

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 241**

51 Int. Cl.:

G01N 33/48 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)

G01N 1/10 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 21/27 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2013 PCT/AU2013/001115**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14047692**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2013 E 13840799 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2901151**

54 Título: **Dispositivos y procedimientos de diagnóstico**

30 Prioridad:

27.09.2012 AU 2012904238

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

12.09.2018

73 Titular/es:

**ELLUME PTY LTD. (100.0%)
57 Didsbury Street
East Brisbane, Queensland 4169, AU**

72 Inventor/es:

PARSONS, SEAN ANDREW

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 681 241 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

Dispositivos y procedimientos de diagnóstico

5 Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Patente Australiana No2012904238 presentada el 27 de septiembre de 2012.

10 Campo técnico

La presente descripción se refiere a dispositivos y procedimientos para identificar condiciones tal como el embarazo en el cuerpo humano o animal.

15 Antecedentes

Existen muchos tipos de dispositivos de diagnóstico para identificar condiciones médicas en un humano o animal. Cada vez más, estos dispositivos están siendo diseñados para uso doméstico. Los dispositivos analizan una muestra biológica del humano o animal, por ejemplo, una muestra de orina, sangre u otra, en la que identifican un analito que proporciona un marcador para una condición específica.

Uno de los dispositivos de diagnóstico más ampliamente utilizados y reconocidos es la prueba de embarazo casera, que comúnmente emplea tecnología de flujo lateral y utiliza gonadotropina coriónica humana (hCG) como marcador de embarazo.

Los dispositivos de diagnóstico que permiten pruebas altamente exactas son ciertamente deseables. Muchos dispositivos de diagnóstico proporcionan una identificación binaria de la condición específica, donde se determina solo si la condición específica, está presente (resultado positivo) o no está presente (resultado negativo). En estos dispositivos, la exactitud es una función de la sensibilidad del dispositivo, que es su capacidad para detectar resultados verdaderos positivos, y la especificidad del dispositivo, que es su capacidad de detectar resultados verdaderos negativos. El aumento de la exactitud es particularmente importante en dispositivos de diagnóstico usados en el hogar, donde no puede haber un profesional de salud capacitado para interpretar los resultados de identificación y el valor de los resultados en el cuidado de un paciente.

La sensibilidad de los dispositivos de diagnóstico aumenta cuando dichos dispositivos están configurados para detectar cantidades más pequeñas del marcador analítico, lo que produce más resultados verdaderos positivos. Sin embargo, el aumento está limitado por la incrementada susceptibilidad del dispositivo para detectar cantidades de fondo del marcador analítico, que pueden estar presentes naturalmente en la muestra, por ejemplo, dando como resultado un mayor número de resultados positivos falsos. Generalmente, la producción de fondo del marcador analítico constituye, por lo tanto, "ruido fisiológico" y crea un límite a la utilidad de mejoras en la sensibilidad de ciertos dispositivos de diagnóstico.

Cualquier explicación de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en la presente memoria descriptiva no debe considerarse como una admisión de que cualquiera o todos estos aspectos forman parte de la base de la técnica anterior o eran de conocimiento general común en el campo relevante para la presente descripción tal como existía antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

El documento WO96/34287 describe ensayos y dispositivos para distinguir entre embarazo normal y anormal

50 Resumen

De acuerdo con un aspecto de la presente descripción, se proporciona un dispositivo de prueba para identificar al menos el embarazo en un cuerpo humano o animal, con el dispositivo de prueba como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

En los aspectos anteriores y posteriores, la identificación del primer y/o segundo analito en la muestra biológica puede comprender la identificación de la ausencia o presencia del primer y/o segundo analito en la muestra o la identificación de un nivel de presencia de primer y/o segundo analito en la muestra. De manera similar, la identificación del embarazo puede comprender la identificación de la ausencia o presencia de la primera condición específica en el cuerpo o la identificación de un nivel en el cual el embarazo está presente en el cuerpo. La

identificación del nivel de un analito en la muestra puede incluir la identificación de una cantidad del analito en toda o parte de la muestra proporcionada. La cantidad puede determinarse de varias maneras, por ejemplo, mediante extrapolación o medición directa o de otro modo, y/o expresada de varias maneras, por ejemplo, como una densidad, una intensidad de luz, una medida de intensidad de potencia o en IU/L, o de otro modo.

5

El segundo analito puede proporcionar un marcador de una segunda condición en el cuerpo, que puede considerarse una condición no específica o una condición específica adicional, y/o el segundo analito puede proporcionar una indicación de la calidad o tamaño de la muestra o una parte integral de la muestra.

- 10 Una condición tal como el embarazo puede considerarse una "condición específica" sobre la base de que el dispositivo y procedimiento de prueba están adaptados para proporcionar información al usuario con respecto a la identificación de esa condición, por ejemplo, a través de una pantalla o de otro modo. Por lo tanto, una "condición específica" puede ser una condición sobre la cual el usuario del dispositivo de prueba intenta descubrir información. Por otro lado, una "condición no específica" puede ser una condición sobre la cual el usuario del dispositivo de prueba no tiene interés directo.

El dispositivo puede configurarse, por ejemplo, para que no muestre información al usuario sobre la condición no específica.

- 20 El término "analito" se usa en este documento para definir cualquier compuesto o composición a medir en una muestra. El dispositivo de prueba descrito en este documento puede comprender uno o más agentes de captura capaces de unirse específicamente a uno de los demás analitos en la muestra. Se puede usar cualquier agente de captura adecuado. Por ejemplo, los agentes de captura pueden ser cualquier o más agentes con la capacidad de unirse a una especie relevante para formar un par de enlace. Algunos ejemplos de tales pares de enlace comprenden, pero sin limitarse a los mismos, un anticuerpo (cuyo término que abarca variantes antigénicas de enlace o fragmentos de anticuerpos, tales como Fv, scFv, Fab, Fab1, F(ab')₂, anticuerpos de dominio (dAbs), "minicuerpos" y similares, además de anticuerpos monoclonales y policlonales) y un antígeno (donde el antígeno puede ser, por ejemplo, una secuencia de péptido o una secuencia de proteína); secuencias de nucleótidos o péptidos complementarias; ácidos y bases poliméricos; colorantes y aglutinantes de proteínas; péptidos y aglutinantes de proteínas; enzimas y cofactores, y moléculas de ligando y receptor, donde el término receptor se refiere a cualquier compuesto o composición capaz de reconocer la configuración de una molécula en particular, por ejemplo, un sitio epitópico o determinante. El agente de captura puede ser un anticuerpo o fragmento del mismo, que es capaz de unirse específicamente al analito de interés.

- 35 El dispositivo de prueba puede ser un dispositivo que opera como una sola unidad. El aparato puede proporcionarse en forma de un dispositivo de mano. El dispositivo de prueba puede ser un dispositivo desechable de un solo uso. Alternativamente, el dispositivo de prueba puede ser parcialmente o completamente reutilizable. Aunque en algunas realizaciones el dispositivo de prueba puede implementarse en un laboratorio, el dispositivo de prueba puede diseñarse como un dispositivo de "de análisis de diagnóstico inmediato", para uso doméstico o uso en una clínica, etc. El dispositivo de prueba puede proporcionar un dispositivo de prueba rápido, con identificación de condiciones específicas que se proporcionan al usuario de forma relativamente rápida, por ejemplo, en menos de 10 minutos, 5 minutos o menos de 1 minuto.

- 45 La porción o más porciones de la prueba se pueden configurar para identificar uno o más analitos adicionales en la muestra biológica, por ejemplo, un tercer analito diferente al primer y segundo analitos. Los analitos adicionales pueden proporcionar marcadores de otras condiciones específicas o no específicas adicionales del cuerpo y/o proporcionar otras indicaciones tales como una indicación de la calidad o el tamaño de la muestra o una parte integral de la muestra.

- 50 La presente descripción reconoce que, aunque la identificación del primer analito en la muestra biológica puede proporcionar una indicación prima facie de embarazo en el cuerpo, el grado en que el primer analito está presente en la muestra puede haber sido afectado por algo diferente a la primera condición específica, tal como una condición diferente y/o calidad o tamaño de la muestra o parte de la misma o de otra modo. El grado en que se ve afectado puede correlacionarse, al menos en parte, con el grado en que el segundo analito está presente en la muestra. Por consiguiente, para reducir la posibilidad de que se pueda hacer una determinación errónea, al menos, acerca del embarazo, el aparato y el procedimiento pueden tener en cuenta la identificación de al menos el segundo analito cuando se identifica la primera condición específica en consideración del primer analito. El dispositivo y el procedimiento de prueba pueden, por lo tanto, proporcionar una cointerpretación de la identificación del primer y segundo analitos para identificar al menos la primera condición específica.

60

En otra realización, el embarazo puede ser identificado como presente en el cuerpo basándose en la determinación de que el primer analito está presente en un nivel superior a un nivel de umbral en la muestra, donde el nivel de umbral varía dependiendo del nivel del segundo analito presente en la muestra.

- 5 Aunque en las realizaciones descritas anteriormente se describe que la presencia, en particular, del embarazo se identifica en base a ciertos criterios, en algunas realizaciones se pueden usar los mismos criterios para determinar la ausencia de embarazo en el cuerpo. Además, el dispositivo y el procedimiento de prueba también se pueden configurar para determinar si la identificación del embarazo no es posible. Por ejemplo, se puede determinar que el nivel en el cual está presente el segundo analito en la muestra hace que cualquier identificación del embarazo
10 basada en el primer analito sea inviable. Dicha determinación puede dar lugar a la necesidad de llevar a cabo la identificación del embarazo utilizando diferentes dispositivos de prueba o un procedimiento diferente, o repetir la identificación utilizando el mismo dispositivo o procedimiento de prueba inmediatamente o en una etapa posterior.

- El dispositivo y el procedimiento de prueba se pueden usar para identificar una variedad de condiciones específicas
15 diferentes usando una variedad de tipos diferentes de muestras biológicas y una variedad de diferentes analitos, primero y segundo. Las muestras biológicas pueden comprender, por ejemplo, sangre, suero, plasma, saliva, esputo, orina, fluido ocular, lágrimas, semen, flujo vaginal, secreciones y gotitas nasales, secreciones de las orejas, sudoración, mucosidad, heces y/o fluido amniótico, espinal, de herida o de absceso. Los analitos bajo prueba pueden incluir cualquier analito normalmente presente en la muestra biológica y/o presente en la muestra biológica
20 de forma anormal, por ejemplo, solo como resultado de que la persona que proporciona la muestra tenga una o más condiciones específicas o no específicas.

La hCG es una hormona producida durante el embarazo y, por lo tanto, la medición de los niveles de hCG en una muestra biológica de sangre u orina es un procedimiento bien conocido para diagnosticar el embarazo en mujeres.

- 25 Mientras que los niveles de hCG aumentan rápidamente después de la concepción, para detectar el embarazo rápidamente después de la concepción, lo cual es altamente deseable, los aparatos de prueba deben ser relativamente sensibles a bajos niveles de hCG.

Sin embargo, los niveles de hCG presentes, en la orina y la sangre en la población general de mujeres, son bajos.

- 30 Este nivel de fondo de hCG varía de acuerdo con el ciclo menstrual de una mujer y es elevado durante el período de ovulación. También se eleva alrededor de la perimenopausia y, en menor medida, en mujeres posmenopáusicas. Esto crea un problema para las pruebas de embarazo en las cuales el nivel de hCG indicativo de embarazo en mujeres varía según el nivel de hCG (el "ruido fisiológico") que resulta de su etapa en el ciclo menstrual y/o su etapa de la vida. Mientras que un aparato que es altamente sensible a la hCG puede indicar embarazo muy pronto
35 después de la concepción, es más susceptible a generar indicaciones falsas positivas del embarazo, debido a su sensibilidad al ruido de fondo que puede ocurrir como resultado de la producción de hCG no relacionada al embarazo, conocida como hCG pituitaria. Esto es evidentemente indeseable.

Sin embargo, la presente descripción reconoce que se presentan niveles más altos de LH en sangre u orina en momentos cuando la hCG se encuentra en niveles de fondo más altos. Por ejemplo, un aumento de LH ocurre aproximadamente 24-48 horas antes de la ovulación y la LH permanece elevada durante la ovulación. Se ha encontrado, por ejemplo, que en muestras de orina proporcionadas por mujeres donde el nivel de hCG es > 1 IU/L, esto es un nivel que puede proporcionar una indicación temprana del embarazo, la mayoría de las mujeres que proporcionaron las muestras estaban de hecho sujetas a un pico de LH. En consecuencia, al menos hasta ahora, la
45 identificación del embarazo basado en niveles de hCG > 1 IU/L tiene un potencial muy alto para proporcionar indicaciones falsas positivas. La relación entre LH y hCG puede deberse a la reactividad cruzada entre el ensayo de hCG y el ensayo de LH, que son proteínas muy similares. Sin embargo, la información técnica asociada con los instrumentos que detectan estas proteínas ha indicado que no puede haber reactividad cruzada. De hecho, datos existentes sugieren que la hCG es producida por la pituitaria anterior, que es también donde se sintetiza LH.

- 50 Independientemente de las razones de la relación o correlación entre los niveles detectados de hCG y LH en sangre u orina, al detectar un nivel relativamente alto de LH en una muestra biológica, se puede determinar que la persona que proporciona la muestra tiene relativamente más probabilidades de proporcionar una indicación falsa positiva de embarazo debido a los niveles de fondo más altos de hCG en la muestra. Igualmente, al detectar un nivel
55 relativamente bajo de LH en una muestra biológica, se puede determinar que la persona que proporciona la muestra tiene relativamente menos probabilidades de proporcionar una indicación falsa positiva de embarazo. En general, esto puede permitir el "filtrado" del ruido fisiológico, facilitando la identificación sensible y específica del embarazo en base a la detección de hCG a niveles más bajos de los que serían posibles de otro modo. El mismo enfoque de filtrado se puede aplicar a otras condiciones específicas y/o usar otros analitos.

60

En una realización de la presente descripción, el dispositivo y procedimiento de prueba pueden configurarse para identificar a una persona como embarazada si el nivel de hCG en la muestra está por encima de un nivel de umbral, donde el nivel de umbral varía dependiendo del nivel de LH en la muestra. Particularmente, el nivel de umbral de hCG puede aumentar o disminuir de acuerdo con el nivel determinado de LH presente en la muestra. El aumento puede ser lineal, escalonado, logarítmico o de otro tipo. El nivel de umbral de hCG puede variar continuamente o discretamente en función del nivel de LH presente. Cuando el nivel de umbral varía discretamente, la variación puede ser, por ejemplo, solamente entre dos niveles de umbral distintos, aunque también se pueden usar más de dos niveles de umbral. Si bien se ha descrito la variación de los niveles de umbral en relación con hCG y LH, se puede tomar el mismo enfoque en relación con otros analitos usados para identificar las mismas u otras condiciones específicas de acuerdo con la presente descripción.

Como ejemplo de variación discreta, se puede usar un nivel de umbral determinado de LH (T_{LH}) y si el nivel de LH presente es $< T_{LH}$, el nivel de umbral para hCG (T_{hCG}) puede fijarse a un nivel relativamente bajo (T_{hCG_baja}) y si el nivel de LH presente es $\geq T_{LH}$, el nivel de umbral para hCG puede fijarse en un nivel relativamente alto (T_{hCG_alta}). En este ejemplo, si el nivel de LH presente es $< T_{LH}$, entonces el embarazo se identificaría solo si el nivel de hCG fuera $> T_{hCG_baja}$. Por otro lado, si el nivel de LH presente fuera $\geq T_{LH}$, el embarazo se diagnosticaría solo si el nivel de hCG fuera $> T_{hCG_alta}$. Este ejemplo se representa en forma tabular en la Tabla 1 a continuación. Considerando el enfoque descrito, se puede proporcionar una prueba de alta exactitud, que permite al mismo tiempo cierta reactividad cruzada de hCG con LH.

La diferencia entre T_{hCG_baja} y T_{hCG_alta} puede ser de al menos 5 IU/L, al menos 10 IU/L o al menos 15 IU/L u otra cantidad. En una realización, por ejemplo, T_{LH} puede ser de aproximadamente 20 IU/L, T_{hCG_baja} puede ser de aproximadamente 1 IU/L and T_{hCG_alta} puede ser de aproximadamente 20 IU/L. Sin embargo, los niveles de T_{LH} y T_{hCG} pueden cambiarse, para lograr un equilibrio deseable entre producir una prueba sensible y reducir la posibilidad de que el ruido fisiológico afecte la precisión de la prueba. Además, los niveles pueden variar dependiendo de los cambios en las prácticas de diagnóstico en la industria médica y/o los requisitos legales y regulatorios.

Tabla 1

Nivel de LH	Nivel de hCG	Embarazo
$< T_{LH}$	$> T_{hCG_baja}$	Sí
$< T_{LH}$	$< T_{hCG_baja}$	No
$\geq T_{LH}$	$> T_{hCG_alta}$	Sí
$\geq T_{LH}$	$< T_{hCG_alta}$	No

No obstante, se pueden tomar enfoques alternativos para diagnosticar el embarazo de acuerdo con la presente descripción. Por ejemplo, en una realización, el dispositivo y procedimiento de prueba se pueden configurar de manera que el embarazo se identifique basándose en la determinación de que la hCG está por encima de un nivel de umbral de hCG en la muestra y que la LH está por debajo de un nivel de umbral de LH en la muestra, sin cualquier variación de nivel de umbral. En una realización alternativa, el aparato puede configurarse para determinar que no es posible identificar el embarazo, independientemente del nivel de hCG presente en la muestra, debido a que el nivel de LH está por encima de un nivel de umbral de LH.

Como se indicó anteriormente, el dispositivo y el procedimiento de prueba se pueden configurar para identificar más de una condición específica, por ejemplo, la primera y segunda condición específica, dichas condiciones específicas pueden ser capaces de estar presentes en el cuerpo al mismo tiempo, o dichas condiciones específicas pueden ser mutuamente excluyentes. Por consiguiente, aunque en el ejemplo anterior, la identificación de LH se usa efectivamente para diagnosticar una condición no específica (período de ovulación o menopausia) con el único propósito de identificar con exactitud una condición específica (embarazo), en otras realizaciones, una segunda condición también puede ser tratada como una condición específica y, por lo tanto, la información sobre la segunda condición se puede proporcionar al usuario. La identificación de una segunda condición específica puede basarse solamente en la identificación del segundo analito, o de nuevo puede basarse en la identificación tanto del primer como del segundo analito.

Continuando con un ejemplo de embarazo, el primer analito puede ser hCG y la primera condición específica puede ser el embarazo, y el segundo analito puede ser LH y la segunda condición específica puede ser el periodo de ovulación en un ciclo menstrual.

Como se ha explicado, un aumento de LH ocurre aproximadamente 24-48 horas antes de la ovulación y la LH permanece elevada durante la ovulación. Por consiguiente, aunque la identificación de LH puede usarse para

determinar si es probable que los niveles de hCG sean elevados en la persona bajo prueba, también se puede usar para identificar si la persona está en el (o cerca del) periodo de ovulación de su ciclo menstrual, que es un periodo alrededor del cual la relaciones sexuales tienen mayor probabilidad de resultar en embarazo.

5 Como consecuencia de esto, en una realización de la presente descripción, el dispositivo y el procedimiento de prueba se pueden configurar, por ejemplo, (i) para identificar a una persona como embarazada si el nivel de hCG en la muestra está por encima de un nivel de umbral, donde el nivel de umbral de hCG varía dependiendo del nivel de LH en la muestra, y (ii) en el caso de que la a persona no esté diagnosticada como embarazada, entonces diagnosticar a la persona en el periodo de ovulación si el nivel de LH en la muestra está por encima de un nivel de
10 umbral. La disposición puede ser similar al ejemplo anterior, excepto cuando el nivel de LH está por encima de T_{LH} y el nivel de hCG está por debajo de T_{hCG_alto} , la persona que proporciona la muestra puede identificarse no solo como no estar embarazada, pero además ser identificada como estar en el periodo de ovulación de su ciclo menstrual. Este ejemplo se representa en forma tabular en la Tabla 2 a continuación.

15

Tabla 2

Nivel de LH	Nivel de hCG	Periodo de ovulación	Embarazo
$< T_{LH}$	$> T_{hCG_bajo}$	No	Sí
$< T_{LH}$	$< T_{hCG_bajo}$	No	No
$\geq T_{LH}$	$> T_{hCG_alto}$	No	Sí
$\geq T_{LH}$	$< T_{hCG_alto}$	Sí	No

Por lo tanto, el dispositivo y procedimiento de prueba de la presente descripción pueden proporcionar medios para diagnosticar tanto el embarazo como el periodo de ovulación. Dado que el dispositivo de prueba puede ser un dispositivo unitario, por ejemplo, un dispositivo portátil, dicho dispositivo, por lo tanto, se puede usar fácilmente en el
20 hogar, cuando una mujer intenta concebir, o al contrario como un dispositivo anticonceptivo cuando intentan no concebir, y también cuando están embarazadas. Por lo tanto, el dispositivo puede proporcionar una combinación que considera un equipo para la predicción de ovulación (OPK) y una prueba de embarazo en el hogar (HPT).

En realizaciones de la presente descripción, el dispositivo y procedimiento de prueba pueden utilizar una o más tiras de prueba de flujo lateral, que pueden emplear, por ejemplo, principios de inmunocromatografía. El dispositivo y procedimiento de prueba pueden configurarse para identificar cada uno de los analitos utilizando las respectivas tiras de prueba. Alternativamente, se puede usar una sola tira de prueba para identificar más de uno o todos los analitos. En el último caso, el aparato puede proporcionar un ahorro de costes ya que puede usarse una tira de prueba para probar múltiples condiciones, por ejemplo, tanto la ovulación como el embarazo, y el dispositivo de
30 prueba puede ser más fácil de usar que los tradicionales equipos de prueba domésticos de embarazo y ovulación.

En algunas realizaciones, la hormona estimulante del foliculo (FSH), las hormonas estradiol y/o progesterona, o sus metabolitos, se pueden monitorear en lugar de la hormona LH, estas hormonas también están presentes en la orina y la sangre de la población general de mujeres en niveles que varían durante el ciclo menstrual.

35

El dispositivo y procedimiento de prueba pueden emplear un lector para identificar al menos el primer y segundo analitos. El lector puede comprender un fotodetector capaz de monitorear la reflexión de la luz o salida de luz de una o más porciones de prueba localizadas, por ejemplo, en una o más tiras de prueba. Por lo menos cuando se deben identificar múltiples analitos en una tira de prueba, la tira de prueba puede emplear estructuras fluorescentes, por
40 ejemplo, puntos cuánticos, como marcadores para los analitos respectivos, estas estructuras se pueden configurar para que emitan fluorescencia a diferentes longitudes de onda, de modo que la presencia de las diferentes estructuras se puede monitorear independientemente, por ejemplo, por un fotodetector de múltiples longitudes de onda, o por fotodetectores separados y sintonizados a diferentes longitudes de onda.

45 El lector puede comprender un procesador para procesar señales del fotodetector o más fotodetectores e identificar en esas señales el analito específico o más analitos específicos. El procesador se puede conectar a una pantalla para proporcionar información sobre el diagnóstico de las condiciones específicas al usuario.

En un aspecto de la presente descripción, se proporciona una tira de prueba de flujo lateral adaptada para identificar
50 tanto un primer analito que proporciona un indicador de embarazo como un segundo analito que proporciona un indicador de el periodo de ovulación en un ciclo menstrual.

En otro aspecto de la presente descripción, se proporciona una tira de prueba de flujo lateral adaptada para identificar tanto gonadotropina coriónica humana (hCG) como hormona luteinizante (LH).

55

En un ejemplo relacionado con la presente descripción, se proporciona una tira de prueba de flujo lateral para identificar en una muestra biológica un primer analito que proporciona un indicador de embarazo y un segundo analito que proporciona un indicador de un periodo de ovulación en un ciclo menstrual, y la tira de prueba comprende:

5 una porción que contiene el marcador, y que comprende una pluralidad de primer y segundo anticuerpos conjugados marcados, los primeros anticuerpos conjugados marcados comprenden cada uno una estructura fluorescente primaria y se configuran para unirse a las moléculas del primer analito en la muestra biológica para formar los complejos de primer analito marcado, y los segundos anticuerpos conjugados marcados comprenden cada uno una
10 estructura fluorescente secundaria y se configuran para unirse a moléculas del segundo analito en la muestra biológica para formar complejos de segundo analito marcado; y

una porción de prueba configurada para inmovilizar tanto complejos de primer analito marcado como los complejos de segundo analito marcado;

15 donde, tras la excitación con luz, las primeras estructuras fluorescentes están configuradas para emitir fluorescencia a una primera longitud de onda y las segundas estructuras fluorescentes están configuradas para emitir fluorescencia a una segunda longitud de onda diferente.

20 En otro ejemplo relacionado con la presente descripción, se proporciona un lector para identificar en una muestra biológica un analito primario que proporciona un indicador de embarazo y un analito secundario que proporciona un indicador del periodo de ovulación en un ciclo menstrual, el lector comprende:

Una carcasa adaptada para recibir parcialmente al menos una tira de prueba de flujo lateral y colocar una porción de
25 prueba de la tira de prueba adyacente a una o más fuentes de luz y uno o más fotodetectores, y

un procesador conectado a uno o más fotodetectores,

30 donde al iluminar la porción de prueba de la tira de prueba por la fuente de luz o más fuentes de luz, el procesador está configurado para recibir señales del fotodetector o más fotodetectores indicativos de (i) una intensidad de luz a una primera longitud de onda emitida desde una pluralidad de primeras estructuras fluorescentes en la porción de prueba; y (ii) una intensidad de luz a una segunda longitud de onda emitida desde una pluralidad de segundas estructuras fluorescentes en la porción de prueba, donde la segunda longitud de onda es diferente de la primera longitud de onda.

35 En los dos ejemplos anteriores, el primer analito puede ser gonadotropina coriónica humana (hCG) y el segundo analito puede ser hormona luteinizante (LH).

El lector puede comprender una pantalla. La pantalla puede estar conectada al procesador.

40 La tira de prueba y el lector pueden adaptarse para identificar, basándose en las señales de uno o más fotodetectores, si una mujer que proporciona la muestra biológica está embarazada o no, o si la mujer está embarazada u ovulando o no está embarazada ni ovulando. Hasta este punto, el lector puede adaptarse para diagnosticar el embarazo y/o la ovulación de acuerdo con las discusiones realizadas con respecto a los aspectos
45 anteriores de la presente descripción, y el lector puede proporcionar los resultados de la identificación al usuario a través de la pantalla.

En otro ejemplo relacionado con la presente descripción, en lugar del embarazo, la condición específica puede ser el sometimiento previo al infarto de miocardio ("ataque cardíaco"), en cuyo caso el primer analito puede ser Troponina
50 T y el segundo analito puede ser un analito que proporciona un marcador de insuficiencia renal tal como la creatinina. Un analito comúnmente utilizado como marcador para detectar si una persona ha sufrido un infarto de miocardio (IM) es la troponina T (TNT). TNT es una proteína que se encuentra casi exclusivamente en el músculo cardíaco y está involucrada en la contracción del músculo. Si una persona ha sido objeto de IM, su músculo cardíaco está privado de oxígeno y algunas de las células del corazón no pueden mantener el equilibrio electroquímico y, por lo tanto, los miocitos pueden lisarse. La lisis de miocitos produce un aumento de TNT en la
55 sangre y proporciona evidencia de que se ha producido un ataque al corazón. Los niveles de TNT aumentan en horas o días y permanecen altos durante aproximadamente 1 a 2 semanas después del IM.

Normalmente, la TNT es eliminada por los riñones. Sin embargo, si una persona tiene insuficiencia renal, es posible
60 tener un nivel de fondo de TNT que no se ha eliminado. La insuficiencia renal puede dar lugar a niveles más altos de

TNT y, por lo tanto, conducir a indicaciones falsas positivas en ensayos de diagnóstico que analizan solo los niveles de TNT. Serias complicaciones pueden surgir de tal error, por ejemplo, al proporcionar innecesariamente trombólisis a un paciente como un medio para tratar el IM y exponiendo al paciente a riesgos posteriores tales como hemorragia intracraneal.

5

Un ejemplo de marcador analítico para la insuficiencia renal es la creatinina. La creatinina en la sangre es filtrada por los riñones y, por lo tanto, si se inhibe la función renal, aumenta el nivel de creatinina en la sangre. Se puede usar una prueba de aclaramiento de creatinina (CrCL) para evaluar la función renal.

10 A continuación, en un ejemplo relacionado con la presente descripción, el dispositivo de prueba puede configurarse para identificar a una persona que ha sufrido IM si el nivel de TNT identificado en la muestra está por encima de un nivel de umbral, donde el nivel de umbral varía dependiendo del nivel de creatinina identificado en la muestra.

No obstante, se pueden tomar enfoques alternativos. Por ejemplo, en una realización, el dispositivo de prueba
15 puede configurarse de manera que se pueda considerar que una persona ha sufrido IM basándose en la determinación de que la TNT está por encima de un nivel de umbral de TNT en la muestra y la creatinina está por debajo de un nivel de umbral de creatinina en la muestra. En una realización alternativa, el dispositivo de prueba puede configurarse para determinar que no es posible identificar que una persona ha sufrido IM, independientemente del nivel de TNT presente en la muestra, debido al nivel de creatinina encontrado en la
20 muestra.

En ejemplos relacionados con la presente descripción, el analito secundario o cualquier analito sucesivo identificado puede ser un analito que normalmente está presente en la muestra biológica bajo prueba. Por lo tanto, el analito puede usarse como un tipo de control para la muestra, y que identifica en particular si hay suficiente cantidad de
25 muestra para permitir la identificación de la primera condición específica en virtud de la identificación de al menos el primer analito. Por ejemplo, la muestra biológica puede ser mucosa nasal, la condición específica puede ser influenza tal como la influenza A, el primer analito puede ser un antígeno de influenza tal como un antígeno de nucleoproteína viral de influenza y el segundo analito puede ser proteína de mucina (MUC5A), la cual está normalmente presente en el moco nasal.

30

A continuación, el dispositivo y el procedimiento de prueba pueden configurarse de manera que:
una persona puede ser identificada con influenza en base a la determinación de que el antígeno de influenza es igual o superior a un nivel de umbral de antígeno (T_{Gripe}) en la muestra, independientemente del nivel de proteína MUC5A en la muestra;

35 una persona puede ser identificada sin tener influenza en base a la determinación de que el antígeno de influenza está por debajo de un nivel de umbral de antígeno (T_{Gripe}) en la muestra y el nivel de proteína MUC5A en la muestra es igual o superior a un nivel de umbral (T_{MUC5A}); y/o

40 el aparato puede indicar que el diagnóstico de influenza en la persona no es posible o desconocido, debido a que el tamaño muestra es inadecuado, basándose en la determinación de que el antígeno de influenza está por debajo de un nivel de antígeno (T_{Gripe}) en la muestra y la proteína MUC5A está por debajo de un nivel de umbral de MUC5A en la muestra (T_{MUC5A}).

Cuando se combina cada uno de estos enfoques, el dispositivo y el procedimiento de prueba pueden configurarse para identificar influenza de acuerdo con la Tabla 3 a continuación.

45

Tabla 3

Nivel de antígeno de influenza	Nivel de MUC5A	Influenza
$\geq T_{Gripe}$	Alguno	Sí
$< T_{Gripe}$	$\geq T_{MUC5A}$	No
$< T_{Gripe}$	$< T_{MUC5A}$	Desconocido

El procedimiento del dispositivo de prueba puede identificar pasiva o activamente condiciones específicas. La identificación pasiva de la primera condición específica, por ejemplo, puede implicar que el dispositivo de prueba
50 muestre al usuario información por separado sobre la identificación del primer y segundo analitos, con lo que el usuario puede identificar el embarazo, de acuerdo con las discusiones anteriores, basándose en su propia interpretación de la información proporcionada por separado sobre el primer y segundo analitos. Por ejemplo, la porción o más porciones de prueba pueden proporcionar o no un símbolo, o proporcionar diferentes símbolos, dependiendo de la identificación de los analitos respectivos. La identificación activa puede implicar que el dispositivo
55 de prueba reciba datos representativos sobre la identificación del primer y segundo analitos, y procese estos datos para identificar la condición específica, y proporcione información que identifique la(s) condición(es) específica(s)

para el usuario. Por ejemplo, el dispositivo de prueba puede proporcionar o no un símbolo, o proporcionar diferentes símbolos, dependiendo de la identificación de la condición específica.

El dispositivo de prueba puede comprender un procesador, por ejemplo, un procesador de computadora, para procesar datos relacionados con la identificación del primer analito, el segundo analito y/o la condición específica. El procesador puede determinar si los niveles medidos del primer y/o segundo analitos son mayores, iguales o menores que un nivel de umbral, y el procesador puede variar ("sintonizar") niveles de umbral dependiendo de los niveles medidos del primer y/o segundo analitos. El procesador puede estar conectado a un dispositivo de visualización, por ejemplo, una pantalla digital, como una pantalla LCD o LED, para proporcionar la información sobre la identificación de al menos las condiciones específicas.

La porción o más porciones de prueba pueden tomar una variedad de formas diferentes y adecuadas para probar los analitos respectivos. Por ejemplo, cuando los analitos hCG y LH están bajo prueba o no, la porción o más porciones de prueba pueden estar comprendidas en uno o más medios de flujo lateral y pueden emplear principios de inmunocromatografía (pruebas de flujo rápido) u otra.

A lo largo de esta descripción, la palabra "comprender", o variaciones de la misma tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implicará la inclusión de un elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, entero o etapa, o grupo de elementos, enteros o etapas.

Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones de la presente descripción se describirán ahora a modo de ejemplo específico con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1 muestra una vista oblicua de un dispositivo de prueba según una primera realización de la presente descripción;

La Fig. 2 muestra una vista superior de una tira de prueba utilizada en el dispositivo de prueba de la figura 1;

La Fig. 3 muestra una vista de sección transversal del dispositivo de prueba de la figura 1 a lo largo de la línea A--A de la figura 1;

La Fig. 4 muestra una representación esquemática del aparato de lectura utilizado en el dispositivo de prueba de la figura 1;

La Fig. 5a muestra una gráfica ejemplificando concentraciones de hCG y LH en orina durante el ciclo menstrual; y la Fig. 5b muestra una gráfica ejemplificando concentraciones de hCG y LH en orina durante un ciclo de vida;

La Fig. 6 muestra un diagrama de flujo que indica las etapas de procesamiento de un dispositivo de prueba de acuerdo con una segunda realización de la presente descripción;

La Fig. 7 muestra una vista oblicua de un dispositivo de prueba de acuerdo con un ejemplo relacionado;

La Fig. 8 muestra una vista superior de las tiras de prueba usadas en el dispositivo de prueba de la figura 7;

La Fig. 9 muestra una representación esquemática del aparato de lectura utilizado en el dispositivo de prueba de la figura 7

La Fig. 10 muestra una representación de un dispositivo de prueba de acuerdo con otro ejemplo relacionado.

Las Figs. 11a y 11b muestran vistas laterales opuestas del dispositivo de la Fig. 10, y la Fig. 11c muestra una vista lateral del dispositivo de la Fig. 10; y

La Fig. 12 muestra representaciones de diferentes disposiciones de línea oscuras que dan lugar a diversos estados de identificación del dispositivo de la Fig. 10;

La Fig. 13a muestra la distribución de muestras de orina por tipo, las muestras se obtuvieron de una pluralidad de mujeres durante múltiples ciclos menstruales, en relación con un ejemplo experimental de la presente descripción;

La Fig. 13b representa la distribución por edad de las mujeres que proporcionan las muestras para el ejemplo experimental.

Las Figs. 14a y 14b proporcionan gráficas que muestran porcentajes de resultados falsos positivos y falsos negativos, respectivamente, pronosticados para muestras del ejemplo experimental, para diferentes niveles umbral de hCG, con y sin la aplicación de filtrado de LH basado en un nivel de umbral de LH de aproximadamente 20 IU/L; y

La Fig. 15 proporciona una gráfica de la tasa de inexactitud basada en los datos de las Figs. 14a y 14b.

Descripción de las realizaciones

En la Fig. 1 se muestra un aparato, en particular un dispositivo de prueba 1, para identificar una condición específica en un cuerpo de acuerdo con una primera realización de la presente descripción. El dispositivo de prueba 1 está

configurado para la prueba de embarazo en una mujer, después de recibir una muestra de orina de la mujer.

El dispositivo de prueba 1 comprende una tira de prueba de flujo lateral alargada 10 y una carcasa 11. La tira de prueba 10 se aloja parcialmente en la carcasa 11 con un extremo de muestreo 100 de la tira de prueba 10 que sobresale de una abertura 111 en un extremo de la superficie 112 de la carcasa 11, permitiendo que la muestra de orina se reciba directamente sobre la misma. El extremo de muestreo 100 de la tira de prueba 10 se puede cubrir con una tapa 12. El dispositivo de prueba 1 también incluye una pantalla LCD 36 visible a través de una abertura 13 de una superficie superior 113 de la carcasa 11 para proporcionar los resultados de la prueba.

10 El dispositivo de prueba 1 es un dispositivo de mano configurado para identificar el embarazo mediante la identificación de cantidades (niveles) de hormona hCG y LH en la muestra de orina. Como se ha explicado anteriormente, la hCG es un indicador (un marcador) del embarazo. Sin embargo, la cantidad de hCG presente en la muestra de orina de una mujer puede elevarse fuera del embarazo, particularmente durante el periodo de ovulación en el ciclo de una mujer y alrededor de la menopausia. En estos momentos, la LH también es elevada, y LH puede, por lo tanto, proporcionar un marcador para ovulación y menopausia. Sin embargo, particularmente en relación con la presente realización, LH también puede proporcionar un marcador para identificar cuándo la hCG puede estar a niveles de fondo más altos en la orina (o sangre) de la persona bajo prueba.

Ejemplos de cambios en hCG y LH a lo largo del ciclo menstrual y durante los primeros días del embarazo se representan gráficamente en la Fig. 5a. Estos cambios, y cambios durante el período de la menopausia en un ciclo de vida completo, también se representan gráficamente en la Fig. 5b. Como se puede observar, el 99th percentil del nivel de hCG en orina de mujeres no embarazadas (es decir, el nivel de fondo normal de hCG) permanece por debajo de 1 IU/L durante todo el ciclo menstrual excepto durante el período de ovulación y menopausia, donde aumenta por encima de 1 IU/L. En consecuencia, las pruebas configuradas para identificar un embarazo basados simplemente en un nivel de umbral de hCG de 1 IU/L, por ejemplo, pueden proporcionar resultados falsos positivos durante el periodo de ovulación del ciclo menstrual y durante la menopausia. Por esta razón, las pruebas de embarazo tradicionales establecen un nivel de umbral de hCG mucho mayor que 1 IU/L, por ejemplo, a aproximadamente 20 IU/L, que se representa en la figura 5a por la línea discontinua descrita como "corte de prueba de hCG actual". Sin embargo, como puede verse en la línea del lado derecho de la gráfica, durante los primeros dos o tres días de embarazo, el nivel de hCG en la orina permanece significativamente por debajo de línea divisoria establecida en la prueba de hCG. En consecuencia, las pruebas de embarazo tradicionales generalmente proporcionarán resultados falsos negativos durante los primeros días del embarazo.

Para permitir una identificación más temprana del embarazo, el dispositivo de prueba de la presente realización está configurado para establecer a un nivel superior el nivel de umbral de hCG para identificar el embarazo, por ejemplo, al nivel límite actual en la prueba de hCG, solo cuando la persona bajo prueba está en, o cerca de, el periodo de ovulación del ciclo menstrual o en la menopausia. El cambio en el nivel de umbral de hCG se representa en las Figs. 5a y 5b por la línea discontinua descrita como "Nuevo límite de la prueba de hCG". Durante el resto del ciclo menstrual y durante la menopausia, el dispositivo de prueba establece el nivel de umbral de hCG a un nivel mucho más bajo, 1 IU/L. Para determinar cuándo la persona bajo prueba se encuentra en, o cerca del, periodo de ovulación de su ciclo menstrual o en la menopausia, el dispositivo de prueba también identifica los niveles de LH en la muestra. Como se puede ver en las líneas de los gráficos que representan cambios en la hormona luteinizante (LH) durante el ciclo menstrual y la menopausia, la LH aumenta en el período inmediatamente anterior a la ovulación y permanece elevada durante la ovulación y es elevada durante la menopausia. En esta realización, el nivel de umbral de LH, al que el dispositivo establece un nivel de umbral más alto de hCG, es 20 IU/L.

Por lo tanto, el dispositivo 1 está configurado para ajustar la manera en que identifica el embarazo basándose en la identificación de diferentes niveles de hCG y LH en la muestra. Las características del dispositivo que permiten lograr esto en la presente realización se explican con más detalle a continuación.

Con referencia a las Figs. 2 y 3, la tira de prueba 10 es una tira de prueba de flujo lateral que incluye diferentes zonas dispuestas secuencialmente a lo largo de la tira, y que comprenden una zona para la recepción de muestra 101 en el extremo de muestreo 100, una zona de retención del marcador 102, una zona de prueba 103 y un sumidero 104. Las zonas 101-104 comprenden nitrocelulosa tratada químicamente, situada en un sustrato impermeable al agua 105. La disposición de las zonas de prueba 101-104 y sustrato 105 es tal que la muestra de orina, cuando se dirige a la zona de recepción de muestra 101, se absorbe en la zona de recepción de muestra 101 y migra por acción capilar secuencialmente a través de la zona de recepción de muestra 101, zona de retención de marcador 102, y la zona de prueba 103 y finalmente se acumula en el sumidero 104.

En esta realización, la zona de retención de marcador 102 comprende tres tipos de anticuerpos conjugados con

marcadores. Dos de los anticuerpos conjugados marcados están diseñados para unirse, respectivamente, con las moléculas de las hormonas hCG y LH para formar complejos. El tercer anticuerpo conjugado marcado está diseñado para su uso como control. La mezcla de la muestra, los diferentes complejos de LH y hCG y el anticuerpo conjugado marcado de control pueden migrar a la zona de prueba 103 y contactar una línea de prueba 103a que contiene 5 compuestos inmovilizados capaces de unirse a los complejos marcados con LH y hCG. Cuando está presente una cantidad suficiente de muestra, la mezcla continuará a través de la zona de prueba para contactar una línea de control 103b capaz de unir al anticuerpo conjugado marcado de control.

En esta realización, los tres anticuerpos conjugados marcados, están marcados con diferentes tipos de puntos 10 cuánticos fluorescentes (QD), configurados para emitir fluorescencia en el pico de emisión de diferentes longitudes de onda específicas después de la excitación con luz UV (por ejemplo, 525, 625 y 800 nm, respectivamente). En consecuencia, al iluminar las líneas 103a, 103b con luz UV, la presencia de los marcadores QD dará como resultado una emisión de luz detectable con diferentes picos de emisión. La intensidad de emisión de luz (el tamaño de los picos) es indicativa del número de complejos/anticuerpos marcados unidos a las bandas, que a su vez es indicativa 15 de la prevalencia de las hormonas hCG y LH en la muestra y la cantidad de muestra que ha llegado a la tira de control. Como tal, uno o más fotodetectores sensibles a la longitud de onda, que forman parte de un lector, se pueden usar para identificar las cantidades de hormonas hCG y LH en la muestra a través del monitoreo de la línea de prueba 103a. El fotodetector o más fotodetectores también pueden usarse para determinar, a través del monitoreo de la banda de control 103b, que una cantidad suficiente de muestra ha migrado a través de la línea de 20 prueba 103a a la línea de control 103b y que la unión de los complejos marcados ha sido exitosa.

Con referencia a las Figs. 3 y 4, el aparato de lectura del dispositivo de prueba 1 se describe ahora con más detalle. El aparato de lectura incluye una placa de circuito impreso que tiene un procesador 31, una fuente de alimentación (batería) 32, un interruptor 33, un LED UV 34, un fotodetector 35 de múltiples longitudes de onda y la pantalla 36. El 25 LED 34 está configurado para emitir luz en el espectro de UV (aproximadamente de 300 a 400 nm), que incide sobre las líneas 103a, 103b para provocar la excitación de los marcadores de puntos cuánticos situados allí. El fotodetector de múltiples longitudes de onda 35 en combinación con el procesador 31 está configurado para detectar diferentes intensidades de luz emitidas desde los puntos cuánticos en cada una de las tres distintas longitudes de onda.

30 En uso, la tapa 12 se retira del extremo de muestreo 100 de la tira de prueba y se dirige una muestra de orina sobre la zona de recepción de muestra 101. La tapa 12 puede ser reemplazada y, después de aproximadamente 1 o 2 minutos, dando tiempo suficiente para que tenga lugar el proceso de flujo lateral, el interruptor 33 puede ser presionado, lo que causa flujo de electricidad desde la fuente de alimentación 32 al LED 34, dando como resultado 35 emisión de luz UV desde el LED 34 que incide sobre las líneas 103a, 103b de la tira de prueba 10. La luz ultravioleta da como resultado la excitación de cualquiera, o los tres que forman el total, de los puntos cuánticos que pueden estar inmovilizados como parte de los respectivos complejos marcados en las líneas 103a, 103b, y que causan emisión de luz en los respectivos picos de longitud de onda. En combinación con el fotodetector 35 de múltiples longitudes de onda, el procesador 31 está configurado para determinar el tamaño de los picos de emisión e 40 identificarse a partir de esto (a) si la mezcla de la muestra ha llegado a la línea de control 103b y el marcado ha sido efectivo, en caso afirmativo, que identifique (b) una cantidad de hCG presente en la muestra, y (c) una cantidad de LH presente en la muestra.

Mientras que un interruptor manual 33 es descrito anteriormente, en realizaciones alternativas, la conmutación 45 puede ser automática. Por ejemplo, la conmutación puede configurarse para que ocurra al reemplazar la tapa 12 en la carcasa 11 o debido a la activación de fluido, a medida que la muestra migra a través de un interruptor activado por el fluido que puede proporcionarse en el dispositivo.

Si se identifica que hay una cantidad insuficiente de muestra, el procesador 31 está configurado para hacer que la 50 pantalla 36 muestre el mensaje PRUEBA NO VÁLIDA.

Si se identifica que hay una cantidad suficiente de muestra, el procesador 31 está configurado para identificar los niveles de hCG y LH en la muestra. Específicamente, el procesador en esta realización está configurado para determinar si el nivel de LH es igual o mayor que un nivel de umbral de LH (T_{LH}) de 20 IU/L. Si el nivel de LH 55 presente es menor que el nivel de umbral, el procesador establece un nivel de umbral de hCG (T_{hCG_bajo}) de 1 IU/L para identificar el embarazo, es decir, identifica el embarazo solo si el nivel de hCG es mayor de 1 IU/L. Por otro lado, si el nivel de LH es mayor o igual al nivel de umbral de LH (T_{LH}) de 20 IU/L, el procesador establece un nivel de umbral de hCG más alto (T_{hCG_alto}) de 20 IU/L para identificar el embarazo, es decir identifica el embarazo solo si el nivel de hCG es superior a 20 IU/L. El enfoque se representa en la gráfica de las Figs. 5a y 5b explicados 60 anteriormente, y también se representa en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Nivel de LH	Nivel de hCG	Embarazo	Pantalla
< 20	> 1	Sí	Embarazada
< 20	< 1	No	No embarazada
≥ 20	> 20	Sí	Embarazada
≥ 20	< 20	No embarazada	No embarazada

El LED puede calibrarse cuidadosamente para garantizar que la emisión de luz del LED sea consistente de un dispositivo a otro, lo que asegura un grado de excitación consistente de los puntos cuánticos. Adicionalmente o alternativamente, un mecanismo de calibración puede integrarse en el dispositivo. Una cantidad conocida de puntos cuánticos, configurados para emitir fluorescencia a otra longitud de onda adicional, puede inmovilizarse en la tira, por ejemplo, en la línea de prueba. Dependiendo de la intensidad de la fluorescencia detectada a partir de la cantidad conocida de puntos cuánticos, el procesador puede ajustar su interpretación de la emisión de luz a partir de puntos cuánticos que marcan los analitos de LH y hCG. Adicional o alternativamente, se pueden usar múltiples LED para excitar los puntos cuánticos con el fin de suprimir el efecto global de cualquier LED rebelde.

Si el procesador 31 determina que el nivel de hCG está en o por encima del nivel de umbral de hCG relevante, el procesador 31 hace que la pantalla 36 muestre el mensaje EMBARAZADA. Si el procesador 31 determina que el nivel de hCG está por debajo del nivel de umbral de hCG relevante, el procesador 31 hace que la pantalla 36 presente el mensaje NO EMBARAZADA.

En una segunda realización de un dispositivo de acuerdo con la presente descripción, se proporciona sustancialmente el mismo dispositivo que el descrito anteriormente con respecto a la primera realización, pero el dispositivo está configurado para identificar tanto el embarazo como el periodo de ovulación en el ciclo de una mujer. La diferencia entre los dispositivos de estas dos realizaciones reside en la manera en que el procesador 31 está configurado para procesar información sobre los niveles de LH y hCG en la muestra y visualizar información a través de la pantalla 36.

Como se ha explicado, un aumento de LH ocurre antes de la ovulación y la LH permanece elevada durante la ovulación, y los niveles de hCG son elevados durante este período. Por consiguiente, en la primera realización, la identificación de LH se usa para determinar si es probable que los niveles de hCG sean elevados en la persona bajo prueba. Sin embargo, en la segunda realización, la identificación de LH se usa también para identificar si la persona está en (o cerca del) periodo de ovulación de su ciclo menstrual, una etapa alrededor de la cual las relaciones sexuales tiene mayor probabilidad de resultar en embarazo.

En esta realización, si el nivel de LH es mayor o igual que el nivel de umbral de LH (T_{LH}), de nuevo el procesador establece un nivel de umbral más alto de hCG (T_{hCG_alto}) para identificar el embarazo. Sin embargo, si el nivel de hCG es menor que T_{hCG_alto} , el procesador identifica el periodo de ovulación del ciclo de la mujer, y esta información se transmite al usuario a través de la pantalla 36. Se usan los mismos valores de nivel de umbral para LH y hCG que los usados en la realización anterior, aunque pueden usarse valores alternativos. El enfoque se representa en la Tabla 5 a continuación. Un diagrama de flujo que representa varias etapas de procesamiento tomadas por el procesador en esta segunda realización también se muestra en la figura 6.

Tabla 5

Nivel de LH	Nivel de hCG	Periodo de ovulación	Embarazo	Pantalla
< 20	> 1	No	Sí	EMBARAZADA
< 20	< 1	No	No	NO EMBARAZADA
				NO OVULANDO
≥ 20	> 20	No	Sí	EMBARAZADA
≥ 20	< 20	Sí	No	OVULANDO

Por lo tanto, el dispositivo en esta realización está configurado para identificar el embarazo y la ovulación. Como el dispositivo es un dispositivo manual, el dispositivo se puede usar en el hogar, mientras una mujer intenta concebir (o al contrario, como un dispositivo anticonceptivo) y también cuando está embarazada. El dispositivo proporciona una combinación que comprende un equipo predictor de la ovulación (OPK) y una prueba de embarazo doméstica (HPT).

El dispositivo está configurado para permitir la extracción de una tira de prueba usada que se encuentre en la

carcasa 10, a través de la abertura 111, y permite colocar una nueva tira de prueba en la carcasa 10, a través de la misma abertura 111. Cada vez que se reemplaza la tira, se puede usar una tira de prueba idénticamente configurada, sin importar si una mujer está buscando hacer una prueba de ovulación o embarazo o ambas pruebas. En realizaciones alternativas, el dispositivo puede ser completamente un dispositivo de un solo uso.

5

En la Fig. 7 se representa un dispositivo de prueba 5, para identificar una condición específica en un cuerpo de acuerdo con un ejemplo relacionado. El dispositivo de prueba 5 está configurado para evaluar el sometimiento previo al infarto de miocardio (IM o "ataque cardíaco").

- 10 El dispositivo de prueba 5 incluye dos tiras alargadas de prueba de flujo lateral 51, 52 y una carcasa 53. Cada una de las tiras de prueba 51, 52 están sustancialmente alojadas en la carcasa 53 con un extremo de muestreo 50 de cada una de las tiras de prueba 51, 52 expuestas a través de una abertura 531 en una superficie superior 532 de la carcasa 53 que permite recibir directamente en ellas una muestra de sangre, por ejemplo, producida por un pinchazo en el dedo o aplicada con una pipeta o de otro modo. Se puede agregar solución tampón para aumentar la
- 15 fluidez de la muestra de sangre y ayudar al flujo lateral a través de las tiras de prueba 51, 52. El dispositivo de prueba 5 también incluye una pantalla LCD 76 visible a través de una abertura 54 en la superficie superior 532 de la carcasa 53 para proporcionar los resultados de la prueba.

- El dispositivo de prueba 5 es un dispositivo portátil de un solo uso configurado para identificar el sometimiento previo
- 20 al infarto de miocardio (IM) en un paciente por medio de la identificación de las cantidades de troponina T (TNT) y creatinina en una muestra de sangre del paciente. Los niveles de troponina T en una muestra de orina proporcionan una indicación de si un paciente ha sufrido o no un infarto de miocardio. Sin embargo, la cantidad de troponina T en la muestra puede verse afectada por la capacidad del paciente para eliminar la TNT de su sistema, lo que significa que el nivel de fondo de TNT puede ser mayor en quienes tienen disfunción renal. La cantidad de creatinina en una
- 25 muestra de orina es indicativa de la función renal. Como consecuencia, el dispositivo 5 está configurado para ajustar la manera en que identifica el sometimiento previo al IM basándose en la identificación de diferentes niveles de TNT y creatinina en la muestra. La forma en que esto se logra se explica con más detalle a continuación.

- Cada una de las tiras de prueba 51, 52 es una tira de prueba de flujo lateral que comprende zonas dispuestas
- 30 secuencialmente a lo largo de su longitud, incluyendo una zona de recepción de muestra 511, 521 en el extremo de muestreo 50, una zona de retención del marcador 512, 522, una zona de prueba 513, 523, y un sumidero 514, 524. Cada una de las tiras de prueba 51, 52 se configura, por lo tanto, de manera similar, y cada una funciona bajo principios similares, a la tira de prueba 10 descrita anteriormente con respecto a las Figs. 1 a 5b. Sin embargo, en esta realización, solamente un análisis objetivo es identificado por cada tira de prueba, respectivamente, y por lo
- 35 tanto se usan dos tiras (una tira de TNT 51 y una tira de creatinina 52). Además, las tiras de prueba 51, 52 emplean moléculas de colorante como marcadores, en lugar de puntos cuánticos, y no comprenden tiras de control (aunque tiras de control se pueden usar en disposiciones alternativas).

- Con más detalle, en la zona de retención del marcador 512 de la tira de prueba de TNT 51, se proporcionan
- 40 anticuerpos conjugados marcados que se unen a antígenos de TNT en la muestra para formar complejos. La mezcla, de muestra y complejos de TNT marcados, migra hacia la zona de prueba 513 y contacta una línea de prueba 513a que contiene compuestos inmovilizados capaces de unirse a los complejos de TNT marcados.

- De forma similar, en la zona de retención del marcador 522 de la tira de prueba de creatinina 52, se proporcionan
- 45 anticuerpos conjugados marcados que se unen con antígenos de creatinina en la muestra para formar complejos. La mezcla de muestra y complejos de creatinina marcados puede migrar a la zona de prueba 523 y contactar una línea de prueba 523a que contiene compuestos inmovilizados capaces de unirse a los complejos de creatinina marcados.

- Con referencia a la Fig. 9, el aparato de lectura del dispositivo de prueba 5 se describe ahora con más detalle. El
- 50 aparato de lectura comprende una placa de circuito impreso que tiene un procesador 71, una fuente de alimentación (batería) 72, un interruptor 73, un primer y segundo LED 74a, 74b, y un primer y segundo fotodetectores 75a, 75b y la pantalla 76. El primer LED 74a está configurado para emitir luz que incide sobre la línea de prueba 513a de la tira de prueba TNT 51 y el primer fotodetector 75a está configurado para monitorear la cantidad de luz reflejada desde la línea de prueba 513a. De manera similar, el segundo LED 74b está configurado para emitir luz que incide sobre la
- 55 tira de prueba 513b de la tira de prueba de creatinina 52 y el segundo fotodetector 75b está configurado para monitorear la cantidad de luz reflejada desde la línea de prueba 523a. La cantidad de luz reflejada de las líneas depende del número de moléculas de colorante unidas a las líneas y, por lo tanto, es indicativa de la cantidad de complejos, de TNT y creatinina, marcados y unidos a las líneas de prueba 513a, 523a de las tiras de prueba de TNT y creatinina 51, 52, respectivamente. Se proporciona una pared de partición entre cada combinación
- 60 LED/fotodetector para evitar la interferencia de la luz.

En combinación con ambos fotodetectores 75a, 75b, el procesador 71 está configurado para identificar si la cantidad de TNT en la muestra es mayor que un umbral inicial de TNT de aproximadamente 40 ng/l. Sin embargo, el procesador 71 está configurado para aumentar este umbral de TNT a aproximadamente 100 ng/l, si este determina que están presentes niveles elevados de creatinina en la muestra, particularmente si los niveles de creatinina son mayores que, por ejemplo, 150-200 mmol/l.

Si el procesador 71 determina que el nivel de TNT está por encima del umbral de TNT, el procesador 71 hace que la pantalla 76 muestre el mensaje IM POSITIVO. Si el procesador 71 determina que el nivel de TNT está por debajo del umbral de TNT, el procesador 71 hace que la pantalla 76 muestre el mensaje IM NEGATIVO.

Con referencia a las Figs. 10 a 12, se describe ahora un dispositivo 8 de acuerdo con otro ejemplo relacionado. Se puede considerar que el dispositivo 8 adopta, generalmente, una forma de mariposa, debido a la inclusión en el dispositivo de dos alas 81, 82, a cada lado de una carcasa 83, que son suficientemente flexibles para flexionarse alrededor de la nariz de una persona 83, permitiendo a la persona depositar una muestra de mucosa nasal en una región entre las dos alas 81, 82, usando una técnica de sonado de nariz. Una vez depositada, se puede liberar una solución tampón de un depósito en la carcasa 83 usando un mecanismo deslizante 84, lo que aumenta la fluidez de la muestra y hace que la muestra fluya bajo acción capilar a través del dispositivo 8 a dos tiras de prueba de flujo lateral 851, 852 ubicado en la carcasa 83. Las porciones de prueba respectivas de las tiras de prueba de flujo lateral 851, 852 son visibles a través de las ventanas 831, 832 en la carcasa 83. Una línea de prueba 851a, 852a y una línea de control 851b, 852b están situadas en cada una de las porciones de prueba, como también se ilustra en la Fig. 12.

En general, la configuración y función del dispositivo 8 es sustancialmente idéntica al dispositivo descrito en la página 22, línea 28 a la página 28, línea 3, y representado en las Figs. 77 a 14, del solicitante de la publicación PCT No. WO2011/091473A1, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia. Sin embargo, el dispositivo descrito actualmente proporciona dos tiras de prueba 851, 852 que están configuradas para identificar en combinación una primera y única condición específica, influenza A. La primera tira de prueba 851 está configurada para identificar un antígeno de nucleoproteína viral de influenza, que proporciona un marcador de influenza A, y la segunda tira de prueba 852 está configurada para identificar una proteína de mucina (MUC5A), que proporciona un marcador de tamaño de la muestra de mucosa nasal recibida por el dispositivo.

MUC5A normalmente está presente en la mucosa nasal. Como la solución tampón se usa para ayudar en el flujo lateral de la muestra a través de las tiras de prueba 851, 852, la muestra, incluyendo MUC5A, puede diluirse. Si hay demasiada dilución, existe el riesgo de que insuficiente muestra biológica alcance las líneas de prueba 851a, 852a. Por consiguiente, el tamaño de la muestra que alcanza la tira de prueba 852a de una de las tiras de prueba 852, que tiene propiedades de flujo lateral virtualmente idénticas a la otra de las tiras de prueba 851, puede evaluarse mediante la identificación de complejos de MUC5A marcados con colorante unidos a la línea de prueba 852a.

El dispositivo 8 está configurado para permitir la identificación pasiva de influenza A a través del análisis visual por parte del usuario de las líneas de prueba y control 851a, 852a, 851b, 852b de cada tira 851, 852. Particularmente, la identificación se logra verificando visualmente cuáles de las líneas 851a, 852a, 851b, 852b se oscurecen poco después de la aplicación de la mucosa nasal y la liberación de la solución tampón. Cuando las líneas de prueba 851a, 852a en particular se oscurecen, esto es una indicación de que la cantidad de moléculas marcadas con colorante de influenza A y MUC5A, inmovilizadas en estas líneas de prueba, respectivamente, excede los respectivos niveles de umbral predeterminados.

El dispositivo 8 permite identificar a una persona que tiene influenza A en base a la identificación de que la cantidad del antígeno de influenza A es igual o mayor que el nivel de umbral del antígeno (la línea de prueba 851a está oscurecida), independientemente del nivel de MUC5A en la muestra (la línea de prueba 852a puede o no estar oscurecida). El dispositivo también permite identificar a una persona que no tiene influenza A en base a la determinación de que el antígeno de influenza A está por debajo de un nivel de umbral del antígeno (la línea de prueba 851a no está oscurecida), cuando el nivel de MUC5A en la muestra es igual o superior a un nivel umbral (la línea de prueba 852a está oscurecida). Además, el dispositivo informa a la persona que la identificación de la influenza A en la persona no es posible debido a que la muestra es inadecuada, basándose en la determinación de que el antígeno de influenza A está por debajo de un nivel de umbral de antígeno (la línea de prueba 851a no está oscurecida), pero el nivel de MUC5A en la muestra está por debajo de un nivel umbral (la línea de prueba 851b no está oscurecida). Las diferentes disposiciones de bandas oscuras que dan lugar a los diversos estados de identificación descritos anteriormente se muestran al usuario en forma ilustrada, como se muestra en la Fig. 12, ya sea en el dispositivo mismo y/o en un folleto de instrucciones adjunto.

Aunque el dispositivo 8 del relacionado ejemplo descrito anteriormente proporciona identificación pasiva de una condición específica, en realizaciones alternativas, se puede incluir un lector en el dispositivo 8 que analiza las líneas de prueba 851a, 852a, 851b, 852b usando uno o más fotodetectores e identifica activamente los diferentes estados de identificación y presenta información sobre la identificación al usuario, por ejemplo, a través de una pantalla digital.

Ejemplo Experimental

10 Se tomaron muestras de orina diariamente de 240 mujeres. El rango de edad de las mujeres fue de 18 a 40 años y la edad promedio de las mujeres fue de 29.5 años. Las muestras se obtuvieron de un total acumulado de 943 ciclos menstruales diferentes. Los niveles de hCG y LH en un total de 11,557 de las muestras se midieron usando las plataformas Siemens Immulite 1000 y 2000. Finalmente, cada muestra se categorizó por tipo de muestra, basándose en, si la mujer proporcionando la muestra, se determinó posteriormente que había estado embarazada o
15 no embarazada en el momento en que ella había proporcionado la muestra. El embarazo se dividió en diferentes categorías que comprenden el embarazo bioquímico o el embarazo que culminó con la pérdida temprana del embarazo, el aborto espontáneo o un embarazo viable. En la figura 13a se proporciona una gráfica que representa la distribución de las muestras por tipo y en la figura 13b se proporciona un gráfico que representa la distribución por edades de las mujeres.

20 Se realizaron múltiples predicciones de embarazo o no embarazo en cada muestra comparando (a) los niveles medidos de hCG y LH de la muestra con diferentes combinaciones de niveles de umbral de hCG y LH, y comparando (b) el nivel de hCG medido de la muestra con diferentes niveles de umbral de hCG solamente. El enfoque (a) puede considerarse que aplica 'filtrado' de LH, mientras que el enfoque (b) puede considerarse que no
25 aplica dicho filtrado. En (a), para cada combinación diferente de niveles umbral de hCG y LH, se predijo un resultado positivo (es decir, embarazo) solo cuando el nivel medido de hCG estaba por encima del nivel de umbral de hCG y el nivel medido de LH estaba por debajo del nivel de umbral de LH. En (b), para cada nivel de umbral de hCG, se predijo un resultado positivo solo cuando el nivel medido de hCG estaba por encima del nivel de umbral de hCG, sin tener en cuenta el nivel medido de LH. Se predijo un resultado negativo (es decir, no embarazo) en todos los demás
30 casos. Cada resultado pronosticado se comparó luego con el tipo de muestra, para determinar si el resultado previsto era un resultado falso positivo o un resultado falso negativo.

Las Figs. 14a y 14b proporcionan gráficos que muestran el porcentaje de resultados falsos positivos y falsos negativos, respectivamente, que se pronosticaron para diferentes niveles de umbral de hCG, (a) cuando se aplicó
35 filtrado de LH, en particular un nivel de umbral de LH de aproximadamente 20 IU/L en este instancia y (b) cuando no se aplicó el filtrado de LH. Una tasa de imprecisión (es decir, el porcentaje en el que se pronosticó cualquier resultado falso) también se representa gráficamente en la Fig.15. Como se puede ver, se logra una mejora de aproximadamente 10 veces en la exactitud de las pruebas por medio de la aplicación de filtrado basado en un nivel de umbral de LH de aproximadamente 20 IU/L. Los beneficios también se observaron en una variedad de otros
40 umbrales de LH (por ejemplo, a niveles de LH entre 10 y 30 IU/L, 15 y 25 IU/L y 18 y 22 IU/L, etc.).

El ejemplo experimental indica que no solo se puede lograr una mayor exactitud de la prueba mediante la aplicación de filtrado basado en los niveles, medidos y de umbral, de LH, sino que la identificación del embarazo con un nivel de exactitud igual o superior a los estándares actuales se puede lograr con niveles mucho más bajos de hCG . Esto
45 a su vez significa que se puede hacer una identificación más temprana del embarazo. Por ejemplo, mientras que la exactitud de las pruebas actuales (que miden solamente hCG y determinan el embarazo basándose solamente en mediciones de hCG > 20 IU/L) puede alcanzar una exactitud positiva aceptable de prueba en un promedio aproximado de 3 días desde la implantación, si un filtrado óptimo de LH es aplicado a los mismos datos de muestra adquiridos en este ejemplo, se ha determinado que se puede lograr un grado correspondiente de exactitud positiva
50 de prueba tan pronto como 0,5 días aproximadamente desde la implantación. Esto proporciona una mejora de 2,5 días aproximadamente en la capacidad de prueba temprana después de la implantación.

Los expertos en materia apreciarían que pueden realizarse numerosas variaciones y/o modificaciones a las realizaciones descritas anteriormente, sin apartarse del amplio alcance general de la presente descripción. Por
55 ejemplo, aunque se proporcionan varios niveles de umbral para las pruebas de hCG y LH, etc., se pueden usar niveles de umbral alternativos. Por ejemplo, los niveles pueden cambiarse para lograr un equilibrio más deseable entre producir una prueba sensible y eliminar la posibilidad de que el ruido fisiológico afecte la exactitud de la prueba. Además, los niveles pueden variar según los cambios en las prácticas de diagnóstico en la industria médica o los requisitos legales. Aunque se describen realizaciones de dispositivos de prueba para recibir muestras de orina
60 y sangre, los dispositivos de prueba pueden adaptarse para recibir otros tipos de muestras. Además, aunque se

describen realizaciones de dispositivos de prueba que emplean tiras de prueba de flujo lateral, se pueden usar otros ensayos, tales como dispositivos microfluidicos que comprenden, por ejemplo, dispositivos de tipo laboratorio en un chip (LOC) y otros tipos de inmunoensayos y ensayos de ácidos nucleicos. Las presentes realizaciones, por lo tanto, deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativas y no restrictivas.

5

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de prueba (1) para identificar al menos el embarazo en un cuerpo humano o animal, el dispositivo de prueba comprende:
- 5 una o más porciones de prueba (10) para identificar:
- un nivel de un primer analito en una muestra biológica del cuerpo, siendo el primer analito gonadotropina coriónica humana (hCG); y
- 10 un nivel de un segundo analito en la muestra biológica, siendo el segundo analito la hormona luteinizante (LH); donde el dispositivo de prueba (1) está configurado para identificar embarazo en el cuerpo si el nivel identificado de hCG está por encima de un nivel de umbral de hCG, donde el dispositivo de prueba (1) varía el nivel de umbral de hCG dependiendo del nivel de LH identificado en la muestra .
- 15 2. El dispositivo de prueba (1) de la reivindicación 1, donde el dispositivo de prueba está configurado para variar continuamente el nivel de umbral de hCG dependiendo del nivel de LH identificado en la muestra.
3. El dispositivo de prueba (1) de la reivindicación 1, donde el dispositivo de prueba está configurado para variar discretamente el nivel de umbral de hCG dependiendo del nivel de LH identificado en la muestra.
- 20 4. El dispositivo de prueba (1) de la reivindicación 3, donde el dispositivo de prueba establece el nivel de umbral de hCG para identificar el embarazo en un primer nivel de umbral de hCG si el nivel de LH identificado en la muestra está por debajo del nivel de umbral de LH, y el dispositivo de prueba (1) establece el nivel umbral de hCG para identificar el embarazo en un segundo nivel de umbral de hCG si el nivel de LH identificado en la muestra está
- 25 por encima de un nivel de umbral de LH, donde el primer nivel de umbral de hCG es menor que el segundo nivel de umbral de hCG.
5. El dispositivo de prueba (1) de la reivindicación 4, donde la diferencia entre el primer y segundo niveles de umbral de hCG es al menos 5 IU/L o al menos 15 IU/L.
- 30 6. El dispositivo de prueba (1) de la reivindicación 3, donde el nivel de umbral de hCG para identificar el embarazo se establece en uno de tres o más niveles diferentes de umbral de hCG dependiendo del nivel de LH identificado en la muestra.
- 35 7. El dispositivo de prueba (1) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el dispositivo de prueba (1) es para identificar el embarazo en el cuerpo e identificar el periodo de ovulación en un ciclo menstrual en el cuerpo,
- donde, si el embarazo no se identifica en el cuerpo, el dispositivo de prueba (1) está configurado para identificar el
- 40 periodo de ovulación en un ciclo menstrual en el cuerpo si el nivel identificado de LH en la muestra está por encima de un nivel de umbral de LH.
8. El dispositivo de prueba (1) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprenden una pantalla (36), donde el dispositivo de prueba está configurado para proporcionar información sobre la identificación
- 45 de embarazo a un usuario a través de la pantalla (36).
9. El dispositivo de prueba (1) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el dispositivo de prueba (1) es un dispositivo de prueba de mano.
- 50 10. El dispositivo de prueba de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una o más tiras de prueba de flujo lateral (10), donde la porciones de prueba o más porciones de prueba están comprendidas en la tira, o más tiras, de prueba de flujo lateral (10).
11. Un procedimiento para identificar al menos el embarazo en un cuerpo humano o animal, el
- 55 procedimiento comprende:
- identificar un primer analito en una muestra biológica del cuerpo, siendo hCG el primer analito;
- identificar un segundo analito en la muestra biológica, siendo LH el segundo analito; e
- identificar el embarazo en el cuerpo si el nivel identificado de hCG en la muestra está por encima de un nivel de
- 60 umbral de hCG, y el nivel de umbral de hCG varía dependiendo del nivel de LH identificado en la muestra.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, donde el nivel umbral de hCG varía discretamente dependiendo del nivel del segundo analito identificado en la muestra, y el procedimiento comprende:

- 5 identificar el embarazo en el cuerpo si el nivel identificado de hCG en la muestra está por encima de un primer nivel umbral de hCG y el nivel identificado de LH en la muestra está por debajo de un nivel umbral de LH; y
- identificar el embarazo en el cuerpo si el nivel de hCG identificado en la muestra está por encima de un segundo nivel de umbral de hCG y el nivel identificado del segundo analito en la muestra está por encima del nivel de umbral de LH,
- 10 donde el primer nivel de umbral de hCG es menor que el segundo nivel de umbral de hCG.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, donde la diferencia entre el primer y segundo niveles de umbral de hCG es al menos 5 IU/L o al menos 15 IU/L.

- 15 14. El procedimiento de la reivindicación 11, donde el nivel umbral de hCG varía discretamente dependiendo del nivel de LH identificado en la muestra, y el nivel de umbral de hCG para identificar el embarazo se establece en uno de tres o más niveles de hCG diferentes dependiendo del nivel de LH identificado en la muestra.

- 15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, donde el procedimiento es para
- 20 identificar el embarazo en el cuerpo e identificar el periodo de ovulación en el ciclo menstrual en el cuerpo, además el procedimiento comprende:

si el embarazo no se identifica en el cuerpo, identificar el periodo de ovulación en un ciclo menstrual en el cuerpo si el nivel de LH identificado está por encima de un nivel de umbral de LH.

25

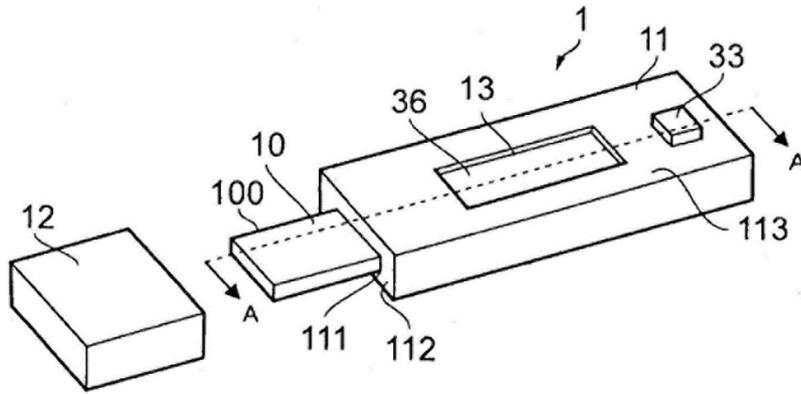


FIG. 1

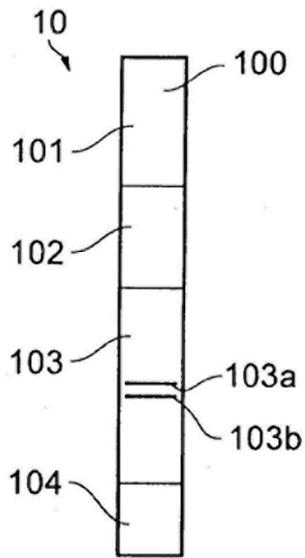


FIG. 2

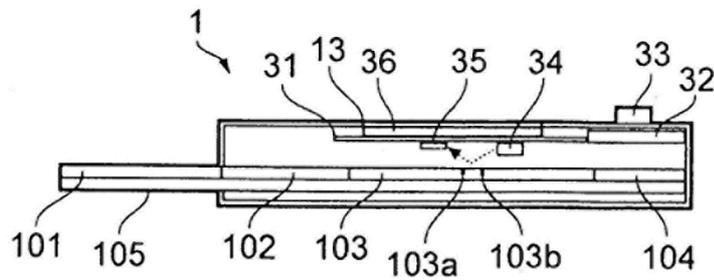


FIG. 3

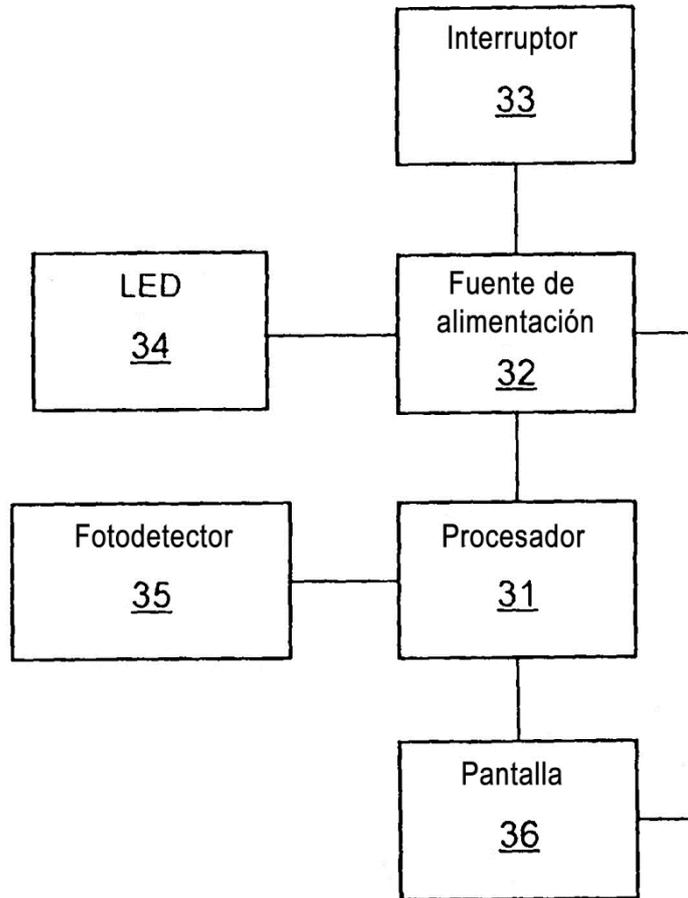


FIG. 4

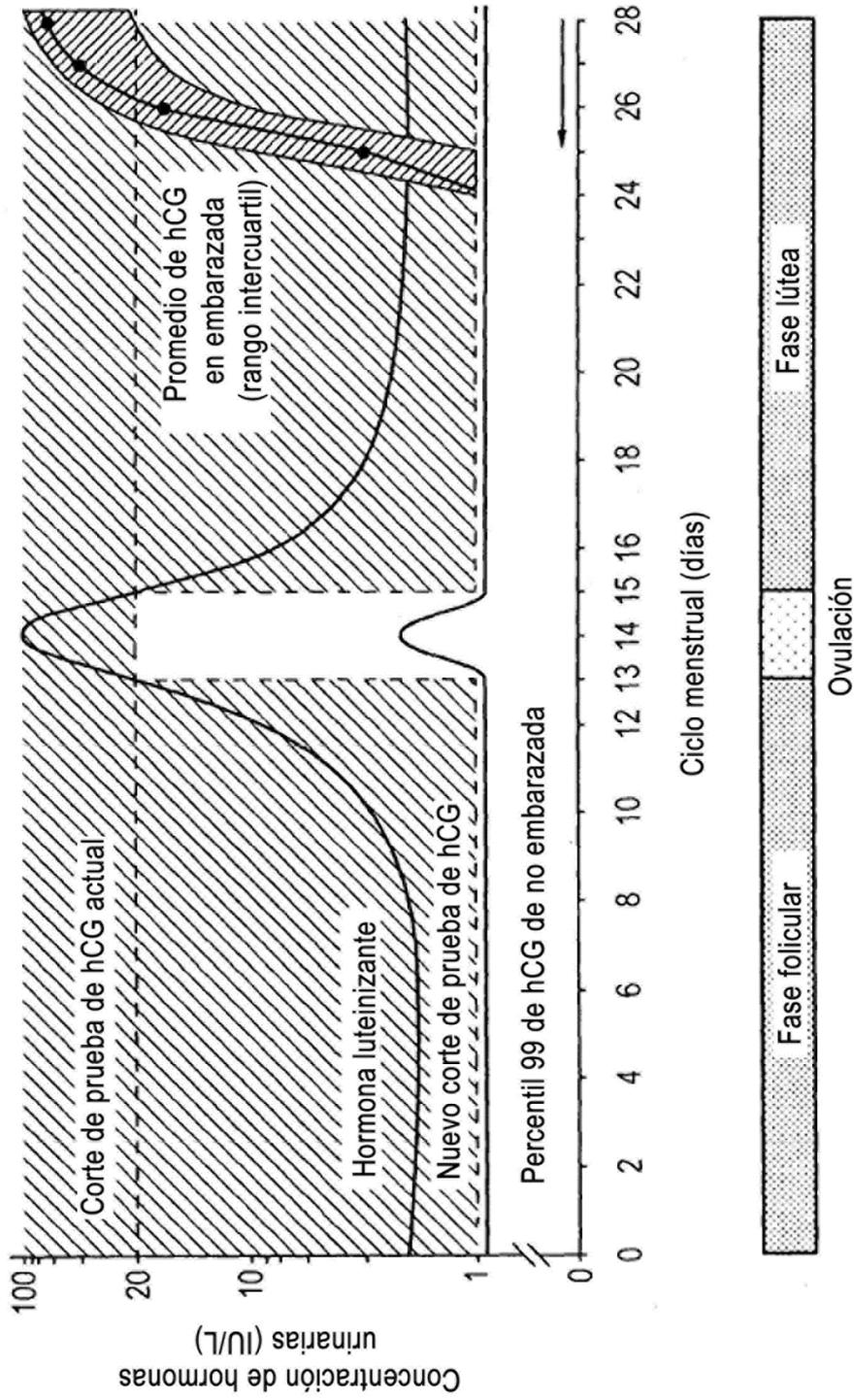


FIG. 5A

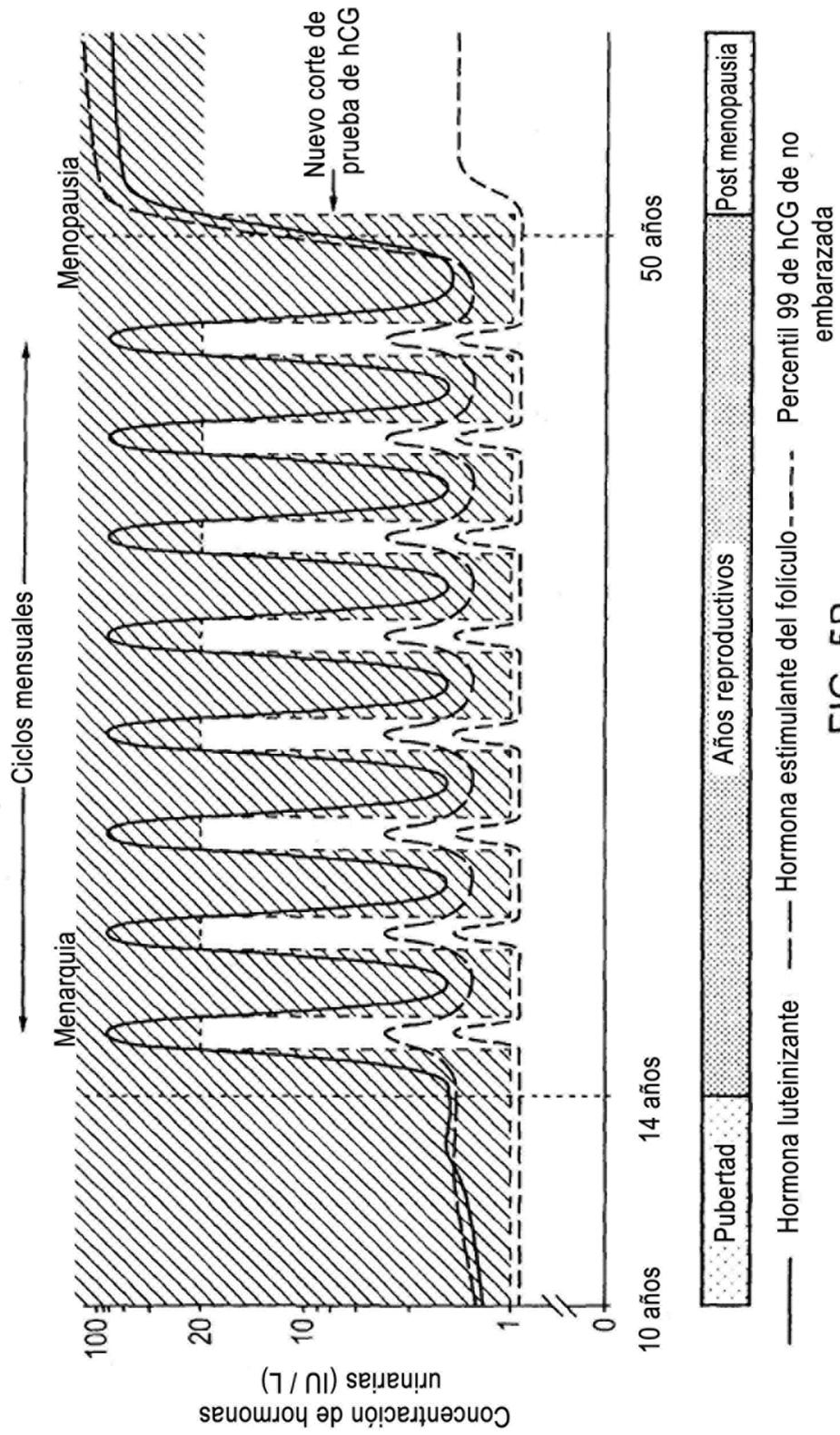


FIG. 5B

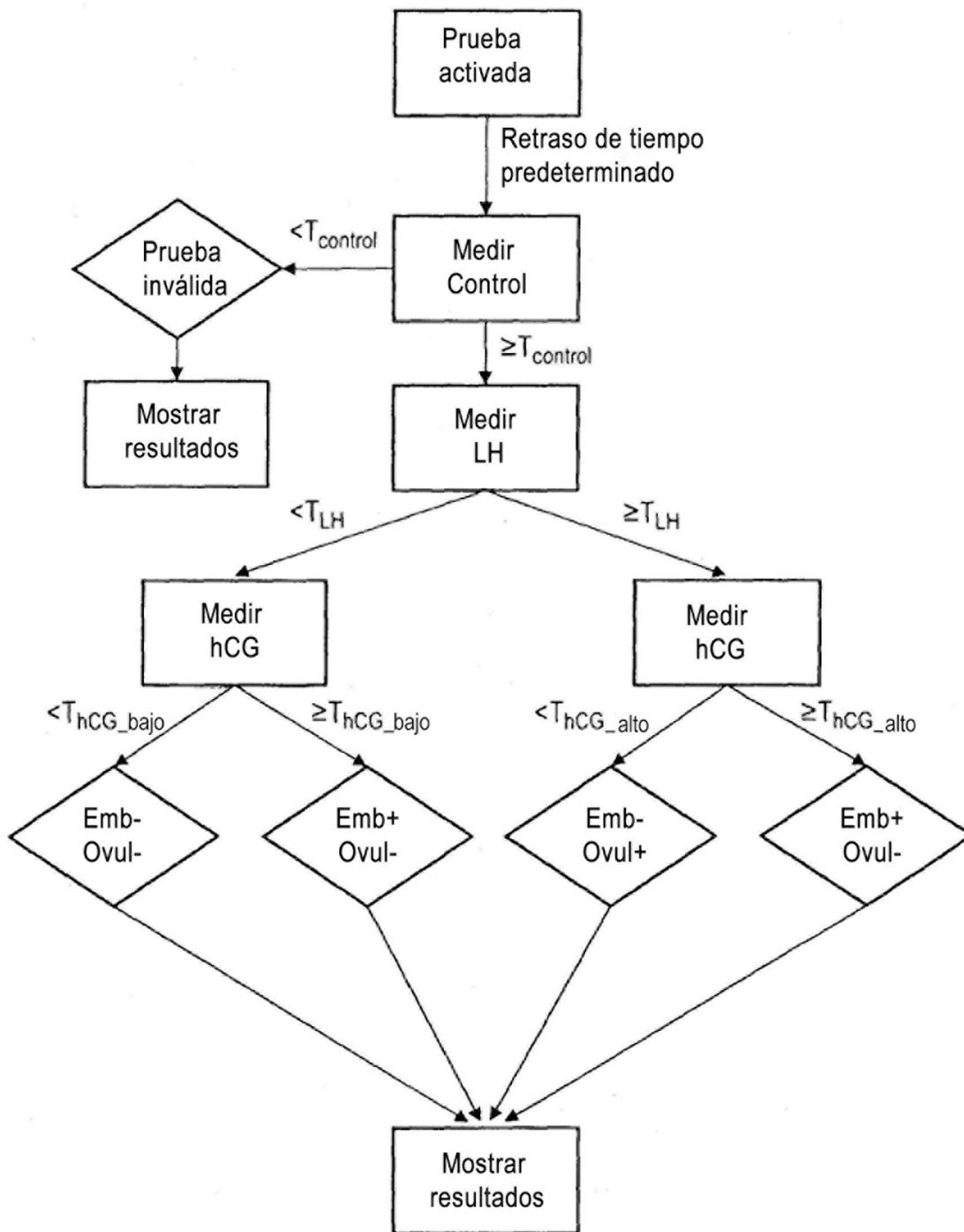


FIG. 6

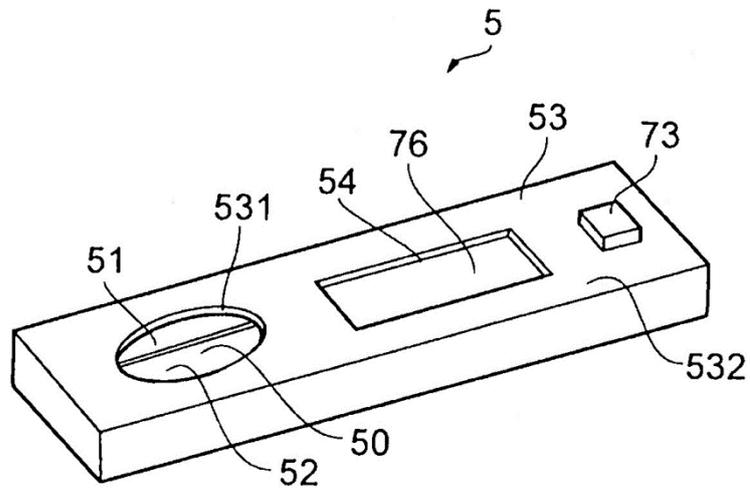


FIG. 7

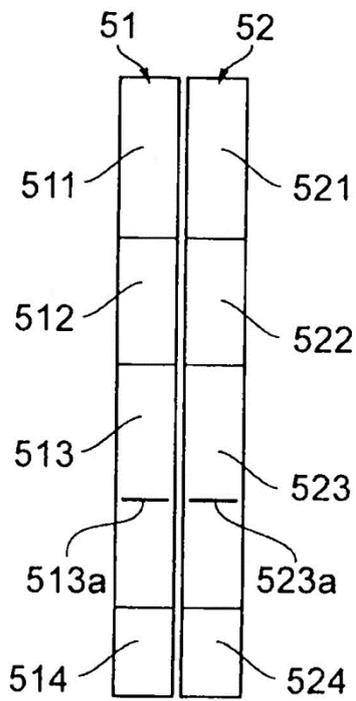


FIG. 8

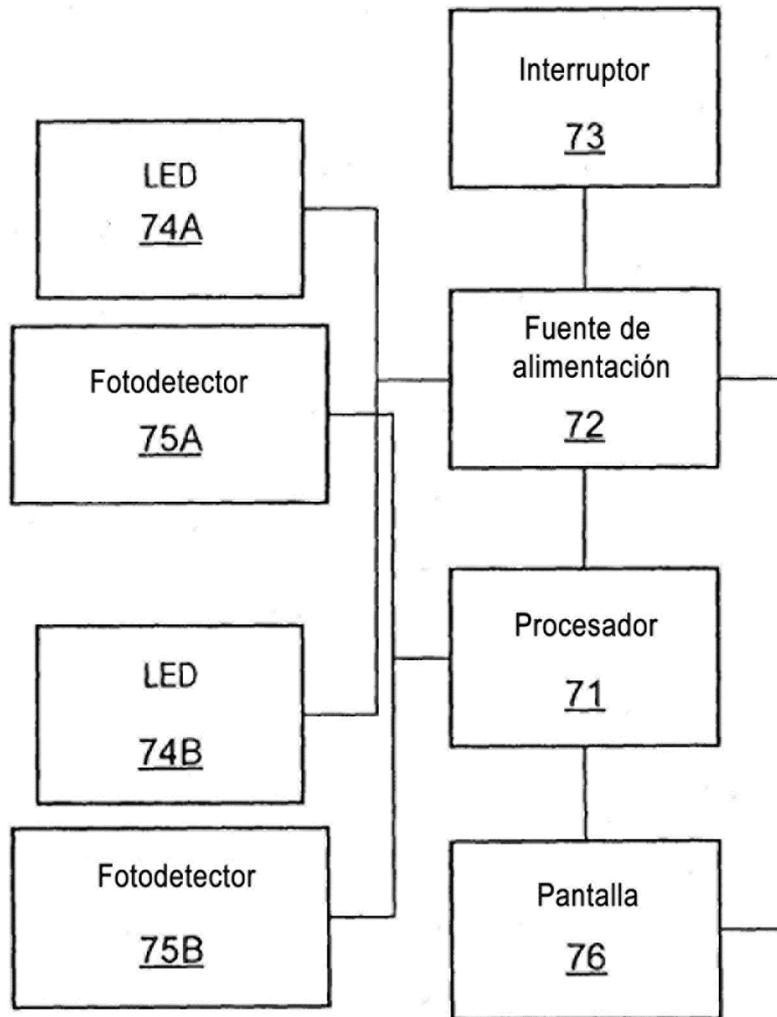


FIG. 9

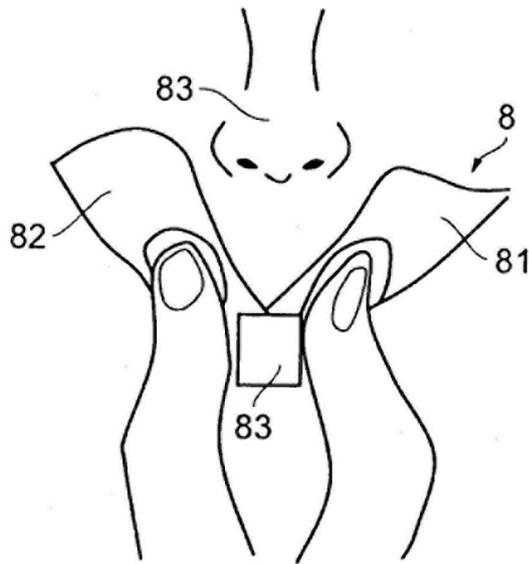


FIG. 10

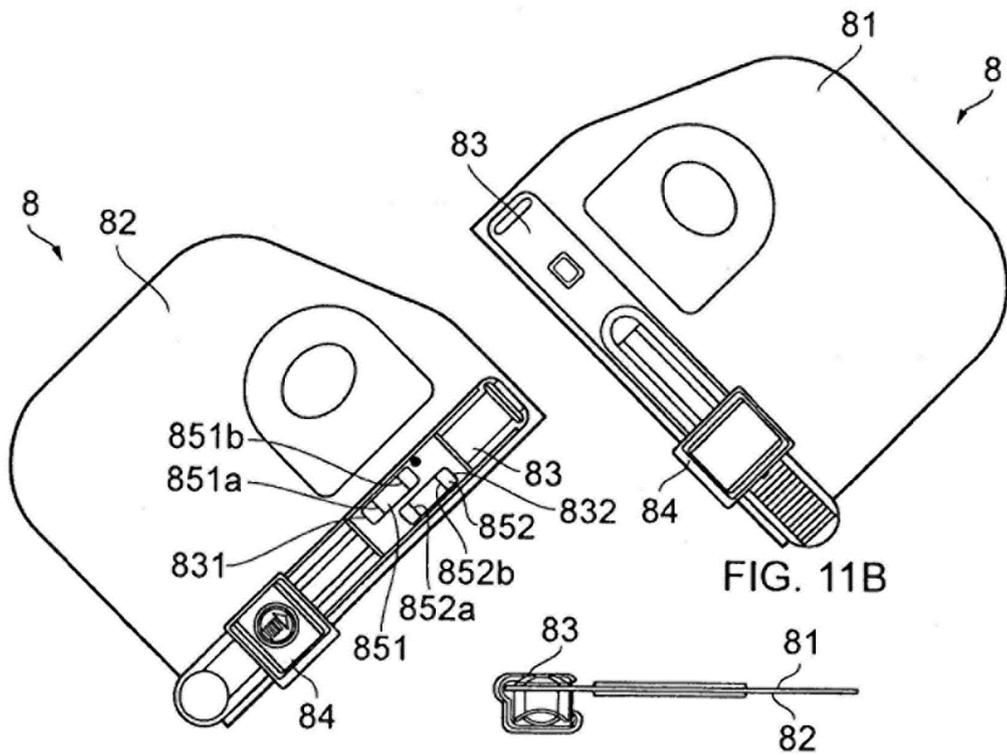


FIG. 11A

FIG. 11B

FIG. 11C

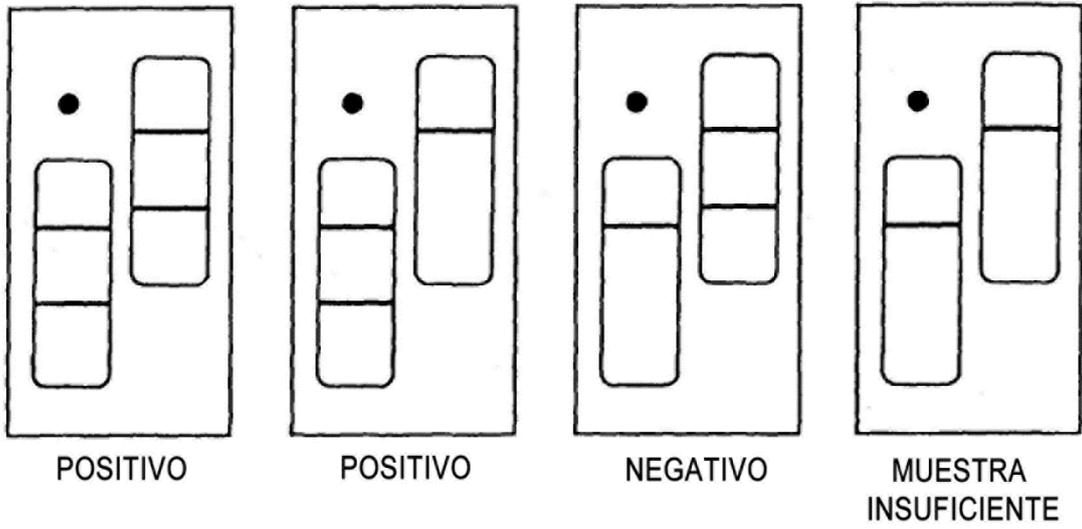


FIG. 12

Distribución de muestras por tipo

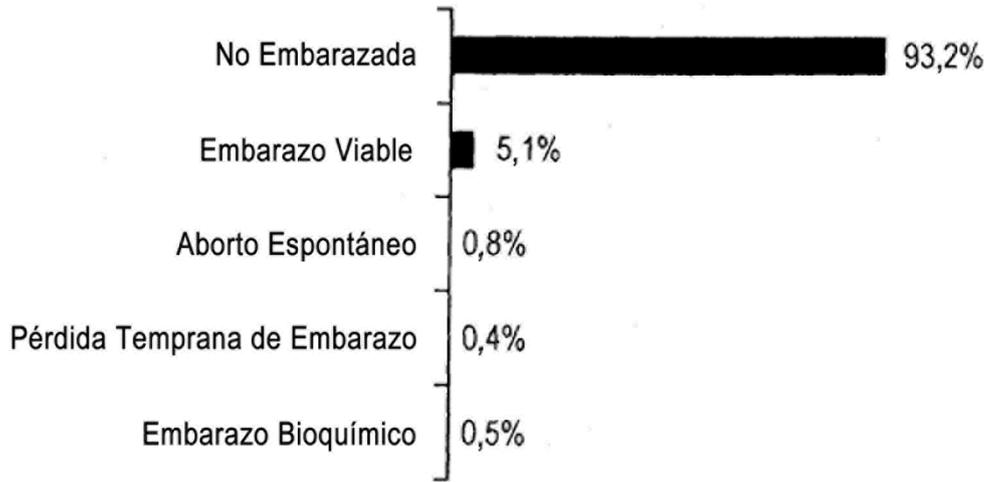


FIG. 13A

Distribución de edad

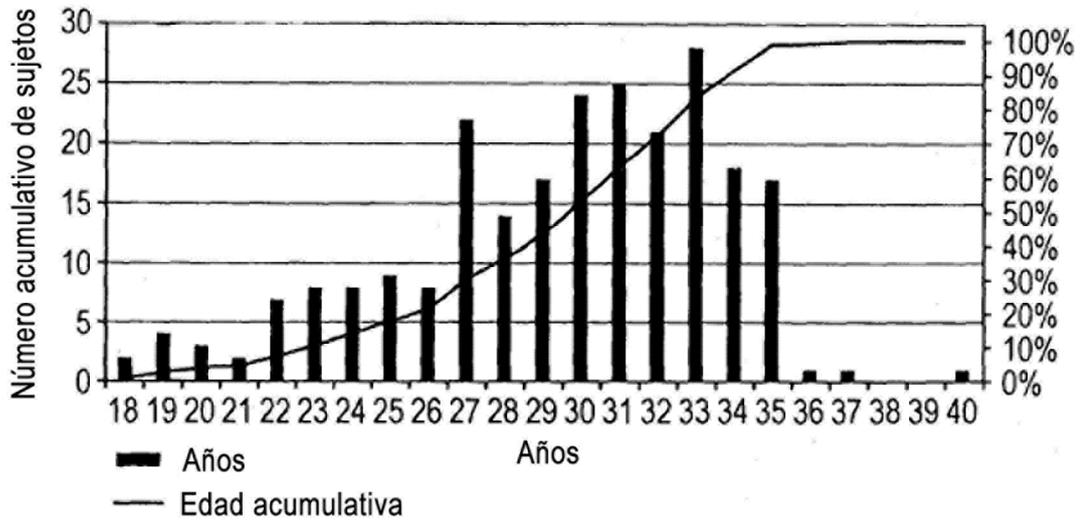


FIG. 13B



FIG. 14A

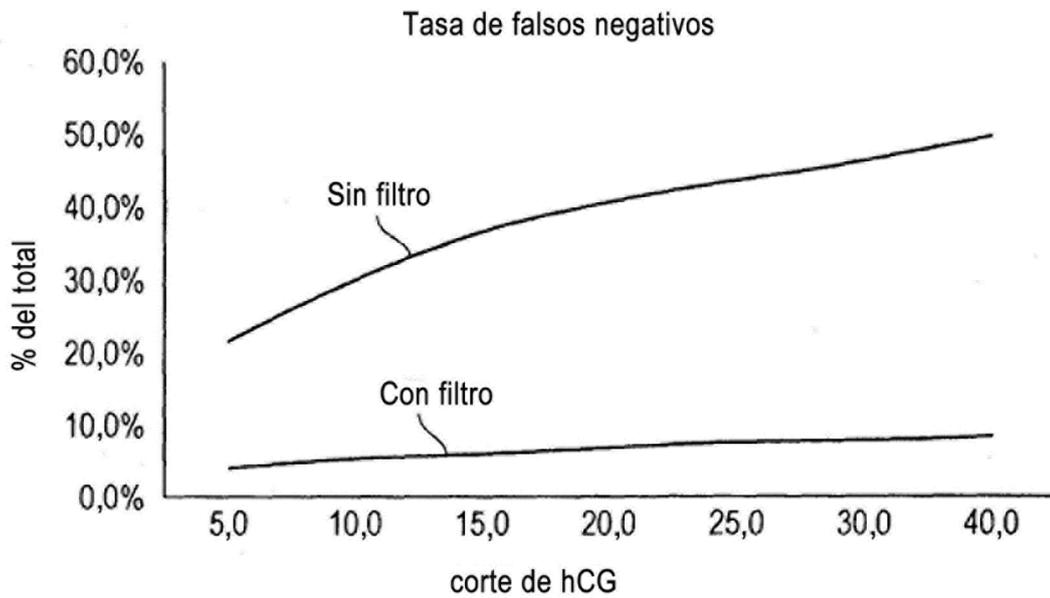


FIG. 14B

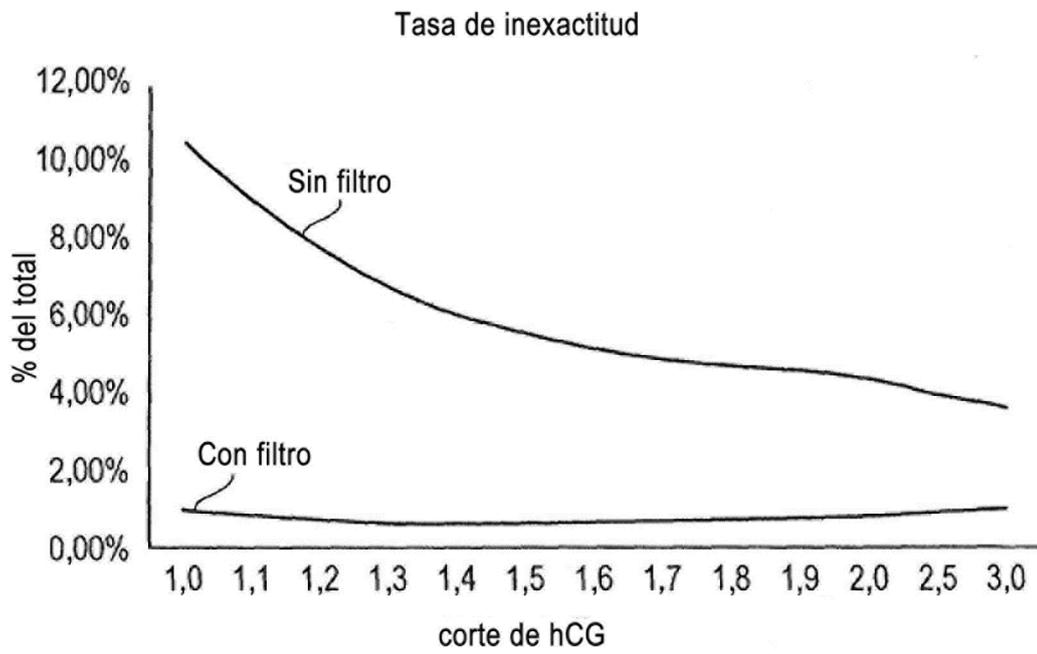


FIG. 15