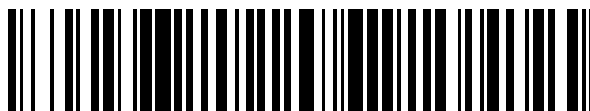


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 888**

51 Int. Cl.:

G01N 21/00 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 33/18 (2006.01)

G01N 33/52 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2012 PCT/US2012/028313**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12122394**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2012 E 12755523 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2684025**

54 Título: **Detector de cetonas en el aliento**

30 Prioridad:
08.03.2011 US 201161450396 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2017

73 Titular/es:
AKERS BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
201 Grove Road
Thorofare, NJ 08086, US

72 Inventor/es:
AKERS, RAYMOND, F., JR. y
WANG, POGUANG

74 Agente/Representante:
ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 601 888 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).

DETECTOR DE CETONAS EN EL ALIENTO**DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

Esta invención se refiere a dispositivos para la detección de cuerpos cetónicos como ayuda en la detección y prevención de cetoacidosis.

10 Se conocen dispositivos para la detección de cetonas por ejemplo del documento EP0279069.

Antecedentes

15 La cetoacidosis diabética es un estado grave, potencialmente mortal. Los diabéticos son susceptibles a este estado, y a menudo requieren monitorización para detectar su presencia. La cetoacidosis diabética se caracteriza por la acumulación de "cuerpos cetónicos" en la sangre. Estos compuestos, tales como β -hidroxibutirato, son subproductos del metabolismo diabético. A medida que los cuerpos cetónicos se acumulan en la sangre, provocan un desplazamiento hacia abajo en el pH de la sangre. Aunque el tratamiento rápido de la cetoacidosis diabética es habitualmente satisfactorio, no poder tratarlo puede dar como resultado una enfermedad grave o incluso la muerte.

20 Las personas con diabetes se monitorizan normalmente para detectar la presencia de cuerpos cetónicos tomando una pequeña muestra de sangre y realizando un ensayo para detectar cuerpos cetónicos en la sangre. La obtención de muestras de sangre es incómoda para los pacientes, especialmente cuando se realiza frecuentemente como parte de un programa de monitorización regular. Deshacerse de muestras de sangre presenta dificultades significativas. Además, el gasto de mantener un dispositivo para realizar análisis en la muestra de sangre, y que esté siempre listo, son barreras significativas para cumplir con un programa de monitorización. A menudo los dispositivos de prueba son caros y/o engorrosos.

Breve resumen de la invención

30 Se describen realizaciones de esta invención a lo largo de toda la memoria descriptiva y no se limitan a este breve resumen.

35 En determinadas realizaciones, el detector de cetonas en el aliento es un dispositivo para pruebas médicas que incluye un recipiente hueco. En algunas realizaciones, el recipiente hueco incluye los reactivos. En otras realizaciones, el recipiente hueco incluye un polvo y un líquido. En todavía otras realizaciones, el polvo incluye un reactivo de polvo, seleccionado del grupo que consiste en nitroferricianuro de sodio, dinitrofenilhidrazina, sulfato de cobre/tartrato de potasio y sodio, y combinaciones de cualquiera de los mismos. En otras realizaciones, el recipiente hueco incluye además una disolución de reactivo líquido.

40 Determinadas realizaciones de esta divulgación incluyen un método para someter a prueba para detectar la presencia de cetonas en el aliento de un paciente. Algunas realizaciones incluyen exponer un polvo al aliento del paciente, en el que el polvo comprende un reactivo de polvo seleccionado del grupo que consiste en nitroferricianuro de sodio, dinitrofenilhidrazina, sulfato de cobre/tartrato de potasio y sodio, y combinaciones de cualquiera de los mismos. Las realizaciones adicionales incluyen poner el polvo en contacto con una disolución de reactivo líquido para formar una disolución combinada. Las realizaciones todavía adicionales incluyen evaluar el color de la disolución combinada.

Descripción de las figuras

50 La figura 1 muestra una realización del detector de cetonas en el aliento con una etiqueta y tapas de extremo; las ampollas dentro del detector no son visibles.

55 La figura 2 muestra una realización del detector de cetonas en el aliento con una etiqueta y tapas de extremo; las ampollas dentro del detector no son visibles.

La figura 3 muestra una realización del detector de cetonas en el aliento sin etiqueta ni tapas de extremo; la ampolla de polvo, la ampolla de líquido y los tapones dentro del tubo son claramente visibles.

60 Descripción detallada

Los números en la presente divulgación se redondean a la cifra significativa más cercana usando técnicas de redondeo convencionales. Se entiende que los intervalos de números contenidos en el presente documento contienen los números en los límites superior e inferior, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, un intervalo de "desde 1 hasta 10" se entiende que incluye un intervalo que incluye el número "1", y hasta e incluyendo el número "10". Se entiende que cada número está modificado por la palabra "aproximadamente".

La presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

5 El detector de cetonas en el aliento es un indicador detector de cetonas en el aliento desechable diseñado para su uso una sola vez. El detector de cetonas en el aliento contiene química indicadora que experimentará un cambio de color en presencia de cuerpos cetónicos (a continuación en el presente documento "cetonas") contenidos en el aliento del sujeto.

10 El detector de cetonas en el aliento detecta la presencia de cetonas en una muestra de condensado de aliento, que son indicativas de los niveles de cetonas en sangre. El detector de cetonas en el aliento puede reemplazar la necesidad de exámenes de cetoacidosis en orina o sangre periódicos puesto que los niveles de condensado en la sangre y el aliento están correlacionados. Además, puesto que las cetonas están presentes en la sangre antes de que puedan detectarse en la orina, el detector de cetonas en el aliento está diseñado para identificar la presencia de cetonas en los estadios más tempranos, para facilitar la intervención y el tratamiento.

15 El detector de cetonas en el aliento es fácil de usar porque es una unidad compacta y no requiere instrumentación especial. Los resultados del detector son fáciles de interpretar, permitiendo pruebas inmediatas por profesionales médicos o los propios pacientes. El detector de cetonas en el aliento es rápido, suponiendo en algunas realizaciones sólo tres etapas, que requieren aproximadamente tres minutos. Este sistema de prueba cualitativo permite la evaluación en tiempo real del estado de nivel de cetonas de un paciente.

20 El detector de cetonas en el aliento permite una identificación rápida de estados médicos a través de biomarcadores en condensado de aliento. En algunas realizaciones, el detector está empaquetado en un tubo pequeño a través del cual el paciente puede soplar fácilmente durante varios segundos. En determinadas realizaciones, los componentes reactivos están empaquetados en una ampolla, que se rompe inmediatamente antes de su uso, liberando los componentes reactivos. A través de un proceso catalizado, estos componentes reactivos forman un complejo con el biomarcador en el condensado de aliento que se observa fácilmente como un cambio de color.

25 Una realización de la invención incluye tres componentes: A) detector de cetonas en el aliento y tapas de extremo, B) el reactivo de polvo y C) el reactivo líquido. En determinadas realizaciones, el detector consiste en dos ampollas, una que contiene el reactivo de polvo y la otra que contiene el reactivo líquido. Las ampollas se contienen dentro del tubo del detector usando tapones. Las tapas de extremo se usan para contener el reactivo tras romperse las ampollas.

35 El recipiente

En determinadas realizaciones, el detector de cetonas en el aliento es un dispositivo para pruebas médicas que incluye un recipiente hueco. En algunas realizaciones, el recipiente hueco incluye los reactivos. En otras realizaciones, el recipiente hueco incluye un polvo y un líquido. En todavía otras realizaciones, el polvo incluye un reactivo de polvo seleccionado del grupo que consiste en nitroferriicianuro de sodio, dinitrofenilhidrazina, sulfato de cobre/tartrato de potasio y sodio, y combinaciones de cualquiera de los mismos. En otras realizaciones, el recipiente hueco incluye además una disolución de reactivo líquido.

40 En determinadas realizaciones, el recipiente hueco es cualquier recipiente adecuado para contener el polvo y el líquido. En otras realizaciones, el recipiente hueco es cualquier recipiente adecuado para que un paciente sople dentro de manera que el aliento del paciente entre en contacto con el polvo. En realizaciones adicionales, el recipiente hueco permite que los reactivos líquido y de polvo entren en contacto entre sí.

45 En una realización, el recipiente hueco es un tubo. Tal como se usa en el presente documento, tubo significa una estructura alargada hueca. En algunas realizaciones, el tubo es cilíndrico, o tiene un perfil circular. En otras realizaciones, el perfil del tubo puede ser un polígono u otra conformación. En otras realizaciones, el recipiente hueco es otra conformación que permite al paciente soplar dentro del recipiente hueco de modo que el aliento del paciente entra en contacto con el polvo. En determinadas realizaciones, el recipiente hueco puede ser poroso, por ejemplo, un medio de filtro, en el que los reactivos se distribuyen sobre la estructura del medio de filtro o están contenidos dentro de los recipientes de polvo y líquido dentro del recipiente hueco.

50 En determinadas realizaciones, el polvo está contenido en un recipiente de polvo dentro del recipiente hueco. En algunas realizaciones, el recipiente de polvo puede ser rompible o rasgable de manera que el aliento del paciente puede entrar en contacto con el polvo. En otras realizaciones, el recipiente de polvo incluye aberturas o poros que permiten que el aliento del paciente entre en contacto con el polvo a través del recipiente de polvo, y también permite que el líquido entre en contacto con el polvo. En algunas realizaciones, el recipiente de polvo es una ampolla de vidrio que puede romperse dentro del recipiente hueco. En algunas realizaciones, la ampolla de vidrio puede romperse apretando una parte del recipiente hueco adyacente a la ampolla de vidrio.

60 En determinadas realizaciones, el líquido está contenido en un recipiente de líquido dentro del recipiente hueco. En algunas realizaciones, el recipiente de líquido puede ser rompible o rasgable de manera que el líquido puede entrar

en contacto con el polvo. En otras realizaciones, el recipiente de líquido incluye aberturas o poros que permiten que el líquido entre en contacto con el polvo. En algunas realizaciones, el recipiente de líquido es una ampolla de vidrio que puede romperse dentro del recipiente hueco. En algunas realizaciones, la ampolla de vidrio puede romperse apretando una parte del recipiente hueco adyacente a la ampolla.

5 En algunas realizaciones, el recipiente hueco incluye al menos un tapón dentro del recipiente hueco. En determinadas realizaciones, hay tapones ubicados en cualquier extremo del recipiente hueco, ubicándose el recipiente de polvo y recipiente de líquido dentro de los tapones de manera que los tapones no permiten que los recipientes de polvo y de líquido salgan del recipiente hueco. En algunas realizaciones, los tapones dentro del
10 recipiente hueco permiten que el aliento exhalado pase a través del tubo, pero mantienen el polvo dentro del tubo. En otras realizaciones, el tapón puede estar hecho de un material permeable o semipermeable, o puede comprender una válvula tal como una válvula de retención (válvula de una vía).

15 En algunas realizaciones, el recipiente hueco incluye tapas para bloquear cualquier abertura en el recipiente hueco. En determinadas realizaciones, las tapas pueden ajustarse sobre las aberturas del recipiente hueco. En otras realizaciones, las tapas pueden ajustarse dentro de las aberturas del recipiente hueco. En todavía realizaciones adicionales, las tapas son retirables. En algunas realizaciones, las tapas de extremo no son permeables al líquido del recipiente de líquido. En estas realizaciones, las tapas mantienen el líquido del recipiente de líquido dentro del
20 recipiente hueco tras liberarse el líquido del recipiente de líquido.

25 Las figuras 1 y 2 muestran una realización que incluye un tubo con tapas de extremo. El contenido del tubo está parcialmente oculto por una etiqueta. La figura 3 muestra una realización que incluye un tubo con una ampolla de polvo, una ampolla de líquido y dos tapones. Esta figura no incluye tapas de extremo ni una etiqueta.

En una realización, el detector de cetonas en el aliento consiste en un tubo detector de PETG (0,337" x 5,0"), tapones de polietileno, tapas de extremo de caucho, ampolla de reactivo líquido y ampolla de reactivo de polvo.

30 En determinadas realizaciones, el dispositivo no requiere ningún equipo secundario con el fin de indicar la presencia de cetonas, por ejemplo, cromatógrafos de gases, espectrómetros de masas, pinzas para la nariz, recicladores, medidores de flujo o restrictores de flujo, o control de temperatura.

El componente de polvo

35 El detector de cetonas en el aliento incluye al menos un reactivo de polvo que es el principal componente responsable del cambio de color tras la exposición a cetonas. En una realización, el polvo incluye un reactivo de polvo seleccionado del grupo que consiste en nitroferrocianuro de sodio, dinitrofenilhidrazina, sulfato de cobre/tartrato de potasio y sodio, y combinaciones de cualquiera de los mismos.

40 En determinadas realizaciones, el reactivo de polvo comprende nitroferrocianuro de sodio. El nitroferrocianuro de sodio también se conoce como nitroprusiato de sodio, pentacianonitrosilferrato de sodio, SNP y pentacianonitrosilferrato de sodio (II). En algunas realizaciones, el reactivo de polvo comprende nitroferrocianuro de sodio en la cantidad de 0,36 mg a 36 mg. En otras realizaciones, el reactivo de polvo comprende nitroferrocianuro de sodio en la cantidad de 3,6 mg +/- 0,7 mg. En algunas realizaciones, acetona y ácido acetoacético reaccionan con nitroprusiato de sodio en presencia de álcali para producir un color púrpura. En otras realizaciones, se usa sulfato de
45 amonio para concentrar los cuerpos cetónicos en el centro de la disolución.

50 En realizaciones que incluyen sulfato de cobre/tartrato de potasio y sodio, el reactivo de polvo puede incluir aproximadamente 7 mg de sulfato de cobre (II) y aproximadamente 35 mg de tartrato de potasio y sodio. En realizaciones que incluyen dinitrofenilhidrazina, el reactivo de polvo puede incluir aproximadamente 100 mg de dinitrofenilhidrazina.

55 En algunas realizaciones, el polvo comprende además un primer componente de polvo que comprende sulfato de amonio. El sulfato de amonio también se conoce como: sulfato de diamonio, sal de diamonio de ácido sulfúrico, mascagnita, Actamaster, Dolamin, sulfato de diazanio. En realizaciones adicionales, el primer componente de polvo comprende sulfato de amonio en la cantidad de 9,64 mg a 964 mg. En otras realizaciones, el primer componente de polvo comprende sulfato de amonio en la cantidad de aproximadamente 96,4 mg +/- 19,3 mg.

60 En algunas realizaciones, el reactivo de polvo es nitroferrocianuro de sodio, y el primer componente de polvo es sulfato de amonio. En otras realizaciones, el polvo comprende sulfato de amonio en una razón de nitroferrocianuro con respecto a sulfato de amonio que oscila entre aproximadamente 1:15 y 1:35. En otras realizaciones, la razón es de aproximadamente 1:26,7.

65 En determinadas realizaciones, el polvo comprende además un segundo componente de polvo seleccionado del grupo que consiste en silicato de sodio, sulfato de calcio, cloruro de calcio, arcilla montmorillonita, tamices moleculares, pentóxido de fósforo, sílice, celulosa, perlas de vidrio, polímero Tenax® (poli(óxido de 2,6-difenilfenileno) y combinaciones de cualquiera de los mismos. En otras realizaciones, el segundo componente de

polvo comprende sílice de grado 20/50. En realizaciones adicionales, el segundo componente de polvo comprende sílice de grado 20/50 en la cantidad de aproximadamente 10 mg a 1 g. En todavía otras realizaciones, el segundo componente de polvo comprende sílice de grado 20/50 en la cantidad de aproximadamente 100 mg +/- 20 mg.

5 Algunas realizaciones incluyen un tercer componente de polvo seleccionado del grupo que consiste en glicina, lactosa, hidrogenofosfato de disodio, y combinaciones de cualquiera de los mismos. En determinadas realizaciones, el tercer componente de polvo incluye glicina. En determinadas realizaciones, el tercer componente de polvo actúa como potenciador para la formación de color de la reacción con el líquido. En realizaciones que incluyen glicina, el polvo puede incluir glicina en una cantidad de aproximadamente 25 mg +/- 25%. En realizaciones que incluyen lactosa, el polvo puede incluir lactosa en una cantidad de aproximadamente 10 mg +/- 25%. En realizaciones que incluyen hidrogenofosfato de disodio, el polvo puede incluir hidrogenofosfato de disodio en una cantidad de aproximadamente 40 mg +/- 25%.

15 En algunas realizaciones, la formulación de reactivo de polvo del detector de cetonas en el aliento consiste en una mezcla pulverizada de nitroferricianuro de sodio y sulfato de amonio, junto con sílice de grado 20/50. En determinadas realizaciones, el sílice de grado 20/50 permite el atrapamiento de cetonas volátiles capturadas del aliento.

20 El componente de líquido

Determinadas realizaciones del dispositivo incluyen un componente de líquido. En algunas realizaciones, el fin del componente de líquido es acelerar la reacción entre las cetonas y el polvo para minimizar el tiempo para el desarrollo de color. En determinadas realizaciones, el líquido incluye una disolución de reactivo que comprende una base fuerte. En algunas realizaciones, la base fuerte se selecciona del grupo que consiste en un hidróxido alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, y combinaciones de cualquiera de los mismos. En todavía realizaciones adicionales, el reactivo líquido comprende una base fuerte seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de amonio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, hidróxido de calcio, hidróxido de estroncio, hidróxido de bario, y combinaciones de cualquiera de los mismos.

30 En algunas realizaciones, la base fuerte comprende hidróxido de amonio. En otras realizaciones, el reactivo líquido comprende hidróxido de amonio en la cantidad de aproximadamente 50 µl a 2000 µl de disolución acuosa a del 15% al 30%. En otras realizaciones, el reactivo líquido comprende hidróxido de amonio en la cantidad de aproximadamente 500 ul de disolución a de aproximadamente el 15% al 30%. En todavía otras realizaciones, el reactivo líquido comprende hidróxido de amonio en la cantidad de disolución a de aproximadamente el 21% al 23%.

35 En una realización, el componente de líquido incluye hidróxido de amonio y agua destilada.

El método

40 Determinadas realizaciones de esta divulgación incluyen un método para someter a prueba para detectar la presencia de cetonas en el aliento de un paciente. Algunas realizaciones incluyen exponer un polvo al aliento del paciente, en el que el polvo comprende un reactivo de polvo seleccionado del grupo que consiste en nitroferricianuro de sodio, dinitrofenilhidrazina, sulfato de cobre/tartrato de potasio y sodio, y combinaciones de cualquiera de los mismos. Las realizaciones adicionales incluyen poner el polvo en contacto con una disolución de reactivo líquido para formar una disolución combinada. Todavía realizaciones adicionales incluyen evaluar el color de la disolución combinada.

50 En determinadas realizaciones, el polvo está contenido en una primera ampolla, la disolución de reactivo líquido está contenida en una segunda ampolla, y las ampollas primera y segunda están contenidas dentro de un recipiente hueco. Algunas realizaciones comprenden además romper la primera ampolla antes de exponer el polvo al aliento. En todavía realizaciones adicionales, exponer el polvo al aliento comprende que el paciente sople dentro del recipiente hueco. Determinadas realizaciones comprenden además romper la segunda ampolla antes de poner el polvo en contacto con la disolución de reactivo líquido. Y en todavía realizaciones adicionales, evaluar el color de la disolución combinada comprende comparar el color de la disolución combinada con al menos un color de referencia. En otras realizaciones, el color de la disolución combinada se compara con una pluralidad de colores de referencia.

60 Tal como se comentó anteriormente, determinadas realizaciones del dispositivo y método no requieren ningún equipo secundario con el fin de detectar la presencia de cetonas en el aliento. En otras realizaciones, sólo se requiere que el paciente sople en el tubo durante aproximadamente 30 segundos, y no se requiere llevar una pinza para la nariz, usar un reciclador, medidor de flujo, restrictor de flujo, o controlar la temperatura del aliento o dispositivo.

65 La figura 1 es indicativa de una realización del detector de cetonas en el aliento. La etiqueta en el dispositivo incluye las letras "A" y "B". Lo siguiente es un resumen del funcionamiento de esta realización de la invención.

Esperar 15 minutos tras la última comida o bebida. Retirar ambas tapas de extremo del tubo de plástico. Apretar "A"

5 en el tubo de plástico externo entre el pulgar y el índice para romper la ampolla de vidrio interna que contiene un reactivo de polvo y apretar sólo una vez. No aplastar ni doblar el tubo. Hacer una inspiración profunda y soplar durante 30 segundos a través del extremo del tubo designado por la flecha. Soplar muy fuerte. Exhalar a través del tubo. No inhalar. Los tapones dentro del tubo permiten que el aliento exhalado pase a través del tubo, pero mantienen el polvo dentro del tubo. Dar golpecitos al detector para distribuir los cristales uniformemente en el fondo del tubo (zona sin etiqueta).

10 Colocar bien las tapas en cada extremo del tubo de plástico. Apretar "B" en el tubo de plástico externo entre el pulgar y el índice para romper la ampolla de vidrio interna que contiene el reactivo líquido. Apretar sólo una vez. No aplastar ni doblar el tubo. Agitar el tubo vigorosamente durante cinco segundos. Esperar dos (2) minutos. Identificar el cambio de color del reactivo.

15 Visualizar el color del reactivo. Para un resultado positivo el reactivo se volverá de un color azul o púrpura. Esto indica que el nivel de detector de cetonas en el aliento es de 1,4 mg/dl o mayor. Para un resultado negativo el reactivo se volverá de un color tostado claro o amarillo. Esto indica que el nivel de detector de cetonas en el aliento está por debajo de 1,4 mg/dl.

20 Las realizaciones del dispositivo pueden configurarse para detectar niveles de cetonas a valores de corte específicos, o de un modo semicuantitativo haciendo coincidir el color de la disolución combinada con una gama de colores que corresponden a cantidades variables de cetonas en el aliento. En determinadas realizaciones, a medida que la cantidad de nitroferrocianuro de sodio asciende, la prueba puede detectar niveles inferiores de cetonas. En algunas realizaciones, el cambio de color en el dispositivo indica una cantidad de cetonas por encima o por debajo de aproximadamente 1,4 mg/dl. Este número corresponde a la cantidad de cetonas en un volumen de disolución de condensado de aliento. Este valor se correlaciona con el valor en sangre en el momento en el que se toma la medición, pero el valor no es el mismo que la cantidad de cetonas en la sangre. En estas realizaciones, el polvo puede incluir aproximadamente 3,6 mg de nitroferrocianuro de sodio y aproximadamente 96,4 mg de sulfato de amonio.

30 En otras realizaciones, el cambio de color en el dispositivo indica una cantidad de cetonas de por encima o por debajo de aproximadamente 0,7 mg/dl. En estas realizaciones, el polvo puede incluir aproximadamente 7,6 mg de nitroferrocianuro de sodio y aproximadamente 96,4 mg de sulfato de amonio. En otras realizaciones, el cambio de color en el dispositivo indica una cantidad de cetonas de por encima o por debajo de aproximadamente 1 mg/dl.

35 En determinadas realizaciones, el polvo es inicialmente de color tostado mientras que el líquido es transparente. Tras la reacción entre el polvo y el líquido, si la mezcla sigue siendo de color tostado o amarillo, el nivel de cetonas está por debajo de la cantidad de corte. Si el color de la mezcla es de púrpura a gris azulado, la cantidad de cetonas está por encima de la cantidad de corte.

40 Ejemplo 1

Se produjo una realización del detector de cetonas en el aliento para pruebas que tenía las siguientes características:

Nivel de corte:	1,4 mg/dl
Reproducibilidad:	100%
Tiempo hasta el resultado:	< 3 minutos (prom.)
Volumen de muestra:	~1 l de aliento humano

45 Estudios en tiempo real preliminares a 18-22°C realizados en estos lotes de detectores de cetonas en el aliento apoyan considerablemente una fecha de caducidad de 6 meses a temperatura ambiental. El detector es estable sin refrigeración cuando se envía por medio de entrega durante la noche.

50 Se realizaron estudios para determinar el rendimiento del detector de cetonas en el aliento en comparación con cromatografía de gases/líquidos usando muestras que se originan a partir de fuentes de campo. Se sometieron a prueba un total de 57 pacientes usando cromatografía de gases/líquidos en comparación con la cetona en el aliento. Los datos mostraron un acuerdo global del 100,0%. El valor de corte era de 1,4 mg/dl. La cantidad de reactivos en cada dispositivo era:

Nitroferrocianuro de sodio	3,6 mg ± 0,7 mg
Sulfato de amonio	96,4 mg ± 19,3 mg
Sílice de grado 20/50	100 mg ± 20,0 mg
Hidróxido de amonio	500 µl de disolución al 22%

55 Se demostró la reproducibilidad del detector de cetonas en el aliento en la detección de la presencia de cetonas en el punto de corte sometiendo a prueba 10 alícuotas de una muestra de cetona aerosolizada para la evaluación entre

días y 10 alícuotas para la evaluación dentro del día. Se determinó que la reproducibilidad del detector de cetonas en el aliento era del 100% en ambos estudios.

Ejemplo 2 - Precisión y exactitud

Se realizaron pruebas de precisión y exactitud usando sesenta (60) detectores de cetonas en el aliento que reaccionaron previamente con la cantidad de reactivos enumerada en el ejemplo 1. Los 60 detectores se cargaron con niveles de acetona en el aliento simulados que incluían 20 a 0,00 mg/dl, 20 al 60% por debajo del punto de corte (0,56 mg/dl) y 20 al 60% por encima del punto de corte (02,24 mg/dl). El nivel de corte era de 1,4 mg/dl. El rendimiento de estos detectores fue del 100%.

Ejemplo 3 - Estudios de interferencia

Se realizaron estudios de interferencia potencial sobre los resultados de la prueba a partir de estudios con humo de cigarrillos, vibración y temperatura usando dispositivos con la cantidad de reactivos enumerada en el ejemplo 1. Criterios de aceptación:

Muestra de blanco - sin lecturas positivas

Muestras un 60% por debajo del punto de corte - sin lecturas positivas

Muestras un 60% por encima del punto de corte - todas las lecturas positivas (sin lecturas negativas)

La prueba de cetonas en el aliento cumplió los criterios de aceptación sin excepción.

Ejemplo 4 - Reproducibilidad

Se demostró la reproducibilidad de la prueba de cetonas en el aliento en la detección de cetonas por encima de 1,4 mg/dl sometiendo a prueba 10 muestras de 5 especímenes para la evaluación entre días y 10 muestras para la evaluación dentro del día usando dispositivos con la cantidad de reactivos enumerada en el ejemplo 1. Se determinó que la reproducibilidad de la prueba de cetonas en el aliento era del 100% en ambos estudios.

Ejemplo 5 - Estudios de campo

Se evaluaron ochenta (80) sujetos humanos mediante la prueba de cetonas en el aliento y la prueba de tiras reactivas de orina Ketocheck (Clarity) para detectar cetonas. El valor de corte para la prueba de cetonas en el aliento era de 1,4 mg/dl con la cantidad de reactivos enumerada en el ejemplo 1. Cincuenta (50) sujetos normales, sanos produjeron resultados negativos en ambas pruebas. Treinta (30) sujetos a los que se les diagnosticó previamente diabetes y bajo el cuidado de un médico tuvieron resultados o bien negativos o bien traza mediante el método Ketocheck, y veintinueve (29) de los sujetos fueron negativos mediante la prueba de cetonas en el aliento. Uno de estos sujetos produjo un resultado positivo con la prueba de cetonas en el aliento. Este sujeto tuvo también un nivel sérico sanguíneo elevado (3x el intervalo normal) del nivel de la cetona betahidroxibutirato.

Ejemplo 6 - Pruebas de rendimiento clínico

Se realizó una evaluación clínica de la prueba de cetonas en el aliento usando muestras nuevas que se originaban a partir de fuentes de campo. Se compararon los resultados de la prueba de cetonas en el aliento con una prueba de cetonas en sangre rápida convencional.

El objetivo de este estudio fue evaluar el rendimiento del ensayo rápido de prueba de cetonas en el aliento en comparación con un método de pruebas en sangre convencional usando muestras nuevas que se originaban a partir de fuentes de campo para determinar si había una relación entre los dos métodos. La prueba la realizaron profesionales en una instalación médica usando un método de prueba autorizado. A los participantes se les diagnosticó previamente diabetes y estaban bajo la supervisión de un médico. Se sometió a prueba cada sujeto con la prueba de cetonas en el aliento y las pruebas de cetonas Precision Xtra (Abbott Laboratories). La prueba Precision Xtra somete a prueba la sangre de un paciente, normalmente de un pinchazo en el dedo.

Se reclutó un total de 40 sujetos para el estudio. Se determinaron los niveles de cetonas en sangre con una muestra de pinchazo en el dedo. Los niveles de cetonas en sangre de los participantes eran desconocidos para la persona que realizaba las pruebas en el condensado de aliento, y los resultados del condensado de aliento eran desconocidos para la persona que realizaba las pruebas de cetonas en sangre. También se sometieron a prueba las muestras mediante la prueba de cetonas en el aliento y tiras reactivas de orina en el sitio. Según fuese necesario, se enviaron muestras de sangre a un laboratorio de referencia para pruebas adicionales. Se siguió cualquier resultado discrepante mediante recogida secuencial de sangre completa en un tubo que contenía EDTA. Se envió la alícuota de sangre completa a un laboratorio de referencia. Cualquier muestra que estuviese hemolizada, fuese lipémica o contuviese contaminación bacteriana era inadecuada para su uso. Tras las pruebas, se almacenaron las alícuotas a

4°C, en el caso de que fuese necesario volver a realizar pruebas.

5 Se evaluaron cuarenta (40) sujetos humanos mediante la prueba de cetonas en el aliento y la prueba Precision Xtra para detectar cetonas en sangre. La prueba de cetonas en el aliento era positiva si el nivel de cetonas era mayor de 1,4 mg/dl, y negativa por debajo de este nivel. La prueba Precision Xtra era positiva si el nivel de cetonas era mayor de 1,5 mmol/l, y negativa por debajo de este nivel. 1,4 mg/dl de cetonas en el aliento corresponde a 1,5 mmol/l de cetonas en sangre. Se calcularon las tasas de éxito en la detección de la prueba de cetonas en el aliento en este estudio tal como sigue. La tabla de contingencia de 2x2 a continuación muestra la distribución de todos los valores de medición apareados correspondientes para la prueba de cetonas en el aliento frente al método de referencia para 10 detectar niveles de cetonas en sangre (prueba Precision Xtra) para cetonas en sangre $<1,5$ mmol/l y $\geq 1,5$ mmol/l. Había 6 muestras con un nivel verdadero $\geq 1,5$ mmol/l y 34 muestras con un nivel verdadero $<1,5$ mmol/l. La identidad o la concordancia en esta tabla entre los valores detectados mediante la prueba de cetonas en el aliento y el método de referencia es a lo largo de la diagonal desde el cuadrante A superior izquierdo hasta el cuadrante D inferior derecho.

15

	A 34	B0
	C0	D6
Totales de la columna:	34	6

20 En el cuadrante D, hubo 6 casos en los que el método de referencia indicó un nivel $\geq 1,5$ mmol/l y la prueba de cetonas en el aliento tuvo éxito en la detección de ese estado. La tasa de éxito en la detección fue del 100%. En el cuadrante A, hubo 34 casos en los que el método de referencia indicó un nivel de cetonas $< 1,5$ mmol/l y la prueba de cetonas en el aliento tuvo éxito en la detección de ese estado. A < 200 mg/dl la tasa de éxito en la detección fue del 100%. Los valores de 0 en los cuadrantes B y C indican que no había discrepancias entre la prueba de cetonas en el aliento y la prueba de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para pruebas médicas para detectar la presencia de cetonas en el aliento de un paciente, que comprende un recipiente hueco, conteniendo el recipiente hueco:
- 5 un polvo que comprende
- un reactivo de polvo seleccionado del grupo que consiste en nitroferrocianuro de sodio, dinitrofenilhidrazina, sulfato de cobre/tartrato de potasio y sodio, y combinaciones de cualquiera de los mismos; y
- 10 un componente de polvo seleccionado del grupo que consiste en silicato de sodio, sulfato de calcio, cloruro de calcio, arcilla montmorillonita, tamices moleculares, pentóxido de fósforo, sílice, celulosa, perlas de vidrio, polímero de poli(óxido de 2,6-difenilfenileno) y combinaciones de cualquiera de los mismos; y
- 15 una disolución de reactivo líquido que comprende una base fuerte seleccionada del grupo que consiste en un hidróxido alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, y una combinación de cualquiera de los mismos, en el que el recipiente hueco está configurado de manera que el aliento entra en contacto con el polvo después de que el paciente sople dentro del recipiente hueco, y el polvo cambia de color tras la exposición a las cetonas y la disolución de reactivo líquido.
- 20 2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el polvo comprende además sulfato de amonio.
- 25 3. Dispositivo según la reivindicación 2, en el que el polvo comprende además un tercer componente de polvo seleccionado del grupo que consiste en glicina, lactosa, hidrogenofosfato de disodio, y combinaciones de cualquiera de los mismos.
- 30 4. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el polvo comprende nitroferrocianuro de sodio en una cantidad de 0,36 mg a 36 mg, sílice de grado 20/50 en la cantidad de 10 mg a 1 g y sulfato de amonio en una cantidad de 9,64 mg a 964 mg; y la disolución de reactivo líquido comprende hidróxido de amonio en una cantidad de 50 µl a 2000 µl de disolución acuosa a del 15% al 30%.
- 35 5. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el polvo está contenido en una primera ampolla, la disolución de reactivo líquido está contenida en una segunda ampolla, y las ampollas primera y segunda están contenidas dentro del recipiente hueco.
- 40 6. Método para someter a prueba para detectar la presencia de cetonas en el aliento de un paciente usando un dispositivo según la reivindicación 1, que comprende:
- exponer el polvo al aliento del paciente;
- poner el polvo en contacto con la disolución de reactivo líquido para formar una mezcla; y
- 45 evaluar el color de la mezcla.
7. Dispositivo para pruebas médicas para detectar la presencia de cetonas en el aliento de un paciente, que comprende una primera ampolla y una segunda ampolla, en el que
- 50 las ampollas primera y segunda están contenidas dentro de un recipiente hueco;
- la primera ampolla contiene un polvo que comprende 3,6 mg ± 0,7 mg de nitroferrocianuro de sodio, 100 mg ± 20,0 mg de sílice de grado 20/50 y 96,4 mg ± 19,3 mg de sulfato de amonio; y
- 55 la segunda ampolla contiene una disolución de reactivo líquido que comprende 500 µl de disolución acuosa de hidróxido de amonio a aproximadamente el 22%,
- en el que el recipiente hueco está configurado de manera que el aliento entra en contacto con el polvo después de que el paciente sople dentro del recipiente hueco, y el polvo cambia de color tras la exposición a las cetonas y la disolución de reactivo líquido.
- 60 8. Método para someter a prueba para detectar la presencia de cetonas en el aliento de un paciente usando el dispositivo según la reivindicación 7, que comprende:
- 65 romper la primera ampolla;

- exponer el polvo al aliento al soplar el paciente dentro del recipiente hueco;
- romper la segunda ampolla;
- 5 poner el polvo en contacto con la disolución de reactivo líquido para formar una mezcla; y
- evaluar el color de la mezcla.
9. Método para someter a prueba para detectar la presencia de cetonas en el aliento de un paciente, que
- 10 comprende:
- exponer un polvo al aliento del paciente al soplar el paciente dentro de un recipiente hueco que contiene el polvo, en el que el polvo comprende
- 15 un reactivo de polvo seleccionado del grupo que consiste en nitroferriicianuro de sodio, dinitrofenilhidrazina, sulfato de cobre/tartrato de potasio y sodio, y combinaciones de cualquiera de los mismos; y
- 20 un componente de polvo seleccionado del grupo que consiste en silicato de sodio, sulfato de calcio, cloruro de calcio, arcilla montmorillonita, tamices moleculares, pentóxido de fósforo, sílice, celulosa, perlas de vidrio, polímero de poli(óxido de 2,6-difenilfenileno) y combinaciones de cualquiera de los mismos;
- poner el polvo en contacto con una disolución de reactivo líquido para formar una mezcla, en el que el reactivo líquido comprende una base fuerte seleccionada del grupo que consiste en un hidróxido alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, y a combinación de cualquiera de los mismos; y
- 25 evaluar el color de la mezcla.
- 30 10. Método según la reivindicación 9, en el que el polvo está contenido en una primera ampolla, la disolución de reactivo líquido está contenida en una segunda ampolla, y en el que las ampollas primera y segunda están contenidas dentro de un recipiente hueco.
- 35 11. Método según la reivindicación 10, que comprende además:
- romper la primera ampolla antes de exponer el polvo al aliento, en el que exponer el polvo al aliento comprende que el paciente sople dentro del recipiente hueco; y
- 40 romper la segunda ampolla antes de poner el polvo en contacto con la disolución de reactivo líquido.
12. Método según la reivindicación 9, en el que evaluar el color de la mezcla comprende comparar el color de la mezcla con al menos un color de referencia.
- 45 13. Método según la reivindicación 9, en el que el polvo comprende además sulfato de amonio y sílice.
14. Método según la reivindicación 13, en el que el polvo comprende nitroferriicianuro de sodio en una cantidad de 0,36 mg a 36 mg, sílice de grado 20/50 en una cantidad de 10 mg a 1 g y sulfato de amonio en una cantidad de 9,64 mg a 964 mg; y la disolución de reactivo líquido comprende hidróxido de amonio en una cantidad de 50 µl a 2000 µl de disolución acuosa a del 15% al 30%.
- 50 15. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que la base fuerte se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de amonio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, hidróxido de calcio, hidróxido de estroncio, hidróxido de bario, y combinaciones de los mismos.
- 55 16. Método según la reivindicación 9, en el que la base fuerte se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de amonio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, hidróxido de calcio, hidróxido de estroncio, hidróxido de bario, y combinaciones de los mismos.

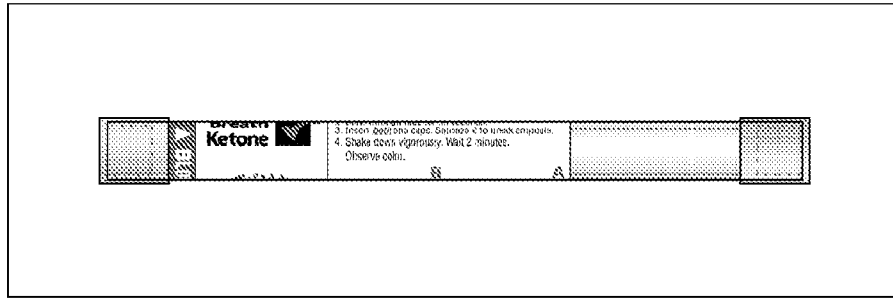


Fig. 1

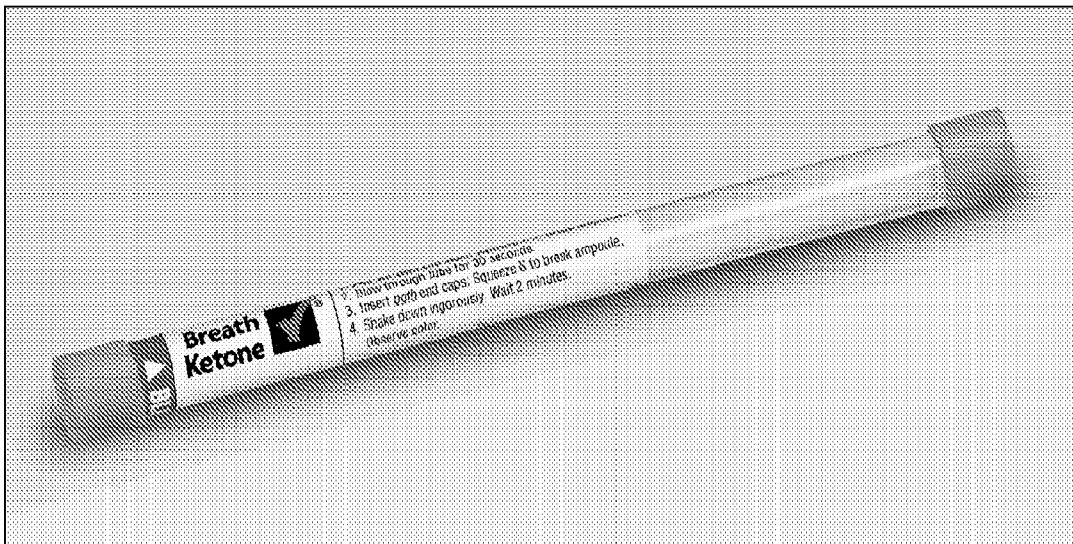


Fig. 2

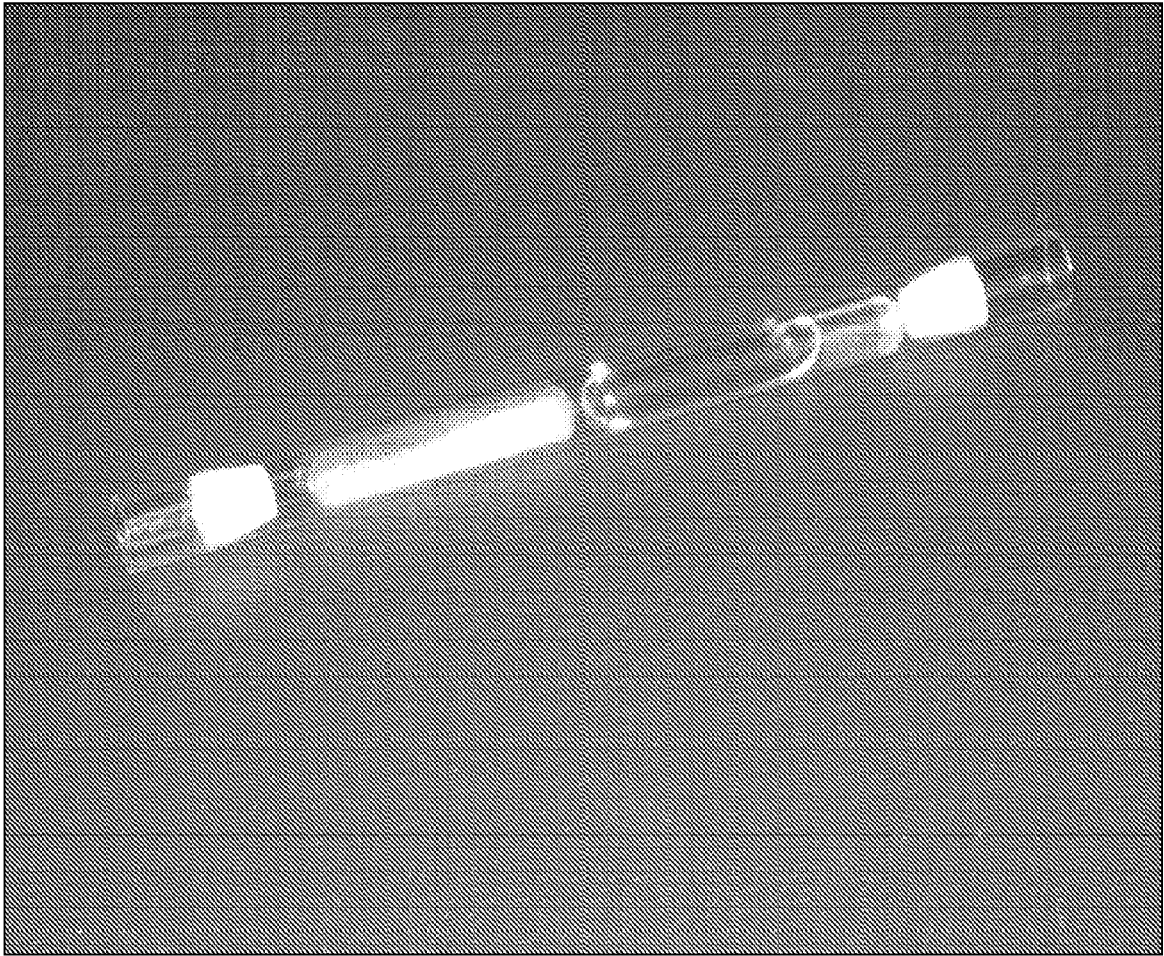


Fig. 3