 중 적어도 하나 이상을 포함하는 시료를 점적한 후 건조하는 단계를 더 포함하는 샘플 플레이트의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 피분석 샘플의 질량 분석 기술에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는, 질량 분석을 위한 샘플 플레이트

및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 일반적으로 질량 분석 장치는 분석 대상 화합물의 질량을 측정하는 분석 기기로서 상기 분석 대상 화합물을 하전시켜 이온화한 후 질량 대 전하량(mass-to-charge: m/z)을 측정하여 화합물의 분자량을 결정한다. 상기 분석 대상 화합물을 이온화하는 방법으로는 전자빔을 이용하는 전자이온화법, 고속의 원자를 충돌시키는 방법, 레이저를 이용하는 방법 및 시료를 전기장 속에서 분사하는 방법등이 알려져 있다.
- [0003] 대표적인 질량 분석 장치로서 말디툼 질량 분석 장치(Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight Mass Spectroscopy; MALDI-TOF MS Apparatus)는 피분석 샘플의 이온화를 돕는 유기 매트릭스를 상기 샘플과 혼합하여 상기 분석 장치의 타겟에 배치한 후, 레이저를 상기 피분석 샘플에 조사하면 상기 피분석 샘플이 상기 유기 매트릭스의 도움을 받아 쉽게 이온화되는 성질을 이용하여 질량 분석을 수행한다. 상기 말디툼 질량 분석 방법은 감도가 높아 펩토물 수준의 피분석 샘플도 분석이 가능하며, 이온화시 분석하고자 하는 화합물이 조각나는 현상을 크게 줄일 수 있는 이점이 있다. 단백질 및 핵산과 같이 분자량이 큰 생화학 물질의 질량 분석에는 레이저를 이용하는 질량 분석법이 효과적이어서 상기 말디툼 질량 분석법이 최근 활발히 적용되고 있다. 일반적으로 상기 말디툼 질량 분석법에서 상기 피분석 샘플을 이온화하는 경우 상기 피분석 샘플의 이온이 가지는 전하수 (valent number)는 +1 혹은 +2이므로 이온화 전 샘플 분자의 분자량을 측정하는데 용이한 방법이다.
- [0004] 그러나, 상기 말디툼 질량 분석 방법은 유기 매트릭스를 사용하여 상기 피분석 샘플을 이온화시키므로 상기 피분석 샘플의 종류에 따라서 각각 다른 유기 매트릭스 물질을 결정해야 하는 단점이 있다. 또한, 통상적으로 사용되는 유기 매트릭스 물질은 수백 Da 정도의 분자량을 가지는데, 상기 피분석 샘플의 분자량이 상기 유기 매트릭스 물질의 분자량과 유사하거나 작은 경우 상기 유기 매트릭스 분해물이 질량 분석 스펙트럼의 질량 피크에 반영되기 때문에, 수백 Da 수준의 피분석 샘플을 대상으로 하는 질량 분석에는 사용하기 어려운 한계를 갖는다. 또한, 종래의 유기 매트릭스 물질을 이용한 질량 분석 방법은, 이온화 효율이 낮다는 문제점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0005] 본 발명이 해결하고자 하는 기술적 과제는 질량 분석법에 적용 가능한 샘플 플레이트로서 샘플의 이온화를 위한 매트릭스의 분해 물질로 인한 질량 분석 스펙트럼의 노이즈가 제거 또는 감소될 수 있으며, 샘플의 이온화 효율이 높고 시료의 탈착을 효율적으로 수행하는 샘플 플레이트를 제공하는 것이다.
- [0006] 또한, 본 발명이 해결하고자 하는 다른 기술적 과제는, 상기 이점을 갖는 샘플 플레이트를 용이하게 제조할 수 있는 샘플 플레이트의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0007] 상기의 과제를 해결하기 위한, 본 발명에 따른 복합 매트릭스를 이용한 샘플 플레이트는, 금속 기판, 상기 금속 기판 상에 형성된 광반응 촉매층 및 상기 광반응 촉매층에 코팅된 서로 이격된 금속 나노 구조체를 포함할 수 있다. 선택적으로는, 상기 금속 나노층은, 상기 금속 나노층의 지름이 34.6 nm 내지 123.5 nm일 수 있다.
- [0008] 다른 실시예에서, 상기 서로 이격된 금속 나노 구조체는, 금속 나노 입자 및 금속 나노섬을 포함할 수 있다. 또한, 상기 금속 기판은, 티타늄(Ti), 탄탈륨(Ta), 주석(Sn), 텅스텐(W), 아연(Zn), 바나듐(V), 루테튬(Ru), 이리듐(Ir), 철(Fe, 스테인레스 스틸) 중 적어도 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0009] 일 실시예에서, 상기 광반응 촉매층은, 티타늄(Ti), 탄탈륨(Ta), 주석(Sn), 텅스텐(W), 아연(Zn), 바나듐(V), 루테튬(Ru), 이리듐(Ir) 및 철(Fe)의 산화물 중 적어도 하나 이상을 포함할 수 있고, 다른 실시예에서는, 상기 광반응 촉매층은, TiO_2 나노선인 것을 포함할 수 있다.
- [0010] 상기의 과제를 해결하기 위한, 본 발명에 따른 샘플 플레이트의 제조 방법은, 금속 기판을 형성하는 단계, 상기 금속 기판의 표면을 부식시키고, 세정액 내에 노출시켜 세정하고, 열처리하여 상기 광반응 촉매층을 형성하는 단계 및 상기 광반응 촉매층 위에 상기 서로 이격된 금속 나노 구조체를 형성하는 단계를 포함할 수 있고, 선택적으로, 상기 서로 이격된 금속 나노 구조체는, 금속 나노 입자 및 금속 나노섬을 포함할 수 있으며, 다른 실시

예에서는, 상기 서로 이격된 금속 나노 구조체는, 비산화성 금속을 포함할 수 있다.

[0011] 일 실시예에서, 상기 비산화성 금속은 금(Au), 백금(Pt), 은(Ag), 팔라듐(Pd), 알루미늄(Al), 티타늄(Ti)을 포함할 수 있고, 선택적으로는, 상기 금속 나노 입자를 형성하는 단계는, 상기 금속 나노 입자의 콜로이드 용액을 상기 광반응 촉매층 상에 점적하는 단계를 포함할 수 있으며, 다른 실시예에서, 상기 금속 나노섬을 형성하는 단계는, 상기 광반응 촉매층 위에 금속 박막을 증착하는 단계 및 상기 금속 박막을 열처리하는 단계를 포함할 수 있다.

[0012] 일 실시예에서, 상기 금속 박막의 두께는, 1~15 nm인 것을 포함할 수 있으며, 선택적으로, 상기 열처리하는 단계는, 나노섬을 효과적으로 생성하기 위하여 200 ℃ 내지 1200 ℃에서 2시간동안 열처리하는 것을 포함할 수 있으며, 다른 실시예에서, 상기 금속 나노섬은, 금(Au) 나노섬을 포함하고, 상기 금속 박막은, 금(Au) 박막을 포함하고, 상기 금 박막의 두께는, 1nm 내지 15nm이며, 타클로리무스, 사이클로스포린 에이, 시롤리무스 및 에버로리무스 중 적어도 하나 이상을 포함하는 시료를 점적한 후 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0013] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 복합 매트릭스를 이용한 샘플 플레이트는 금속 산화물의 나노선을 포함하는 광반응 촉매층 및 상기 광반응 촉매층 상에 상기 금속 나노 구조체가 코팅된 무기 기반의 입체적 복합 구조를 형성함으로써, 레이저 조사에 따른 상기 광반응 촉매층에 의한 샘플의 이온화 작용을 촉진 및 강화시켜 종래의 유기 매트릭스와 달리 노이즈가 없고, 단순한 광반응 촉매층을 갖는 샘플 플레이트 대비 질량 피크의 세기를 증폭 시킴으로써 상기 질량 분석의 측정 감도와 측정 한계를 크게 향상시킨 샘플 플레이트가 제공될 수 있다.

[0014] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 금속 나노 입자의 콜로이드 용액을 상기 광반응 촉매층 상에 점적하는 간단한 공정에 의하여 단일 구조의 무기 매트릭스와 차별화된 상기 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트의 제조 방법이 제공될 수 있다.

[0015] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 광반응 촉매층 위에 금속 박막을 증착하고, 상기 중간 생성물을 열처리함으로써, 금속 나노섬을 형성하고, 상기 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트의 경우보다도 질량 피크의 크기가 크게 향상되고, 측정 감도와 측정 한계가 개선된 샘플 플레이트를 제공할 수 있다. 이를 통해 종래 유기 매트릭스의 문제점이었던 노이즈를 제거하고, 신뢰도 높은 질량 분석이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1a는 본 발명의 일 실시예에 따른 광반응 촉매층(CL)을 포함하는 샘플 플레이트(100)의 제조 방법을 개략적으로 설명하는 도면이며, 도 1b는 다른 실시예에 따른 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200)의 제조 방법을 설명하는 도면이며, 도 1c는 또 다른 실시예에 따른 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300)의 제조 방법을 설명하는 도면이다.

도 2a는 본 발명의 일 실시예에 따른 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200) 표면의 주사전자현미경(scanning electron microscope; SEM) 이미지이며, 도 2b는 다른 실시예에 따른 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300) 표면의 주사전자현미경 이미지이며, 도 2c는 상기 금속 박막 두께에 따른 상기 금속 나노섬의 크기를 나타낸 주사전자현미경 이미지이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 TiO_2 나노선으로 구성된 광반응 촉매층(CL)을 상기 금 나노섬으로 코팅하는 경우, 상기 금 박막의 두께에 따른 질량 피크의 세기를 나타내는 그래프이다.

도 4는 본 발명의 실시예에 따른 광반응 촉매층(CL)을 포함하는 샘플 플레이트(100) 및 상기 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200)의 질량 분석 결과 그래프이다.

도 4a는 본 발명의 일 실시예에 따른 금 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200)를 이용하여 상기 4종의 면역억제제를 분석한 질량분석도이며, 도 4b는 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300)를 이용하여 상기 4종의 면역억제제를 분석한 질량분석도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200) 및 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300)를 이용한 상기 4종의 면역억제제의 분석 결과의 감도와 분석 한계(limit of detection)를 비교한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다.
- [0018] 본 발명의 실시예들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위하여 제공되는 것이며, 하기 실시예는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 오히려, 이들 실시예는 본 개시를 더욱 충실하고 완전하게 하고, 당업자에게 본 발명의 사상을 완전하게 전달하기 위하여 제공되는 것이다.
- [0019] 또한, 이하의 도면에서 각 층의 두께나 크기는 설명의 편의 및 명확성을 위하여 과장된 것이며, 도면상에서 동일 부호는 동일한 요소를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "및/또는" 는 해당 열거된 항목 중 어느 하나 및 하나 이상의 모든 조합을 포함한다.
- [0020] 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 실시예를 설명하기 위하여 사용되며, 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥상 다른 경우를 분명히 지적하는 것이 아니라면, 복수의 형태를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 경우 "포함한다(comprise)" 및/또는 "포함하는(comprising)"은 언급한 형상들, 숫자, 단계, 동작, 부재, 요소 및/또는 이들 그룹의 존재를 특정하는 것이며, 하나 이상의 다른 형상, 숫자, 동작, 부재, 요소 및/또는 그룹들의 존재 또는 부가를 배제하는 것이 아니다.
- [0021] 본 명세서에서 제 1, 제 2 등의 용어가 다양한 부재, 부품, 영역, 층들 및/또는 부분들을 설명하기 위하여 사용되지만, 이들 부재, 부품, 영역, 층들 및/또는 부분들은 이들 용어에 의해 한정되어서는 안됨은 자명하다. 이들 용어는 하나의 부재, 부품, 영역, 층 또는 부분을 다른 영역, 층 또는 부분과 구별하기 위하여만 사용된다. 따라서, 이하 상술할 제 1 부재, 부품, 영역, 층 또는 부분은 본 발명의 가르침으로부터 벗어나지 않고서도 제 2 부재, 부품, 영역, 층 또는 부분을 지칭할 수 있다.
- [0022] 본 명세서에서, 피분석 샘플은 광반응 촉매층 상에 배치, 코팅 또는 결합되어 자외선을 인가하면 상기 복합 매트릭스 층에 의해 유효하게 이온화 및 탈착되어 탐지기로 비행가능한 여하의 물질을 지칭한다. 피분석 샘플은 대표적 예로서 유기분자 화합물, 단백질 또는 펩티드일 수 있다.
- [0023] 도 1a는 본 발명의 일 실시예에 따른 광반응 촉매층(CL)을 포함하는 샘플 플레이트(100)의 제조 방법을 개략적으로 설명하는 도면이며, 도 1b는 다른 실시예에 따른 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200)의 제조 방법을 설명하는 도면이며, 도 1c는 또 다른 실시예에 따른 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300)의 제조 방법을 설명하는 도면이다.
- [0024] 도 1a를 참조하면, 광반응 촉매층(CL)이 형성된 샘플 플레이트(100)의 제조를 위해, 우선 광반응 촉매층이 형성될 기관(SS)을 준비한다. 일 실시예에서, 기관(SS)은 그 일부 또는 전부가 광반응 촉매층을 구성하는 금속 원자를 포함할 수 있다. 도 1a에서는 광반응 촉매층을 구성하는 금속 원자를 포함하는 기관(SS)이 예시되며, 이 경우, 기관(SS)의 표면으로부터 직접 반응층을 형성하여 광반응 촉매층을 형성할 수 있다. 예를 들면, 광반응 촉매층(CL)이 금속 산화물을 포함하는 경우, 기관(SS)의 표면 또는 전체가 상기 금속 산화물의 금속을 포함할 수 있으며, 이의 표면 일부를 산화시켜 상기 광반응 촉매층(CL)을 형성할 수 있다.
- [0025] 기관(SS)은 예로서 티타늄 플레이트(Ti plate)를 연마하여 제공되는 티타늄 기관이다. 다른 실시예에서, 기관(SS)은 탄탈륨(Ta), 주석(Sn), 텅스텐(W), 아연(Zn), 바나듐(V), 루테튬(Ru), 이리듐(Ir), 철(Fe, 스테인레스 스틸) 또는 이들의 합금을 포함하는 기관일 수 있다.
- [0026] 일 실시예에서, 산화성 용매(OS)에 기관(SS)의 표면을 노출시켜 기관(SS)의 표면을 부식시킨다. 예를 들면, 기관(SS)을 산화성 용매(OS) 내에 침지시키고, 상온에서 약 24 시간 동안 유지하여 표면을 부식시킨다. 일 실시예에서, 기관(SS)을 산화성 용매(OS) 내에 침지시키기 전에 기관(SS)의 표면을 연마하는 단계가 더 수행될 수도 있다. 산화성 용매(OS)는, 예를 들면, KOH, NaOH 등 금속에 부식을 일으키는 알칼리 용액이다. 산화성 용매(OS)의 농도는 2 M 내지 20 M의 농도 범위에 속하는 10 M일 수 있다(도 1a의 단계 1 참조). 산화성 용매(OS)의 농도에 의해 본 발명이 한정되는 것은 아니며 질량 분석을 위한 피분석 샘플의 종류와 특성에 따라 다양하게 선택될 수 있다. 산화성 용매(OS)에 의해 기관(SS) 표면의 부식이 일어나는 동안 기관(SS)의 표면에서 산화 반응이 진행되어 산화층(OL)이 형성될 수 있다.
- [0027] 이후, 알코올 또는 증류수(DW)와 같은 세정액(CW)을 이용하여, 기관(SS)을 세정한다. 예를 들면, 세정액(CW) 내에서 기관(SS)을, 예를 들면, 약 48 시간 정도 침지시켜 부식된 기관(SS)의 표면 층 내로 세정액(CS)을 흡수시킬 수 있으며, 이러한 과정은 적어도 1회 이상, 예를 들면 3 번 반복될 수 있다(도 1a의 단계 2 참조). 이

과정에서, 티타늄 기관(SS)의 표면에 잔류하는 산화성 용매(OS)가 세정액으로 치환된다.

- [0028] 상기 산화성 용매에 의해 부식된 기관(SS)의 표면은 나노 스케일의 기공을 갖는 다공성을 갖기 때문에 이러한 치환 과정이 완전히 이루어지기 위해서는 세정액(CW) 내에 충분한 시간 동안 부식된 기관(SS)이 노출될 필요가 있다. 일 실시예에서, 기관(SS)을 세정액(CW)에 상온(RT)에서 48시간 동안 침지시키고, 3 번 정도로 세정 공정을 수행할 수 있다(도 1a의 단계 2 참조).
- [0029] 이후, 세정 처리된 기관을 열처리할 수 있다(도 1a의 단계 3 참조). 상기 열처리는 약 200 °C 내지 1,200 °C의 범위 내에서 수행될 수 있으며, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 열처리의 온도는 부식된 기관(SS)의 표면 층이 소정 주파수의 광 조사에 대해 광촉매 반응을 유도하기에 적합한 결정 구조나 미세 구조를 갖도록 조절될 수 있다. 일 실시예에서, 불활성 가스 분위기, 예를 들면, Ar 가스 분위기에서, 약 600 °C에서 소정 시간(예를 들면 2 시간)동안 기관(SS)을 열처리할 수 있다.
- [0030] 이에 의해, 기관(SS)의 표면 상에 광반응 촉매층(CL)이 형성된 샘플 플레이트(100)가 제공될 수 있다. 기관(SS)이 티타늄 기관인 경우, 광반응 촉매층(CL)으로서 TiO_2 나노어레이 층이 형성될 수 있다.
- [0031] 전술한 실시예는 기관(SS)의 표면을 개질시켜 광반응 촉매층(CL)을 얻는다. 다른 실시예에서, 기관(SS)이 광반응 촉매층(CL)의 원소를 포함하지 않거나 이와 무관한 경우에는, 기관(SS)의 표면 상에 광반응 촉매층(CL)의 금속 원소를 포함하는 금속 층을 형성하고 도 1a에 도시된 단계 1 내지 3 단계를 수행하여 상기 금속 층으로부터 광반응 촉매층(CL)을 형성할 수도 있다.
- [0032] 또 다른 예에서, 광반응 촉매층(CL)은 나노 스케일 구조의 형성을 위해 도트 어레이 형태의 금속 촉매층이 형성된 기관(SS)상에 화학기상증착, 물리기상증착 또는 원자층 증착과 같은 건식 기상 증착이나 졸겔법과 같은 습식 성막 방법을 통해 합성될 수도 있다. 합성을 위한 전구체 물질과 관련하여서는 공지의 기술이 참작될 수 있으며 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다. 그러나, 바람직하게는, 도 1a를 참조하여 설명한 습식 부식법에 의한 광반응 촉매층(CL)을 형성하는 경우, 상기 금속 촉매층의 형성 없이도 부식에 의해 다공성 표면층을 얻음으로써 나노 스케일 구조체 형상의 광반응 촉매층(CL)을 용이하게 형성할 수 있다.
- [0033] 전술한 광반응 촉매층(CL)은 피분석 물질인 유기분자 화합물의 광분해 반응에 직접 참여하여 소모되지 않지만 상기 유기분자 화합물의 광분해를 가속시키는 물질로 형성될 수 있다. 일 실시예에서, 광반응 촉매층(CL)은, 티타늄(Ti), 탄탈륨(Ta), 주석(Sn), 텅스텐(W), 아연(Zn), 바나듐(V), 루테튬(Ru), 이리듐(Ir) 및 철(Fe) 중 적어도 어느 하나의 금속의 산화물을 포함할 수 있다. 광반응 촉매층(CL)은 상기 금속 산화물 상에 또는 내부에 금(Au), 은(Ag), 백금(Pt), 실리콘(Si), 저머늄(Ge), 및 갈륨(Ga) 중 적어도 어느 하나를 더 포함할 수도 있다. 이러한 불순물의 도핑은 유기분자 화합물의 광반응을 위한 광원의 주파수를 조절하는데 효과적일 수 있다.
- [0034] 바람직하게는, 광반응 촉매층(CL)은 아나타제(anatase) 결정 구조를 갖는 티타늄 산화물(TiO_2)을 포함할 수 있다. 상기 티타늄 산화물(TiO_2)은 다른 금속 산화물에 비하여 비교적 저가이고, 공급이 원활하며 광부식성이 없고, 밴드갭이 3.2 eV로 약 380 nm 이하의 자외선을 포함하는 단파장 광 조사를 통하여 광활성화됨으로써 광분해 반응의 효율을 증가시키는 이점이 있다.
- [0035] 광반응 촉매층(CL)의 표면은 상기 부식 방법에 따른 나노 스케일 구조를 가질 수 있다. 상기 나노 스케일 구조는 다공성을 가지며, 섬유상, 와이어상, 침상, 막대상, 기둥상, 또는 이들이 조합된 형상을 가질 수 있으며, 포토리소그래피 또는 웨도우 마스크링 방법 등에 의해 패터닝될 수도 있다.
- [0036] 도 1a에서는 광반응 촉매층(CL)이 기관(SS) 상에 어레이 형태로 형성된 것을 예시한다. 도 1a에 도시된 광반응 촉매층(CL)을 구성하는 티타늄 산화물(TiO_2)의 나노 스케일 구조체들은 직경 1 mm의 스팟 형태로 패터닝될 수 있다. 예를 들면, 기관(SS)의 크기는 약 3 cm x 3 cm의 크기를 가지며, 기관(SS) 상에 형성된 티타늄 산화물(TiO_2)의 나노 스케일 구조체들의 스팟은 복수개일 수 있다.
- [0037] 기관(SS)에 형성되는 광반응 촉매층(CL)의 나노 스케일 구조체는 전술한 다공성 구조를 갖는다. 상기 다공성 구조에 의하여 표면적을 확장함으로써 시료와의 접촉면적이 증가하고, 상기 시료의 이온화에 효과적일 수 있다.
- [0038] 도 1b를 참조하면, 광반응 촉매층(도 1a의 CL)에 금속 나노 입자 용액이 제공될 수 있다. 일 실시예에서는, 광반응 촉매층(CL)은 TiO_2 나노선을 포함하고, 상기 금속 나노 입자는 금(Au) 나노 입자를 포함할 수 있다. 예를 들면, TiO_2 광반응 촉매층(CL)의 나노 스케일 구조체 스팟에 금(Au) 나노 입자 분산 용액이 점적될 수 있다.

다른 실시예에서, 상기 금속 나노 입자 용액은 서스펜션 용액일 수 있으며, 상기 금속 나노 입자 용액의 농도는 0.5 mg/ml 내지 3 mg/ml 일 수 있다. 그러나, 예시된 금속 나노 입자 용액의 농도 범위는 광반응 촉매층의 이온화 증폭효과를 최대화시키도록 상기 금속의 종류, 나노 입자의 크기, 분석 대상물의 종류와 같은 요인들에 의해 결정될 수 있으므로, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 금속 나노 입자 용액의 농도가 하한 임계 농도 값 미만일 때는 상기 코팅된 금속 나노 입자의 밀도가 낮아져 광반응 촉매층의 이온화 증폭 효과를 충분히 얻을 수 없으며, 반대로 상기 농도가 상한 임계 농도 값 이상일 때는 상기 코팅된 금속 나노 입자들 사이의 뭉침(aggregation)에 의해 상기 이온화 증폭 효과가 감소될 수 있다.

[0039] 또한, 상기 금속 나노 입자는 비산화성 금속을 포함할 수 있다. 금(Au), 백금(Pt), 은(Ag), 팔라듐(Pd), 알루미늄(Al), 티타늄(Ti)과 같이 비열이 작은 물질을 포함할 수 있다. 그러나 이들 재료에 한정되는 것은 아니며, 예컨대, 비열이 낮고 열 전도도가 상당히 높은 금속의 경우 모두 적용 가능하다. 일 실시예에서는, 상기 금속 나노 입자의 비열은 0.1 J/gK 내지 0.3 J/gK일 수 있고, 예를 들면, 상기 금 나노 입자의 비열은 0.129 J/gK일 수 있다. 또한, 상기 금속 나노 입자의 열 전도도는 280 W/mK 내지 350 W/mK일 수 있고, 예를 들면 상기 금 나노 입자의 경우 318 W/mK일 수도 있다. 본 실시예에서, 비열 및 열 전도도는 Perkin Elmer 사의 DSC 8500에 의하여 측정될 수 있다. 이는, 비열이 작고 열 전도도가 높은 물질의 경우 분석 대상 시료에 열 전달이 많아져 상기 분석 대상 시료의 이온화 및 탈착을 촉진하기 때문이며, 후술할 금속 나노섬의 경우도 동일하다.

[0040] 도 1c를 참조하면, 일 실시예에서, 광반응 촉매층(도 1a의 CL)에 금속 박막을 형성한다. 광반응 촉매층(CL)은 TiO_2 나노선을 포함할 수 있으며, 상기 금속 박막은 금(Au) 박막을 포함할 수 있다. 여기서, 광반응 촉매층(CL)위에 코팅되는 상기 금속 나노섬은 금(Au), 백금(Pt), 은(Ag), 팔라듐(Pd), 알루미늄(Al), 티타늄(Ti)과 같이 비열이 작은 물질을 포함할 수 있다. 상기 금속 박막을 형성하기 위해서, 일 실시예에서는, 스퍼터를 이용하여 증착하며, 상기 스퍼터의 작동 조건은 상기 금속 박막을 100W 파워로 5초 내지 70초 동안 30nm이하의 두께로 증착하도록 설정될 수 있고, 바람직하게는, 상기 증착 두께는 1 nm 내지 15 nm일 수 있으며, 시료에 따라 상기 금속 박막 두께를 조절하여 금속 나노섬의 크기와 분포를 조절할 수 있다.

[0041] 이후, 상기 증착된 금속 박막을 열처리한다. 상기 열처리는 금(Au) 박막의 경우에 나노섬을 효과적으로 생성하기 위하여 약 2시간 동안, 약 200 °C 내지 1200 °C의 범위 내에서 수행될 수 있고, 예를 들면, 600 °C에서 처리될 수 있다. 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 열처리의 온도는 상기 금속 나노섬이 골고루 분포될 수 있도록 조절될 수 있다.

[0042] 도 2a는 본 발명의 일 실시예에 따른 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200) 표면의 주사전자현미경 이미지이고, 도 2b는 다른 실시예에 따른 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300) 표면의 주사전자현미경 이미지이며, 도 2c는 금속 박막 두께에 따른 금속 나노섬의 크기를 나타낸 주사전자현미경 이미지이다. 도 2a 및 도 2b에서 광반응 촉매층(CL)은 TiO_2 나노선을 포함할 수 있고, 상기 금속 나노 입자는 금 나노 입자를 포함할 수 있으며, 상기 금속 나노섬은 금 나노 섬을 포함할 수 있다. 상기 주사전자현미경 분석 시에, 분석된 4곳의 면적은 $0.484 \mu\text{m}^2$ 로 설정될 수 있으며, 상기 주사전자현미경 이미지를 통하여 금속 나노 입자 및 금속 나노섬이 고르게 분포되었는지 확인할 수 있다.

[0043] 도 2a를 참조하면, 상기 금속 나노 입자는 뭉쳐진 상태로 고르지 않게 광반응 촉매층(CL)에 결합되어 있는 것으로 관찰되었다. 이때 광반응 촉매층(CL)중 상기 금속 나노 입자와 결합하지 않고 노출된 부분이 관찰되었으며, 상기 금속 나노 입자는 서로 뭉쳐진(aggregate) 형태로 관찰되었다. 또한, 일 실시예에서 상기 금속 나노 입자는 금(Au) 나노 입자일 수 있고, 상기 금 나노 입자 용액의 농도는 1.23 mg/ml일 수 있으며, 상기 금 나노 입자의 평균 지름은 13 nm 내지 15 nm일 수 있다.

[0044] 도 2b를 참조하면, 상기 금속 나노섬의 크기와 분포는 광반응 촉매층(CL)에 스퍼터로 증착한 금속 박막의 두께에 따라 결정된다. 일 실시예에서는, 금속 박막의 두께를 1 nm, 5 nm, 10 nm 및 15 nm로 조절하였다. 상기 금 박막의 두께가 증가함에 따라 코팅된 금 나노섬의 크기가 증가하며, 상기 코팅된 금 나노섬 입자가 고르게 분포되었다.

[0045] 도 2c를 참조하면, 일 실시예에서는, 상기 금속 나노섬은 금 나노섬을 포함할 수 있고, 상기 금 박막의 두께가 1 nm, 5 nm, 10 nm, 15 nm로 형성된 경우 상기 금 나노섬의 평균 지름은 각각 34.6 nm, 40.7 nm, 91.5 nm, 123.4 nm일 수 있다. 상기 금속 박막의 두께는 1 nm 내지 15 nm일 수 있으며, 바람직하게는 4 nm 내지 6 nm일 수 있다. 이는, 샘플 플레이트의 표면적이 넓을수록 분석 대상 시료의 이온화가 촉진되고, 상기 표면적은 상기 나노섬의 크기가 작을수록 커지는 경향성을 보이면서도 임계 하한 크기보다 작은 경우에는 다시 작아지기 때문

이다. 본 실시예의 수치는 예시적인 것이며, 상기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

- [0046] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 TiO_2 나노선으로 구성된 광반응 촉매층(CL)을 금속 나노섬으로 코팅하는 경우, 금속 박막의 두께에 따른 질량 피크의 세기를 나타내는 그래프이다. 도 3에서 광반응 촉매층(CL)은 TiO_2 나노선을 포함할 수 있고, 상기 금속 나노 입자는 금 나노 입자를 포함하고, 상기 금속 나노섬은 금 나노 섬을 포함할 수 있다.
- [0047] 도 3을 참조하면, 상기 금 박막의 두께는 1 nm, 5 nm, 15 nm 및 20 nm로 설정되었으며, 본 실시예에서, 시료는 타클로리무스, 사이클로소포린 에이, 시롤리무스 및 에버로리무스를 포함하는 4종의 면역억제제일 수 있다. 본 발명의 질량 분석에서, 상기 면역억제제 샘플의 농도는 100 $\mu\text{g/ml}$ 이며, 금 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200)에 1 μl 를 점적한 후 건조하여 샘플 플레이트를 준비하였다.
- [0048] 상기 건조된 샘플 플레이트의 광분해 반응이 완료된 이후에는, 예를 들면, Bruker사의 Microflex 기종의 질량 분석기를 이용하여 레이저 탈착/이온화 질량 분석이 수행될 수 있다. 상기 질량 분석기는 말디툼 분석을 위한 질량 분석기일 수 있다. 일 실시예에서, 상기 질량 분석기의 리플렉터는 포지티브 모드로 설정되고 레이저의 파워 세기는 최고출력을 기준으로 수 내지 수십 %의 수준으로 조절되었으며, 디텍터의 게인값이 적절히 조절될 수 있다.
- [0049] 다시 도 3을 참조하면, 상기 샘플 플레이트로 분석한 결과 질량 피크는 potassium adduct로 얻어졌으며 기존 유기 매트릭스를 사용할 때 발생하는 매트릭스 노이즈는 발견되지 않았다. 또한, 상기 질량 피크는 상기 금 박막 두께가 5 nm인 경우 가장 큰 세기를 보였다. 이에 따라, 상기 4종의 면역억제제의 질량 분석에서 상기 샘플 플레이트 제작 시 최적의 금 박막 두께는 5 nm임을 알 수 있다.
- [0050] 도 4a는 본 발명의 실시예에 따른 광반응 촉매층(CL)을 포함하는 샘플 플레이트(100) 및 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200)의 질량 분석 결과 그래프이다. 도 4a에서 광반응 촉매층(CL)은 TiO_2 나노선을 포함할 수 있고, 상기 금속 나노 입자는 금 나노 입자를 포함할 수 있으며, 상기 금속 나노섬은 금 나노섬을 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 광반응 촉매층(CL)은 상기 TiO_2 나노선으로 구성될 수 있다. 기존 유기 매트릭스 혹은 광반응 촉매층(CL)을 포함하는 샘플 플레이트(100)를 사용하는 경우에 비하여 질량 피크의 세기를 최대화할 수 있음을 알 수 있다. 질량 분석 샘플은 상기 4종의 면역억제제를 이용하여 제작되었으나 실험의 결과는 상기 샘플에 한정되지 않을 수 있다. 상기 4종의 면역억제제의 농도는 1 $\mu\text{g/ml}$ 로 제조될 수 있고, 상기 기존 유기 매트릭스에 해당하는 CHCA, DHB, 상기 금 나노 입자, 광반응 촉매층(CL)을 포함하는 샘플 플레이트(100) 및 금 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200)를 이용하여 측정하였다. 시료는 상기 4종의 면역억제제일 수 있으며, potassium adduct의 질량 피크가 측정될 수 있다.
- [0051] 상기 기존 유기 매트릭스의 분석 결과에서는 기존 질량분석기의 문제점인 노이즈 피크만 관찰되었으며 상기 시료의 질량 피크는 관찰되지 않았다. 또한, 상기 금 나노 입자의 경우에도 상기 시료의 질량 피크가 관찰되지 않았다. 이와 달리, 광반응 촉매층(CL)을 포함하는 샘플 플레이트(100) 및 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200)의 경우 질량 피크가 관찰되었으며, 노이즈 피크는 발견되지 않았다.
- [0052] 또한, 금속 나노 입자가 코팅된 광반응 촉매층(CL) 또는 금속 나노섬이 코팅된 광반응 촉매층(CL)을 포함하는 복합 매트릭스를 이용하는 경우의 질량 피크의 세기가 상기 기존 유기 매트릭스에 이용되는 유기물, 상기 금 나노 입자 또는 광반응 촉매층(CL)만을 포함하는 단일 매트릭스를 이용하는 경우에 비해 증가하는 것을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 상기 4종의 면역억제제 각각에서 관찰되었다. 전술한 바와 같은 질량 피크 세기의 차이가 발생하는 이유는 첫째로, 상기 복합 매트릭스의 경우 상기 금속 나노 입자 및 상기 금속 나노섬에 의해 접촉 면적이 증가하기 때문이다. 둘째는, 상기 금속과 TiO_2 나노선의 상호 작용에 의한 쇼트키 배리어(Schottky barrier)의 형성으로 전자와 홀(hole)의 재결합을 방해하여 상기 금속의 광촉매 반응성이 향상되기 때문이다. 셋째는, 상기 금(Au)의 낮은 비열과 높은 열 전도도로 인하여 상기 시료에 많은 열 에너지를 전달하기 때문이다.
- [0053] 도 4b는 본 발명의 일 실시예에 따른 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300)를 이용하여 상기 4종의 면역억제제를 분석한 질량분석도이다. 상기 면역억제제, 상기 기존 유기 매트릭스, 분석 대상 원소(potassium adduct) 및 상기 금속 나노 입자에 대한 것은 전술한 바와 같다.
- [0054] 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300)를 이용하는 경우 상기 기존 유기 매트릭스에서 발생하는 노이즈는 발견되지 않았으며, 상기 단일 매트릭스를 이용하는 경우에 비하여 질량 피크의 세기가 증가하였다. 또한 상기

질량 피크 세기의 증가량이 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200)의 경우에 비하여 크게 상승된 것을 알 수 있다. 예컨대, 상기 단일 매트릭스를 이용하는 경우에 비하여 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300)의 경우 S/N비가 17.94 배 내지 391.20 배 증가한 것을 알 수 있다.

[0055] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200) 및 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300)를 이용한 상기 4종의 면역억제제의 분석 결과의 감도와 분석 한계(limit of detection)를 비교한 그래프이다. 광반응 촉매층(CL)은 TiO_2 나노선을 포함할 수 있고, 상기 금속 나노 입자는 금 나노 입자를 포함할 수 있으며, 상기 금속 나노섬은 금 나노섬을 포함할 수 있다. 상기 분석 결과의 비교는 상기 4종의 면역억제제의 농도가 10 ng/ml 내지 10000 ng/ml인 범위에서 이루어질 수 있다.

[0056] 상기 4종의 면역억제제 각각의 경우에서, 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200)는 광반응 촉매층(CL)을 포함하는 샘플 플레이트(100)에 비하여 향상된 질량 피크 세기를 보이며, 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300)는 그보다 크게 향상된 질량 피크 세기를 보인다. 또한, 상기 분석 한계는 광반응 촉매층(CL)을 포함하는 샘플 플레이트(100), 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트(200), 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트(300) 순으로 작아지는 것을 알 수 있다. 상기 질량 피크 세기의 차이로부터 상기 금속 나노 구조체를 코팅한 상기 복합 매트릭스 샘플의 경우 상기 기존 유기 매트릭스 및 상기 단일 매트릭스를 사용한 샘플 플레이트와 비교하여 질량 피크의 크기가 크게 향상되었으며 측정 감도와 측정 한계가 크게 향상되었음을 알 수 있다.

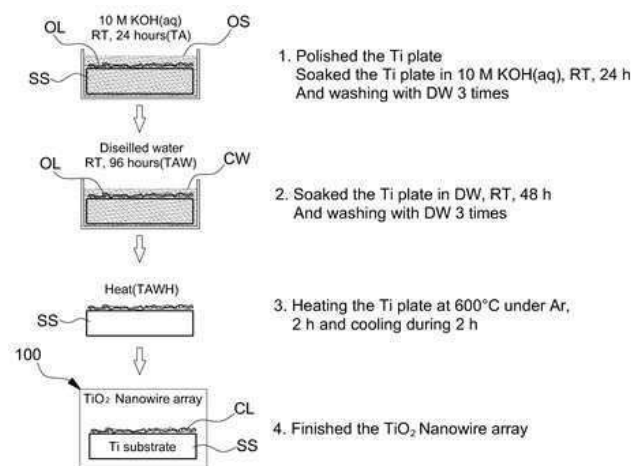
[0057] 전술한 것과 같이, 본 발명의 다양한 실시예들에 따른 시료 플레이트, 이의 제조 방법 및 이를 이용한 질량 분석 방법을 상세하게 설명하였다. 하지만, 본 발명이 속한 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 범위 내에서 상기 구성에 대한 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 오직 하기의 특허청구범위에 의해서만 한정된다.

부호의 설명

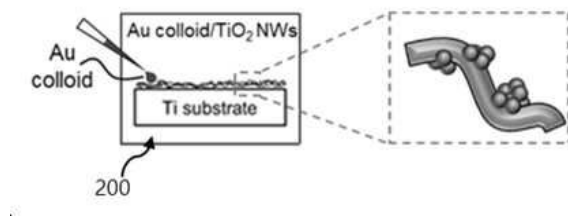
[0058] SS: 기관
OS: 산화성 용매
OL: 산화층
CW: 세정액
100: 광반응 촉매층이 형성된 샘플 플레이트
200: 금속 나노 입자가 코팅된 샘플 플레이트
300: 금속 나노섬이 코팅된 샘플 플레이트

도면

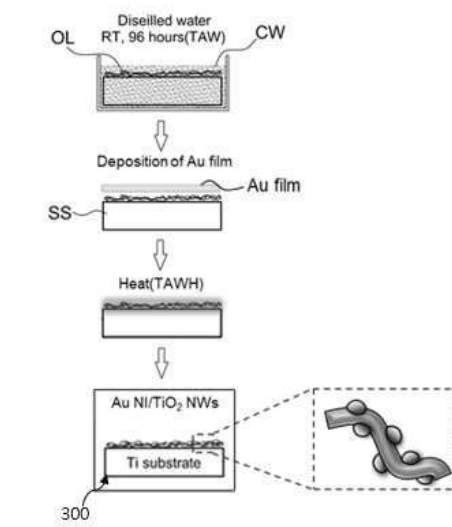
도면1a



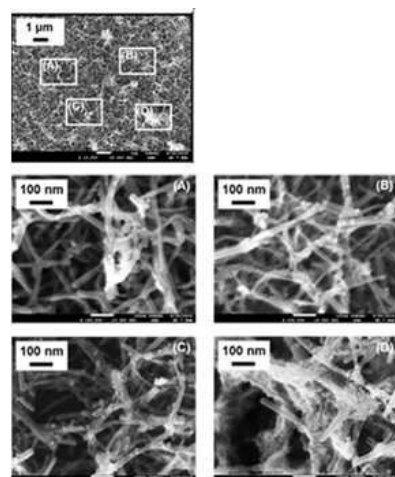
도면1b



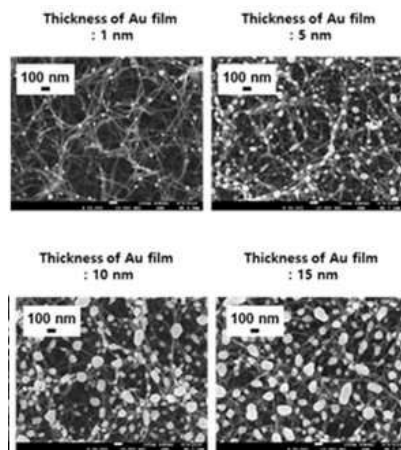
도면1c



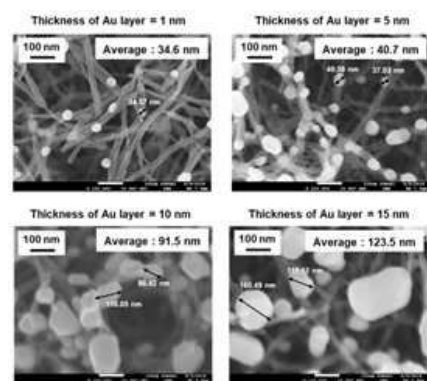
도면2a



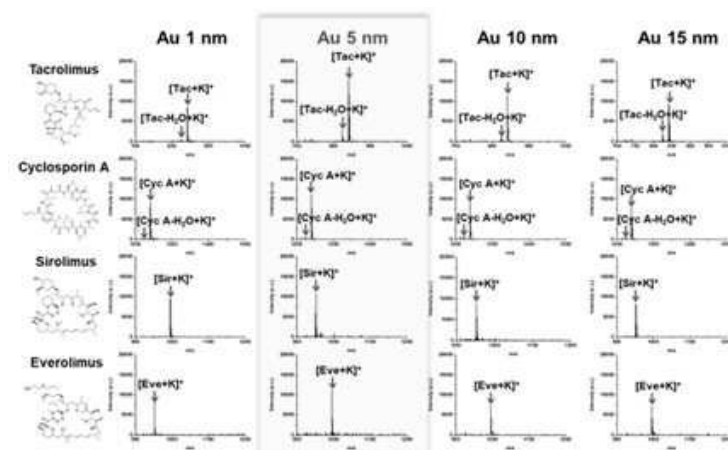
도면2b



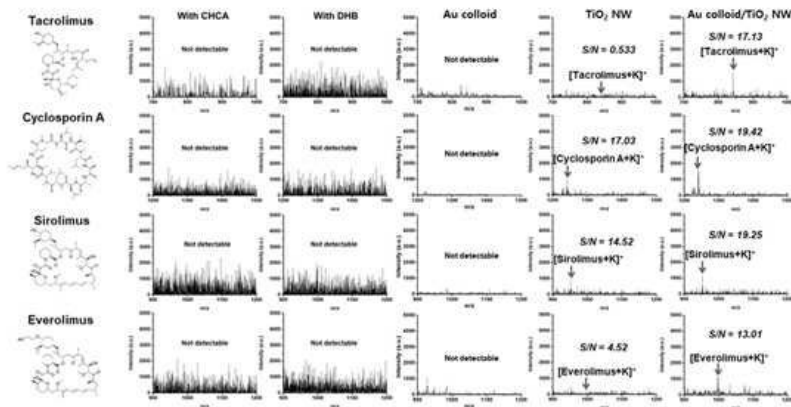
도면2c



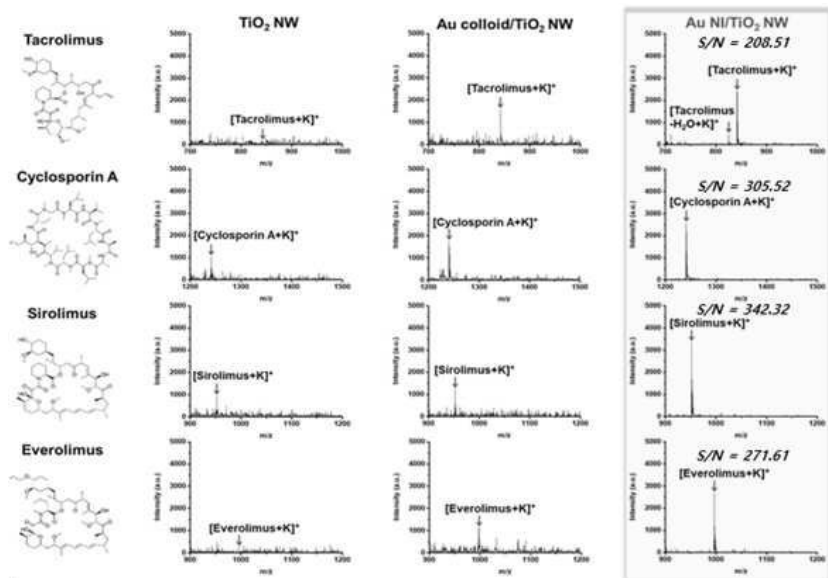
도면3



도면4a



도면4b



도면5

