



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103038857 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201180033036. 4

(22) 申请日 2011. 05. 06

(30) 优先权数据

61/332, 486 2010. 05. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 12. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/035604 2011. 05. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/140492 EN 2011. 11. 10

(73) 专利权人 UT- 巴特勒有限责任公司

地址 美国田纳西州

专利权人 DH 科技发展有限公司

(72) 发明人 盖里·J·范·贝克尔

托马斯·科维

(74) 专利代理机构 上海和跃知识产权代理事务

所(普通合伙) 31239

代理人 丁国芳

(51) Int. Cl.

H01J 49/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101484808 A, 2009. 07. 15, 说明书第 5 页
第 21 行至说明书第 7 页第 17 行, 说明书附图 1-4.

US 2003/0193020 A1, 2003. 10. 16, 说明书第
0063 段, 说明书附图 2A.

US 2007/0138384 A1, 2007. 06. 21, 全文.

审查员 陈刚

权利要求书2页 说明书11页 附图15页

(54) 发明名称

从表面提取样品的系统和方法

(57) 摘要

揭示了一种从样品表面提取样品的系统和方法。提供样品, 样品表面接收沉积在该样品表面上的所述样品。在所述样品表面施加疏水材料, 一个或多个装置被配置来将液体分配到所述样品上, 所述液体溶解所述样品形成溶解的样品材料, 所述一个或多个装置被配置来从所述样品表面提取溶解的样品材料。

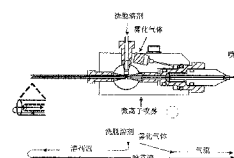


图 1A

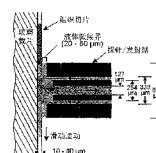


图 1B

1. 一种利用液体提取样品的系统,包括:

样品采集装置,包括多孔样品采集材料的连续部分,所述多孔样品采集材料能够吸收所述样品,使得所述样品渗入所述多孔样品采集材料的表面以下;

连续的所述多孔样品采集材料的预定区域界定出屏障区域,该屏障区域用于容纳样品提取液体的流动;

疏水材料,涂敷在所述多孔样品采集材料的屏障区域,该屏障区域用于容纳样品提取液体的流动;

液体提取表面采样探针,用于将提取液体施加到所述多孔样品采集材料的表面,并且用于对所述多孔样品采集材料的表面施加负压以从所述多孔样品采集材料的表面取出含有所提取样品的提取液体;以及

还包括在所述多孔样品采集材料和液体提取表面采样探针的下游电离所提取的溶解的样品材料。

2. 根据权利要求 1 的系统,其中所述多孔样品采集材料包括亲水材料。

3. 根据权利要求 1 的系统,其中所述多孔样品采集材料是从由纸、织物、多孔陶瓷材料和它们的组合所构成的组中选取的。

4. 根据权利要求 1 的系统,其中由一个衬底给所述多孔样品采集材料提供机械支撑。

5. 根据权利要求 1 的系统,其中所述疏水材料是从硅酮、氟代烷烃和蜡所构成的组中选择的。

6. 根据权利要求 1 的系统,其中所述疏水材料包括在所述样品表面的多孔样品采集材料中的图案,该图案在沉积所述样品之前形成样品阱。

7. 根据权利要求 6 的系统,其进一步包括疏水屏障和深沟,容纳从所述样品阱溢出的样品。

8. 根据权利要求 1 的系统,其中在所述多孔样品采集材料的上方设置有疏水层。

9. 根据权利要求 1 的系统,其中所述疏水材料包括在 293.15K 的固相。

10. 根据权利要求 1 的系统,其中所述样品包括生物材料。

11. 根据权利要求 10 的系统,其中所述样品包括血液。

12. 根据权利要求 1 的系统,其中所述液体包括溶解所述样品的溶剂。

13. 根据权利要求 1 的系统,其中用于电离所述溶解的样品材料的装置是从由电喷雾电离装置、大气化学电离装置、电感耦合的等离子体电离装置和大气光致电离装置所构成的组中选择的。

14. 根据权利要求 13 的系统,其中所述电离的溶解的样品材料是用质谱仪分析的。

15. 一种从带表面的样品采集材料提取样品的方法,所述方法包括步骤:

沉积样品在多孔样品采集材料的表面上,所述样品渗入所述多孔样品采集材料的表面以下;

在所述样品采集材料中界定出屏障区域;

在所述多孔样品采集材料的屏障区域施加疏水材料,以阻止提取液体和样品流过所述屏障区域;

利用液体提取表面采样探针将样品提取液体分配在所述样品采集材料的表面上以溶解所述样品,形成溶解的样品材料,所述屏障区域阻止了所述提取液体在多孔样品采集材

料上的扩散；

利用所述液体提取表面采样探针通过施加负压经由所述液体提取表面探针从所述样品表面提取溶解的样品材料,包括提取的样品的所述提取液体通过负压从所述多孔样品采集材料取出;以及

还包括在所述多孔样品采集材料和表面采样探针的下游电离所提取的溶解的样品材料。

16. 根据权利要求 15 的方法,其中所述多孔样品采集材料包括亲水材料。

17. 根据权利要求 15 的方法,其中所述多孔样品采集材料是从由纸、织物、多孔陶瓷材料和它们的组合所构成的组中选取的。

18. 根据权利要求 15 的方法,其中由衬底给所述多孔样品采集材料提供机械支撑。

19. 根据权利要求 15 的方法,其中所述疏水材料是从硅酮、氟代烷烃和蜡所构成的组中选择的。

20. 根据权利要求 15 的方法,其中在所述多孔样品采集材料的屏障区域在沉积所述样品之前形成样品阱。

21. 根据权利要求 20 的方法,其进一步提供疏水屏障和深沟,以容纳从所述样品阱溢出的样品。

22. 根据权利要求 15 的方法,其中含有所述样品的多孔样品采集材料的区域上方设置有疏水层。

23. 根据权利要求 15 的方法,其中所述疏水材料包括在 293.15K 的固相。

24. 根据权利要求 15 的方法,其中所述样品嵌在所述多孔样品采集材料中。

25. 根据权利要求 15 的方法,其中所述样品包括生物材料。

26. 根据权利要求 25 的方法,其中所述样品包括血液。

27. 根据权利要求 15 的方法,其中所述液体包括溶解所述样品的溶剂。

28. 根据权利要求 15 的方法,其中用于电离所述溶解的样品材料的装置是从由电喷雾电离装置、大气化学电离装置、电感耦合的等离子体电离装置和大气光致电离装置所构成的组中选择的。

29. 根据权利要求 28 的方法,其中所述电离的溶解的样品材料是用质谱仪分析的。

从表面提取样品的系统和方法

[0001] 关于联邦资助研发的声明

[0002] 申请人的教导是在政府支持下、在美国能源部授予的 No. DE-AC05-000R22725 合同下做出的。政府对申请人的教导有一些权利。

技术领域

[0003] 申请人的教导涉及从表面提取样品用于质谱分析的装置和方法。

背景技术

[0004] 已经研发出许多类型的大气压力表面分析技术用于质谱检测。典型情况是,这些技术通过用一种机制从固体表面解吸或者取下分析物,并用另一种机制电离它们。热气 (ASAP, DART)、激光 (MALDI) 或者 IR 辐射形式的解吸是一种解吸分析物的手段。高频率震动形式的声解吸是另一种解吸分析物的技术。各种手段的溶剂提取还是一种技术,它包括将喷雾的液滴弹离一个表面 (DESI),在由表面张力限制的一个表面上建立液体接界 (SSP),或者通过在所述表面形成机械密封以限制所述液体,比如会以“O”-环实现 (Van Berkel, G. J. ;Pasilis, S. P. ;Ovchinnikova, O. “Established and Emerging Atmospheric Pressure Surface Sampling/Ionization Techniques for Mass Spectrometry.” J. Mass Spectrom., 2008, 43, 1161-1180.) 解吸后的分析物的电离通常是由上面提到的所有技术用化学电离或者电喷雾电离的某个变形来实现。

[0005] 液体提取解吸技术对分析物分子的破坏性最小,因为沉积到所述系统中的能量的量最小。提取溶剂与一个表面接触,目的是溶解附在所述表面上的样品。亲水表面会吸收、消散、保有亲水溶剂,不让分析物有效地被取下并被电离以供质谱检测。

[0006] 有许多重要的亲水固体材料用于像生物流体和环境样品之类基于水的样品的采样和存储。基于纤维素或者纸的衬底,因为它们的吸收属性和在干燥状态下的化学稳定性,而广泛使用。像这些亲水表面,因为液体留在纸中,非常难由液体提取解吸技术用质谱仪直接分析。可以进行间接分析,但是在这个过程中加入额外的化验,麻烦且耗时。典型情况是,物理切除纸含有样品的区域,之后是添加大量溶剂、过滤和离心分离的步骤。另外,当需要高空间分辨率时,物理切除会使边界模糊。

发明内容

[0007] 根据本发明教导的一个方面,提供一种从样品表面提取样品的系统。提供样品,样品表面接收沉积在该样品表面上的所述样品。疏水材料施加在所述样品表面上,一个或多个装置被配置来将液体分配在所述样品上,所述液体溶解所述样品以形成溶解的样品材料,所述一个或多个装置被配置来从所述样品表面提取所述溶解的样品材料。在各种实施例中,所述样品表面包括一个吸收层,它可以是亲水材料。所述吸收层可以从由纸、织物、多孔陶瓷材料和它们的组合所构成的组中选择。在各种方面,一个衬底给所述吸收层提供机械支撑。在各种实施例中,所述疏水材料是从硅酮、氟代烷烃和蜡所构成的组中选择的。

所述疏水材料包括在所述样品表面的吸收层中的图案,图案在沉积所述样品之前形成样品阱。在各种方面,所述系统进一步包括疏水屏障和深沟,容纳从所述样品阱溢出的样品。在各种方面,一个疏水层可以形成于含有所述样品的吸收层区域上。所述疏水材料可以包括在 293.15K 的固相。在各种实施例中,所述样品可以嵌在所述吸收层中,并且它可以包括生物材料,比如血液或者组织。在各种方面,所述液体可以包括溶解所述样品的溶剂。所述一个或多个装置可以包括液体提取表面采样探针或者机械臂,被配置来将移液管尖 (pipette tip) 移动到所述样品和从所述样品移开。在各种实施例中,所述一个或多个装置可以包括提供带电荷的、气动生成的喷雾,以产生可以从所述样品表面提取溶解的样品材料的带电荷液滴。在各种实施例中,所述系统进一步包括用电喷雾电离装置、大气化学电离装置、电感耦合的等离子体电离装置或者大气光致电离装置电离所提取的溶解的样品材料。所述电离的溶解的样品材料可以用质谱仪来分析。

[0008] 在另一方面,提供一种从样品表面提取样品的方法。提供样品,样品表面接收沉积在该样品表面上的所述样品。在所述样品表面上施加疏水材料,一个或多个装置被配置来将液体分配在所述样品上,所述液体溶解所述样品以形成溶解的样品材料,所述一个或多个装置配置来从所述样品表面提取所述溶解的样品材料。在各种实施例中,所述样品表面包括一个吸收层,它可以是亲水材料。所述吸收层可以从由纸、织物、多孔陶瓷材料和它们的组合所构成的组中选择。在各种方面,一个衬底给所述吸收层提供机械支撑。在各种实施例中,所述疏水材料是从硅酮、氟代烷烃和蜡所构成的组中选择的。所述疏水材料可以包括在所述样品表面的吸收层中的图案,该图案在沉积所述样品之前形成样品阱。在各种方面,所述方法进一步包括疏水屏障和深沟,容纳从所述样品阱溢出的样品。在各种方面,一个疏水层可以形成于含有所述样品的吸收层区域上。所述疏水材料可以包括在 293.15K 的固相。在各种实施例中,所述样品可以嵌在所述吸收层中,并且它可以包括生物材料,比如血液或者组织。在各种方面,所述液体可以包括溶解所述样品的溶剂。所述一个或多个装置可以包括一个液体提取表面采样探针或者机械臂,被配置来将移液管尖移动到所述样品或者从所述样品移开。在各种实施例中,所述一个或多个装置可以包括提供带电荷的、气动产生的喷雾,以产生可以从所述样品表面提取溶解的样品材料的带电荷液滴。在各种实施例中,所述方法进一步包括用电喷雾电离装置、大气化学电离装置、电感耦合的等离子体电离装置或者大气光致电离装置电离所提取的溶解的样品材料。所述电离的溶解的样品材料可以用质谱仪来分析。

附图说明

[0009] 本领域技术人员会理解下面描述的附图只是为了举例说明。所述附图不旨在以任何方式限制申请人的教导的范畴。

[0010] 图 1A 示意性图示根据申请人教导的各种实施例的现有技术的微量离子喷雾装置的剖视图,它具有液体微接界面表面采样探针和在所述微量离子喷雾装置中的流体流动通路。

[0011] 图 1B 示意性图示根据申请人教导的各种实施例的现有技术液体微接界面表面采样探针近端的剖视图。

[0012] 图 2A 示意性图示根据申请人教导的各种实施例的包括样品的吸收层的垂直剖

面。

[0013] 图 2B 示意性图示根据申请人教导的各种实施例的在施加疏水材料之前衬底上包括有样品的吸收层的垂直剖视图。

[0014] 图 2C 示意性图示根据申请人教导的各种实施例的在施加疏水材料之后衬底上包括有样品的吸收层的垂直剖视图。

[0015] 图 3A 示意性图示根据申请人教导的各种实施例的在施加疏水材料之前包括有样品的亲水吸收层的剖视图。

[0016] 图 3B 示意性图示根据申请人教导的各种实施例的包括有样品的亲水吸收层的剖视图,在这之后施加疏水材料。

[0017] 图 3C 示意性图示根据申请人教导的各种实施例的在操作所述采样探针过程中经过疏水处理的表面和样品以及液体微接界面采样探针的近端的剖视图。

[0018] 图 3D 示意性图示根据申请人教导的各种实施例的在操作所述采样探针之后经过疏水处理的表面和样品以及液体微接界面采样探针的近端的剖视图。

[0019] 图 4A 示意性图示在沉积和嵌入所述样品之前带有疏水屏障的亲水吸收层的剖视图。根据申请人教导的各种实施例,在侧面和底部的疏水屏障防止样品和提取溶剂扩散过所述侧面和扩散出底部。

[0020] 图 4B 示意性图示在沉积和嵌入所述样品之后带有疏水屏障的亲水吸收层的剖视图。根据申请人教导的各种实施例,在侧面和底部的疏水屏障防止样品和提取溶剂扩散过所述侧面和扩散出底部。

[0021] 图 4C 示意性图示在沉积和嵌入所述样品之前亲水吸收层的剖视图。根据申请人教导的各种实施例,在底部的疏水屏障和交替的疏水屏障和亲水侧面过流深沟防止提取溶剂从侧面扩散,当内部区域装的样品过满时,保持恒定量的样品在所述内部采样区域内。

[0022] 图 4D 示意性图示沉积和嵌入过多样品的亲水吸收层的剖视图。根据申请人教导的各种实施例,在底部的疏水屏障和交替的疏水屏障和亲水侧面过流深沟防止提取溶剂从侧面扩散,当内部区域装的样品过满时,保持恒定量的样品在所述内部采样区域内。

[0023] 图 5A-5E 示意性图示根据申请人教导的各种实施例的使用移液管和机械臂对含有血点样品的纸进行采样的实验搭建按顺序的侧视图。

[0024] 图 6 展示根据申请人教导的各种实施例的在未处理的亲水高性能薄层层析正相(HPTLC)片上吸收的水滴和在疏水涂覆的正相 HPTLC 片上的未吸收水滴的注释照片。

[0025] 图 7 展示根据申请人教导的各种实施例的在疏水涂覆的吸水清洁薄纸(KimWipes®)上未被吸收的水滴。

[0026] 图 8 展示根据申请人教导的各种实施例的在疏水涂覆的血点纸上未被吸收的水滴。

[0027] 图 9A 展示根据申请人教导的各种实施例的从涂覆有疏水材料的北美黄莲根提取液样品的层析获得的展开后处理过的正相 HPTLC 片的液体微接界面样品探针扫描的 m/z 设置为 190(对应于北美黄莲次碱)的与时间相关的读数。

[0028] 图 9B 展示根据申请人教导的各种实施例的从涂覆有疏水材料的北美黄莲根提取液样品的层析获得的展开后处理过的正相 HPTLC 片的液体微接界面样品探针扫描的 m/z 设置为 384(对应于北美黄莲碱)的与时间相关的读数。

[0029] 图 9C 展示根据申请人教导的各种实施例的从涂覆有疏水材料的北美黄莲根提取液样品的层析获得的展开后处理过的正相 HPTLC 片的液体微接界面样品探针扫描的 m/z 设置为 338 (对应于药根碱) 的时间相关的读数。

[0030] 图 9D 展示根据申请人教导的各种实施例的从涂覆有疏水材料的北美黄莲根提取液样品的层析获得的展开后处理过的正相 HPTLC 片的液体微接界面样品探针扫描的 m/z 设置为 352 (对应于 5- 羟小檗碱) 的与时间相关的读数。

[0031] 图 9E 展示根据申请人教导的各种实施例的从涂覆有疏水材料的北美黄莲根提取液样品的层析获得的展开后处理过的正相 HPTLC 片的液体微接界面样品探针扫描的 m/z 设置为 336 (对应于小檗碱) 的与时间相关的读数。

[0032] 图 9F 展示根据申请人教导的各种实施例的从涂覆有疏水材料的北美黄莲根提取液样品的层析获得的展开后处理过的正相 HPTLC 片的液体微接界面样品探针扫描的 m/z 设置为 370 (对应于坎那定 (canadoline)) 的与时间相关的读数。

[0033] 图 9G 展示根据申请人教导的各种实施例的从涂覆有疏水材料的北美黄莲根提取液样品的层析获得的展开后处理过的正相 HPTLC 片的液体微接界面样品探针扫描的 m/z 设置为 340 (对应于四氢小檗碱) 的与时间相关的读数。

具体实施方式

[0034] 请注意本文中提到的和图中图示的相同和对应元件用同样的参考数字来引用。还要注意的, 在附图中各种元件的比例没有按比例绘出, 以能够相对于其它具有较大尺寸的元件清楚地图示出具有较小尺寸的元件。

[0035] 应当理解的是, 与申请人的教导结合使用的指各种元件的“一个”涵盖“一个或多个”或者“至少一个”, 除非在上下文另有说明。

[0036] 参考图 1A, 示意性图示现有技术的具有液体微接界面采样探针的微量离子喷雾装置和在所述微量离子喷雾装置中的流体路径的剖视图。参考图 1B, 展示现有技术的液体微接界面采样探针的近端剖视图。在操作液体微接界面采样探针 (也称作是“发射器”) 之前, 使所述液体微接界面采样探针的近端靠近样品表面。所述液体微接界面采样探针的近端和所述样品表面之间保持一定距离, 使液体微接界面能够形成。所述距离典型的是从 20 到 50 微米。

[0037] 称作是洗脱溶剂或者洗脱液的液体, 通过位于探针或者“发射器”内的溶剂输送毛细管的环带被泵送往一个样品的表面。朝向所述样品的液体流称作是溶剂流。所述样品可以是能够溶解在所述洗脱溶剂中的任何材料。例如, 所述样品可以是具有 5 微米至 100 微米厚度的薄组织段。所述样品可以被架在一个衬底上, 比如玻璃载片上。所述洗脱溶剂可以与所述样品的表面形成液体微接界面, 这是通过将所述液体微接界面采样探针的近端与所述样品保持一个距离以足以保持所述液体微接界面来实现的。

[0038] 来自于所述样品表面的材料可以溶解在所述洗脱溶剂中。所述洗脱溶剂和所述溶解后的材料的混合物称作是洗出液, 它通过由所述环形溶剂输送毛细管围绕的内采样毛细管从所述样品的表面吸出。从所述样品表面来的洗出液流称作是喷雾流。所述喷雾流可以被引导到质谱仪的一个大气压离子源。图 1B 展示的是同轴液体微接界面采样探针的近端的一组尺寸。

[0039] 液体提取表面采样探针别的细节在 Gary J. Van Berkel et al., “Thin-Layer Chromatography and Electrospray Mass Spectroscopy Coupled Using a Surface Sampling Probe,” Anal. Chem. 2002, 74, pp. 6216-6223; Keiji G. Asano et al., “Self-aspirating atmospheric pressure chemical ionization source for direct sampling of analytes on surfaces and in liquid solution,” Rapid Commun. Mass Spectrom. 2005, 19, pp. 2305-2312; and Gary J. Van Berkel 的 U. S. 专利 6,803,566 中有记载。

[0040] 因为当使用液体微接界面表面采样探针时,微接界面是从侧面露出的,所以洗脱溶剂是连续供给微接界面的外围。当一个表面是吸收层时,即,像比如血液之类的样品嵌入于其中的纸或者织物的情况下,在所述微接界面的外围连续吸收所述洗脱溶剂,破坏所述微接界面,使得随着洗出液在整个表面扩散,从所述表面获取或者提取液体和样品变得不可能。其它形式的液体提取,比如喷洒的液滴或者在机械密封处的尝试,会有类似的结局;亲水表面的亲水液体的亲和力会造成液体吸入并在所述表面材料上移动,使得不能再通过直接分析来测量它。

[0041] 疏水表面会促进亲水溶剂界面的表面张力屏障的形成。在这种情况下,假设所述表面不是防止溶剂任何渗透的过于疏水,所述液滴通过边缘的表面张力保持它们的整体完整无损,仍会在所述表面及其之下有充分的接触以提取样品。但是,为了让所述提取溶剂和沉积有所述样品的表面有效地分开,它们必须具有不一样的属性。

[0042] 申请人的教导涉及通过液体提取机制从一个表面解吸和溶解样品。申请人的教导允许用各种形式的溶剂直接分析各种表面,尤其是,可以允许用亲水溶剂直接分析疏水表面。

[0043] 参考图 2A,在根据申请人教导的各种实施例中,用于在样品表面沉积样品的样品表面包括可以具有吸收部分 20A 的吸收层 20。在各种实施例中,所述样品可以被嵌在吸收部分 20A 中。吸收部分 20A 可以没有异物材料,并可以包括一个能够吸收流体的层。所述样品可以被沉积并可以被嵌入在所述样品表面的吸收层 20 的吸收部分 20A 上,如图 2A 的区域 30 所示。在各种方面,可以例如通过提供由没有异物材料的吸收部分 20A 构成的原始吸收层准备图 2A 的吸收层 20。一经将无异物材料的吸收部分 20A 的一部分暴露给流体形式的样品材料,所述流体可以被无异物材料吸收部分 20A 吸收或者吸附,形成具有所述流体的样品区域 30。由于所提供的原始吸收层在形成样品区域 30 之前可以具有多孔结构,包括样品区域 30 和无异物材料吸收部分 20A 的吸收层 20 还可以包括一个多孔结构,它可以让所述样品材料吸入到样品区域 30。

[0044] 在各种实施例中,吸收层 20 可以包括一片纸、一块布、多孔陶瓷材料或者它们的组合。吸收层 20 可以包括,但不限于亲水材料。吸收层 20 的厚度,例如可以从大约 100 微米到大约 10mm,虽然本领域技术人员会理解,也可以使用小一些或者大一些的厚度。

[0045] 参考图 2B,在根据申请人教导的各种实施例中,吸收层 20 可以被放置在衬底 10 的顶部表面。衬底 10 可以是一个给吸收层 20 提供机械支撑的结构。这样,当在接下来对样品区域 30 的分析过程中吸收层 20 单独提供足够的机械支撑时,使用衬底 10 是可选的。如果吸收层 20 不能提供足够的机械强度以耐受接下来对样品区域 30 的分析,例如在包括有样品材料的薄纸组织的情况下,衬底 10 可以给吸收层 20 提供机械支撑。

[0046] 衬底 10 的顶部表面可以接触吸收层 20 的背面。在各种方面,所述衬底的顶部表面可以是一个疏水表面。在这里吸收层 20 和衬底 10 的组合称作是样品组合 (10,20)。衬底 10 可以包括金属材料、绝缘材料或者其他硬材料,只要衬底 10 在接下来通过液体提取方法对所述样品区域内的嵌入的样品材料进行分析期间,可以提供足够的机械支撑。在各种实施例中,在使吸收层 20 与衬底 10 接触之前,可以使样品区域 30 形成于吸收层 20 内。在各种实施例中,在形成样品区域 30 之前,通过暴露到样品材料,可以使吸收层 20 与所述衬底接触。

[0047] 参考图 2C,在根据申请人教导的各种实施例中,可以将疏水材料施加于含有样品 30 的样品表面的吸收层 20。在各种实施例中,可以通过在样品区域 30 的周围或者它上面喷涂来涂敷所述疏水材料。在各种实施例中,可以通过旋涂或者沉浸,将疏水材料施加到整个吸收层 20。

[0048] 在各种实施例中,可以例如通过喷涂或者浸湿将疏水材料施加到具有先前已经沉积了样品的区域的吸收层,所述样品可以包括,但不限于生物样品或者化学样品。所述疏水材料可以嵌在所述样品区域周围的整个吸收层,在所述样品的外围形成疏水屏障,防止提取溶剂和样品从侧面扩散。施加在所述样品区域上的疏水材料部分可以形成一个薄的、因此是多孔的疏水层。样品中分析物分子的液体提取可以在整个多孔疏水屏障上进行,但是所述液体可以由在所述样品外围的连续的疏水屏障所限制。

[0049] 在各种实施例中,在添加所述样品之前,所述疏水材料可以被灌注在所述吸收层中。样品的疏水屏障有图案的区域和围绕亲水吸收区域的内涂层可以用和非图案方法类似的方法限定所述提取液体。

[0050] 在涂覆所述疏水材料之后,可以干燥所述样品组合 (10,20),让喷洒的材料的挥发性成分蒸发。在各种方面,所述干燥时间,例如可以是,但是不局限于从大约 1 分钟到大约 24 小时。所涂覆的疏水材料可以形成疏水外围部分 22,它可以包括可嵌入在样品区域 30 内并从侧面限制样品区域 30 的疏水材料。样品区域 30 的整个外围可以由疏水外围部分 20 从侧面包围。例如,在二维层中的样品点的情况下,或者样品区域 30 的两侧可以通过两个分开的疏水外围部分 20 从侧面接触,例如,如在 HPTLC 片之类的带条中的样品带的情况下。因为所涂覆的疏水材料可以被嵌入吸收部分 20A 中与样品区域 30 接触,可以形成疏水外围部分 22。吸收部分 20A 可基本上没有异物材料,或者它可以包括少的异物材料。

[0051] 疏水层 32 可以形成于样品区域 30 之上。疏水层 32 可以比形成于没有样品出现的吸附材料中形成的疏水屏障 22 薄得多,因为样品已经浸透了吸收材料。层 32 的薄度可以比 22 处形成的厚的深渗透的屏障薄,因为样品已经浸透了所述吸收材料的这个区域。疏水层 32 可以包括与疏水外围部分 22 中嵌入的疏水材料相同的材料,但是因为它薄得多,所以它具有一定的孔隙度,让溶剂渗透到样品中,而保持防止液体在整个吸收层迅速、不受控制地扩散的属性。

[0052] 通过施加所述疏水材料处理吸收层 20 可以降低吸收层 20 表面的润湿性,使得提取液体或者喷洒的液滴不会扩散到所述层的非样品部分。疏水外围部分 22 紧靠着样品会抑制分析物和提取溶剂从吸收层 20 内的样品区域 30 放射状洗出。

[0053] 在各种方面,处理吸收层 20 不会破坏嵌入在样品区域 30 内的样品材料的空间分布。在各种方面,吸收层 20 的处理,让在操作液体提取的过程中嵌入在样品区域 30 内的样

品材料溶解、从吸收层 20 的表面提取出。在各种方面,吸收层 20 的处理不会带来不利的基质效应(matrix effect),即,它不会导致离子抑制,或者妨碍从所述表面提取分析物。

[0054] 可以施加到所述样品表面的吸收层 20 的适当的疏水材料的例子可以是硅酮。在市场上可买到的硅酮来源可以是硅酮喷液,通常可以用作润滑剂或者作为防水剂。

[0055] 一经施加到吸收层 20 上,硅酮形成疏水外围部分 22 和疏水层 32,它可以将疏水特征给予所述表面并具有形成稳定的液体/固体界面的能力。所述样品上的薄硅酮层可以具有一定的孔隙度,让提取液体渗透、溶解所述样品、被收回而不会在整个吸收层散开和扩散。在 22 处的厚层可以不让提取溶剂通过。市场上可买到的硅酮喷雾可以包括,但不限于 Carfa Magic Trio™和 Kiwi Camp Dry™。

[0056] 可以施加于所述样品表面的吸收层 20 的适当的疏水材料的其它例子是烷烃类和氟代烷烃。固体、液体或者悬浮微粒形式的烷烃类和氟代烷烃一般称作是蜡,可以通过融化、刷或者喷洒施加在所述表面上。这种类型的材料可以提供选择来对吸收材料限定区域进行图案化,所述吸收材料限定区域可以包括沉积样品的样品阱。要被所述液体提取的吸收样品阱的量可以控制,所提取的样品可以通过大气压电离质谱分析直接分析。

[0057] 也可以施加其它可以形成化学粘合而不是形成物理关联的试剂,只要这样的试剂可以形成疏水外围部分 22 和可选的疏水层 32,致使吸收层 20 的至少一部分顶部表面疏水。

[0058] 在所述液体提取表面采样探针的工作温度下,所述疏水材料可以是在固相。在各种实施例中,所述疏水材料可以在 293.15K(即,室温)下为固相。

[0059] 参考图 3A,在根据申请人教导的各种实施例中,展示了在施加疏水材料之前的样品组合(10,20)的示意剖视图。所述样品可以加在区域 30 中的吸收材料上。这个步骤对应于图 2B 的处理步骤。吸收层 20 的孔隙度是用圆圈示意表示的。在各种实施例中,样品区域 30 的嵌入的样品材料可以位于吸收层 30 的结构单元(比如纤维)之间。在各种实施例中,样品区域 30 的嵌入的样品材料可以渗透到吸收层 30 的每个结构单元中,比如纤维。

[0060] 参考图 3B,在根据申请人教导的各种实施例中,展示在施加疏水材料之后的样品组合(10,20)的示意剖视图。这个步骤对应于图 2C 的处理步骤。薄的、多孔的疏水层 32 可以覆盖住所述样品。

[0061] 参考图 3C,在根据申请人教导的各种实施例中,至少一个装置 40 可以被带到样品组合(10,20)的顶部表面。至少一个装置 40 可以被配置为将液体分配到所述样品组合上,并从所述样品组合提取液体。所述薄的疏水层可以让溶剂渗透和提取,但是抑制了在所述表面上过多扩散。至少一个装置 40 可以是分配和提取所述液体的单个装置,或者可以是多个装置,包括能够分配所述液体的第一装置和提取所述液体的第二装置。

[0062] 在各种实施例中,至少一个装置 40 可以是液体提取表面采样探针。在各种实施例中,所述液体提取表面采样探针可以被带到样品区域 30 的附近。在各种方面,可以将液体例如通过环形毛细管提供给样品区域 30。典型情况是,所述液体可以是能够溶解嵌入在区域 30 中的样品的溶剂。所述液体称作是洗脱溶剂或者洗脱液。在样品区域 30 中的液体可以溶解嵌入在区域 30 中的样品。由出现的液体溶解所述嵌入的材料过程中的样品区域 30 在这里称作是溶解样品区域 34。经过内部毛细管并被从所述溶解样品区域 34 牵引走的液体形成洗出液流。所述洗出液的成分可以包括洗脱剂液体和从形成溶解的样品材料的嵌入的样品材料中产生的溶解材料。

[0063] 所述液体微接界面表面采样探针可以被配置来提供洗出液流,同时在所述液体微接界面表面采样探针的近端表面和覆盖吸收层 20 中的样品的薄疏水层之间保持一个液体微接界面。所述液体微接界面表面采样探针的近端表面可以是环绕着环形毛细管的所述壳或者外管的端部表面,所述环形毛细管可以在提取步骤的过程中放置在吸收层 20 表面附近。所述液体微接界面可以形成于所述液体提取表面采样探针和在溶解样品区域 34 之上的吸收层 20 的顶部表面之间。在操作所述液体提取表面采样探针的过程中,形成溶解的样品材料的嵌入样品材料可以从所述溶解样品区域提取。可替换的是,所述液体提取表面采样探针可以是一个密封表面采样探针 (SSSP)。

[0064] 所述液体提取表面采样探针可以包括让所述液体、洗脱剂流进入的至少一个入口 (图中未示) 和让所述洗出液流流出来的出口 (图中未示)。所述入口可以接触地连接到所述环形毛细管,通过该环形毛细管,所述洗脱剂可以流向吸收层 20。所述出口可以接触地连接到内毛细管,所述洗出液流可以流经所述内毛细管。所述内毛细管的端部可以是分到质谱仪的大气压电离源的出口。

[0065] 在各种实施例中,至少一个装置 40 可以被配置来将液体分配到所述样品组合上,还从所述样品组合吸走溶解的样品材料。在各种实施例中,至少第一装置可以被配置来将液体分配到所述样品组合上,第二装置可以被配置来从所述样品组合 (10,20) 提取溶解的样品材料。所述第一装置和第二装置可以是独立移动的两个不同片,或者它们在操作之前可以安装在可以靠近样品组合 (10,20) 的顶部表面的同一个探针上。

[0066] 在各种实施例中,至少一个装置可以被配置来在所述样品组合上气动产生带电荷的液滴流,类似于图 1A 中所示的装置。所述高速带电荷液滴可以瞬间接触在所述样品表面上或者嵌入于其中的样品材料,溶解该样品材料。所述带电荷的液滴可以以与微液接界面类似的方式从所述样品表面提取溶解的样品材料,并可以从所述样品表面反弹到一个电离装置中。

[0067] 参考图 3D,在根据申请人教导的各种实施例中,在提取操作之后展示样品组合 (10,20) 的示意剖视图和至少一个装置 40 的近端。吸收层 20 可以包括在侧面与疏水外围部分 22 接触的被分析区域 31。在提取过程中,所述液体在侧面扩散的程度可以受到在侧面围绕或者以其他方式在侧面限制在溶解样品区域 34 内的液体的疏水外围部分 22 的限制。因此,一旦所述提取操作完成,整个被分析的区域基本上没有任何异物材料,即,可以具有与在样品区域 30 形成于其中之前的吸收层 20 的原始材料基本上相同的成分。

[0068] 在图 4A-D 的另一个实施例中,在根据申请人教导的各种实施例中,在加入所述样品之前,可以例如通过使蜡层形成侧屏障 36 和底屏障 37,如图 4A 所示,在所述吸收材料中形成样品阱 35。当样品加到所述阱中时,它可以填充到一个恒定量,如图 4B 所示,过多的样品会溢出所述屏障,扩散到相邻的吸收区域。当有过多的样品可用、精确移转样品不实际时,可以获得恒定的分析量。在图 4C 中,在根据申请人教导的各种实施例中,一个额外的疏水屏障 38 可以围绕所述样品区域,产生吸收深沟 39。如图 4D 所示,在根据申请人教导的各种实施例中,当过多的样品流出样品阱 30 时,它可以由深沟 39 容纳,防止散布到所述吸纸的其它区域。

[0069] 参考图 5A-5E,在根据申请人教导的各种实施例中,图 3C 和 3D 中的至少一个装置 40 可以用一组装置来代替,所述一组装置被配置来将液体分配到样品组合上,从所述样品

组合提取或者获取液体。在各种实施例中可以按顺序分析多个样品组合。

[0070] 在各种方面,所述至少一个装置可以将液体分配到样品组合上,并同时从所述样品组合提取液体,或者在所述分配和提取之间有一个时间间隔。此外,所述至少一个装置可以将液体连续地或者间断地分配到所述样品组合上。同样,所述至少一个装置可以从所述样品组合连续地或者间断地提取液体。

[0071] 至少一个暴露的阱可以填满液体,该液体可以是提取溶剂,用于从所述样品组合的样品区域提取溶解的材料。在操作时,开始表面采样过程,机械臂拿起导电移液管尖,将其尖部移动到含有所述提取溶剂的阱之上,如图 5A 所示。所述尖部可以伸到所述阱内,液体可以被吸入所述尖部中,如图 5B 所示。

[0072] 然后,所述移液管尖可以被定位在要采样的所述样品组合的样品区域(对应于图 2C 中的样品区域 30)之上。具体量的液体可以从所述管尖分配到所述样品上。可以分配所述液体而不用断开所述移液管尖和所述样品组合的样品区域的表面之间的液体接界,如图 5C 所示。所述液体可以被限制在所述样品区域;参见图 2C 中的样品区域 30,由于出现了疏水外围部分 22,而没有被吸收到无异物材料的吸收部分 20A(参见图 2C)。这样一个液体接界的直径可以在所述移液管尖尺寸的数量级内,典型的是直径在大约 1mm。对于每个单独的表面,可以优化所述管尖和所述表面之间的距离以及吸入和分配的量。

[0073] 含有溶解的样品材料的溶液随后可以被吸回到所述移液管尖,如图 5D 所示。采集的液体、样品溶液,可以通过纳米喷雾喷嘴喷洒,如图 5E 所示。如果在所述纳米喷雾的喷嘴处提供一个质谱仪,便可以例如使用选择反应监控(SRM)采集到相关的分析物的质谱响应。

[0074] 所述机械臂可以从所述阱中抽回,将所述移液管尖对到纳米喷雾片的背面,所述纳米喷雾片是电喷雾电离(ESI)芯片。这个芯片含有微加工的喷嘴,产生 20-500nl/min 流速的液体样品的纳米电喷雾电离。纳米电喷雾可以通过给所述移液管尖施加适当的高压并给所述液体施加气压而产生。如果必要的话,每个喷嘴和移液管尖可以是一次性的,消除样品到样品的携带。这个实施例的至少一个装置 40 的机械部件在 Vilmoz Kertesz 和 Gary J. Van Berkel, "Fully Automated Liquid Extraction-based Surface Sampling and Ionization Using a Chip-based Robotic Nanoelectrospray Platform," J. Mass. Spectrom. 卷 45, 3 期, 第 252-260 页 (2009) 中有描述。

[0075] 示例

[0076] 参考图 6,在第一示例中,根据申请人教导的涂覆有疏水材料的吸收层与一个未处理的表面进行比较。在未处理的亲水高性能薄层层析正相(HPTLC)片上吸收的水滴所示为在左侧的两个模糊点,在用疏水涂层处理过的疏水涂层处理过的正相 HPTLC 片上的未被吸收的水滴显示为在中间的两个水滴。在这个例子中,提供疏水涂层的材料是硅酮。所述样品区域对应于包括写有“OBMS”和“ORNL”的区域。所述疏水涂层致使所述疏水涂层处理过的正相 HPTLC 片疏水,使得所述水滴在所述表面呈球,而不是被吸收在所述 HPTLC 片中,像在未处理的片中所示那样。

[0077] 参考图 7,展示根据申请人教导的疏水涂层处理过的吸收层的第二示例,它是具有几个样品区域的疏水涂层处理过的吸收清洁薄纸(KimWipes®)。形成疏水涂层外围部分和疏水层使所述处理过的吸收清洁薄纸表面疏水。当试图通过液体提取表面采样探针在未

处理的吸收清洁薄纸上分析样品区域,会导致所述吸收清洁薄纸内嵌入的材料从侧面向外散开时,在液体施加到所述样品区域之后,在所述经疏水涂层处理过的吸收清洁薄纸上的疏水涂层外围部分从侧面限制所嵌入的样品材料,从而使所述液体提取表面采样探针能够收集到所有嵌入的样品材料,而不会因为所述吸收清洁薄纸内从侧面向外扩散而有所损失。

[0078] 参考图 8,展示根据申请人教导的经疏水涂层处理过的吸收层的第三示例,它是经疏水涂层处理过的血点纸。血点纸广泛用于分析血液样品。但是,由于所述血点纸的吸收属性,使嵌入材料在没有经过疏水处理的血点纸中,当施加液体时,例如试图施加液体提取表面采样探针产生洗出液时,导致所嵌入的材料从侧面向外扩散。在所述血点纸上的疏水涂层处理致使所述血点纸表面疏水,如图 8 中的经疏水涂层处理过的吸收层所图示那样。一旦所述血点纸表面变得疏水,通过施加液体提取表面采样探针可以让所述经疏水涂层处理过的血点纸受到分析,而不会因为所述血点纸之内从侧面向外扩散而损失嵌入的样品材料,即,血液样品。

[0079] 图 9A-9G 是从北美黄莲根提取液样品层析获得的展开后处理过的正相 HPTLC 片的液体微接界面样品探针扫描的各种 m/z 设置处与时间相关的读数。北美黄莲根提取液是从北美黄莲植物获取的普通草药产品。所述北美黄莲根提取液包括许多化学物,比如黄莲素、北美黄莲碱 (hydrastine)、北美黄莲次碱 (hydrastinine)。使用亲水的正相 HPTLC 片对北美黄莲根提取液进行 HPTLC 层析。其正相 HPTLC 片然后根据申请人教导的方法用疏水涂层处理,使得所述正相 HPTLC 片的表面变得疏水。通过液体提取表面采样探针,让所述正相 HPTLC 的每个波段得到分析。

[0080] 每个波段的洗出液受到质谱分析,对应于每个波段预期的成分以预定的 m/z 设置取与时间相关的读数。

[0081] 当在所述经疏水涂层处理过的正相 HPTLC 片的第一波段进行第一轮液体提取表面采样时,以 190 的 m/z 比率检测到具有显著强度的信号,即,远在其背景水平之上的信号。图 9A 展示在第一波段从第一轮液体提取表面采样以 190 的 m/z 设置的与时间相关的读数。图 9A 的 x 轴是从所述第一轮液体提取表面采样开始以分钟表示的时间, y 轴是质谱仪检测到的任意单位的峰值强度。 m/z 设置为 190 对应于北美黄莲次碱,一种北美黄莲根提取液的成分。

[0082] 当在所述经疏水涂层处理过的正相 HPTLC 片的第二波段进行第二轮液体提取表面采样时,以 384 的 m/z 比率检测到具有显著强度的信号。图 9B 展示在所述第二波段从所述第二轮液体提取表面采样的 m/z 设置为 384 的与时间相关的读数。图 9B 的 x 轴是从所述第二轮液体提取表面采样开始的以分钟表示的时间, y 轴是所述质谱仪检测到的任意单位的峰值强度。 m/z 设置为 384 对应于北美黄莲碱,北美黄莲根提取液的一种成分。

[0083] 当在所述经疏水涂层处理过的正相 HPTLC 片的第三波段进行第三轮液体提取表面采样时,以 338 的 m/z 比率检测到具有显著强度的信号。图 9C 展示在所述第三波段从所述第三轮液体提取表面采样的 m/z 设置为 338 的与时间相关的读数。图 9C 的 x 轴是从第三轮液体提取表面采样开始的以分钟表示的时间, y 轴是所述质谱仪检测到的任意单位的峰值强度。338 的 m/z 设置对应于药根碱,北美黄莲根提取液的一种成分。

[0084] 当在所述经疏水涂层处理过的正相 HPTLC 片的第四波段进行第四轮液体提取表

面采样时,以 352 的 m/z 比率检测到具有显著强度的信号。图 9D 展示在第四波段从所述第四轮液体提取表面采样的 m/z 设置为 352 的与时间相关的读数。图 9D 的 x 轴是从第四轮液体提取表面采样开始的以分钟表示的时间, y 轴是所述质谱仪检测到的任意单位的峰值强度。352 的 m/z 设置对应于 5- 羟小檗碱,北美黄莲根提取液的一种成分。

[0085] 当在所述经疏水涂层处理过的正相 HPTLC 片的第五波段进行第五轮液体提取表面采样时,以 336 的 m/z 比率检测到具有显著强度的信号。图 9E 展示在第五波段从所述第五轮液体提取表面采样的 m/z 设置为 336 的与时间相关的读数。图 9E 的 x 轴是从第五轮液体提取表面采样开始的以分钟表示的时间, y 轴是所述质谱仪检测到的任意单位的峰值强度。336 的 m/z 设置对应于小檗碱,北美黄莲根提取液的一种成分。

[0086] 当在所述经疏水涂层处理过的正相 HPTLC 片的第六波段进行第六轮液体提取表面采样时,以 370 的 m/z 比率检测到具有显著强度的信号。图 9F 展示在第六波段从所述第六轮液体提取表面采样的 m/z 设置为 370 的与时间相关的读数。图 9F 的 x 轴是从第六轮液体提取表面采样开始的以分钟表示的时间, y 轴是所述质谱仪检测到的任意单位的峰值强度。370 的 m/z 设置对应于坎那定 (canadaline),北美黄莲根提取液的一种成分。

[0087] 当在所述经疏水涂层处理过的正相 HPTLC 片的第七波段进行第七轮液体提取表面采样时,以 340 的 m/z 比率检测到具有显著强度的信号。图 9G 展示在第七波段从所述第七轮液体提取表面采样的 m/z 设置为 340 的与时间相关的读数。图 9G 的 x 轴是从第七轮液体提取表面采样开始的以分钟表示的时间, y 轴是所述质谱仪检测到的任意单位的峰值强度。340 的 m/z 设置对应于四氢小檗碱 (tetrahydrobeberine),北美黄莲根提取液的一种成分。

[0088] 总之,在所述经疏水涂层处理过的正相 HPTLC 片的波段进行每一轮液体提取表面采样时,成功提取所述波段的化学物,通过将所述波段的材料向外推,没有提取另一个波段的材料或者污染另一个波段的材料。所述液体的污染,即,在单独波段的每个样品区域内的洗脱溶剂会受到在每个波段周围出现的疏水外围部分的影响。因此,申请人教导的疏水涂层覆方法可以和液体提取表面采样探针结合使用,当在同一个吸收层出现多个样品区域时,提供增强了的灵敏度、降低了的样品损耗、消除了其他样品区域的污染。

[0089] 在这篇申请中引用的所有文献和类似材料包括但不限于专利、专利申请、文章、书、论文和网页,不用管这些文献和类似材料的格式,通过引用将它们的全文包含于此处。在所包含的文献和类似材料中的一篇或多篇与这篇申请相区别或者抵触的情况下,包括但不限于所定义的术语、术语用途、所描述的技术之类,以这篇申请为准。

[0090] 虽然参考具体的用于说明的实施例展示和描述了申请人的教导,应当理解的是,在不脱离其教导的精神和范畴内可以在形式和细节上做出各种变化。因此,在其教导的范围和精神之内做出的所有实施例及其等同物受到保护。申请人教导的方法的描述和图不应当解读为限制在所描述的元件顺序,除非其效果有说明。

[0091] 虽然结合各种实施例和示例对申请人的教导进行了描述,其意图不是将申请人的教导限制在这样的实施例或者示例中。相反,如本领与技术人员会理解那样,是在申请人教导的范畴和范围之内,申请人的教导涵盖各种替换方式、修改和等同物。

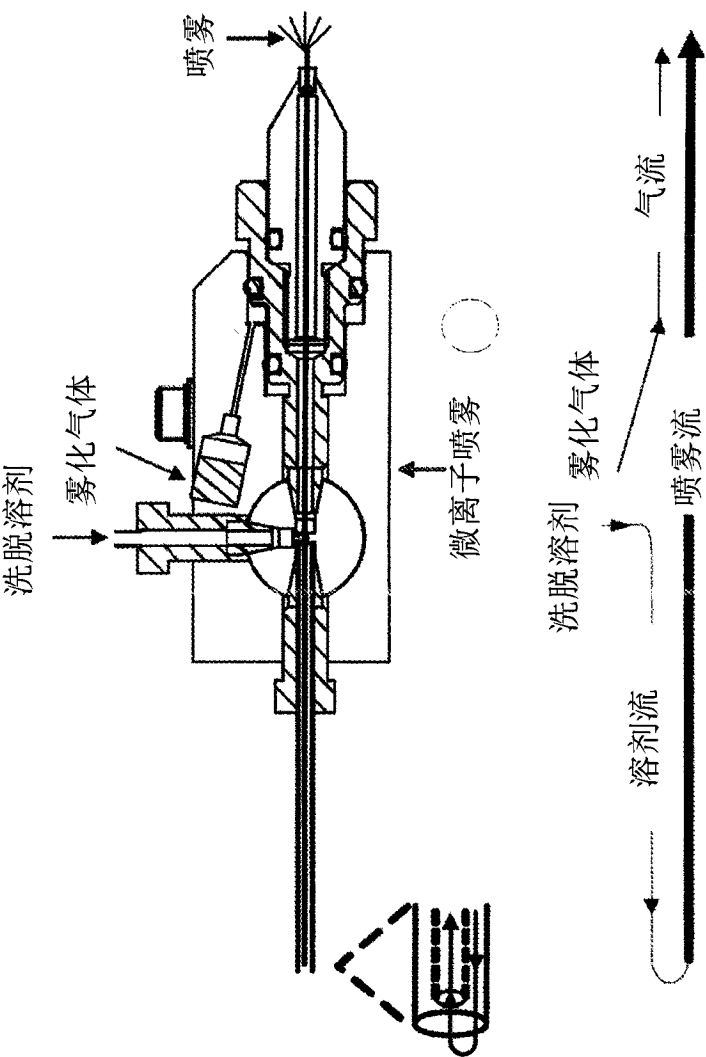


图 1A(现有技术)

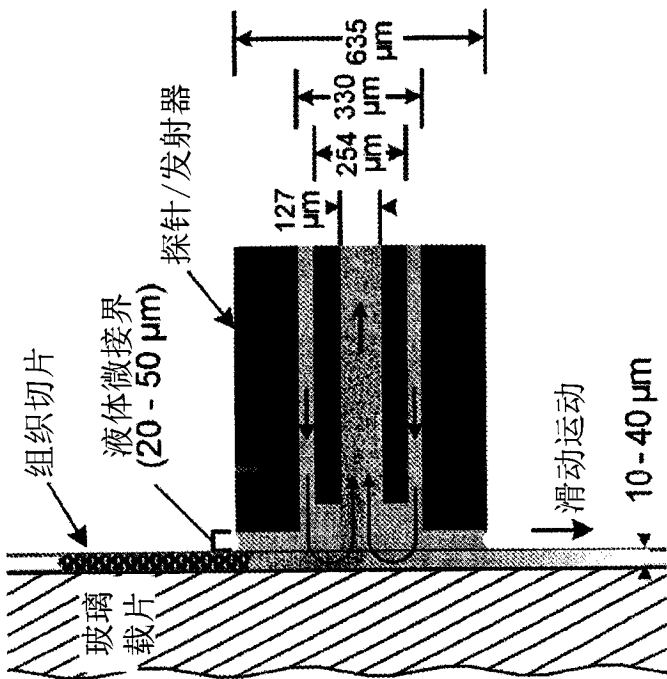


图 1B(现有技术)

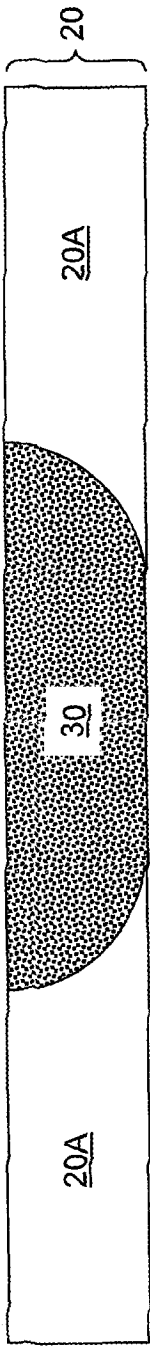


图 2A

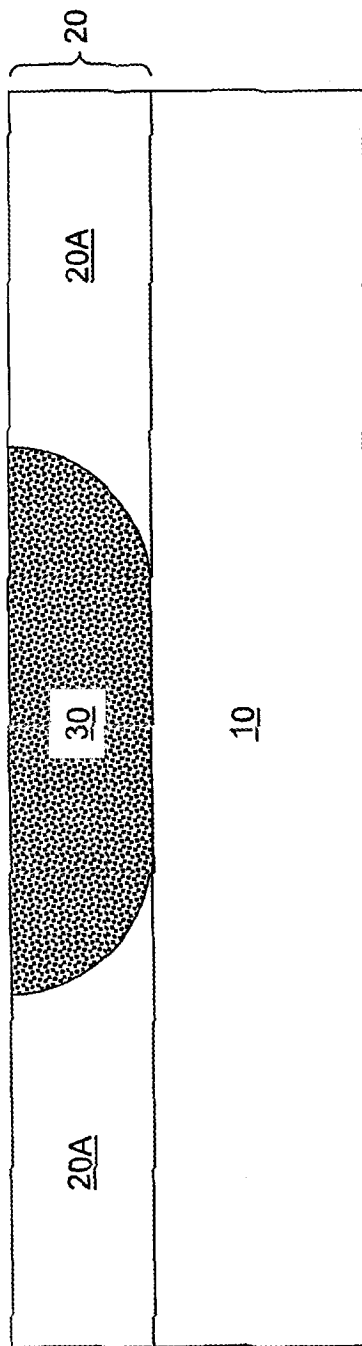


图 2B 32

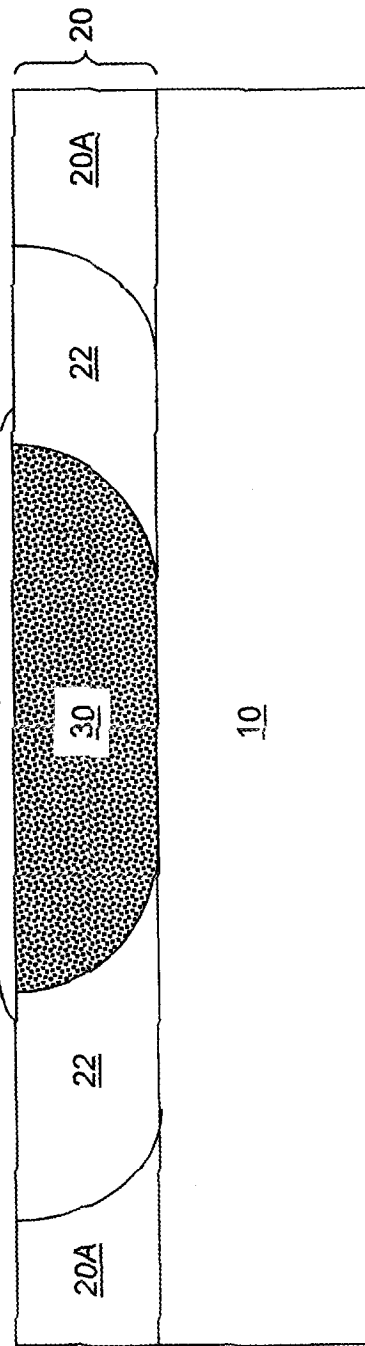


图 2C

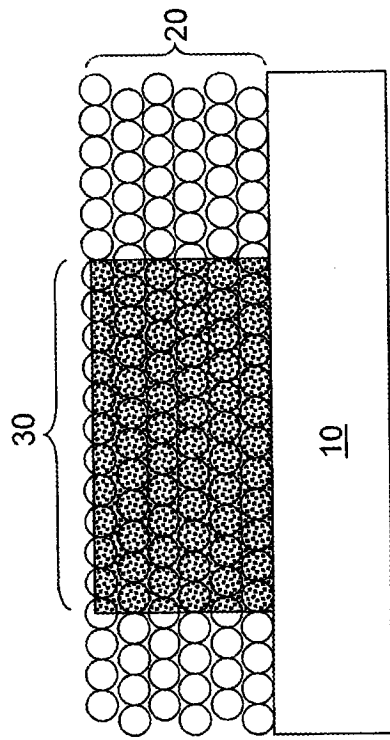


图 3A

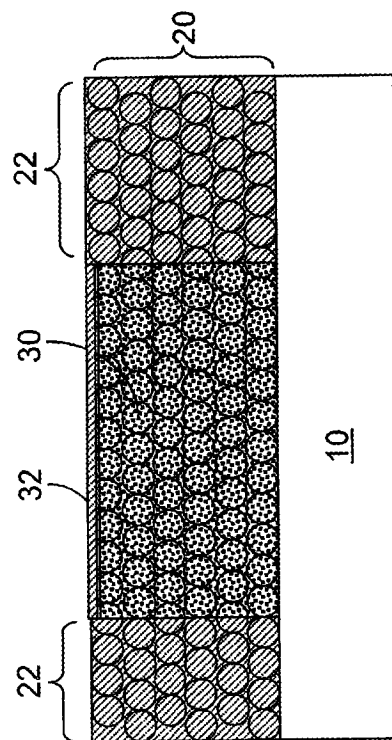


图 3B

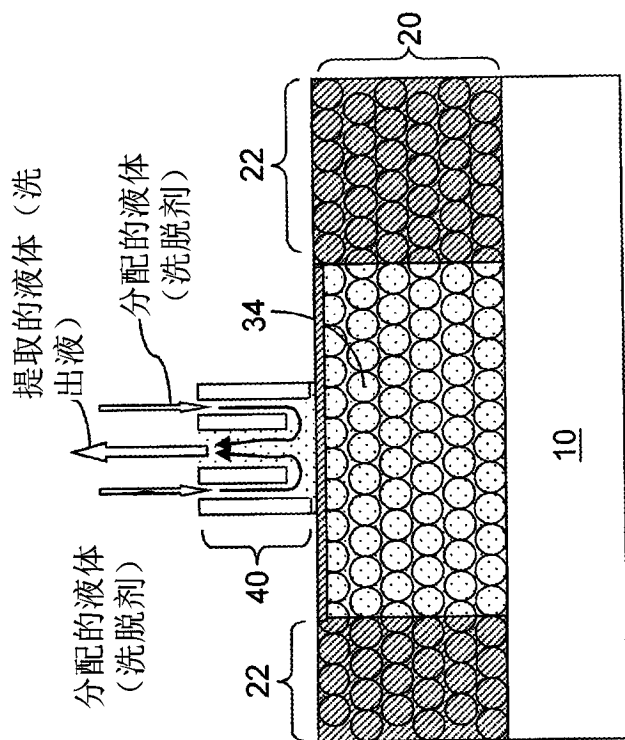


图 3C

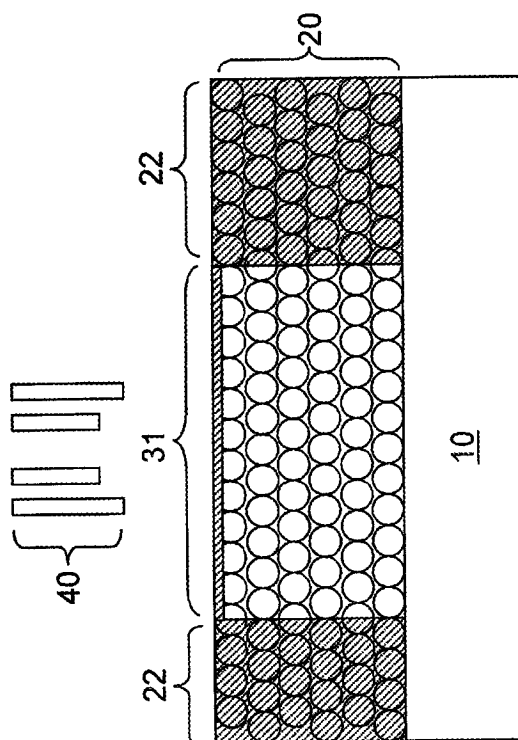


图 3D

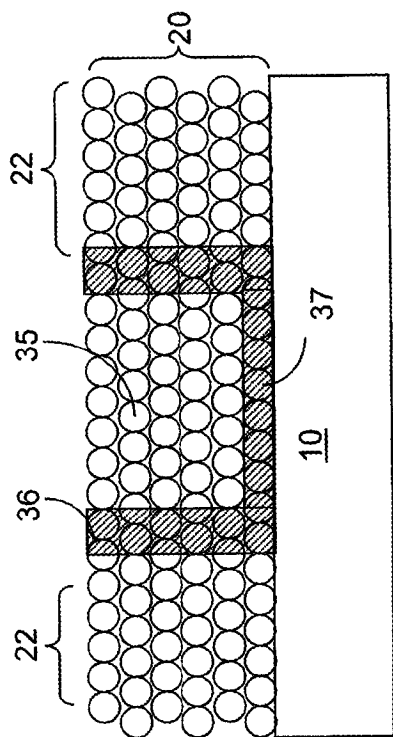


图 4A

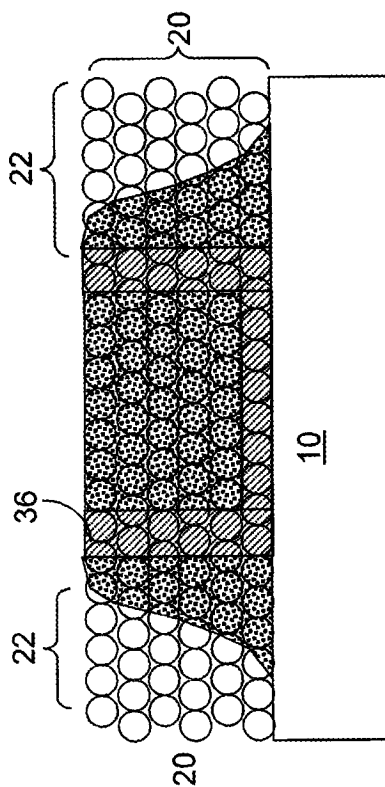


图 4B

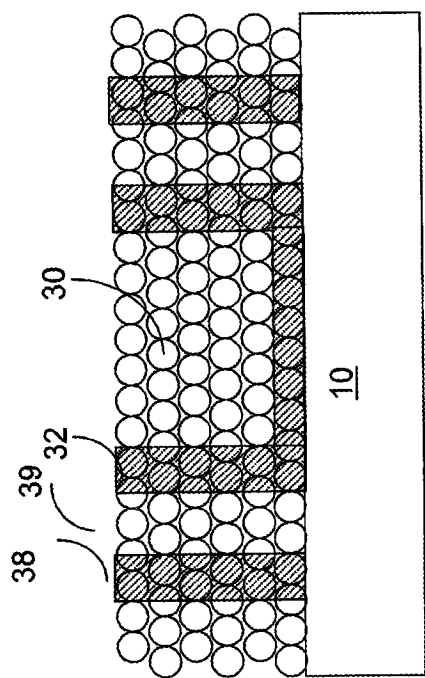


图 4C

31

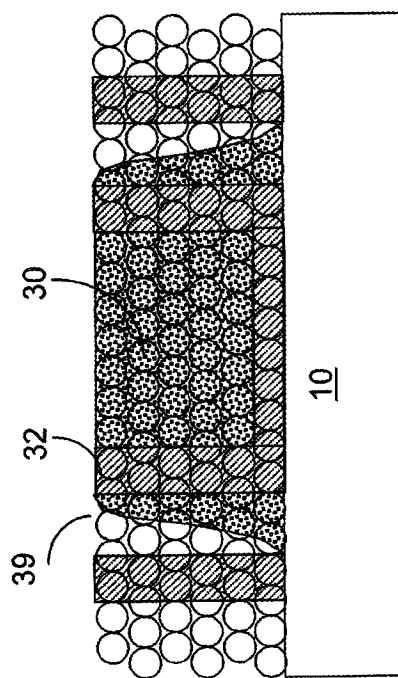


图 4D

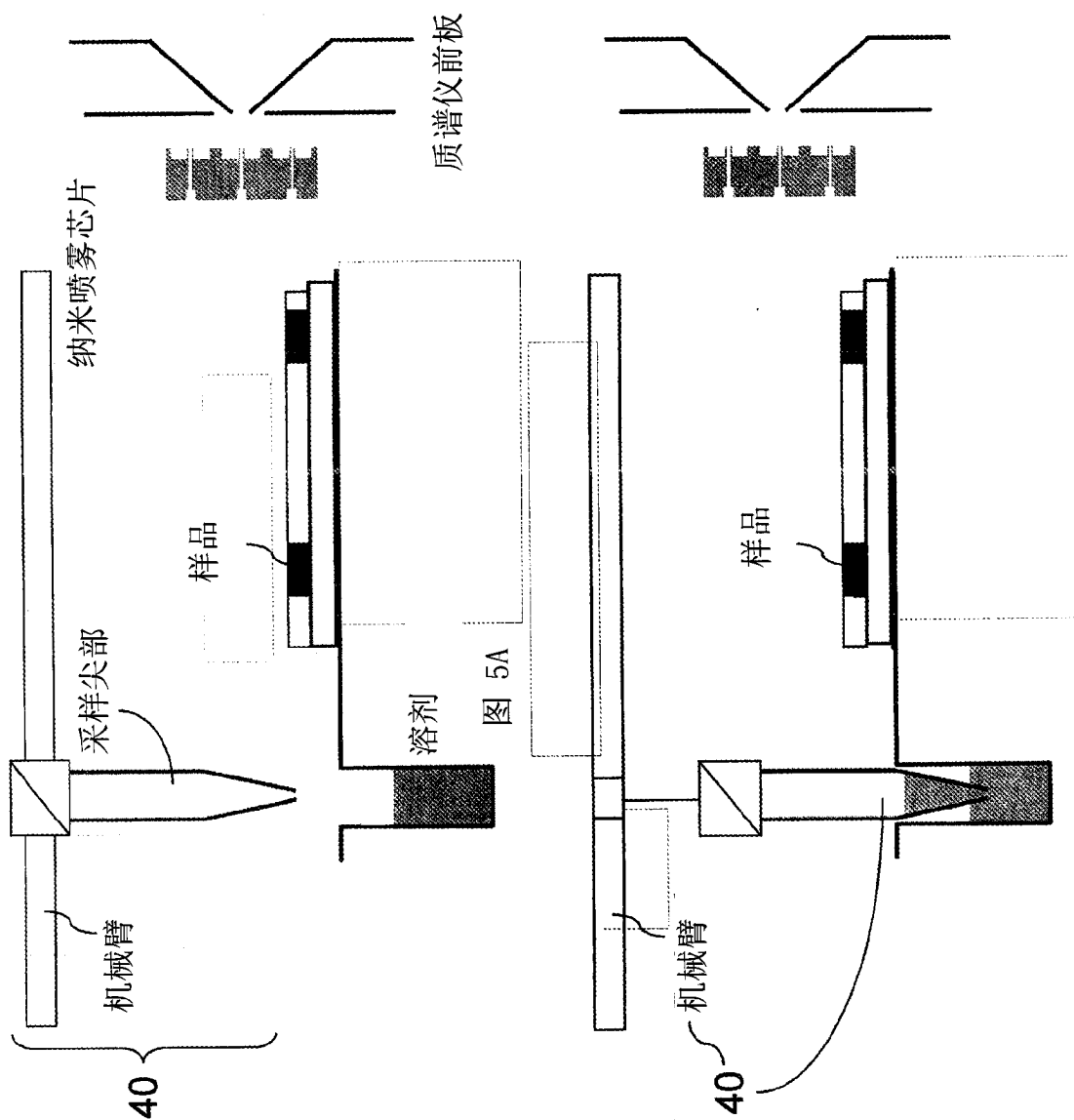
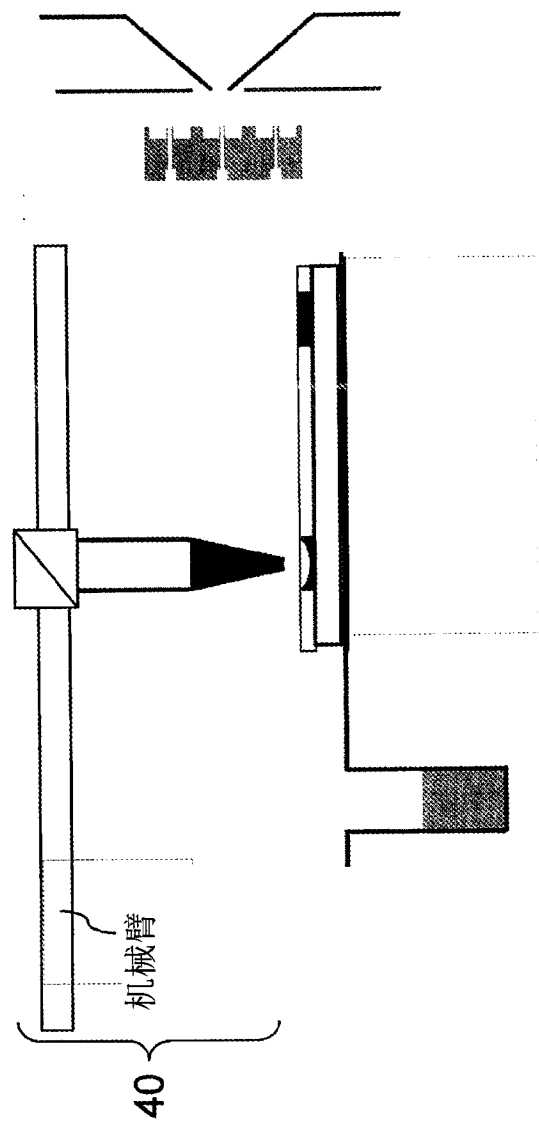
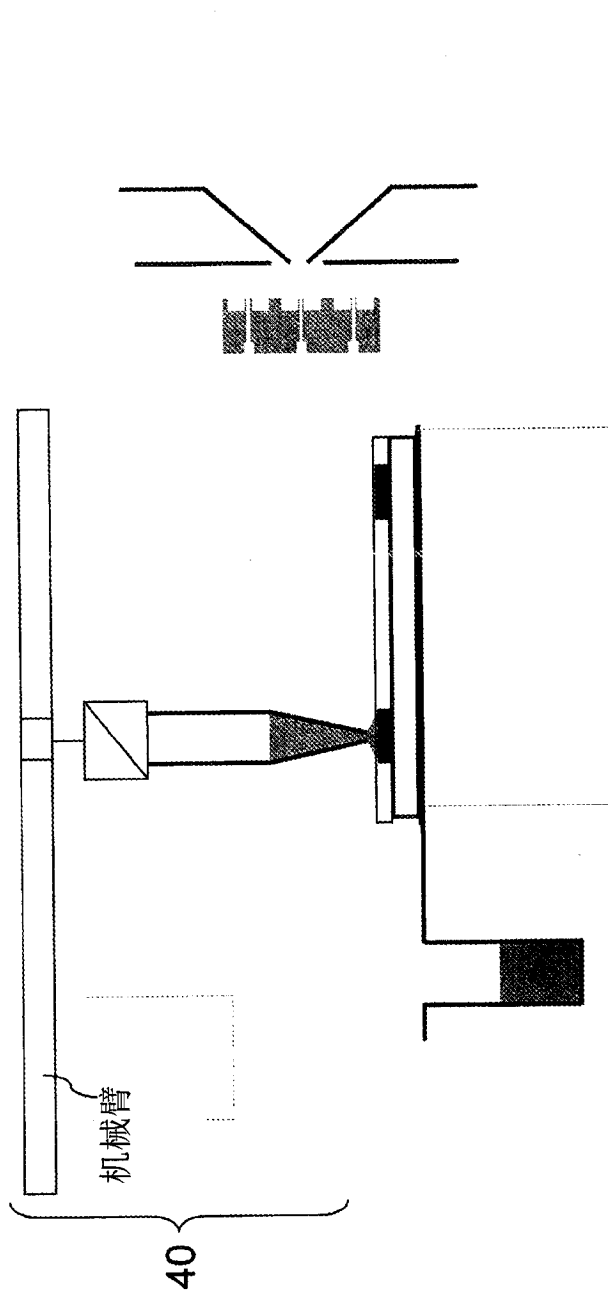


图 5B



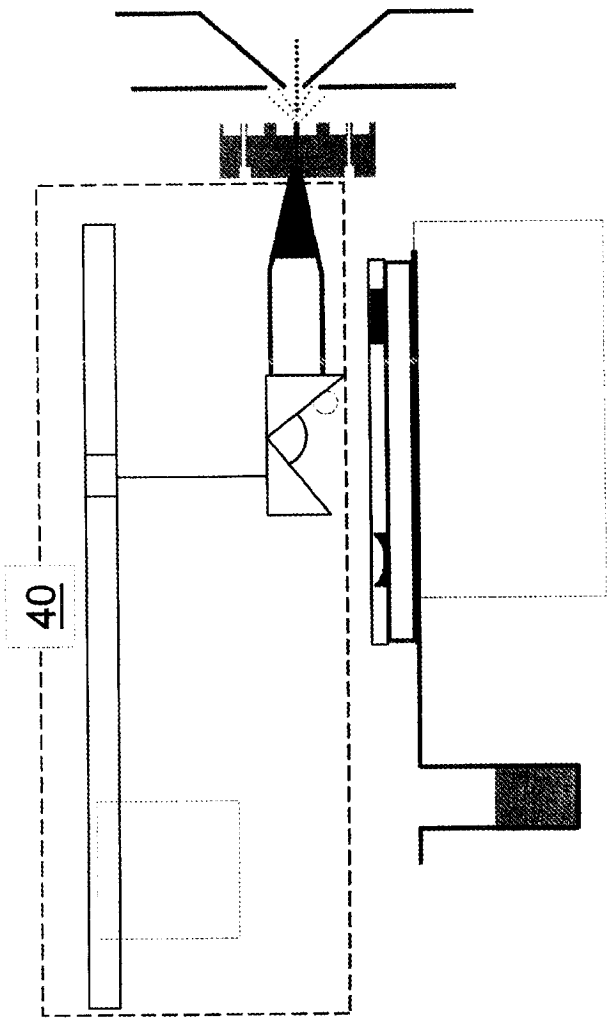


图 5E

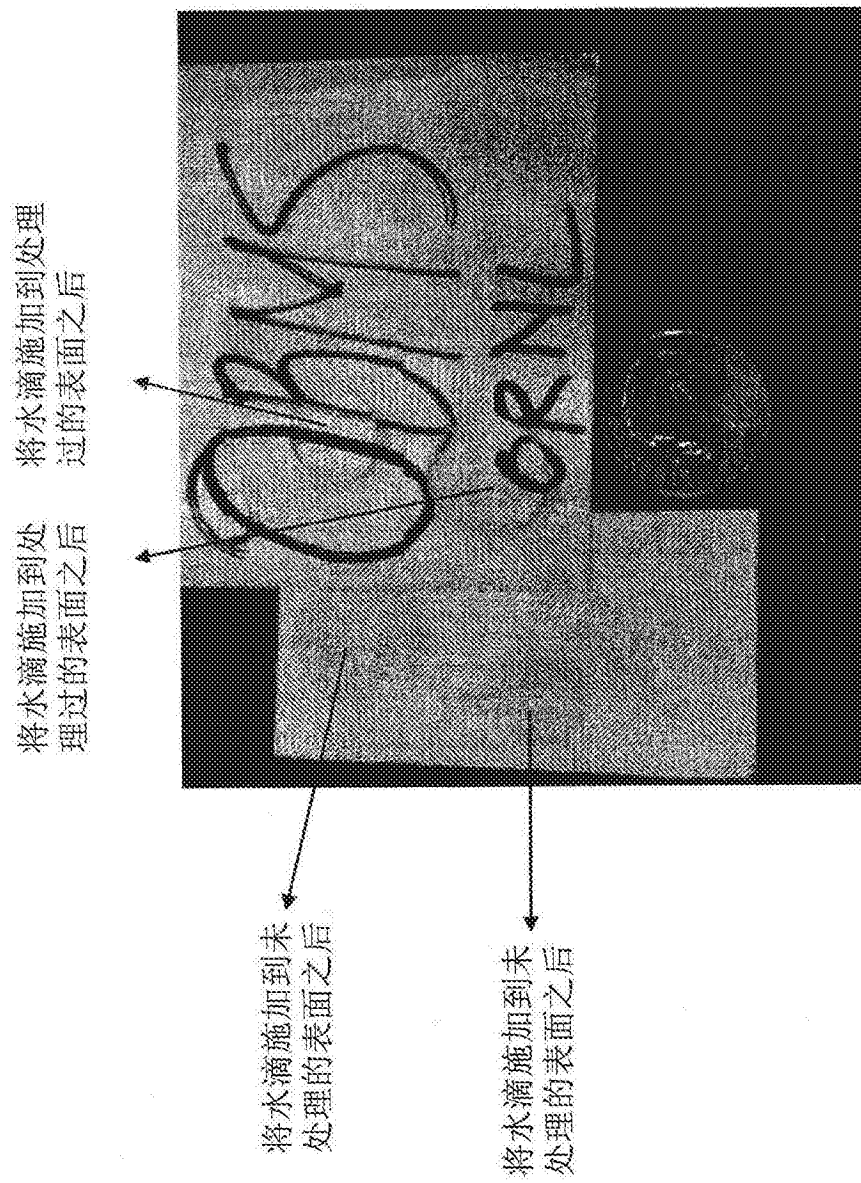


图 6

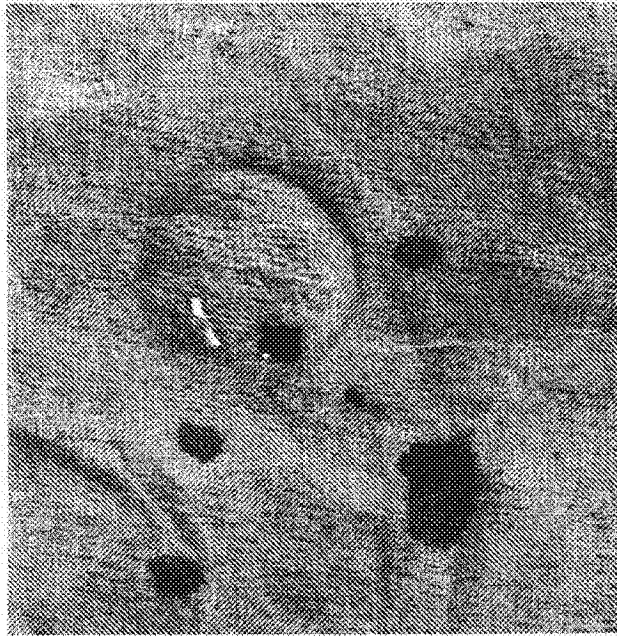


图 7

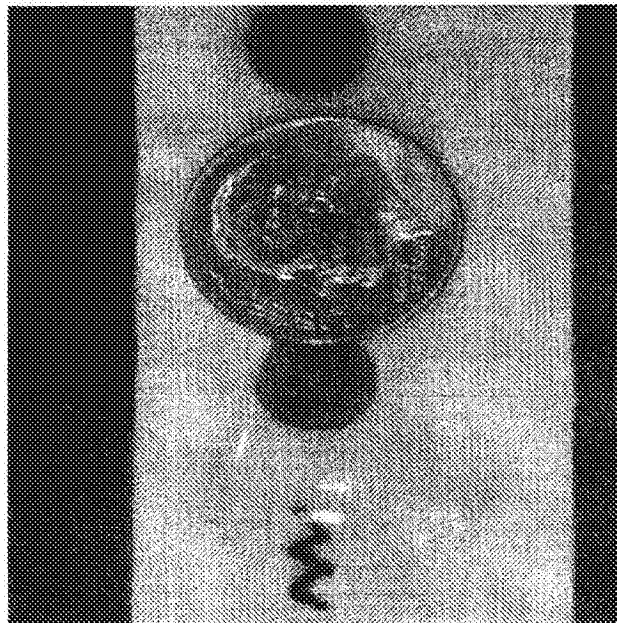


图 8

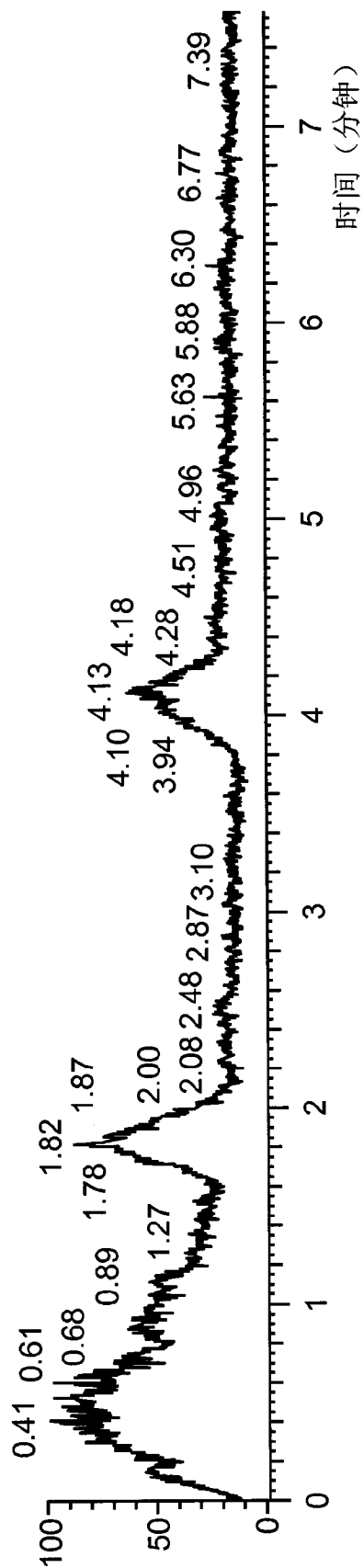


图 9A

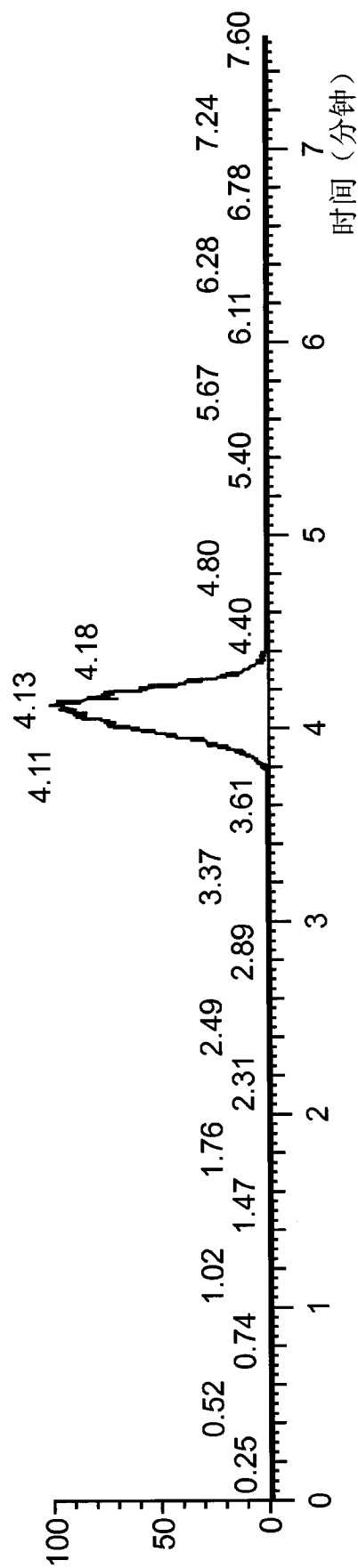


图 9B

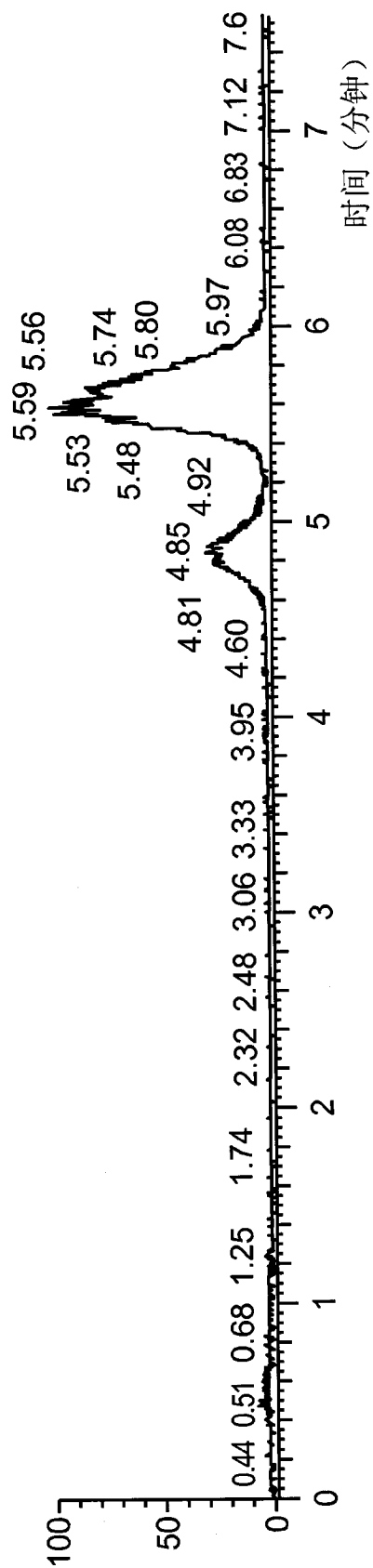


图 9C

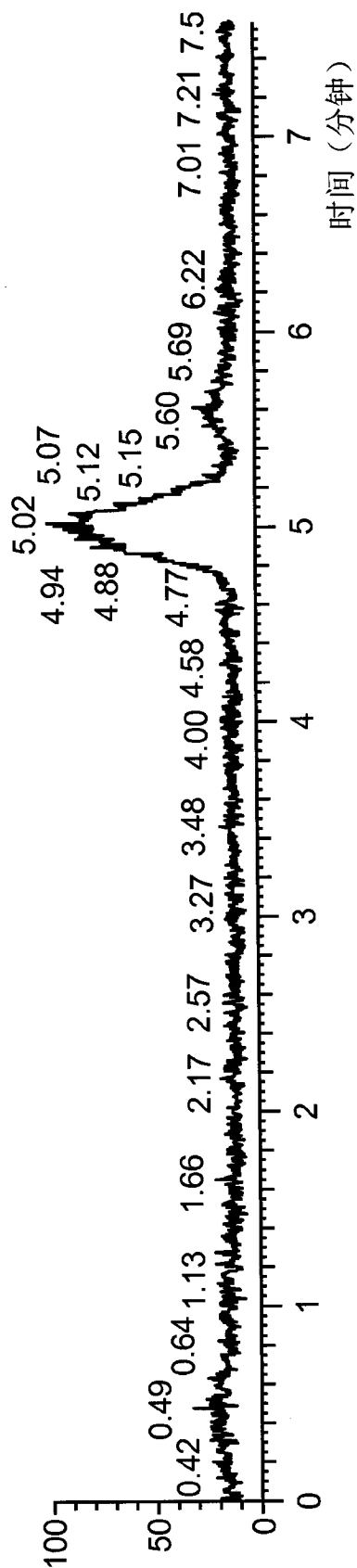


图 9D

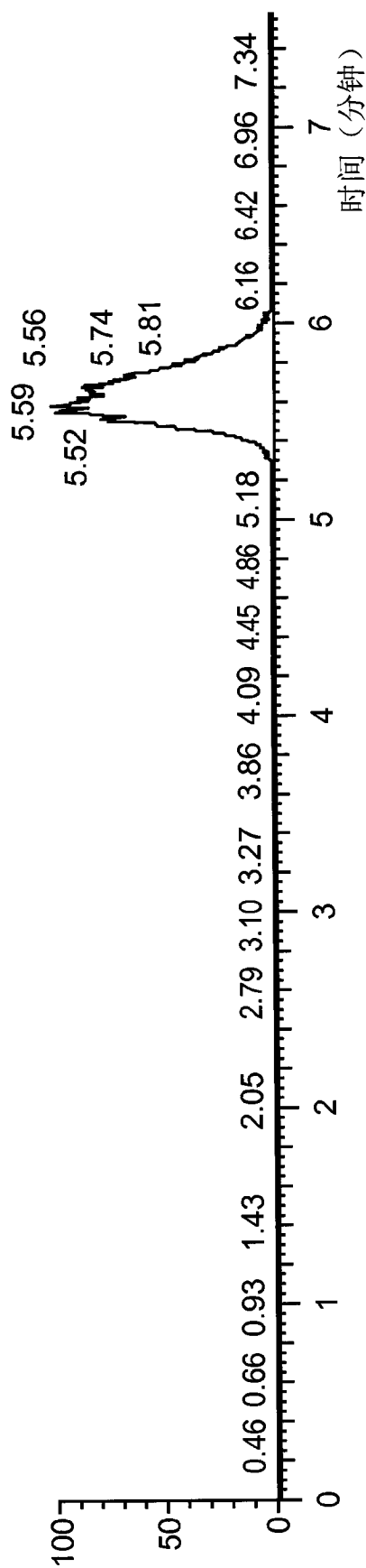


图 9E

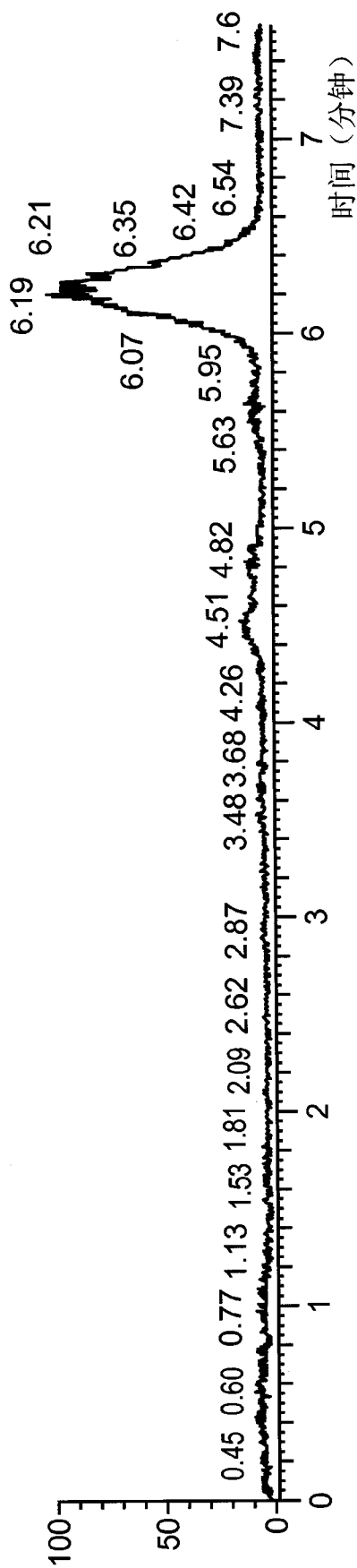


图 9F

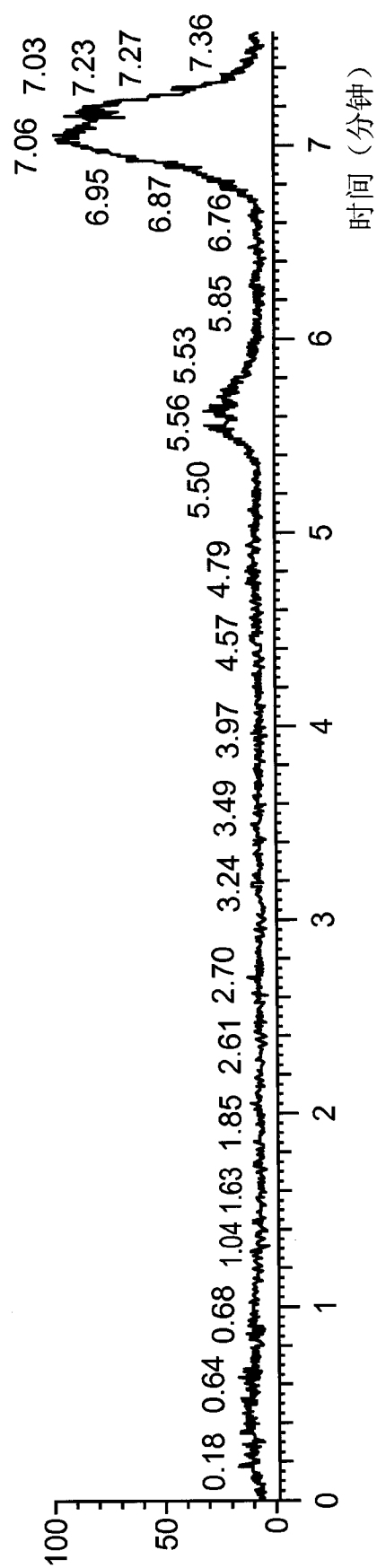


图 9G