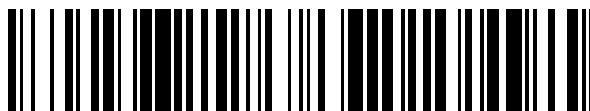


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 639**

51 Int. Cl.:

G01N 30/08 (2006.01)

B01D 11/02 (2006.01)

G01N 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2013 PCT/US2013/057473**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14036378**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2013 E 13765830 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2890468**

54 Título: **Aparato y método para la extracción acelerada de disolventes en paralelo**

30 Prioridad:

30.08.2012 US 201213599837
13.02.2013 US 201313765948

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.07.2020

73 Titular/es:

DIONEX CORPORATION (100.0%)
445 Lakeside Dr.
Sunnyvale, CA 94085, US

72 Inventor/es:

SRINIVASAN, KANNAN y
ULLAH, SM RAHMAT

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 770 639 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato y método para la extracción acelerada de disolventes en paralelo

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

Esta solicitud se refiere, en general, a aparatos para la extracción acelerada de disolventes en paralelo y métodos de uso.

10

Descripción de la técnica relacionada

La extracción acelerada de disolventes es una técnica para extraer muestras sólidas y semisólidas con disolventes líquidos. La extracción acelerada de disolventes utiliza mayor temperatura y presión con disolventes comunes para aumentar la eficiencia del proceso de extracción. La extracción acelerada de disolventes puede usarse para reemplazar métodos de extracción más convencionales Soxhlet, sonicación, ebullición, agitador de muñeca y otros métodos de extracción. Actualmente, la Corporación Dionex ofrece varios sistemas ASE, incluido el Extractor de Disolvente Acelerado ASE[®] 150 y el Extractor de Disolvente Acelerado ASE[®] 350.

15

20

Los métodos de extracción acelerada de disolventes realizados por los extractores ASE[®] son métodos aceptados de extracción de líquido sólido (SLE) útiles para la extracción de muchos tipos de analitos. Como se usa en el presente documento, el término "ASE" se refiere a un método de extracción acelerada de disolvente tal como el realizado por el sistema ASE[®] y el propio sistema. Uno de estos métodos se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5 843 311 ("la patente '311") y en el Método 3545 de la EPA. Un sistema automatizado para realizar un método ASE se describe en la Patente de Estados Unidos Núm. 5 785 856 ("la patente '856").

25

Con la extracción acelerada de disolventes, la muestra generalmente se tritura y/o mezcla con un agente dispersante. Una porción pesada se coloca en una celda de extracción de acero inoxidable, que luego se calienta a una temperatura predeterminada. Inicialmente, se abre una válvula estática convencional y se bombea disolvente a la celda de extracción y, a través de la válvula estática, a un vial de recolección. Una vez que una cantidad deseada de disolvente alcanza el vial de recolección, la válvula estática se cierra y una bomba de alta presión continúa llenando la celda de extracción con disolvente hasta que se alcanza una presión objetivo dentro de la celda de extracción. Las presiones objetivo a menudo son superiores a 10 MPa (1500 psi).

30

35

En general, los sistemas de extracción acelerada de disolventes se configuran para extracciones secuenciales, es decir, una extracción a la vez. Se han buscado sistemas de extracción en paralelo, sin embargo, dichos sistemas se han encontrado con varios problemas en los que las desventajas han superado los beneficios de las extracciones en paralelo.

40

Por ejemplo, puede usarse una sola bomba con divisores de flujo para formar trayectorias de flujo paralelas a través de varias celdas de extracción, sin embargo, dicha división de flujo generalmente produce variaciones de flujo entre las diversas celdas de extracción. El resultado neto es que los extractos recolectados de las celdas de extracción varían en volumen y en concentración, lo que resulta en variaciones en el rendimiento general de dicho procesamiento paralelo. En consecuencia, el beneficio de la extracción en paralelo se niega por tales configuraciones de división de flujo.

45

También puede usarse una sola bomba para llenar celdas individuales y realizar la extracción en un modo de operación estático, sin embargo, dicha operación no es un verdadero procesamiento paralelo. En consecuencia, el rendimiento real es más parecido al procesamiento secuencial y no igual al aumento del rendimiento que puede proporcionar el procesamiento paralelo.

50

Alternativamente, pueden usarse múltiples bombas con un número correspondiente de celdas de extracción para proporcionar un enfoque paralelo verdadero, sin embargo, dicha duplicidad agrega costos directamente proporcionales al número de canales de bomba/celda.

55

Por lo tanto, existe la necesidad de un medio más rentable para realizar extracciones paralelas sin ninguna de las limitaciones y desventajas anteriores.

60

El documento US 5472612 describe un sistema y método de extracción de fluido supercrítico para extraer una muestra de una matriz mediante el uso de fluido supercrítico y componentes de recolección de la matriz en una columna de recolección de extracción en fase sólida. Este sistema incluye una válvula de restricción variable para despresurizar el fluido con la muestra arrastrada y un adaptador integral que se conecta directamente en un primer extremo con la válvula y que se conecta directamente de manera hermética a la columna de recolección y que tiene un segundo extremo para el paso del fluido despresurizado y la muestra con componentes de matriz en la columna de recolección.

65

El documento WO 96/25213 se refiere a un aparato para recoger analito. El aparato comprende un mecanismo de bombeo para bombear disolvente a presión supercrítica. El aparato también comprende un mecanismo de extracción que recibe una primera muestra y al menos una segunda muestra separada y distinta de la primera muestra y extrae analito de ellas

esencialmente y simultáneamente. El mecanismo de extracción se conecta al mecanismo de bomba para recibir disolvente a presión supercrítica para extraer el analito de las muestras. El aparato comprende adicionalmente un mecanismo de recolección para recoger el analito del disolvente después de que el analito se haya extraído de las muestras. El mecanismo de recolección recibe el disolvente supercrítico que tiene el analito extraído de las muestras del mecanismo de extracción.

En el documento US 5147538, un aparato de extracción de fluido supercrítico portátil de campo usa un medio de suministro de disolvente SFE, un medio de enfriamiento de disolvente SFE y una bomba de cromatografía de líquido de alta presión recíproca que tiene un cabezal de bomba enfriado. Una muestra de matriz sólida está contenida dentro de una celda de extracción. El disolvente SFE se precalienta en el horno de la celda de extracción antes de introducirlo en la celda de extracción. Después del contacto con la matriz sólida, el efluente de extracción pasa a través de un tubo de restricción calentado antes de pasar a un conjunto de matraz de recolección que tiene un tubo de disolvente de recolección y un condensador de disolvente de recolección para condensar los vapores de disolvente de recolección arrastrados por el disolvente SFE. Los analitos se recogen en el disolvente de recolección. Los medios de enfriamiento de disolvente SFE, el cabezal de la bomba y el condensador de disolvente de recolección se enfrían mediante la combinación de un dispositivo termoeléctrico de una etapa, un intercambiador de calor refrigerado por líquido y un dissipador de calor convectivo.

Breve resumen

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo de acuerdo con la reivindicación 1.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para la extracción acelerada de disolventes en paralelo de acuerdo con la reivindicación 10.

La presente invención está dirigida a un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo que incluye una pluralidad de celdas de extracción, una zona de temperatura controlada para mantener la pluralidad de celdas de extracción a la temperatura deseada, una pluralidad de recipientes de recolección, cada uno acoplado de manera fluida a una celda de extracción respectiva a través de un limitador de flujo configurado para mantener una presión, una bomba de disolvente para suministrar el disolvente de extracción a la pluralidad de celdas de extracción, y una válvula de conmutación para dirigir secuencialmente el flujo del disolvente de extracción desde la bomba de disolvente a la pluralidad de celdas de extracción respectivas.

La zona de temperatura controlada puede ser un baño de agua. La zona de temperatura controlada puede ser un conjunto de horno. La zona de temperatura controlada puede incluir una zona de control dedicada para cada celda de extracción. La zona de temperatura controlada puede mantener la pluralidad de celdas de extracción a 100 °C.

El limitador de flujo puede ser un tubo limitador que proporciona una comunicación fluida constante entre las celdas de extracción respectivas y los recipientes de recolección.

La bomba de disolvente puede funcionar a 10 MPa (1500 psi) o más.

La válvula de conmutación puede ser una válvula de múltiples puertos o una válvula de múltiples posiciones. La válvula de conmutación puede ser una válvula de seis puertos o una válvula de diez puertos. La válvula de conmutación puede ser una válvula de seis posiciones o una válvula de diez posiciones. La válvula de conmutación puede controlarse automáticamente para cambiar secuencialmente entre la pluralidad de celdas de extracción.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a un método para la extracción acelerada de disolventes en paralelo que incluye proporcionar una pluralidad de celdas de extracción, proporcionar una pluralidad de muestras, colocar cada muestra en una de las celdas de extracción respectivas, mantener una temperatura de funcionamiento de la pluralidad de celdas de extracción a la temperatura deseada, suministrar el disolvente de extracción a la pluralidad de celdas de extracción, y dirigir secuencialmente el disolvente de extracción desde la bomba de disolvente a una selectiva de la pluralidad de celdas de extracción, en donde el disolvente pasa a través de la celda de extracción selectiva.

La zona de temperatura controlada puede mantener las celdas de extracción a 100 °C.

Un limitador de flujo puede proporcionar una comunicación fluida constante entre las celdas de extracción respectivas a una pluralidad correspondiente de recipientes de recolección.

La etapa de suministrar el disolvente de extracción puede lograrse con una bomba de disolvente. La bomba de disolvente puede funcionar a 10 MPa (1500 psi) o más.

La etapa de dirigir secuencialmente el disolvente de extracción puede realizarse a intervalos secuenciales predeterminados. La etapa de dirigir secuencialmente el disolvente de extracción puede lograrse con una válvula de conmutación. La válvula de conmutación puede ser una válvula de múltiples puertos o una válvula de múltiples posiciones.

La válvula de conmutación puede controlarse automáticamente para cambiar secuencialmente entre la pluralidad de celdas de extracción.

5 Los métodos y aparatos de la presente invención tienen otras características y ventajas que serán evidentes a partir de o se exponen con más detalle en los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento, y en la siguiente Descripción Detallada, que en conjunto sirven para explicar ciertos principios de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

10 La Figura 1 es una vista esquemática de un sistema de extracción acelerada de disolventes en paralelo ilustrativo que tiene dos canales de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención.
La Figura 2 es una vista esquemática de un sistema de extracción acelerada de disolventes en paralelo ilustrativo que tiene cuatro canales de acuerdo con diversos aspectos de la presente invención.

15 Descripción detallada

Ahora se hará referencia en detalle a varias modalidades de la(s) presente(s) invención(es), cuyos ejemplos se ilustran en los dibujos adjuntos y se describen a continuación. Aunque la(s) invención(es) se describirán junto con modalidades ilustrativas, se entenderá que la presente descripción no pretende limitar la(s) invención(es) a esas modalidades
20 ilustrativas.

En general, la presente invención proporciona la extracción acelerada de disolventes en un formato paralelo con una configuración de bomba única. De acuerdo con la presente invención, un sistema de extracción acelerada de disolventes en paralelo usa la conmutación de válvula para enrutar la salida de disolvente de una bomba a una pluralidad de celdas
25 de extracción, por ejemplo, 2, 4, 6 o más en número, en una manera de conmutación manteniendo así el caudal y proporcionando resultados de extracción reproducibles. Debido al uso de una sola bomba, los extractos disolventes alcanzan un volumen reproducible haciendo que las concentraciones de analito extraídas sean consistentes en el formato paralelo. En diversas modalidades, debido al uso de una sola bomba de desplazamiento positivo, un sistema de extracción acelerada de disolventes en paralelo de acuerdo con la presente invención permite un formato más reproducible para
30 realizar la extracción en paralelo a un costo menor.

Volviendo ahora a los dibujos, en donde los componentes similares se designan con números de referencia similares en las diversas figuras, se dirige la atención a la Figura 1, que ilustra un sistema de extracción acelerada de disolventes en paralelo, generalmente designado 30. El sistema ilustrado usa una sola bomba de disolvente 32 y una válvula de
35 conmutación 33 para desviar selectivamente la salida de la bomba a una pluralidad de canales de extracción 35 para realizar una extracción en paralelo. Como se ilustra en la Figura 1, el canal de extracción 35 incluye una celda de disolvente 37 y una celda de muestra 39. Debe notarse que el término celda y columna puede usarse indistintamente para describir los sistemas de extracción con disolvente descritos en el presente documento. El término columna puede usarse para describir una celda que tiene una forma aproximadamente cilíndrica.

40 La bomba funciona continuamente a un caudal establecido y puede bombear volúmenes medidos conocidos del disolvente en los canales de extracción. Al controlar con precisión el caudal, el volumen del extracto se controla con precisión. Perseguir la extracción acelerada de disolventes de manera controlada proporciona una plataforma más reproducible para llevar a cabo la extracción paralela usando extracción acelerada de disolventes. Se apreciará que métodos de bombeo tan singulares también pueden usarse en un sistema con un modo de operación asistido por gas.
45

En algunos aspectos, los sistemas y métodos de la presente invención son similares a los descritos por las patentes '311 y '856 mencionadas anteriormente, así como aquellos descritos en las patentes de los Estados Unidos Números 5 647 976 y 5 660 727.
50

Como se muestra en la Figura 1, el sistema de extracción generalmente incluye una bomba de disolvente 32 que se conecta de forma fluida mediante la válvula de conmutación 33 a una pluralidad de columnas de disolvente 37 y las correspondientes columnas de muestra 39 que forman una pluralidad de canales que se alojan en una zona de temperatura controlada 40. Cabe señalar que una o más zonas de temperatura controlada pueden constituir la zona 40.
55 Las columnas de cada canal se conectan de manera fluida a los respectivos recipientes de recolección 42 a través de un número correspondiente de limitadores de flujo 44. Los limitadores de flujo generalmente agregan una contrapresión a la celda durante la extracción. Por ejemplo, un limitador de flujo puede formarse por un tubo que se calienta como se desea. Otros limitadores de flujo pueden incluir una válvula que se cierra y se abre a una presión y/o tiempo establecidos.

60 La bomba de disolvente puede ser una bomba de HPLC P680 Dionex fabricada por Thermo Fisher Scientific (Sunnyvale, CA), sin embargo, se apreciará que pueden utilizarse otras bombas adecuadas de acuerdo con la presente invención. Preferiblemente, el caudal es de 0,001 a 100 mL/min; más preferiblemente de 0,001 a 40 mL/min y lo más preferiblemente de 0,5 a 10 mL/min. Preferiblemente, el rango de presión es de aproximadamente 34,47 MPa (5000 psi) o menos, más preferiblemente de 0,034 MPa a 6,89 MPa (5 psi a 1000 psi) y lo más preferiblemente de 0,067 MPa a 0,67 MPa (10 psi a 100 psi).
65

La zona de temperatura controlada puede ser un baño de agua del tipo proporcionado por Thermo Fisher Scientific de Waltham, MA, sin embargo, se apreciará que pueden utilizarse otros dispositivos de temperatura controlada adecuados de acuerdo con la presente invención. Preferiblemente, la temperatura está por encima de la temperatura ambiente y es tan alta como 200 °C. Debe tenerse en cuenta que pueden proporcionarse calentadores individuales y/u operarse con cada disolvente y/o celda de muestra. En esta configuración, las celdas individuales podrían funcionar a diferentes temperaturas de extracción. Por lo tanto, es factible obtener el beneficio de la extracción paralela incluso cuando las condiciones de extracción son diferentes.

El disolvente y las columnas o celdas de muestra pueden ser del tipo proporcionado por Isolation Technologies, IDEX Health and Science de Middleboro, MA, sin embargo, se apreciará que pueden utilizarse otras columnas o celdas adecuadas de acuerdo con la presente invención.

Las columnas o celdas adecuadas están hechas preferiblemente de acero inoxidable, titanio, circonio y similares. Las columnas conducirían calor desde una fuente de calor externa. También es concebible usar una fuente de precalentamiento para calentar el disolvente, tal como el uso de una columna o celda de disolvente o un recinto que calienta los disolventes, tales como tubos de acero inoxidable o similares. Típicamente, el volumen de la columna de disolvente se determina a partir del tamaño de la celda de muestra. Para aplicaciones analíticas, el volumen oscila de aproximadamente 1 a 100 mL. Los tamaños de celda que se usan para la extracción pueden ser proporcionales al tamaño de muestra se usa. Por ejemplo, pueden usarse 30 g de una muestra de suelo con una celda de 100 mL. El volumen de la columna de disolvente también es proporcional al tamaño de celda en uso. La columna de disolvente puede eliminarse en algunas aplicaciones, en cuyo caso, el disolvente puede calentarse a través de las paredes celulares de la muestra.

Un cilindro de gas 46 puede conectarse operativamente a una válvula de purga 47 para regular el flujo de gas. El cilindro de gas puede ser un cilindro de gas nitrógeno (N₂), por ejemplo, un cilindro Airgas-NCN de Airgas de Sacramento, CA, sin embargo, se apreciará que pueden utilizarse otros gases o cilindros de gas adecuados de acuerdo con la presente invención. En diversas modalidades, la válvula de purga es una válvula de seis puertos, por ejemplo, una válvula de seis puertos Rheodyne modelo 7010 de Upchurch Scientific/IDEX Corp de Oak Harbor. Se apreciará que pueden utilizarse otros medios adecuados para regular el flujo de gas. El gas nitrógeno puede usarse para purgar las líneas de fluido, en las cuales el flujo de N₂ está fuera de línea durante la extracción y en línea durante la purga de N₂. Una válvula de retención 49 puede conectarse entre la válvula de purga y el cilindro de N₂ para impedir el flujo hacia atrás. Por ejemplo, puede utilizarse un cartucho en línea de válvula de retención CV-3001 y un soporte de cartucho U-469 proporcionado por Upchurch Scientific/IDEX Corp. de Oak Harbor, WA, u otros medios de válvula de retención adecuados. Esta válvula de seis puertos está en línea solo durante la purga de nitrógeno.

La línea de flujo de N₂ puede conectarse después de la válvula de purga a un conector en T de tres vías 51 que establece la comunicación del fluido con una línea de disolvente 53 que proporciona el disolvente desde la bomba de disolvente 32 a la válvula de conmutación 33 para dirigir selectivamente el flujo de disolvente a uno de los canales de extracción 35. En tal modalidad, el gas N₂ desde el cilindro 46 puede mezclarse con el disolvente líquido en el conector de tres vías 51 para formar una mezcla de disolventes de gas/líquido que se introduce en el canal de extracción. El gas puede combinarse con el disolvente líquido a una presión de aproximadamente 60 psi. En diversas modalidades, la válvula de conmutación es una válvula de múltiples puertos o una válvula de múltiples posiciones dependiendo de los canales de extracción usados. Por ejemplo, una válvula de seis puertos puede controlarse automáticamente y activarse cada minuto para cambiar el flujo de disolvente de un canal a otro. Alternativamente, una válvula de seis posiciones puede controlarse manualmente para cambiar el flujo de disolvente de un canal a otro. Alternativamente, puede utilizarse una válvula de 10 puertos o 10 posiciones para aumentar el número de canales de extracción si así se desea. Se apreciará que pueden utilizarse varias válvulas de conmutación u otros medios adecuados de acuerdo con la presente invención. Se apreciará que la válvula de conmutación pueda integrarse con la bomba para que el disolvente pueda cambiarse de una manera más fluida. En esta configuración, cada línea de extracción estaría en contacto fluido con una línea de purga de gas.

En diversas modalidades, las salidas de la válvula de conmutación 33 se conectan a las respectivas columnas o celdas de disolvente 37. Por ejemplo, las salidas de la válvula de conmutación se acoplan de manera fluida con una columna de disolvente de acero inoxidable respectiva del tipo proporcionado por Isolation Technologies/IDEX Health and Science de Middleboro, MA. En la modalidad ilustrada, la columna o celda de disolvente es de 4,6 mm x 250 mm con un volumen de 4,15 mL, sin embargo, se apreciará que puede utilizarse una variedad de columnas o celdas o recintos dependiendo del tamaño de la muestra (por ejemplo, 1 mL, 5 mL, 10 mL, 22 mL, 34 mL, 66 mL, 100 mL, etc.). Pueden usarse otros medios para calentar el disolvente siempre que el disolvente esté caliente durante la etapa de extracción. Por ejemplo, el disolvente puede precalentarse antes de ingresar a la bomba.

Cada columna o celda de disolvente 37 dentro de cada canal de extracción 35 se conecta de manera fluida a una columna o celda de muestra respectiva 39. Por ejemplo, cada columna de disolvente puede acoplarse de manera fluida con una columna de acero inoxidable del tipo también proporcionado por Isolation Technologies/IDEX Health and Science de Middleboro, MA. En la modalidad ilustrada, las columnas de muestra son 7,8 mm x 75 mm que tienen un volumen de 3,58 mL, sin embargo, se apreciará nuevamente que puede utilizarse una variedad de columnas como es el caso con las columnas de disolvente anteriores. Pueden usarse tubos de acero inoxidable (por ejemplo, 0,76 mm (0,03 pulgadas) de diámetro interno) para conectar las columnas. Se apreciará que pueden utilizarse otras líneas de fluido adecuadas de acuerdo con la presente invención.

5 La columna o celda de disolvente 37 y la columna o celda de muestra están alojadas en la zona de temperatura controlada 40. En diversas modalidades, puede utilizarse un baño de agua termoestable para mantener la zona de temperatura controlada a una temperatura deseada. Por ejemplo, las columnas pueden sumergirse en un baño de agua a 100 °C. Se apreciará que pueden utilizarse otros medios adecuados para mantener la temperatura de las columnas, que incluyen, entre otros, un conjunto de horno localizado del tipo que se encuentra en el Extractores de Disolventes Acelerados ASE® 150 y 350 mencionados anteriormente.

10 Un recipiente de recolección de extracto 42 se acopla de forma fluida con la columna de muestra 39 de cada canal de extracción 35 aguas abajo de la zona 40 de temperatura controlada. En la modalidad ilustrada, los recipientes de recolección son botellas de recolección de 250 mL del tipo proporcionado por Dionex de Sunnyvale, CA. Sin embargo, se apreciará que pueden utilizarse otros recipientes de recolección adecuados, incluidos, entre otros, viales de recolección de 60 mL del tipo vendido por Thermo Fisher Scientific (Sunnyvale, CA).

15 Cada canal de extracción se conecta con un limitador de flujo 44 que acopla de manera fluida los recipientes de recolección respectivos a la columna de muestra correspondiente. En diversas modalidades, los limitadores de flujo pueden ser tubos limitadores que acoplan de manera fluida una salida de cada columna de muestra a una botella de recolección correspondiente para generar una contrapresión suficiente para aumentar el tiempo de residencia del disolvente en la columna de muestra. Por ejemplo, pueden utilizarse tubos de acero inoxidable que tengan una longitud de 0,25 mm (0,01 pulgada) x 99,8 mm (3,93 pulgadas) y un tubo PEEK rojo que tenga una longitud de 0,127 mm (0,005 pulgadas) x 152 mm - 305 mm (6-12 pulgadas) de longitud para generar contrapresiones de aproximadamente 0,48 MPa-0,61 MPa (70-88 psi) a 2-4 mL/min de flujo de disolvente. Un propósito de la contrapresión es mantener el disolvente hirviendo a una temperatura establecida. La contrapresión puede ajustarse mediante un tubo limitador o mediante una válvula adecuada. La válvula puede abrirse o cerrarse a una presión establecida. Los valores típicos de la contrapresión oscilan de 0,069 MPa – 13,79 MPa (10 psi a 2000 psi). Los limitadores de flujo pueden controlarse por temperatura para lograr una temperatura establecida para el disolvente extraído.

30 Se apreciará que el recipiente de recolección puede eliminarse si el disolvente extraído se enruta a un sistema de análisis. Por ejemplo, cada canal de extracción puede conectarse a los sistemas de inyección de un Cromatógrafo de Gases o un sistema de Cromatógrafo de Líquidos para análisis en línea.

Se apreciará que pueden utilizarse otros limitadores de flujo adecuados para generar los parámetros de contrapresión, flujo y temperatura deseados de acuerdo con la presente invención.

35 En diversas modalidades, la extracción paralela puede realizarse con una pluralidad de celdas de extracción (véase, por ejemplo, la Figura 2) al usar asistencia con gas de una manera similar a la descrita en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 13/599 837, presentada el 30 de agosto de 2012 y titulada METHOD AND DEVICE TO EXTRACT AN ANALYTE FROM A SAMPLE WITH GAS ASSISTANCE. Los métodos y aparatos de extracción de líquido sólido descritos en el presente documento (véase, por ejemplo, la Figura 2) pueden incluir un medio para mover una mezcla de un disolvente líquido y un gas al recipiente de muestra sin dividir el disolvente y la mezcla de gases. De acuerdo con la presente invención, un sistema de extracción acelerada de disolventes en paralelo puede usar conmutación de válvula para enrutar tanto la salida de disolvente de una bomba como un gas en una pluralidad de celdas de extracción, por ejemplo, 2, 4, 6 o más en número, en una manera de conmutación manteniendo así el caudal de la mezcla de disolvente y gas y proporcionando resultados de extracción reproducibles.

45 Lo siguiente describirá un sistema de extracción de bajo costo que puede procesar un número relativamente grande de muestras en un corto período de tiempo mediante el uso de procesamiento en paralelo. Los sistemas de extracción con disolvente descritos en el presente documento incluyen una válvula de conmutación que cambia periódicamente el flujo de disolvente desde una sola bomba a los canales de extracción. Sorprendentemente, el solicitante descubrió que llenar cada canal con disolvente de forma secuencial en el tiempo era beneficioso para ayudar a un equilibrio más rápido del disolvente y mayores recuperaciones de extracción. Además, dado que se usó una sola bomba con un flujo fijo con un intervalo de tiempo de cambio de disolvente uniforme, el volumen de disolvente de recolección fue aproximadamente el mismo para cada uno de los canales de extracción. En contraste con un flujo continuo de disolvente a través de un canal de extracción, un suministro intermitente de alícuotas de disolvente más pequeñas permitió un tiempo de equilibrio más rápido a la temperatura de extracción predeterminada y extrajo los compuestos de manera más eficiente. Además, al introducir alícuotas frescas del disolvente mediante la operación continua de cambio de válvula, se favorece la división de los analitos de la muestra en el disolvente nuevo. Dado que la válvula de conmutación cambia constantemente el flujo del disolvente de un canal a otro, por definición, existe un tiempo de extracción estático que es el tiempo en que el disolvente está inactivo y no fluye a través de la celda. La válvula cambia en sí misma con una válvula de 6 puertos y una válvula de 6 posiciones es rápida con tiempos de conmutación típicamente entre 100 a 250 milisegundos. Tenga en cuenta que el tiempo para cambiar la válvula en sí no afectó las extracciones, ya que esto era una pequeña porción del tiempo de extracción estática y el tiempo total de extracción.

65 El tiempo de extracción estático en el caso más simple es el producto del tiempo de bombeo T y el número de canales de extracción "n" menos 1 (es decir, tiempo de extracción estático = (n-1) x T). Por ejemplo, puede realizarse una extracción de 3 canales donde el disolvente se cambia a un canal diferente cada 2 minutos. Como tal, "n" está 3 basado en el número

de canales de extracción y el tiempo de bombeo T es de 2 minutos para un canal. En este ejemplo, un ciclo del proceso de extracción sería de 6 minutos (es decir, 3 canales x 2 minutos). Por lo tanto, el tiempo de extracción estática para un ciclo es de 4 minutos en función de los valores $n = 3$ y $T = 2$ minutos. En una modalidad, el tiempo de extracción estática puede oscilar de aproximadamente 0,1 minutos a aproximadamente 1 hora, y preferiblemente oscilar de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos.

Ahora se describirán métodos ilustrativos de cómo puede usarse el sistema de extracción acelerada de disolventes en paralelo de acuerdo con la presente invención.

Pueden usarse varios reactivos de grado analítico. Por ejemplo, hexano de grado ACS (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), diclorometano de grado ACS (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), metanol de grado HPLC (Honeywell Burdick y Jackson, Muskegon, MI) y otros reactivos adecuados pueden usarse como disolventes de extracción.

En varias pruebas, se analizó una muestra de alimentos (fórmula infantil Similac® Advance de los Laboratorios Abbot de Columbus, Ohio). Para preparar la muestra, se molieron 0,7-1,0 g de tierra de diatomeas (DE) de preparación ASE® (Thermo Scientific, Sunnyvale, CA) y se añadieron a un mortero. Luego, la muestra de alimento (usualmente 0,7-1,0 g) se pesó al 0,0001 g más cercano en un platillo de pesaje. La relación de DE a la muestra fue aproximadamente 1:1 o mayor. La muestra se añadió al mortero y se molió a fondo con un mortero. Se fijaron una frita inferior y una tapa de extremo para una columna de muestra o celda 39, y la muestra y el dispersante se cargaron en la columna de muestra mientras se tocaba la columna de muestra para asegurar una carga compacta de la celda. Se añadió una pequeña cantidad de DE al mortero y se molió con mortero para enjuagar la muestra residual. Esta mezcla se cargó en la misma columna de muestra. La frita superior y la tapa de extremo se fijaron para la columna de muestra.

La zona de temperatura controlada, en este caso, un baño de agua se equilibró térmicamente a una temperatura de extracción establecida de 100 °C. La bomba de disolvente 32 se cebó usando el disolvente de extracción. Cada columna de muestra 39 se unió a un canal de extracción 35. La bomba de disolvente se encendió a un caudal de extracción deseado. El disolvente se dirigió a los canales de extracción en cada minuto secuencialmente a un caudal deseado. La válvula de seis puertos se controló automáticamente por Chromeleon® (Thermo Scientific, Sunnyvale, CA) para seleccionar entre el canal de extracción-1 (muestra-1) y el canal de extracción-2 (muestra-2) para suministrar flujo de disolvente por cada minuto mientras se usan dos canales para extracción. La válvula de seis posiciones 33 se controló manualmente para seleccionar entre el canal 1, el canal 2, el canal 3 o el canal 4 para suministrar flujo de disolvente por cada minuto mientras se usan cuatro canales para la extracción (véase, por ejemplo, la Figura 2). La bomba de disolvente 32 se apagó después del tiempo de extracción deseado. Se usó flujo de nitrógeno (0,69 MPa (100 psi), 4 min para cada canal) para empujar el disolvente hacia la botella de recolección. Se añadió flujo de nitrógeno a los canales de extracción en cada minuto secuencialmente por un mecanismo similar a la adición del disolvente durante la purga de nitrógeno. Los extractos se recogieron en respectivas botellas de recolección de 250 mL. El disolvente se evaporó y el lípido restante se midió gravimétricamente.

Ejemplo 1

En este experimento se usó una configuración en paralela preferida de dos canales de la presente invención. Se preparó una muestra de Similac® y se cargó en las celdas de extracción. El baño de agua se ajustó a 100 °C, que era la temperatura de extracción. Para la extracción, se usó una mezcla de disolventes que comprende Hexano: Diclorometano (DCM): Metanol en una relación 5:2:1. El disolvente se dirigió a los canales de extracción con un caudal de bomba de 3 mL/min. El disolvente se añadió a los canales secuencialmente en intervalos de un minuto, lo que provocó que el caudal efectivo del canal individual fuera de 1,5 mL/min. El tiempo total de extracción fue de 10 minutos. Se usó una purga de nitrógeno después de que se completó la extracción, que fue durante 4 minutos para las dos celdas. El disolvente recolectado se evaporó hasta la sequedad y el recipiente se pesó. El % de recuperación se determinó gravimétricamente. Se logró una excelente recuperación en el modo paralelo, como se evidencia por la recuperación de lípidos (%) del 100% en las dos celdas (véase la Tabla 1 a continuación).

Caudal de disolvente, mL/min	Tiempo de extracción, min	Modo	Muestras paralelas	Recuperación de lípidos, %	Disolvente recolectado, mL
3,0	10	Control automático de una válvula de conmutación de 6 puertos.	Muestra-1	101,1	13
	10		Muestra-2	101,4	13

Ejemplo 2

En este Ejemplo, se analizó una muestra sólida diferente para la recuperación de lípidos usando la configuración paralela del Ejemplo 1. La muestra fue una mezcla de pastel de Pillsbury Company, Minneapolis, Minnesota. La muestra se preparó y se cargó en las celdas de extracción. Las condiciones fueron idénticas a las del Ejemplo 1.

Se logró una excelente recuperación en el modo paralelo, como se evidencia por la buena recuperación de lípidos (%) en las dos celdas (véase la Tabla 2 a continuación).

Tabla 2					
Caudal de disolvente, mL/min	Tiempo de extracción, min	Modo	Muestras paralelas	Recuperación de lípidos, %	Disolvente recolectado después de la extracción, mL
3,0	10	Control automático de una válvula de conmutación de 6 puertos.	Muestra-1	99,11	13
	10		Muestra-2	98,47	13

Ejemplo 3

En este Ejemplo, se analizó una muestra sólida diferente para la recuperación de lípidos usando la configuración paralela del Ejemplo 1. La muestra fue una muestra de queso parmesano de Kraft Foods, Northfield, Illinois. La muestra se preparó y se cargó en las celdas de extracción. Las condiciones fueron idénticas a las del Ejemplo 1, excepto que se usó una composición disolvente de Hexano: Isopropanol en una relación de 3:2 para la extracción. Se logró una excelente recuperación en el modo paralelo como se evidencia por la buena recuperación de lípidos (%) en las dos celdas (ver Tabla 3 a continuación)

Tabla 3					
Caudal de disolvente, mL/min	Tiempo de extracción, min	Modo	Muestras paralelas	Recuperación de lípidos, %	Disolvente recolectado después de la extracción, mL
3,0	10	Control automático de la válvula de conmutación de 6 puertos.	Muestra-1	98,65	14
	10		Muestra-2	97,92	14

Ejemplo 4

En este Ejemplo, se usó una configuración paralela de cuatro canales de la presente invención. Se preparó una muestra de Similac® y se cargó en las celdas de extracción. El baño de agua se ajustó a 100 °C, que era la temperatura de extracción. Para la extracción, se usó una mezcla de disolventes que comprende Hexano: Diclorometano (DCM): Metanol en una relación 5:2:1. El disolvente se dirigió a los canales de extracción con un caudal de la bomba de 4 mL/min. El disolvente se añadió a los canales secuencialmente en intervalos de un minuto, siendo el caudal efectivo del canal individual de 1,0 mL/min. El tiempo total de extracción fue de 20 minutos. Se usó una purga de nitrógeno después de que se completó la extracción, la cual fue durante 4 minutos para las cuatro celdas. El disolvente recolectado se evaporó hasta la sequedad y el recipiente se pesó. El % de recuperación se determinó gravimétricamente. Se logró una excelente recuperación en el modo paralelo, como se evidencia por la buena recuperación de lípidos (%) en las cuatro celdas (véase la Tabla 4 a continuación).

Tabla 4					
Caudal de disolvente, mL/min	Tiempo de extracción, min	Modo	Muestras paralelas	Recuperación de lípidos, %	Disolvente recolectado, mL
4,0	20	Control manual de la válvula de conmutación.	Muestra-1	101,2	18
	20		Muestra-2	101,3	17
	20		Muestra-3	100,9	18
	20		Muestra-4	101,4	17

Ejemplo 5

En este Ejemplo, se persiguió una extracción paralela de una muestra Similac® usando 4 canales y asistencia gas. Cabe señalar que el disolvente líquido y el gas se combinaron para formar una mezcla que se dirigió al canal de extracción para extraer la muestra con ayuda de gas. Se preparó una muestra de Similac® y se cargó en las celdas de extracción. El baño de agua se ajustó a 100 °C, que era la temperatura de extracción. Para la extracción, se usó una mezcla de disolventes que comprende Hexano: Diclorometano (DCM): Metanol en una relación 5:2:1. La mezcla de disolvente y el gas se combinaron en la válvula 51 de 3 vías y se dirigieron a los canales de extracción con un caudal de bomba de líquido de 2,4 mL/min y un gas a presión de nitrógeno de aproximadamente 60 psi. El disolvente se añadió a los canales secuencialmente en intervalos de un minuto, con un caudal efectivo del canal individual de 0,6 mL/min. Se usó un caudal más bajo con asistencia de gas ya que la adición del gas permite una reducción general en el uso de disolvente. El tiempo total de extracción fue de 20 minutos. Se usó una purga de nitrógeno después de que se completó la extracción, la cual fue de 8 minutos para las cuatro celdas. El disolvente recolectado se evaporó hasta la sequedad y el recipiente se pesó. El % de recuperación se determinó gravimétricamente. Se logró una excelente recuperación en el modo de asistencia de

gas paralelo como se evidencia por la buena recuperación de lípidos (%) en las cuatro celdas (ver Tabla 5 a continuación). Cuando se comparó el uso de disolvente con los ejemplos anteriores, el uso de disolvente en este ejemplo fue menor. Tenga en cuenta que el uso de disolvente fue de aproximadamente 15 a 20 mL por canal en los Ejemplos 1 a 4, y que el uso de disolvente fue de aproximadamente 12 mL por canal (2,4 mL x 20 min/4 canales) en este Ejemplo.

Tabla 5

Caudal de disolvente, mL/min	Tiempo de extracción, min	Modo	Muestras paralelas	Recuperación de lípidos, %	Disolvente recolectado después de la extracción, mL
2,4	20	Control manual de la válvula de 6 posiciones.	Muestra-1	101,0	11
	20		Muestra-2	101,5	10
	20		Muestra-3	100,6	10
	20		Muestra-4	101,1	11

Ejemplo 6

Este ejemplo se realizó en una configuración en paralelo con dos bombas independientes y dos canales. En este ejemplo, no se usó una válvula de conmutación para dirigir alcuotas de disolvente a los dos canales de manera alterna. Se preparó una muestra de Similac® y se cargó en las celdas de extracción (n=2). La zona de temperatura controlada se ajustó a 100 °C, y se usó una mezcla de disolventes que comprende Hexano: Diclorometano (DCM): Metanol en una relación 5:2:1 para la extracción. El caudal de la bomba se ajustó a 0,6 mL/min. La extracción se realizó durante 30 minutos en un experimento y durante 20 minutos en un segundo experimento. En cada experimento, la Muestra-1 y la Muestra-2 representadas las dos porciones de muestras Similac® dentro de los dos respectivos canales de extracción del instrumento. La purga de nitrógeno usada fue de 2 minutos para cada celda. La recuperación de lípidos (%) como se muestra en la Tabla 6 a continuación estaba en el régimen del 80 al 90%. El mayor tiempo de extracción de 30 minutos mostró una recuperación relativamente mayor que el tiempo de extracción de 20 minutos. Sin embargo, el % de recuperación de lípidos fue relativamente pobre para ambos tiempos de extracción porque un % de recuperación de lípidos o % de extracción preferido debería ser aproximadamente 95% o mayor.

Tabla 6

Caudal de disolvente, mL/min	Tiempo de extracción, min	Modo	Muestras paralelas	Recuperación de lípidos, %	Disolvente recolectado, mL
0,6	30	Flujo continuo	Muestra-1	87,50	16
0,6	30	Flujo continuo	Muestra-2	90,30	16
0,6	20	Flujo continuo	Muestra-1	80,00	11
0,6	20	Flujo continuo	Muestra-2	82,20	11

Ejemplo 7

Este ejemplo se realizó en una configuración de extracción paralela de flujo dividido donde el flujo de la bomba se dividió usando una unión "T" divisoria. Similar al Ejemplo 6, no se usó una válvula de conmutación para dirigir alcuotas de disolvente a los dos canales de manera alterna. También se debe tener en cuenta que la asistencia de gas no se usó en este ejemplo. Se preparó como antes una muestra Similac® usando las dos celdas. La zona de temperatura controlada se ajustó a 100 °C. Para la extracción se usó una mezcla de disolventes que comprende Hexano: Diclorometano (DCM): Metanol en una relación 5:2:1. El caudal de la bomba se ajustó a 1,2 mL/min. El sistema paralelo descrito aquí usaba una sola bomba pero con flujo dividido. El tiempo total de extracción se ajustó a 30 minutos. La purga de nitrógeno usada fue de 2 minutos para ambas celdas. El % de recuperación de lípidos en este enfoque también estaba en el régimen del 92% muy por debajo de una recuperación preferida del 100%. Tenga en cuenta que el disolvente recolectado en las dos celdas era diferente en aproximadamente 5 mililitros debido a la dificultad de garantizar que la relación de división fuera idéntica en la configuración de este Ejemplo.

Tabla 7

Caudal de disolvente, mL/min	Tiempo de extracción, min	Modo	Muestras paralelas	Recuperación de lípidos, %	Disolvente recolectado, mL
1,2	30	Flujo de división continua	Muestra-1	92,10	14
	30		Muestra-2	92,20	19

Ejemplo 8

Este ejemplo muestra un modo paralelo usando una sola bomba y una válvula de conmutación según la presente invención. Se preparó una muestra de Similac® y se cargó en las celdas de extracción (n=2). La zona de temperatura controlada se ajustó a 100 °C, y se usó una mezcla de disolventes que comprende Hexano: Diclorometano (DCM): Metanol en una relación 5:2:1 para la extracción. El caudal de la bomba se ajustó a 1,2 mL/min. El disolvente se añadió a los canales secuencialmente en intervalos de un minuto. La extracción se realizó durante 30 minutos en un experimento y durante 20 minutos en un segundo experimento. La purga de nitrógeno usada fue de 2 minutos para cada celda. Se estableció una excelente recuperación en este enfoque para ambos experimentos como se muestra en la Tabla 8 a continuación. El enfoque actual es muy superior al enfoque del Ejemplo 7 como se evidencia aquí por la recuperación superior cercana al 100%. No solo se incrementó la recuperación a los 30 minutos de tiempo de extracción, sino que también se mejoró a un tiempo de extracción más corto de 20 minutos. El % de recuperación mejorado en este Ejemplo fue un resultado sorprendente ya que el volumen de disolvente y el tiempo total de extracción fueron los mismos que en el Ejemplo 7. El solicitante cree que el % de recuperación mejorado puede atribuirse a la introducción del tiempo de extracción estática de un minuto para cada ciclo ((2-1) x1).

Caudal de disolvente, mL/min	Tiempo de extracción, min	Modo	Muestras paralelas	Recuperación de lípidos,%	Disolvente recolectado, mL
1,2	30	Paralelo en flujo intermitente, modo conmutado	Muestra-1	100,5	17
	30		Muestra-2	100,3	17
1,2	20	Paralelo en flujo intermitente, modo conmutado	Muestra-1	100,0	11
	20		Muestra-2	100,3	11

Las descripciones anteriores de modalidades ilustrativas específicas de la presente invención se han presentado con fines ilustrativos y descriptivos. No pretenden ser exhaustivos o limitar la invención a las formas precisas descritas, y obviamente son posibles muchas modificaciones y variaciones a la luz de las enseñanzas anteriores. Las modalidades ilustrativas se eligieron y describieron para explicar ciertos principios de la invención y su aplicación práctica, para permitir así a otros expertos en la materia realizar y utilizar diversas modalidades ilustrativas de la presente invención, así como diversas alternativas y modificaciones de las mismas. Se pretende que el alcance de la invención se defina por las reivindicaciones adjuntas a la presente y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo (30), el aparato comprende:
 5 una pluralidad de canales de extracción (35) en paralelo entre sí, cada canal de extracción incluye una columna de disolvente (37) que se conecta fluidamente a una columna de muestra (39);
 una zona de temperatura controlada (40) para mantener la pluralidad de canales de extracción a la temperatura deseada;
 una pluralidad de recipientes de recolección (42), cada uno acoplado de manera fluida a un canal de extracción
 10 respectivo a través de un respectivo limitador de flujo (44) que se configura para mantener una contrapresión dentro de la columna de muestra respectiva;
 una bomba de disolvente líquido (32) para suministrar el disolvente de extracción a la pluralidad de canales de extracción; y
 una válvula de conmutación (33) para dirigir secuencialmente el flujo del disolvente de extracción desde la bomba de disolvente líquido a la pluralidad de canales de extracción respectivos.
2. Un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la zona de temperatura controlada es un baño de agua.
3. Un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la zona de temperatura controlada es un conjunto de horno.
4. Un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo según la reivindicación 1, en donde la zona de temperatura controlada incluye una zona de control dedicada para cada canal de extracción.
- 25 5. Un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la zona de temperatura controlada se configura para mantener la pluralidad de canales de extracción a 100 °C.
- 30 6. Un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el limitador de flujo es un tubo limitador que proporciona comunicación constante de fluido entre los respectivos canales de extracción y los recipientes de recolección.
7. Un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la bomba de disolvente líquido se configura para operar a 10 MPa (1500 psi) o más.
- 35 8. Un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la válvula de conmutación es una válvula de múltiples puertos o una válvula de múltiples posiciones.
9. Un aparato de extracción acelerada de disolventes en paralelo según la reivindicación 8, en donde la válvula de conmutación es una válvula de seis puertos o una válvula de diez puertos.
- 40 10. Un método para la extracción acelerada de disolventes en paralelo, el método comprende:
 proporcionar una pluralidad de canales de extracción (35) en paralelo entre sí, cada canal de extracción incluye una columna de disolvente (37) que se conecta fluidamente a una columna de muestra (39);
 45 proporcionar una pluralidad de muestras, colocando cada muestra en una de las respectivas columnas de muestra; mantener una temperatura de funcionamiento de la pluralidad de canales de extracción a la temperatura deseada; suministrar el disolvente de extracción líquido a la pluralidad de canales de extracción con una bomba de disolvente líquido (32); y
 50 dirigir secuencialmente el disolvente de extracción líquido desde la bomba de disolvente líquido a uno selectivo de la pluralidad de canales de extracción, en donde el disolvente pasa a través de uno selectivo de los canales de extracción.
11. Un método para la extracción acelerada de disolventes en paralelo de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la zona de temperatura controlada mantiene los canales de extracción a 100 °C.
- 55 12. Un método para la extracción acelerada de disolventes en paralelo de cualquiera de las reivindicaciones 10 - 11, en donde un limitador de flujo proporciona una comunicación constante de fluido entre los respectivos canales de extracción a una pluralidad correspondiente de recipientes de recolección (42).
- 60 13. Un método para la extracción acelerada de disolventes en paralelo de cualquiera de las reivindicaciones 10 - 12, en donde la etapa de suministro de disolvente de extracción se realiza con una bomba de disolvente líquido.
14. Un método para la extracción acelerada de disolventes en paralelo de cualquiera de las reivindicaciones 10 - 13, en donde la bomba de disolvente líquido opera a 10 MPa (1500 psi) o más.
- 65

15. Un método para la extracción acelerada de disolventes en paralelo de cualquiera de las reivindicaciones 10 - 14, en donde una válvula de conmutación (33) se controla automáticamente para cambiar secuencialmente entre la pluralidad de canales de extracción.

FIGURA 1

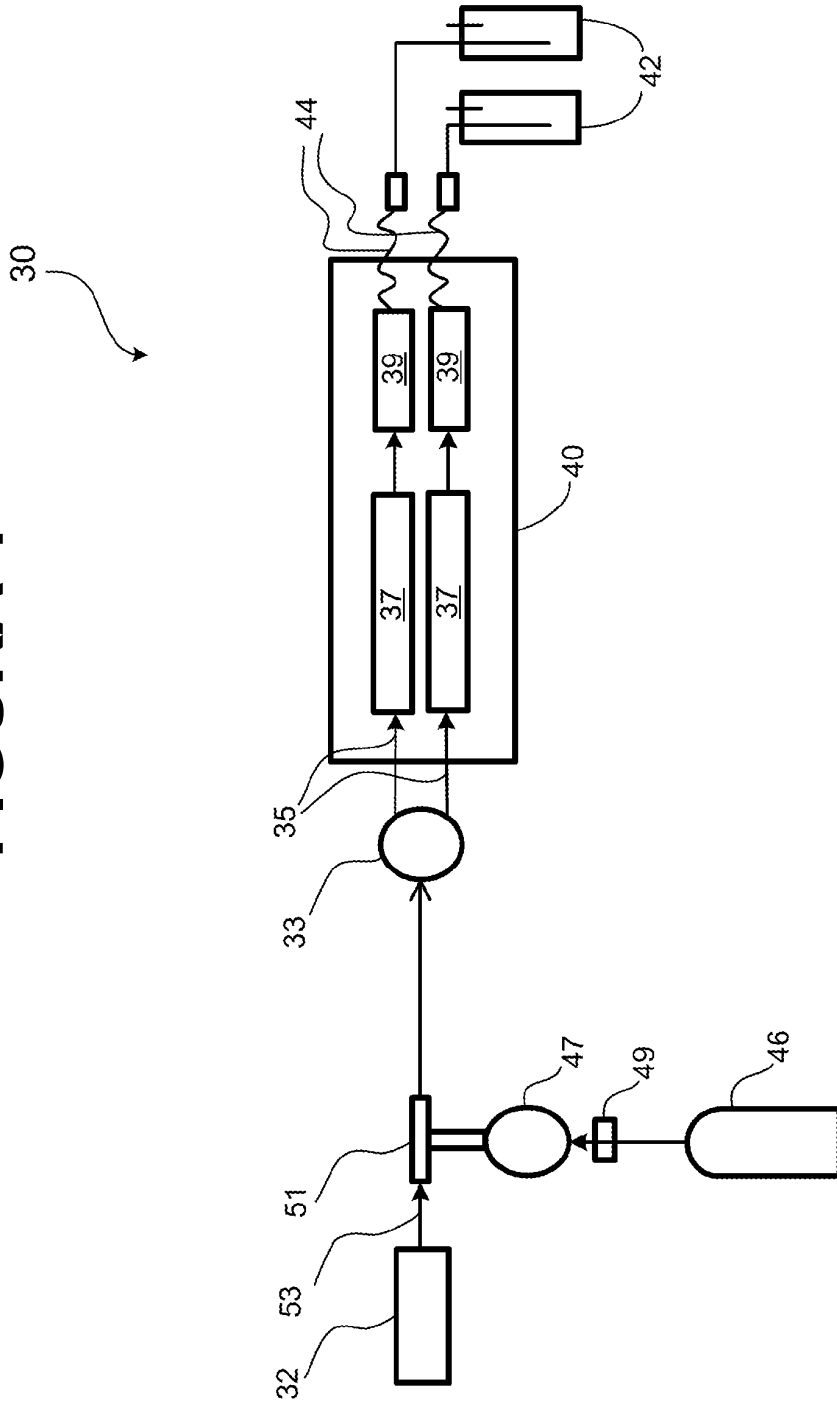


FIGURA 2

