

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 149**

51 Int. Cl.:

G01N 30/20 (2006.01)

G01N 30/24 (2006.01)

G01N 30/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2018** **E 18190878 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024** **EP 3617701**

54 Título: **inyector de muestra con bucle de muestra y bucle de tampón**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
24.02.2025

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SIEVERS-ENGLER, ADRIAN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 999 149 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

Inyector de muestra con bucle de muestra y bucle de tampón

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a un inyector de muestra y a un procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos, a un sistema de cromatografía de líquidos y a un sistema de diagnóstico clínico.

10 Antecedentes

Típicamente, para llevar a cabo una inyección de muestra de cromatografía de líquidos (CL), se carga una muestra en un bucle de muestra que es un tubo que tiene un volumen interno predefinido con dos extremos conectados a orificios respectivos de una válvula de conmutación de CL de alta presión multiorificio antes de bombearse por una bomba de CL de alta presión desde el bucle de muestra a una columna de CL, estando conectadas fluidicamente tanto la bomba de CL como la columna de CL a otros orificios de la misma válvula. La muestra se puede extraer o bien empujar desde una línea de muestra hasta el bucle de muestra por una bomba especializada, típicamente una bomba de jeringa, también conectada a la misma válvula que genera presión negativa y/o positiva.

Para aplicaciones de alto rendimiento que requieren muchos ciclos de inyección de muestra consecutivos, y especialmente para análisis de acceso aleatorio de diferentes muestras que requieren posiblemente diferentes condiciones de inyección, por ejemplo, diferentes volúmenes de muestra, diferentes caudales, diferentes presiones, son importantes la velocidad de carga de muestra y la flexibilidad para adaptar las condiciones para cada muestra en una secuencia programada. En un intento de incrementar la flexibilidad, por ejemplo para permitir la dilución en línea, también se han propuesto inyectores de muestra modificados que usan dos válvulas de conmutación CL de alta presión, dos bucles de muestra, válvulas adicionales y múltiples bombas, como por ejemplo en el documento JP05505249B2. Sin embargo, dicha solución es incluso más lenta que las soluciones estándar. Además, la compleja construcción fluidica que incluye diversas líneas y conexiones fluidicas hace el proceso de lavado ineficaz, incrementa el riesgo de transferencia entre diferentes muestras y también incrementa el volumen muerto, lo que requiere por lo tanto el uso de volúmenes de muestra totales más grandes.

Un inyector de muestra típico para cromatografía de líquidos se divulga en el documento EP1536228A1 (01-06-2005) e incluye una válvula de conmutación, una bomba de aspiración y bucles analíticos/de tampón.

35 Sumario

En el presente documento se divulga un inyector de muestra para cromatografía de líquidos que es adecuado para cromatografía de líquidos de alto rendimiento y acceso aleatorio y puede tener una o más de las siguientes ventajas. Puede permitir tiempos de ciclo de inyección cortos. Puede permitir carga de muestra rápida manteniendo la precisión. Puede permitir flexibilidad en la adaptación de las condiciones de inyección, por ejemplo, adaptando el volumen de muestra analítica que se inyecta. Minimiza el arrastre de muestra. Minimiza los volúmenes fluidicos internos, requiriendo por tanto menores cantidades de muestra totales y permitiendo compatibilidad con micro-CL (μ CL) y/o CL de pequeño calibre. Requiere solo una válvula de conmutación de CL de alta presión, permaneciendo por tanto simple, fácil de controlar y mantener, compacto y rentable.

También se divulga un procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos que tiene una o más de las mismas ventajas.

En el presente documento también se divulgan un sistema de cromatografía de líquidos que comprende el inyector de muestra de la presente divulgación y un sistema de diagnóstico clínico que comprende el sistema de cromatografía de líquidos de la presente divulgación, que ofrecen una cualquiera o más de las mismas ventajas.

El inyector de muestra de la presente divulgación comprende una válvula de conmutación de CL que comprende un orificio de entrada de muestra, un orificio de bomba de aspiración/distribución, un orificio de entrada de bucle de muestra analítica y un orificio de salida de bucle de muestra analítica, y un orificio de bomba de CL y un orificio de columna de CL. El inyector de muestra comprende además una bomba de aspiración conectada fluidicamente al orificio de bomba de aspiración/distribución por medio de un bucle de muestra de tampón para aspirar una muestra en el bucle de muestra de tampón cuando el orificio de bomba de aspiración/distribución se conecta al orificio de entrada de muestra; un bucle de muestra analítica conectado a la válvula de conmutación de CL entre el orificio de entrada de bucle de muestra analítica y el orificio de salida de bucle de muestra analítica, para recibir al menos parte de la muestra aspirada en el bucle de muestra de tampón cuando el orificio de entrada de bucle de muestra analítica se conecta al orificio de bomba de aspiración/distribución; una columna de CL conectada fluidicamente al orificio de columna de CL, y una bomba de CL conectada fluidicamente al orificio de bomba de CL, para inyectar la muestra recibida en el bucle de muestra analítica en la columna de CL cuando el orificio de bomba de CL se conecta fluidicamente al orificio de salida de bucle de muestra analítica y el orificio de columna de CL se conecta fluidicamente al orificio de entrada de bucle de muestra analítica.

El término "muestra" se refiere a un material biológico sospechoso de contener uno o más analitos de interés y donde su detección, cualitativa y/o cuantitativa, se puede asociar a una afección clínica. La muestra se puede derivar de cualquier fuente biológica, tal como un líquido fisiológico, incluyendo sangre, saliva, líquido del cristalino ocular, líquido cefalorraquídeo, sudor, orina, leche, líquido ascítico, mucosa, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido amniótico, tejido, células o similares. La muestra se puede pretratar antes de su uso, tal como preparar plasma o suero a partir de sangre, diluir líquidos viscosos, lisis o similares; los procedimientos de tratamiento pueden implicar filtración, centrifugación, destilación, concentración, inactivación de componentes interferentes y la adición de reactivos. Una muestra se puede usar directamente como se obtiene de la fuente en algunos casos o después de un flujo de trabajo de pretratamiento y/o preparación de muestra para modificar el carácter de la muestra, por ejemplo, después de añadir un estándar interno, después de diluirse con otra solución o después de haberse mezclado con reactivos, por ejemplo, para permitir llevar a cabo una o más pruebas de diagnóstico *in vitro*, o para enriquecer (extraer/separar/concentrar) analitos de interés y/o para retirar componentes de matriz que interfieren potencialmente con la detección del/de los analito(s) de interés. Los ejemplos de analitos de interés son vitamina D, drogas, fármacos, hormonas y metabolitos en general. Sin embargo, la lista no es exhaustiva.

Una "cromatografía de líquidos o CL" es un proceso analítico que somete muestras inyectadas por un inyector de muestra a separación cromatográfica a través de una columna para, por ejemplo, separar analitos de interés de componentes de matriz, por ejemplo, los componentes de matriz restantes después de la preparación de muestra que todavía pueden interferir en una detección posterior, por ejemplo, una detección por espectrometría de masas, y/o para separar analitos de interés entre sí para permitir su detección individual. "Cromatografía de líquidos de alto rendimiento" o HPLC, "cromatografía de líquidos de ultraalto rendimiento" o UHPLC, "microcromatografía de líquidos" o μ CL y "cromatografía de líquidos de pequeño calibre" o CL de pequeño calibre son formas de cromatografía de líquidos realizadas bajo presión.

Una "columna de CL" se puede referir a cualquiera de una columna, un cartucho, un capilar y similares para realizar separaciones de naturaleza cromatográfica. Típicamente, las columnas se rellenan o se 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 es conocido en general. Esta fase estacionaria puede ser particulada o en forma de perlas o un monolito poroso. Sin embargo, el término "columna" también se puede referir a capilares que no se rellenan ni se cargan con una fase estacionaria, sino que dependen del área superficial de la pared de capilar interna para efectuar las separaciones. La columna de CL puede ser intercambiable y/u operar en paralelo o en secuencia con una o más de otras columnas de CL. Una columna de CL puede ser, por ejemplo, una columna de CL en línea de captura rápida y elución, una columna de CL de alto rendimiento (HPLC) o una columna de CL de ultraalto rendimiento (UHPLC), y puede ser de cualquier tamaño, incluyendo columnas de micro-CL y columnas de CL de pequeño calibre con un diámetro interno de menos de 1 mm.

El término "válvula" se refiere a un dispositivo de regulación de flujo para controlar, redirigir, restringir o detener el flujo. Una "válvula de conmutación de CL" es una válvula multiorificio que controla el flujo entre los elementos conectados a los orificios. Esto típicamente se logra moviendo uno o más conductos de válvula para cambiar la comunicación entre diferentes elementos. Los elementos se pueden conectar de forma fluida a los orificios por medio de otros conductos, como tuberías, tubos, capilares, canales de microfluidos y similares, y por accesorios como tornillos/tuercas y férulas, o sellos herméticos a líquidos alternativos, por ejemplo, mantenidos en su lugar por un mecanismo de pinza. Una válvula de conmutación de CL normalmente puede permitir presiones de líquido del orden de la magnitud usada para HPLC o mayor.

La válvula de conmutación de CL de la presente divulgación comprende un orificio de entrada de muestra, un orificio de bomba de aspiración/distribución, un orificio de entrada de bucle de muestra analítica y un orificio de salida de bucle de muestra analítica, y un orificio de bomba de CL y un orificio de columna de CL.

De acuerdo con un modo de realización, la válvula de conmutación de CL tiene conducto(s) de válvula interno(s) con un diámetro interno de menos de 0,6 mm, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 mm y 0,2 mm, por ejemplo, aproximadamente 0,4 mm o aproximadamente 0,25 mm.

De acuerdo con un modo de realización, la válvula de conmutación de CL tiene un tiempo de conmutación de aproximadamente 500 ms o menos.

Un "orificio de entrada de muestra" es un orificio de válvula a través del que puede entrar una muestra a la válvula desde un recipiente de muestra, por ejemplo, por medio de una aguja colocada en conexión fluidica con el orificio de entrada de muestra. De acuerdo con un modo de realización, el orificio de entrada de muestra también es un orificio de residuos para desechar líquido residual del inyector de muestra en un recipiente de residuos, posiblemente a través de la misma aguja de muestra.

Un "orificio de bomba de aspiración/distribución" es un orificio de válvula a través del que una muestra introducida por medio del orificio de entrada de muestra sale al menos temporalmente de la válvula antes de volver a entrar

en la válvula. En particular, una bomba de aspiración se conecta fluidicamente al orificio de bomba de aspiración/distribución por medio de un bucle de muestra de tampón para aspirar una muestra en el bucle de muestra de tampón cuando el orificio de bomba de aspiración/distribución se conecta al orificio de entrada de muestra.

El "orificio de entrada de bucle de muestra analítica" y el "orificio de salida de bucle de muestra analítica" son orificios de válvula a los que se conectan dos respectivos extremos de un bucle de muestra analítica para recibir al menos parte de la muestra aspirada en el bucle de muestra de tampón cuando el orificio de entrada de bucle de muestra analítica se conecta al orificio de bomba de aspiración/distribución.

Un "orificio de columna de CL" es un orificio de válvula al que se conecta fluidicamente una columna de CL.

Un "orificio de bomba de CL" es un orificio de válvula al que se conecta fluidicamente una bomba de CL para inyectar la muestra recibida en el bucle de muestra analítica en la columna de CL cuando el orificio de bomba de CL se conecta fluidicamente al orificio de salida de bucle de muestra analítica y el orificio de columna de CL se conecta fluidicamente al orificio de entrada de bucle de muestra analítica.

De acuerdo con un modo de realización, el orificio de salida de bucle de muestra analítica se conecta al orificio de entrada de muestra cuando el orificio de entrada de bucle de muestra analítica se conecta al orificio de bomba de aspiración/distribución.

Una "bomba de CL" es una bomba que puede variar en capacidad de presión pero que puede proporcionar un caudal volumétrico consecuente y reproducible. La presión en HPLC típicamente puede alcanzar hasta 60 MPa o aproximadamente de 600 atmósferas, mientras que los sistemas UHPLC y μ -CL se han desarrollado para trabajar a presiones incluso mayores, por ejemplo, de hasta 120 MPa o aproximadamente de 1200 atmósferas y por lo tanto pueden usar tamaños de partícula mucho más pequeños en las columnas de CL ($<2 \mu\text{m}$). Las bombas de CL también se pueden configurar como bombas binarias, en caso de condiciones que requieran el uso de gradientes de elución.

De acuerdo con un modo de realización, el inyector de muestra comprende al menos una bomba de CL binaria, por ejemplo una o dos bombas de gradiente de alta presión.

De acuerdo con un modo de realización, la bomba de CL puede producir una presión de 60 MPa a 90 MPa, por ejemplo, de 75 MPa a 85 MPa, por ejemplo, 80 MPa.

De acuerdo con un modo de realización, la bomba de CL se puede configurar para operar con un caudal de entre $1 \mu\text{l/min}$ y $300 \mu\text{l/min}$ o más, y típicamente opera con caudales de entre $100 \mu\text{l/min}$ y $250 \mu\text{l/min}$ y una exactitud de por ejemplo, aproximadamente $\pm 5 \%$ o menos.

Una "bomba de aspiración" de acuerdo con la presente divulgación es una bomba que típicamente es más simple y más barata en construcción y opera a una presión significativamente menor en comparación con una bomba de CL. La bomba de aspiración es típicamente una bomba de jeringa, pero se pueden usar otros tipos de bombas dependiendo de los requisitos de precisión y velocidad.

El término "bucle de muestra de tampón" se refiere a un conducto, típicamente un tubo que tiene una longitud y diámetro predefinidos y, por lo tanto, un volumen interno predefinido, que tiene solo un extremo conectado a un orificio, en particular el orificio de bomba de aspiración/distribución de la misma válvula de conmutación de CL, válvula a la que el bucle de muestra analítica también se conecta con ambos extremos. El otro extremo del bucle de muestra de tampón se conecta fluidicamente a la bomba de aspiración.

El término "bucle de muestra analítica" se refiere a un conducto, típicamente un tubo que tiene una longitud y diámetro predefinidos y, por lo tanto, un volumen interno predefinido, que tiene dos extremos conectados a dos respectivos orificios de la misma válvula de conmutación de CL, en particular al orificio de entrada de bucle de muestra analítica y al orificio de salida de bucle de muestra analítica respectivamente, para recibir al menos parte de la muestra aspirada en el bucle de muestra de tampón cuando el orificio de entrada de bucle de muestra analítica se conecta al orificio de bomba de aspiración/distribución. El volumen interno predefinido del bucle de muestra analítica determina el volumen máximo de muestra que se puede inyectar en una columna de CL. Sin embargo, el volumen de muestra que se puede inyectar depende de cuánto volumen de muestra se recibe en el bucle de muestra analítica desde el bucle de muestra de tampón, que puede ser una fracción del volumen interno total del bucle de muestra analítica y, por lo tanto, es variable dependiendo de las condiciones de CL específicas de vez en cuando. Por tanto, se puede lograr flexibilidad en la adaptación de las condiciones de inyección, adaptando el volumen de muestra analítica que se inyecta. Además, dado que la carga de muestra en el bucle de muestra de tampón se puede producir independientemente de la inyección de muestra en la columna de CL desde el bucle de muestra analítica, por ejemplo al menos en parte en paralelo, se puede lograr un ahorro de tiempo adicional y, por lo tanto, mayor rendimiento.

De acuerdo con un modo de realización, el bucle de muestra analítica tiene un diámetro interno de menos de 0,5 mm o incluso menos de 0,3 mm y un volumen interno total de aproximadamente 20 µl o menos, por ejemplo aproximadamente 10 µl.

5 De acuerdo con un modo de realización, el bucle de muestra de tampón tiene un volumen interno mayor que el volumen interno del bucle de muestra analítica y/o un diámetro interno más grande que el diámetro interno del bucle de muestra analítica. Un diámetro interno más grande puede tener un efecto ventajoso en términos de caudal y, por lo tanto, ahorro de tiempo.

10 De acuerdo con un modo de realización, el inyector de muestra comprende además una válvula secundaria que conecta fluidicamente la bomba de aspiración con el bucle de muestra de tampón. La válvula secundaria puede ser una válvula de presión menor en comparación con la válvula de conmutación de CL.

15 De acuerdo con un modo de realización, el inyector de muestra comprende además una bomba de lavado conectada a la válvula secundaria para bombear líquido de lavado a través de al menos parte del inyector de muestra en contacto con una muestra. La bomba de lavado puede ser similar en construcción y diseño a la bomba de aspiración. Sin embargo, se puede configurar para bombear volúmenes más grandes y/o bombear a mayor caudal y posiblemente tener menores requisitos en términos de precisión. Un líquido de lavado puede ser cualquier líquido, incluyendo agua, disolvente o una solución líquida que contiene uno o más aditivos, por ejemplo un detergente o sustancia reactiva, para lavar partes en contacto con una muestra entre inyecciones de muestra consecutivas para minimizar el arrastre entre diferentes muestras.

20 De acuerdo con un modo de realización, el inyector de muestra comprende además una bomba dosificadora conectada a la válvula secundaria para distribuir un volumen dosificado de muestra de la muestra aspirada en el bucle de muestra de tampón por la bomba de aspiración en el bucle de muestra analítica. La bomba dosificadora puede ser similar en construcción y diseño a la bomba de aspiración. Sin embargo, se puede configurar para ser más precisa que la bomba de aspiración, por ejemplo, adaptada para bombear volúmenes más pequeños, para dosificar con más precisión un volumen de muestra del bucle de muestra de tampón al bucle de muestra de tampón, mientras que la bomba de aspiración es más rápida que la bomba dosificadora para cargar un volumen suficientemente grande y no necesariamente preciso de muestra en el bucle de muestra de tampón lo más rápido posible.

25 De acuerdo con un modo de realización, la bomba de aspiración también es una bomba dosificadora para distribuir un volumen dosificado de muestra de la muestra aspirada en el bucle de muestra de tampón en el bucle de muestra analítica. En este caso, la bomba de aspiración/dosificadora se puede optimizar para lograr el mejor equilibrio entre velocidad y precisión.

30 En el presente documento también se divulga un procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos por medio de una válvula de conmutación de CL que comprende un orificio de entrada de muestra, un orificio de bomba de aspiración/distribución, un orificio de entrada de bucle de muestra analítica y un orificio de salida de bucle de muestra analítica, y un orificio de bomba de CL y un orificio de columna de CL. El procedimiento comprende aspirar un volumen de muestra en un bucle de muestra de tampón por una bomba de aspiración conectada fluidicamente al orificio de bomba de aspiración/distribución por medio del bucle de muestra de tampón conectando el orificio de bomba de aspiración/distribución al orificio de entrada de muestra. El procedimiento comprende además recibir en un bucle de muestra analítica conectado a la válvula de conmutación de CL entre el orificio de entrada de bucle de muestra analítica y el orificio de salida de bucle de muestra analítica, al menos parte de la muestra aspirada en el bucle de muestra de tampón conectando el orificio de entrada de bucle de muestra analítica al orificio de bomba de aspiración/distribución. El procedimiento comprende además inyectar la muestra recibida en el bucle de muestra analítica en una columna de CL conectada fluidicamente al orificio de columna de CL por una bomba de CL conectada fluidicamente al orificio de bomba de CL, conectando el orificio de bomba de CL al orificio de salida de bucle de muestra analítica y el orificio de columna de CL al orificio de entrada de bucle de muestra analítica.

35 De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende además aspirar un volumen de muestra en el bucle de muestra de tampón mayor que un volumen de muestra analítica que se va a recibir en el bucle de muestra analítica.

40 De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende además distribuir un volumen dosificado de muestra analítica más pequeño que el volumen de muestra aspirada en el bucle de muestra de tampón en el bucle de muestra analítica por la bomba de aspiración o bien por una bomba dosificadora conectada fluidicamente al bucle de muestra de tampón por medio de una válvula secundaria.

45 De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende además bombear líquido de lavado a través de al menos parte del inyector de muestra en contacto con una muestra por una bomba de lavado por medio del bucle de muestra de tampón.

De acuerdo con un modo de realización, el procedimiento comprende además desechar el exceso de muestra y/o líquido residual a través del orificio de entrada de muestra conectando el orificio de entrada de muestra al orificio de bomba de aspiración/distribución o al orificio de salida de bucle de muestra analítica.

- 5 En el presente documento también se divulga un sistema de cromatografía de líquidos que comprende un inyector de muestra de acuerdo con cualquiera de los modos de realización previos.

Además, en el presente documento se divulga un sistema de diagnóstico clínico que comprende el sistema de cromatografía de líquidos y un espectrómetro de masas acoplado al sistema de cromatografía de líquidos.

- 10 Un "sistema de cromatografía de líquidos" es un aparato o módulo analítico o una unidad en un aparato analítico para llevar a cabo cromatografía de líquidos y que comprende un inyector de muestra de acuerdo con cualquiera de los modos de realización divulgados. El sistema de cromatografía de líquidos se puede realizar como un sistema de un solo canal o multicanal que comprende una pluralidad de columnas de CL dispuestas en paralelo y/o en serie.

- 15 Un "sistema de diagnóstico clínico" es un aparato automatizado de laboratorio para el análisis de muestras para diagnósticos *in vitro*. El sistema de diagnóstico clínico puede tener diferentes configuraciones de acuerdo con la necesidad y/o de acuerdo con el flujo de trabajo de laboratorio deseado. Se pueden obtener configuraciones adicionales acoplando una pluralidad de aparatos y/o módulos conjuntamente. Un "módulo" es una celda de trabajo, típicamente de tamaño más pequeño que el sistema de diagnóstico clínico entero, que tiene una función especializada. Esta función puede ser analítica, pero también puede ser preanalítica o posanalítica o puede ser una función auxiliar de cualquiera de la función preanalítica, función analítica o función posanalítica. En particular, un módulo se puede configurar para que coopere con uno o más de otros módulos para llevar a cabo tareas especializadas de un flujo de trabajo de procesamiento de muestra, por ejemplo, realizando una o más etapas preanalíticas y/o analíticas y/o posanalíticas. Por tanto, el sistema de diagnóstico clínico puede comprender un aparato analítico o una combinación de cualquiera de dichos aparatos analíticos con los respectivos flujos de trabajo, donde los módulos preanalíticos y/o posanalíticos se pueden acoplar a aparatos analíticos individuales o compartirse por una pluralidad de aparatos analíticos. Como alternativa, las funciones preanalíticas y/o posanalíticas se pueden realizar por unidades integradas en un aparato analítico. El sistema de diagnóstico clínico puede comprender unidades funcionales tales como unidades de manipulación de líquidos para pipeteo y/o bombeo y/o mezcla de muestras y/o reactivos y/o líquidos de sistema, y también unidades funcionales para clasificación, almacenamiento, transporte, identificación, separación, detección. En particular, el sistema de diagnóstico clínico comprende un sistema de cromatografía de líquidos y un espectrómetro de masas acoplado al sistema de cromatografía de líquidos, distinguibles como unidades individuales e intercambiables acopladas entre sí o bien al menos en parte integrados en una carcasa de sistema común.

- 35 Más en detalle, el sistema de diagnóstico clínico puede comprender un módulo de preparación de muestra para la preparación automatizada de muestras, un sistema de cromatografía de líquidos acoplado al módulo de preparación de muestra por medio del inyector de muestra y un módulo de espectrómetro de masas (EM) acoplado al sistema de cromatografía de líquidos por medio de una interfaz CL/EM.

- 40 De acuerdo con un modo de realización, el sistema de cromatografía de líquidos es un módulo analítico intermedio diseñado para preparar una muestra para espectrometría de masas y/o para transferir una muestra preparada a un espectrómetro de masas. En particular, típicamente, durante una tanda de CL, el espectrómetro de masas se puede configurar para barrer un intervalo de masas específico. Los datos de CL/EM se pueden representar sumando la corriente iónica en los barridos de masas individuales y representando gráficamente esa corriente iónica "totalizada" como un punto de intensidad frente al tiempo. La curva resultante parece como una traza de HPLC UV con picos de analito. El sistema de cromatografía de líquidos puede comprender de otro modo un detector propio tal como un detector UV.

- 45 Un "espectrómetro de masas (EM)" es un aparato analítico que comprende un analizador de masas diseñado para separar y/o detectar además analitos eluidos del sistema de cromatografía de líquidos, en base a su proporción de masa con respecto a carga. De acuerdo con un modo de realización, el espectrómetro de masas es un espectrómetro de masas de barrido rápido. De acuerdo con un modo de realización, el espectrómetro de masas es un espectrómetro de masas en tándem que puede seleccionar iones moleculares originales, generar fragmentos por fragmentación inducida por colisión y separar los fragmentos o iones derivados de acuerdo con su proporción de masa a carga (m/z). De acuerdo con un modo de realización, el espectrómetro de masas es un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo, como es conocido en la técnica. Además de los cuadrupolos, también se pueden usar otros tipos de analizadores de masas, incluyendo tiempo de vuelo, captura de iones o combinaciones de los mismos. La interfaz CL/EM comprende una fuente de ionización, para la generación de moléculas de analito cargadas (iones moleculares) y la transferencia de las moléculas de analito cargadas a la fase gaseosa. De acuerdo con determinados modos de realización, la fuente de ionización es una fuente de ionización por electropulverización (ESI) o una fuente de ionización por electropulverización calentada (HESI) o una fuente de ionización química a presión atmosférica (IQPA) o una fotoionización a presión atmosférica (APPI) o una fuente de ionización por láser a presión atmosférica (APLI). Sin embargo, la interfase de CL/EM puede comprender una

fuelle de ionización doble, por ejemplo, una fuente de ESI y una de IQPA o una fuente de ionización intercambiable modular.

El sistema de diagnóstico clínico puede comprender además un controlador. El término "controlador" como se usa en el presente documento engloba cualquier dispositivo de procesamiento físico o virtual y en particular un controlador lógico programable que ejecuta un programa legible por ordenador provisto de instrucciones para realizar operaciones de acuerdo con un plan de operación y en particular asociado con el procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos por medio de la válvula de conmutación de CL, incluyendo controlar la conmutación de la válvula de conmutación de CL y controlar la operación de una cualquiera o más de la bomba de CL, la bomba de aspiración, la bomba dosificadora, la bomba de lavado. El controlador puede ser parte del inyector de muestra o del sistema de cromatografía de líquidos o ser una entidad lógica separada en comunicación con el mismo. En algunos modos de realización, el controlador puede ser parte integral de una unidad de gestión de datos, puede estar compuesto por un ordenador servidor y/o ser parte de un sistema de diagnóstico clínico o incluso distribuido a través de una pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico.

El controlador también puede ser configurable para controlar el sistema de diagnóstico clínico de forma que el/los flujo(s) de trabajo y la(s) etapa(s) del flujo de trabajo se realicen por el sistema de diagnóstico clínico.

En particular, el controlador puede comunicar y/o cooperar con un programador y/o gestor de datos para tener en cuenta pedidos de análisis entrantes y/o pedidos de análisis recibidos y un número de operaciones de procedimiento programadas asociadas con la ejecución de los pedidos de análisis para decidir cuándo y qué muestra de prueba se ha de preparar y para cada muestra cuándo y qué etapa de preparación se ha de ejecutar. Como diferentes tipos de muestras y/o diferentes analitos de interés contenidos en los mismos o diferentes tipos de muestras pueden requerir diferentes condiciones de preparación, por ejemplo, diferentes reactivos, o diferente número de reactivos, diferentes volúmenes, diferentes tiempos de incubación, diferentes condiciones de lavado, etc., la preparación de diferentes muestras puede requerir diferentes flujos de trabajo de preparación de muestra. Por tanto, el controlador se puede programar para asignar muestras a flujos de trabajo de preparación de muestra predefinidos, comprendiendo cada uno una secuencia predefinida de etapas de preparación de muestra, incluyendo, por ejemplo, diferentes etapas y/o un número diferente de etapas, y requiriendo un tiempo predefinido para su finalización, por ejemplo, de unos minutos a varios minutos.

Por tanto, el controlador puede programar la preparación de muestra para que se produzca en paralelo o de manera escalonada para diferentes muestras. Al hacerlo de manera lógica, el controlador programa el uso de recursos funcionales de la estación de preparación de muestra para incrementar la eficacia y evitar conflictos, y maximiza el rendimiento preparando muestras a un ritmo al que las muestras preparadas se pueden cargar por el inyector de muestra e inyectarse en una columna de CL y/o en el sistema de cromatografía de líquidos. Por tanto, en lugar de preparar un lote de muestras con antelación, lo que por supuesto también es posible, el controlador puede ordenar a la estación de preparación de muestra que prepare muestras según sea necesario o según se puedan tomar del sistema de cromatografía de líquidos, en particular por canales de CL individuales, teniendo en cuenta pedidos entrantes, por ejemplo, pedidos prioritarios, tiempo de preparación, uso requerido de recursos funcionales, disponibilidad del canal de CL para el que se destina esa muestra en el momento en que se completa la preparación de muestra.

Otros objetivos, rasgos característicos y ventajas adicionales aparecerán a partir de la siguiente descripción de modos de realización ejemplares y dibujos adjuntos, que sirven para exponer los principios más en detalle.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1A muestra esquemáticamente un primer modo de realización del inyector de muestra y una etapa de un respectivo procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos.

La FIG. 1B muestra esquemáticamente el mismo modo de realización del inyector de muestra que en la FIG. 1A y otra etapa del mismo procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos.

La FIG. 1C muestra esquemáticamente el mismo modo de realización del inyector de muestra que en las FIGS. 1A-B y otra etapa del mismo procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos.

La FIG. 1D muestra esquemáticamente el mismo modo de realización del inyector de muestra que en las FIGS. 1A-C y otra etapa del mismo procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos.

La FIG. 1E muestra esquemáticamente el mismo modo de realización del inyector de muestra que en las FIGS. 1A-D y otra etapa del mismo procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos.

La FIG. 2A muestra esquemáticamente un segundo modo de realización del inyector de muestra y una etapa de un respectivo procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos.

La **FIG. 2B** muestra esquemáticamente el mismo modo de realización del inyector de muestra que en la FIG. 2A y otra etapa del mismo procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos.

La **FIG. 2C** muestra esquemáticamente el mismo modo de realización del inyector de muestra que en las FIGS. 2A-B y otra etapa del mismo procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos.

La **FIG. 2D** muestra esquemáticamente el mismo modo de realización del inyector de muestra que en las FIGS. 2A-C y otra etapa del mismo procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos.

La **FIG. 2E** muestra esquemáticamente el mismo modo de realización del inyector de muestra que en las FIGS. 2A-D y otra etapa del mismo procedimiento de inyectar una muestra para cromatografía de líquidos.

La **FIG. 3** muestra esquemáticamente un sistema de cromatografía de líquidos que comprende un inyector de muestra como en la FIG. 1A-2E.

La **FIG. 4** muestra esquemáticamente un sistema de diagnóstico clínico que comprende el sistema de cromatografía de líquidos de la FIG. 3.

Descripción detallada

Las **FIGS. 1A-E**, tomadas conjuntamente, muestran esquemáticamente un primer modo de realización del inyector de muestra 100 para cromatografía de líquidos y las diversas etapas de un respectivo procedimiento de inyectar una muestra 1 para cromatografía de líquidos, donde la presencia de líquido que se bombea se indica con líneas en negrita más gruesas y la dirección del flujo por la dirección de las flechas. El inyector de muestra 100 comprende una válvula de conmutación de CL 10 que comprende un orificio de entrada de muestra 11, un orificio de bomba de aspiración/distribución 12, un orificio de entrada de bucle de muestra analítica 13 y un orificio de salida de bucle de muestra analítica 14, y un orificio de bomba de CL 15 y un orificio de columna de CL 16. El inyector de muestra 100 comprende además una bomba de aspiración 20 conectada fluidicamente al orificio de bomba de aspiración/distribución 12 por medio de un bucle de muestra de tampón 30 para aspirar una muestra 1 desde un recipiente de muestra 2 en el bucle de muestra de tampón 30 cuando el orificio de bomba de aspiración/distribución 12 se conecta al orificio de entrada de muestra 11; un bucle de muestra analítica 40 conectado a la válvula de conmutación de CL 10 entre el orificio de entrada de bucle de muestra analítica 13 y el orificio de salida de bucle de muestra analítica 14, para recibir al menos parte de la muestra 1 aspirada en el bucle de muestra de tampón 30 cuando el orificio de entrada de bucle de muestra analítica 13 se conecta al orificio de bomba de aspiración/distribución 12; una columna de CL 50 conectada fluidicamente al orificio de columna de CL 16, y una bomba de CL 60 conectada fluidicamente al orificio de bomba de CL 15, para inyectar la muestra 1 recibida en el bucle de muestra analítica 40 en la columna de CL 50 cuando el orificio de bomba de CL 15 se conecta fluidicamente al orificio de salida de bucle de muestra analítica 14 y el orificio de columna de CL 16 se conecta fluidicamente al orificio de entrada de bucle de muestra analítica 13.

La válvula de conmutación de CL 10 es en este modo de realización una válvula de seis orificios que puede asumir dos posiciones de conmutación.

En particular, el orificio de entrada de muestra 11 se puede usar también como orificio de residuos, dependiendo de la etapa de procedimiento, para desechar líquido residual del inyector de muestra 100 en un recipiente de residuos 3.

La bomba de aspiración 20 en el modo de realización de las FIGS. 1A-D también es una bomba dosificadora para distribuir un volumen dosificado de muestra 1 de la muestra 1 aspirada en el bucle de muestra de tampón 30 en el bucle de muestra analítica 40.

El inyector de muestra 100 comprende además una válvula secundaria 70 que conecta fluidicamente la bomba de aspiración 20 con el bucle de muestra de tampón 30.

El inyector de muestra 100 comprende además una bomba de lavado 80 conectada a la válvula secundaria 70 para bombear líquido de lavado 81 a través de al menos parte del inyector de muestra 100 en contacto con la muestra 1.

En particular, la FIG. 1A muestra la válvula de conmutación de CL 10 en una primera posición de conmutación donde el orificio de bomba de aspiración/distribución 12 se conecta al orificio de entrada de muestra 11, el orificio de bomba de CL 15 se conecta fluidicamente al orificio de salida de bucle de muestra analítica 14 y el orificio de columna de CL 16 se conecta fluidicamente al orificio de entrada de bucle de muestra analítica 13. La FIG. 1A también muestra la etapa de procedimiento de aspirar un volumen de muestra 1 en el bucle de muestra de tampón 30 por la bomba de aspiración 20 conectada fluidicamente al orificio de bomba de aspiración/distribución 12 por medio del bucle de muestra de tampón 30, estando el orificio de bomba de aspiración/distribución 12 conectado al orificio de entrada de muestra 11.

La FIG. 1B muestra la válvula de conmutación de CL 10 en un segundo estado de conmutación donde el orificio de salida de bucle de muestra analítica 14 se conecta al orificio de entrada de muestra 11, que actúa en este caso como un orificio de residuos, el orificio de entrada de bucle de muestra analítica 13 se conecta al orificio de bomba de aspiración/distribución 12 y el orificio de bomba de CL 15 también se conecta al orificio de columna de CL 16. La FIG. 1B también muestra la etapa de procedimiento de recibir en el bucle de muestra analítica 40 conectado a la válvula de conmutación de CL 10 entre el orificio de entrada de bucle de muestra analítica 13 y el orificio de salida de bucle de muestra analítica 14, al menos parte de la muestra 1 aspirada en el bucle de muestra de tampón 30, estando conectado el orificio de entrada de bucle de muestra analítica 13 al orificio de bomba de aspiración/distribución 12. Esto se realiza por la acción de la misma bomba de aspiración 20, que también es una bomba dosificadora.

El volumen de muestra que se recibe en el bucle de muestra analítica 40 desde el bucle de muestra de tampón 30 puede ser una fracción del volumen interno total del bucle de muestra analítica 40 y, por lo tanto, es variable dependiendo de las condiciones de CL específicas de vez en cuando. Además, se podrían realizar varias inyecciones de la misma muestra 1 aspirada en el bucle de muestra de tampón 30 transfiriendo secuencialmente parte del volumen de muestra aspirada en el bucle de muestra analítica 40. En particular, el procedimiento puede comprender distribuir un volumen dosificado de muestra analítica más pequeño que el volumen de muestra aspirada en el bucle de muestra de tampón 30 en el bucle de muestra analítica 40.

De acuerdo con un modo de realización, el bucle de muestra de tampón 30 tiene un volumen interno mayor que el volumen interno del bucle de muestra analítica 40 y/o un diámetro interno más grande que el diámetro interno del bucle de muestra analítica 40.

La FIG. 1C muestra la válvula de conmutación de CL 10 de nuevo en la primera posición de conmutación como en la FIG. 1A y la etapa de procedimiento de inyectar la muestra recibida en el bucle de muestra analítica 40 en la columna de CL 50 conectada fluidicamente al orificio de columna de CL 16 por la bomba de CL 60 conectada fluidicamente al orificio de bomba de CL 15, estando conectado el orificio de bomba de CL 15 al orificio de salida de bucle de muestra analítica 14 y el orificio de columna de CL 16 al orificio de entrada de bucle de muestra analítica 13. Paralelamente a la inyección de muestra, el procedimiento comprende además bombear líquido de lavado 81 por la bomba de lavado 80 a través del bucle de muestra de tampón 30 para lavar al menos parte del inyector de muestra 100 en contacto con la muestra, lavando y desechando de este modo el exceso o trazas de muestra en un recipiente de residuos 3 a través del orificio de entrada de muestra 11, que también en este caso actúa como orificio de residuos, conectando el orificio de entrada de muestra 11 al orificio de bomba de aspiración/distribución 12.

La FIG. 1D es la misma que la FIG. 1A, en la que se repite la etapa de procedimiento de aspiración de muestra en el bucle de muestra de tampón, sin embargo, mientras también se lleva a cabo la inyección de muestra. En particular, por una bomba de lavado rápido 80 y una bomba de aspiración/dosificadora rápida 20, tanto la etapa de lavado como en la FIG. 1C como la aspiración de una nueva muestra pueden tener lugar en paralelo a la inyección de una muestra previa.

La FIG. 1E muestra la válvula de conmutación de CL 10 de nuevo en la segunda posición de conmutación y la etapa de procedimiento de someter la muestra inyectada en la columna de CL 50 a cromatografía de líquidos, estando el orificio de bomba de CL 15 conectado al orificio de columna de CL 16. Al mismo tiempo, el líquido de lavado 81 se puede bombear por la bomba de lavado 80 también a través del bucle de muestra analítica 40, antes de que se repita todo el proceso.

Las FIGS. 2A-E, tomadas conjuntamente, muestran esquemáticamente un segundo modo de realización del inyector de muestra 100' para cromatografía de líquidos y las diversas etapas de un respectivo procedimiento de inyectar una muestra 1 para cromatografía de líquidos, donde la presencia de líquido que se bombea se indica con líneas en negrita más gruesas y la dirección del flujo por la dirección de las flechas. El inyector de muestra 100' es sustancialmente el mismo que el inyector de muestra 100 de la FIG. 1A-E, donde a rasgos característicos similares se les dan números similares, con la excepción de que el inyector de muestra 100', en lugar de una única bomba 20 que funciona como bomba de aspiración de muestra y bomba dosificadora de muestra, comprende una bomba de aspiración 21 para aspirar la muestra 1 en el bucle de muestra de tampón 30 y una bomba dosificadora separada 22 conectada a la válvula secundaria 70 para distribuir un volumen dosificado de muestra de la muestra aspirada en el bucle de muestra de tampón 30 por la bomba de aspiración 21 en el bucle de muestra analítica 40, en el que la bomba dosificadora 22 es más precisa que la bomba de aspiración 21 y la bomba de aspiración 21 es más rápida que la bomba dosificadora 22. Por lo demás, la misma descripción relativa a las FIGS. 1A-E se aplica también a las FIGS. 2A-E respectivamente.

La FIG. 3 muestra esquemáticamente un sistema de cromatografía de líquidos 200 que comprende un inyector de muestra 100, 100' de acuerdo con cualquiera del primer o segundo modo de realización de las FIGS. 1A-2E.

La FIG. 4 muestra esquemáticamente un sistema de diagnóstico clínico 300 que comprende el sistema de

- 5 cromatografía de líquidos 200 de la FIG. 3 y un espectrómetro de masas 250 acoplado al sistema de cromatografía de líquidos 200. El sistema de diagnóstico clínico 300 comprende además un módulo de preparación de muestra 220 para la preparación automatizada de muestras que se van a inyectar y acoplado al sistema de cromatografía de líquidos 200 por medio del inyector de muestra 100, 100'. El sistema de diagnóstico clínico 300 comprende además un controlador 230 asociado al menos con el procedimiento de inyectar muestras para cromatografía de líquidos, que incluye controlar la conmutación de la válvula de conmutación de CL y la operación de las diversas bombas.
- 10 En la memoria descriptiva precedente, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de la presente divulgación. Será evidente, sin embargo, para un experto en la técnica, que no se necesita emplear el detalle específico para poner en práctica la presente enseñanza. En otros casos, los materiales o procedimientos bien conocidos no se han descrito en detalle para evitar confundir la presente divulgación.
- 15 En particular, las modificaciones y variaciones de los modos de realización divulgados son ciertamente posibles en vista de la descripción anterior. Por lo tanto, se debe entender que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención se puede practicar de otro modo a como se concibe específicamente en los ejemplos anteriores.
- 20 La referencia a lo largo de la memoria descriptiva precedente a "un modo de realización" o "un ejemplo" quiere decir que un rasgo característico, estructura o característica particular descrita en relación con el modo de realización o ejemplo se incluye en al menos un modo de realización. Por tanto, las apariciones de las frases "en un modo de realización" o "un ejemplo", en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva, no necesariamente se refieren todas al mismo modo de realización o ejemplo.
- 25 Además, los rasgos característicos, estructuras o características particulares se pueden combinar en cualquier combinación y/o subcombinación adecuada en uno o más modos de realización o ejemplos.

REIVINDICACIONES

1. Inyector de muestra (100, 100') para cromatografía de líquidos que comprende
- 5 - una válvula de conmutación de CL (10) que comprende un orificio de entrada de muestra (11), un orificio de bomba de aspiración/distribución (12), un orificio de entrada de bucle de muestra analítica (13) y un orificio de salida de bucle de muestra analítica (14), y un orificio de bomba de CL (15) y un orificio de columna de CL (16),
- 10 - una bomba de aspiración (20, 21) conectada fluidicamente al orificio de bomba de aspiración/distribución (12) por medio de un bucle de muestra de tampón (30) para aspirar una muestra (1) en el bucle de muestra de tampón (30) cuando el orificio de bomba de aspiración/distribución (12) se conecta al orificio de entrada de muestra (11),
- 15 - un bucle de muestra analítica (40) conectado a la válvula de conmutación de CL (10) entre el orificio de entrada de bucle de muestra analítica (13) y el orificio de salida de bucle de muestra analítica (14), para recibir al menos parte de la muestra (1) aspirada en el bucle de muestra de tampón (30) cuando el orificio de entrada de bucle de muestra analítica (13) se conecta al orificio de bomba de aspiración/distribución (12),
- 20 - una columna de CL (50) conectada fluidicamente al orificio de columna de CL (16), y
- 25 - una bomba de CL (60) conectada fluidicamente al orificio de bomba de CL (15), para inyectar la muestra (1) recibida en el bucle de muestra analítica (40) en la columna de CL (50) cuando el orificio de bomba de CL (15) se conecta fluidicamente al orificio de salida de bucle de muestra analítica (14) y el orificio de columna de CL (16) se conecta fluidicamente al orificio de entrada de bucle de muestra analítica (13).
2. El inyector de muestra (100, 100') de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el orificio de entrada de muestra (11) también es un orificio de residuos.
3. El inyector de muestra (100, 100') de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el orificio de salida de bucle de muestra analítica (14) se conecta al orificio de entrada de muestra (11) cuando el orificio de entrada de bucle de muestra analítica (13) se conecta al orificio de bomba de aspiración/distribución (12).
- 30 4. El inyector de muestra (100, 100') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el bucle de muestra de tampón (30) tiene un volumen interno mayor que el volumen interno del bucle de muestra analítica (40) y/o un diámetro interno más grande que el diámetro interno del bucle de muestra analítica (40).
- 35 5. El inyector de muestra (100, 100') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además una válvula secundaria (70) que conecta fluidicamente la bomba de aspiración (20, 21) con el bucle de muestra de tampón (30).
- 40 6. El inyector de muestra (100, 100') de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además una bomba de lavado (80) conectada a la válvula secundaria (70) para bombear líquido de lavado (81) a través de al menos parte del inyector de muestra (100, 100') en contacto con una muestra (1).
- 45 7. El inyector de muestra (100') de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, que comprende además una bomba dosificadora (22) conectada a la válvula secundaria (70) para distribuir un volumen dosificado de muestra (1) de la muestra (1) aspirada en el bucle de muestra de tampón (30) por la bomba de aspiración (21) en el bucle de muestra analítica (40), en el que la bomba dosificadora (22) es más precisa que la bomba de aspiración (21) y la bomba de aspiración (21) es más rápida que la bomba dosificadora (22).
- 50 8. El inyector de muestra (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la bomba de aspiración (20) también es una bomba dosificadora (20) para distribuir un volumen dosificado de muestra (1) de la muestra (1) aspirada en el bucle de muestra de tampón (30) en el bucle de muestra analítica (40).
- 55 9. Procedimiento de inyectar una muestra (1) para cromatografía de líquidos por un inyector de muestra (100, 100') que comprende una válvula de conmutación de CL (10) que comprende un orificio de entrada de muestra (11), un orificio de bomba de aspiración/distribución (12), un orificio de entrada de bucle de muestra analítica (13) y un orificio de salida de bucle de muestra analítica (14), y un orificio de bomba de CL (15) y un orificio de columna de CL (16), comprendiendo el procedimiento
- 60 - aspirar un volumen de muestra (1) en un bucle de muestra de tampón (30) por una bomba de aspiración (20, 21) conectada fluidicamente al orificio de bomba de aspiración/distribución (12) por medio del bucle de muestra de tampón (30) conectando el orificio de bomba de aspiración/distribución (12) al orificio de entrada de muestra (11),
- 65 - recibir en un bucle de muestra analítica (40) conectado a la válvula de conmutación de CL (10) entre el orificio de entrada de bucle de muestra analítica (13) y el orificio de salida de bucle de muestra analítica (14), al menos parte de la muestra (1) aspirada en el bucle de muestra de tampón (30) conectando el orificio de entrada de bucle

de muestra analítica (13) al orificio de bomba de aspiración/distribución (12),

- inyectar la muestra (1) recibida en el bucle de muestra analítica (30) en una columna de CL (50) conectada fluidicamente al orificio de columna de CL (16) por una bomba de CL (50) conectada fluidicamente al orificio de bomba de CL (15), conectando el orificio de bomba de CL (15) al orificio de salida de bucle de muestra analítica (14) y el orificio de columna de CL (16) al orificio de entrada de bucle de muestra analítica (13).

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende aspirar un volumen de muestra (1) en el bucle de muestra de tampón (30) mayor que un volumen de muestra analítica (1) que se va a recibir en el bucle de muestra analítica (40).

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende distribuir un volumen dosificado de muestra analítica (1) más pequeño que el volumen de muestra (1) aspirada en el bucle de muestra de tampón (30) en el bucle de muestra analítica (40) por la bomba de aspiración (20) o bien por una bomba dosificadora (22) conectada fluidicamente al bucle de muestra de tampón por medio de una válvula secundaria (70).

12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende bombear líquido de lavado (81) a través de al menos parte del inyector de muestra (100, 100') en contacto con una muestra (1) por una bomba de lavado (80) por medio del bucle de muestra de tampón (30).

13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, que comprende desechar el exceso de muestra (1) y/o líquido de lavado a través del orificio de entrada de muestra (11) conectando el orificio de entrada de muestra (11) al orificio de bomba de aspiración/distribución (12) o al orificio de salida de bucle de muestra analítica (14).

14. Sistema de cromatografía de líquidos (200) que comprende un inyector de muestra (100, 100') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15. Sistema de diagnóstico clínico (300) que comprende un sistema de cromatografía de líquidos (200) de acuerdo con la reivindicación 14 y un espectrómetro de masas (250) acoplado al sistema de cromatografía de líquidos (200).

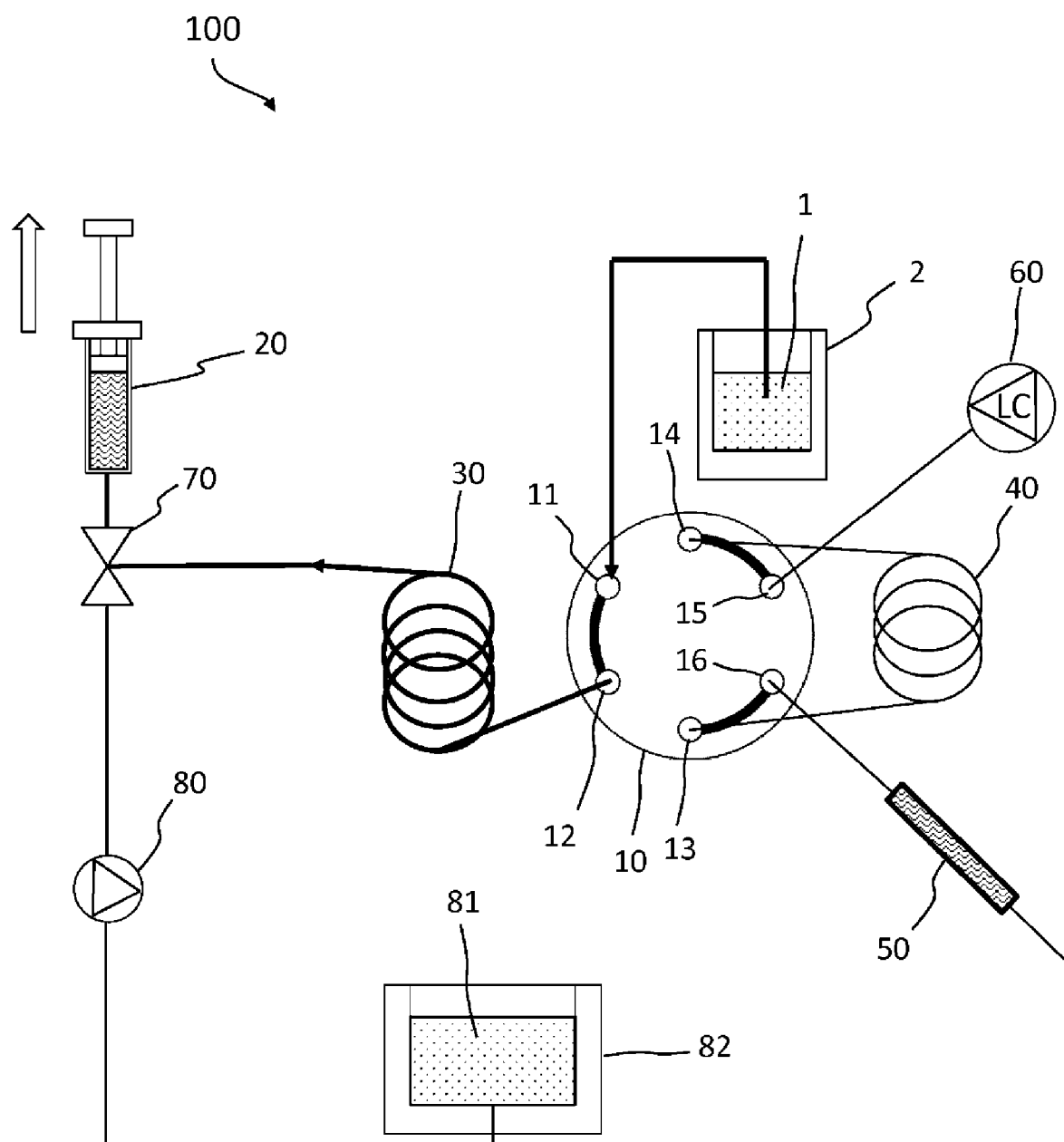


Fig. 1A

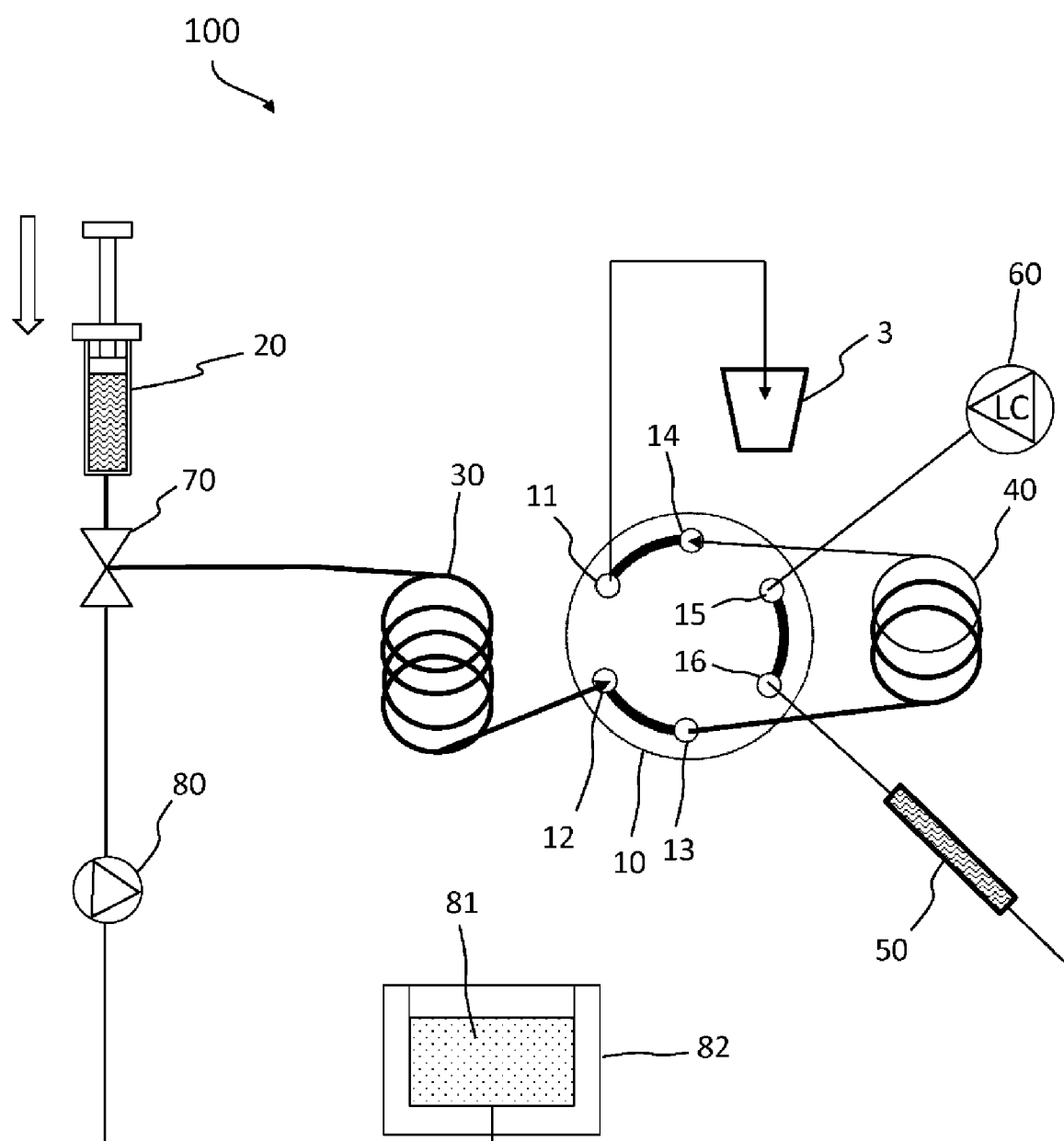


Fig. 1B

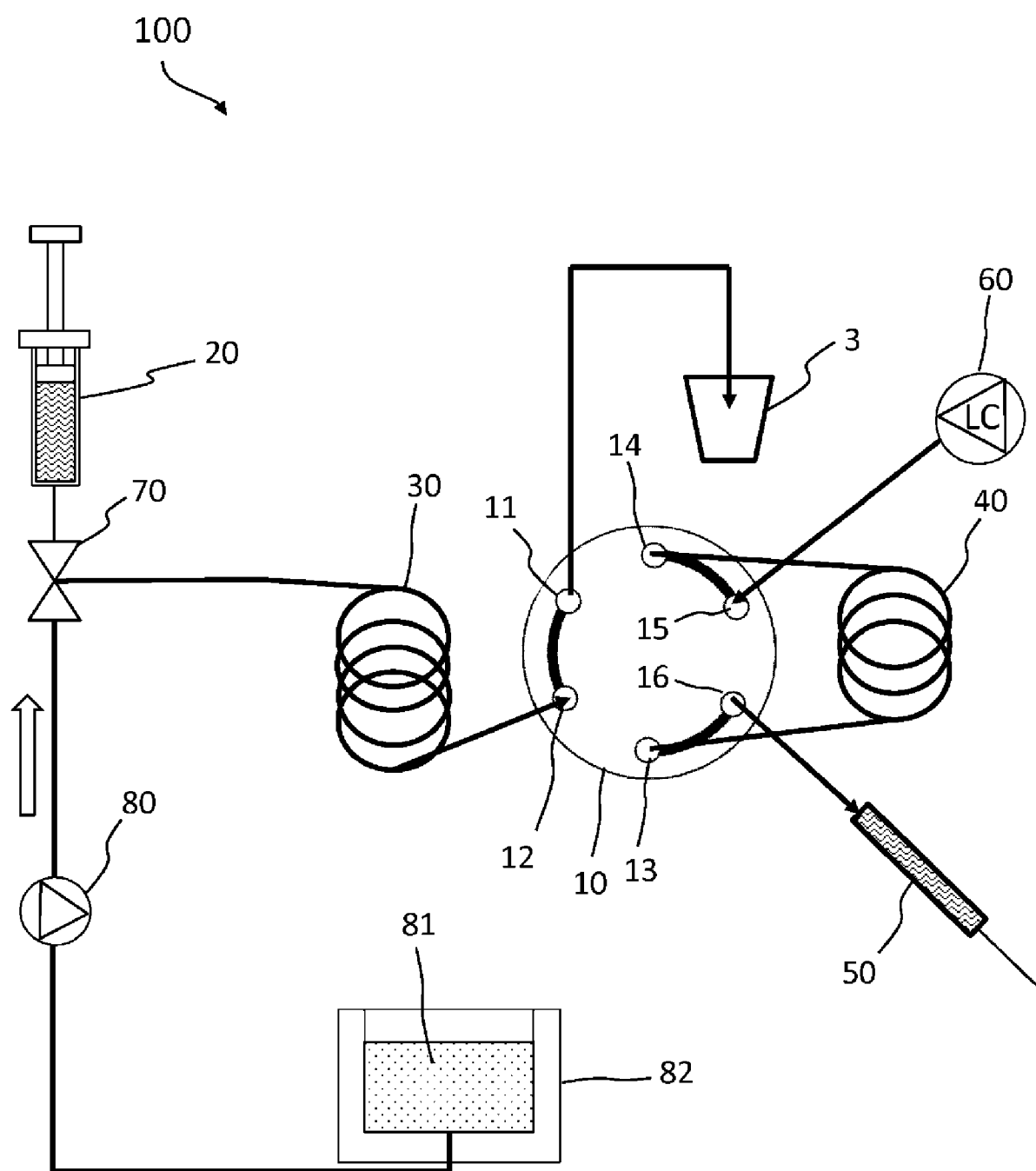


Fig. 1C

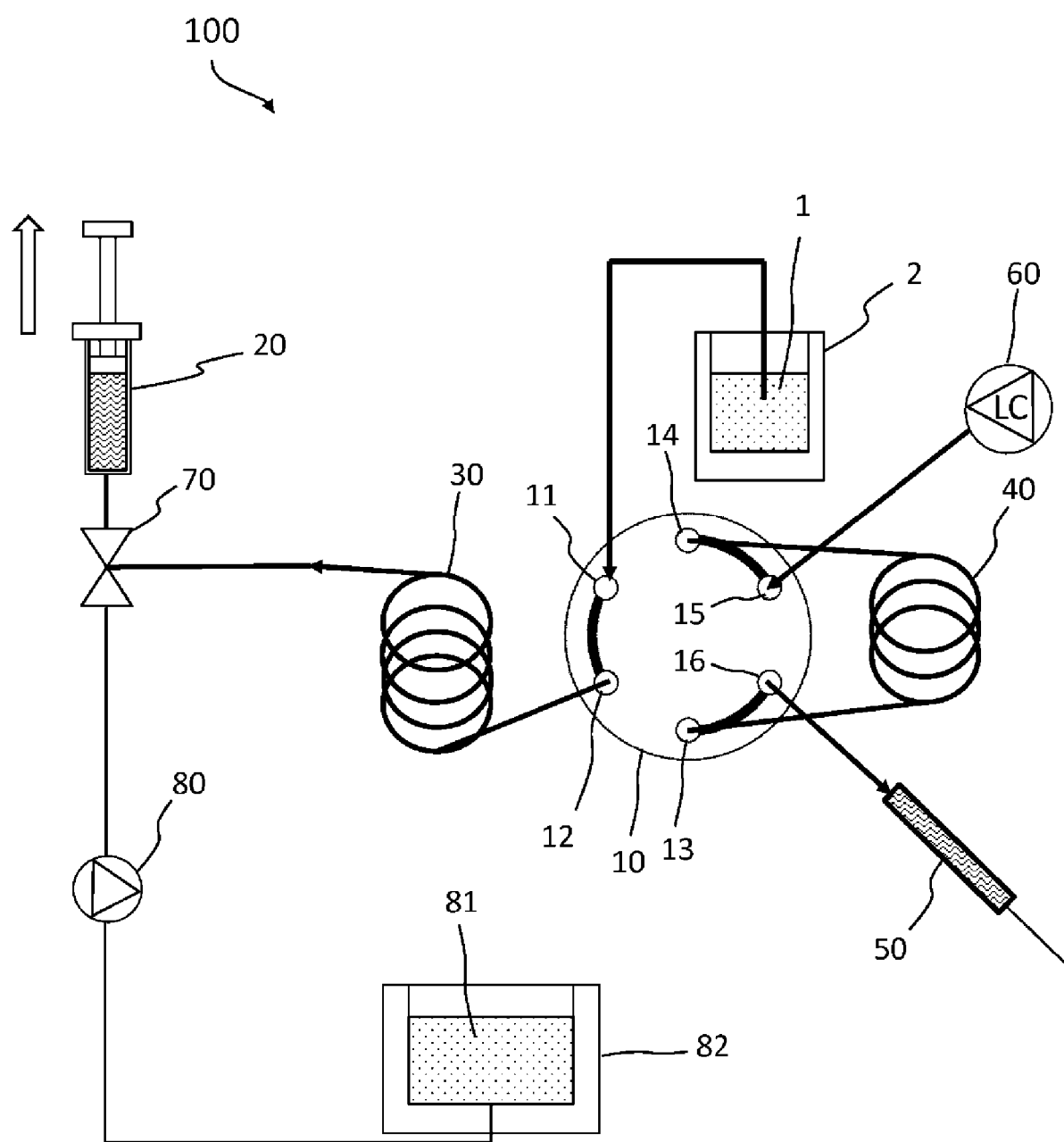


Fig. 1D

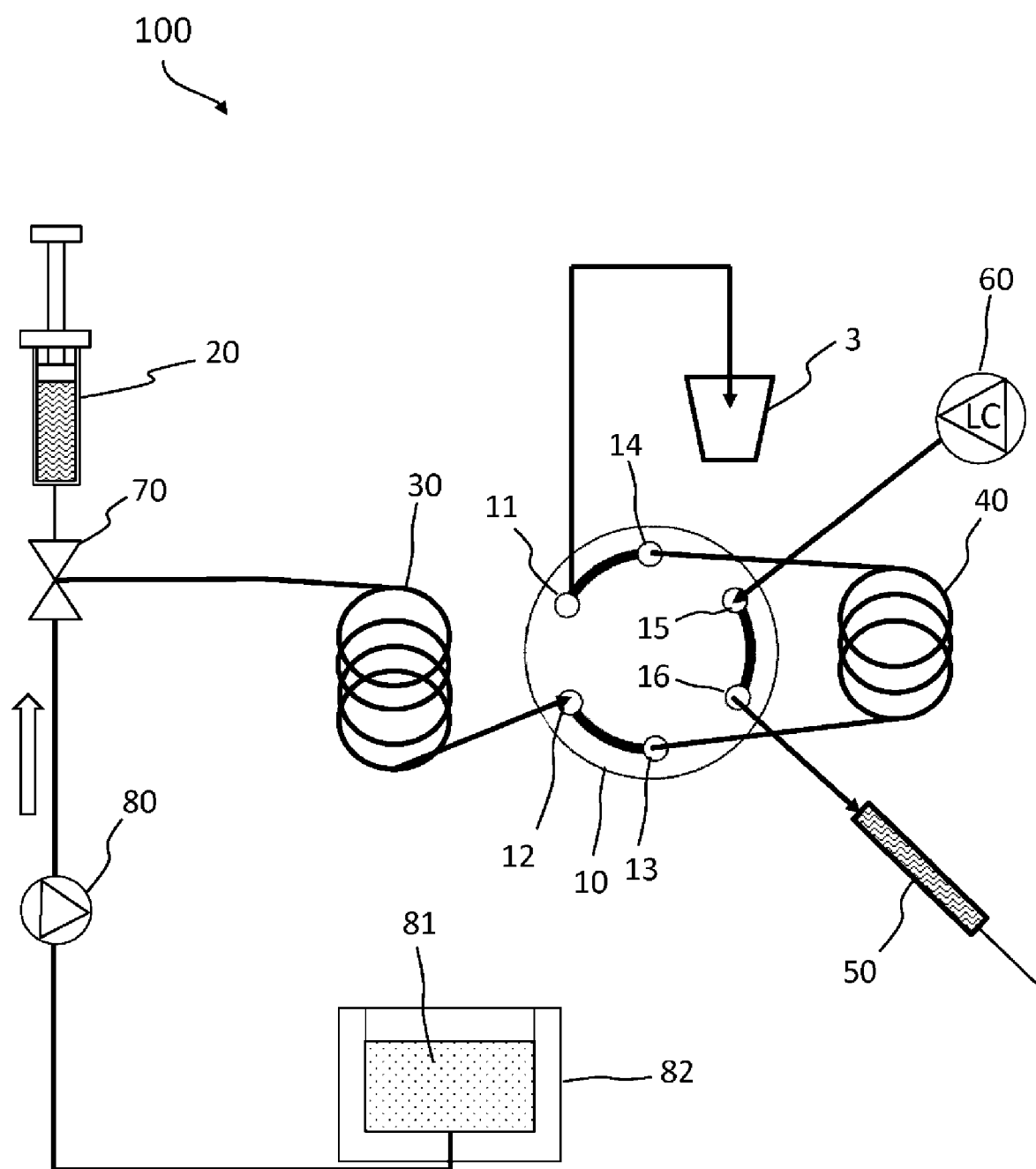


Fig. 1E

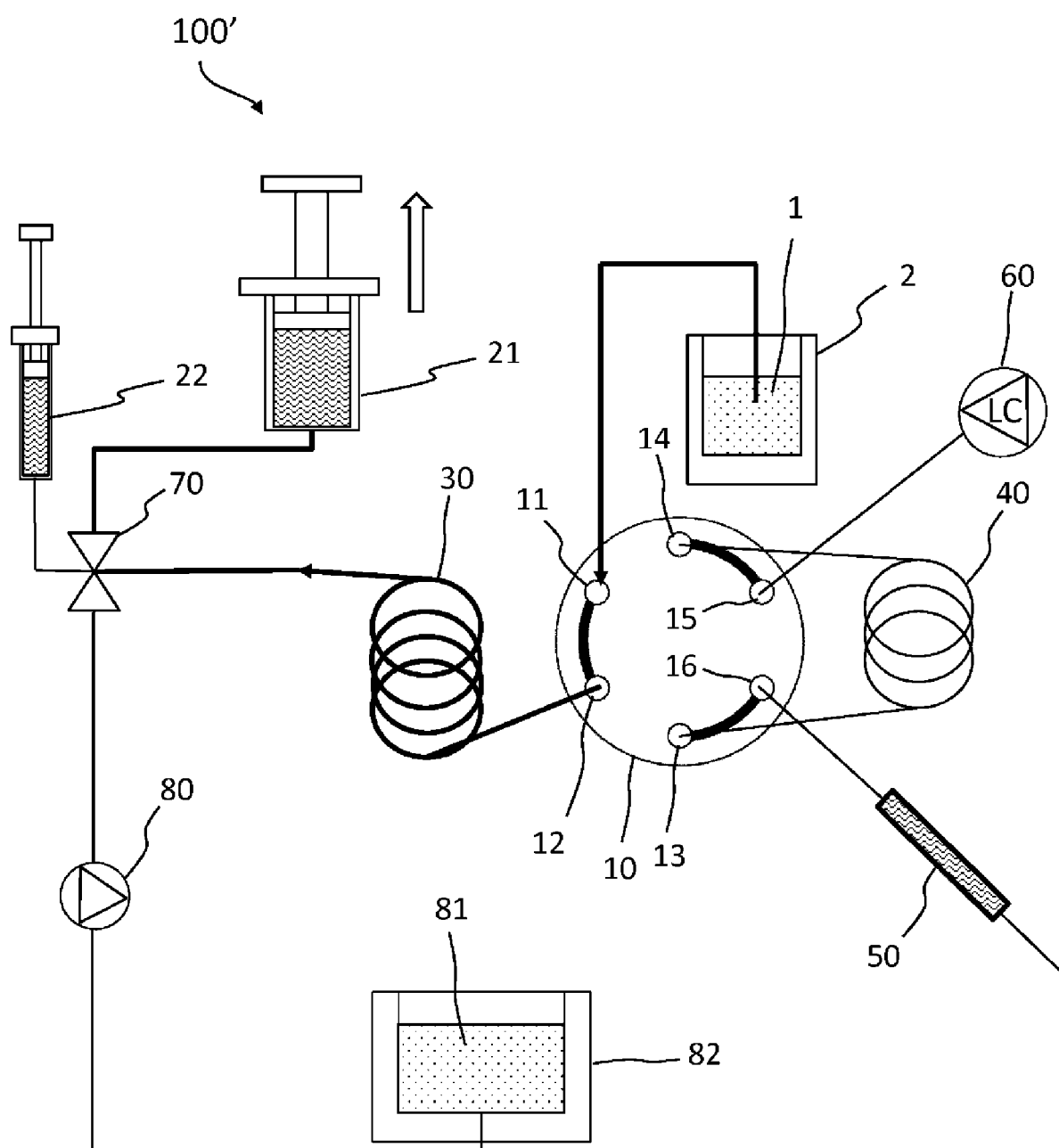


Fig. 2A

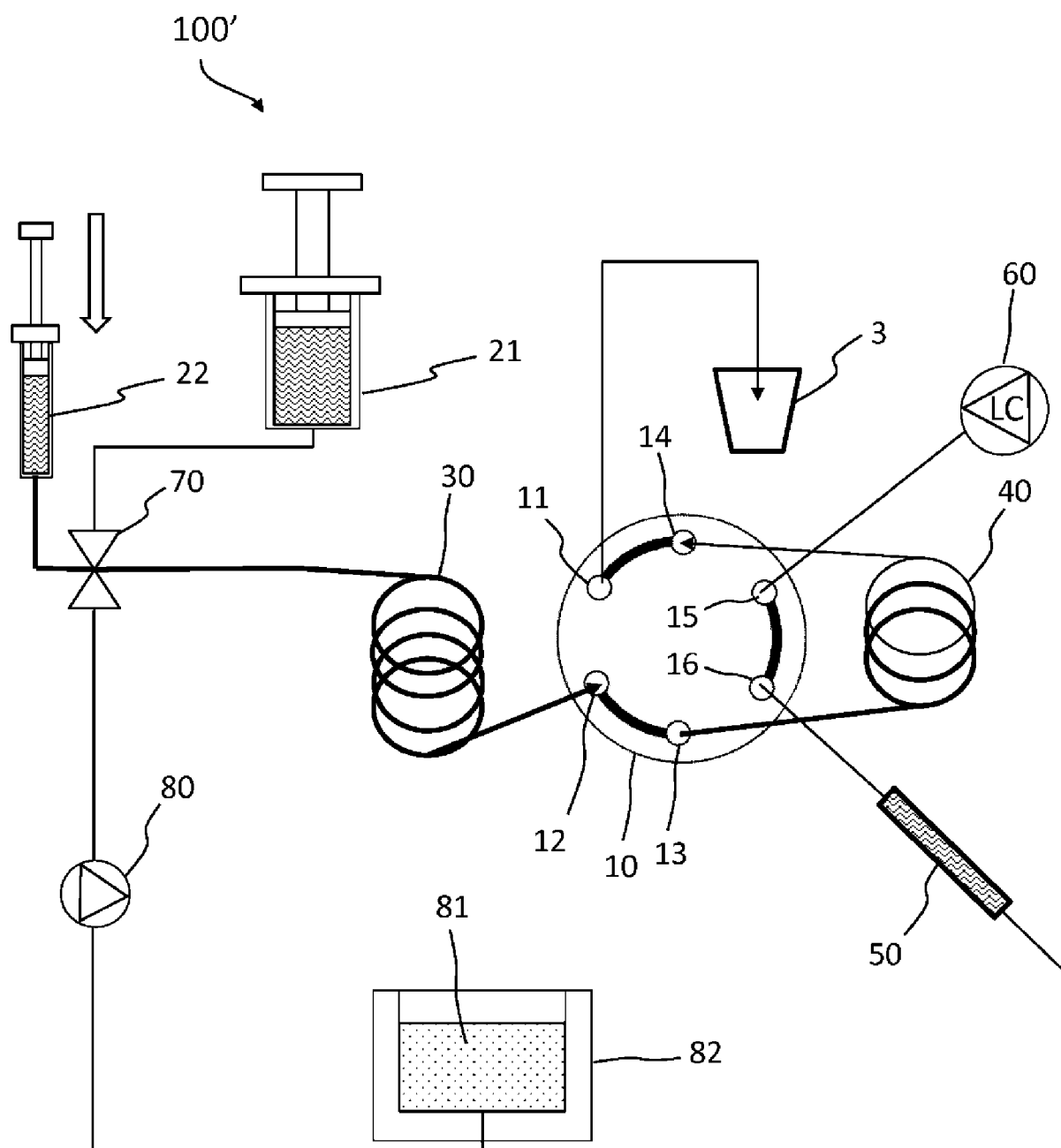


Fig. 2B

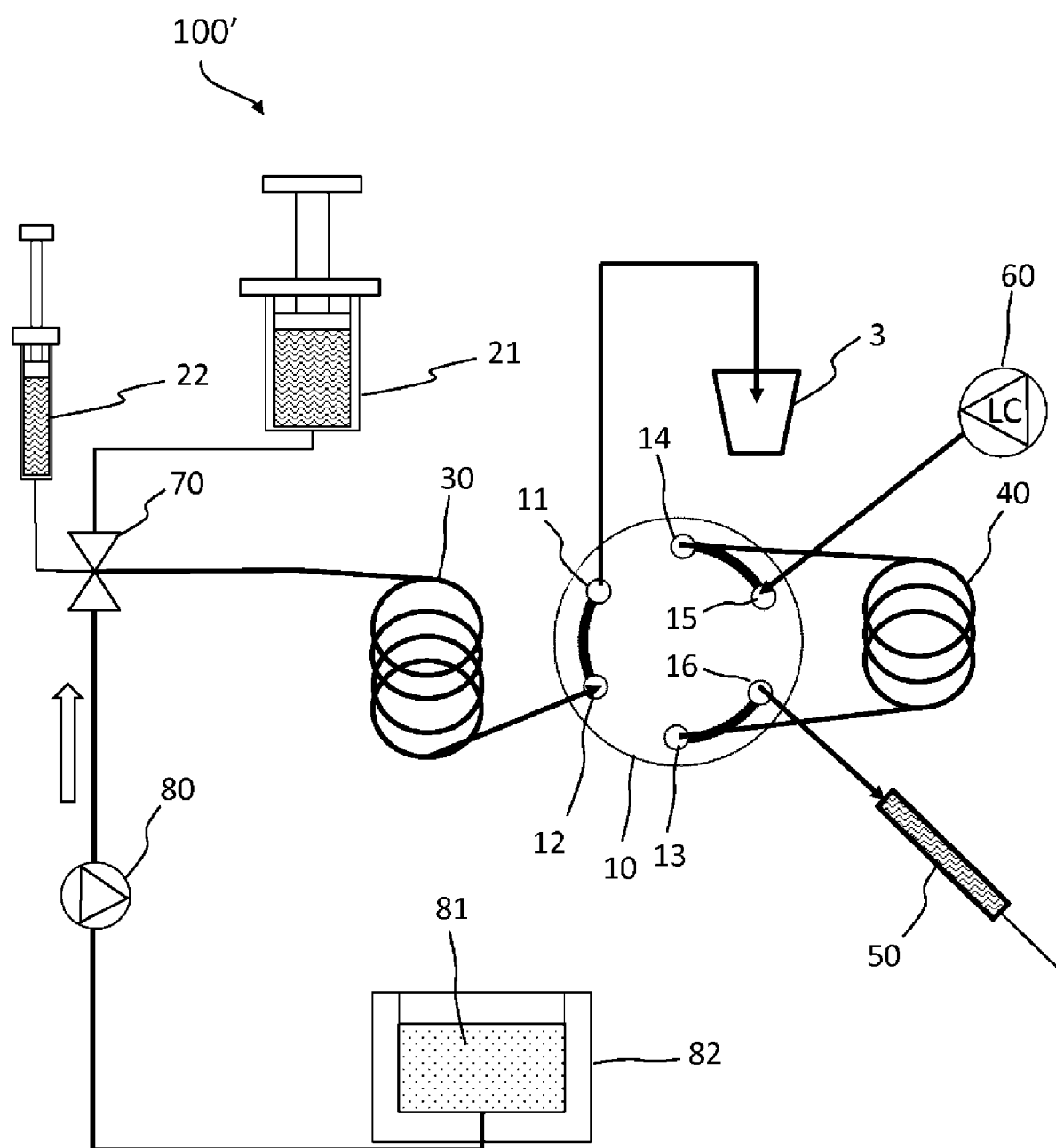


Fig. 2C

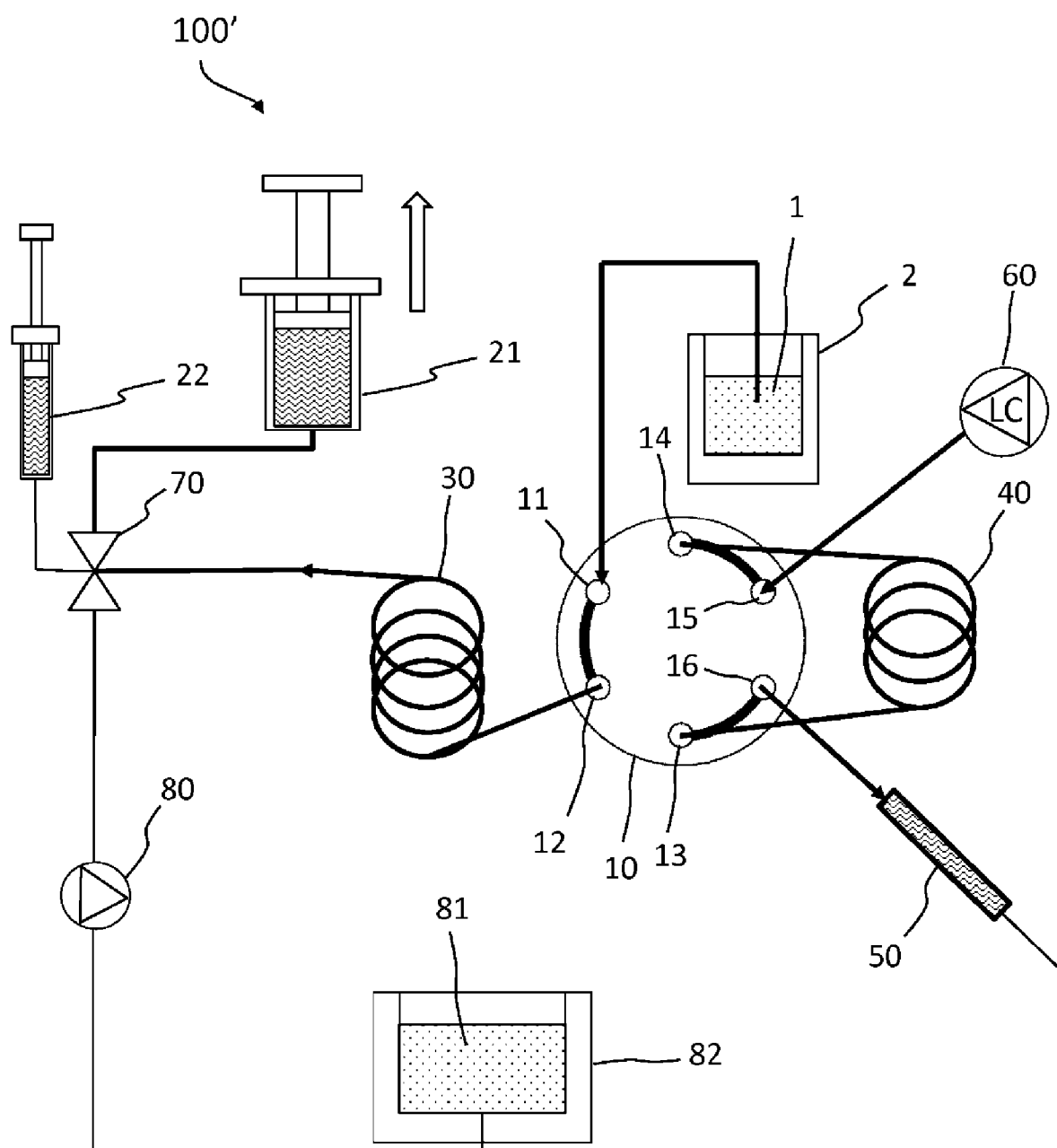


Fig. 2D

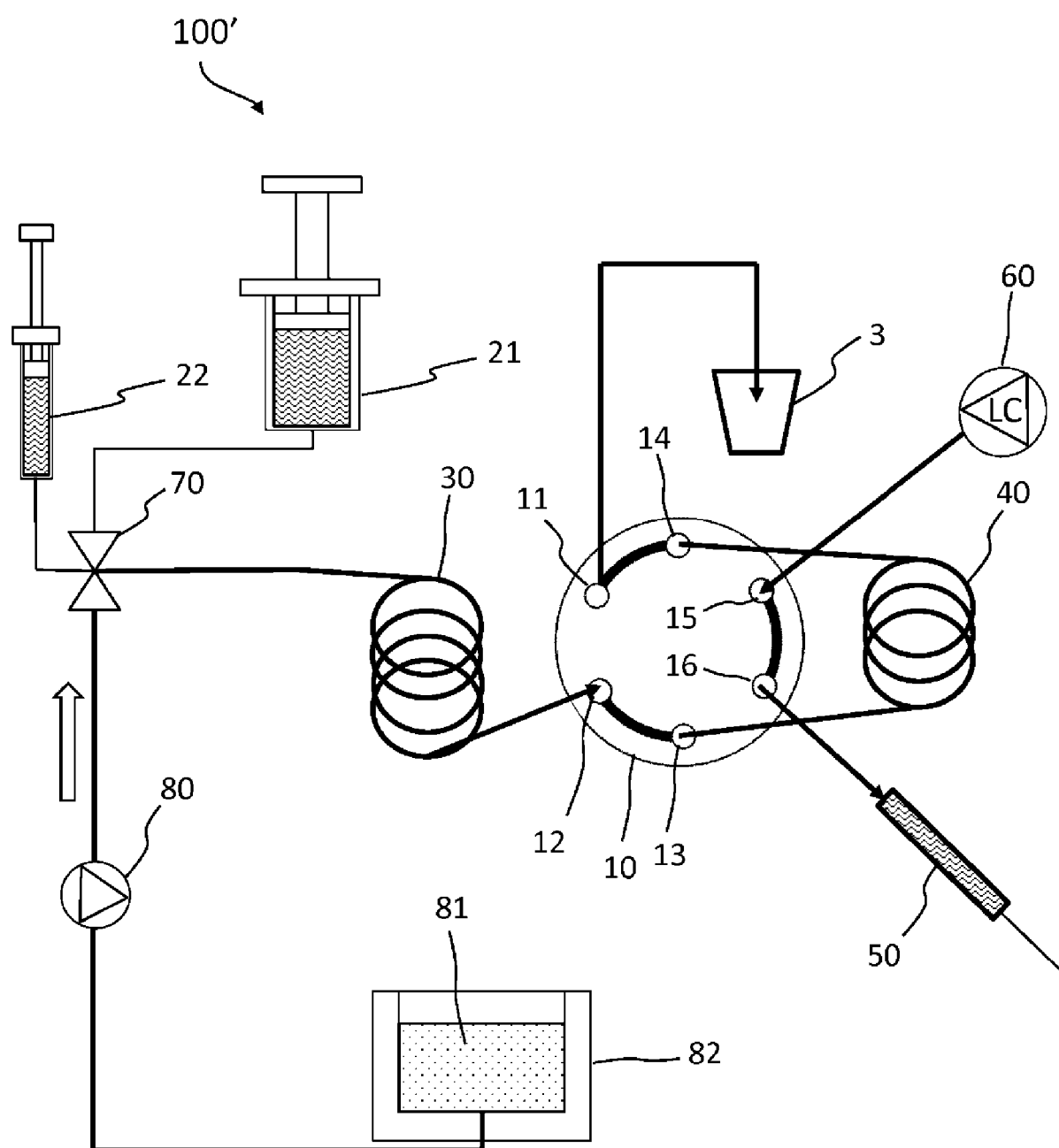


Fig. 2E

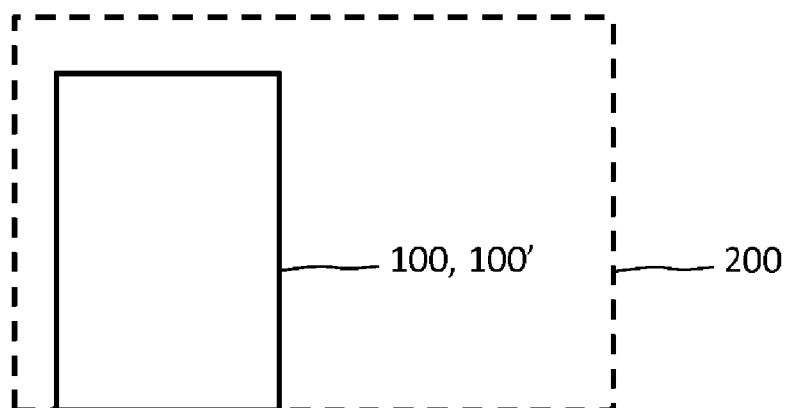


Fig. 3

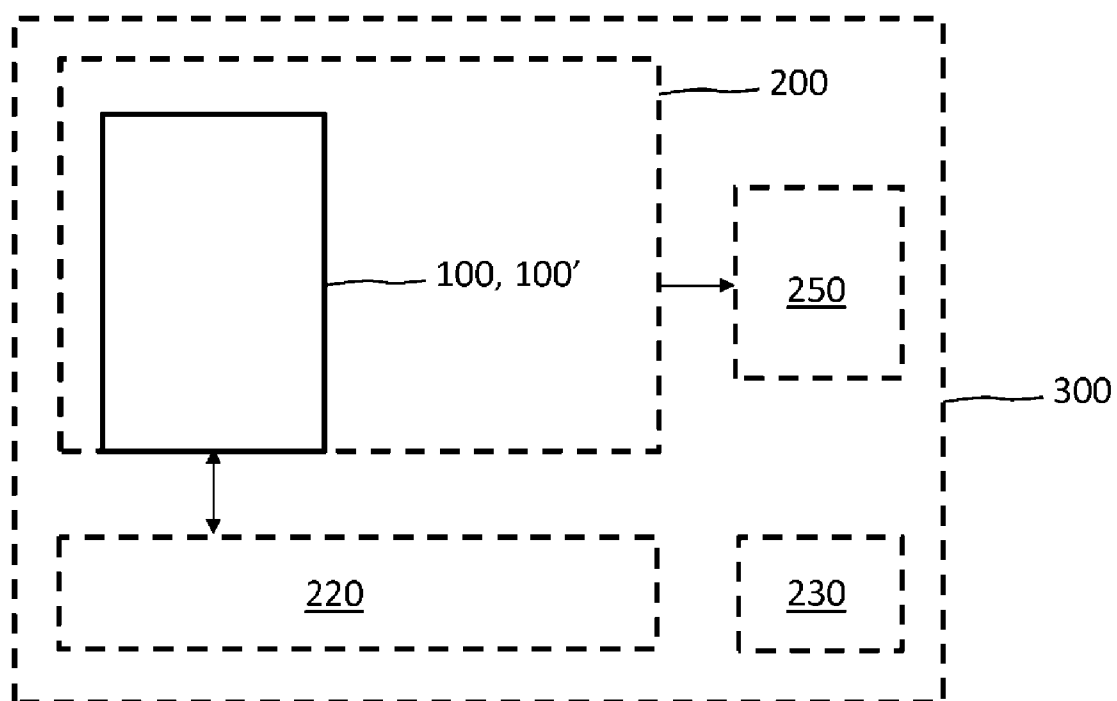


Fig. 4