(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 029 432**

(51) Int. CI.:

G01N 30/40 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2021 E 21171685 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 4083620**

(54) Título: **Sistema de CL y procedimiento con lavado a contracorriente de columna**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2025

(73) Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es:

LEINENBACH, ANDREAS y
VAN DOORN, AART PIETER

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

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

Sistema de CL y procedimiento con lavado a contracorriente de columna

Campo técnico

La presente divulgación se refiere a un sistema y procedimiento de cromatografía de líquidos automatizada que comprende el lavado a contracorriente de columna de cromatografía de líquidos.

Antecedentes

Los analizadores diagnósticos *in vitro* automatizados son frecuentes en laboratorios clínicos y entornos hospitalarios. Estos dispositivos se han vuelto cada vez más complejos debido a las funcionalidades añadidas y al rendimiento de muestra incrementado. En consecuencia, se pueden producir errores y funcionamiento defectuoso en una multitud de componentes de dispositivo, incrementando el potencial de productividad disminuida del analizador y/o resultados de medición menos fiables. En particular, existe un interés creciente por la implementación de espectrometría de masas y, más específicamente, de cromatografía de líquidos (CL) acoplada a espectrometría de masas en el laboratorio clínico para su uso en pruebas diagnósticas *in vitro*, lo que conlleva un nivel adicional de complejidad y dificultades técnicas en lo que respecta a la automatización.

La intensa carga de trabajo planteada en algunos componentes del sistema y, en particular, en el sistema de CL puede requerir procedimientos de mantenimiento frecuentes.

En particular, las columnas de HPLC pueden experimentar un deterioro continuo de su rendimiento a medida que se incrementa el número de inyecciones de muestra, dando como resultado, por ejemplo, un fondo incrementado, desplazamiento de los tiempos de retención, vida útil de la columna acortada, costes incrementados y necesidad de mantenimiento frecuente, principalmente debido a la acumulación de partículas en la cabeza de la columna.

El lavado a contracorriente de una columna de HPLC puede proporcionar un mayor rendimiento de muestra, más tiempo de actividad, menos mantenimiento, menores costes, mayor calidad de datos y calibraciones más duraderas. Esto se realiza típicamente desconectando manualmente la columna del sistema de flujo y reconectando el lado de salida de la columna a la entrada de flujo tal como para invertir la dirección de flujo a través de la columna, mientras que el flujo que sale de la columna se dirige típicamente al residuo para no contaminar el detector. Este procedimiento manual puede tardar 15-20 min o más para cada columna antes de que la columna se vuelva a conectar en la orientación original con la dirección de flujo correcta, seguido de reequilibrio y control de calidad.

Este procedimiento manual puede ser laborioso, requerir mucho tiempo y requerir la intervención de personal de servicio externo o de personal de laboratorio especializado, durante este tiempo un analizador o componente del mismo podría no estar disponible para su uso, además de generar costes adicionales e introducir un riesgo de errores y funcionamiento defectuoso e incluso de daños en el sistema.

Descripción general

Es frente a los antecedentes anteriores que los modos de realización de la presente divulgación proporcionan determinadas ventajas y avances no obvios con respecto a la técnica anterior. En particular, los autores de la invención han reconocido la necesidad de mejoras en los sistemas y procedimientos de CL, incluyendo el lavado a contracorriente de columna.

Aunque los modos de realización de la presente divulgación no se limitan a ventajas o funcionalidad específicas, cabe señalar que la presente divulgación proporciona un sistema y procedimiento de CL, que posibilitan, entre otras funciones, el lavado a contracorriente de columna de HPLC automatizado, garantizando, de este modo, el rendimiento analítico continuo del sistema y la extensión de la vida útil de la columna de HPLC, sin intervención manual y, por consiguiente, con una comodidad incrementada para el usuario. Otras ventajas son que se minimiza el tiempo de inactividad del sistema, se reducen los costes y se elimina el riesgo de errores, funcionamiento defectuoso y daños en el sistema.

En particular, el sistema de cromatografía de líquidos (CL) divulgado en el presente documento comprende una pluralidad de corrientes fluídicas que comprenden al menos una columna de HPLC, una válvula corriente abajo conectada a las corrientes fluídicas y conectable a un detector por medio de un conducto de válvula a detector, en el que las corrientes fluídicas son conectables de forma alternativa al conducto de válvula a detector por medio de la válvula corriente abajo. El sistema de CL comprende además una bomba corriente abajo conectada de forma fluídica a la válvula corriente abajo y conectable de forma alternativa a las corrientes fluídicas por medio de la válvula corriente abajo para un lavado a contracorriente y, de este modo, limpiar la al menos una columna de HPLC.

"Cromatografía de líquidos o CL" es un procedimiento analítico que somete a las muestras inyectadas por un inyector de muestra a separación cromatográfica a través de una columna de CL para, por ejemplo, separar los analitos de interés de los componentes de la matriz, por ejemplo, los componentes de la matriz restantes después de la preparación de muestra que todavía pueden interferir con una detección posterior, por ejemplo, una detección por espectrometría de masas, y/o para separar los analitos de interés entre sí para posibilitar su detección individual. "Cromatografía de líquidos de alto rendimiento" o HPLC, "cromatografía de líquidos de ultra alto rendimiento" o UHPLC, "microcromatografía de líquidos" o µCL y "cromatografía de líquidos de diámetro pequeño" o CL de diámetro pequeño son formas de cromatografía de líquidos realizada bajo presión.

Un "sistema de cromatografía de líquidos o sistema de CL" es un aparato o módulo analítico o una unidad en un aparato analítico para llevar a cabo la cromatografía de líquidos. El sistema de CL se puede incorporar como un único canal con una corriente fluídica o como un sistema multicanal con una pluralidad de corrientes fluídicas, que comprende una o una pluralidad de columnas de CL dispuestas en paralelo y/o en serie. El sistema de CL también puede comprender elementos tales como un inyector de muestra, válvulas, fuentes de líquido, conexiones y piezas fluídicas, por ejemplo, para mezclar líquidos, líquidos de desgasificación, líquidos de templado y similares, uno o más sensores, tales como sensores de presión, sensores de temperatura y similares, y especialmente al menos una bomba de CL. La lista no es exhaustiva.

De acuerdo con un modo de realización, el detector puede ser un espectrómetro de masas conectado al conducto de válvula a detector por medio de una fuente de ionización. Sin embargo, el detector puede ser algo distinto de un espectrómetro de masas, tal como, es decir, un detector óptico, por ejemplo, un detector de UV o de fluorescencia, un detector de impedancia, un detector de conductividad y similares.

De acuerdo con un modo de realización, el sistema de CL se puede configurar como un módulo analítico diseñado para preparar una muestra para espectrometría de masas y/o para transferir una muestra preparada a un espectrómetro de masas, en particular para separar analitos de interés antes de la detección por un espectrómetro de masas. En particular, típicamente, durante un desarrollo de CL, el espectrómetro de masas se puede establecer para explorar un intervalo de masa específico. Los datos de CL/EM se pueden representar sumando la corriente de iones en las exploraciones de masa individuales y representar gráficamente esa corriente de iones "totalizada" como un punto de intensidad frente al tiempo. El gráfico resultante parece un trazado de UV de HPLC con picos de analito.

Una "corriente fluídica" es una vía fluídica a través de la que los líquidos pueden fluir y, en particular, a través de la que una muestra de un punto de inyección de muestra se puede transferir a un detector, por ejemplo, a un espectrómetro de masas u otro detector, y a través del que la muestra se puede someter a un procedimiento cromatográfico. La conexión fluídica a través de diferentes partes de la corriente fluídica puede ser discontinua. Esto se debe a que la corriente fluídica puede comprender elementos tales como válvulas de conmutación que pueden establecer conexiones alternativas y regular el flujo fluídico entre diferentes partes de la corriente fluídica en diferentes momentos. La corriente fluídica puede comprender al menos una columna de CL. La al menos una columna de CL puede ser intercambiable. En particular, el sistema de CL puede comprender más columnas de CL que corrientes fluídicas, donde puede ser seleccionable una pluralidad de columnas de CL, por ejemplo, acopladas de forma intercambiable a la misma corriente fluídica. Los tubos capilares también se pueden usar para puentear las columnas de CL. Una corriente fluídica puede comprender una pluralidad de subcorrientes.

En particular, el sistema de CL de la invención como se reivindica en la reivindicación 1 comprende una pluralidad de corrientes fluídicas conectadas a una válvula corriente abajo para dirigir el flujo de una corriente fluídica a la vez a un detector.

Una "columna de CL" se puede referir a cualquiera de una columna, un cartucho, un capilar y similares para realizar separaciones de naturaleza cromatográfica. Las columnas típicamente se rellenan o cargan con una fase estacionaria, a través de la que se bombea una fase móvil para atrapar y/o separar y eluir y/o transferir analitos de interés en condiciones seleccionadas, por ejemplo, de acuerdo con su polaridad o valor de log P, tamaño o afinidad, como se conoce en general. Esta fase estacionaria pueden ser partículas o similares a microesferas o un monolito poroso. Sin embargo, el término "columna" también se puede referir a capilares o canales que no están rellenos o cargados con una fase estacionaria, sino que se basan en el área de superficie de la pared capilar interna o estructuras geométricas para efectuar separaciones. Se proporciona un ejemplo por cromatografía de matriz de pilares, donde los lechos de separación se forman por eliminación con ataque químico de volúmenes intersticiales de una oblea de silicio sólido, dejando una matriz de pilares. Los canales resultantes se pueden plegar en una pequeña superficie ocupada concatenando segmentos de lecho con distribuidores de flujo optimizados que limitan la dispersión de picos. Esto crea una estructura de soporte de fase estacionaria que se organiza en un patrón ordenado reproducible.

La columna de CL puede ser intercambiable y/u funcionar en paralelo o en secuencia a una o más de otras columnas de CL. Una columna de CL puede ser, por ejemplo, una columna de CL de trampa y elución rápida o "columna de trampa" para abreviar, una columna de HPLC o una columna de UHPLC, y puede ser de cualquier tamaño, incluyendo columnas de micro-CL y columnas de CL de diámetro pequeño, o columnas de CL de matriz

de pilares. En el caso de columnas de trampa, se puede seleccionar una fase estacionaria, que retiene los analitos de interés, mientras que las sales, el tampón, los detergentes y otros componentes de la matriz no se retienen y se eliminan por lavado. Este procedimiento típicamente va seguido de la elución de los analitos, por ejemplo, en modo de lavado a contracorriente, con una fase móvil diferente o un gradiente de disolventes. Dependiendo de los analitos, se puede esperar la separación de algunos analitos en algunos casos. Por otra parte, en el caso de analitos que tienen masas idénticas (isobáricas) y/o espectros de iones secundarios superpuestos en el seguimiento de reacciones múltiples (MRM), cuando se trata de espectrometría de masas, podría ser típica una separación cromatográfica más extensa. En ese caso, la separación en una columna de HPLC o UHPLC puede ser ventajosa.

Para el propósito de esta divulgación, al menos una corriente fluídica comprende al menos una columna de HPLC (donde el término "HPLC" engloba, por simplicidad, también UHPLC u otra columna de alto rendimiento como µ-CL y columnas de diámetro pequeño), que se distingue de las columnas de CL de trampa y elución rápidas, y que típicamente no se somete a lavado a contracorriente durante un desarrollo analítico y para la que típicamente se requiere intervenir manualmente desconectando la columna, invirtiendo la dirección de flujo reconectando la columna en orientación inversa, y dirigiendo el flujo al residuo y no al detector para lavarla a contracorriente con el único propósito de limpiar la columna.

Una "bomba de cromatografía de líquidos o bomba de CL" es una bomba de alta presión que puede variar en capacidad de presión pero que puede proporcionar un caudal volumétrico consecuente y reproducible a través de un canal de CL. La presión en HPLC puede alcanzar típicamente hasta 60 MPa o aproximadamente 600 atmósferas, mientras que los sistemas de UHPLC y µ-CL se han desarrollado para funcionar a presiones incluso mayores, por ejemplo, hasta 140 MPa o aproximadamente 1400 atmósferas y, por lo tanto, se pueden usar tamaños de partícula mucho más pequeños en las columnas de CL (<2 µm). Las bombas de CL se pueden configurar como bombas binarias o incluso bombas cuaternarias, por ejemplo, en caso de condiciones que requieran el uso de gradientes de elución variando gradualmente la proporción entre hasta cuatro disolventes de elución.

De acuerdo con un modo de realización, la bomba de CL puede proporcionar una presión de 60 MPa a 140 MPa, típicamente, de 75 MPa a 100 MPa y, más típicamente, de 80 MPa.

De acuerdo con un modo de realización, la bomba de CL se puede configurar para funcionar con un caudal entre 1 µl/min y 500 µl/min o más, típicamente, hasta 1500 µl/min y, más típicamente, funciona a caudales entre de 100 µl/min a 300 µl/min, y una exactitud de, por ejemplo, aproximadamente ± 5 % o menos.

La bomba de CL puede comprender más de un cabezal de bomba. Por ejemplo, las bombas binarias comprenden dos cabezales de bomba y cada cabezal de bomba comprende típicamente un cabezal de bomba principal y un cabezal de bomba secundario que cooperan entre sí para bombear líquido mientras se mantiene la presión de líquido en el interior del cabezal de bomba aproximadamente constante. En particular, cada uno del cabezal de bomba principal y del cabezal de bomba secundario es típicamente una bomba de tipo jeringuilla que comprende un cuerpo de cilindro de tipo jeringuilla que tiene una superficie de pared interna y un émbolo que se puede trasladar a través del cuerpo de cilindro dejando un espacio intermedio entre la superficie de pared interna y el émbolo cuando el émbolo se traslada a través del cuerpo de cilindro.

El término "líquido" en relación con una corriente fluídica se refiere a líquidos comúnmente usados en cromatografía de líquidos, por ejemplo, como disolventes o mezclas de disolventes usados, por ejemplo, como fases móviles o eluyentes (disolventes de elución), y como se conoce en la técnica.

Una "bomba corriente abajo" es una bomba auxiliar que se distingue al menos en función de la bomba de CL, posiblemente una bomba multifunción, que incluye al menos la función de lavado a contracorriente de la al menos una columna de HPLC para limpiarla. Otra posible función es la de facilitar y acelerar el intercambio de líquido dentro del conducto de válvula a detector. En general, la bomba corriente abajo es una bomba de menor presión y mayor volumen (mayor caudal) en comparación con la bomba de CL, y está conectada de forma fluídica a la válvula corriente abajo. Típicamente, la bomba corriente abajo de acuerdo con la presente divulgación también es una bomba de menor precisión y, por consiguiente, también es de construcción más simple y menos costosa en comparación con una bomba de CL. De acuerdo con un modo de realización de la presente divulgación, la bomba corriente abajo es una bomba de presión positiva. Se puede usar cualquier bomba adecuada para generar una presión positiva para bombear activamente un líquido de lavado o fase móvil desde una fuente de líquido a través de la al menos una columna de HPLC en lavado a contracorriente y/o a través del conducto de válvula a detector, por medio de la válvula de selección de corriente, como por ejemplo, bombas de membrana/diafragma, bombas de alta velocidad de un solo émbolo, bombas de jeringa-pistón, bombas de engranajes y similares. De acuerdo con un modo de realización, la presión positiva y el bombeo activo se pueden lograr aplicando presión neumática, por ejemplo, por gas presurizado, por ejemplo, por un suministro de nitrógeno, en un recipiente de líquido cerrado conectado a la válvula de entrada corriente arriba.

De acuerdo con un modo de realización, la bomba corriente abajo se configura para bombear un líquido de lavado a través de la columna de HPLC y/o a través del conducto de válvula a detector a un caudal mayor que el de las corrientes fluídicas, por ejemplo, varias veces mayor, por ejemplo, 5 veces, 10 veces, 20 veces o mayor. Por ejemplo, en el caso de µ-CL con caudales típicos de alrededor de 1 µl/min, un caudal de bomba de lavado de 5 µl/min ya puede ser beneficioso. En caso de caudales de las corrientes fluídicas de alrededor de 100 µl/min, los caudales eficaces para la bomba corriente abajo pueden ser de alrededor de 500 - 1000 µl/min o mayores. De acuerdo con algunos modos de realización, son posibles caudales para la bomba corriente abajo de hasta 5000 µl/min. El caudal puede ser variable dependiendo de si el líquido de lavado se dirige a una columna de HPLC o al conducto de válvula a detector.

Un "líquido de lavado" puede ser un líquido adecuado para eliminar por lavado, finalmente para disolver, sustancias en partículas, componentes de la matriz adsorbidos y similares, acumulados en la cabeza de la columna de HPLC durante múltiples ciclos de inyección de muestra. Un líquido de lavado puede ser un líquido adecuado para eliminar por lavado, finalmente para disolver, restos finales de muestras del conducto de válvula a detector mientras todavía es compatible con el detector usado, por ejemplo, con un espectrómetro de masas. Un líquido de lavado puede ser el mismo que o similar a un disolvente de elución usado para la cromatografía, que dependiendo del tipo de columna, o tipo de muestras y analitos que pasan a través de la columna puede ser diferente. Por ejemplo, para los analitos para los que se usa típicamente cromatografía de fase inversa, los disolventes adecuados pueden ser disolventes orgánicos como metanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano y/o alcohol isopropílico. Estos disolventes también se pueden mezclar entre sí y/o con agua. Se pueden añadir aditivos ácidos o básicos para ajustar el pH. Los aditivos típicos pueden incluir ácido fórmico, formiato de amonio, acetato de amonio, etc. Por ejemplo, para analitos para los que se usa típicamente cromatografía de fase normal, los disolventes adecuados pueden incluir disolventes como hexano, heptano mezclado con disolventes orgánicos polares tales como acetato de etilo, cloroformo o 2-propanol. El líquido de lavado puede ser el mismo o diferente para el lavado a contracorriente de una columna de HPLC y para el lavado del conducto de válvula a detector, respectivamente, dependiendo de la columna de HPLC.

El término "válvula" se refiere a un dispositivo de regulación de flujo para controlar, redirigir, restringir o detener el flujo y, en particular, a una válvula de conmutación de CL, que es una válvula de múltiples puertos que controla el flujo entre elementos conectados a los puertos. Esto se logra típicamente moviendo uno o más conductos de válvula para conmutar la comunicación entre diferentes elementos. Los elementos se pueden conectar de forma fluídica a los puertos por medio de conductos adicionales, como tuberías, tubos, capilares, canales microfluídicos y similares, y por accesorios como tornillos/tuercas y casquillos, o cierres herméticos a los líquidos alternativos, por ejemplo, mantenidos en su lugar por un mecanismo de sujeción. Una válvula de conmutación de CL normalmente puede permitir presiones de líquido en el orden de magnitud usado para HPLC o mayor.

En particular, la "válvula corriente abajo" es una válvula de conmutación de CL localizada corriente abajo con respecto a la al menos una columna de HPLC en la dirección normal del flujo desde la columna de HPLC al detector. La válvula corriente abajo puede comprender un puerto para cada corriente fluídica, un puerto para el conducto de válvula a detector, uno o más puertos de bomba corriente abajo y uno o más puertos de residuo.

De acuerdo con un modo de realización, la válvula corriente abajo tiene un(os) conducto(s) de válvula interno(s) con un diámetro interno de menos de 0,6 mm, típicamente, entre aproximadamente 0,5 mm y 0,2 mm, más típicamente, aproximadamente 0,4 mm e, incluso más típicamente, aproximadamente 0,25 mm. Sin embargo, el conducto de válvula interno puede tener cualquier otro diámetro en los intervalos típicamente usados.

De acuerdo con un modo de realización, la válvula corriente abajo tiene un tiempo de conmutación típico de aproximadamente 500 ms o menos. Sin embargo, el tiempo de conmutación también puede ser superior a 500 ms.

El sistema de CL comprende una pluralidad de corrientes fluídicas conectables de forma alternativa al conducto de válvula a detector por medio de la válvula corriente abajo.

La bomba corriente abajo también es conectable al conducto de válvula a detector por medio de la válvula corriente abajo para lavar el conducto de válvula a detector.

La bomba corriente abajo se configura para conectarse al conducto de válvula a detector entre dos corrientes fluídicas consecutivas para eliminar por lavado el líquido de una corriente fluídica previa del conducto de válvula a detector antes de que el líquido de una corriente fluídica posterior entre al conducto de válvula a detector.

La bomba corriente abajo se conecta a la válvula corriente abajo por medio de una válvula de selección de lavado, donde la válvula de selección de lavado se configura para conectarse de forma alternativa a uno cualquiera de la al menos una corriente fluídica y al conducto de válvula a detector por medio de la válvula corriente abajo.

Una "válvula de selección de lavado" es una válvula de conmutación de CL localizada entre la bomba corriente abajo y la válvula corriente abajo, y que comprende un puerto de entrada de bomba corriente abajo, un puerto de salida de lavado para cada corriente fluídica que se va a lavar a contracorriente, donde la conexión fluídica entre

el puerto de salida y la corriente fluídica respectiva es por medio de la válvula corriente abajo y, finalmente, un puerto de salida de lavado conectable al conducto de válvula a detector por medio de la válvula corriente abajo.

De acuerdo con un modo de realización, la válvula de selección de lavado es conectable a la al menos una corriente fluídica por medio de una válvula de tres vías respectiva conectada de forma fluídica a la válvula corriente abajo, comprendiendo la válvula de tres vías un puerto de entrada de válvula de selección de lavado, un puerto de salida de válvula corriente abajo y un puerto de salida de residuo.

El sistema de CL puede comprender un controlador configurado para lavar a contracorriente automáticamente la al menos una columna de HPLC a intervalos regulares y/o tras la detección de un aumento de presión por encima de un umbral predeterminado en la al menos una corriente fluídica y/o tras la detección de una reducción de rendimiento por debajo de un umbral predeterminado, por ejemplo, realizando un seguimiento de datos como el incremento del fondo de señal, los desplazamientos en los tiempos de retención de analito, la alteración de conformación de pico y similares durante el uso de la al menos una columna de HPLC.

De acuerdo con un modo de realización, el controlador se configura además para gestionar un tiempo de conexión de corriente fluídica a detector, que es el tiempo de conexión entre la al menos una corriente fluídica y el conducto de válvula a detector, un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a detector, que es el tiempo de conexión entre la bomba corriente abajo y el conducto de válvula a detector, y un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a corriente fluídica, que es el tiempo de conexión entre la al menos una corriente fluídica y la bomba corriente abajo, controlando la conmutación de una cualquiera o más de la válvula corriente abajo, la válvula de selección de lavado, la(s) válvula(s) de tres vías.

De acuerdo con un modo de realización, el tiempo de conexión de corriente fluídica a detector es fijo y es el mismo para cada corriente fluídica. Además, el tiempo de conexión de bomba corriente abajo a detector es fijo y es una fracción del tiempo de conexión de corriente fluídica a detector, dando como resultado, de este modo, al menos temporalmente, una conmutación continua a un ritmo regular. En particular, puede ser beneficioso si el tiempo de conexión de bomba corriente abajo a detector es de un 20 % o menos, típicamente, un 10 % o menos o, más típicamente, un 5 % o menos del tiempo de conexión de corriente fluídica a detector y que las condiciones de la bomba corriente abajo en términos de, por ejemplo, caudal y/o líquido de lavado, se adapten para que se minimice el tiempo de conexión de bomba corriente abajo a detector. En términos absolutos, el tiempo de conexión de bomba a detector corriente abajo puede ser tan corto como unos pocos segundos, típicamente 5 s o menos, más típicamente 3 s o menos.

Como se usa en el presente documento, el término "controlador" puede querer decir una unidad de procesamiento, tal como un microprocesador, un microcontrolador, un circuito de instrucción reducida (RISC), un circuito integrado específico de la aplicación (ASIC), un circuito lógico y cualquier otro circuito o procesador que pueda ejecutar las funciones/procedimientos descritos en el presente documento.

El controlador se puede integrar en el sistema analítico o ser una entidad lógica separada en comunicación con el sistema analítico por medio de una conexión directa, por cable o de forma inalámbrica, o indirectamente a través de una red de comunicaciones, por cable o de forma inalámbrica, tal como una red de área amplia, por ejemplo, Internet o una red de área local o intranet de un prestador de asistencia sanitaria, por medio de un dispositivo de interfaz de red. En algunos modos de realización, el procesador podría ser integral con una unidad de gestión de datos, por ejemplo, implementada en un dispositivo informático tal como un ordenador de sobremesa, un ordenador portátil, un teléfono inteligente, una tableta, PDA, etc. Puede incluir un ordenador servidor y/o distribuirse/compartirse a través de/entre una pluralidad de sistemas analíticos. Además, el sistema analítico puede incluir dispositivos remotos, servidores y elementos basados en la nube que se comunican por medio de cables o de forma inalámbrica (por ejemplo, infrarrojos, móvil, Bluetooth®) con el controlador, o un PC/servidor remoto o un sistema basado en la nube. El controlador también puede ser configurable para controlar el sistema analítico de manera que el/los flujo(s) de trabajo y la/las etapa(s) de flujo de trabajo se lleven a cabo por el sistema analítico. En particular, el procesador se puede comunicar y/o cooperar con un programador y/o un gestor de datos para tener en cuenta las órdenes de prueba entrantes y/o las órdenes de prueba recibidas, y una serie de operaciones de procedimiento programadas asociadas con la ejecución de las órdenes de prueba, en combinación con la gestión de los diversos tiempos de conexión y la conmutación de válvulas.

En el presente documento, también se divulga un procedimiento de CL automatizado y se reivindica en la reivindicación 5.

El procedimiento de CL comprende conectar de forma alternativa una pluralidad de corrientes fluídicas al conducto de válvula a detector por medio de la válvula corriente abajo.

El procedimiento de CL comprende conectar la bomba corriente abajo al conducto de válvula a detector por medio de la válvula corriente abajo para lavar el conducto de válvula a detector.

El procedimiento de CL comprende conectar la bomba corriente abajo al conducto de válvula a detector entre dos corrientes fluídicas consecutivas para eliminar por lavado el líquido de una corriente fluídica previa del conducto de válvula a detector antes de que el líquido de una corriente fluídica posterior entre al conducto de válvula a detector.

El procedimiento de CL comprende conectar la bomba corriente abajo a la válvula corriente abajo por medio de una válvula de selección de lavado, y conectar de forma alternativa la válvula de selección de lavado a una cualquiera de la al menos una corriente fluídica y al conducto de válvula a detector por medio de la válvula corriente abajo.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento de CL comprende conectar la válvula de selección de lavado a la al menos una corriente fluídica por medio de una válvula de tres vías respectiva conectada de forma fluídica a la válvula corriente abajo, comprendiendo la válvula de tres vías un puerto de entrada de válvula de selección de lavado, un puerto de salida de válvula corriente abajo y un puerto de salida de residuo.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento de CL comprende lavar a contracorriente automáticamente la al menos una columna de HPLC a intervalos regulares y/o tras la detección de un aumento de presión por encima de un umbral predeterminado en la al menos una corriente fluídica y/o tras la detección de una reducción de rendimiento por debajo de un umbral predeterminado, por ejemplo, realizando un seguimiento de datos como el incremento del fondo de señal, los desplazamientos en los tiempos de retención de analito, la alteración de conformación de pico y similares durante el uso de la al menos una columna de HPLC.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento de CL comprende gestionar automáticamente por un controlador un tiempo de conexión de corriente fluídica a detector, que es el tiempo de conexión entre la al menos una corriente fluídica y el conducto de válvula a detector, un tiempo de conexión de bomba a detector corriente abajo, que es el tiempo de conexión entre la bomba corriente abajo y el conducto de válvula a detector, y un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a corriente fluídica, que es el tiempo de conexión entre la al menos una corriente fluídica y la bomba corriente abajo, controlando la conmutación de una cualquiera o más de la válvula corriente abajo, la válvula de selección de lavado, la(s) válvula(s) de tres vías.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento puede comprender además gestionar automáticamente un tiempo de conexión de corriente fluídica, que es el tiempo de conexión entre cada corriente fluídica y el conducto de válvula a detector, y un tiempo de conexión de bomba de lavado, que es el tiempo de conexión entre la bomba de lavado y el conducto de válvula a detector, controlando la conmutación de la válvula de selección de corriente.

De acuerdo con otro modo de realización, el tiempo de conexión de corriente fluídica se puede fijar y es el mismo para cada corriente fluídica, y en el que el tiempo de conexión de bomba de lavado es fijo y es una fracción del tiempo de conexión de corriente fluídica, dando como resultado, de este modo, al menos temporalmente, una conmutación continua a un ritmo regular.

Otros objetivos, rasgos característicos y ventajas adicionales se desprenderán de la siguiente descripción de modos de realización ejemplares en combinación con los dibujos y las reivindicaciones adjuntas. Cabe señalar que el alcance de las reivindicaciones se define por las menciones en las mismas y no por el análisis específico de rasgos característicos y ventajas expuestos en la presente descripción.

A partir del documento WO2016/116544 es conocido un sistema de cromatografía de líquidos con una corriente fluídica y una bomba corriente abajo para lavar a contracorriente y, de este modo, limpiar una columna en la corriente fluídica.

Breve descripción de los dibujos

La siguiente descripción detallada de modos de realización de la presente divulgación se puede entender mejor cuando se lee junto con los siguientes dibujos, donde una estructura similar se indica con números de referencia similares y en los que:

La FIG. 1A muestra esquemáticamente un sistema de CL que comprende una bomba corriente abajo conectada a una válvula corriente abajo y una primera etapa de un procedimiento de CL que comprende usar la bomba corriente abajo.

La FIG. 1B muestra esquemáticamente el mismo sistema de CL de la FIG. 1A y una segunda etapa del mismo procedimiento.

La FIG. 1C muestra esquemáticamente el mismo sistema de CL de la FIG. 1A y una tercera etapa del mismo procedimiento.

La FIG. 1D muestra esquemáticamente el mismo sistema de CL de la FIG. 1A y una cuarta etapa del mismo procedimiento, que es idéntica a la de la FIG. 1B.

La FIG. 1E muestra esquemáticamente el mismo sistema de CL de la FIG. 1A y una quinta etapa del mismo procedimiento.

La FIG. 1F muestra esquemáticamente el mismo sistema de CL de la FIG. 1A y una sexta etapa del mismo procedimiento, que es idéntica a la de la FIG. 1B y la FIG. 1D.

La FIG. 2A muestra esquemáticamente el mismo sistema de CL de las FIGS. 1A-1F y una primera etapa de un procedimiento de uso de la bomba corriente abajo para lavar a contracorriente las corrientes fluídicas.

La FIG. 2B muestra esquemáticamente el mismo sistema de CL de la FIG. 2A y una segunda etapa del mismo procedimiento.

La FIG. 2C muestra esquemáticamente el mismo sistema de CL de la FIG. 2A y una tercera etapa del mismo procedimiento.

La FIG. 3A muestra esquemáticamente otros aspectos del sistema y procedimiento de CL de las FIGS. 1A-1E.

La FIG. 3B muestra esquemáticamente el mismo sistema de CL de la FIG. 3A y otros aspectos del procedimiento de las FIGS. 2A-2C.

Los expertos en la técnica aprecian que los elementos en las figuras se ilustran por simplicidad y claridad y no necesariamente se han dibujado a escala. Por ejemplo, las dimensiones de algunos de los elementos en las figuras se pueden exagerar con respecto a otros elementos para ayudar a mejorar el entendimiento de los modos de realización de la presente divulgación.

Descripción detallada

Las FIGS. 1A-1F y las FIGS. 2A-2C tomadas conjuntamente muestran un ejemplo esquemático del sistema de cromatografía de líquidos (CL) 100 que comprende una pluralidad de corrientes fluídicas 11, 12, 13 conectables de forma alternativa a un detector 60 común por medio de una válvula corriente abajo 20 conectada al detector 60 por medio de un conducto de válvula a detector 30, comprendiendo cada una de las corrientes fluídicas 11, 12, 13 al menos una columna de HPLC. El sistema de CL 100 comprende además una bomba corriente abajo 40 conectada de forma fluídica a la válvula corriente abajo 20 y configurada para conectarse al conducto de válvula a detector 30 entre dos corrientes fluídicas consecutivas 11,12; 12,13; 13,11 para eliminar por lavado el líquido de una corriente fluídica previa del conducto de válvula a detector 30 antes de que el líquido de una corriente fluídica posterior entre al conducto de válvula a detector 30.

En particular, la válvula corriente abajo 20 comprende en este caso un puerto de corriente fluídica 21, 22, 23 para cada corriente fluídica 11, 12, 13, respectivamente, un puerto de residuo 21', 22', 23' para cada corriente fluídica 11, 12, 13, respectivamente, que da lugar a un residuo 50, donde los puertos de residuo 21', 22', 23' pueden funcionar también como puertos de entrada de bomba corriente abajo 21', 22', 23' conectables a las corrientes fluídicas 11, 12, 13, por medio del puerto de corriente fluídica 21, 22, 23, respectivamente, para lavar a contracorriente y de este modo limpiar las corrientes fluídicas 11, 12, 13. La válvula corriente abajo 20 comprende además un puerto de conducto de válvula a detector 25, conectado al conducto de válvula a detector 30 y conectable de forma alternativa a cada una de las corrientes fluídicas 11, 12, 13 por medio de los puertos de corriente fluídica 21, 22, 23, respectivamente. La válvula corriente abajo 20 comprende además un puerto de entrada de bomba corriente abajo 24 adicional conectable también al conducto de válvula a detector 30 por medio del puerto de conducto de válvula a detector 25 y un puerto de residuo de bomba corriente abajo 24' que da lugar al residuo 50 cuando se conecta al puerto de entrada de bomba corriente abajo 24. Está claro que esto es solo un ejemplo y el número de puertos y conexiones, así como la secuencia de conmutación entre corrientes fluídicas, se pueden adaptar de acuerdo con la necesidad y de acuerdo con el número de corrientes fluídicas.

La bomba corriente abajo 40 se conecta en este ejemplo a cuatro recipientes de líquido de lavado que contienen el líquido de lavado 41, 42, 43, 44 respectivo tal como, por ejemplo, agua, acetonitrilo, metanol, tetrahidrofurano o alcohol isopropílico, que se pueden bombear individualmente o mezclar entre sí en cualquier combinación y proporción, dependiendo, por ejemplo, de las condiciones de CL, del tipo de columna de HPLC, del tipo de muestras y/o analitos que fluyen entre ellos y del efecto de lavado deseado. En particular, la bomba de lavado 40 se puede configurar para bombear un líquido de lavado a través del conducto de válvula a detector 30 y/o a través de la corriente fluídica 11, 12, 13 en modo de lavado a contracorriente a un caudal 45 mayor que un caudal 15 de las corrientes fluídicas 11, 12, 13 por bombas de CL corriente arriba respectivas (no mostradas en las FIGS. 1A-1F, las FIGS. 2A-2C).

La bomba corriente abajo 40 se conecta a la válvula corriente abajo 20 por medio de una válvula de selección de lavado 70. La válvula de selección de lavado 70 se configura para conectar de forma alternativa la bomba corriente abajo 40 a una cualquiera de las corrientes fluídicas 11, 12, 13 y al conducto de válvula a detector 30 por medio de la válvula corriente abajo 20. En particular, la válvula de selección de lavado 70 es conectable a las corrientes fluídicas 11, 12, 13 por medio de los puertos de lavado de corriente fluídica 71, 72, 73 respectivos que dan lugar a las válvulas de tres vías 16, 17, 18 respectivas conectadas de forma fluídica a la válvula corriente abajo 20 por medio de los puertos de entrada de bomba corriente abajo 21', 22', 23' respectivamente, comprendiendo cada una de las válvulas de tres vías 16, 17, 18 un puerto de entrada de válvula de selección de lavado, un puerto de salida de válvula corriente abajo y un puerto de salida de residuo que da lugar al residuo 50. La válvula de selección de lavado 70 comprende además un puerto de lavado de conducto de válvula a detector 74 conectado a la válvula corriente abajo 20 por medio del puerto de entrada de bomba corriente abajo 24.

El sistema de CL 100 comprende además un controlador 90 configurado para lavar a contracorriente automáticamente las columnas de HPLC de las corrientes fluídicas 11, 12, 13 respectivas a intervalos regulares y/o tras la detección de un aumento de presión por encima de un umbral predeterminado en la al menos una corriente fluídica y/o tras la detección de una reducción de rendimiento de las columnas de HPLC por debajo de un umbral predeterminado.

El controlador 90 se configura además para gestionar un tiempo de conexión de corriente fluídica a detector, que es el tiempo de conexión entre la/una corriente fluídica 11, 12, 13 y el conducto de válvula a detector 30, un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a detector, que es el tiempo de conexión entre la bomba corriente abajo 40 y el conducto de válvula a detector 30, y un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a corriente fluídica, que es el tiempo de conexión entre una corriente fluídica 11, 12, 13 y la bomba corriente abajo 40, controlando la conmutación de la válvula corriente abajo 20, la válvula de selección de lavado 70 y las válvulas de tres vías 16, 17, 18.

Con referencia continua a las FIGS. 1A-1F, las FIGS. 2A-2C tomadas conjuntamente, también se muestra esquemáticamente un procedimiento de CL, comprendiendo el procedimiento conectar de forma fluídica al menos una corriente fluídica 11, 12, 13 que comprende al menos una columna de HPLC a una válvula corriente abajo 20 para conectar la al menos una corriente fluídica 11, 12, 13 a un detector 60 por medio de un conducto de válvula a detector 30, comprendiendo además el procedimiento conectar de forma fluídica una bomba corriente abajo 40 a la al menos una corriente fluídica 11, 12, 13 por medio de la válvula corriente abajo 20 para lavar a contracorriente y, de este modo, limpiar la al menos una columna de HPLC.

El procedimiento de CL comprende además conectar de forma alternativa una pluralidad de corrientes fluídicas 11, 12, 13 al conducto de válvula a detector 30 por medio de la válvula corriente abajo 20.

El procedimiento de CL comprende además conectar la bomba corriente abajo 40 al conducto de válvula a detector 30 por medio de la válvula corriente abajo 20 para lavar el conducto de válvula a detector 30.

El procedimiento de CL comprende además conectar la bomba corriente abajo 40 al conducto de válvula a detector 30 entre dos corrientes fluídicas consecutivas 11,12; 12,13; 13,11 para eliminar por lavado el líquido de una corriente fluídica previa del conducto de válvula a detector 30 antes de que el líquido de una corriente fluídica posterior entre al conducto de válvula a detector 30.

El procedimiento de CL comprende además conectar la bomba corriente abajo 40 a la válvula corriente abajo 20 por medio de la válvula de selección de lavado 70 y conectar de forma alternativa la válvula de selección de lavado 70 a una cualquiera de la al menos una corriente fluídica 11, 12, 13 y el conducto de válvula a detector 30 por medio de la válvula corriente abajo 20.

En particular, el procedimiento de CL comprende conectar la válvula de selección de lavado 70 a las corrientes fluídicas 11, 12, 13 por medio de una válvula de tres vías 16, 17, 18 respectiva conectada de forma fluídica a la válvula corriente abajo 20, comprendiendo la válvula de tres vías 16, 17, 18 un puerto de entrada de válvula de selección de lavado, un puerto de salida de válvula corriente abajo y un puerto de salida de residuo.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento de CL comprende además lavar a contracorriente automáticamente la al menos una columna de HPLC a intervalos regulares y/o tras la detección de un aumento de presión por encima de un umbral predeterminado en la al menos una corriente fluídica y/o tras la detección de una reducción de rendimiento de la al menos una columna de HPLC por debajo de un umbral predeterminado.

El procedimiento de CL puede comprender además gestionar automáticamente por el controlador 90 un tiempo de conexión de corriente fluídica a detector, que es el tiempo de conexión entre la al menos una corriente fluídica 11, 12, 13 y el conducto de válvula a detector 30, un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a detector, que es el tiempo de conexión entre la bomba corriente abajo 40 y el conducto de válvula a detector 30, y un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a corriente fluídica, que es el tiempo de conexión entre la al menos una corriente

fluídica 11, 12, 13 y la bomba corriente abajo 40, controlando la conmutación de una cualquiera o más de la válvula corriente abajo 20, la válvula de selección de lavado 70, la(s) válvula(s) de tres vías 16, 17, 18.

En particular, la FIG. 1A muestra una primera etapa del procedimiento en la que la válvula corriente abajo 20 se conmuta, de modo que la corriente fluídica 11 se conecta y se dirige al conducto de válvula a detector 30, mientras que las otras corrientes fluídicas 12, 13 se dirigen al residuo 50 por medio de los puertos de residuo 22', 23' y las válvulas de tres vías 17, 18, respectivamente. El líquido de lavado de la bomba corriente abajo 40 también se dirige al residuo 50 por medio de la válvula corriente abajo 20, estando conectada la válvula de selección de lavado 70 al puerto de entrada de bomba corriente abajo 24 por medio del puerto de lavado de conducto de válvula a detector 74 y estando conectado el puerto de entrada de bomba corriente abajo 24 al puerto de residuo de bomba corriente abajo 24'.

La FIG. 1B muestra una segunda etapa del procedimiento en la que la válvula corriente abajo 20 se conmuta de modo que la bomba corriente abajo 40 se conecta al conducto de válvula a detector 30, teniendo el puerto de entrada de bomba corriente abajo 24 conectado directamente al puerto de conducto de válvula a detector 25, mientras que todas las corrientes fluídicas 11, 12, 13 se dirigen al residuo 50 por medio de los puertos de residuo 21', 22', 23' y las válvulas de tres vías 16, 17, 18, respectivamente.

La FIG. 1C muestra una tercera etapa del procedimiento en la que la válvula corriente abajo 20 se conmuta de modo que la corriente fluídica 12 se conecta al conducto de válvula a detector 30, mientras que las otras corrientes fluídicas 11, 13 se dirigen al residuo 50 por medio de los puertos de residuo 21', 23' y las válvulas de tres vías 16, 18, respectivamente. El líquido de lavado de la bomba corriente abajo 40 también se dirige al residuo 50 por medio del puerto de residuo de bomba corriente abajo 24' de la válvula corriente abajo 20 como en la FIG. 1A.

La cuarta etapa del procedimiento como se muestra en la FIG. 1D es idéntica a la segunda etapa de la FIG. 1B.

La FIG. 1E muestra una quinta etapa del procedimiento en la que la válvula corriente abajo 20 se conmuta de modo que la corriente fluídica 13 se conecta al conducto de válvula a detector 30, mientras que las otras corrientes fluídicas 11, 12 se dirigen al residuo 50 por medio de los puertos de residuo 21', 22' y las válvulas de tres vías 16, 17, respectivamente. El líquido de lavado de la bomba corriente abajo 40 también se dirige al residuo 50 por medio del puerto de residuo de bomba corriente abajo 24' de la válvula corriente abajo 20 como en la FIG. 1A y la FIG. 1C.

La sexta etapa del procedimiento mostrado en la FIG. 1F es idéntica a la segunda etapa de la FIG. 1B y cuarta etapa de la FIG. 1B, antes de comenzar de nuevo con la primera etapa de la FIG. 1A.

La FIG. 2A muestra esquemáticamente una etapa adicional del procedimiento, donde la bomba corriente abajo 40 se usa para lavar a contracorriente la corriente fluídica 11. En particular, la válvula de selección de lavado 70, la válvula corriente abajo 20 y la válvula de tres vías 16 se conmutan de modo que la bomba corriente abajo 40 se conecta por medio del puerto de lavado de corriente fluídica 71, la válvula de tres vías 16, el puerto de entrada de bomba corriente abajo 21' y el puerto de corriente fluídica 21 a la corriente fluídica 11. Al mismo tiempo, la corriente fluídica 12 se conecta al conducto de válvula a detector 30 por medio del puerto de corriente fluídica 22 y el puerto de conducto de válvula a detector 25, mientras que la corriente fluídica 13 se dirige al residuo 50 por medio del puerto de corriente fluídica 23, el puerto de residuo 23' y la válvula de tres vías 18, respectivamente. Se ha de observar que la dirección del flujo 15 para la corriente fluídica 11 se invierte en la FIG. 2A.

La FIG. 2B muestra esquemáticamente una etapa adicional del procedimiento, donde la bomba corriente abajo 40 se usa para lavar a contracorriente la corriente fluídica 12. En particular, la válvula de selección de lavado 70, la válvula corriente abajo 20 y la válvula de tres vías 17 se conmutan de modo que la bomba corriente abajo 40 se conecta por medio del puerto de lavado de corriente fluídica 72, la válvula de tres vías 17, el puerto de entrada de bomba corriente abajo 22' y el puerto de corriente fluídica 22 a la corriente fluídica 12. Al mismo tiempo, la corriente fluídica 11 se conecta al conducto de válvula a detector 30 por medio del puerto de corriente fluídica 21 y el puerto de conducto de válvula a detector 25, mientras que la corriente fluídica 13 se dirige al residuo 50 por medio del puerto de corriente fluídica 23, el puerto de residuo 23' y la válvula de tres vías 18, respectivamente. Se ha de observar que la dirección del flujo 15 para la corriente fluídica 12 se invierte en la FIG. 2B.

La FIG. 2C muestra esquemáticamente una etapa adicional del procedimiento, donde la bomba corriente abajo 40 se usa para lavar a contracorriente la corriente fluídica 13. En particular, la válvula de selección de lavado 70, la válvula corriente abajo 20 y la válvula de tres vías 18 se conmutan de modo que la bomba corriente abajo 40 se conecta por medio del puerto de lavado de corriente fluídica 73, la válvula de tres vías 18, el puerto de entrada de bomba corriente abajo 23' y el puerto de corriente fluídica 23 a la corriente fluídica 13. Al mismo tiempo, la corriente fluídica 11 se conecta al conducto de válvula a detector 30 por medio del puerto de corriente fluídica 21 y el puerto de conducto de válvula a detector 25, mientras que la corriente fluídica 12 se dirige al residuo 50 por medio del puerto de corriente fluídica 22, el puerto de residuo 22' y la válvula de tres vías 17, respectivamente. Se ha de observar que la dirección del flujo 15 para la corriente fluídica 13 se invierte en la FIG. 2C.

La FIG. 3A muestra esquemáticamente otros aspectos del sistema de CL 100 y el procedimiento de las FIGS. 1A-1E. En particular, el sistema de CL 100 comprende además una bomba de CL corriente arriba 10 para cada corriente fluídica 11 (solo se muestra una corriente fluídica en la FIG. 3A por simplicidad) y, en particular, una bomba de CL binaria que comprende dos cabezales de bomba 9, 9' que se fusionan en la corriente fluídica 11 por medio de una válvula corriente arriba 8. La válvula corriente arriba 8 se realiza en este ejemplo como una válvula de 8 puertos/dos vías que comprende dos puertos de entrada de bomba corriente arriba 1, 1' conectados de forma fluídica a los cabezales de bomba 9, 9' respectivamente, dos puertos de salida de bomba corriente arriba 2, 2' que dan lugar a la corriente fluídica 11, dos puertos de residuo de bomba corriente arriba 3, 3' dando lugar el líquido bombeado por los cabezales de bomba 9, 9' respectivamente al residuo 50, y dos puertos de residuo de lavado a contracorriente 4, 4'. El procedimiento de la FIG. 3A comprende conmutar la válvula corriente arriba 8 de modo que los puertos de entrada de bomba corriente arriba 1, 1' se conectan a los puertos de salida de bomba corriente arriba 2, 2' respectivamente para dirigir el flujo de líquido desde la bomba de CL corriente arriba 10 hacia la corriente fluídica 1, por medio de la válvula corriente arriba 8, en la dirección de flujo normal 15.

La FIG. 3B muestra esquemáticamente el mismo sistema de CL 100 de la FIG. 3A y otros aspectos del procedimiento de las FIGS. 2A-2C. En particular, el procedimiento comprende conmutar la válvula corriente arriba 8 de modo que los puertos de entrada de bomba corriente arriba 1, 1' se conectan a los puertos de residuo de bomba corriente arriba 3, 3' respectivamente, dando lugar, por tanto, el líquido bombeado por los cabezales de bomba 9, 9' al residuo. Además, los puertos de salida de bomba corriente arriba 2, 2' se conectan a los puertos de residuo de lavado a contracorriente 4, 4' respectivamente para dirigir el flujo de líquido desde la bomba corriente abajo por medio de la corriente fluídica 11 en la dirección de flujo inversa 15 al residuo 50.

En la memoria descriptiva precedente, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar un entendimiento completo de la presente divulgación. Sin embargo, será evidente para un experto en la técnica que no es necesario emplear los detalles específicos para practicar la presente enseñanza. En otros casos, los materiales o procedimientos bien conocidos no se han descrito en detalle para evitar confundir la presente divulgación.

La referencia a lo largo de la memoria descriptiva precedente a "un modo de realización", "un ejemplo" o "un aspecto" quiere decir que un rasgo característico, estructura o característica particular descrito en relación con el modo de realización o ejemplo o aspecto se incluye en al menos un modo de realización. Por tanto, las apariciones de la frase "en un modo de realización", "un ejemplo" o "un aspecto" en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente al mismo modo de realización o ejemplo o aspecto.

Además, los rasgos característicos, estructuras o características particulares se pueden combinar en cualquier combinación y/o subcombinación adecuada.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de cromatografía de líquidos (CL) (100) que comprende

- una pluralidad de corrientes fluídicas (11, 12, 13) que comprenden al menos una columna de HPLC,

- una válvula corriente abajo (20) conectada a las corrientes fluídicas (11, 12, 13) y conectable a un detector (60) por medio de un conducto de válvula a detector (30), en el que las corrientes fluídicas (11, 12, 13) son conectables de forma alternativa al conducto de válvula a detector (30) por medio de la válvula corriente abajo (20),

en el que el sistema de CL (100) comprende además una bomba corriente abajo (40) conectada de forma fluídica a la válvula corriente abajo (20), conectable de forma alternativa a las corrientes fluídicas (11, 12, 13) por medio de la válvula corriente abajo (20) para el lavado a contracorriente y de este modo limpiar la al menos una columna de HPLC y conectable también al conducto de válvula a detector (30) por medio de la válvula corriente abajo (20) para lavar el conducto de válvula a detector (30), en el que la bomba corriente abajo (40) se configura para conectarse al conducto de válvula a detector (30) entre dos corrientes fluídicas consecutivas para eliminar por lavado el líquido de una corriente fluídica previa del conducto de válvula a detector (30) antes de que el líquido de una corriente fluídica posterior entre en el conducto de válvula a detector (30), en el que la bomba corriente abajo (40) se conecta a la válvula corriente abajo (20) por medio de una válvula de selección de lavado (70), y en el que la válvula de selección de lavado (70) se configura para conectarse de forma alternativa a una cualquiera de las corrientes fluídicas (11, 12, 13) y al conducto de válvula a detector (30) por medio de la válvula corriente abajo (20).

2. El sistema de CL (100) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la válvula de selección de lavado (70) es conectable a las corrientes fluídicas (11, 12, 13) por medio de una válvula de tres vías (16, 17, 18) respectiva conectada de forma fluídica a la válvula corriente abajo (20), comprendiendo la válvula de tres vías (16, 17, 18) un puerto de entrada de válvula de selección de lavado, un puerto de salida de válvula corriente abajo y un puerto de salida de residuo.

3. El sistema de CL (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende un controlador (90) configurado para lavar a contracorriente automáticamente la al menos una columna de HPLC a intervalos regulares y/o tras la detección de un aumento de presión por encima de un umbral predeterminado en las corrientes fluídicas y/o tras la detección de una reducción de rendimiento de la al menos una columna de HPLC por debajo de un umbral predeterminado.

4. El sistema de CL (100) de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el controlador (90) se configura además para gestionar un tiempo de conexión de corriente fluídica a detector, que es el tiempo de conexión entre una corriente fluídica (11, 12, 13) y el conducto de válvula a detector (30), un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a detector, que es el tiempo de conexión entre la bomba corriente abajo (40) y el conducto de válvula a detector (30), y un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a corriente fluídica, que es el tiempo de conexión entre una corriente fluídica (11, 12, 13) y la bomba corriente abajo (40), controlando la conmutación de una cualquiera o más de la válvula corriente abajo (20), la válvula de selección de lavado (70), la(s) válvula(s) de tres vías (16, 17, 18).

5. Un procedimiento de CL automatizado que comprende conectar de forma fluídica una pluralidad de corrientes fluídicas (11, 12, 13) que comprenden al menos una columna de HPLC a una válvula corriente abajo (20) para conectar de forma alternativa las corrientes fluídicas (11, 12, 13) a un detector (60) por medio de un conducto de válvula a detector (30), comprendiendo además el procedimiento conectar de forma fluídica de forma alternativa una bomba corriente abajo (40) a las corrientes fluídicas (11, 12, 13) por medio de la válvula corriente abajo (20) para el lavado a contracorriente y de este modo limpiar la al menos una columna de HPLC y al conducto de válvula a detector (30) por medio de la válvula corriente abajo (20) para lavar el conducto de válvula a detector (30), que comprende conectar la bomba corriente abajo (40) al conducto de válvula a detector (30) entre dos corrientes fluídicas consecutivas para eliminar por lavado el líquido de una corriente fluídica previa del conducto de válvula a detector (30) antes de que el líquido de una corriente fluídica posterior entre al conducto de válvula a detector (30), comprendiendo además el procedimiento conectar la bomba corriente abajo (40) a la válvula corriente abajo (20) por medio de una válvula de selección de lavado (70), y conectar de forma alternativa la válvula de selección de lavado (70) a una cualquiera de las corrientes fluídicas (11, 12, 13) y al conducto de válvula a detector (30) por medio de la válvula corriente abajo (20).

6. El procedimiento de CL de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende conectar la válvula de selección de lavado (70) a las corrientes fluídicas (11, 12, 13) por medio de una válvula de tres vías (16, 17, 18) respectiva conectada de forma fluídica a la válvula corriente abajo (20), comprendiendo la válvula de tres vías (16, 17, 18) un puerto de entrada de válvula de selección de lavado, un puerto de salida de válvula corriente abajo y un puerto de salida de residuo.

7. El procedimiento de CL de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, que comprende lavar a contracorriente automáticamente la al menos una columna de HPLC a intervalos regulares y/o tras la detección de un aumento de

presión por encima de un umbral predeterminado en las corrientes fluídicas (11, 12, 13) y/o tras la detección de una reducción de rendimiento de la al menos una columna de HPLC por debajo de un umbral predeterminado.

8. El procedimiento de CL de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende gestionar automáticamente por un controlador (90) un tiempo de conexión de corriente fluídica a detector, que es el tiempo de conexión entre una corriente fluídica (11, 12, 13) y el conducto de válvula a detector (30), un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a detector, que es el tiempo de conexión entre la bomba corriente abajo (40) y el conducto de válvula a detector (30), y un tiempo de conexión de bomba corriente abajo a corriente fluídica, que es el tiempo de conexión entre una corriente fluídica (11, 12, 13) y la bomba corriente abajo (40), controlando la conmutación de una cualquiera o más de la válvula corriente abajo (20), la válvula de selección de lavado (70), la(s) válvula(s) de tres vías (16, 17, 18).

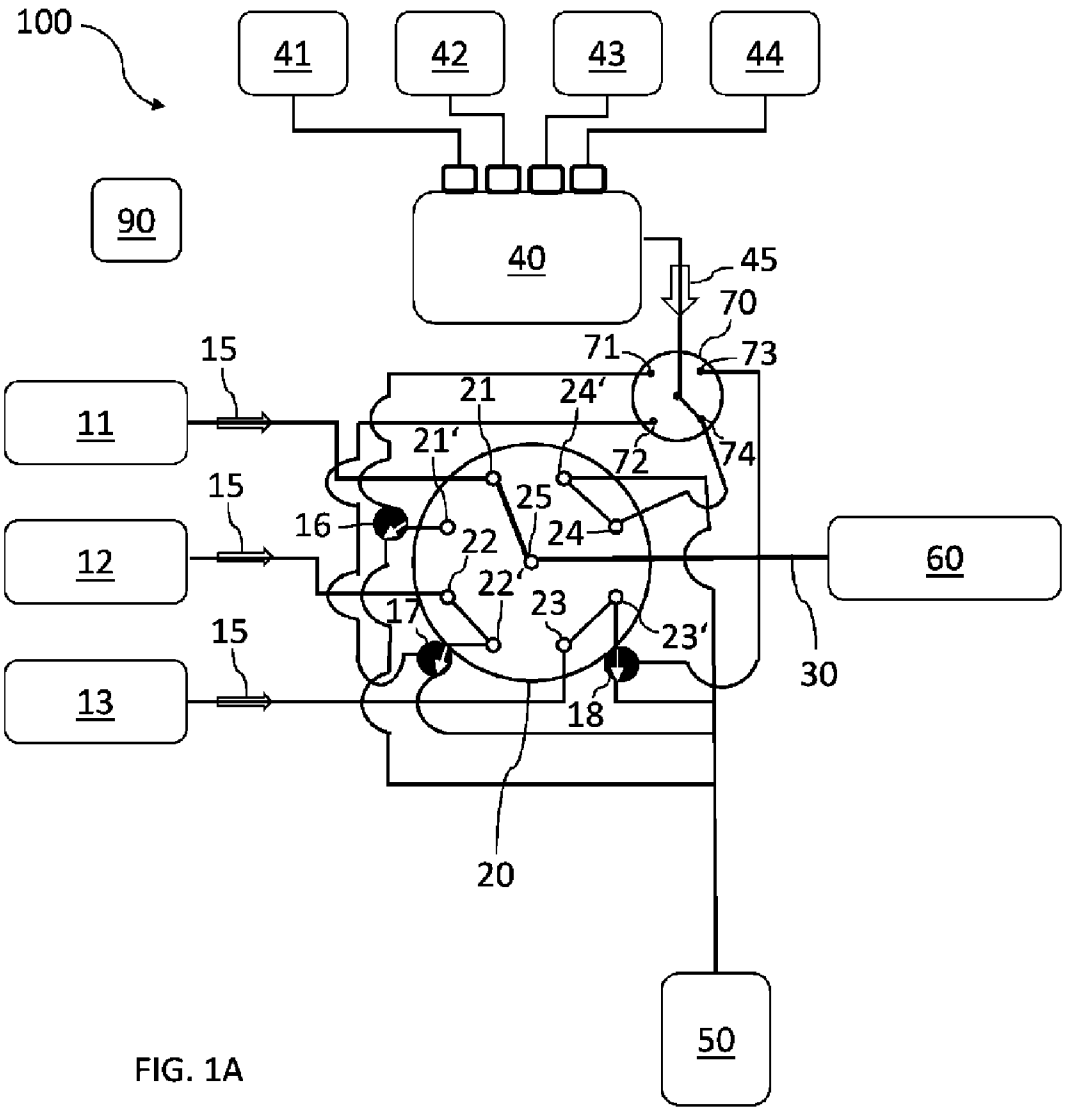

100
41
42
43
44
90
40
45
70
71
73
15
11
21
24'
21'
72
74
15
16
25
12
22
24
60
22'
23
17
23'
15
13
30
18
20
50

FIG. 1A

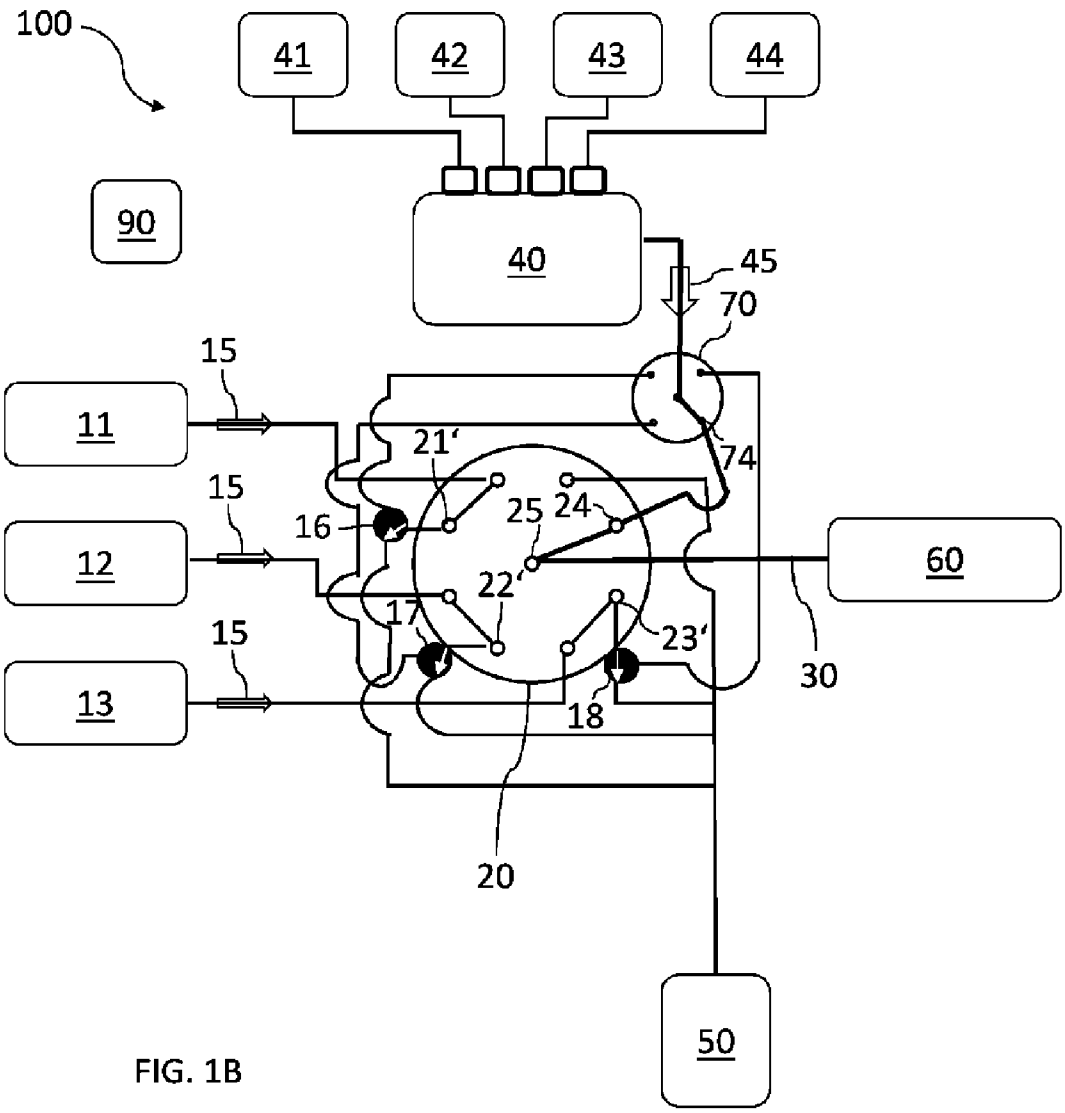

100
41
42
43
44
90
40
45
70
15
11
21'
74
15
16
25
24
12
60
22'
17
15
23'
13
30
18
20
50

FIG. 1B

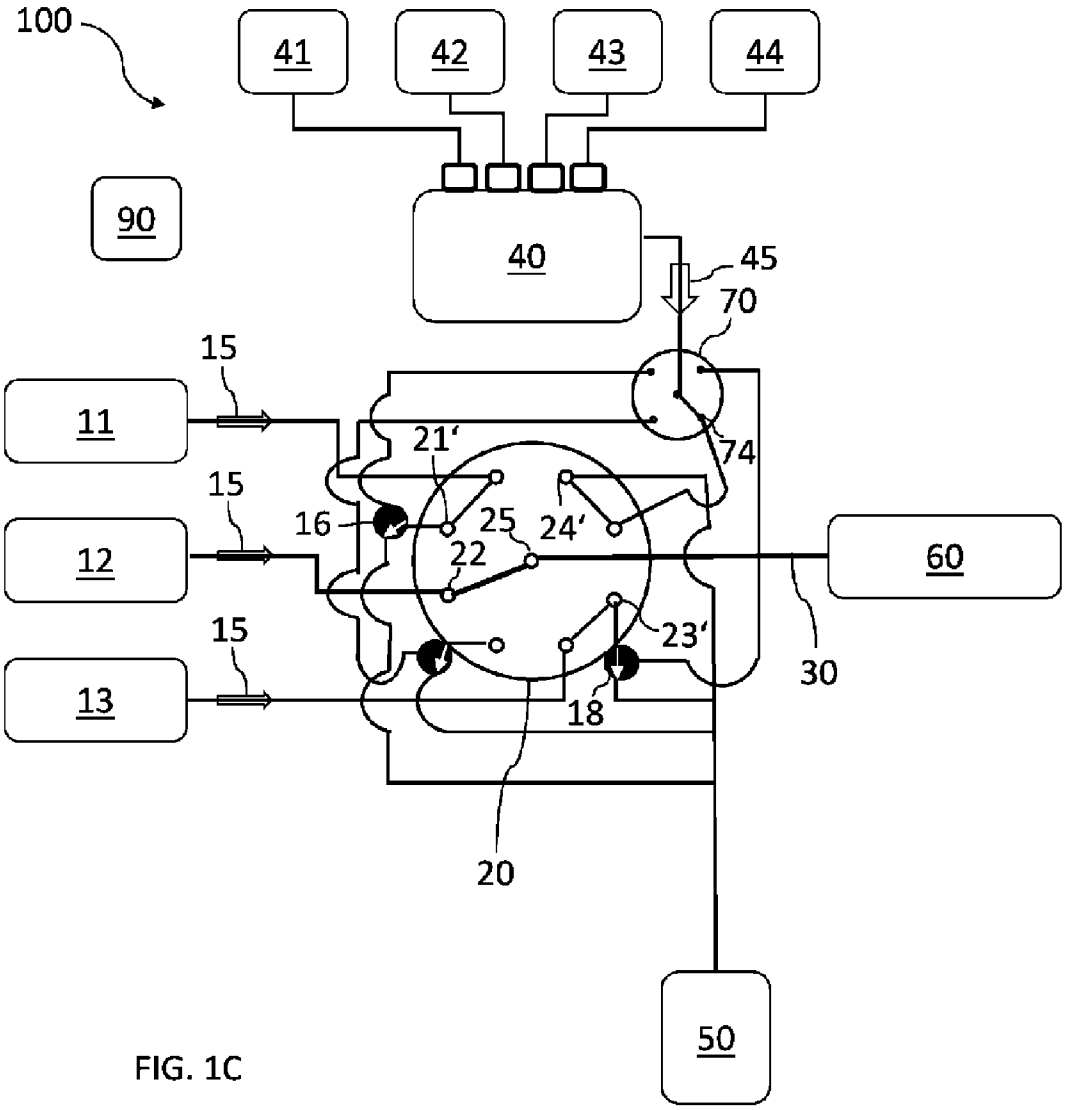

100
41
42
43
44
90
40
45
70
15
11
21'
74
15
16
25
24'
12
22
60
15
23'
13
30
18
20
50

FIG. 1C

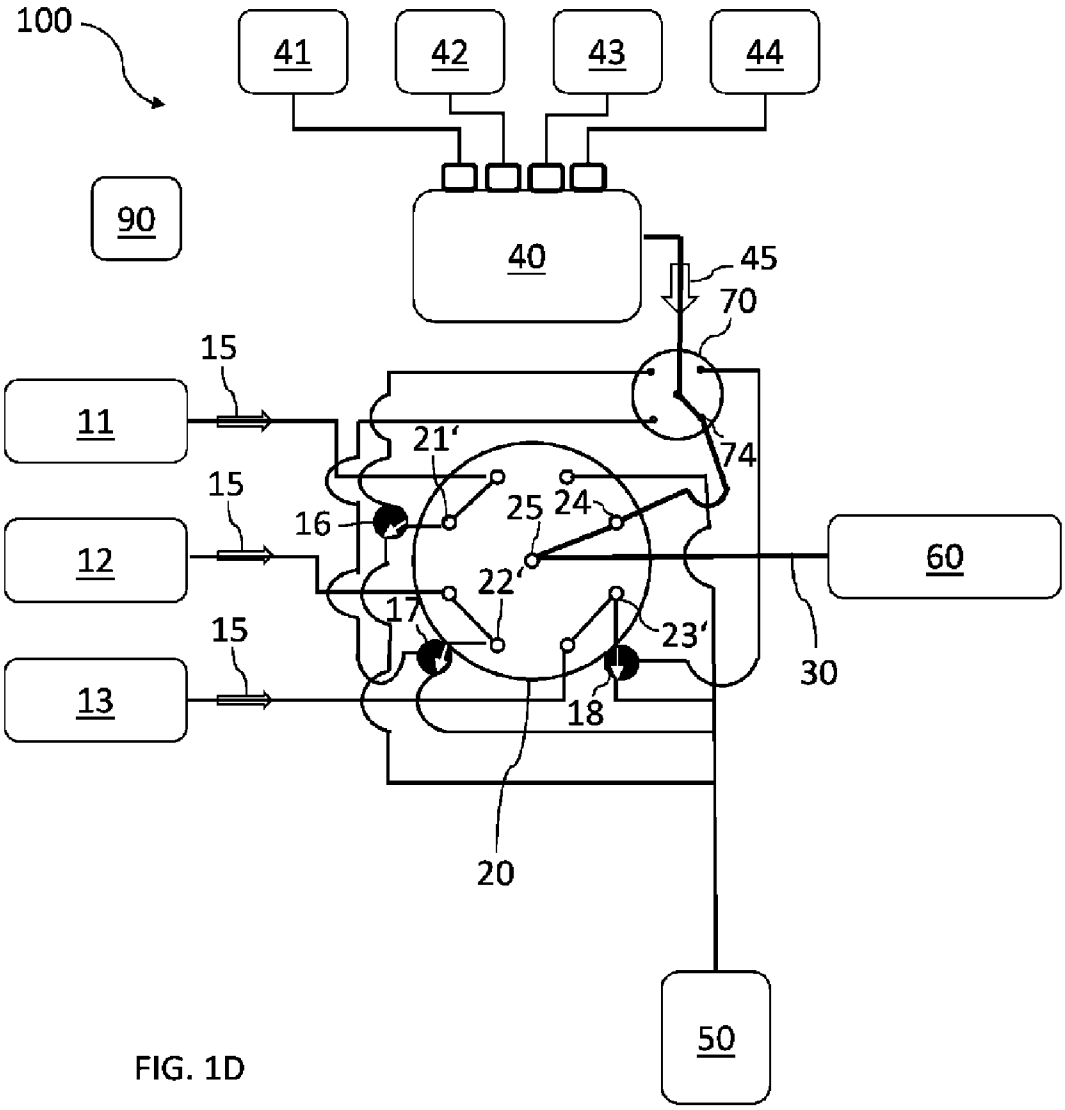

100
41
42
43
44
90
40
45
70
15
11
21'
74
15
16
25
24
12
60
22'
17
15
23'
13
30
18
20
50

FIG. 1D

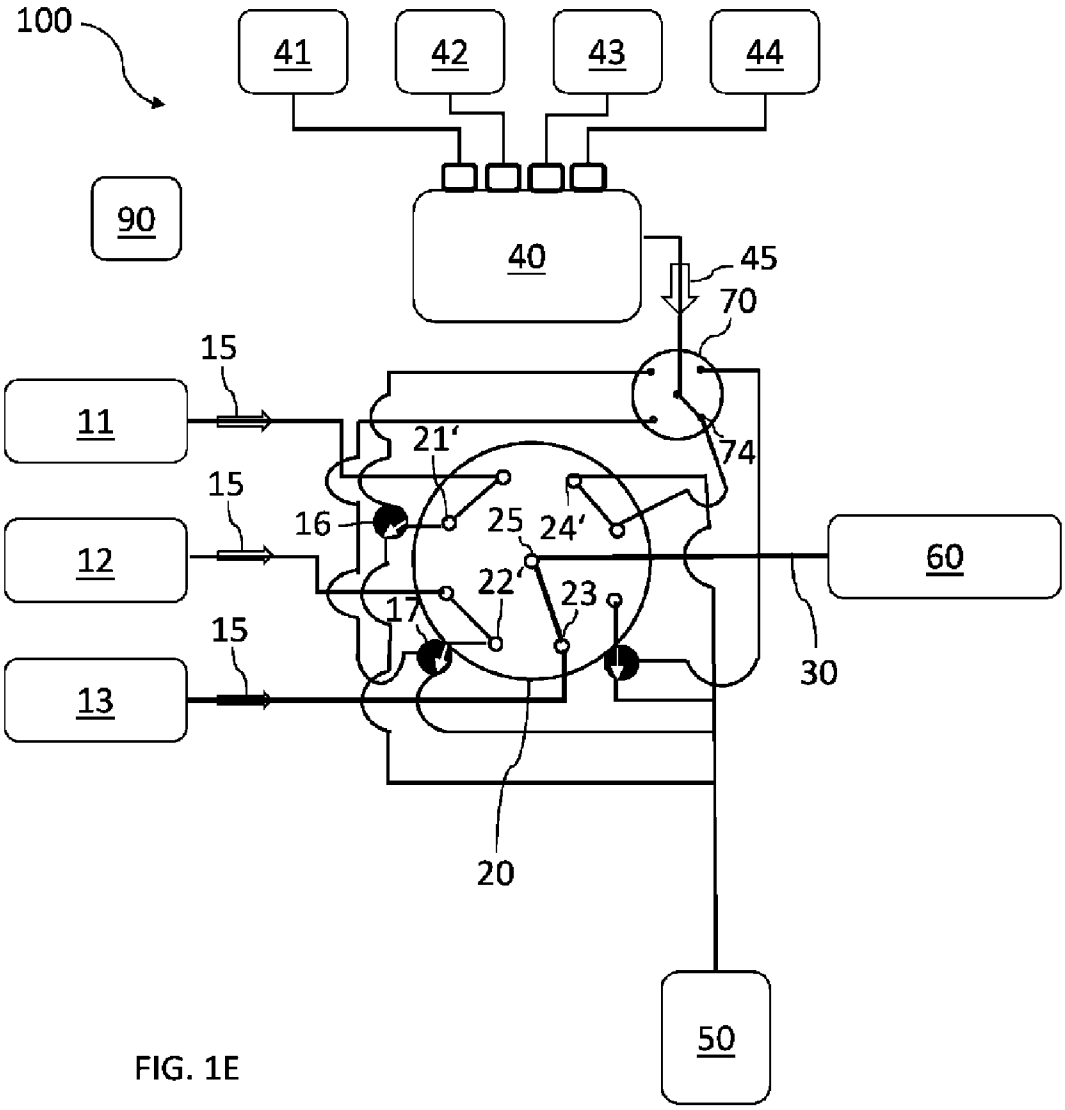

100
41
42
43
44
90
40
45
70
15
11
21'
74
15
16
25
24'
12
60
22'
23
17
15
13
30
20
50

FIG. 1E

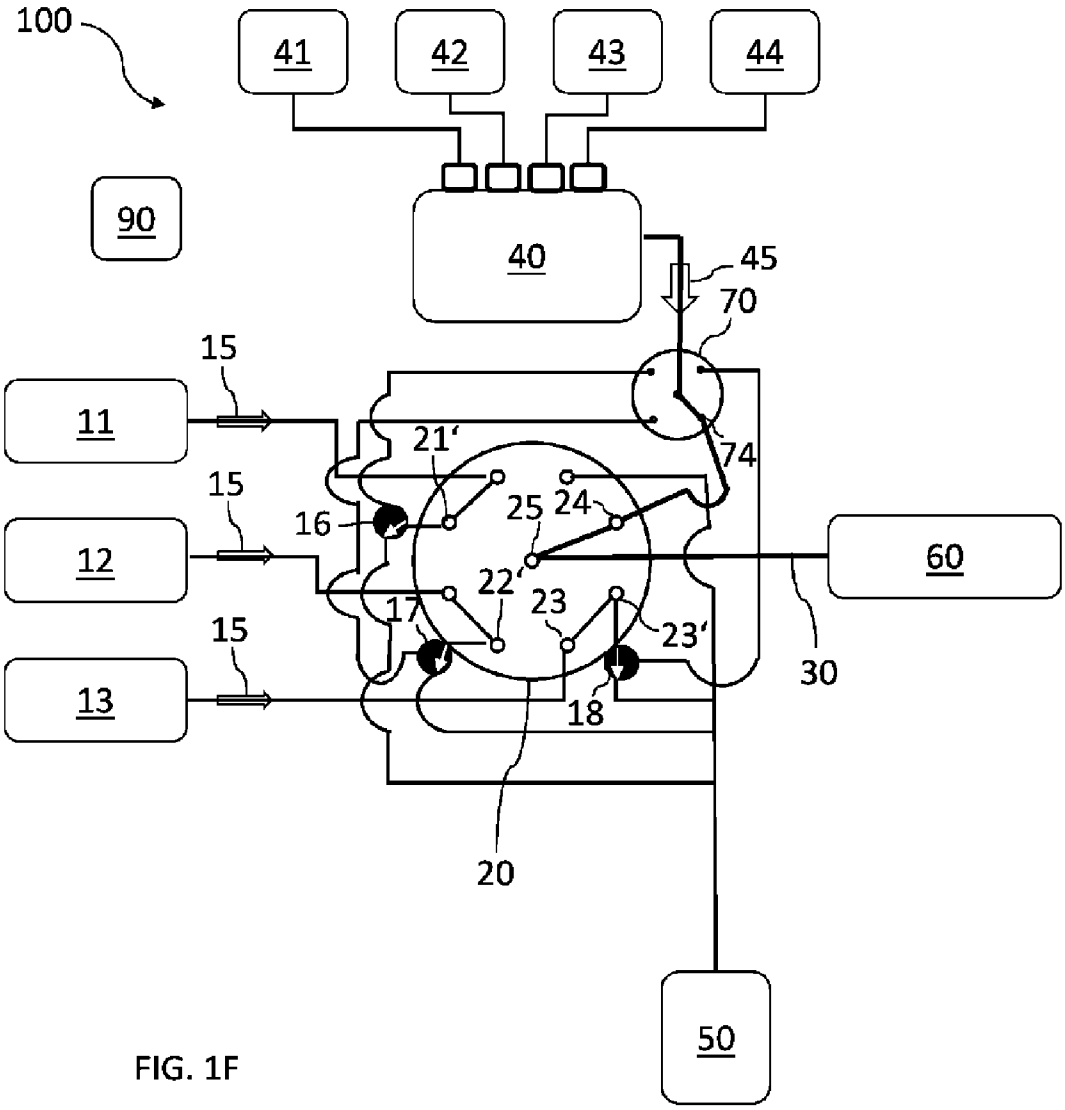

100
41
42
43
44
90
40
45
70
15
11
21'
74
15
16
25
24
12
60
22'
23
17
23'
15
13
30
18
20
50

FIG. 1F

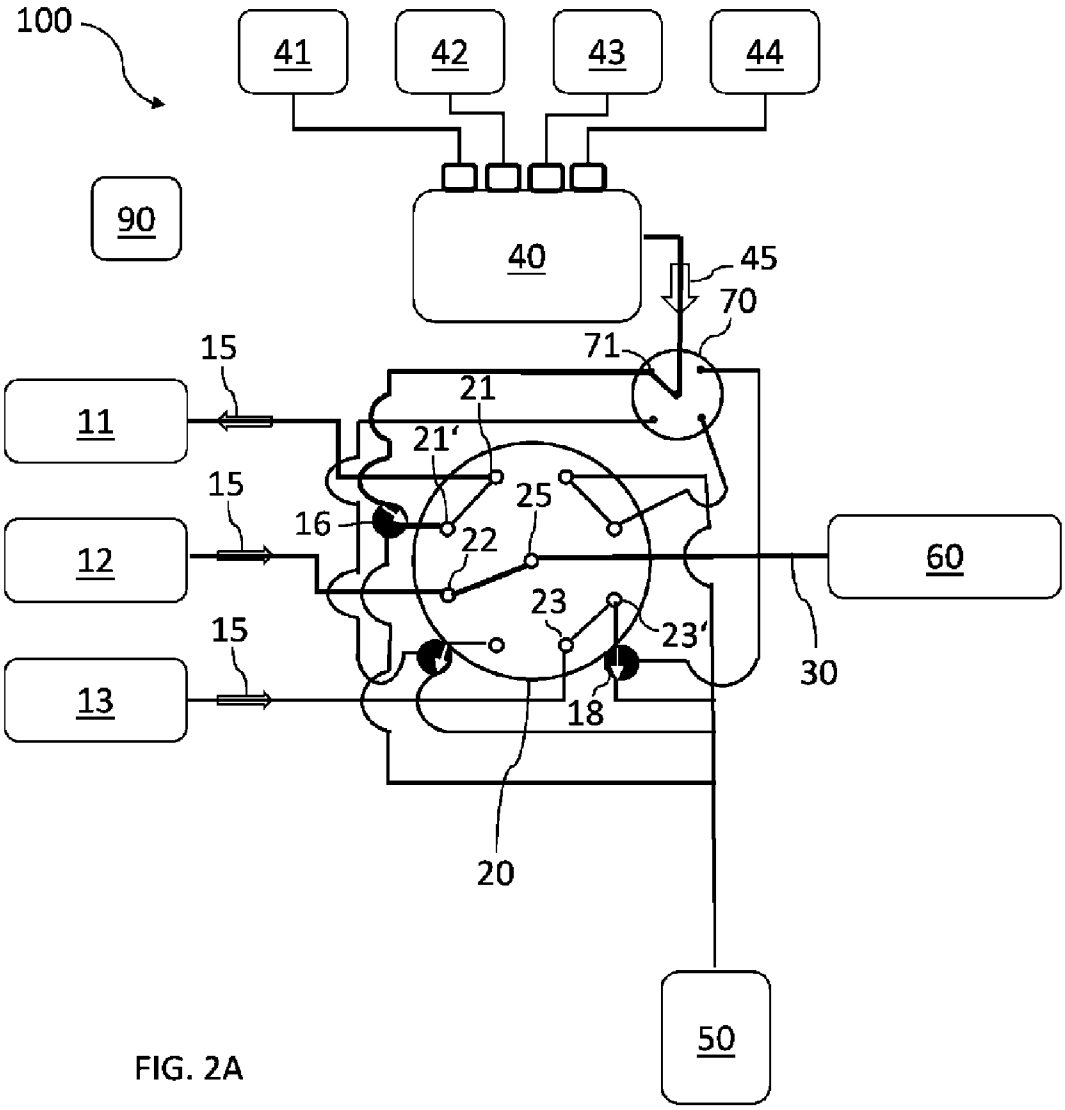

100
41
42
43
44
90
40
45
70
71
15
11
21
21'
15
16
25
12
22
60
23
15
23'
13
30
18
20
50

FIG. 2A

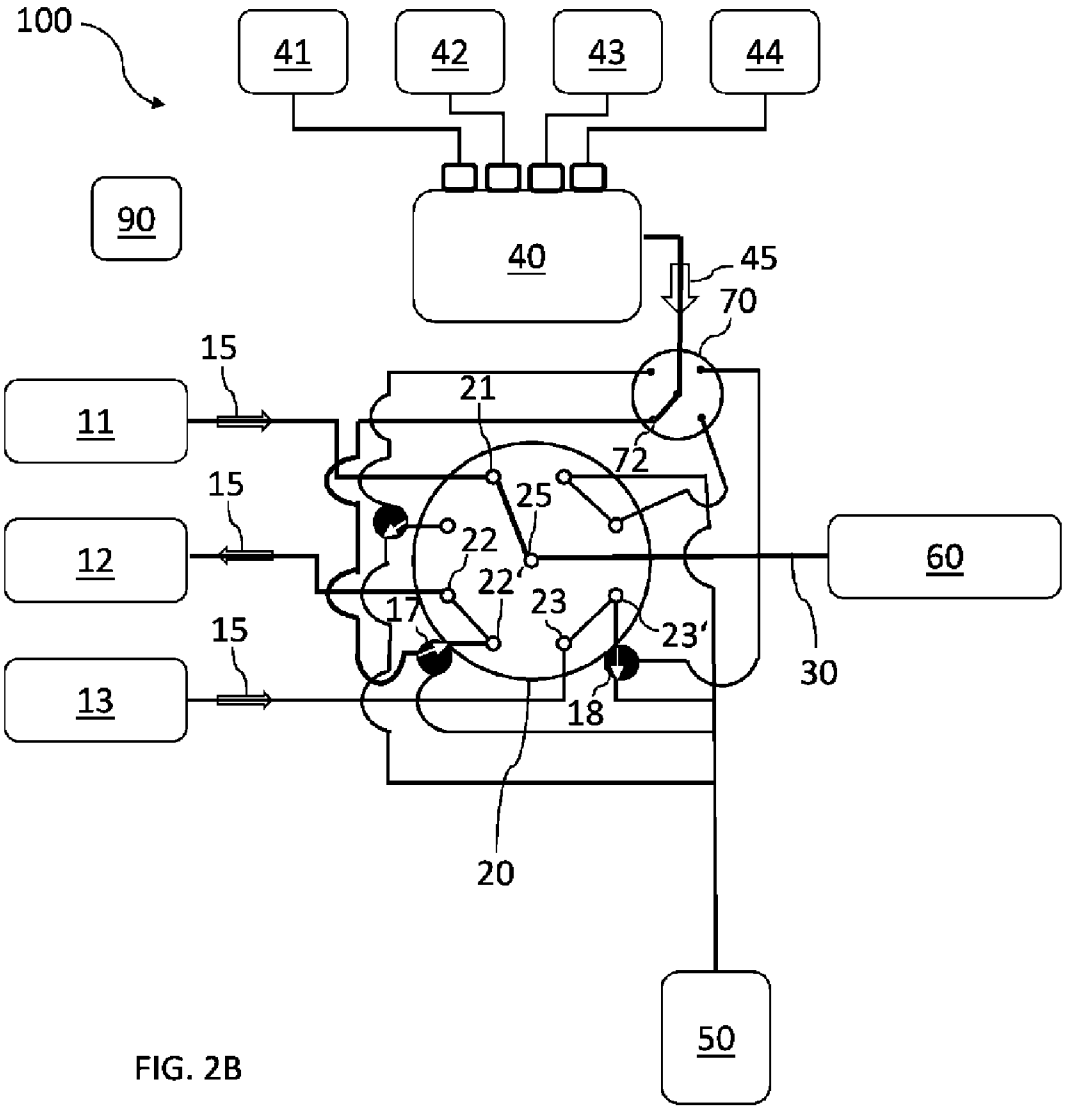

100
41
42
43
44
90
40
45
70
15
11
21
72
15
12
25
22
22'
60
17
23
23'
15
13
18
30
20
50

FIG. 2B

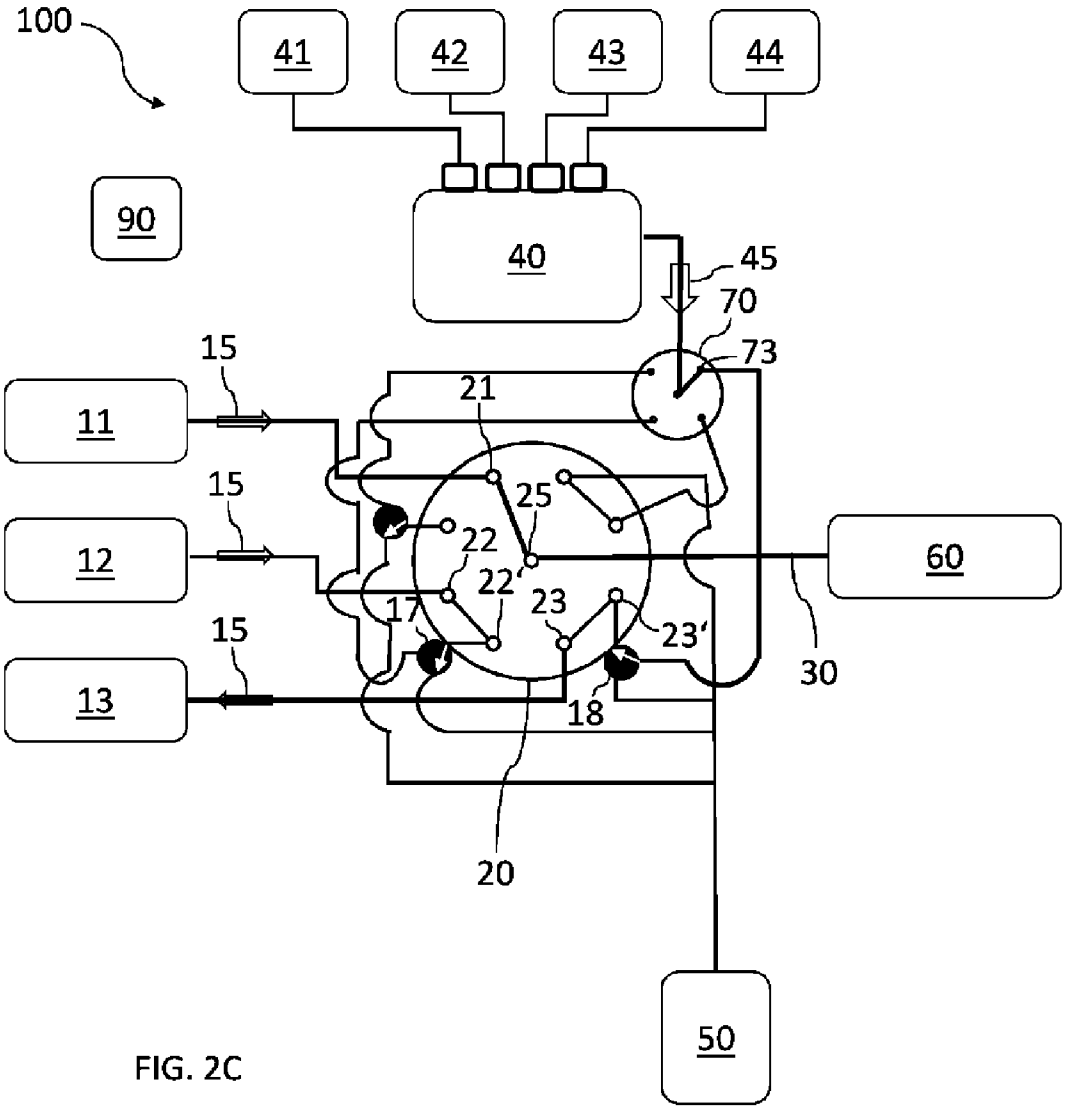

100
41
42
43
44
90
40
45
70
73
15
11
21
25
15
12
22
22'
60
17
23
23'
15
13
18
30
20
50

FIG. 2C

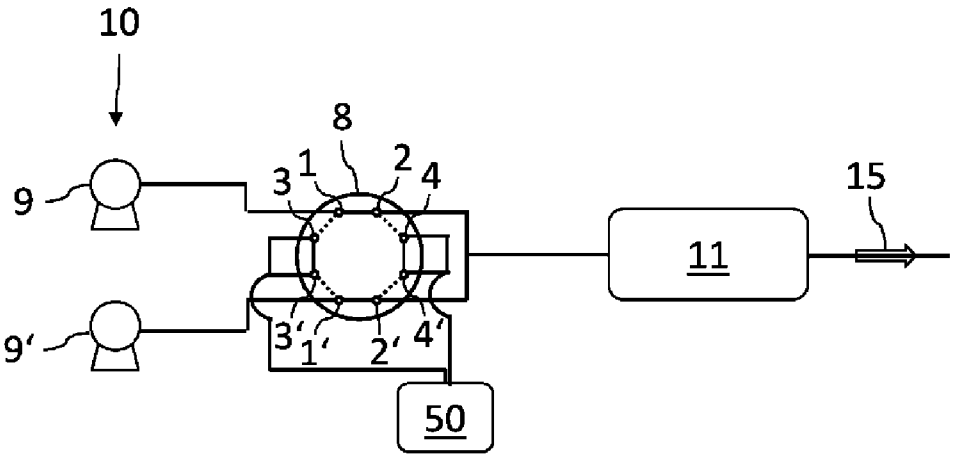


FIG. 3A

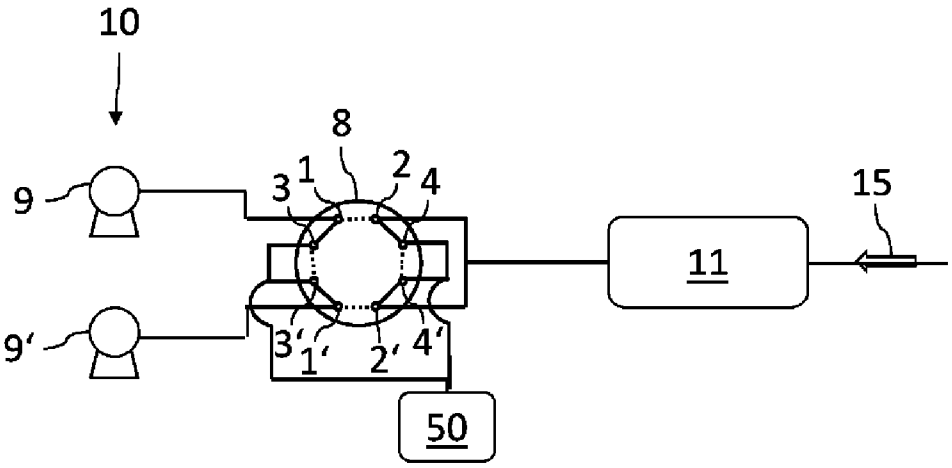


FIG. 3B