

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 840**

51 Int. Cl.:

G01N 1/40 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

G01N 30/72 (2006.01)

G01N 30/88 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2017 E 17179534 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.08.2021 EP 3425369**

54 Título: **Sistema y procedimiento de diagnóstico clínico automatizado**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2022

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea, CH**

72 Inventor/es:

**KOBOLD, UWE;
PAUL, HUBERT y
REMPT, MARTIN**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 894 840 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

Sistema y procedimiento de diagnóstico clínico automatizado

5 **Campo de la invención**

Se divulga un sistema y procedimiento de diagnóstico clínico que incluye la preparación automatizada de muestras, cromatografía de líquidos y espectrometría de masas. También se divulga un sistema de laboratorio interconectado que comprende una pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico.

10

Antecedentes

Existe un interés creciente por la implementación de la espectrometría de masas y más específicamente de la cromatografía de líquidos acoplada a la espectrometría de masas en el laboratorio clínico.

15

Sin embargo, el uso de la espectrometría de masas se puede enfrentar a desafíos reguladores para que se apruebe para el diagnóstico clínico. Esto se debe principalmente a la falta de procedimientos estandarizados, excepto para muy pocos analitos, y debido al todavía gran número de factores dependientes del usuario, por ejemplo, debido a una serie de etapas manuales que todavía se realizan y la diversidad de componentes físicos que se pueden usar y combinar, y que desempeñan un papel en el suministro de resultados fiables y reproducibles de relevancia clínica. En particular, la preparación de muestras es típicamente un procedimiento manual y tedioso. La precipitación de proteínas con la centrifugación posterior es el procedimiento más popular para retirar la matriz de muestra no deseada y potencialmente perturbadora. El uso de kits puede en parte facilitar la preparación de muestras que puede ser al menos en parte automatizada. Sin embargo, los kits solo están disponibles para un número limitado de analitos de interés y todo el procedimiento, desde la preparación de la muestra hasta la separación y la detección, sigue siendo complejo, requiriendo la asistencia de personal de laboratorio altamente capacitado para hacer funcionar instrumentos altamente sofisticados.

20

25

Además, típicamente, se sigue un enfoque por lotes, donde un lote de muestras preparadas con antelación en las mismas condiciones de preparación se somete a tandas de separación consecutivas en las mismas condiciones de separación. Sin embargo, este enfoque no permite un alto rendimiento y no es flexible, por ejemplo, no permite la reprogramación (cambio de una secuencia de procesamiento predefinida) a la vista, por ejemplo, de muestras urgentes entrantes que tienen mayor prioridad y se tienen que procesar en primer lugar.

30

35

Un sistema y un flujo de trabajo automatizado que hacen que el uso de la LC acoplada a la espectrometría de masas sea más cómodo, más fácil de usar y más fiable y, por lo tanto, adecuado para el diagnóstico clínico se divulga, por ejemplo, en el documento WO2017103180A1 (que divulga el preámbulo de la reivindicación 1).

40

En particular, se puede obtener en principio un alto rendimiento, por ejemplo, hasta 100 muestras/hora o más con preparación de muestras de acceso aleatorio.

45

Sin embargo, a pesar de la automatización, el rendimiento y la utilizabilidad eficaces de un sistema tan técnicamente complejo y el flujo de trabajo asociado se pueden ver afectados por el hecho de que una parte significativa del tiempo de funcionamiento se puede tener que dedicar a la ejecución de procedimientos de control de calidad tales como, por ejemplo, los referidos en la reciente directriz CLSI C62-A, para asegurarse de que, después de una verificación inicial de idoneidad del sistema, el sistema continúa funcionando de acuerdo con las especificaciones. Si bien esta praxis puede ser aceptable para un enfoque en modo discontinuo donde, por ejemplo, solo se mide un analito de interés cada vez para varias muestras y se usa el mismo reactivo o reactivos, se vuelve mucho más ineficaz para un enfoque de acceso aleatorio donde el procesamiento de diferentes muestras y las pruebas para diferentes analitos se pueden producir en una secuencia aleatoria y donde se usan diferentes reactivos para preparar muestras de acuerdo con el tipo de muestra y/o los analitos de interés, lo que significa que puede que se requiera un procedimiento de control de calidad diferente para cada analito/reactivo diferente y flujo de trabajo específico de cada muestra/analito.

50

55

Además, después de pasar con éxito un procedimiento de control de calidad, si cualquier componente del sistema, por ejemplo, cualquiera de los varios componentes del módulo de preparación de muestras, del módulo de cromatografía de líquidos, del módulo de MS, tiene un mal funcionamiento técnico o fallo, dicho mal funcionamiento o fallo se puede detectar a menudo solo cuando se ejecuta el siguiente procedimiento de control de calidad programado. Como consecuencia, todos los resultados obtenidos entre dos procedimientos de control de calidad se pueden tener que marcar y/o rechazar y las muestras se pueden tener que procesar otra vez después de la eliminación exitosa de la causa primordial y pasar nuevamente el procedimiento de control de calidad. Para algunas muestras, podría no quedar suficiente volumen de muestra para repetir la medición, por ejemplo, para una muestra de recién nacido, o puede ser difícil o complicado y llevar mucho tiempo volver a una posición de introducción para repetir todo el proceso. Por tanto, una mayor frecuencia de procedimientos de control de calidad puede ser importante para verificar con mayor frecuencia el estado de funcionamiento del sistema, al tiempo que se compromete aún más el rendimiento del procesamiento de muestras, el documento US 2014/296089 divulga un

60

65

dispositivo de preparación y detección de muestras con un sistema de calibración y mantenimiento.

El documento US 2014/033793 divulga un sistema cromatográfico con control de calidad en el que se verifican diferentes datos de salida frente a valores esperados e intervalos aceptables.

5

Descripción general

En el presente documento se introducen un sistema de diagnóstico clínico y un procedimiento de diagnóstico clínico, que pueden garantizar el rendimiento analítico del sistema sin comprometer innecesariamente el rendimiento del procesamiento de muestras. Otra ventaja es que los eventuales fallos y mal funcionamiento se pueden identificar en tiempo real a medida que se producen y, en algunos casos, incluso predecir antes de que se produzcan, desencadenando de este modo medidas correctivas antes de que finalmente se procesen muestras adicionales. También se introduce un sistema de laboratorio interconectado que comprende una pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico.

15

El sistema de diagnóstico clínico comprende un módulo de preparación de muestras para la preparación automatizada de muestras, un módulo de separación por cromatografía de líquidos (LC) acoplado al módulo de preparación de muestras por medio de una interfase de preparación de muestras/LC, un módulo de espectrómetro de masas (MS) acoplado al módulo de separación por LC por medio de una interfase LC/MS, y un módulo de cálculo de resultados para identificar y/o cuantificar analitos o sustancias de interés contenidos en las muestras y pasados a través del módulo de separación por LC y el módulo de MS. El sistema de diagnóstico clínico comprende además un controlador. El controlador está programado para monitorizar un conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento indicativos de un estado de rendimiento del sistema de diagnóstico clínico. El controlador está además programado para desencadenar un procedimiento de control de calidad y/o un procedimiento de mantenimiento siempre que uno o más parámetros del conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento esté fuera de las especificaciones y para minimizar el control de calidad y/o procedimientos de mantenimiento siempre que el conjunto de los parámetros de funcionamiento se mantenga dentro de las especificaciones.

20

25

30

Un "sistema de diagnóstico clínico" es un aparato automatizado de laboratorio destinado al análisis de muestras para diagnóstico *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 muestras, 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 ser compartidos 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 del sistema, y también unidades funcionales para clasificación, almacenamiento, transporte, identificación, separación, detección. En particular, el sistema de diagnóstico clínico comprende un módulo de preparación de muestras, un módulo de separación por cromatografía de líquidos, un módulo de espectrometría de masas y un módulo de cálculo de resultados, distinguibles como unidades individuales e intercambiables acopladas entre sí o bien al menos en parte integradas en un alojamiento de sistema común.

35

40

45

50

El término "muestra" se usa en general en el presente documento para indicar una muestra de prueba o bien una muestra de QC o un calibrador.

55

El término "muestra de prueba" se refiere a un material biológico sospechoso de contener uno o más analitos de interés y cuya detección, cualitativa y/o cuantitativa, se puede asociar a una afección clínica. La muestra de prueba puede proceder de cualquier fuente biológica, tal como un líquido fisiológico, incluyendo sangre, saliva, líquido del cristalino, líquido cefalorraquídeo, sudor, orina, leche, líquido ascítico, mucosa, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido amniótico, tejido, células o similares. La muestra de prueba se puede pretratar antes de su uso, tal como preparar plasma 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 de prueba 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 patrón interno, después de diluir con otra solución o después de haber mezclado con reactivos, por ejemplo, para permitir llevar a cabo uno o más ensayos de diagnóstico *in vitro*, o para enriquecer (extraer/separar/concentrar) analitos de interés y/o para retirar componentes

60

65

de la matriz que potencialmente interfieren en la detección del(de los) analito(s) de interés. Ejemplos de analitos de interés son vitamina D, drogas, fármacos, hormonas y metabolitos en general. Sin embargo, la lista no es exhaustiva.

5 El término "muestra de QC" se refiere a una muestra de referencia, que imita una muestra de prueba y que contiene valores conocidos de una o más sustancias de QC. Típicamente, las muestras de QC se suministran en uno o más niveles, por ejemplo, dos o tres o más niveles que corresponden a diferentes intervalos de concentración de las sustancias de QC. Típicamente, las muestras de QC se miden de la misma manera y en las mismas condiciones que las muestras de prueba para verificar que un sistema calibrado esté realmente dentro de las especificaciones o intervalo admisible.

10 Una "sustancia de QC" puede ser un analito idéntico a un analito de interés, cuya concentración se conoce, o que se genere por reacción o derivatización, por ejemplo, por fragmentación, un analito idéntico a un analito de interés, cuya concentración se conoce, o puede ser cualquier otra sustancia equivalente de concentración conocida, que imite al analito de interés o que de otro modo se pueda correlacionar con un determinado analito de interés, por ejemplo, una sustancia que tiene un valor logarítmico de p y/o masa similar al de un analito de interés o una sustancia isotópica.

15 Un "calibrador" es una solución de calibración que contiene valores conocidos de uno o más materiales de calibración usados para la calibración y que se mide en las mismas condiciones que una muestra de prueba o QC. Típicamente, se usan uno o dos calibradores para una calibración de uno o dos puntos, respectivamente, en caso de respuesta lineal a las concentraciones de analito. Se pueden usar tres o más calibradores si la curva de calibración no es lineal. En particular, también se pueden proporcionar calibradores en diferentes niveles que correspondan a diferentes intervalos de concentración de los materiales de calibración.

20 Un material de calibración puede ser igual que una sustancia de QC.

25 Un "módulo de preparación de muestras" es un módulo preanalítico acoplado a un aparato o módulo analítico diseñado para ejecutar una serie de etapas de procesamiento de muestras destinadas a retirar o al menos reducir los componentes de matriz interferentes en una muestra y/o enriquecer analitos de interés en una muestra. Dichas etapas de procesamiento pueden incluir una o más de los siguientes funcionamientos de procesamiento llevados a cabo en una muestra o una pluralidad de muestras, secuencialmente, en paralelo o de manera escalonada: pipeteo (aspiración y/o dispensación) de líquidos, bombeo de líquidos, mezcla con reactivos, incubación a determinada temperatura, calentamiento o enfriamiento, centrifugación, separación, filtración, tamizado, secado, lavado, resuspensión, división en alícuotas, transferencia, almacenamiento...).

30 De acuerdo con un modo de realización, el módulo de preparación de muestras comprende una unidad de manipulación de microesferas magnéticas para tratar muestras con reactivos, que comprende microesferas magnéticas que portan grupos selectivos de analitos y/o matrices para extraer/enriquecer analitos de interés y retirar o al menos reducir los componentes de la matriz. En particular, la unidad de manipulación de microesferas magnéticas comprende al menos una estación de trabajo magnética o electromagnética para contener al menos un recipiente de reacción y para manipular microesferas magnéticas añadidas a una muestra o muestras contenidas en el mismo. La unidad de manipulación de microesferas magnéticas puede comprender además un mecanismo de mezcla para mezclar líquidos y/o resuspender las microesferas magnéticas en el(los) recipiente(s) de reacción, por ejemplo, removiendo o agitando el(los) recipiente(s) de reacción, por ejemplo, mediante un mecanismo de rotación excéntrica. De forma alternativa, la unidad de manipulación de microesferas puede ser un sistema de flujo continuo donde las microesferas magnéticas se capturan en un canal o un dispositivo de flujo continuo capilar. De acuerdo con este modo realización, la captura, el lavado y la liberación de analitos se pueden hacer capturando y liberando repetidamente las microesferas magnéticamente en un canal de flujo continuo.

35 El término "microesfera" no necesariamente se refiere a una conformación esférica sino a una partícula que tiene un tamaño promedio en el intervalo nanométrico o micrométrico y que tiene cualquier conformación posible.

40 También se pueden usar microesferas no magnéticas. En ese caso, la captura y liberación se pueden basar en la filtración o centrifugación por ejemplo. El módulo de preparación de muestras puede comprender además uno o más dispositivos de pipeteo o dispositivos de transporte de líquidos para añadir/retirar líquidos, tales como muestras, reactivos, líquidos de lavado, líquidos en suspensión, a/desde el(los) recipiente(s) de reacción.

45 El módulo de preparación de muestras puede comprender además un mecanismo de transporte del recipiente de reacción.

50 Como alternativa o además de la manipulación de microesferas magnéticas, se pueden usar otras técnicas, tales como precipitación de proteínas seguida de centrifugación, extracción en fase sólida basada en cartucho, extracción en fase sólida basada en punta de pipeta, extracción de líquido-líquido, extracción basada en afinidad (inmunoabsorción, impresiones moleculares, aptámeros, etc.).

55

Un "reactivo" es una sustancia usada para el tratamiento de una muestra para, por ejemplo, preparar una muestra para su análisis, para permitir que se produzca una reacción, o para permitir la detección de un parámetro físico de la muestra o el analito contenido en la muestra. En particular, un reactivo puede ser una sustancia que es o comprende un reactante, típicamente un compuesto o agente que, por ejemplo, se puede unir a o puede transformar químicamente uno o más analitos presentes en una muestra o un componente de la matriz no deseado de la muestra. Ejemplos de reactantes son enzimas, sustratos enzimáticos, tintes conjugados, moléculas de unión a proteínas, ligandos, moléculas de unión a ácidos nucleicos, anticuerpos, agentes quelantes, promotores, inhibidores, epítopos, antígenos y similares. Sin embargo, el término reactivo se usa para incluir cualquier líquido que se pueda añadir a una muestra, incluyendo un líquido de dilución, que incluye agua u otro disolvente o una solución tampón, o una sustancia que se usa para la ruptura de la unión específica o no específica de un analito a una proteína, proteínas de unión o superficies.

La muestra se puede proporcionar, por ejemplo, en recipientes de muestra tales como tubos de muestra, incluyendo tubos principales y tubos secundarios, o placas de múltiples pocillos, o cualquier otro soporte para portar muestras. Los reactivos se pueden disponer, por ejemplo, en forma de envases o cartuchos que contengan reactivos individuales o un grupo de reactivos, y colocar en receptáculos o posiciones apropiados dentro de un compartimento de almacenamiento o transportador. Se pueden proporcionar otros tipos de reactivos o líquidos del sistema en recipientes a granel o por medio de un suministro de línea.

El término "líquido de prueba" se usa para indicar una muestra o un reactivo o bien una mezcla de una muestra y un reactivo, a menos que se especifique.

Un "módulo de separación por cromatografía de líquidos (LC)" es un módulo analítico diseñado para someter las muestras preparadas a separación cromatográfica para, por ejemplo, separar analitos de interés de los componentes de la matriz, por ejemplo, los componentes restantes de la matriz después de la preparación de muestras que todavía pueden interferir en una detección posterior y/o para separar analitos de interés entre sí para permitir su detección individual. De acuerdo con un modo de realización, el módulo de separación por LC es un módulo analítico intermedio diseñado para preparar una muestra para espectrometría de masas y/o transferir la muestra preparada a un espectrómetro de masas. En particular, típicamente, durante una tanda de LC, el espectrómetro de masas se puede configurar para barrer un intervalo de masas específico. Los datos de LC/MS se pueden representar sumando la corriente de iones en los barridos de masa individuales y representando gráficamente esa corriente de iones "totalizada" como un punto de intensidad frente al tiempo. La curva resultante parece una traza de HPLC UV con picos de analito. El módulo de separación por LC puede comprender, de otro modo, un detector propio, tal como un detector UV.

El módulo de separación por LC se puede realizar como un módulo de LC multicanal que comprende una pluralidad de canales de LC dispuestos en paralelo.

Un "canal de LC" es una línea fluidica que comprende al menos un tubo capilar y/o una columna de LC que comprende una fase estacionaria seleccionada de acuerdo con el tipo de muestra(s) y analitos y a través de la que se bombea una fase móvil para capturar y/o separar y eluir y/o transferir analitos de interés en condiciones seleccionadas, por ejemplo, de acuerdo con su polaridad o valor logarítmico de p, tamaño o afinidad, como se conoce en general. La al menos una columna de LC en el al menos un canal de LC puede ser intercambiable. En particular, el módulo de separación por LC puede comprender más columnas de LC que canales de LC, donde una pluralidad de columnas de LC se puede acoplar de manera intercambiable al mismo canal de LC. Un tubo capilar puede circunvalar una columna de LC o puede permitir el ajuste de volúmenes muertos para afinar las ventanas temporales de elución.

De acuerdo con determinados modos de realización, el módulo de separación por LC comprende al menos un canal de LC más rápido con un tiempo de ciclo más corto y al menos un canal de LC más lento con un tiempo de ciclo más largo. Sin embargo, el módulo de separación por LC puede comprender de forma alternativa al menos dos canales de LC más rápidos sin canales de LC más lentos o al menos dos canales de LC más lentos sin canales de LC más rápidos.

Un "tiempo de ciclo" es el tiempo que se tarda desde la introducción de una muestra (inyección) en un canal de LC hasta que el mismo canal de LC está listo para la introducción de otra muestra. En otras palabras, un tiempo de ciclo es el tiempo mínimo que transcurre entre dos introducciones de muestras consecutivas en el mismo canal de LC en condiciones predeterminadas y se puede medir en segundos. El tiempo de ciclo incluye el tiempo de inyección, el tiempo de separación hasta la elución del último analito de interés y el tiempo de reequilibrado para preparar la columna para una nueva inyección.

Los términos "más rápido" y "más lento" con referencia a un canal de LC son solo términos relativos usados para comparar diferentes canales de LC entre ellos en el mismo módulo de separación de LC. En particular, los términos están relacionados con la duración del tiempo de ciclo y no necesariamente con las capacidades de resolución de los canales de LC. Sin embargo, típicamente, un canal de LC más lento tiene una resolución mayor que un canal de LC más rápido y un canal de LC más rápido tiene una resolución menor que un canal de LC más lento, donde

la resolución del canal de LC más rápido se puede ver comprometida a favor de la velocidad. Típicamente, un canal de LC más rápido tiene un tiempo de ciclo menor que 60 segundos, por ejemplo, de 5 segundos a 60 segundos, más típicamente en el intervalo de 20 - 40 segundos, mientras que un canal de LC más lento tiene un tiempo de ciclo mayor que 60 segundos, típicamente tiene un tiempo de ciclo en el intervalo entre 60 segundos y 600 segundos, más típicamente 60 - 400 segundos.

De acuerdo con un modo de realización, el módulo de separación por LC comprende al menos dos canales de LC más rápidos o al menos un canal de LC más rápido con al menos dos columnas de LC intercambiables y al menos dos canales de LC más lentos, por ejemplo, 2 canales de LC más rápidos y 4 canales de LC más lentos. Los canales de LC más lentos pueden ser iguales o diferentes entre ellos, por ejemplo, uno que comprende una columna de HILIC y otro que comprende una columna de fase inversa (RP) o una columna de pentafluorofenilo (PFP), donde las condiciones se seleccionan de modo que el tiempo de ciclo pueda ser el mismo para diferentes columnas, respectivamente. Los canales de LC más rápidos pueden ser iguales o diferentes entre ellos, respectivamente, por ejemplo, uno que comprende una columna de HILIC y otro que comprende una columna de fase inversa (RP) o una columna de pentafluorofenilo (PFP), donde las condiciones se seleccionan de modo que el tiempo de ciclo pueda ser el mismo para diferentes columnas, respectivamente.

De acuerdo con un modo de realización, el al menos un canal de LC más rápido es un canal de análisis de inyección en flujo capilar (FIA) o un canal de cromatografía de líquidos en línea de captura y elución rápida y el al menos un canal de LC más lento es un canal de cromatografía de líquidos de ultraalto rendimiento (UHPLC).

En particular, dependiendo de los analitos de interés, cada muestra preparada se puede introducir en un canal de LC más rápido o en un canal de LC más lento. Por ejemplo, si una muestra requiere solo purificación y concentración de analitos, como se puede obtener una separación suficiente, por ejemplo, en un análisis de espectrometría de masas posterior y/u otra técnica de separación, la muestra se introduce en un canal de LC más rápido, por ejemplo, un canal de FIA o de cromatografía de líquidos en línea de captura y elución rápida. En tal caso, se elige una fase estacionaria que retiene los analitos de interés, mientras que cualquier sal, tampón, detergente y otros componentes de la matriz no se retienen y se eliminan por lavado. Típicamente, este procedimiento va seguido por la elución de los analitos, por ejemplo, en modo de retrolavado, con una fase móvil diferente o un gradiente de disolvente. Dependiendo de los analitos, se puede prever 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 derivados con solapamiento en monitorización de reacciones múltiples (MRM), cuando se trata de espectrometría de masas, podría ser preferente una separación cromatográfica más extensa. En ese caso, la muestra se introduce en un canal de LC más lento, por ejemplo, un canal de UHPLC.

El módulo de separación por LC típicamente comprende además un número suficiente de bombas, por ejemplo, bombas binarias en caso de condiciones que requieren el uso de gradientes de elución, y varias válvulas de conmutación.

Una "interfase de preparación de muestras/LC" es un módulo entre el módulo de preparación de muestras y el módulo de separación por LC o una unidad integrada en el módulo de preparación de muestras o en el módulo de separación por LC o que comparte componentes entre el módulo de preparación de muestras y el módulo de separación por LC. La interfase de preparación de muestras/LC puede comprender una unidad de manipulación de recipientes o una unidad de recepción de muestras preparadas con una cualquiera o más de una función de retención, una función de agarre, una función de transferencia. De acuerdo con un modo de realización, la unidad de recepción de muestras preparadas es un rebajo reutilizable en el que las muestras preparadas se reciben una después de otra de acuerdo con la secuencia de salida de muestras preparadas justo antes de que se introduzcan en un canal de LC, donde el rebajo se puede lavar entre muestras consecutivas.

La interfase de preparación de muestras/LC comprende una unidad de manipulación de líquidos para introducir muestras preparadas a cualquiera de los canales de LC. La unidad de manipulación de líquidos puede comprender uno cualquiera o más de un dispositivo de pipeteo, una bomba, un procesador de muestras automático, un dispositivo de inyección en flujo, una o más válvulas de conmutación, en particular al menos una válvula de conmutación para conmutar entre canales de LC. En particular, la unidad de manipulación de recipientes y la unidad de manipulación de líquidos se pueden diseñar para permitir el acceso aleatorio de cualquier canal de LC disponible a cualquier muestra preparada.

Un "módulo de espectrómetro de masas (MS)" es un módulo analítico que comprende un espectrómetro de masas y, en particular, un analizador de masas diseñado para separar y/o detectar además los analitos eluidos del módulo de separación por LC, en base a su proporción de masa 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.

El módulo de MS comprende además una interfase de LC/MS para acoplar el módulo de separación por LC al espectrómetro de masas.

5 De acuerdo con un modo de realización, la interfase de LC/MS 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 LC/MS puede comprender una fuente de ionización doble, por ejemplo, una fuente de ESI y una de IQPA o una fuente de ionización intercambiable modular.

15 Dichas fuentes de ionización son conocidas en la técnica y no se aclaran más aquí.

Para optimizar las condiciones de ionización, puede ser preferente ajustar la composición del disolvente añadiendo un flujo auxiliar directamente antes de la fuente de ionización para ajustar el pH, las sales, los tampones o el contenido orgánico.

20 De acuerdo con un modo de realización, los canales de LC se pueden conectar de forma alternativa a la ionización por medio de la conmutación de válvulas.

25 De acuerdo con un modo de realización, la interfase de LC/MS comprende además un módulo de movilidad de iones entre la fuente de ionización y el espectrómetro de masas. De acuerdo con un modo de realización, el módulo de movilidad de iones es un módulo de espectrometría de movilidad de iones de forma de onda asimétrica de alto campo (FAIMS), como también es conocido en la técnica, y que puede lograr la separación de iones moleculares en la fase gaseosa, incluyendo iones isobáricos, en milisegundos. Una separación en fase gaseosa con movilidad de iones antes de la espectrometría de masas podría compensar una separación cromatográfica insuficiente, por ejemplo, de interferencias isobáricas, especialmente para eluidos de LC del al menos un canal de LC más rápido. Además, las interfases de movilidad de iones para espectrómetros de masas pueden reducir la señal de fondo global evitando que el fondo y otros iones no específicos entren en el espectrómetro de masas.

35 Un "módulo de cálculo de resultados" es un módulo informático que comprende una memoria y un procesador que ejecuta un programa legible por ordenador o programa informático diseñado para leer y/o almacenar datos analíticos generados durante el procesamiento de muestras y para elaborar dichos datos para obtener un resultado analítico. Un "resultado analítico" es un resultado de cálculo basado en datos analíticos medidos que tiene como objetivo la identificación y/o cuantificación de uno o más analitos o sustancias de interés contenidos en una muestra que se pasa a través del módulo de separación por LC y el módulo de MS. La elaboración de datos analíticos o el cálculo de resultados puede incluir la discriminación de la señal de fondo de la señal asociada a analitos y/o sustancias de interés, por ejemplo, identificación de picos y asociación de picos con la identidad y finalmente la cantidad de analitos y/o sustancias de interés. En particular, esto puede incluir analizar la conformación de los picos de LC y/o MS, por ejemplo, simetría de picos, ancho de pico a la mitad del máximo, áreas y bordes de picos, tiempo de elución/retención, valor de m/z del máximo de pico, proporción de alturas de picos contiguos, y similares. También puede incluir el cálculo de la proporción señal/ruido, la intensidad de la señal de fondo, la pendiente de la línea de la señal de fondo y similares.

50 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 funcionamiento y, en particular, asociado con la monitorización de un conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento indicativos del estado de rendimiento del sistema de diagnóstico clínico y con la gestión de los procedimientos de control de calidad y/o procedimientos de mantenimiento basados en dicha monitorización. El controlador puede ser parte del módulo de cálculo de resultados o ser una entidad lógica separada en comunicación con el módulo de cálculo de resultados. 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.

60 El controlador también se puede configurar para controlar el sistema de diagnóstico clínico de manera que el(los) flujo(s) de trabajo y la(s) etapa(s) del flujo de trabajo sean realizados por el sistema de diagnóstico clínico.

65 En particular, el controlador puede comunicar y/o cooperar con un programador y/o gestor de datos para tener en cuenta los pedidos de análisis entrantes y/o pedidos de análisis recibidos y un número de operaciones de procedimiento programados asociados con la ejecución de los pedidos de análisis para decidir cuándo y qué muestra de prueba se tiene que preparar y, para cada muestra, cuándo y qué etapa de preparación se tiene que 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 muestras. Por tanto, el controlador puede estar programado para asignar muestras a flujos de trabajo de preparación de muestras predefinidos, comprendiendo cada uno de ellos una secuencia predefinida de etapas de preparación de muestras, incluyendo, por ejemplo, diferentes etapas y/o un número diferente de etapas, y que requiere un tiempo predefinido para su finalización, por ejemplo, de unos minutos a varios minutos.

Por tanto, el controlador puede programar la preparación de muestras para que se produzca en paralelo o de manera escalonada para diferentes muestras. Al hacerlo de una manera lógica, el controlador programa el uso de recursos funcionales de la estación de preparación de muestras para incrementar la eficacia evitando al mismo tiempo conflictos y maximiza el rendimiento preparando las muestras a un ritmo al que las muestras preparadas se puedan introducir en la estación de separación por LC. Por tanto, en lugar de preparar un lote de muestras con antelación, lo que por supuesto también es posible, el controlador puede indicar a la estación de preparación de muestras que prepare las muestras a medida que sea necesario o a medida que se puedan tomar desde la estación de separación por LC, en particular por los canales de LC individuales, teniendo en cuenta al mismo tiempo los pedidos entrantes, por ejemplo, pedidos prioritarios, tiempo de preparación, uso requerido de recursos funcionales, disponibilidad del canal de LC para el que se destina esa muestra para cuando se complete la preparación de la muestra.

Un "parámetro de funcionamiento" es una propiedad medible, o una propiedad derivable de datos brutos, incluyendo cualquier tipo de señal física y/o química distinguible, que se pueda detectar y cuantificar durante el funcionamiento del sistema de diagnóstico clínico, tal como, pero sin limitarse a, corriente eléctrica, voltaje, resistencia eléctrica, capacitancia eléctrica, campo magnético, tiempo, distancia, tamaño, conformación, área, volumen, altura, velocidad, posición, temperatura, presión, viscosidad, pH, propiedades de la superficie, propiedades químicas y/o biológicas, resistencia mecánica, intensidad de luz, longitud de onda, frecuencia, ruido y similares. El término "datos en bruto", que también se puede denominar "datos de origen", son datos que no se han procesado para su uso, pero que tienen el potencial de convertirse en información mediante extracción selectiva, organización y, a veces, análisis y formateo para su presentación. Una vez procesados, los datos se pueden convertir en un parámetro de funcionamiento. En particular, se puede seleccionar un conjunto de parámetros de funcionamiento que, si se monitorizan, pueden ser indicativos del estado de rendimiento del sistema de diagnóstico clínico en general y, en particular, de los módulos individuales e incluso de los componentes funcionales (de funcionamiento) individuales de los diferentes módulos del sistema de diagnóstico clínico.

El término "funcionamiento" o "de funcionamiento" incluye cualquier tiempo durante el cual el sistema de diagnóstico clínico está ocupado procesando muestras o durante el cual está ocupado con un procedimiento de calidad o mantenimiento o durante el cual está en un estado inactivo o en espera mientras se monitoriza el conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento o al menos un subconjunto del conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento y el controlador está activo.

La "monitorización" de los parámetros de funcionamiento puede ser continua o a intervalos y se puede producir simultáneamente o en tiempos diferentes o solapados, dependiendo de los parámetros particulares y el estado de funcionamiento real. En particular, no todos los parámetros de funcionamiento del conjunto de parámetros de funcionamiento pueden necesitar ser monitorizados al mismo tiempo y en cualquier tiempo dado. Por ejemplo, la monitorización de algunos parámetros de funcionamiento se puede producir solo cuando algunos componentes funcionales del sistema de diagnóstico clínico están activos. En particular, la monitorización de al menos algunos parámetros de funcionamiento se puede pausar y reanudar o simplemente ignorar por el controlador dependiendo del estado de funcionamiento real particular.

El término "estado de rendimiento" se refiere a la capacidad del sistema de diagnóstico clínico para lograr su propósito previsto como lo especifica el fabricante y para garantizar el rendimiento analítico, es decir, la capacidad para detectar y/o medir correctamente los analitos de interés. Por tanto, el término "indicativo del estado de rendimiento" con referencia al conjunto de parámetros de funcionamiento significa determinar o al menos contribuir a determinar (indicar) si el sistema de diagnóstico clínico está rindiendo o no de acuerdo con las especificaciones.

En particular, el controlador está programado para desencadenar un procedimiento de control de calidad y/o un procedimiento de mantenimiento siempre que uno o más parámetros del conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento esté fuera de las especificaciones y para minimizar los procedimientos de control de calidad y/o mantenimiento siempre que el conjunto de los parámetros de funcionamiento permanezca dentro de las especificaciones.

Un "procedimiento de control de calidad" o "procedimiento de QC" es un procedimiento destinado a verificar o asegurarse de que el sistema de diagnóstico clínico cumple el rendimiento analítico especificado. Por lo tanto, el procedimiento de QC se usa en el presente documento para pretender uno cualquiera o ambos de un procedimiento de calibración usando uno o más calibradores y una verificación con una o más muestras de QC, ejecutando una o más muestras de QC, a menos que se indique explícitamente.

Un "procedimiento de mantenimiento" es un procedimiento destinado a investigar la causa primordial de un problema técnico responsable de que un parámetro de funcionamiento esté fuera de las especificaciones y/o para resolver un problema técnico identificado y/o una medida preventiva destinada a evitar que un problema técnico se produzca. El procedimiento de mantenimiento puede comprender acciones tales como comprobar, ajustar, corregir, limpiar, reparar, reemplazar y similares.

El término "desencadenar" o "desencadenando" se usa en el presente documento para indicar un procedimiento automático que es iniciado por el controlador y ejecutado automáticamente por el sistema de diagnóstico clínico o una advertencia generada por el controlador y que solicita al usuario que intervenga manualmente o un procedimiento semiautomático como una combinación de ambos. La ejecución del procedimiento desencadenado no se limita a un tiempo particular. Se puede producir pronto o en un momento conveniente posterior dependiendo también de la gravedad del acontecimiento y/o del parámetro de funcionamiento que esté fuera de las especificaciones y/o del grado de desviación de las especificaciones. Además, los procedimientos de control de calidad y mantenimiento se pueden programar e iniciar manualmente en cualquier momento, independientemente de un acontecimiento desencadenante.

El término "de acuerdo con las especificaciones" o "dentro de las especificaciones" se refiere a un intervalo o un umbral especificado por el fabricante que tiene un valor medible y dentro del cual o por debajo o por encima del cual se supone que debe estar un parámetro de funcionamiento para que el sistema de diagnóstico clínico logre su propósito previsto y garantice el rendimiento analítico. Esto puede incluir también un intervalo de tolerancia dentro del cual, aunque el parámetro de funcionamiento esté fuera de las especificaciones, todavía se considera aceptable. El intervalo o umbral de especificación y los intervalos de tolerancia eventuales pueden ser diferentes para diferentes parámetros de funcionamiento y también las unidades de medición pueden ser diferentes.

El término "fuera de las especificaciones" tiene el significado opuesto al término "dentro de las especificaciones".

"Minimizar los procedimientos de control de calidad y/o mantenimiento" puede comprender incrementar el tiempo entre los procedimientos de control de calidad y/o mantenimiento programados regularmente (rutinarios) y/o reducir el número de procedimientos de mantenimiento y/o control de calidad programados regularmente (rutinarios), por ejemplo, en comparación con el número y la frecuencia de los procedimientos rutinarios sugeridos por las directrices del laboratorio de referencia, en ausencia de acontecimientos desencadenantes, es decir, siempre que el conjunto de parámetros de funcionamiento permanezca dentro de las especificaciones. También, o de forma alternativa, puede comprender realizar un nivel mínimo o menor de control de calidad, por ejemplo, ejecutando una muestra de QC a través de solo uno o menos canales de LC de una pluralidad de canales de LC en lugar de a través de cada uno de la pluralidad de canales de LC y/o usando solo una o menos sustancias de QC como sustancias de QC principales/sustitutivas con respecto a un grupo de analitos de interés similares, por ejemplo, que tengan un valor logarítmico de p y/o un valor de m/z similares. También, o de forma alternativa, puede comprender el uso de muestras de QC o sustancias de QC de acuerdo con una jerarquía predeterminada, donde los procedimientos de control de calidad en niveles jerárquicos inferiores pueden ser más rápidos y convenientes en términos de uso de los recursos y materiales del sistema, aunque finalmente cumplen estándares de calidad más bajos en comparación con los procedimientos de control de calidad en los niveles jerárquicos superiores. Además, los procedimientos de control de calidad en niveles jerárquicos inferiores se pueden producir con más frecuencia que los procedimientos de control de calidad en niveles jerárquicos superiores o incluso de forma continua, por ejemplo, en el fondo mientras se procesan muestras de prueba.

De acuerdo con un modo de realización, los procedimientos de control de calidad comprenden los siguientes niveles jerárquicos de menor a mayor: seguimiento de los líquidos/reactivos del sistema, seguimiento de las sustancias de QC contenidas en los reactivos como estándares internos, seguimiento de las sustancias de QC añadidas a las muestras o mezclas de muestra/reactivo durante la preparación de la muestra como estándares internos, ejecución de muestras de QC dedicadas.

En particular, el seguimiento de líquido/reactivos del sistema puede incluir la monitorización de la intensidad de la señal de fondo y/o la pendiente de la línea de la señal de fondo debido a los reactivos y/o líquidos del sistema usados, por ejemplo, eluyentes usados en la estación de separación por LC, o cualquier otro líquido usado para lavar y limpiar durante el procesamiento de la muestra de prueba y la detección de analitos de interés o incluso durante el tiempo de inactividad o el tiempo de mantenimiento.

El seguimiento de las sustancias de QC contenidas en los reactivos puede comprender la detección y evaluación de la conformación de los picos de LC y/o MS de dichas sustancias de QC cuando se usan dichos reactivos, por ejemplo, simetría de picos, ancho de pico a la mitad del máximo, área y bordes del pico, tiempo de elución/retención, proporción de alturas de picos contiguos, proporción señal/ruido, valor m/z del máximo de pico y similares. Las sustancias de QC se pueden añadir a los reactivos en la fabricación y pueden estar presentes en cualquier número y combinación, por ejemplo, formando un código químico que puede ser diferente para cada reactivo o tipo de reactivo y se puede usar también para identificar reactivos. También pueden estar presentes en una concentración suficientemente baja que se puede detectar solo después de la concentración durante el procesamiento de la muestra.

5 El seguimiento de las sustancias de QC añadidas a muestras o mezclas de muestra/reactivo puede comprender la detección y evaluación de la conformación de los picos de LC y/o MS de dichas sustancias de QC añadidas, por ejemplo, simetría de picos, ancho de pico a la mitad del máximo, área y bordes del pico, tiempo de elución/retención, proporción de alturas de picos contiguos, proporción señal/ruido, valor m/z del máximo de pico y similares. Las sustancias de QC se pueden añadir a las muestras o mezclas de muestra/reactivo durante la preparación de la muestra en cualquier número y combinación, por ejemplo, formando un código químico que se puede usar, por ejemplo, también para hacer un seguimiento de muestras de prueba que se procesan en paralelo, por ejemplo, para confirmar que un analito se está detectando por el espectrómetro de masas proviene de una muestra preparada particular inyectada en uno de los canales de LC. De acuerdo con un modo de realización, las sustancias de QC comprenden análogos marcados isotópicamente de analitos de interés.

15 Las muestras de QC dedicadas también se pueden subdividir en diferentes niveles jerárquicos, por ejemplo, en base a una matriz sustituta o en una matriz humana, por ejemplo, que comprenden una sustancia de QC para cada analito de interés, por ejemplo, a diferentes concentraciones, o solo una o menos sustancias de QC para un mayor grupo de analitos de interés que tienen características similares, por ejemplo, valor logarítmico de p similar y/o valor de m/z.

20 Al menos algunos procedimientos de control de calidad de diferentes niveles jerárquicos se pueden producir en paralelo para cumplir estándares de calidad más altos.

25 Por tanto, el controlador, monitorizando el conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento, intenta minimizar los procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento tanto como sea posible para liberar más tiempo y recursos funcionales para procesar las muestras de prueba.

30 De acuerdo con la invención, el conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento comprende un primer subconjunto basado en datos del módulo de cálculo de resultados, típicamente generados mientras se elaboran señales de LC/MS, por ejemplo, para identificar y/o cuantificar analitos o sustancias de interés contenidos en muestras o reactivos, o mientras se monitorizan las señales de fondo, y en un segundo subconjunto basado en datos brutos del módulo de preparación de muestras, el módulo de separación por LC y el módulo de MS, que se pueden generar en cualquier momento durante el funcionamiento, incluyendo el tiempo de inactividad/en espera, el tiempo de mantenimiento, etc..., y típicamente no se usan ni se tienen en cuenta en el módulo de cálculo de resultados para identificar y/o cuantificar analitos de interés.

35 De acuerdo con la invención, el controlador, siguiendo un procedimiento de control de calidad aprobado, está programado para desencadenar uno o más de un procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento adicional siempre que uno o más parámetros del primer subconjunto de parámetros de funcionamiento esté fuera de las especificaciones, y para minimizar los procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento adicionales siempre que el primer subconjunto de parámetros de funcionamiento permanezca dentro de las especificaciones.

45 De acuerdo con la invención, siempre que uno o más parámetros del primer subconjunto de parámetros de funcionamiento esté fuera de las especificaciones, el controlador está programado para verificar los datos brutos del segundo subconjunto de parámetros de funcionamiento y para desencadenar uno o más de otro procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento siempre que uno o más parámetros del segundo subconjunto de parámetros de funcionamiento esté fuera de las especificaciones, y para minimizar procedimientos de calidad y/o mantenimiento adicionales siempre que el segundo subconjunto de parámetros de funcionamiento permanezca dentro de las especificaciones.

50 De acuerdo con un modo de realización, el primer subconjunto de parámetros de funcionamiento comprende al menos uno de la conformación de picos de LC y/o MS, tal como simetría de picos, ancho de picos a la mitad del máximo, áreas y bordes de picos, tiempo de elución/retención del analito, proporción de alturas de picos contiguos (patrón isotópico), proporción señal/ruido, intensidad de la señal del analito, intensidad de la señal de fondo, pendiente de la línea de la señal de fondo, valor m/z del máximo de pico, exactitud de masa m/z, concentración calculada de analito, concentración calculada de sustancia de QC. La lista no es exhaustiva.

60 De acuerdo con un modo de realización, los picos son uno o una pluralidad de uno cualquiera o más de un pico de analito, un pico de isótopo o pico de fragmento de analito, un pico de sustancia de QC o un pico de sustancia de referencia añadido a una muestra o a un reactivo, o un pico de fragmento del mismo o un pico de isótopo del mismo.

65 De acuerdo con un modo de realización, dependiendo del parámetro de funcionamiento o los parámetros que están fuera de las especificaciones, los uno o más procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento comprenden uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de calibración y/o una muestra de QC, ajustar una cualquiera o más de las condiciones de LC tales como gradiente de elución, caudal, presión y temperatura,

5 cambiar eluyentes, regenerar o reemplazar una columna de LC, reinicialización del módulo de MS, ajuste y calibración del módulo de MS, ajustar una cualquiera o más de las condiciones de MS tales como ajuste de voltajes, presión y temperatura del gas en la fuente de iones, limpieza de cualquier parte del módulo de preparación de muestras, módulo de LC, módulo de MS, verificar y finalmente reemplazar una muestra de QC. La lista no es exhaustiva.

10 De acuerdo con un modo de realización, el segundo subconjunto de parámetros de funcionamiento relacionados con el módulo de preparación de muestras comprende datos brutos con respecto a al menos uno de consumo de potencia/energía y/o voltaje/amperaje de unidades funcionales accionadas eléctricamente, tales como un dispositivo de enfriamiento, un motor eléctrico, una bomba de vacío y similares, velocidad lineal y/o de rotación y/o posición de las unidades de accionamiento y/o unidades funcionales accionadas, por ejemplo, pérdida de etapa de accionamiento angular y/o lineal de unidades de accionamiento unidimensionales, bidimensionales o tridimensionales, por ejemplo, unidades/sondas de pipeteo, unidades de mezcla, pinzas, detectores de nivel de líquido y similares, velocidad de los golpes de pipeteo, velocidad de aspiración y/o dosificación, velocidad de rotación de la paleta mezcladora, presión en el sistema fluido, por ejemplo, en el tubo de pipeta y/o punta/sonda de pipeteo. La lista no es exhaustiva.

20 De acuerdo con un modo de realización, dependiendo del parámetro o los parámetros de funcionamiento que están fuera de las especificaciones, los uno o más procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento comprenden uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de calibración y/o una muestra de QC, reparar o intercambiar unidades de accionamiento y/o unidades funcionales accionadas o partes de las mismas, verificar si existen fugas o conexiones sueltas y finalmente reemplazar los accesorios o realizar el apriete, verificar si existen obstrucciones, la presencia espuma o coágulos en las muestras o aire en el sistema fluido y, finalmente, ejecutar un protocolo específico del acontecimiento, verificar el posicionamiento correcto de los consumibles, por ejemplo, recipientes de reactivos o muestras, o un volumen suficiente de líquido de prueba y finalmente intercambiar o reemplazar los consumibles, verificar la alineación de los accionamientos y finalmente reajustar la alineación. La lista no es exhaustiva.

30 De acuerdo con un modo de realización, el segundo subconjunto de parámetros de funcionamiento relacionados con el módulo de separación por LC comprende datos brutos con respecto a al menos uno de la presión del líquido, por ejemplo, contrapresión de la bomba de LC, presión del gas, por ejemplo, presión del desgasificador, temperatura, caudal, nivel de consumibles, nivel de residuos, consumo de potencia/energía y/o voltaje/amperaje de unidades funcionales accionadas eléctricamente, por ejemplo, bombas, válvulas de conmutación y similares, velocidad lineal y/o de rotación y/o posición de las unidades de accionamiento y/o unidades funcionales accionadas, por ejemplo, bombas, válvulas de conmutación, inyectores y similares. La lista no es exhaustiva.

40 De acuerdo con un modo de realización, dependiendo del parámetro o los parámetros de funcionamiento que están fuera de las especificaciones, los uno o más procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento comprenden uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de calibración y/o una muestra de QC, verificar si existen fugas o conexiones sueltas y finalmente reemplazar accesorios o realizar el apriete, reemplazar o rellenar eluyentes, regenerar o reemplazar una columna de LC, verificar y finalmente reparar o reemplazar un calentador, verificar y finalmente reparar o reemplazar válvulas o bombas. La lista no es exhaustiva.

45 De acuerdo con un modo de realización, el segundo subconjunto de parámetros de funcionamiento relacionados con el módulo de MS comprende datos brutos con respecto a al menos uno de la presión del gas, la temperatura del gas, los voltajes y corrientes aplicados, los caudales, la radiofrecuencia, por ejemplo, con respecto a la fuente de iones, analizador de masas o detector de iones. La lista no es exhaustiva.

50 De acuerdo con un modo de realización, dependiendo del parámetro o los parámetros de funcionamiento que están fuera de las especificaciones, los uno o más procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento comprenden uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de calibración y/o una muestra de QC, verificar el estado de limpieza de la fuente de ionización, reajuste del módulo de MS, reinicialización del módulo de MS, verificar y finalmente reparar o reemplazar un medidor de flujo, verificar y finalmente reparar o reemplazar un calentador de fuente de ionización, verificar y finalmente reparar o reemplazar un cuadro de control. La lista no es exhaustiva.

60 El ajuste del módulo de MS puede comprender ajustar la configuración eléctrica y/o la temperatura y/o los caudales de gas de la fuente de iones del espectrómetro de masas, de los analizadores de masas, por ejemplo, de cuadrupolos, tiempo de vuelo o captura de iones, de la celda de colisión y/o del detector de iones, por ejemplo, de voltaje multiplicador de electrones. La lista no es exhaustiva.

Un "medidor de flujo" es un dispositivo para medir la velocidad del flujo de líquido (flujo de eluyente de la columna de LC) o flujo de gas (nitrógeno, argón, aire).

65 Independientemente del modo de realización, dependiendo del parámetro o los parámetros de funcionamiento que están fuera de las especificaciones, el controlador se puede programar para evitar que las muestras en cola, para

las cuales se haya recibido una orden de prueba, pero el procesamiento aún no haya comenzado, ingresen al sistema de diagnóstico clínico y/o que se inicie del proceso de preparación de muestras por el módulo de preparación de muestras. De otro modo, si el procesamiento de la muestra ya ha comenzado, el controlador se puede programar para evitar que las muestras se procesen más, por ejemplo, interrumpiendo el proceso actual o evitando que las muestras avancen al siguiente módulo, por ejemplo, al módulo de separación por LC y/o módulo de MS. El controlador se puede programar además para desencadenar una parada de sistema y/o módulo o para establecer el sistema y/o un módulo en modo inactivo/en espera hasta que los uno o más parámetros permanezcan fuera de las especificaciones y/o mientras que no se ha ejecutado el procedimiento de control de calidad y/o de mantenimiento desencadenado.

De esta manera, se puede evitar el consumo innecesario de muestras y consumibles, incluyendo reactivos, se puede evitar la generación de resultados erróneos, se pueden evitar daños en el sistema o en los módulos del sistema y se puede incrementar la seguridad de funcionamiento.

También se describe en el presente documento un sistema de laboratorio interconectado, que comprende una pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico de acuerdo con cualquiera de los modos de realización anteriores.

El sistema de laboratorio interconectado comprende además un dispositivo central de recepción de datos y un controlador central.

Un "dispositivo central de recepción de datos" es un dispositivo de almacenamiento de datos que está conectado de forma remota, por ejemplo, por medio de una red cableada o inalámbrica, por ejemplo, incorporado como un servidor o nube, con una pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico para recibir datos de la pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico y comunicarse con el controlador central.

En particular, el dispositivo central de recepción de datos está configurado para recibir datos de la monitorización del conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento de la pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico.

Un "controlador central" es un controlador que está conectado al dispositivo central de recepción de datos, por ejemplo, por medio de una red cableada o inalámbrica, y está programado para comparar datos de diferentes sistemas de diagnóstico clínico y/o de uno o más sistemas de diagnóstico clínico con datos de uno o más sistemas de diagnóstico clínico de referencia. El controlador central está además programado para desencadenar uno o más de un procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento, con respecto a cualquiera de los sistemas de diagnóstico clínico siempre que su estado de rendimiento se desvíe del estado de rendimiento del otro sistema o sistemas de diagnóstico clínico con que se compara y/o para ajustar uno o más intervalos de especificación para cualquiera de los parámetros de funcionamiento de uno cualquiera o más de los sistemas de diagnóstico clínico.

Los datos recibidos de múltiples sistemas de diagnóstico clínico y la comparación de dichos datos también se pueden usar para un servicio al cliente proactivo, por ejemplo, para informar a un usuario del estado de rendimiento actual de un sistema de diagnóstico clínico y desencadenar de forma remota los procedimientos de mantenimiento, incluyendo los procedimientos de mantenimiento preventivo, por ejemplo, basados en la comparación con el estado de rendimiento de otros sistemas de diagnóstico clínico.

También, se puede facilitar el manejo de reclamaciones y la atención al cliente en general.

En el presente documento también se divulga un procedimiento de diagnóstico clínico. El procedimiento comprende monitorizar un conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento indicativos de un estado de rendimiento de un sistema de diagnóstico clínico de acuerdo con cualquiera de los modos de realización anteriores. El procedimiento comprende además desencadenar un procedimiento de control de calidad y/o un procedimiento de mantenimiento siempre que uno o más parámetros del conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento esté fuera de las especificaciones, y minimizar los procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento siempre que el conjunto de parámetros de funcionamiento permanezca dentro de las especificaciones.

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 explicar los principios más en detalle.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra esquemáticamente un ejemplo de sistema de diagnóstico clínico.

La FIG. 2 se refiere esquemáticamente al sistema de diagnóstico clínico de la FIG. 1, de acuerdo con la invención.

La FIG. 3 se refiere esquemáticamente a una variante de acuerdo con la invención del ejemplo de la FIG. 2.

La FIG. 4 muestra una tabla con ejemplos de parámetros de funcionamiento.

La FIG. 5 es una representación gráfica parcial de la tabla de la FIG. 4.

5 La FIG. 6 es una representación gráfica parcial de la tabla de la FIG. 4.

La FIG. 7 muestra esquemáticamente ejemplos de parámetros de funcionamiento del módulo de separación por LC.

10 La FIG. 8 muestra esquemáticamente otros ejemplos de parámetros de funcionamiento del módulo de separación por LC.

La FIG. 9 muestra esquemáticamente otros ejemplos de parámetros de funcionamiento del módulo de separación por LC.

15 La FIG. 10 muestra esquemáticamente ejemplos de parámetros de funcionamiento del módulo de MS.

La FIG. 11 muestra esquemáticamente otros ejemplos de parámetros de funcionamiento del módulo de MS.

20 La FIG. 12 muestra esquemáticamente otros ejemplos de parámetros de funcionamiento del módulo de MS.

La FIG. 13 muestra esquemáticamente otros ejemplos de parámetros de funcionamiento del módulo de MS.

La FIG. 14 muestra esquemáticamente un ejemplo de sistema de laboratorio interconectado.

25 **DESCRIPCION DETALLADA**

Con referencia a la FIG. 1, se describe un ejemplo de sistema de diagnóstico clínico 100. El sistema de diagnóstico clínico 100 comprende un módulo de preparación de muestras 20 para la preparación automatizada de muestras, un módulo de separación por cromatografía de líquidos (LC) 30 acoplado al módulo de preparación de muestras 20 por medio de una interfase de preparación de muestras/LC 40, un módulo de espectrómetro de masas (MS) 50 acoplado al módulo de separación por LC 30 por medio de una interfase de LC/MS 60, y un módulo de cálculo de resultados 70 para identificar y/o cuantificar analitos o sustancias de interés contenidos en las muestras y pasados a través del módulo de separación por LC 30 y el módulo de MS 50. Por tanto, el módulo de cálculo de resultados 70 está conectado directamente al menos con el módulo de MS 50.

La interfase de preparación de muestras/LC 40 se puede realizar como otro módulo individual o como parte del módulo de preparación de muestras 20 o como parte del módulo de separación por LC 30 o ambos. De manera análoga, la interfase de LC/MS 60 se puede realizar como otro módulo individual o como parte del módulo de separación por LC 30 o como parte del módulo de MS 50 o ambos.

El sistema de diagnóstico clínico 100 comprende además un controlador 80.

El controlador 80 está programado para monitorizar un conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento 1-n indicativos de un estado de rendimiento del sistema de diagnóstico clínico 100. Los parámetros de funcionamiento 1-n son típicamente diferentes para cada módulo 20, 30, 50, 70. En particular, el módulo de preparación de muestras 20 comprende su propio conjunto predeterminado 21 de parámetros de funcionamiento 1-n, indicativos del estado de rendimiento del módulo de preparación de muestras 20. El módulo de separación por LC 30 comprende su propio conjunto predeterminado 31 de parámetros de funcionamiento 1-n, indicativos del estado de rendimiento del módulo de separación por LC 30. El módulo de MS 50 comprende su propio conjunto predeterminado 51 de parámetros de funcionamiento 1-n, indicativos del estado de rendimiento del módulo de MS 50. Los conjuntos predeterminados 21, 31 de parámetros de funcionamiento del módulo de preparación de muestras 20 y el módulo de separación por LC 30 respectivamente, pueden comprender uno o más parámetros de funcionamiento de la interfase de preparación de muestras/LC 40 también, que son indicativos del estado de rendimiento de la interfase de preparación de muestras/LC 40. De manera análoga, los conjuntos predeterminados 31, 51 de parámetros de funcionamiento del módulo de separación por LC 30 y el módulo de MS 50 respectivamente, pueden comprender uno o más parámetros de funcionamiento de la interfase de LC/MS 60 también, que son indicativos del estado de rendimiento de la interfase de LC/MS 60. El módulo de cálculo de resultados 70 comprende su propio conjunto predeterminado 71 de parámetros de funcionamiento 1-n que pueden ser indicativos del estado de rendimiento de cualquiera del módulo de preparación de muestras 20, el módulo de separación por LC 30, el módulo de MS 50 y el sistema de diagnóstico clínico 100 en general. De acuerdo con un modo de realización, el conjunto predeterminado 71 de parámetros de funcionamiento 1-n del módulo de cálculo de resultados 70 representa un primer subconjunto, mientras que los conjuntos predeterminados 21, 31, 51 de parámetros de funcionamiento 1-n del módulo de preparación de muestras 20, módulo de separación por LC 30 y el módulo de MS 70 representan respectivamente un segundo subconjunto.

El controlador 80 está además programado para minimizar los procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento siempre que los conjuntos 21, 31, 51, 71 de parámetros de funcionamiento 1-n permanezcan dentro de las especificaciones, por ejemplo, ejecutando solo procedimientos de QC programados regularmente (rutinarios) 1-n, por ejemplo, antes y después de analizar una serie de muestras S1-n.

El controlador 80 está además programado para desencadenar un procedimiento de control de calidad y/o un procedimiento de mantenimiento siempre que uno o más parámetros 1*, 2* de los conjuntos predeterminados 21, 31, 51, 71 de los parámetros de funcionamiento 1-n de cualquiera de los módulos 20, 30, 50, 70, incluyendo la interfase de preparación de muestras/LC 40 y la interfase de LC/MS 50 esté fuera de las especificaciones.

El controlador 80 puede estar programado además para asignar muestras a flujos de trabajo de preparación de muestras predefinidos, comprendiendo cada uno de ellos una secuencia predefinida de etapas de preparación de muestras y requiriendo un tiempo predefinido para su finalización, dependiendo de los analitos de interés. En particular, el controlador 80 se puede programar además para asignar (reservar con antelación) un canal de LC para cada muestra preparada dependiendo de los analitos de interés y para planificar una secuencia de introducción en canales de LC para introducir las muestras preparadas que permita que los analitos de interés de diferentes canales de LC eluyan en una secuencia de salida de eluidos de LC sin solapamiento en base a los tiempos de elución previstos. El controlador 80 se puede programar además para establecer e iniciar una secuencia de inicio de preparación de muestras que genera una secuencia de salida de muestras preparadas que coincide con la secuencia de introducción en canales de LC.

En la FIG. 1, cada eluido de LC de la secuencia de salida de eluidos de LC S1-n se indica en un segmento de una secuencia que comprende segmentos contiguos que no se solapan, representando cada segmento esquemáticamente un período de tiempo de referencia de igual longitud. Cada secuencia es, por tanto, una secuencia de períodos o unidades de tiempo de referencia, cuya duración se puede fijar y permanece constante a través de las diferentes secuencias. La preparación de nuevas muestras en la secuencia de inicio de preparación de muestras S1-n se puede iniciar con una frecuencia de una muestra por período de referencia, o en intervalos separados por uno o más períodos de referencia, en los que no se inicia ninguna preparación de muestras. Además, la preparación de muestras en la secuencia de salida de muestras preparadas P1-n se completa con una frecuencia de una muestra preparada por período de referencia o a intervalos separados por uno o más períodos de referencia, en los que no se completa ninguna preparación de muestras. Además, las muestras preparadas se pueden introducir en los respectivos canales de LC asignados de acuerdo con la secuencia de introducción en canales de LC con una frecuencia de una introducción en un canal de LC por período de referencia o a intervalos separados por uno o más períodos de referencia, en los que no tiene lugar ninguna introducción en canal de LC.

Finalmente, como se indica en la FIG. 1, los eluidos de LC en la secuencia de salida de eluidos de LC S1-n pueden salir con una frecuencia de un eluido de LC por período de referencia o a intervalos separados por uno o más períodos de referencia, indicados por segmentos vacíos en la secuencia, en los que no sale ningún eluido de LC.

Monitorizando el conjunto predeterminado 21, 31, 51, 71 de parámetros de funcionamiento 1-n indicativos de un estado de rendimiento del sistema de diagnóstico clínico 100, es posible identificar en cualquier momento, durante el cálculo de resultados, pero también durante los segmentos vacíos en la secuencia e incluso durante el tiempo de inactividad o en espera del sistema de diagnóstico clínico 100 si uno o más parámetros 1-n están fuera de las especificaciones y desencadenar un procedimiento de QC y/o de mantenimiento en consecuencia. Es importante destacar que se evita que, una vez que se planifique y/o inicie cualquiera de dichas secuencias de procesamiento de muestras, incluyendo la secuencia de inicio de preparación de muestras, la secuencia de introducción en canal de LC, la secuencia de salida de eluidos de LC, puedan ser a continuación interrumpidas, mientras permanezca el conjunto de parámetros de funcionamiento 1-n dentro de las especificaciones. Por tanto, se puede lograr un mayor rendimiento y se pueden programar secuencias incluso más largas.

Con referencia continua a la FIG. 1 también se ilustra un procedimiento de diagnóstico clínico. El procedimiento comprende monitorizar un conjunto predeterminado 21, 31, 51, 71 de parámetros de funcionamiento 1-n, indicativo de un estado de rendimiento de un sistema de diagnóstico clínico 100, desencadenar un procedimiento de control de calidad y/o un procedimiento de mantenimiento siempre que uno o más parámetros 1-n del conjunto predeterminado 21, 31, 51, 71 de parámetros de funcionamiento 1-n esté fuera de las especificaciones; y minimizar los procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento siempre que el conjunto 21, 31, 51, 71 de parámetros de funcionamiento 1-n permanezca dentro de las especificaciones.

De acuerdo con la invención mostrada esquemáticamente en la FIG. 2, el controlador 80, siguiendo un procedimiento de control de calidad aprobado, está programado para desencadenar uno o más de un procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento adicional siempre que uno o más parámetros del primer subconjunto 71 de parámetros de funcionamiento esté fuera de las especificaciones, y para minimizar los procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento adicionales siempre que el primer subconjunto 71 de parámetros de funcionamiento permanezca dentro de las especificaciones.

De acuerdo con la invención mostrada esquemáticamente en la FIG. 3, que es una variante del ejemplo de la FIG.

2, siempre que uno o más parámetros del primer subconjunto 71 de parámetros de funcionamiento esté fuera de las especificaciones, el controlador 80 está programado para verificar los datos brutos del segundo subconjunto 21, 31, 51 de parámetros de funcionamiento y para desencadenar uno o más de un procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento adicional siempre que también uno o más parámetros del segundo subconjunto 21, 31, 51 de parámetros de funcionamiento esté fuera de las especificaciones, minimizando al mismo tiempo procedimientos de calidad y/o mantenimiento adicionales siempre que el segundo subconjunto 21, 31, 51 de los parámetros de funcionamiento permanezca dentro de las especificaciones. De esta manera, se puede determinar y/o confirmar si se produce un fallo o problema en cualquiera del módulo de preparación de muestras 20, módulo de separación por LC 30, módulo de MS 50, incluyendo la interfase de preparación de muestras/LC 40 e interfase de LC/MS 60, y se puede desencadenar un procedimiento de control de calidad y/o de mantenimiento más apropiado (dirigido). Además, en la medida en que el primer subconjunto 71 de parámetros de funcionamiento permanezca dentro de las especificaciones, puede ser suficiente que el controlador 80 tenga en cuenta solo los parámetros de funcionamiento del primer subconjunto 71 para evitar ser sobrecargado con funcionamientos de verificación y cálculo que no son necesariamente necesarios todo el tiempo. De otro modo, también es posible tener en cuenta menos en lugar de todos los parámetros de funcionamiento del segundo subconjunto predeterminado 21, 31, 51.

La FIG. 4 muestra, solo con propósitos ilustrativos, como uno de un número infinito de ejemplos posibles, una tabla con valores numéricos medidos/calculados e intervalos de especificación de referencia para un número seleccionado de parámetros de funcionamiento del módulo de cálculo de resultados, por lo tanto, del primer subconjunto 71 de parámetros de funcionamiento. Un parámetro de funcionamiento es el tiempo de retención de un analito de interés, medido en minutos (min), con el intervalo de especificación indicado entre paréntesis. Otro parámetro de funcionamiento es la resolución de masa, con referencia al ancho total a la mitad del máximo (FWHM) de los picos de MS, y con el intervalo de especificación indicado entre paréntesis. Otro parámetro de funcionamiento es la intensidad absoluta, medida en recuentos por segundo (cps), con el intervalo de especificación indicado entre paréntesis. Otro parámetro de funcionamiento es el error de masa exacto, medido en partes por millón (ppm), con el intervalo de especificación indicado entre paréntesis. En particular, para una serie de muestras 1-27, se monitorizan los mismos parámetros de funcionamiento (4 en este caso) con respecto al mismo analito de interés (para simplificar). Basado en la observación de si uno o más de los parámetros de funcionamiento están fuera de las especificaciones o no, el controlador puede desencadenar un procedimiento de QC y/o de mantenimiento específico como se indica en una columna de acción de la tabla.

La FIG. 5 y FIG. 6 son solo representaciones gráficas de los valores numéricos de la tabla de la FIG. 3 para cada uno de los parámetros de funcionamiento individuales.

El primer subconjunto 71 de parámetros de funcionamiento 1-n del módulo de cálculo de resultados 70 puede comprender de otro modo al menos uno de una conformación de picos de LC y/o MS, tiempo de elución/retención del analito, proporción de alturas de picos contiguos, proporción señal/ruido, intensidad de la señal del analito, intensidad de la señal de fondo, pendiente de la línea de la señal de fondo, valor de m/z del máximo de pico, exactitud de masa m/z, concentración calculada de analito, concentración calculada de sustancia de QC. También, los procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento desencadenados como una acción pueden comprender uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de calibración y/o una muestra de QC, ajustar una cualquiera o más de las condiciones de LC tales como gradiente de elución, caudal, presión y temperatura, cambiar eluyentes, regenerar o reemplazar una columna de LC, reinicialización del módulo de MS, ajuste y calibración del módulo de MS, ajustar una cualquiera o más de las condiciones de MS tales como ajuste de voltajes, presión y temperatura del gas en la fuente de ionización, limpieza de cualquier parte del módulo de preparación de muestras, módulo de LC, módulo de MS, verificar y finalmente reemplazar una muestra de QC.

La FIG. 7 muestra solo con propósitos ilustrativos, como uno de los posibles ejemplos, una representación esquemática de algunos de los componentes del módulo de separación por LC 30 de la FIG. 1 junto con algunos de los parámetros de funcionamiento del módulo de separación por LC 30 que se pueden monitorizar, como la presión fluídica (en bar) en diferentes localizaciones, la presión del gas en el desgasificador (en bar), el caudal de las bombas (en ml/min).

La FIG. 8 que es complementario a la FIG. 7 muestra solo con propósitos ilustrativos, como uno de los posibles ejemplos, una representación esquemática de algunos otros componentes del módulo de separación por LC 30 junto con algunos otros parámetros de funcionamiento del módulo de separación por LC 30 que se pueden monitorizar, como la temperatura en la columna de separación, temperatura en la inyección de la muestra y temperatura ambiente para simplificar.

De otro modo, los parámetros de funcionamiento del módulo de separación por LC 30 pueden comprender datos brutos con respecto a al menos uno de la presión de líquido, presión de gas, temperatura, caudal, nivel de consumibles, nivel de residuos, consumo de potencia/energía y/o voltaje/amperaje de unidades funcionales accionadas eléctricamente, velocidad lineal y/o de rotación y/o posición de unidades de accionamiento y/o unidades funcionales accionadas. Aunque no se muestra en la figura, los uno o más procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento pueden comprender uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de

calibración y/o una muestra de QC, verificar si existen fugas o conexiones sueltas y finalmente reemplazar accesorios o realizar el apriete, por ejemplo, si la presión del líquido o gas está fuera de las especificaciones, reemplazar o rellenar eluyentes, regenerar o reemplazar una columna de LC, verificar y finalmente reparar o reemplazar un calentador, por ejemplo, si la temperatura está fuera de las especificaciones, verificar y finalmente reparar o reemplazar válvulas o bombas.

La FIG. 9 muestra esquemáticamente y solo con propósitos ilustrativos otro ejemplo de parámetros de funcionamiento que pueden ser particularmente útiles para desencadenar un procedimiento de mantenimiento preventivo. En este ejemplo, los indicadores de mantenimiento predictivo, tales como los volúmenes bombeados, el número de inyecciones, el número de ejecuciones de LC usando la misma columna de LC, el número de horas que se usó una lámpara u otro componente funcional y similares, pueden ser monitorizados (contados) para predecir cuándo un procedimiento de mantenimiento preventivo, como un reemplazo o limpieza, pueda vencer y desencadenarse antes de que se produzca un acontecimiento o problema de fallo real. Se pueden monitorizar parámetros de funcionamiento similares o análogos para el módulo de preparación de muestras y también para el módulo de MS (no mostrado).

La FIG. 10 muestra solo con propósitos ilustrativos, como uno de los posibles ejemplos, una representación de algunos de los parámetros de funcionamiento del módulo de MS 50 de la FIG. 1 que se pueden monitorizar, como valores de voltaje, valores de corriente y valores de temperatura con respecto a una placa de circuito impreso principal y diferentes componentes del módulo conectados a la misma.

La FIG. 11, que es complementaria a la FIG. 10, muestra algunos otros parámetros de funcionamiento del módulo de MS 50 y en particular de la interfase de LC/MS 60 que se pueden monitorizar, como valores de voltaje, valores de corriente y temperatura relacionados con la fuente de ionización.

La FIG. 12 y FIG. 13, que son complementarias a la FIG. 10 y 11, muestran algunos otros parámetros de funcionamiento del módulo de MS 50 que se pueden monitorizar, como valores de voltaje y valores de radiofrecuencia relacionados con la óptica iónica y el cuadrupolo, respectivamente.

De otro modo, los parámetros de funcionamiento del módulo de MS 50 pueden comprender datos brutos con respecto a al menos uno de la presión del gas, la temperatura del gas, los voltajes y corrientes aplicados, los caudales y la radiofrecuencia. Aunque no se muestra en la figura, los uno o más procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento pueden comprender uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de calibración y/o una muestra de QC, verificar el estado de limpieza de la fuente de ionización, reajuste del módulo de MS, reinicialización del módulo de MS, verificar y finalmente reparar o reemplazar un medidor de flujo, verificar y finalmente reparar o reemplazar un calentador de fuente de ionización, verificar y finalmente reparar o reemplazar un cuadro de control.

Aunque no se muestra, también es posible imaginar ejemplos similares para el módulo de preparación de muestras.

La FIG. 14 muestra esquemáticamente un ejemplo de sistema de laboratorio interconectado 200 que comprende una pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico 100, 100'.

El sistema de laboratorio interconectado 200 comprende además un dispositivo central de recepción de datos 150 y un controlador central 180.

En particular, el dispositivo central de recepción de datos 150 está configurado para recibir datos de la monitorización del conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento de la pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico.

El controlador central 180 está conectado al dispositivo central de recepción de datos 150 y está programado para comparar datos de diferentes sistemas de diagnóstico clínico 100, 100' y/o de uno o más sistemas de diagnóstico clínico 100 con datos de uno o más sistemas de diagnóstico clínico de referencia 100'. El controlador central 180 está además programado para desencadenar uno o más de un procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento, con respecto a cualquiera de los sistemas de diagnóstico clínico 100 siempre que su estado de rendimiento se desvíe del estado de rendimiento del otro sistema o sistemas de diagnóstico clínico 100' con que se compara y/o para ajustar uno o más intervalos de especificación para cualquiera de los parámetros de funcionamiento 1-n de uno cualquiera o más de los sistemas de diagnóstico clínico 100.

Además o como alternativa, el controlador central 180 en comunicación directa con los controladores 80 de los sistemas de diagnóstico clínico 100, 100' se puede programar para monitorizar cualesquiera procedimientos de QC y/o de mantenimiento desencadenados por los controladores 80.

Las modificaciones y variaciones de los modos de realización divulgados son ciertamente posibles a la luz de la descripción anterior. Por lo tanto, se debe entender que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la

invención se puede poner de otro modo en práctica que como se concibe específicamente en los ejemplos anteriores.

REIVINDICACIONES

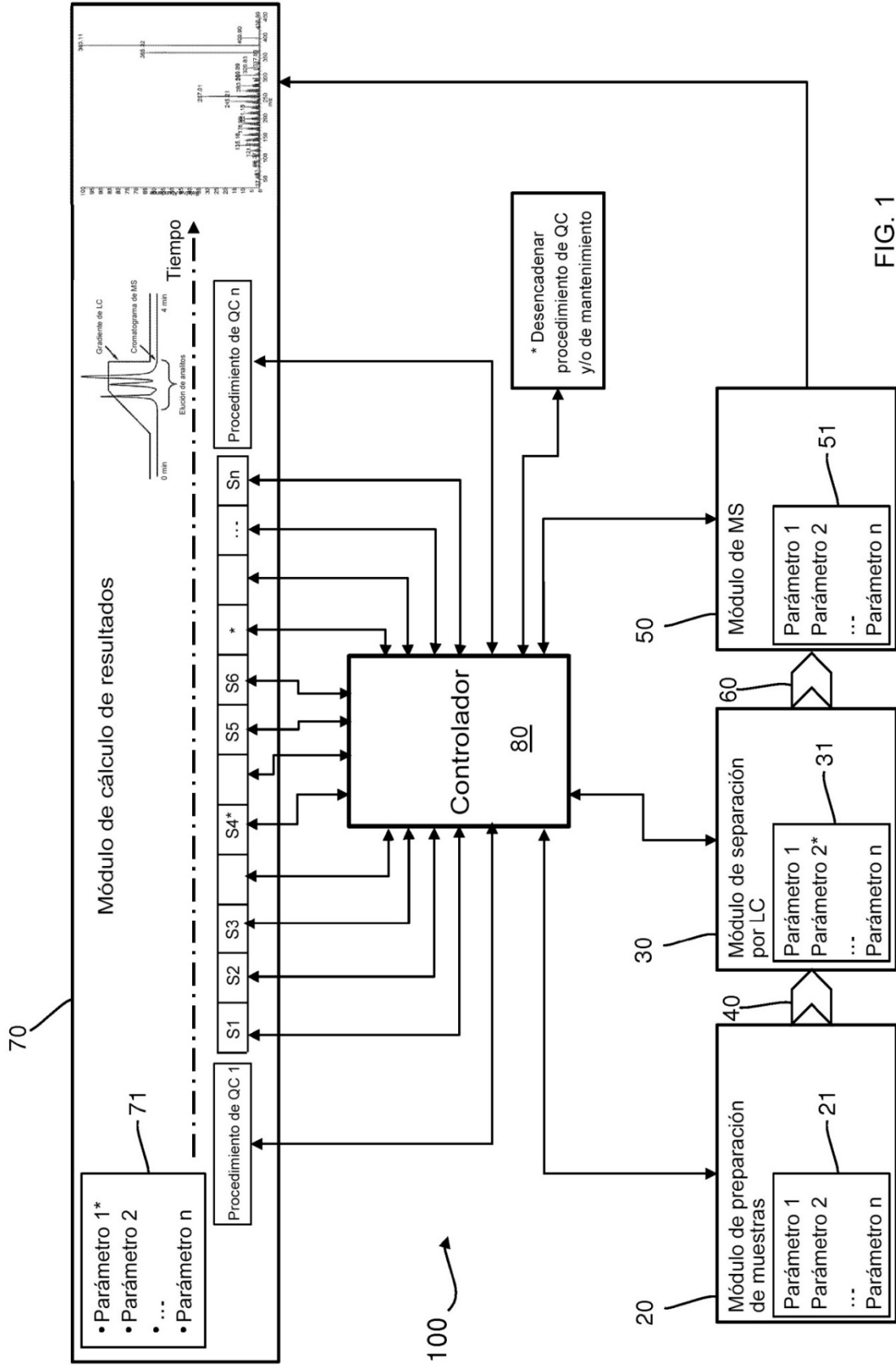
1. Un sistema de diagnóstico clínico (100) que comprende
- 5 - un módulo de preparación de muestras (20) para la preparación automatizada de muestras,
- un módulo de separación por cromatografía de líquidos (LC) (30) acoplado al módulo de preparación de muestras (20) por medio de una interfase de preparación de muestras/LC (40),
- 10 - un módulo de espectrómetro de masas (MS) (50) acoplado al módulo de separación por LC (30) por medio de una interfase de LC/MS (60),
- un módulo de cálculo de resultados (70) para identificar y/o cuantificar analitos o sustancias de interés contenidos en las muestras y pasados a través del módulo de separación por LC (30) y el módulo de MS (50),
- 15 caracterizado por que el sistema de diagnóstico clínico (100) comprende además
- un controlador (80) programado para
- 20 ○ monitorizar un conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento (1-n) indicativos de un estado de rendimiento del sistema de diagnóstico clínico (100);
- desencadenar un procedimiento de control de calidad y/o un procedimiento de mantenimiento siempre que uno o más parámetros (1-n) del conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento (1-n) esté fuera de las especificaciones; y
- 25 ○ minimizar los procedimientos de control de calidad y/o mantenimiento siempre que el conjunto de parámetros de funcionamiento (1-n) permanezca dentro de las especificaciones,
- 30 en el que el conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento (1-n) comprende un primer subconjunto (71) basado en datos del módulo de cálculo de resultados (70) y un segundo subconjunto (21, 31, 51) basado en datos brutos del módulo de preparación de muestras (20), módulo de separación por LC (30) y módulo de MS (50);
- en el que el controlador (80), siguiendo un procedimiento de control de calidad aprobado, está programado para desencadenar uno o más de un procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento adicional siempre que uno o más parámetros (1-n) del primer subconjunto (71) de parámetros de funcionamiento (1-n) esté fuera de las especificaciones, y para minimizar los procedimientos de mantenimiento y/o control de calidad adicionales siempre que el primer subconjunto (71) de parámetros de funcionamiento (1-n) permanezca dentro de las especificaciones; y en el que, siempre que uno o más parámetros (1-n) del primer subconjunto (71) de parámetros de funcionamiento (1-n) esté fuera de las especificaciones, el controlador (80) está programado para verificar los datos brutos del segundo subconjunto (21, 31, 51) de los parámetros de funcionamiento (1-n) y para desencadenar uno o más de un procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento adicional siempre que uno o más parámetros (1-n) del segundo subconjunto (21, 31, 51) de los parámetros de funcionamiento (1-n) esté fuera de las especificaciones, y para minimizar los procedimientos de control de calidad y/o mantenimiento adicionales siempre que el segundo subconjunto (21, 31, 51) de parámetros de funcionamiento (1-n) permanezca dentro de las especificaciones.
- 35
- 40
- 45
- 50 2. El sistema de diagnóstico clínico (100) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el primer subconjunto (71) de parámetros de funcionamiento (1-n) comprende al menos uno de conformación de picos de LC y/o MS, tiempo de elución/retención del analito, proporción de alturas de picos contiguos, proporción señal/ruido, intensidad de la señal del analito, intensidad de la señal de fondo, pendiente de la línea de la señal de fondo, valor de m/z del máximo de pico, exactitud de masa m/z, concentración calculada de analito, concentración calculada de sustancia de QC.
- 55 3. El sistema de diagnóstico clínico (100) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los picos son uno o una pluralidad de uno cualquiera o más de un pico de analito, un pico de isótopo o pico de fragmento de analito, un pico de sustancia de QC o un pico de sustancia de referencia añadido a una muestra o a un reactivo, o un pico de fragmento del mismo o un pico de isótopo del mismo.
- 60 4. El sistema de diagnóstico clínico (100) de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que, dependiendo del parámetro de funcionamiento o los parámetros (1-n) que están fuera de las especificaciones, los uno o más procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento comprenden uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de calibración y/o una muestra de QC, ajustar una cualquiera o más de las condiciones de LC tales como gradiente de elución, caudal, presión y temperatura, cambiar eluyentes, regenerar o reemplazar una columna de LC, reinicialización del módulo de MS, ajuste y calibración del módulo de MS, ajustar una cualquiera o más de las condiciones de MS tales como ajuste de voltajes, presión y temperatura del gas en la fuente de ionización,
- 65

limpieza de cualquier parte del módulo de preparación de muestras, módulo de LC, módulo de MS, verificar y finalmente reemplazar una muestra de QC.

- 5 5. El sistema de diagnóstico clínico (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el segundo subconjunto (21, 31, 51) de parámetros de funcionamiento (1-n) relacionados con el módulo de preparación de muestras (20) comprende datos brutos con respecto a al menos uno de consumo de potencia/energía y/o voltaje/amperaje de unidades funcionales accionadas eléctricamente, velocidad lineal y/o de rotación y/o posición de unidades de accionamiento y/o unidades funcionales accionadas, presión en el sistema
10
10 fluido.
- 15 6. El sistema de diagnóstico clínico (100) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dependiendo del parámetro o los parámetros de funcionamiento (1-n) que están fuera de las especificaciones, los uno o más procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento comprenden uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de calibración y/o una muestra de QC, reparar o intercambiar unidades de accionamiento y/o
20
20 unidades funcionales accionadas o partes de las mismas, verificar si existen fugas o conexiones sueltas y finalmente reemplazar accesorios o realizar el apriete, verificar obstrucciones, presencia de espuma o coágulos en las muestras o aire en el sistema fluido y, finalmente, ejecutar un protocolo específico de acontecimiento, verificar la posición correcta de los consumibles o el volumen de líquido de prueba suficiente y, finalmente, intercambiar o reemplazar los consumibles, verificar la alineación de accionamientos y, finalmente, reajustar la alineación.
- 25 7. El sistema de diagnóstico clínico (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el segundo subconjunto (21, 31, 51) de parámetros de funcionamiento (1-n) relacionados con el módulo de separación por LC (30) comprende datos brutos con respecto a al menos uno de presión de líquido, presión de gas, temperatura, caudal, nivel de consumibles, nivel de residuos, consumo de potencia/energía y/o
30
30 voltaje/amperaje de unidades funcionales accionadas eléctricamente, velocidad lineal y/o de rotación y/o posición de las unidades de accionamiento y/o unidades funcionales accionadas.
- 35 8. El sistema de diagnóstico clínico (100) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que, dependiendo del parámetro o los parámetros de funcionamiento (1-n) que están fuera de las especificaciones, los uno o más procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento comprenden uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de calibración y/o una muestra de QC, verificar si existen fugas o conexiones sueltas y finalmente reemplazar accesorios o realizar el apriete, reemplazar o rellenar eluyentes, regenerar o reemplazar una columna de LC, verificar y finalmente reparar o reemplazar un calentador, verificar y finalmente reparar o reemplazar
40
40 válvulas o bombas.
- 45 9. El sistema de diagnóstico clínico (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el segundo subconjunto (21, 31, 51) de parámetros de funcionamiento (1-n) relacionados con el módulo de MS (50) comprende datos brutos con respecto a al menos uno de presión de gas, temperatura de gas, voltajes y corrientes aplicados, caudales, radiofrecuencia.
- 50 10. El sistema de diagnóstico clínico (100) de acuerdo con la reivindicación 9, en el que, dependiendo del parámetro o los parámetros de funcionamiento (1-n) que están fuera de las especificaciones, los uno o más procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento comprenden uno cualquiera o más de ejecutar un procedimiento de calibración y/o una muestra de QC, verificar el estado de limpieza de la fuente de ionización, reajuste del módulo de MS, reinicialización del módulo de MS, verificar y finalmente reparar o reemplazar un medidor de flujo, verificar y finalmente reparar o reemplazar un calentador de fuente de ionización, verificar y finalmente reparar o reemplazar un cuadro de control.
- 55 11. Un sistema de laboratorio interconectado (200) que comprende una pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico (100, 100') de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende un dispositivo central de recepción de datos (150) y un controlador central (180), en el que
60
60 el dispositivo central de recepción de datos (150) está configurado para recibir datos a partir de la monitorización del conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento (1-n) de la pluralidad de sistemas de diagnóstico clínico (100, 100') y en el que el controlador central (180) es programado para
65
65
 - o comparar datos de diferentes sistemas de diagnóstico clínico (100, 100') y/o de uno o más sistemas de diagnóstico clínico (100) con datos de uno o más sistemas de diagnóstico clínico de referencia (100'); y
 - o desencadenar uno o más de un procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento, con respecto a cualquiera de los sistemas de diagnóstico clínico (100) siempre que su estado de rendimiento se desvíe del estado de rendimiento del otro sistema o sistemas de diagnóstico clínico (100') con que se compara; y/o
 - o ajustar uno o más intervalos de especificación para cualquiera de los parámetros de funcionamiento (1-n) de uno o más de los sistemas de diagnóstico clínico (100).

12. Un procedimiento de diagnóstico clínico que comprende

- 5 - monitorizar un conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento (1-n) indicativos de un estado de rendimiento de un sistema de diagnóstico clínico (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
- desencadenar un procedimiento de control de calidad y/o un procedimiento de mantenimiento siempre que uno o más parámetros (1-n) del conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento (1-n) esté fuera de las especificaciones; y
- 10 - minimizar los procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento siempre que el conjunto de parámetros de funcionamiento (1-n) permanezca dentro de las especificaciones,
- 15 - siguiendo un procedimiento de control de calidad aprobado, desencadenar uno o más de un procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento adicional siempre que uno o más parámetros (1-n) del primer subconjunto (71) de parámetros de funcionamiento (1-n) esté fuera de las especificaciones, y para minimizar los procedimientos de control de calidad y/o de mantenimiento adicionales siempre que el primer subconjunto (71) de parámetros de funcionamiento (1-n) permanezca dentro de las especificaciones, y
- 20 siempre que uno o más parámetros (1-n) del primer subconjunto (71) de parámetros de funcionamiento (1-n) esté fuera de las especificaciones, verificar los datos brutos del segundo subconjunto (21, 31, 51) de parámetros de funcionamiento (1 -n) y desencadenar uno o más de un procedimiento de control de calidad y/o procedimiento de mantenimiento adicional siempre que uno o más parámetros (1-n) del segundo subconjunto (21, 31, 51) de parámetros de funcionamiento (1-n) esté fuera de las especificaciones, y minimizar procedimientos de calidad y/o
- 25 de mantenimiento adicionales siempre que el segundo subconjunto (21, 31, 51) de parámetros de funcionamiento (1-n) permanezca dentro de las especificaciones.



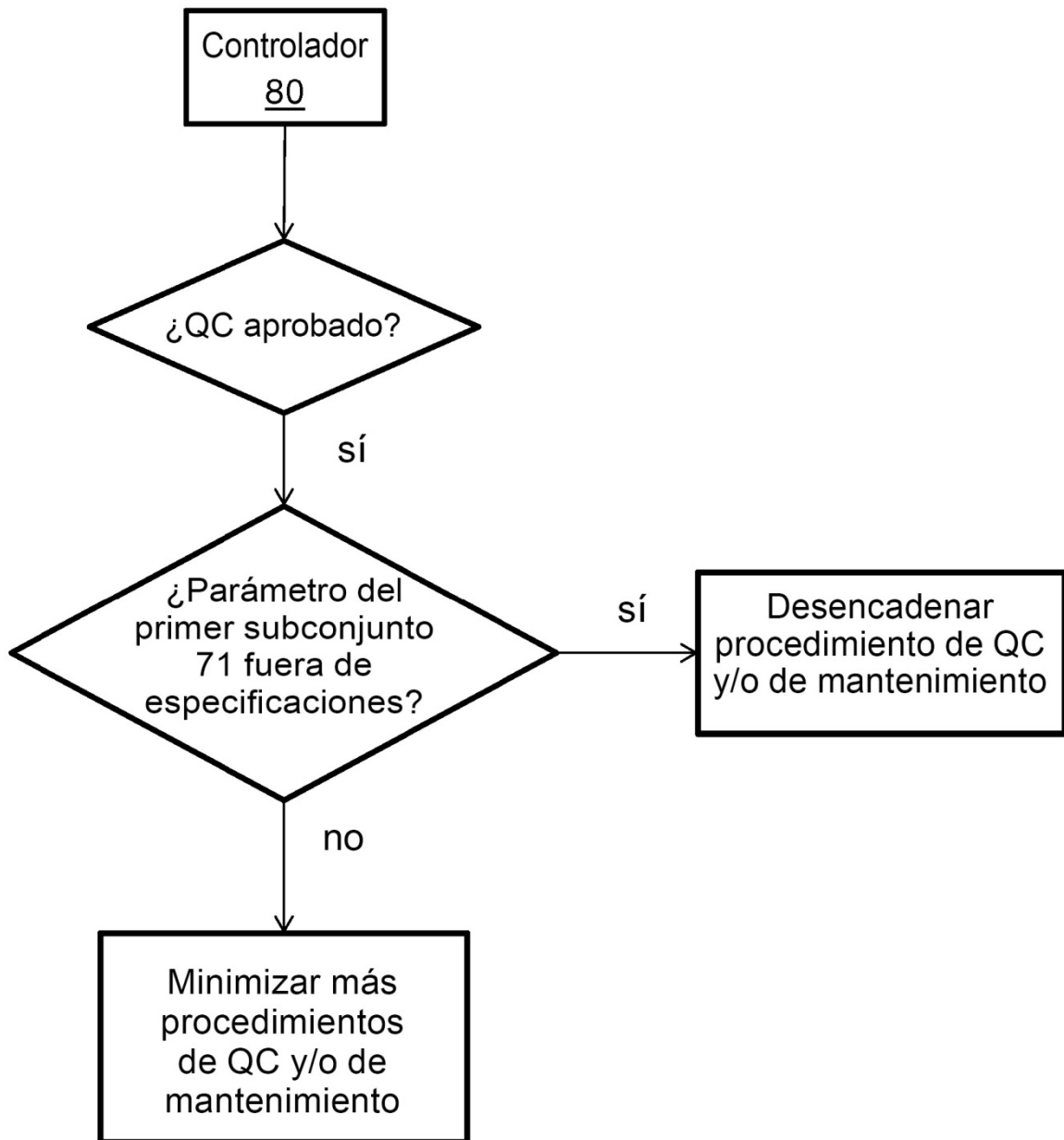


FIG. 2

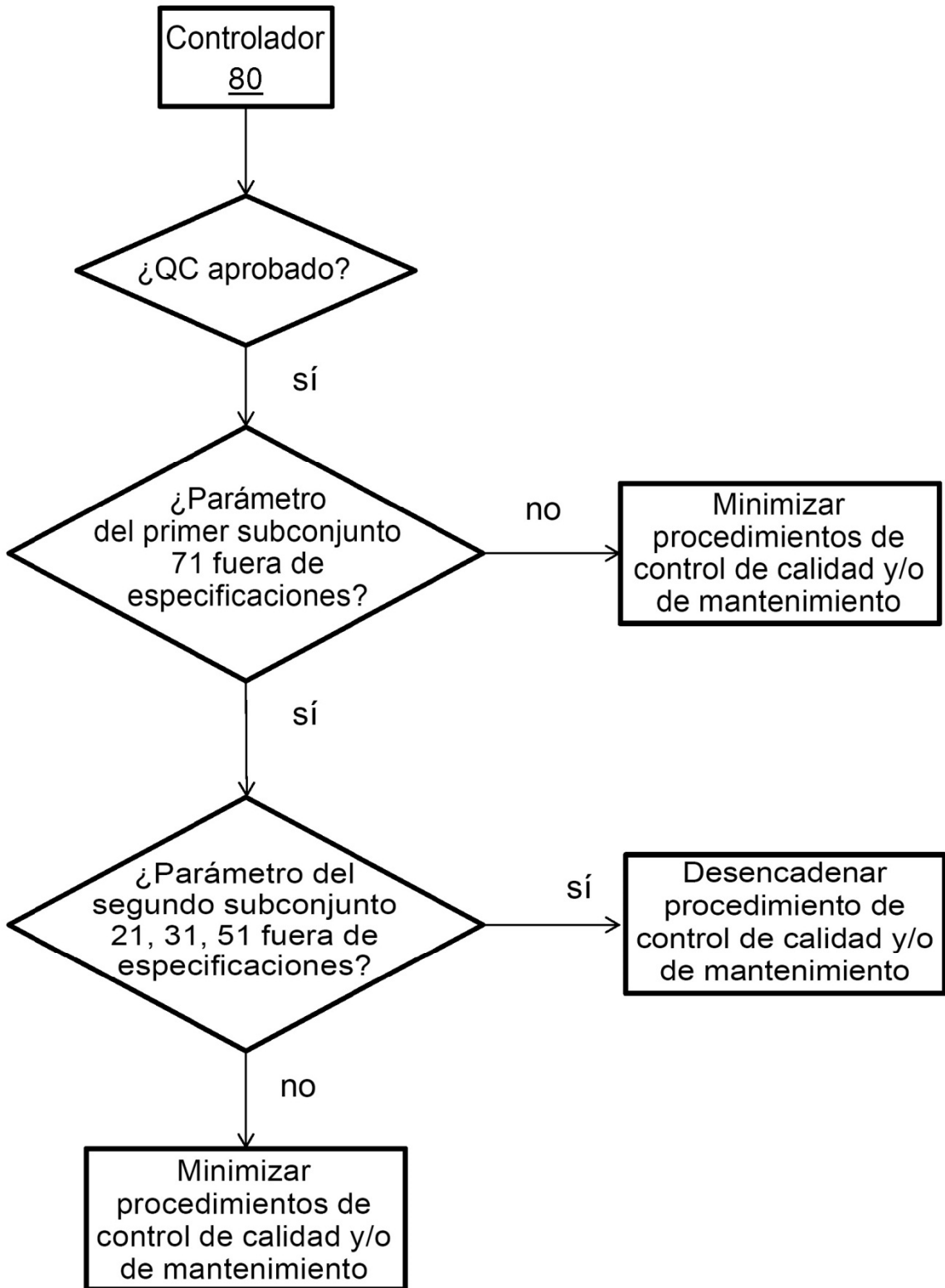


FIG. 3

Numero de muestra	Tiempo de retención Analito de interés [min] ((Espec.: 4,5min-7,2min))	Resolución de masa [FW HM] ((Espec.: 8200-8600))	Intensidad absoluta [cps] ((Espec.: 10-1500))	Error de masa exacta [ppm] ((Espec.: -10 - +10))	Observación	Acción
1	5,48	8315	524	-1	OK	Ninguna
2	5,53	8428	438	-7	OK	Ninguna
3	5,49	8517	883	-16	Mala exactitud de masa	Recalibración
4	5,53	8441	1240	-1	OK	Ninguna
5	5,48	8443	710	25	Mala masa exacta; sustancia de referencia para corrección de masa fuera del volumen	Rellenado de sustancia de referencia; Limpieza de fuente
6	5,53	8306	577	39	Mala masa exacta; Mantenimiento anual y calibración insuficiente	Recalibración
7	7,9	8315	673	-2	Fuera de especificaciones para el tiempo de retención; Lavado de desgasificador insuficiente del sistema FA al TFA	Reemplazar el eluyente y lavar
8	7,12	8303	378	-2	OK	Ninguna
9	6,99	8403	364	-5	OK	Ninguna
10	6,47	8441	713	2	OK	Ninguna
11	6,44	8154	639	-30	Baja resolución y mala masa exacta	Ajuste del módulo de MS
12	7,5	8571	3380	-2	Fuera de especificaciones para el tiempo de retención; sistema de eluyente instalado es incorrecto	Reemplazar el eluyente y lavar
13	6,57	8327	270	-2	OK	Ninguna
14	6,15	8352	535	-3	OK	Ninguna
15	6,32	8390	2160	0	OK	Ninguna
16	6,08	8289	1410	-9	OK	Ninguna
17	5,99	8390	1130	0	OK	Ninguna
18	5,96	8530	1150	-17	Mala exactitud de masa	Recalibración
19	5,77	8253	211	0	OK	Ninguna
20	5,77	8205	336	2	OK	Ninguna
21	5,73	8241	247	0	OK	Ninguna
22	5,74	8774	197	-2	OK	Ninguna
23	6,15	8558	140	2	OK	Ninguna
24	5,56	8545	5000	-2	OK	Ninguna
25	5,66	8441	230	0	OK	Ninguna
26	5,82	8315	186	0	OK	Ninguna
27	5,77	8365	150	-3	OK	Ninguna

FIG. 4

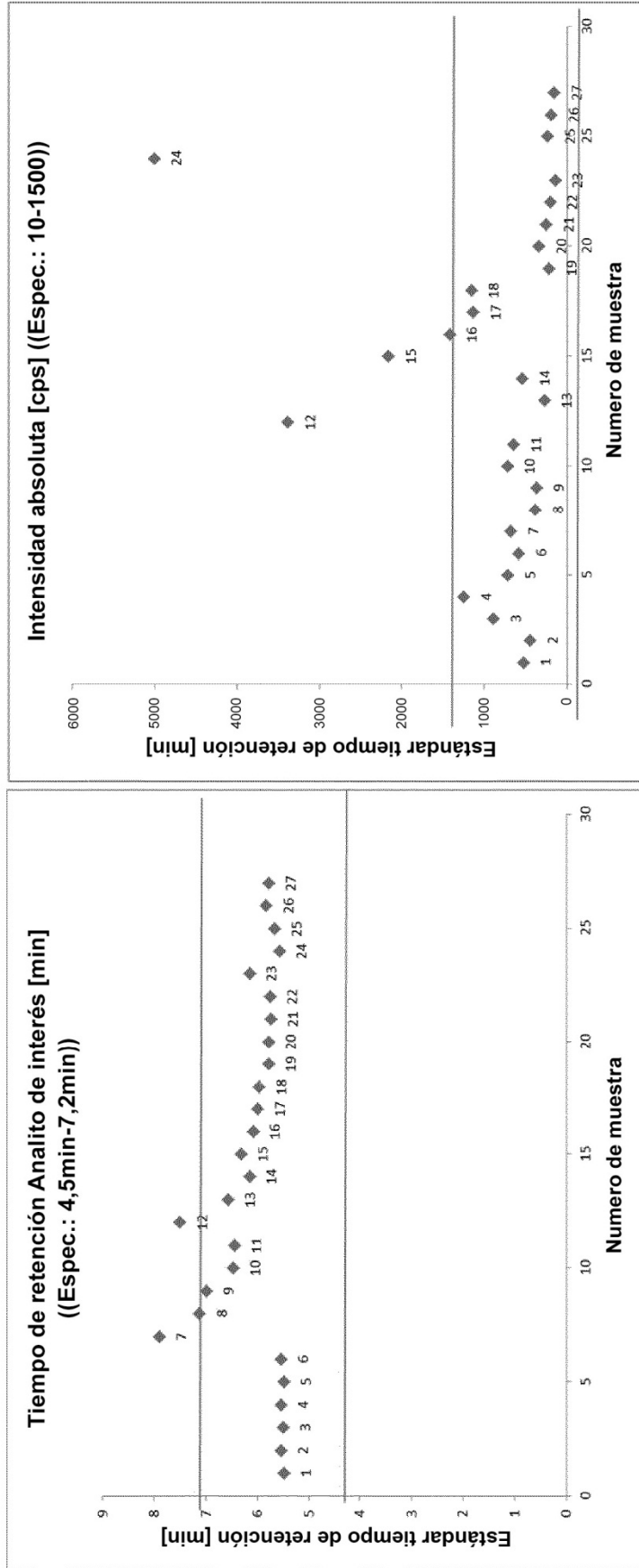


FIG. 5

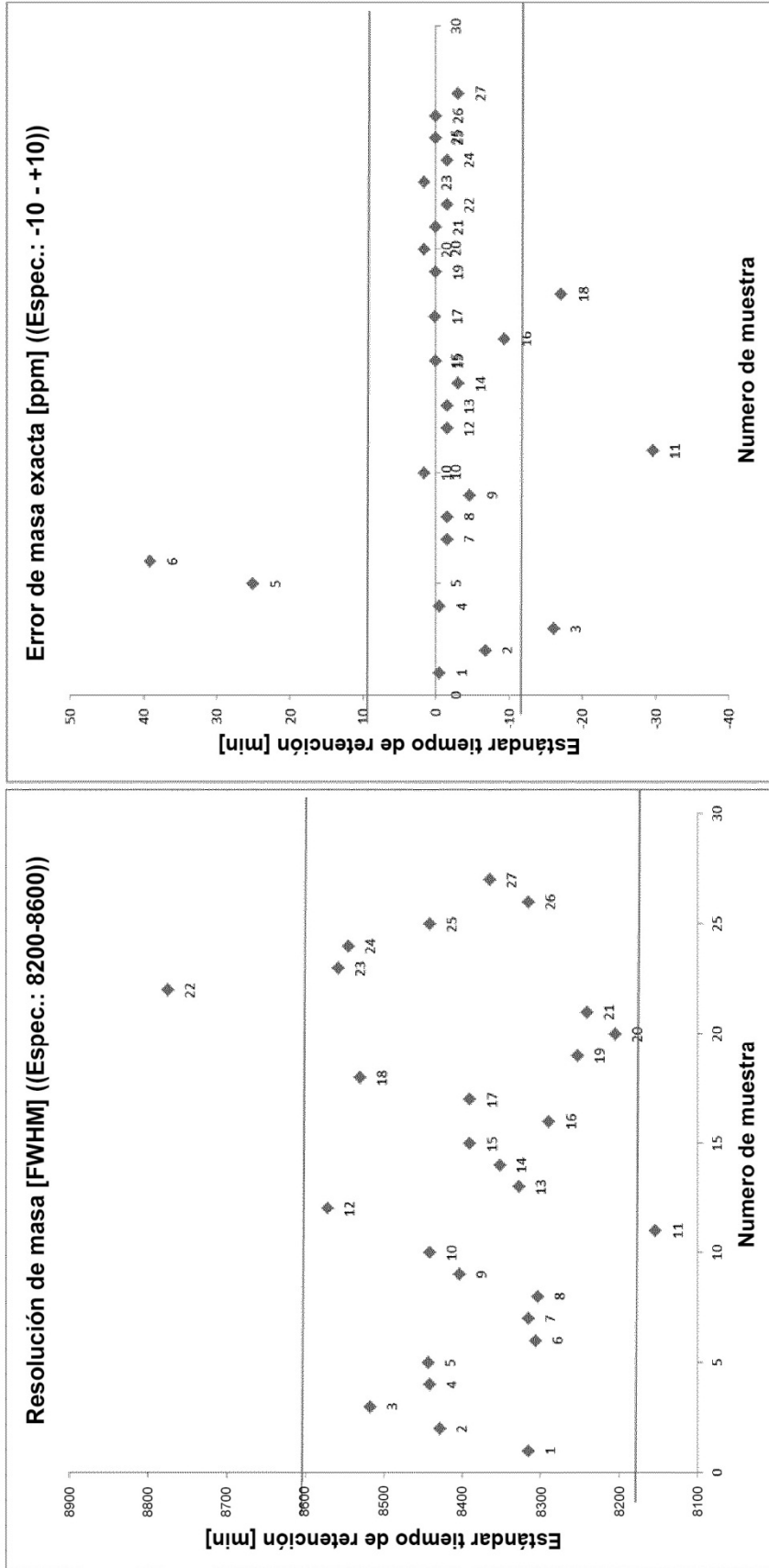


FIG. 6

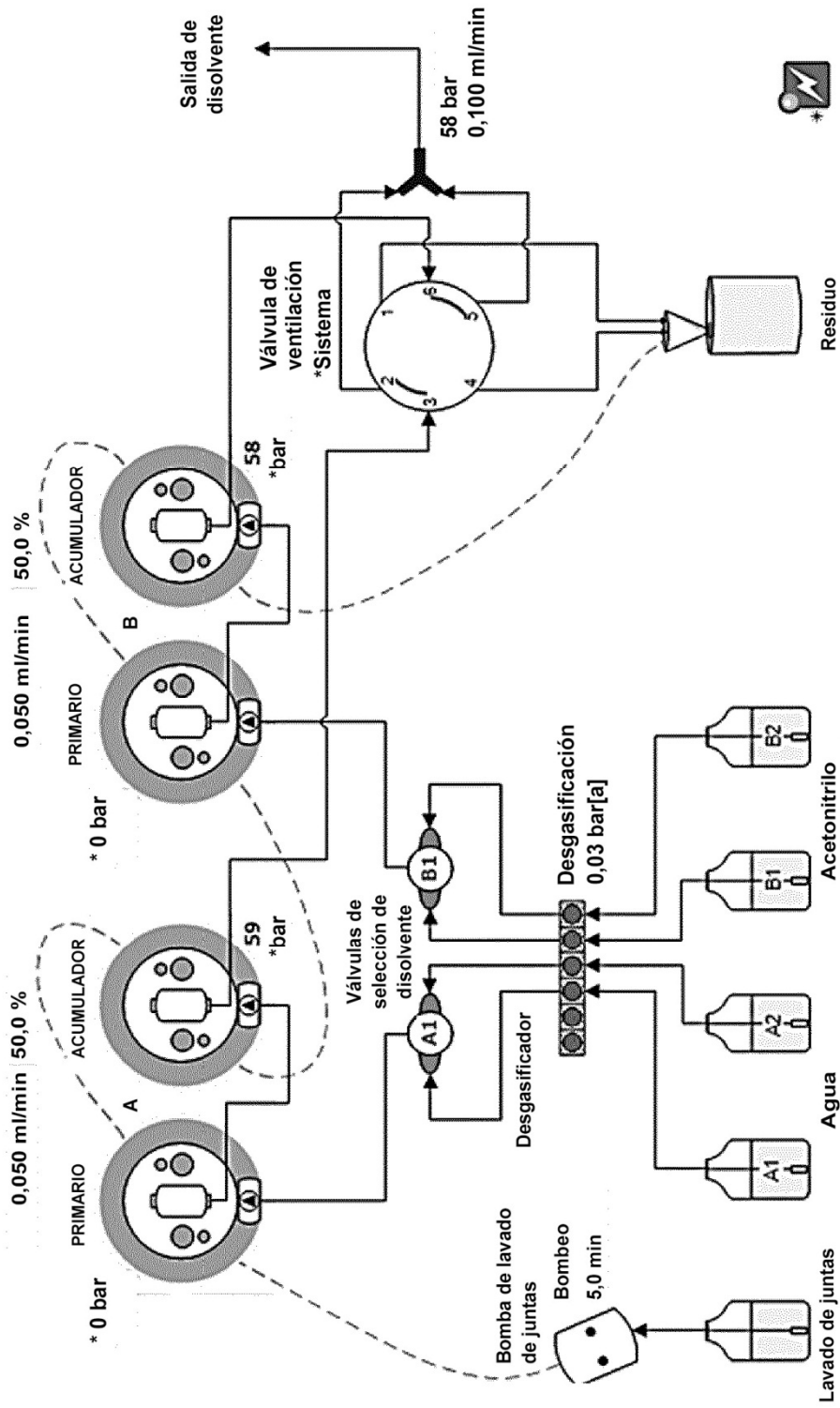


FIG.7

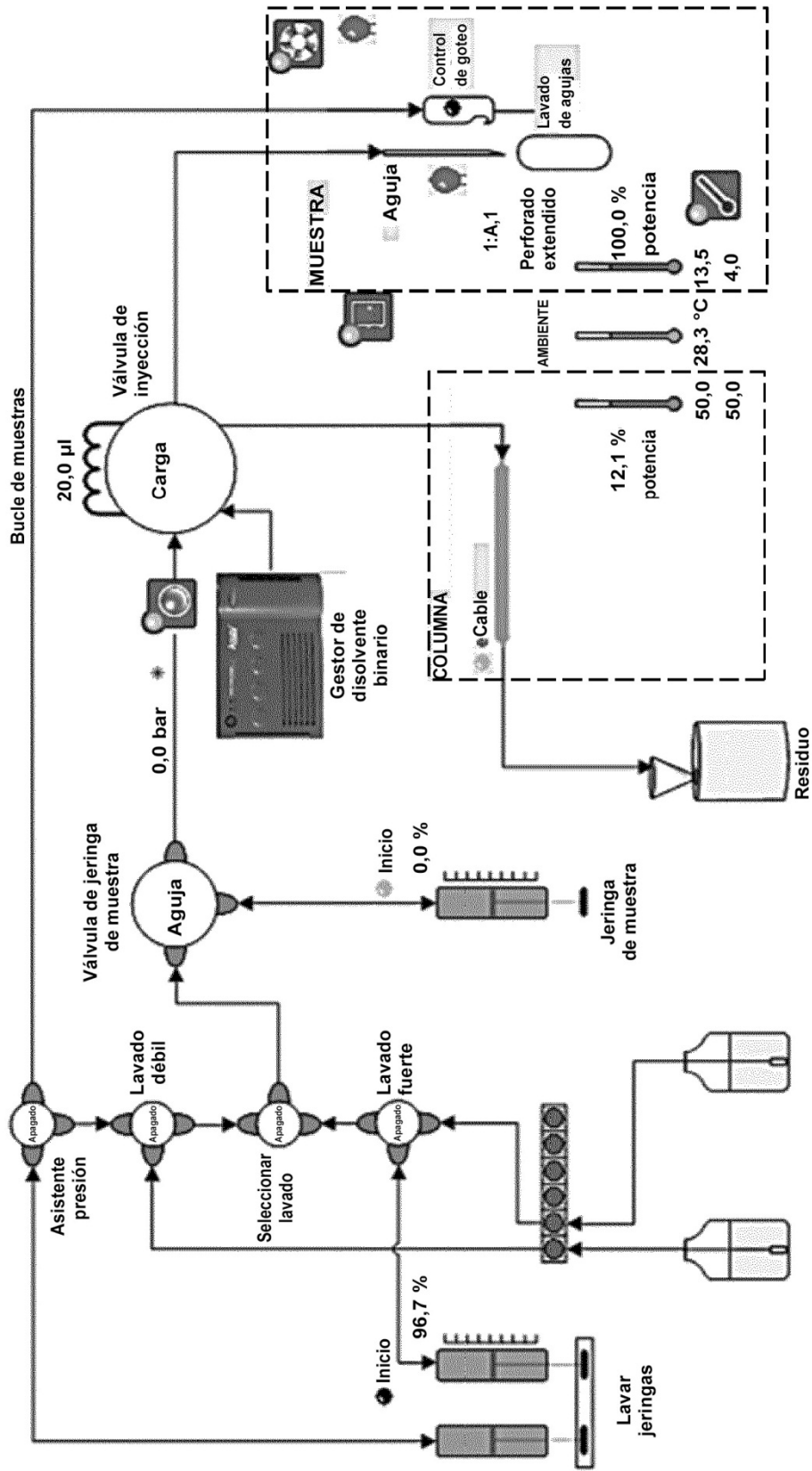


FIG. 8

indicadores de mantenimiento predictivo

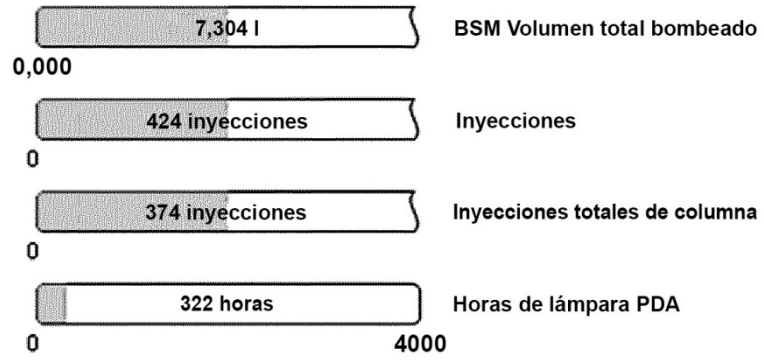


FIG. 9

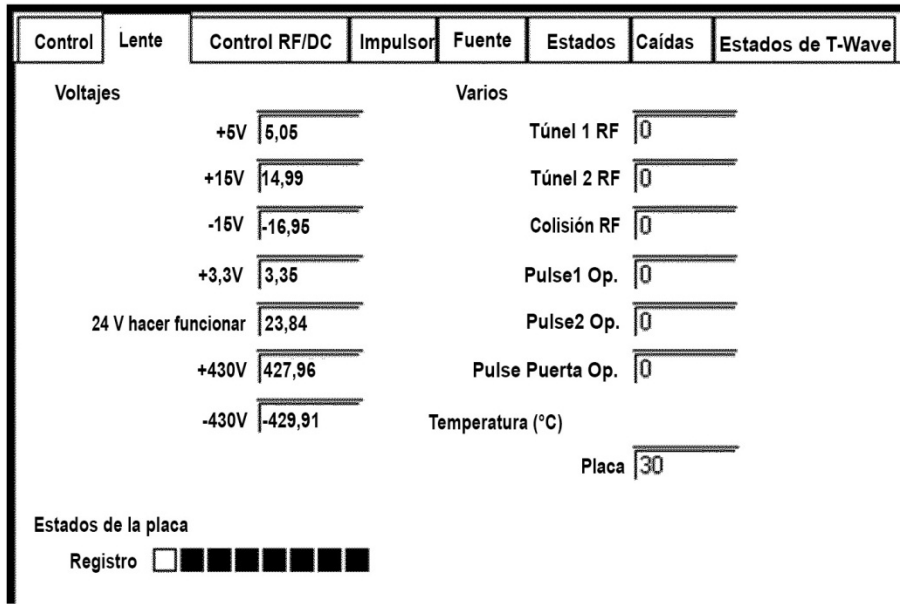


FIG. 12

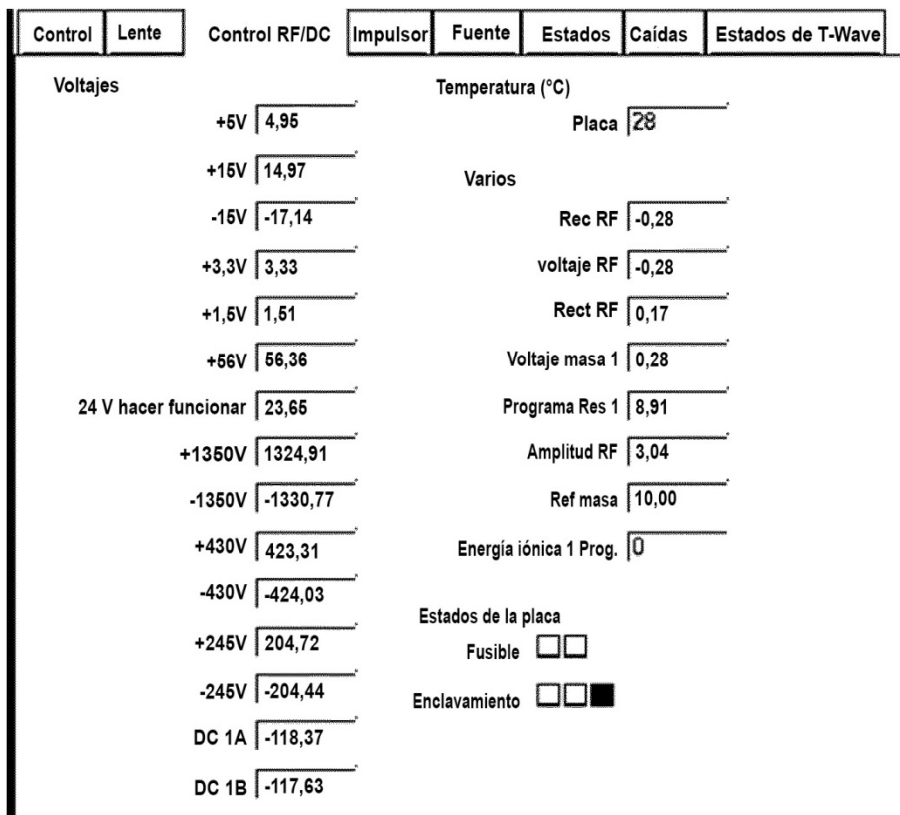


FIG. 13

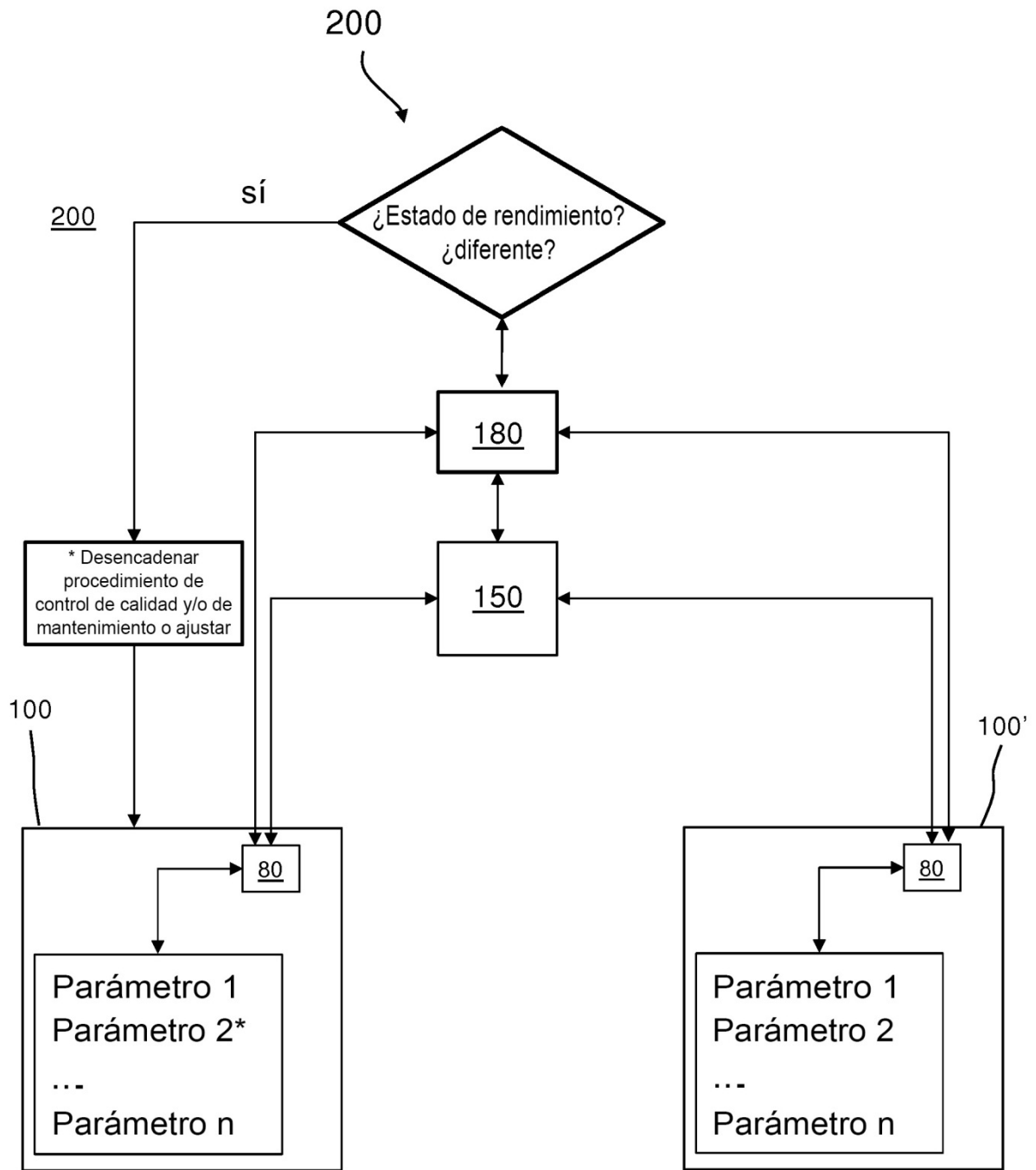


FIG. 14