

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 276 622**

② Número de solicitud: 200503046

⑤ Int. Cl.:
G01N 30/12 (2006.01)
B01D 15/08 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **12.12.2005**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2007**

Fecha de la concesión: **13.02.2008**

⑭ Fecha de anuncio de la concesión: **01.03.2008**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

⑰ Titular/es: **Universidad de Castilla-La Mancha
Campus Universitario-Pabellón de Gobierno
Plaza de la Universidad, 2
02071 Albacete, ES**

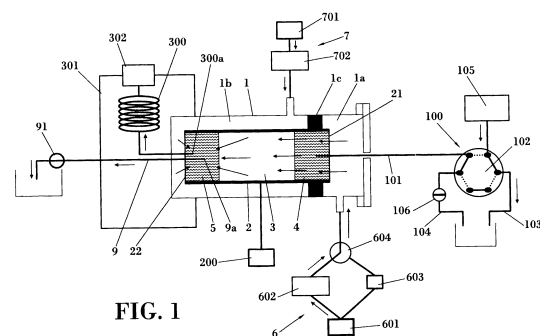
⑱ Inventor/es: **Villén Altamirano, Jesús;
Vázquez Molini, Ana María;
Sánchez Santiago, Raquel y
Cortés Simarro, José Manuel**

⑲ Agente: **Carpintero López, Francisco**

⑳ Título: **Sistema y método de cromatografía de gases.**

㉑ Resumen:

Sistema y método de cromatografía de gases. Sistema de cromatografía de gases, para el acoplamiento directo de cromatografía de líquidos y cromatografía de gases, o para la introducción de grandes volúmenes de muestra configurado para trabajar selectivamente en un modo de retención, que comprende un tubo (2) con una primera parte de entrada (21) y una segunda parte de entrada (22), con una parte de retención (3) situada entre las partes de entrada. También hay dos subsistemas (6, 7) de suministro de gas, un conducto de introducción de muestra (101) conectado a dicha primera parte de entrada (21), y, conectados a la segunda parte de entrada (22), un conducto de evacuación (9) y una columna de cromatografía de gases (300). La invención también se refiere a un método de cromatografía de gases.



ES 2 276 622 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Sistema y método de cromatografía de gases.

5 **Campo técnico de la invención**

La invención se engloba en el campo de la cromatografía.

Antecedentes de la invención

10

La cromatografía de gases es una técnica analítica ampliamente empleada para el análisis de compuestos volátiles en muestras complejas, dado su elevado poder de separación así como la existencia de detectores altamente sensibles.

15

Sin embargo, un inconveniente que tradicionalmente ha presentado la cromatografía de gases es que requiere una etapa de preparación de la muestra que suele ser laboriosa e implicar el uso de grandes cantidades de disolventes que suelen ser tóxicos para el analista y perjudiciales para el medio ambiente. Además, esta etapa de preparación de la muestra constituye la mayor fuente de errores de todo el proceso analítico.

20

La cromatografía de líquidos se emplea principalmente cuando los compuestos a analizar son termolábiles o no son volátiles, ya que tiene menor poder de separación y, en general, los detectores son menos sensibles. Sin embargo, en comparación con la cromatografía de gases, presenta la ventaja de que se pueden analizar muestras más "sucias", lo que permite simplificar o incluso eliminar la etapa de preparación de muestra.

25

El uso del acoplamiento directo de la cromatografía de líquidos de alta eficacia y la cromatografía de gases es de gran utilidad para el análisis de mezclas complejas. El empleo de este tipo de "sistema multidimensional" permite combinar el uso de la cromatografía de líquidos como técnica de preparación de muestra, con el uso de la cromatografía de gases para obtener una detección con gran sensibilidad (Grob, K., "On-Line Coupled LC-GC", Hüthig, Heidelberg, Alemania, 1991; Mondello, L., Dugo, G., Bartle, K.D., "On-line Microbore HPLC-CGC for Food and Water análisis. A Review", *Journal of Microcolumn Separations*, 1996, 8, 275-310). De esta forma, es posible disponer de métodos de análisis que no requieren el empleo de procedimientos convencionales de preparación de muestra que, además de ser laboriosos y poco fiables, tienen el gran inconveniente de exigir el empleo de volúmenes relativamente elevados de disolventes orgánicos contaminantes. Es decir, la preparación tradicional de muestra se puede sustituir por una etapa de cromatografía de líquidos, en la que se genera un fluido del cual se selecciona una fracción, que contiene los elementos o solutos que se quieren detectar/analizar. Esta fracción se somete posteriormente a una fase de cromatografía de gases.

35

40

Un aspecto problemático en relación con el empleo del acoplamiento directo de cromatografía de líquidos y cromatografía de gases se refiere a las características de la interfase necesaria para hacer posible dicho acoplamiento. Se trata de compatibilizar dos sistemas esencialmente diferentes en los que los parámetros de operación son sustancialmente distintos.

45

Las interfases desarrolladas inicialmente permitían exclusivamente el empleo de fase normal en la pre-separación realizada por cromatografía de líquidos ya que las características fisicoquímicas de los disolventes empleados en fase normal (pequeño volumen de vapor por unidad de volumen de líquido, baja tensión superficial, etc.) facilitan este acoplamiento.

50

Se han diseñado y utilizado diferentes interfases ("autosampler", "on-column", "loop-type") que permiten realizar el acoplamiento directo entre la cromatografía de líquidos en fase normal y la cromatografía de gases (Grob, K., "Development of the Transfer Techniques for On-Line HPLC-CGC", *Journal of Chromatography A* 1995, 703, 265-76; Vreuls, J.J., de Jong, G.J., Ghijsen, R.T., Brinkman, U.A.Th., "LC Coupled On-Line with GC: State of the Art", *Journal of the Association of Official Analytical Chemistry International* 1994, 77, 306-27).

55

Sin embargo, en muchos casos es necesario recurrir al uso de fase inversa en la etapa de cromatografía de líquidos para lograr una determinada separación. De hecho, la mayoría de las aplicaciones analíticas en las que interviene solo la cromatografía de líquidos se llevan a cabo en fase inversa. Por consiguiente, la ampliación del campo de aplicabilidad del acoplamiento directo de cromatografía de líquidos y cromatografía de gases exige el desarrollo de interfases adecuadas para realizar el acoplamiento directo entre cromatografía de líquidos en fase inversa y cromatografía de gases (Señorans, F.J., Villén, J., Tabera, J., Herraiz, M., "Simplex Optimization of the Direct Analysis of Free Sterols in Sunflower Oil by On-Line Coupled RPLC-GC", *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1998, 46, 1022-26; Villén, J., Blanch, G.P., Ruiz del Castillo, M. L., Herraiz, M., "Rapid Analysis of Free Erythrodiol and Uvaol in Olive Oils by Coupled RPLC-GC", *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1998, 46, 1027-31).

60

65

Con este objetivo se han propuesto en los últimos años varios sistemas ("retention gap", "concurrent solvent evaporation", "open tubular trap", etc) (Grob, K., "Development of the Transfer Tehcniques for On-Line HPLC-CGC", *Journal of Chromatography A* 1995, 703, 265-76; Vreuls, J.J., de Jong, G.J., Ghijsen, R.T., Brinkman, U.A. Th. "LC Coupled On-Line with GC: State of the Art", *Journal of the Association of Official Analytical Chemistry International* 1994, 77, 306-27) aunque las limitaciones que implica el empleo de eluyentes polares (fundamentalmente los elevados volúmenes de vaporización producidos durante la transferencia y la dificultad de enfocar adecuadamente la banda cro-

matográfica) han impedido el desarrollo de una interfase que reúna las condiciones exigibles en cuanto a simplicidad, fiabilidad, versatilidad y posibilidad de automatización.

La solicitud de patente WO-A-99/061127, correspondiente a la patente estadounidense US-6402947-B1 cuyo contenido se incluye en la presente memoria descriptiva por referencia, describe un dispositivo de interfase para el acoplamiento directo de cromatografía de líquidos y cromatografía de gases, diseñado sobre un esquema básico de un inyector PTV (vaporizador con temperatura programada) modificado de modo que se puede emplear para el acoplamiento directo de cromatografía de líquidos, tanto en fase normal como en fase inversa, y cromatografía de gases, así como para la introducción de elevados volúmenes en cromatografía de gases (es decir, de volúmenes de muestra superiores a los que normalmente se introducen en cromatografía de gases, lo que permite aumentar la sensibilidad del análisis). Este dispositivo de interfase comprende un cuerpo exterior con una primera parte extrema, una segunda parte extrema, un tramo intermedio entre dichas partes extremas, y una oquedad interior dividida en una primera cámara interior y una segunda cámara interior, así como un tubo interior dispuesto en dicha oquedad interior. El tubo interior presenta un primer tramo dispuesto en la primera cámara interior, un segundo tramo dispuesto en la segunda cámara interior, terminando el primer tramo en un primer extremo con una primera abertura y terminando el segundo tramo en un segundo extremo, así como un canal interno para alojar un material adsorbente aprisionado entre dos “tapones” de lana de vidrio. El segundo tramo del tubo interior está comunicado con una conducción de desecho. Asimismo, el cuerpo del inyector comprende un elemento divisor que rodea el tubo interior, y que divide la oquedad interna en la primera cámara interior y la segunda cámara interior. El dispositivo comprende además un sistema para seleccionar una fracción de cromatografía de líquidos y conducirla al tubo interior mediante un primer conducto con un extremo libre que penetra al interior del tubo a través del primer extremo del tubo, y una primera válvula conectada al extremo opuesto del primer conducto, y un sistema de descarga para descargar la fracción de cromatografía de líquido al tubo interior.

Este sistema de descarga está diseñado para evitar que, cuando el dispositivo opera en modo de adsorción, la fracción de cromatografía de líquidos entre en una columna de cromatografía de gases que comunica con el tubo interior mediante un segundo conducto que también penetra al interior del tubo interior a través del primer extremo de dicho tubo interior. Para ello, el extremo libre del primer conducto que termina en el interior del tubo interior está situado a una primera distancia del material adsorbente, y el extremo libre del segundo conducto que también penetra al interior del tubo interior está situado a una segunda distancia del material adsorbente, siendo dicha segunda distancia mayor que dicha primera distancia, con lo que se reduce la posibilidad de que parte de la fracción de líquido proveniente de cromatografía de líquidos que se inyecta en el tubo interior en la fase de adsorción, entre en el segundo tubo, es decir, en el tubo correspondiente a la columna de cromatografía de gases. Como el primer tubo y el segundo tubo están situados en el mismo extremo del tubo interior, y como el tubo de desecho está situado en el segundo extremo del tubo interior, el “flujo” en fase de adsorción va desde el primer extremo hacia el segundo extremo, con lo cual, debido al hecho de que el extremo libre del segundo conducto esté “retirado” en dirección “aguas arriba” con respecto al extremo libre del primer conducto, resulta muy difícil que una parte de la fracción que entre en el tubo interior desde el primer tubo pueda pasar al segundo tubo, cuando el sistema funciona en fase de adsorción tal y como se describe en WO-A-99/061127 (y US-6402947-B1).

Ahora bien, la configuración descrita en WO-A-99/061127 puede presentar algunos inconvenientes, por ejemplo, en cuanto a la flexibilidad que ofrece para el diseñador de equipos de análisis. La disposición con el conducto de suministro de la fracción de líquido proveniente del sistema de cromatografía de líquidos situado en el mismo extremo del tubo interior que la columna de gas, representa una cierta limitación en el momento de diseñar un equipo completo con sus componentes hidráulicos, neumáticos y electrónicos, incluyendo el sistema calefactor y el detector o los detectores asociados a la columna de cromatografía de gases.

Por otra parte, el hecho de que el capilar de transferencia atraviese el horno del cromatógrafo de gases, tal como se describe en WO-A-99/061127 (y US-6402947-B1), hace muy aconsejable que durante la transferencia el horno se mantenga a una temperatura inferior al punto de ebullición de los disolventes que son transferidos hasta el tubo interior, como ha sido descrito en las aplicaciones desarrolladas hasta el momento (Pérez, M., Alario, J., Vázquez, A. y Villén, J., “On-Line Reversed Phase LC-GC by using the New TOTAD (Through Oven Transfer Adsorption Desorption) Interface: Application to Parathion Residue Analysis”, *Journal of Microcolumn Separations* 1999, 11, 582-589; Pérez, M., Alario, J., Vázquez, A. y Villén, J., “Pesticide Residue Analysis by Off-Line SPE and On-Line Reversed Phase LC-GC using the New TOTAD (Through Oven Transfer Adsorption Desorption) Interface”, *Analytical Chemistry* 2000, 72, 846-852; Alario, J., Pérez, M., Vázquez, A. y Villén, J., “Very Large Volume Sampling of Water in GC using the TOTAD (Through Oven Transfer Adsorption Desorption) Interface for Pesticide Residue Analysis”, *Journal of Chromatography Science* 2001, 39, 65-69; Sanchez, R., Vázquez, A.M., Riquelme, D. y Villén, J., “Direct Analysis of Pesticide Residues in Olive Oil by On-Line Reversed Phase Liquid Chromatography-Gas Chromatography using an Automated Through Oven Transfer Adsorption Desorption (TOTAD) Interface”, *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 2003, 51, 6098-6102; Sanchez, R., Vázquez, A.M., Andini, J.C. y Villén, J., “Automated Multiresidue Analysis of Pesticides in Olive Oil by On-Line Reversed Phase Liquid Chromatography-Gas Chromatography using the Through Oven Transfer Adsorption Desorption Interface”, *Journal of Chromatography A* 2004, 1029, 167-172; Sanchez, R., Cortés, J.M., Villén, J. y Vázquez, A.M., “Determination of Organophosphorus and Triazine Pesticides in Olive Oil by On-Line Reversed-Phase Liquid Chromatography-Gas Chromatography with a Nitrogen-Phosphorus Detector Using an Automated Through Oven Transfer Adsorption-Desorption Interface”, *Journal of the Association of Official Analytical Chemistry International* 2005, 88, 1255-1260).

ES 2 276 622 B1

Una vez finalizada la transferencia, es necesario calentar el horno del cromatógrafo de gases hasta la temperatura necesaria para iniciar la separación cromatográfica y el correspondiente análisis y, una vez finalizado éste, es necesario enfriar el horno del cromatógrafo de gases hasta la temperatura a la que debe estar durante la transferencia. Estos cambios de temperatura del horno suponen una pérdida de tiempo (normalmente de 10 a 15 minutos sobre un total de 40 a 80 minutos que, según la aplicación concreta, dura el análisis) que merma la capacidad del sistema para realizar determinaciones, y que podría ser evitada si el capilar de transferencia no atravesara el horno del cromatógrafo de gases.

Ahora bien, tradicionalmente se ha considerado que esta disposición es necesaria para evitar que la fracción de líquido pase a la columna de cromatografía de gases durante la fase de adsorción.

Descripción de la invención

Un primer aspecto de la invención se refiere a un sistema de cromatografía de gases o de interfase, configurado para el acoplamiento directo de cromatografía de líquidos y cromatografía de gases, o para la introducción de grandes volúmenes de muestra, configurado para trabajar selectivamente

- en un modo de retención (que puede ser un modo de adsorción, de absorción o de precipitación, por ejemplo), en el que se retiene (por ejemplo, por adsorción, absorción o precipitación) una parte de la muestra (que al menos en parte comprende un analito, para permitir la retención del analito y la evacuación de otra parte de la muestra, por ejemplo, de un disolvente o parte de un disolvente que forma parte de la muestra y en el que está disuelto el analito), y

- en un modo de evaporación (en el que se recupera, en forma de gas, la materia retenida -adsorbida, absorbida o precipitada, por ejemplo- en el modo de retención).

El sistema comprende:

un tubo (por ejemplo, un tubo de vidrio o cuarzo, del tipo denominado "glass-liner", que puede tener cualquier forma siempre que no sea incompatible con la funcionalidad del dispositivo) que comprende una parte de retención, teniendo dicho tubo al menos una primera parte de entrada (que puede comprender uno o más orificios en un extremo del tubo, o simplemente un extremo abierto del tubo) y una segunda parte de entrada (que puede comprender uno o más orificios en otro extremo del tubo, o simplemente dicho otro extremo abierto) situadas de manera que la parte de retención está situada entre la primera parte de entrada y la segunda parte de entrada, de manera que un fluido que pasa desde la primera parte de entrada hasta la segunda parte de entrada atraviese la parte de retención;

un primer subsistema de suministro de gas conectado a la primera parte de entrada para suministrar, de forma controlada (por ejemplo, bajo el control de un subsistema de control electrónico), un gas (por ejemplo, helio) a la primera parte de entrada, de manera que el gas entre en el tubo por la primera parte de entrada;

un segundo subsistema de suministro de gas conectado a la segunda parte de entrada para suministrar, de forma controlada, un gas (por ejemplo, helio) a la segunda parte de entrada, de manera que dicho gas entre en el tubo por la segunda parte de entrada;

al menos un conducto de introducción de muestra conectado a la primera parte de entrada para introducir una muestra en el tubo, por la primera parte de entrada (la muestra puede comprender al menos un disolvente y al menos un analito, que puede estar disuelto en el disolvente);

un conducto de evacuación conectado a la segunda parte de entrada, para evacuar una parte de la muestra (por ejemplo, el disolvente o una parte sustancial del disolvente, para reducir el volumen de la muestra, a la vez que la parte de retención retiene el analito o los analitos o, al menos, una parte sustancial del analito o analitos; de esta manera, se puede "reducir" el volumen de la muestra o "concentrarla", algo que permite, por ejemplo, acoplar un sistema de cromatografía de líquidos a un sistema de cromatografía de gases, que funciona con volúmenes pequeños en comparación con los de un sistema de cromatografía de líquidos); y

al menos una columna de cromatografía de gases (normalmente asociada a un detector, que puede ser un detector convencional del tipo de los que se utilizan para este tipo de dispositivos).

De acuerdo con la invención, la columna de cromatografía de gases está conectada a la segunda parte de entrada, para recibir un gas proveniente de la parte de retención del tubo.

Este acoplamiento en la segunda parte de entrada (es decir, en la parte de entrada que corresponde al conducto de evacuación, y no en la primera parte de entrada que corresponde al conducto de introducción de la muestra en el tubo) se ha tradicionalmente considerado como inadecuado, puesto que a primera vista se pensaría que una parte importante del disolvente podría llegar a introducirse en la columna de cromatografía de gases (o en los conductos que conducen a dicha columna) en lugar de pasar al conducto de evacuación. Por ello, hasta ahora, la única opción que se ha considerado adecuada es la de situar la columna de cromatografía de gases en la parte de entrada en la que está situado el conducto de introducción de muestra. Sin embargo, esta ubicación de la columna de cromatografía de gases se ha demostrado problemático desde el punto de vista de la flexibilidad en el momento de diseñar un sistema

ES 2 276 622 B1

concreto, tal y como se ha expuesto más arriba. La nueva ubicación de la columna de cromatografía de gases con respecto al tubo representa una mayor flexibilidad de diseño, con las ventajas que ello puede implicar.

5 El sistema puede también comprender un subsistema de control de temperatura configurado para regular la temperatura de la parte de retención, por ejemplo, para mantener esta parte a una primera temperatura (más baja) en el modo de retención y para mantener esta parte a una segunda temperatura (más alta) en el modo de evaporación, para retener y para evaporar, respectivamente, uno o más analitos contenidos en una muestra que pasa por el tubo.

10 El sistema puede estar configurado de manera que un extremo del conducto de evacuación penetra en el tubo y está situado a una primera distancia de la zona de retención, y un extremo de la columna de cromatografía de gases (este extremo puede ser un extremo de un conducto que une la columna de cromatografía de gases propiamente dicha con el tubo, o un extremo de la propia columna de cromatografía de gases) penetra en el tubo y está situado a una segunda distancia de la zona de retención, siendo la segunda distancia mayor que la primera distancia. De esta manera, se puede conseguir que en el modo de retención, al producirse una evacuación de parte de la muestra -por ejemplo, del disolvente-, la evacuación no se produce por la columna de cromatografía de gases, sino exclusivamente, o casi exclusivamente, por el conducto de evacuación.

20 El sistema puede además comprender una primera cámara y una segunda cámara, con el tubo situado de manera que la primera parte de entrada está situada en la primera cámara y de manera que la segunda parte de entrada está situada en la segunda cámara, y con el primer subsistema de suministro de gas conectado a la primera cámara para suministrar, de forma controlada, el gas a la primera parte de entrada a través de la primera cámara, y con el segundo subsistema de suministro de gas conectado a la segunda cámara para suministrar, de forma controlada, el gas a la segunda parte de entrada a través de la segunda cámara. Esta configuración facilita el suministro de gas a las respectivas partes del tubo, y proporciona una base para una construcción sencilla y práctica del sistema.

30 La parte de retención puede comprender un material de retención, por ejemplo, un material adsorbente (por ejemplo, tenax®) o absorbente. El material de retención puede estar inmovilizado en la parte de retención mediante un material inerte, de manera que una primera parte del material inerte separa el material de retención de la primera parte de entrada, y una segunda parte del material inerte separa el material de retención de la segunda parte de entrada, evitando que el material de retención salga de dicha parte de retención. Los conductos de introducción de muestra y de evacuación, así como la columna de cromatografía de gases, pueden tener sus extremos alojados en el material inerte. El alojamiento de estos conductos en el material inerte puede impedir que el flujo de gas que circula a través del tubo produzca el desplazamiento de este material inerte y, por tanto, del material adsorbente o absorbente. El material inerte puede comprender lana inorgánica, por ejemplo, lana de vidrio, que se ha demostrado muy útil para estas aplicaciones. El material inerte puede constituir dos "tapones" en respectivos extremos del tubo, quedando el material de retención (por ejemplo, el material adsorbente o absorbente) alojado entre estos dos tapones.

40 En una configuración alternativa, no se usa material de retención en forma de tapones, sino que se puede inmovilizar el material de la parte de retención por otros medios, por ejemplo, mediante un tratamiento químico y/o físico adecuado.

45 El conducto de introducción de muestra puede estar conectado a un primer subsistema de válvulas (que puede incluir, por ejemplo, una válvula de 4 o 6 vías), para recibir la muestra a través de este subsistema de válvulas. El subsistema de válvulas puede estar configurado para introducir selectivamente un fluido en el conducto de introducción de muestra o en un conducto de desecho, y/o el conducto de introducción de muestra puede estar conectado, a través del subsistema de válvulas, a un sistema de cromatografía de líquidos, para la introducción, en el tubo, de una muestra que comprende una fracción de muestra obtenida en dicho sistema de cromatografía de líquidos. La fracción adecuada se puede seleccionar con el subsistema de válvulas, de manera que la parte no deseada de lo que proviene del sistema de cromatografía de líquidos se pasa al conducto de desecho.

El sistema de válvulas al que está conectado el conducto de introducción de muestra puede estar configurado de modo que permita la evacuación del líquido que se encuentre en el interior de dicho conducto de transferencia.

55 El conducto de introducción de muestra puede estar conectado, a través del subsistema de válvulas, a un sistema impulsor de una muestra, para la introducción, en el tubo, de una muestra líquida.

60 El conducto de evacuación puede comprender al menos una válvula, y el sistema puede estar configurado (por ejemplo, en una unidad electrónica de control) para abrir la válvula cuando el sistema funciona en modo de retención, y para cerrarla cuando el sistema funciona en modo de evaporación (para evitar que los analitos pasen al conducto de evacuación).

65 El sistema puede comprender un cuerpo exterior en el que está alojado el tubo, estando el cuerpo exterior dividido en la primera cámara y en la segunda cámara; la separación se puede establecer con una pared interna (que puede ser, por ejemplo, un cono de grafito o un anillo de vitón) que hace de diafragma y que está atravesada por el tubo.

El sistema puede estar configurado de manera que, en el modo de retención, el primer subsistema de suministro de gas introduce el gas hacia el interior del tubo a través de la primera parte de entrada, y de manera que el segun-

ES 2 276 622 B1

do subsistema de suministro de gas introduce el gas hacia el interior del tubo a través de dicha segunda parte de entrada.

5 El sistema puede estar configurado de manera que, en el modo de evaporación, se sitúa la temperatura de la parte de retención a un nivel más elevado con respecto a la temperatura de la parte de retención en el modo de retención, y el primer subsistema de suministro de gas suministra gas hacia el interior del tubo a través de la primera parte de entrada, mientras que el segundo subsistema de suministro de gas no suministra gas en el modo de evaporación. Esto facilita la introducción del analito evaporado en la columna de cromatografía de gases.

10 Tal y como se ha sugerido más arriba, el sistema está configurado de manera que el conducto de evacuación está abierto en el modo de retención y cerrado en el modo de evaporación.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de cromatografía de gases que utiliza un sistema según lo que se ha descrito más arriba. El método comprende los pasos de:

15 a) en una fase de retención, introducir en el tubo, a través del conducto de introducción de muestra, una muestra líquida que comprende al menos un analito disuelto en un disolvente, a la vez que se suministra gas al interior del tubo mediante el primer subsistema de suministro de gas y el segundo subsistema de suministro de gas, de manera que al menos una parte sustancial (que puede ser, por ejemplo, desde cercano al 100% hasta un 10% o un 5% o incluso menos) del analito queda retenido en la parte de retención, y de manera que al menos una parte sustancial (por ejemplo, un 99% o más) del disolvente se evacúa por el conducto de evacuación;

20 b) en una fase de evaporación, evaporar el analito retenido en la parte de retención e introducir al menos una parte sustancial del analito en la columna de cromatografía de gases mediante un flujo de gas generado por dicho primer subsistema de suministro de gas;

c) realizar un análisis por cromatografía de gases de dicho al menos un analito.

30 El método se puede llevar a cabo de manera que el segundo subsistema de suministro de gas no suministra gas al interior del tubo durante la fase de evaporación.

El conducto de evacuación puede estar cerrado durante la fase de evaporación.

35 La muestra que se introduce a través del conducto de introducción de muestra se puede obtener de un sistema de cromatografía de líquidos.

La muestra que se introduce a través del conducto de introducción de muestra puede ser una muestra líquida, y/o un extracto de una muestra.

40 Lo que se ha dicho con respecto al sistema es aplicable también al método, *mutatis mutandis*.

Descripción de las figuras

45 Para complementar la descripción y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de figuras en el que con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

50 La figura 1.- Muestra un diagrama esquemático del sistema, en una fase de estabilización previa a la realización de un análisis (con el sistema en modo de retención).

La figura 2.- Muestra un diagrama esquemático del sistema, en una fase de transferencia o introducción de la muestra en el tubo (con el sistema en modo de retención).

55 La figura 3.- Muestra un diagrama esquemático del sistema, en una fase de eliminación de restos de disolvente (con el sistema en modo de retención).

La figura 4.- Muestra un diagrama esquemático del sistema, en una fase de desorción (correspondiente al modo de evaporación).

60 Realización preferente de la invención

65 En la figura 1 se puede observar como el sistema comprende un tubo 2 de cristal o cuarzo ("glass-liner"), con una primera parte de entrada 21 y una segunda parte de entrada 22, entre los cuales se encuentra una parte de retención 3 que aloja un material adsorbente (por ejemplo, tenax®) retenido entre dos tapones de lana de vidrio 4 y 5. El tubo está alojado en un cuerpo exterior 1 y atraviesa una pared o diafragma interior 1c del cuerpo exterior, que separa el cuerpo exterior en una primera cámara 1a (en la que se sitúa la primera parte de entrada 21 del tubo) y en una segunda cámara 1b (en la que está situada la segunda parte de entrada 22 del tubo 2).

ES 2 276 622 B1

Un subsistema de control de temperatura 200 (que puede comprender una resistencia eléctrica o similar -y que puede comprender también un sistema enfriamiento que podría acortar los tiempos necesarios para alcanzar temperaturas bajas, y/o que podría enfriar hasta temperaturas subambiente- que abraza la parte de retención 3 del tubo, o que está situado alrededor del cuerpo exterior 1 o de la segunda cámara 1b) está previsto para situar la parte de retención 3 del tubo 2 en la temperatura adecuada en las diferentes fases de operación del sistema.

Por otra parte, la primera cámara está conectada a un primer subsistema de suministro de gas 6, que puede estar configurado de muchas maneras pero que en esta realización de la invención comprende un depósito de gas a presión 601, un controlador electrónico de flujo o presión 602, un regulador de presión (normalmente denominado manoductor) 603 y una electroválvula de tres vías 604, configurada para conectar selectivamente uno de los dos sistemas reguladores de flujo o presión a la primera cámara, para permitir que suministre el gas hacia dicha cámara. Cuando el sistema trabaja en modo de retención (como aparece en las figuras 1, 2 y 3), la válvula 604 se sitúa de modo que el controlador electrónico de flujo o presión 602 suministra el flujo de gas necesario para esta etapa (aunque depende de la aplicación concreta, un flujo de unos 500 mL/min suele ser lo normal). Cuando el sistema trabaja en modo de evaporación (como aparece en la figura 4), la válvula 604 se sitúa de modo que el regulador de presión 603 suministra gas a la presión necesaria para que circule por la columna de cromatografía de gases el flujo de gas adecuado para llevar a cabo la separación cromatográfica (aunque depende del tipo de columna, cuando se emplean columnas capilares, que son las que más se emplean actualmente, este flujo es de 1 ó 2 mL/min normalmente).

Por otra parte, hay un segundo subsistema de suministro de gas 7 que comprende un depósito de gas 701 y un regulador electrónico de flujo o presión 702 conectado para suministrar gas a la segunda cámara 1b. Los depósitos de gas 601 y 701 pueden ser un mismo depósito físico. De hecho, incluso es posible que los dos subsistemas de suministro de gas compartan válvulas, controladores de flujo y/u otros elementos constructivos.

Por otra parte, el sistema comprende un conducto de introducción de muestra 101 que atraviesa un extremo del cuerpo exterior 1 y que tiene un extremo insertado en la primera parte de entrada 21 del tubo 2, y alojado dentro de uno de los tapones 4 de lana de vidrio. El otro extremo del conducto está unido a una válvula de 6 vías 102, que tiene otra de sus vías conectada a un sistema de cromatografía de líquidos 105, para recibir una muestra desde dicho sistema. Otras dos vías de dicha válvula están conectadas a dos conductos de desecho 103 y 104, uno de los cuales está dotado de una electroválvula 106.

Por otra parte, en correspondencia con el otro extremo del cuerpo exterior 1 se ha previsto una columna de cromatografía de gases 300, con su correspondiente horno 301 y dispositivo detector 302. La columna de cromatografía de gases 300 tiene un conducto de entrada que está insertado en la segunda parte de entrada 22 del tubo 2, alojado en el correspondiente tapón de lana de vidrio 5. Por otra parte, en dicha segunda parte de entrada 22 también está insertado un conducto de evacuación 9, cuyo extremo 9a se encuentra más próximo a la parte de retención 3 que el extremo 300a de la columna de cromatografía de gases. El conducto de desecho dispone de una electroválvula 91. Tanto el conducto de introducción de muestra 101 como el conducto de evacuación 9 pueden ser conductos capilares o similar.

El funcionamiento del dispositivo puede ser el siguiente:

En una primera fase de estabilización, tanto el primer subsistema de suministro de gas 6 como el segundo subsistema de suministro de gas 7 están en marcha y suministran un gas (como helio) hacia el interior del tubo 2, a través de la primera 1a y segunda 1b cámaras, respectivamente, tal y como se indica en la figura 1 con las flechas correspondientes. El caudal de gas que suministra el sistema 6 está regulado en esta fase por el sistema electrónico de control de flujo o presión 602, como se indica en la figura 1. Por otra parte, el conducto de introducción de muestra está cerrado (véanse las posiciones de las dos válvulas 102 y 106), y el conducto de evacuación 9 está abierto (véase la posición de la válvula 91, que está abierta). Por lo tanto, el gas atraviesa el tubo (entrando por los dos extremos del tubo) y sale por el conducto de evacuación y por la columna de cromatografía de gases, tal y como indican las flechas correspondientes en la figura 1. La temperatura de la zona de retención se regula a la temperatura necesaria para la retención. Se está recibiendo un líquido o muestra desde la columna de cromatografía de líquidos 105, pero dicha muestra se expulsa por el conducto 103 (tal y como indican las flechas). Con esta primera fase, la interfase se alcanza la temperatura y los flujos de gas con los que se va a operar en la siguiente etapa de transferencia, de modo que cuando comience dicha siguiente etapa la interfase se encuentre a la temperatura necesaria estable, y los gases circulen también de modo estable en el momento en que empieza a llegar líquido al tubo, lo que ocurre al comienzo de la siguiente fase.

En la siguiente fase, que se puede denominar fase de transferencia, se transfiere una muestra al tubo 2. Esta fase se ilustra en la figura 2; con respecto a la figura 1, se puede observar cómo se ha modificado la posición de la válvula de 6 vías, de manera que el líquido que proviene del sistema de cromatografía de líquidos 105, y que corresponde a una "fracción" de la muestra tratada en dicha columna (y que comprende uno o más analitos disueltos en un disolvente), pasa por el conducto de introducción de muestra, llegando al interior del tubo. El subsistema de control de temperatura 200 mantiene el material adsorbente en la parte de retención 3 a una temperatura, previamente estabilizada en la etapa anterior, que hace que el o los analitos de la muestra quedan retenidos, por adsorción, en la superficie del material adsorbente. Sin embargo, el disolvente puede seguir su recorrido, impulsado por la corriente de gas creado por el sistema de suministro de gas 6 hasta el conducto de evacuación 9, como se ilustra con las flechas correspondientes en la figura 2. La corriente de gas que suministra el subsistema de suministro de gas 7 penetra en el tubo por el extremo 22 y sale también por el conducto de evacuación, como también se indica con las flechas correspondientes en la figura 2. Esta corriente de gas impide que el disolvente pueda llegar hasta el extremo de la columna de cromatografía de

ES 2 276 622 B1

5 gases 300a. En definitiva, las corrientes de gases hacen que el disolvente que llega al tubo 2 (o, al menos, una parte sustancial de dicho disolvente) se expulse de modo continuo por el conducto 9, pero, debido a la diferencia entre los extremos 9a del conducto de desecho y 300a de la columna de cromatografía de gases (el extremo 9a está situado más próximo a la parte donde la muestra entra en el tubo 2, que el extremo 300a), y debido a las corrientes de gas que entran por ambas partes de entrada 21 y 22 del tubo 2, dicho disolvente no entra (al menos, no sustancialmente) en la columna de cromatografía de gases.

10 En la figura 3 se ilustra el sistema en modo de retención y fase de eliminación de restos del disolvente. Aquí, la válvula de 6 vías ha vuelto a su posición anterior y se ha abierto la válvula 106, de manera que el eventual líquido que sigue viniendo del sistema de cromatografía de líquidos se desecha por el conducto 103, a la vez que residuos de líquido en el conducto de introducción de muestra 101 se expulsan por el conducto 104, empujado por el gas, que en el interior del tubo se encuentra a presión superior a la atmosférica. Las corrientes de gases siguen como en la figura 2, de manera que los restos de disolvente que quedan en el tubo 2 (o, al menos, una parte sustancial de dicho disolvente) se expulsan por el conducto 9.

15 En la figura 4, el sistema ha pasado a modo de evaporación o desorción, en la que el subsistema de control de temperatura 200 sube la temperatura del material adsorbente, produciendo la evaporación de los analitos retenidos en dicho material. Por otra parte,

20 - se ha cerrado la válvula 91, con lo cual no puede pasar ningún fluido por el conducto de desecho 9;

- Se ha cerrado la válvula 106, con lo cual no puede pasar ningún fluido por el conducto de introducción de muestra 101;

25 - se ha cerrado el segundo subsistema de suministro de gas 7, con lo que ya no entra gas por la segunda cámara 1b; y

- se ha cambiado la posición de la válvula 604, de manera que ahora el primer subsistema de suministro de gas 6 suministra gas a través del regulador de presión 603 hacia la primera cámara.

30 Ahora, hay un flujo de gas que viene de la primera parte de entrada 21 y que atraviesa el material adsorbente 3, arrastrando los analitos hacia el único conducto que está abierto, concretamente, el de la columna de cromatografía de gases 300.

35 De esta manera, los analitos pasan a dicha columna y pueden ser analizados en el detector 302, de manera convencional. El regulador de presión 603 regula la presión en cabeza de la columna cromatográfica para que a través de dicha columna circule una corriente de gas adecuada para la separación cromatográfica.

40 De esta forma, se puede facilitar todo el proceso de “preparación de muestra”, tan laborioso en numerosos métodos analíticos convencionales en los que se emplea la cromatografía de gases.

En este texto, la palabra “comprende” y sus variantes (como “comprendiendo”, etc.) no deben interpretarse de forma excluyente, es decir, no excluyen la posibilidad de que lo descrito incluya otros elementos, pasos etc.

45 Por otra parte, la invención no está limitada a las realizaciones concretas que se han descrito sino abarca también, por ejemplo, las variantes que pueden ser realizadas por el experto medio en la materia (por ejemplo, en cuanto a la elección de materiales, dimensiones, componentes, configuración, etc.), dentro de lo que se desprende de las reivindicaciones.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Sistema de cromatografía de gases configurado para trabajar selectivamente en un modo de retención y en un modo de evaporación, que comprende:

un tubo (2) que comprende una parte de retención (3), teniendo dicho tubo (2) al menos una primera parte de entrada (21) y una segunda parte de entrada (22) situadas de manera que dicha parte de retención (3) está situada entre dicha primera parte de entrada (21) y dicha segunda parte de entrada (22) de manera que un fluido que pasa desde dicha primera parte de entrada (21) hasta dicha segunda parte de entrada (22) atraviese dicha parte de retención (3);

un primer subsistema (6) de suministro de gas conectado a dicha primera parte de entrada (21) para suministrar, de forma controlada, un gas a dicha primera parte de entrada, de manera que dicho gas entre en el tubo (2) por dicha primera parte de entrada (21);

un segundo subsistema (7) de suministro de gas conectado a dicha segunda parte de entrada (22) para suministrar, de forma controlada, un gas a dicha segunda parte de entrada (22), de manera que dicho gas entre en el tubo (2) por dicha segunda parte de entrada (22);

al menos un conducto de introducción de muestra (101) conectado a dicha primera parte de entrada (21) para introducir una muestra en el tubo (2), por dicha primera parte de entrada (21);

un conducto de evacuación (9) conectado a dicha segunda parte de entrada (22), para evacuar una parte de la muestra;

comprendiendo el sistema adicionalmente al menos una columna de cromatografía de gases (300);

caracterizado porque

dicha columna de cromatografía de gases (300) está conectada a dicha segunda parte de entrada (22) para recibir un gas proveniente de la parte de retención (3) del tubo (2).

2. Sistema según la reivindicación 1, **caracterizado** porque adicionalmente comprende un subsistema de control de temperatura (200) configurado para regular la temperatura de la parte de retención (3).

3. Sistema según la reivindicación 1 ò 2, **caracterizado** porque un extremo (9a) del conducto de evacuación (9) penetra en el tubo (2) y está situado a una primera distancia de la zona de retención (3), y un extremo (300a) de la columna de cromatografía de gases (300) penetra en el tubo (2) y está situado a una segunda distancia de dicha zona de retención (3), siendo dicha segunda distancia mayor que dicha primera distancia.

4. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende una primera cámara (1a) y una segunda cámara (1b), estando el tubo (2) situado de manera que dicha primera parte de entrada (21) está situada en dicha primera cámara (1a) y de manera que dicha segunda parte de entrada (22) está situada en dicha segunda cámara (1b), y estando el primer subsistema (6) de suministro de gas conectado a dicha primera cámara (1a) para suministrar, de forma controlada, el gas a dicha primera parte de entrada (21) a través de dicha primera cámara (1a), y estando el segundo subsistema (7) de suministro de gas conectado a dicha segunda cámara (1b) para suministrar, de forma controlada, el gas a dicha segunda parte de entrada (22) a través de dicha segunda cámara (1b).

5. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la parte de retención (3) comprende un material de retención.

6. Sistema según la reivindicación 5, **caracterizado** porque dicho material de retención es un material adsorbente.

7. Sistema según la reivindicación 5, **caracterizado** porque dicho material de retención es un material absorbente.

8. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, **caracterizado** porque el material de retención está inmovilizado en dicha parte de retención (3) mediante un material inerte, de manera que una primera parte (4) de dicho material inerte separa el material de retención de la primera parte de entrada (21), y una segunda parte (5) de dicho material inerte separa el material de retención de dicha segunda parte de entrada (22), evitando que el material de retención salga de dicha parte de retención (3).

9. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el conducto de introducción de muestra (101) está conectado a un primer subsistema de válvulas (100), para recibir la muestra a través de dicho subsistema de válvulas (100).

10. Sistema según la reivindicación 9, **caracterizado** porque dicho subsistema de válvulas (100) está configurado para introducir selectivamente un fluido en el conducto de introducción de muestra (101) o en un conducto de desecho (103).

ES 2 276 622 B1

- 5 11. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, **caracterizado** porque el conducto de introducción de muestra está conectado, a través de dicho subsistema de válvulas (100), a un sistema de cromatografía de líquidos (105), para la introducción, en el tubo (2), de una muestra que comprende una fracción de muestra obtenida en dicho sistema de cromatografía de líquidos.
12. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, **caracterizado** porque el conducto de introducción de muestra está conectado, a través de dicho subsistema de válvulas (100), a un sistema impulsor de una muestra, para la introducción, en el tubo (2), de una muestra líquida.
- 10 13. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el conducto de evacuación comprende al menos una válvula (91).
14. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el tubo (2) es un tubo de vidrio o de cuarzo.
- 15 15. Sistema según la reivindicación 4, **caracterizado** porque comprende un cuerpo exterior (1) en el que está alojado el tubo (2), estando dicho cuerpo exterior dividido en dicha primera cámara (1a) y segunda cámara (1b).
- 20 16. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque está configurado de manera que, en el modo de retención, el primer subsistema de suministro de gas (6) suministra el gas hacia un interior del tubo (2) a través de la primera parte de entrada (21), y el segundo subsistema de suministro de gas (7) suministra el gas hacia el interior del tubo (2) a través de dicha segunda parte de entrada (22).
- 25 17. Subsistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque está configurado de manera que, en el modo de evaporación, se sitúa la temperatura de la parte de retención (3) a un nivel más elevado con respecto a la temperatura de dicha parte de retención (3) en el modo de retención, y el primer subsistema de suministro de gas (6) suministra gas hacia el interior del tubo (2) a través de dicha primera parte de entrada (21), mientras que dicho segundo sistema de suministro de gas (7) no suministra gas en dicho modo de evaporación.
- 30 18. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones 16 y 17, **caracterizado** porque el conducto de evacuación (9) está abierto en el modo de retención y cerrado en el modo de evaporación.
- 35 19. Método de cromatografía de gases utilizando un sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende los pasos de:
- a) en una fase de retención, introducir en el tubo, a través del conducto de introducción de muestra (101), una muestra líquida que comprende al menos un analito disuelto en un disolvente, a la vez que se suministra gas al interior del tubo (2) mediante dicho primer subsistema de suministro de gas (6) y dicho segundo subsistema de suministro de gas (7), de manera que al menos una parte sustancial del analito queda retenido en la parte de retención (3), y de manera que al menos una parte sustancial del disolvente se evacúa por el conducto de evacuación (9);
- 40 b) en una fase de evaporación, evaporar el analito retenido en la parte de retención e introducir al menos una parte sustancial del analito en la columna de cromatografía de gases mediante un flujo de gas generado por dicho primer subsistema de suministro de gas (6);
- 45 c) realizar un análisis por cromatografía de gases de dicho al menos un analito.
20. Método según la reivindicación 19, **caracterizado** porque el segundo subsistema de suministro de gas (7) no suministra gas al interior del tubo (2) durante la fase de evaporación.
- 50 21. Método según cualquiera de las reivindicaciones 19 y 20, **caracterizado** porque el conducto de evacuación (9) está cerrado durante la fase de evaporación.
- 55 22. Método según cualquiera de las reivindicaciones 19-21, **caracterizado** porque la muestra que se introduce a través del conducto de introducción de muestra (101) se obtiene de un sistema (105) de cromatografía de líquidos.

60

65

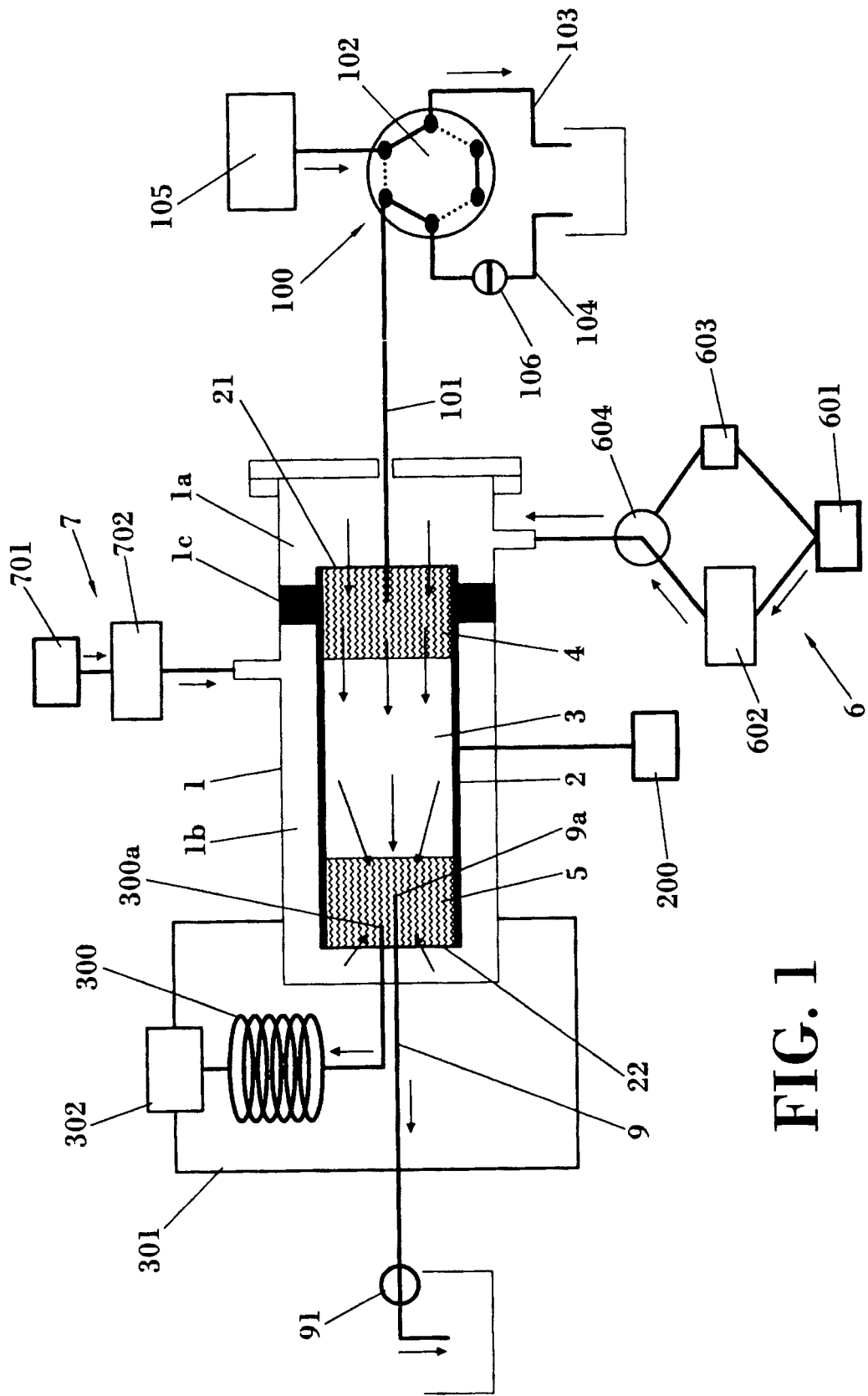


FIG. 1

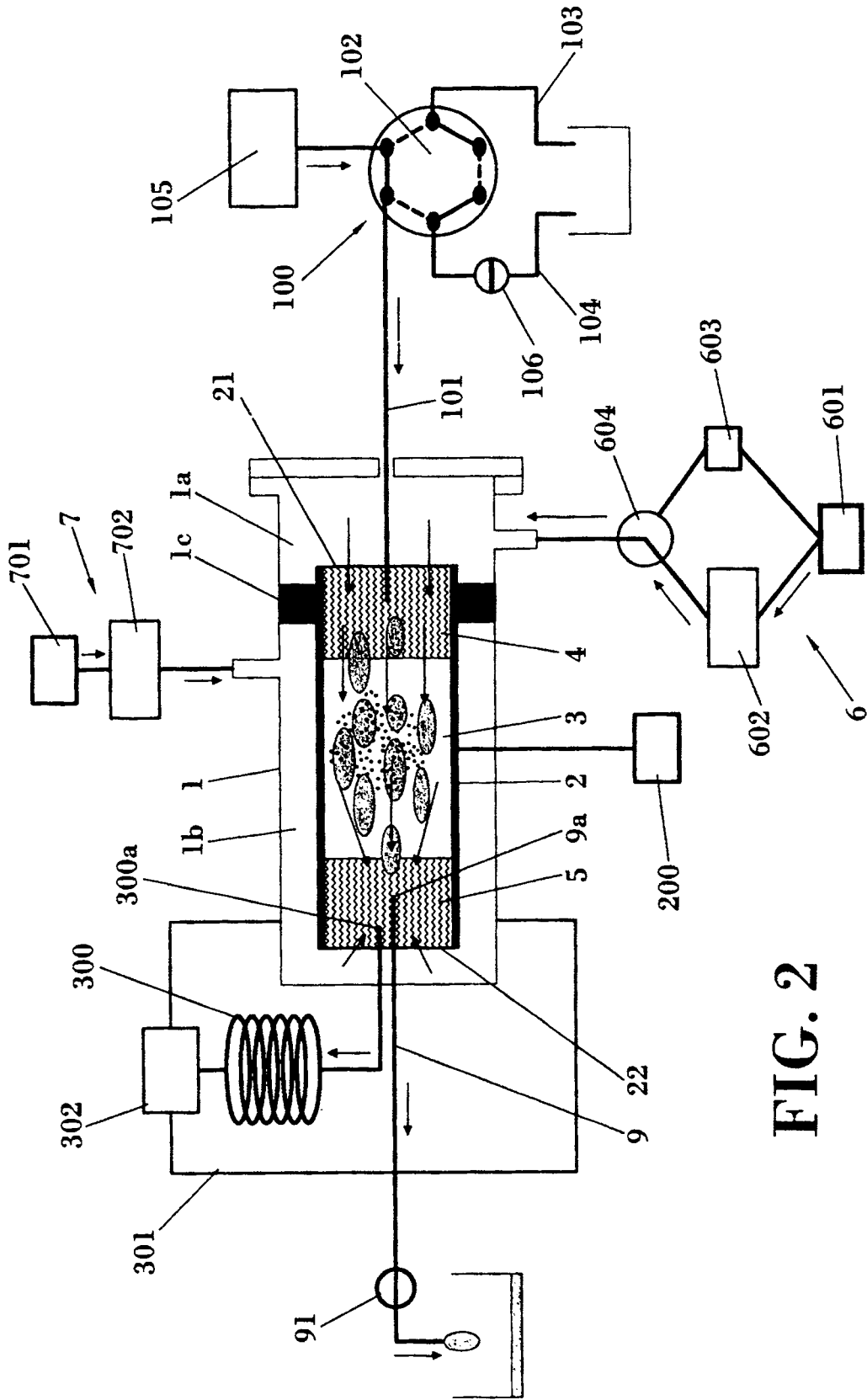


FIG. 2

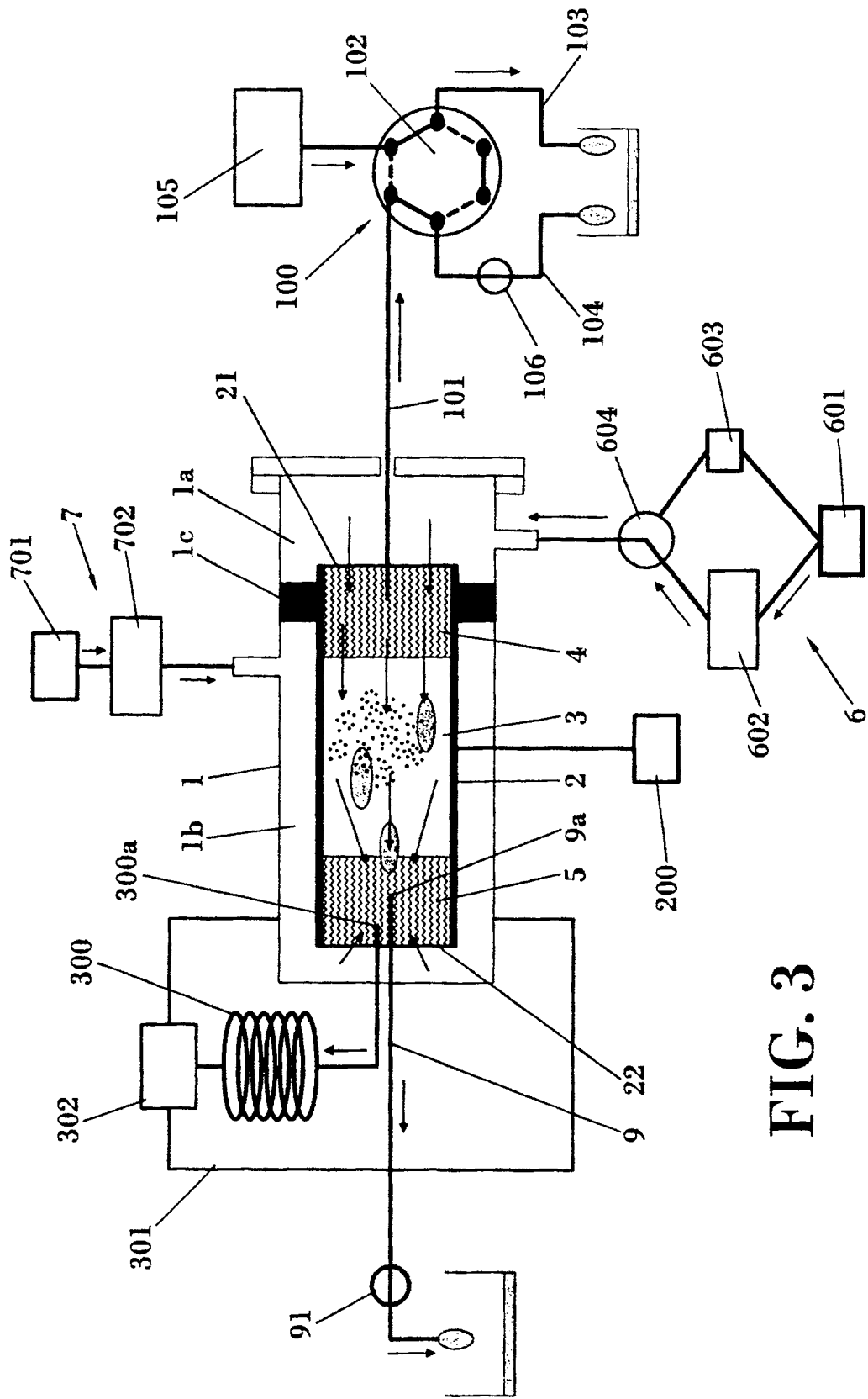


FIG. 3

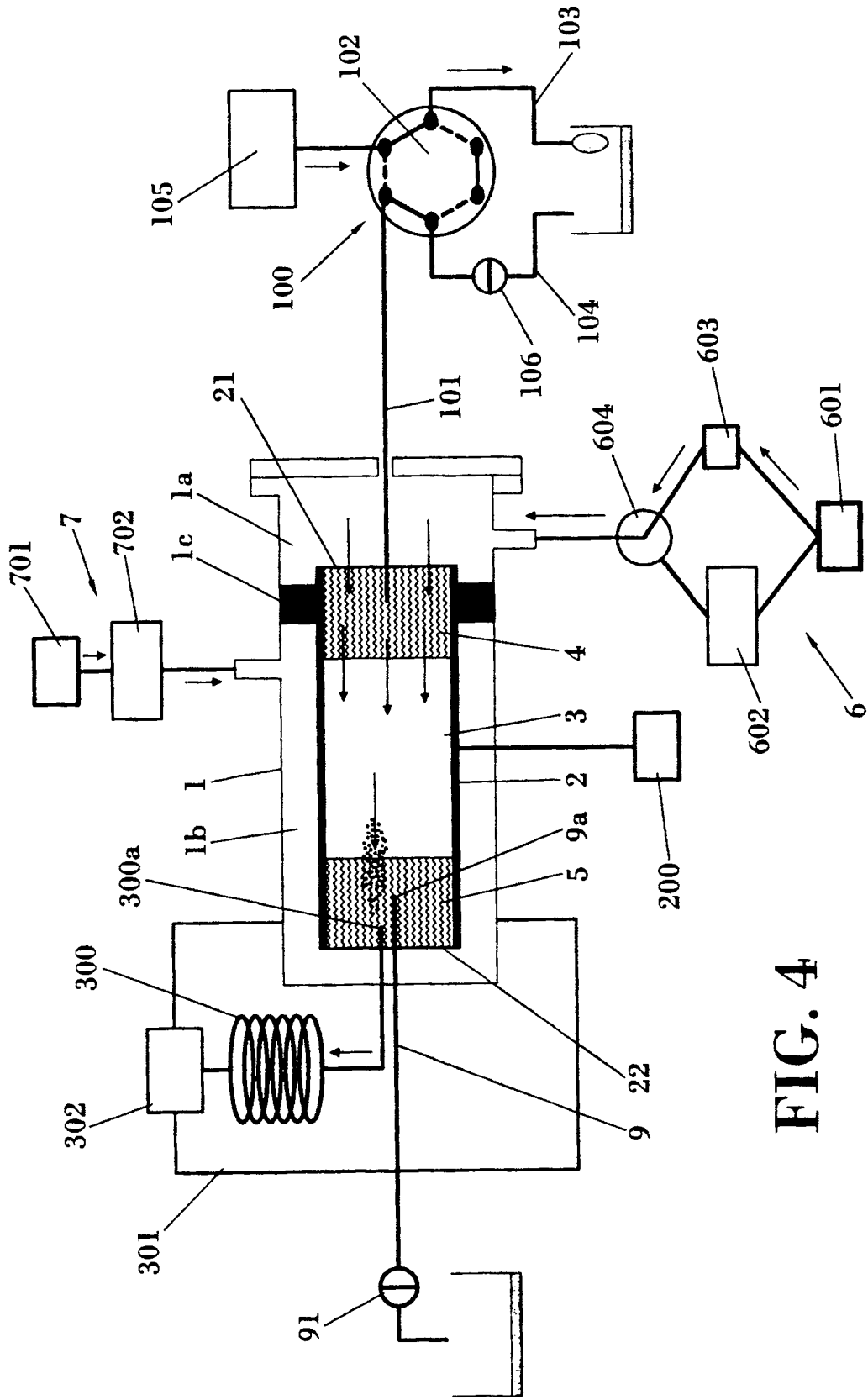


FIG. 4



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 276 622

② Nº de solicitud: 200503046

③ Fecha de presentación de la solicitud: **12.12.2005**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **G01N 30/12** (2006.01)
B01D 15/08 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X Y	US 6652625 B1 (TIPLER et al.) 25.11.2003, columna 5, líneas 1-63; figuras 3,7-11.	1,2,4-6,9, 12-16,18, 19,21 3,7,8,10, 11, 17,20,22
Y A	ES 2152153 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION; UNIV CASTILLA LA MANCHA; UNIV DE) 16.01.2001, columna 4, línea 53 - columna 5, línea 1; columna 7, líneas 3-13; figura 1.	3,7,8,10, 11,17,20, 22 1,2,4-6,9, 12-16,18, 19,21
X Y	US 6311544 B1 (BERTRAND et al.) 06.11.2001, columna 6, líneas 25-34; figuras 5,11.	1,2,5,6,8, 9,12-14 10,16-21
Y A	WO 2005038450 A2 (PERKINELMER LIFE AND ANALYTICA; TIPLER ANDREW; MAZZA) 28.04.2005, página 10, líneas 1-16; figuras.	10,16-21 1,2,5,6,9, 12-14
X A	WO 2005057145 A2 (PERKINELMER LAS INC) 23.06.2005, página 9, línea 4 - páginas 10,11; figuras.	1,2,5,6,9, 12,13, 18-21
A	US 3887345 A (POLLOCK et al.) 03.06.1975, columna 4, líneas 6-28; figuras.	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
21.11.2006

Examinador
Fco. J. Cervera Jiménez

Página
1/1