

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 973**

51 Int. Cl.:

A61F 13/42 (2006.01)

A61F 13/15 (2006.01)

A61L 15/16 (2006.01)

A61L 15/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2015 PCT/IL2015/050670**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16001918**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2015 E 15814904 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3164103**

54 Título: **Composición diagnóstica para identificar el fluido amniótico**

30 Prioridad:

01.07.2014 US 201462019439 P

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

29.10.2019

73 Titular/es:

**COMMON SENSE LTD. (100.0%)
P.O. Box 3567, 7 Haeshel Street, Zone 2,
Caesarea Industrial Park
3088900 Caesarea, IL**

72 Inventor/es:

**HERSHCOVITZ-FUNDOIANO, YIFAT;
PARDO-YISSAR, VERED y
KESSARY SHOHAM, HADAR**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 728 973 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

Composición diagnóstica para identificar el fluido amniótico

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere al campo del diagnóstico médico y más específicamente, a la identificación de líquido amniótico.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0002] La rotura prematura de la bolsa amniótica es un trastorno común que pasa a ocurrir en alrededor de 10% de las mujeres embarazadas. La falta de tratamiento del éxtasis prematuro puede causar una infección intraamniótica, una alteración del desarrollo pulmonar fetal e incluso la muerte perinatal.

15 [0003] Varios enfoques para la detección de fugas amnióticas son conocidos en la técnica, incluyendo la detección cromatográfica de un cambio de color en un artículo de diagnóstico tras el contacto con la secreción vaginal.

20 [0004] Se han desarrollado un número de dispositivos que implican protectores de toallita, hisopos y similares, con indicadores destinados a identificar líquido amniótico, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 5,897,834; 6,126,597 y 6,149,590. Estos dispositivos pueden ser usados de otra manera, por el usuario y siempre que haya una secreción es absorbida y detectada.

25 [0005] Patente de Estados Unidos N°. 6,921,647 y de continuación en partes de los mismos, incluyendo, la patente de Estados Unidos N° 7,314,752,; 7,541,177, 7,947,467 y US2007134740 divulgan un artículo de monitoreo de secreción para identificar un fluido biológico secretado, incluyendo fluido amniótico, que comprende: un cuerpo que incluye un material absorbente y un sistema indicador que tiene al menos un miembro que determina el pH. El miembro determinante del pH incluye una composición química que reacciona con fluidos que contienen urea de manera diferente que con fluidos que no contienen urea, de manera tal que la primera pueda distinguirse de la última mientras se evitan las indicaciones falsas positivas. El miembro determinante del pH puede incluir adicionalmente, o

30 alternativamente, una composición química hidrófoba que reacciona con los fluidos en función de su capacidad tampón, de manera que puedan distinguirse los fluidos que tienen diferentes capacidades tampón.

35 [0006] También se ha propuesto para detectar la ruptura del saco amniótico mediante el empleo de análisis inmunoquímico de las proteínas en el líquido amniótico, tales como, alfa-fetoproteína, prolactina, fibronectina, y similar a la insulina proteína 1 de unión a factor de crecimiento. Por ejemplo, la patente de EE.UU. Número 8,114,610 describe un método para detectar líquido amniótico en una muestra que comprende una secreción vaginal de una mujer embarazada utilizando una combinación de anticuerpos monoclonales específicos de PAMG-1.

40 [0007] Hay una necesidad no satisfecha de un sistema de diagnóstico mejorado que puede diferenciar entre el fluido amniótico y un fluido biológico de interferencia, tales como, orina, con resultados positivos falsos mínimos, mientras que proporciona una indicación fiable que es estable en el tiempo, y a la vez que se reduce la cantidad de tiempo requerido para obtener el resultado confiable.

45 **SUMARIO DE LA INVENCION**

[0008] El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal se refiere a los compuestos, composiciones y artículos de la presente invención para uso en un método de diagnóstico.

50 [0009] La presente invención describe una composición indicadora para detectar líquido amniótico en la secreción vaginal que comprende: una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un reactivo de equilibrio iónico; un ácido carboxílico aromático y un agente indicador, en el que dicha composición carece de un agente humectante. La presente invención describe además artículos de diagnóstico para identificar fluido amniótico que comprenden la composición indicadora y los métodos para usarlos.

55 [0010] Ventajosamente, los artículos de la invención pueden operar a la derecha después de contactar la secreción vaginal. Específicamente, los artículos y composiciones de diagnóstico descritos en el presente documento no requieren ningún tiempo de secado y/o no requieren esperar la evaporación de la orina. Por lo tanto, la detección de líquido amniótico (u otros fluidos) por los artículos y composiciones descritas en el presente documento es un proceso de una etapa, a saber, al contacto del líquido (líquido amniótico u orina) con un artículo que comprende la composición de diagnóstico, la detección se puede llevar a cabo en el artículo tal como está, justo después de estar en contacto con los fluidos. Sin desear estar limitado por ninguna teoría o mecanismo, se supone que esta ventaja se obtiene mediante la combinación única de los ingredientes en las formulaciones de diagnóstico de la invención, o

60 puede atribuirse específicamente a la falta de agente humectante, la presencia de un ácido carboxílico aromático, la presencia de un polímero hidrófilo no iónico como surfactante, la presencia de un plastificante no cíclico de tri-éster

o la combinación de los mismos, junto con el resto de los ingredientes.

5 **[0011]** Por otra parte, los artículos de la invención permiten la auto-detección inicial y no requieren que el paciente visite profesionales de la salud con el fin de distinguir entre positivos y falsos positivos. Por consiguiente, el uso del artículo de la invención ahorra una cantidad significativa de tiempo requerido para determinar si el líquido amniótico está realmente goteando.

10 **[0012]** En algunas realizaciones, se proporciona una composición indicadora para detectar líquido amniótico en la secreción vaginal que comprende: una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador, en el que dicha composición carece de un agente humectante.

15 **[0013]** En algunas realizaciones, dicho ácido carboxílico aromático comprende ácido salicílico, ácido benzoico o una combinación de los mismos.

[0014] En algunas realizaciones, el ácido carboxílico aromático es ácido salicílico.

[0015] En algunas realizaciones, el tensioactivo hidrófilo es un tensioactivo no iónico.

20 **[0016]** En algunas realizaciones, el tensioactivo hidrófilo es un polímero.

[0017] En algunas realizaciones, el tensioactivo hidrófilo comprende un tensioactivo de copolímero de bloque.

25 **[0018]** En algunas realizaciones, el agente indicador está cargado negativamente.

[0019] En algunas realizaciones, el reactivo de equilibrio iónico es una sal de amonio cuaternario.

[0020] En algunas realizaciones, el plastificante no cíclico es un plastificante triéster.

30 **[0021]** En algunas realizaciones, se proporciona una composición indicadora para detectar líquido amniótico en la secreción vaginal constituido por una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador.

35 **[0022]** En algunas realizaciones, se proporciona un artículo para la detección de líquido amniótico en la secreción vaginal, que comprende: un material absorbente para absorber un fluido biológico secretado de una persona, y una composición indicadora, que comprende: una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador, en el que dicha composición carece de un agente humectante.

40 **[0023]** En algunas realizaciones, el material absorbente se selecciona del grupo que consiste en un hisopo, gasa, protector de toallita, compresa higiénica, pañal y la estructura absorbente interlabial.

45 **[0024]** En algunas realizaciones, se proporciona un método para el diagnóstico de fugas de líquido amniótico en la secreción vaginal, que comprende:

50 (a) poner en contacto el artículo que comprende una composición indicadora que comprende: una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador, en donde dicha composición carece de un agente humectante, con secreción vaginal, obtenida de un sujeto; y

(b) ver el artículo, donde un cambio de color indica la presencia de líquido amniótico.

55 **[0025]** En algunas realizaciones, dicho cambio de color es una mancha oscura con relación al fondo del artículo de monitoreo de secreción. En algunas realizaciones, la mancha oscura es una mancha azul oscura o una mancha verde oscura.

60 **[0026]** En algunas realizaciones, dicha visualización se lleva a cabo en menos de 10 minutos después de dicha puesta en contacto. En algunas realizaciones, dicha visualización se realiza en menos de 9 minutos después de dicho contacto. En algunas realizaciones, dicha visualización se realiza en menos de 8 minutos después de dicho contacto. En algunas realizaciones, dicha visualización se realiza en menos de 7 minutos después de dicho contacto. En algunas realizaciones, dicha visualización se realiza en menos de 6 minutos después de dicho contacto. En algunas realizaciones, dicha visualización se realiza en menos de 5 minutos después de dicho contacto. En algunas realizaciones, dicha visualización se realiza en menos de 4 minutos después de dicho contacto. En algunas realizaciones, dicha visualización se realiza en menos de 3 minutos después de dicho contacto. En algunas realizaciones, dicha visualización se realiza en menos de 2 minutos después de dicho

contacto.

5 **[0027]** En algunas realizaciones, dicha composición indicadora es que consiste en una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador.

[0028] En algunas realizaciones, se proporciona un kit que comprende el artículo para la detección de líquido amniótico en la secreción vaginal, e instrucciones de uso.

10 **[0029]** En algunas realizaciones, el kit comprende además una escala de color que presenta el color espera que aparezca tras el contacto del artículo con el líquido amniótico y el color espera que aparezca tras el contacto del artículo con la orina y cualquier fluido no amniótico.

15 **[0030]** Otras realizaciones, características, ventajas y el alcance completo de aplicabilidad de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y los dibujos dados en el presente documento a continuación. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada, aunque indica realizaciones preferidas de la invención, se proporciona solo a modo de ilustración.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0031] Las realizaciones ejemplares se ilustran en las figuras referenciadas. Se pretende que las realizaciones y figuras aquí descritas deben considerarse ilustrativas en lugar de restrictivas. Las cifras se enumeran a continuación.

25 **Fig. 1** muestra la especificidad relativa de los artículos descritos aquí (incluyendo ALM1 que también se denomina "AL-SENSE Blue") en los siguientes puntos de tiempo: 0-2 min., 5 min., 10 min., 20 min., 30 min 1 h y 2 h.

Fig. 2 muestra los resultados obtenidos al poner en contacto muestras de orina (pH 7) con un artículo que abarca la composición candidata: ALM1 y las composiciones de prueba 3Mar1 y 3Mar2.

30 **Fig. 3A** muestra una foto de un artículo absorbente que contiene la formulación de ALM1 30 min. tras contacto con líquido amniótico.

Fig. 3B muestra una foto de un artículo absorbente que contiene la formulación de ALM1 30 min. Después del contacto con la orina.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0032] La presente invención proporciona una composición indicadora, un artículo de diagnóstico que comprende la misma, y los métodos de uso de los mismos para obtener una identificación inmediata, clara y fiable de fugas de líquido amniótico.

40 **[0033]** Los términos "fuga de líquido amniótico" y "rotura prematura de la bolsa amniótica" son intercambiables y se refieren a la rotura espontánea de las membranas (el "saco amniótico" a menudo se denomina "membrana fetal") 24 o más horas antes del inicio del parto. Alrededor del 30-50% de las rupturas prematuras se producen antes de la semana 37 de embarazo. Dado que la fuga de líquido amniótico se asocia con un aumento significativo en el riesgo de una infección intrauterina y una alteración del desarrollo del sistema pulmonar fetal, el diagnóstico definitivo y confiable de la ruptura es importante. La penetración intrauterina de tales infecciones aumenta la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal en aproximadamente un diez por ciento. El diagnóstico inmediato de una ruptura a las 38 a 40 semanas de embarazo es crucial, ya que una vez detectado el parto se debe inducir lo antes posible. El diagnóstico de ruptura también es importante antes de las 37 semanas de embarazo, ya que permite la prevención de la infección intraamnio y la estimulación del desarrollo pulmonar fetal.

50 **[0034]** Debido a las graves consecuencias de la pérdida de líquido amniótico, las mujeres embarazadas se someten a estrés grave y suelen ir a un profesional de la salud después de la secreción de cualquier líquido de las proximidades de la vagina. El profesional de la salud busca la presencia de líquido amniótico verificando el pH de las secreciones vaginales; el líquido amniótico tiene un pH de entre 6,7 y 7,5, Como las mujeres embarazadas suelen tener incontinencia urinaria y la orina suele tener un pH de entre 5,0 y 8,0, si solo se controla el pH, puede producirse un resultado falso positivo: la orina se identifica como líquido amniótico. En consecuencia, es necesario que se examine una secreción vaginal utilizando un microscopio para detectar la presencia de un patrón en forma de helecho indicativo de líquido amniótico.

60 **[0035]** A medida que el tiempo entre la secreción de fluido y la llegada al profesional de la salud puede ser largo, a menudo no hay evidencia de líquido amniótico en el examen. La secreción puede asumirse erróneamente como orina, lo que puede resultar en consecuencias trágicas. Por otro lado, el profesional de la salud puede decidir errar por el lado de la precaución, diagnosticando erróneamente la secreción de orina como líquido amniótico que conduce a una hospitalización innecesaria y al estrés del paciente.

65 **[0036]** Se conocen varios indicadores de diagnóstico, sin embargo, un obstáculo de muchos es que a menudo

proporcionan "falsos positivos" debido a cambios en el pH en el secado, fluidos biológicos interferentes y ciclos repetitivos de secado/humectación. Las lecturas "falsas positivas" pueden ser estresantes y consumir mucho tiempo para el usuario. Un dispositivo que minimiza estas lecturas de "falsos positivos" se describe aquí. La presente invención es una mejora con respecto a la técnica anterior, proporcionando una composición de diagnóstico que es más precisa, fiable y conveniente para el usuario. La composición diagnóstica de la presente invención comprende un agente indicador que identifica el pH asociado con el fluido, una pluralidad de polímeros, un plastificante no cíclico de tres ésteres, un agente tensioactivo polimérico no iónico hidrófilo, un reactivo de equilibrio iónico y al menos un ácido carboxílico aromático, en el que dicha composición carece de un agente humectante.

5
10 **[0037]** Como se usa en este documento y en las reivindicaciones, el término "pluralidad" significa al menos dos.

[0038] En algunas realizaciones, se proporciona una composición indicadora para detectar líquido amniótico en la secreción vaginal que comprende: una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador, en el que dicha composición carece de un agente humectante.

15
20 **[0039]** En algunas realizaciones, se proporciona una composición indicadora para detectar líquido amniótico en la secreción vaginal que comprende: una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico triéster; un tensioactivo polimérico no iónico hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador, en el que dicha composición carece de un agente humectante.

25 **[0040]** En algunas realizaciones, la composición indicadora consiste de una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; Un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador.

30 **[0041]** En algunas realizaciones, la composición indicadora consiste de una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico triéster; un tensioactivo polimérico no iónico hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador.

35 **[0042]** Se describe un artículo (que no forma parte de la invención) para detectar líquido amniótico en la secreción vaginal que comprende: un material absorbente para absorber un líquido biológico secretado por una persona, y una composición indicadora que comprende una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un surfactante hidrofóbico; un ácido aromático; un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador, en el que dicha composición carece de un agente humectante.

[0043] Se describe un método (que no forma parte de la invención) para diagnosticar la fuga de líquido amniótico en la secreción vaginal que comprende:

40 (a) posicionar un artículo de monitoreo de secreción para recibir un fluido biológico secretado por el sujeto, comprendiendo el artículo: un material absorbente y una composición indicadora que comprende una pluralidad de polímeros, un ácido aromático, un plastificante no cíclico, un tensioactivo hidrófobo, un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador, en el que dicha composición carece de un agente humectante;

(b) poner en contacto dicho artículo con secreción vaginal; y

45 (c) ver el artículo, en el que un cambio de color indica la presencia de líquido amniótico.

[0044] En algunas realizaciones, poner en contacto el artículo comprende la eliminación de las cintas de liberación que cubren las tiras adhesivas, exponiendo de este modo la tira adhesiva, y colocando el artículo en la porción de entrepierna de una prenda interior, uniendo de este modo dicho artículo a dicha porción de entrepierna de la prenda interior.

50 **[0045]** En algunas realizaciones, viendo el cambio de color comprende detectar tinción oscura en el artículo, en el que la tinción oscura es indicativa de la presencia de líquido amniótico.

55 **[0046]** En algunas realizaciones, la tinción oscura es la tinción con azul. En algunas realizaciones, la tinción oscura es la tinción verde.

[0047] Las composiciones descritas en el presente documento pueden prepararse por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

60 **[0048]** En algunas realizaciones, dicha pluralidad de polímeros comprende un primer polímero y un segundo polímero, la hidrofobicidad de dicho primer polímero es mayor que la hidrofobicidad de dicho segundo polímero.

65 **[0049]** En algunas realizaciones, dicha pluralidad de polímeros comprende un primer polímero y un segundo polímero que tiene hidrofobicidad similar. Los términos polímeros "hidrófobos" e "hidrófilos" se refieren a la cantidad de vapor de agua absorbida por los polímeros al 100% de humedad relativa. Por lo tanto, "polímeros hidrófobos" se

refiere típicamente a polímeros que absorben solo hasta 1 % en peso de agua a 100% de humedad relativa, mientras que los polímeros moderadamente hidrófilos absorben 1-10% en peso. el % de agua y los polímeros hidrófilos son capaces de absorber más de 10% en peso de agua. En algunas realizaciones, los polímeros de la invención son polímeros insolubles en agua. En algunas realizaciones, cada uno de los polímeros comprende

5 celulosa, derivados de la misma o copolímeros de la misma, que incluyen, sin limitación, acetato de celulosa, acetato de celulosa butirato, acetato de celulosa ftalato, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, propionato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, ésteres de celulosa y carboximetilcelulosa, y cualquier copolímero y cualquier mezcla de los polímeros mencionados anteriormente.

10 **[0050]** En algunas realizaciones, cada polímero comprende celulosa, derivados de la misma o copolímeros de la misma.

[0051] En algunas realizaciones, los polímeros de la invención son ésteres de celulosa que comprenden celulosa parcialmente acetilada. Las cadenas poliméricas, que incluyen, pero no se limitan a, acetato de celulosa en el que sustancialmente cada una de las posiciones 2, 3 y 6 de las unidades de glucosa monoméricas del polímero de celulosa, consisten en hidroxilo o acetato libres. En algunas realizaciones, los polímeros son ésteres de celulosa que comprenden cadenas poliméricas de celulosa sustancialmente acetiladas, que incluyen, pero no se limitan a, triacetato de celulosa. En algunas realizaciones, los polímeros son ésteres de celulosa que comprenden cadenas poliméricas de celulosa parcialmente esterificadas, en donde la esterificación comprende acetilación parcial y butirilación parcial, incluyendo, pero sin limitación, acetato butirato de celulosa, en el que sustancialmente cada una de las posiciones 2, 3 y 6 de las unidades monoméricas de glucosa del polímero de celulosa consisten en hidroxilo, acetato o butirato libres. En algunas realizaciones, los polímeros son ésteres de celulosa que comprenden cadenas poliméricas de celulosa parcialmente esterificadas, en donde la esterificación comprende acetilación parcial y propionilación parcial, que incluye, entre otros, propionato de acetato de celulosa, en el que sustancialmente cada una de las posiciones 2, 3 y 6 de las unidades de glucosa monoméricas del polímero de celulosa consisten en hidroxilo, acetato o propionato libres.

[0052] Sin desear estar ligado por ninguna teoría o mecanismo de acción, el polímero menos hidrófobo, es más hidrófilo por lo tanto mejora la penetración del fluido a ensayar, en el protector de toallita. Además, el polímero más hidrófobo proporciona una adhesión mejorada de la composición indicadora al vehículo absorbente (por ejemplo, el tejido) minimizando o incluso evitando la lixiviación de los componentes de la formulación.

[0053] En algunas realizaciones, dicha pluralidad de polímeros comprende al menos un polímero seleccionado del grupo de acetato de celulosa y acetato de celulosa butirato.

[0054] En algunas realizaciones, dicha pluralidad de polímeros comprende un primer polímero, tal como, butirato de acetato de celulosa, y un segundo polímero, tal como, acetato de celulosa, la hidrofobicidad de dicho primer polímero es más alto que la hidrofobicidad de dicho segundo polímero.

[0055] En algunas realizaciones, el plastificante es un plastificante de bajo peso molecular. Típicamente, un plastificante de bajo peso molecular es un plastificante que tiene un peso molecular de menos de 600 gr/mol. En algunas realizaciones, el plastificante tiene un peso molecular inferior a 500 gr/mol. En algunas realizaciones, el plastificante tiene un peso molecular inferior a 400 gr/mol. En algunas realizaciones, el plastificante tiene un peso molecular inferior a 300 gr/mol.

[0056] Plastificantes de bajo peso molecular adecuados incluyen fosfatos de alquilo y arilo, tales como, fosfato de tributilo, fosfato de trioctilo, fosfato de tricresilo (que no forma parte de la invención), y fosfato de trifenilo (que no forma parte de la invención); citrato de alquilo y ésteres de citrato, tales como citrato de trimetilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetil trietilo y citrato de trihexilo; dialquiladipatos tales como dioctiladipato (DOA; también denominado adipato de Bis-(2-etilhexilo), adipato de dietilo, adipato de di(2-metiletilo) y dihexiladipato; tartratos de dialquilo tales como tartrato de dietilo y tartrato de dibutilo; los di-alquilesebacatos tales como el dietil sebacato, dipropilsebacato y dinonilsebacato; dialquinos succinatos tales como dietil succinato y dibutilo succinato; glicolatos de alquilo, glicerolatos de alquilo, ésteres de glicol y ésteres de glicerol tales como diacetato de glicerol, triacetato de glicerol (triacetina), monolactato diacetato de glicerol, glicolato de metilftaliletilo (que no forma parte de la invención) diacetato de etilenglicol, dibutirato de etilenglicol, diacetato de trietilenglicol, dibutirato de trietilenglicol y dipropionato de trietilenglicol; monoglicéridos acetilados y mezclas de los mismos.

[0057] En algunas realizaciones, los plastificantes comprenden plastificantes de bajo peso molecular, incluyendo, pero no limitado a, citrato de alquilo y ésteres de citrato, tales como, citrato de trimetilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetil trietilo y citrato de trihexilo, monoglicéridos acetilados y mezclas de los mismos.

[0058] En algunas realizaciones, el plastificante no cíclico es un plastificante tri-éster. En algunas realizaciones, los plastificantes de bajo peso molecular comprenden una estructura de triéster. Tales plastificantes incluyen, pero no se limitan a, citrato de alquilo y ésteres de citrato, tales como citrato de trimetilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetil trietilo y citrato de trihexilo. En algunas realizaciones, el plastificante es citrato de trietilo. En algunas realizaciones, el plastificante es distinto del ftalato de dibutilo. En algunas realizaciones, el plastificante es distinto de

Hexamoll Dinch (éster diisononílico del ácido 1,2-ciclohexano dicarboxílico).

[0059] En algunas realizaciones, el plastificante no cíclico comprende citrato de trietilo. En algunas realizaciones, la cantidad de tensioactivo está dentro del intervalo del 1% al 10% (peso/peso), con respecto al peso total de los componentes sólidos.

[0060] El término "componentes sólidos" o "sólidos totales" como se usa en este documento se refieren a todos los ingredientes dentro de cada formulación, en ausencia de disolvente, en particular, agua y/o acetona.

[0061] El término "tensioactivo" como se usa en el presente documento se refiere a uno o más tensioactivos. En algunas realizaciones, los tensioactivos se refieren a una pluralidad de tensioactivos.

[0062] El tensioactivo comprende un tensioactivo hidrófilo. En algunas realizaciones, el tensioactivo hidrófilo es un polímero. En algunas realizaciones, el tensioactivo comprende un tensioactivo de copolímero de bloque. En algunas realizaciones, el tensioactivo polimérico comprende un tensioactivo de copolímero de tribloque. En algunas realizaciones, el tensioactivo polimérico comprende polietileno (óxido de etileno) y/o sus copolímeros. En algunas realizaciones, el tensioactivo polimérico comprende poli (óxido de propileno) y/o sus copolímeros. En algunas realizaciones, el agente tensioactivo de copolímero de bloque comprende un copolímero de poli (óxido de etileno) y poli (óxido de propileno) y/o copolímeros de los mismos.

[0063] En algunas realizaciones, el tensioactivo hidrófilo es un agente tensioactivo no iónico. En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico comprende un tensioactivo polimérico no iónico. En algunas realizaciones, el agente tensioactivo se selecciona del grupo de poloxámero, alquil poli (óxido de etileno), copolímeros de poli (óxido de etileno) y poli (óxido de propileno), octilglucósido, decilmaltosido, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamidamonoetanolamina (cocamida MEA), cocamidietanolamina (cocamida DEA), cocamidatrietanolamina (cocamida TEA), polisorbato, como Tween® (por ejemplo, Tween 20® o Tween 80®), lecitina y combinaciones de los mismos.

[0064] En algunas realizaciones, el agente tensioactivo polimérico no iónico se selecciona del grupo de poli (óxido de etileno) y copolímeros de poli (óxido de etileno), poli (óxido de propileno), polisorbato, tal como, Tween® (por ejemplo, Tween 20® o Tween 80®) y combinaciones de los mismos.

[0065] En algunas realizaciones, el tensioactivo comprende poloxámero, polisorbato y una combinación de los mismos.

[0066] En algunas realizaciones, el tensioactivo comprende un poloxámero. En algunas realizaciones, el tensioactivo comprende poloxámero 407.

[0067] En algunas realizaciones, el tensioactivo comprende un polisorbato. En algunas realizaciones, el tensioactivo no iónico es distinto de los tensioactivos iónicos, tales como, alcuota 336.

[0068] El término "poloxámero" tal como se utiliza aquí se refiere a copolímeros de tres bloques no iónicos que comprenden una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli (óxido de propileno)) y dos cadenas hidrófilas de polioxietileno (poli (óxido de etileno)). Los poloxámeros se denominan comúnmente "P" seguidos de tres dígitos, los primeros dos por 100 se refieren a la masa molecular estimada del núcleo de polioxipropileno y el último dígito por 10 es el porcentaje de contenido de polioxietileno. Por ejemplo, P407 se refiere a un poloxámero con una masa molecular de polioxipropileno de 4.000 g/mol y 70% de contenido de polioxietileno.

[0069] El término "polisorbato" como se usa en este documento generalmente se refiere a derivado de polioxietileno de monolaurato de sorbitán. Las marcas comerciales comunes para polisorbatos incluyen Tween®, como Tween 20® o Tween 80®. El número que sigue a la parte de polioxietileno se refiere al número total de grupos oxietileno encontrados en la molécula. El número que sigue a la parte de polisorbato se relaciona con el tipo de ácido graso asociado con la parte de polioxietileno sorbitán de la molécula. Monolaurato se indica por 20, monopalmitato se indica por 40, monoestearato por 60 y monooleato por 80.

[0070] Sin desear estar ligado por ninguna teoría o mecanismo, el agente tensioactivo polimérico no iónico distribuye dentro de la orina y, como resultado, se reduce el tiempo de retención de la cantidad de orina evitando resultados falsos positivos de la orina.

[0071] En algunas realizaciones, al menos un ácido carboxílico comprende al menos un ácido carboxílico carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, al menos un ácido carboxílico comprende al menos uno de ácido carboxílico aromático o heteroaromático no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, al menos un ácido carboxílico comprende al menos un ácido carboxílico aromático no sustituido o sustituido. En algunas realizaciones, al menos un ácido carboxílico sustituido se selecciona del grupo que consiste en ácido salicílico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido α -naftoico, ácido β -naftoico, isómeros de ácido toluico, isómeros de ácido halobenzoico, tal como, pero sin limitación, ácido *p*-fluorobenzoico y

ácido *m*-clorobenzoico, isómeros de ácidos nitrobenzoicos, isómeros de ácido trifluorometilbenzoico, isómeros del ácido aminobenzoico, tales como, entre otros, ácido antralínico, isómeros del ácido anísico, ácido *m*-hidroxibenzoico y ácido *p*-hidroxibenzoico. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

5 **[0072]** El término "isómero" como se usa en el presente documento se refiere a un isómero de posición, que indica una ubicación relativa en el que dos o más sustituyentes están situados en el anillo aromático.

10 **[0073]** El ácido es un ácido carboxílico aromático. En algunas realizaciones, el ácido carboxílico aromático está en forma de Ar-COOH. En algunas realizaciones, Ar se selecciona del grupo que consiste en anillos arilo y heteroarilo, en los que Ar no está sustituido o está sustituido. Los ejemplos no limitantes de sustituciones incluyen halógeno, haloalquilo, C₁-C₄ alquilo, arilo, heterociclilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilariloxi, heteroariloxi, oxo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, naftilo, amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, dialquilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquilheteroarilamino, arilheteroarilamino, acilo, aciloxi, nitro, carboxi, carbamoilo, carboxamida, ciano, sulfonilo, sulfonilamino, sulfonilo, sulfonilamino, tiol, C₁ a C₁₀ alquiltio, ariltio, o grupos C₁ a C₁₀ alquilsulfonilo. Cualquier sustituyente puede estar no sustituido o sustituido adicionalmente con cualquiera de estos sustituyentes mencionados anteriormente. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

20 **[0074]** Los términos "arilo" y "Ar" según se usa aquí solo o como parte de otro grupo son intercambiables y significan un sistema de anillo aromático que contiene de 6-14 átomos de carbono en el anillo. El anillo de arilo puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico y similares. Ejemplos no limitantes de grupos arilo son fenilo, naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo, y similares. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido a través de los átomos de carbono disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente para alquilo.

25 **[0075]** El término "heteroarilo" se usa aquí solo o como parte de otro grupo denota un sistema heteroaromático que contiene al menos un átomo del anillo heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. El heteroarilo generalmente contiene 5 o más átomos en el anillo. El grupo heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico y similares. También se incluyen en esta expresión los anillos benzoheterocíclicos y otros sistemas de anillos heterocíclicos fusionados. Si el nitrógeno es un átomo del anillo, la presente invención también contempla los *N*-óxidos de los heteroarilos que contienen nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen tienilo, benzotienilo, 1-naftotienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbolinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo y similares. El grupo heteroarilo puede estar sustituido a través de los átomos disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente para alquilo.

35 **[0076]** Los términos "anillo heterocíclico" o "heterociclilo" usados aquí solos o como parte de otro grupo denotan un anillo de cinco miembros a ocho miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos, como oxígeno, azufre y/o nitrógeno, en particular nitrógeno, ya sea solo o en combinación con átomos de azufre u oxígeno. Estos anillos de cinco miembros a ocho miembros pueden estar saturados, totalmente insaturados o parcialmente insaturados. Anillos heterocíclicos, incluso, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, indolinilo, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y similares. El grupo heterociclilo puede estar no sustituido o sustituido a través de los átomos disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente para alquilo.

45 **[0077]** El término "halógeno" se usa aquí solo o como parte de otro grupo, incluye cloro, fluro, bromo, y yodo.

50 **[0078]** En algunas realizaciones, al menos un ácido carboxílico aromático comprende al menos un ácido carboxílico que tiene un pKa menor que 3. En algunas realizaciones, al menos un ácido carboxílico comprende al menos un ácido carboxílico que tiene una solubilidad en agua de menos de 100 gr/l. En algunas realizaciones, al menos un ácido carboxílico comprende al menos un ácido carboxílico que tiene una solubilidad en agua de menos de 10 gr/l. En algunas realizaciones, al menos un ácido carboxílico comprende al menos un ácido carboxílico que tiene una solubilidad en agua de menos de 5 gr/l.

55 **[0079]** En algunas realizaciones, el ácido carboxílico aromático se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido salicílico, ácido benzoico y similares, y combinaciones de los mismos. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

[0080] En algunas realizaciones, el ácido carboxílico aromático es el ácido salicílico.

60 **[0081]** En algunas realizaciones, el ácido carboxílico aromático es distinto de ácidos carboxílicos no aromáticos, tales como, ácido láctico, ácido oxálico o ácido cítrico. En algunas realizaciones, al menos un ácido carboxílico es distinto del ácido cítrico.

65 **[0082]** Sin limitarse por ninguna teoría o mecanismo, el ácido carboxílico aromático crea un complejo, y puede funcionar como una trampa, con los iones amonio dentro de la orina. Esta interacción da como resultado una reducción de la interferencia de la orina, incluida la orina con un nivel de pH de 7,0 unidades, e incluso mayor, y por

lo tanto mejora la especificidad del indicador.

- 5 **[0083]** En algunas realizaciones, el reactivo de equilibrio de iones está en una cantidad de aproximadamente 0,1% a 2%. En algunas realizaciones, el reactivo de equilibrio iónico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a 1%; y el agente indicador está presente en una cantidad de aproximadamente 0,2% a 0,7%. En algunas realizaciones, el reactivo de equilibrio iónico es un ion de amonio cuaternario. En algunas realizaciones, el reactivo de equilibrio iónico es una sal de amonio cuaternario.
- 10 **[0084]** En algunas realizaciones, el reactivo de equilibrio de iones se selecciona del grupo que consiste en: di (alquilo de cadena larga) amonio dimetilo, *N*-metil-*N,N*-bis (de cadena larga alcanoiloxietil)-*N*-Metilsulfato de (2-hidroxietil) amonio, cloruro de vinilbencildimetilcocoamonio, cloruro de metil trioctil amonio cloruro de tricapirimetil amonio, cloruro de tridodecilmetil amonio y cloruro de cetildetil amonio. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.
- 15 **[0085]** Cualquier reactivo de equilibrio de iones adecuado puede ser utilizado, incluyendo, cloruro de tridodecilmetil amonio (TDMAC; CAS 7173-54-8) o cloruro de cetil trimetil amonio (CTAC; CAS 112-02-7). En algunas realizaciones, el reactivo de equilibrio iónico es una combinación de reactivos de equilibrio iónico. En algunas realizaciones, el reactivo de equilibrio iónico es TDMAC (cloruro de tridodecilmetilamonio).
- 20 **[0086]** En algunas realizaciones, el indicador se selecciona del grupo de compuestos químicos que tienen grupos funcionales cargados negativamente. En algunas realizaciones, el indicador es un ácido débil. En algunas realizaciones, el indicador se selecciona del grupo que consiste en amarillo de nitrazina, azul de timol, azul de bromotimol, azul de xilenol, azul de bromoxilenol, rojo de fenol, púrpura de *m*-cresol, rojo de clorofenol, púrpura de bromocresol, alizarina, rojo neutro y rojo de cresol. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. Se puede encontrar una lista de otros indicadores adecuados, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N°. 5,897,834, Para un experto en la técnica, es claro que los indicadores mencionados específicamente en este documento son solo ejemplos y que se puede usar cualquier indicador adecuado.
- 25 **[0087]** En algunas realizaciones, el agente indicador se selecciona del grupo que consiste en: rojo de cresol, alizarina, púrpura de bromocresol, rojo de clorofenol, amarillo de nitrazina, azul de bromotimol, azul de bromoxilenol, rojo neutro, rojo fenol, azul de timol, azul xilenol y *m*-cresol morado. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.
- 30 **[0088]** En algunas realizaciones, el agente indicador está cargado negativamente.
- 35 **[0089]** En algunas realizaciones, el agente indicador es un ácido débil.
- [0090]** En algunas realizaciones, el agente indicador comprende amarillo de nitrazina.
- 40 **[0091]** En algunas realizaciones, la composición de diagnóstico está asociada con un material absorbente, formando de ese modo un artículo de diagnóstico para absorber los fluidos secretados por una mujer embarazada. El artículo de diagnóstico se puede implementar utilizando muchos dispositivos y métodos. En algunas realizaciones, el artículo se implementa de una manera que puede ser utilizada fácilmente por personal no especializado, específicamente un usuario. El cuerpo del artículo que comprende el material absorbente se puede suministrar al usuario, por ejemplo, en forma de una almohadilla, una gasa, un hisopo, una bola de fibra, pero lo más preferiblemente, como una servilleta sanitaria, pañal, protector de toallita, y estructura interlabial.
- 45 **[0092]** En algunas realizaciones, el artículo comprende además un medio para montar el artículo para facilitar la recogida del fluido biológico secretado. Un ejemplo de un medio de montaje incluye, pero no se limita a, tiras adhesivas asociadas con el artículo. En algunas realizaciones, el artículo comprende además cintas de liberación, cada una de las cuales cubre cada una de las tiras adhesivas. Cubrir como se usa en este documento también significa proteger (por ejemplo, de secarse). Normalmente, el usuario retira las cintas de liberación para exponer las tiras adhesivas del artículo y coloca el artículo en la parte de la entrepierna de su prenda interior, evitando así que el artículo se mueva fuera de posición durante el uso regular. Los tipos de compuestos adhesivos que pueden usarse son bien conocidos en la técnica.
- 50 **[0093]** En algunas realizaciones, la composición de diagnóstico proporciona una indicación visible de líquido amniótico. En algunas realizaciones, la indicación visual es estable durante aproximadamente una semana.
- 55 **[0094]** Los términos "indicación estable" y "indicación irreversible" se usan indistintamente en este documento para describir una indicación, normalmente una indicación de color, que una vez obtenida permanece suficientemente inalterada durante el tiempo necesario para el examen clínico por un profesional. Preferiblemente, el cambio de color es estable durante al menos 48 horas, más preferiblemente al menos 72 horas, y en algunas realizaciones, preferiblemente el cambio de color es estable durante aproximadamente una semana.
- 60 **[0095]** En algunas realizaciones, el material absorbente se selecciona del grupo que consiste en un hisopo, gasa,
- 65

protector de toallita, compresa higiénica, pañal y la estructura absorbente interlabial. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

5 [0096] En algunas realizaciones, se proporciona un kit que comprende el artículo para la detección de líquido amniótico en la secreción vaginal, e instrucciones para el uso del artículo con el fin de detectar líquido amniótico en la secreción vaginal.

10 [0097] En algunas realizaciones, el kit comprende además una escala de color que presenta el color espera que aparezca tras el contacto del artículo con el líquido amniótico y el color espera que aparezca tras el contacto del artículo con la orina.

[0098] En algunas realizaciones, el kit comprende una pluralidad de artículo para detectar líquido amniótico en la secreción vaginal.

15 [0099] En algunas realizaciones, cada artículo dentro del kit está envuelto por separado.

[0100] La descripción anterior describe generalmente la presente invención. Una comprensión más completa puede obtenerse por referencia a los siguientes ejemplos específicos. Estos ejemplos se describen únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los cambios en la forma y la sustitución de equivalentes se contemplan según puedan sugerir o hacer conveniente las circunstancias. Aunque los términos específicos se han empleado en el presente documento, Dichos términos se pretenden en un sentido descriptivo y no con fines limitativos.

25 EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Estudio clínico

30 [0101] Se recogieron muestras de orina y líquido amniótico de 83 mujeres embarazadas, de acuerdo con la siguiente distribución: la orina y el líquido amniótico se recolectaron de 8 mujeres, la orina solo se recolectó de 63 mujeres y el líquido amniótico de 12 mujeres.

[0102] Los criterios de inclusión para la participación de los sujetos en el estudio son mujeres embarazadas:

- 35 (i). Embarazadas de 18 a 50 años.
(ii). El sujeto está listo para firmar el formulario de consentimiento informado.
(iii). El sujeto llega a la sala de parto sometido a amniotomía.

40 [0103] Los criterios de exclusión para la participación de los sujetos en este estudio son:

- (iv). El sujeto sufre de sangrado.
(v). El sujeto no puede o no quiere cooperar con los procedimientos del estudio.
(vi). El sujeto está participando actualmente en otro estudio clínico.

45 [0104] Se pidió a los sujetos que llegan a la sala de partos para recoger una muestra de orina al azar en un recipiente limpio. El clínico recogió muestras de líquido amniótico durante el procedimiento de amniotomía. Cada muestra de orina fresca y líquido amniótico en el estudio se ensayó utilizando los dispositivos de prueba (protectores de bragas) que comprenden cada uno una formulación candidata o una formulación de referencia, de la siguiente manera:

- 50 1. Varilla para medir el pH y otros parámetros de la orina (utilizando tiras Combur-Test®, Roche Diagnostics).
- 55 2. Se colocó 100 ml de líquido amniótico en cada dispositivo candidato y dispositivos de referencia (AL-SENSE y AmniScreen).
- 60 3. Se colocó 400 ml de orina en cada dispositivo candidato (una toallita protectora que contiene una de las ocho formulaciones candidatas) y cada dispositivo de referencia (una toallita protectora que contiene las formulaciones AmniScreen o Al-Sense).
- 65 4. El coordinador del estudio removió cada delineador de manera que imite el uso de la "vida real".
5. Para las muestras de líquido amniótico y orina, el coordinador registró el estado del resultado (positivo o negativo) inmediatamente (0-2 min), y después de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 60 minutos y 120 minutos, basado en el color observado en las almohadillas ensayadas. Un resultado positivo se concluye cuando el delineador amarillo muestra una mancha azul y verde de cualquier tamaño o forma, aunque

sea de color claro. Un resultado negativo se concluye cuando el color del trazador de líneas sigue siendo amarillo.

[0105] Se utilizaron ocho tipos de candidatos de dispositivos (Tabla 1) y dos dispositivos de referencia, AL-SENSE y AmniScreen (Tabla 2). Los ingredientes en cada candidato y formulaciones de referencia se disolvieron en 50 ml de acetona y 2 ml de agua.

Tabla 1: Formulaciones de dispositivos candidatos

Agente	ALM1/ALM1G [§]		ALM2/ALM2G [§]		ALM3/ALM3G [§]		ALM4/ALM4G [§]	
	Peso (g)	peso/peso (%)						
Acetato de celulosa	2	44.6	2	45.7	2	45.7	2	45.8
Acetato de celulosa-butirato	0.8	17.9	0.8	18.3	0.85	19.4	0.8	18.3
Citrato de trietilo	1	22.3	1	22.8	1	22.8	1	22.9
TDMAC	0.053	1.2	0.053	1.2	0.053	1.2	0.046	1.1
Poloxámero	0.3	6.7						
Ácido salicílico	0.3	6.7			0.25	5.71		
Ácido benzoico			0.3	6.7			0.3	6.86
Tween 80			0.2	6.7	0.2	4.57	0.2	4.58
Amarillo de nitrazina	0.024	0.54	0.024	0.55	0.024	0.55	0.024	0.55
Total	4.48	100	4.38	100	4.38	100	4.37	100

§G = contiene pegamento entre las capas como parte del proceso de fabricación.

Tabla 2: Composiciones AL-SENSE y AmniScreen

Ingrediente	AL-Sense	AmniScreen	Unidades
Acetato de celulosa	1.6	1.5	Gr
Acetato de celulosa-butirato	0.8		Gr
Ftalato dibutílico		1.07	MI
Hexamoll Dinch	0.8		MI
TDMAC	0.0453		Gr
Aliquat 336		0.23	MI
2-etoxietanol		1.5	MI
Ácido cítrico	0.0112		Gr
Amarillo de nitrazina	0.0091	0.024	Gr

[0106] Los valores del dispositivo de referencia AmniScreen en términos de sensibilidad y especificidad fueron los siguientes: eficacia de 84% de especificidad y sensibilidad del 96%. AmniScreen proporciona lectura final después de 30 minutos. Se determinó que el nivel de significación de los hallazgos era igual o inferior al 5%. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SAS v9,3 (SAS®, SAS Institute Cary, NC USA).

[0107] Los resultados (manchas) se detectaron en diferentes puntos de tiempo. Si bien los artículos que comprenden la composición indicadora de la invención obtuvieron una detección precisa con una sensibilidad del 100% en los primeros 2 minutos después del contacto con el líquido amniótico (Tabla 3), se requirió esperar 30 minutos y 10 minutos cuando se usó AmniScreen y AL-SENSE, respectivamente, para evitar falsas lecturas positivas (es decir, tinción por la orina). Esto se debe a que en AmniScreen y AL-SENSE se obtiene una tinción de tinción inespecífica (por orina), que requiere algo de tiempo (30 minutos en AmniScreen y 10 minutos en AL-SENSE) para desvanecerse.

[0108] Los resultados de las diferentes pruebas, basadas en el color almohadillas, se designaron "positivo", "negativo". El término "positivo" significa una mancha azul, que apareció sobre el fondo amarillo del dispositivo de bragas. El término "negativo" significa que no apareció una mancha, o apareció y se volvió a amarillear durante el tiempo de detección. Una mancha formada en una prueba de orina se consideró un falso positivo y cuando una mancha no aparece en una prueba de orina fue negativa. De manera similar, cuando una mancha no apareció en una prueba de líquido amniótico, se hizo referencia como falso negativo.

[0109] Las Tablas 3-4 y la Figura 1 presentan los resultados detectados leídos de los dispositivos candidatos

5 después de la exposición al líquido amniótico (Tabla 3) o a la orina (Tabla 4). La evaluación de la eficacia se obtuvo comparando la sensibilidad, Es decir, la proporción de lecturas "positivas" tras la exposición de las almohadillas al líquido amniótico, y la especificidad, es decir, la proporción de "negativo" tras la exposición de las almohadillas a la orina, de varios dispositivos (almohadillas). Las sensibilidades y especificidades resultantes se presentan en las Tablas 3 y 4 junto con los respectivos Intervalos de Confianza (IC) exactos de 90% a ambos lados en comparación con la prueba de McNemar. Para cada acuerdo de dispositivo candidato entre el dispositivo candidato y AmniScreen se calculó junto con intervalos de confianza exactos del 95%. Los acuerdos en líquido amniótico, en orina y en conjunto se evaluaron como el porcentaje de diagnósticos iguales (positivo-positivo-negativo-negativo) entre pares de dispositivos. Los niveles de acuerdo de diagnóstico de los dispositivos se compararon con los niveles de acuerdo general de AmniScreen y se compararon mediante la prueba de McNemar. Como se muestra en la Tabla 3, todos los dispositivos candidatos tenían una sensibilidad del 100%, es decir, todos los candidatos mostraron una lectura positiva (mancha azul) después de la exposición al líquido amniótico. Además, en todas las almohadillas candidatas, el cambio de color (formación de mancha azul sobre un fondo amarillo) ocurrió inmediatamente o no más de dos minutos después de poner en contacto la muestra de prueba (es decir, 0-2 min) y se mantuvo estable durante la duración de las dos horas. Además. Con respecto a la especificidad, las almohadillas candidatas ALM1 y ALM1G demostraron superioridad sobre las almohadillas candidatas restantes (Tabla 4 y Figura 1). Estos dos candidatos mostraron una especificidad del 84% a los 5 minutos e incluso mejores valores de especificidad a los 10 minutos sin fluctuaciones: la especificidad de los candidatos ALM1 (y ALM1G) a los 5 minutos fue de 84,5% (60/71) y a los 10 minutos 87,2% (62/71). Por lo tanto, ALM1 y ALM1G cumplen el objetivo de una buena precisión en un corto período de tiempo.

25 **[0110]** Las Tablas 5 y 6 presentan la sensibilidad y la especificidad, respectivamente, de cinco almohadillas candidatas seleccionadas, a los 5 y 10 minutos, junto con los resultados de AL-SENSE y AmniScreen con límites de confianza exactos más bajos del 90%, basados en los valores presentados en las Tablas 3 y 4. Según la Tabla 5, la sensibilidad de ALM1 a los 5 y 10 minutos es del 100% (es decir, todas las muestras de líquido amniótico que se pusieron en contacto con ALM1 dieron como resultado una detección positiva - tinción azul). En términos de rendimiento, se puede afirmar que para este estudio, el valor del 86,09% tiene una confianza del 95%. Dicho de otro modo, el valor de 86,09% se refiere a la afirmación que se puede hacer dado el tamaño de la muestra y los datos de sensibilidad. Lo mismo se aplica a AmniScreen. AL-SENSE tiene una sensibilidad del 90%, que es inferior a la de ALM1 y AmniScreen.

35 Tabla 3: Lecturas de dispositivos candidatos tras la exposición al líquido amniótico

Dispositivo candidato	0-2m		5m		10m		15m		20m		30m		60m		120m	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ALM1 Positivo	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0
ALM2 Positivo	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0
ALM3 Positivo	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0
ALM4 Positivo	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0
ALM1G Positivo	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0
ALM2G Positivo	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0
ALM3G Positivo	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0
ALM4G Positivo	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0	20	100.0

"%ⁿ" -% de sensibilidad; "N" - el número de muestras analizadas; "m" - minutos.

[0111] Según la Tabla 6, la especificidad de ALM1 a los 5 minutos (84,51%) es mejor que la de AmniScreen (77,46%; $p = 0,0588$) con una superioridad significativa a los 10 minutos (87,32%) con respecto a AmniScreen ($p = 0,0082$) y AL-SENSE (74,65%, $p = 0,0067$). Las especificidades de AmniScreen y AL-SENSE no fueron significativamente diferentes ($p = 0,5637$).

[0112] La especificidad, como se usa en el presente documento, se refiere a corregir la lectura negativa, a saber, la no tinción de una composición al contacto de la misma con una muestra de orina.

[0113] La detección clara y nítida con ALM1 se demuestra adicionalmente en las Figuras 3A y 3B. La Figura 3A presenta la mancha oscura obtenida después de poner en contacto la composición de ALM1 absorbida en una toallita protectora con líquido amniótico (la mancha oscura está rodeada por una línea discontinua y una flecha apunta a la mancha). La mancha oscura presentada en la Figura 3A es más clara y mucho más pronunciada en comparación con las manchas observadas después de poner en contacto las composiciones de referencia, a saber, AL-SENSE y AmniScreen, con líquido amniótico. La Figura 3B presenta una composición correspondiente de ALM1 absorbida en un protector de bragas después de estar en contacto con la orina. Como se puede observar, no se observa ninguna tinción que indique la ausencia de líquido amniótico.

Tabla 4: Lecturas de los dispositivos candidatos cuando se exponen a la orina, a lo largo del tiempo

	0-2m		5m		10m		15m		20m		30m		60m		120m	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ALM1 Negativo	58	81.7	60	84.5	62	87.3	62	87.3	62	87.3	64	90.1	64	90.1	64	90.1
Positivo	13	18.3	11	15.5	9	12.7	9	12.7	9	12.7	7	9.9	7	9.9	7	9.9
ALM2 Negativo	53	74.6	57	80.3	60	84.5	60	84.5	61	85.9	62	87.3	62	87.3	62	87.3
Positivo		25.4		19.7		15.5	11	15.5	10	14.1	9	12.7	9	12.7	9	12.7
ALM3 Negativo	52	73.2	56	78.9	60	84.5	61	85.9		85.9	64	90.1	64	90.1	64	90.1
Positivo	19	26.8	15	21.1	11	15.5	10	14.1	10	14.1	7	9.9	7	9.9	7	9.9
ALM4 Negativo	57	80.3	60	84.5	60	84.5	61	85.9	60	84.5	61	85.9		85.9	61	85.9
Positivo	14	19.7	11	15.5		15.5	10	14.1	11	15.5	10	14.1	10	14.1	10	14.1
ALM1G																
Negativo	58	81.7	60	84.5	62	87.3	63	88.7	63	88.7	65	91.5	65	91.5	65	91.5
Positivo	13	18.3	11	15.5	9	12.7	8	11.3	8	11.3	6	8.5	6	8.5	6	8.5
ALM2G																
Negativo	56	78.9	59	83.1	61	85.9		85.9		85.9	63	88.7	63	88.7	63	88.7
Positivo	15	21.1	12	16.9		14.1	10	14.1	10	14.1	8	11.3	8	11.3	8	11.3
ALM3G																
Negativo	56	78.9	59	83.1	61	85.9	62	87.3	63	88.7	64	90.1	64	90.1	64	90.1
Positivo	15	21.1	12	16.9		14.1	9	12.7	8	11.3	7	9.9	7	9.9	7	9.9
ALM4G																
Negativo	56	78.9	58	81.7	60	84.5	60	84.5	61	85.9	63	88.7	63	88.7	63	88.7
Positivo	15	21.1	13	18.3	11	15.5	11	15.5	10	14.1	8	11.3	8	11.3	8	11.3

"%" -% de sensibilidad; "N" - el número de muestras analizadas; "m" - minutos.

Tabla 5: Sensibilidad de las almohadillas candidatas y de referencia

Dispositivo	n/N	Sensibilidad (%)	90% CL más bajo
ALM1 5 min	20/20	100,0%	86,09%
ALM1 10 min	20/20	100,0%	86,09%
AL-Sense 10 min	18/20	90,0%	71,74%
AmniScreen 30 min	20/20	100,0%	86,09%

Tabla 6: Especificidad de las almohadillas candidatas y de referencia.

Dispositivo	n/N	Sensibilidad (%)	90% CL más bajo	Valor P vs. AmniScreen	Valor P vs. AL-SENSE
ALM1 5 min	60/71	84,51%	75,66%	0,0588	0,0196
ALM1 10 min	6/71	87,32%	78,92%	0,0082	0,0067
AL-SENSE 10 min	53/71	74,65%	64,76%	0,5637	NR
AmniScreen 30 min	55/71	77,46%	67,81%	NR	0,5637

[0114] La detección clara y nítida con ALM1 se demuestra adicionalmente en las Figuras 3A y 3B. La Figura 3A presenta la mancha oscura obtenida inmediatamente después de poner en contacto la composición de ALM1 absorbida en una toallita protectora con líquido amniótico (la mancha oscura está rodeada por una línea discontinua y una flecha apunta a la mancha). La mancha oscura presentada en la Figura 3A es más clara y mucho más pronunciada en comparación con las manchas observadas después de poner en contacto las composiciones de referencia, a saber, AL-SENSE y AmniScreen, con líquido amniótico. La Figura 3B presenta una composición correspondiente de ALM1 absorbida en un protector de bragas después de estar en contacto con la orina. Como se puede observar, no se observa ninguna tinción que indique la ausencia de líquido amniótico.

[0115] La tabla 7 presenta las lecturas de tabulación cruzada de ALM1 y AL-SENSE junto con la lectura de AmniScreen; todas las lecturas se obtuvieron en la misma muestra.

[0116] La Tabla 8 muestra el porcentaje de nivel de acuerdo total del candidato y los dispositivos de referencia (AL-SENSE y AmniScreen) en casos positivos y negativos y, en general, con intervalos de confianza exactos del 95% a ambos lados para cada uno. Estos valores representan el porcentaje de casos en los que los dispositivos dieron la misma lectura en el líquido amniótico (casos positivos; N=20), en la orina (casos negativos; N=71) y en general (juntos en la orina y el líquido amniótico; N=91). Como se puede ver en los casos positivos, es decir, líquido amniótico, las lecturas de ALM1 a los 5 y 10 minutos corresponden a las lecturas de AmniScreen. Por lo tanto, el acuerdo entre ALM1 y AmniScreen en el diagnóstico de líquido amniótico es del 100% para ambos puntos temporales, donde el acuerdo entre ALM1 y AL-SENSE fue solo del 90% (Tabla 5). En la orina, ALM1 a los 5 minutos concuerda con AmniScreen en el 98,2% de los casos y en 10 minutos en todos los casos (100%) donde AmniScreen proporcionó una lectura negativa. AmniScreen demostró seis lecturas falsas positivas a los 5 minutos y siete lecturas falsas positivas a los 10 minutos, mientras que ALM1 leyó correctamente las lecturas negativas a los 5 minutos y 10 minutos (Tabla 6).

Tabla 7: Tabulación cruzada del candidato. AL-Sense versus AmniScreen

Muestra de prueba	N negativo	AmniScreen %	N positivo	%	
Fluido amniótico	<u>ALM1 5m</u>				
			20	100.0	
	<u>ALM1 10m</u>				
			20	100.0	
	<u>AL-SENSE</u>				
			2	10.0	
Orina			18	90.0	
	<u>ALM1 5m</u>				
		54	98.2	6	37.5
		1	1.8	10	62.5
	<u>ALM1 10m</u>				
		55	100.0	7	43.8
				9	56.3
	<u>AL-SENSE</u>				
		48	87.3	5	31.3
		7	12.7	11	68.8
	En general	<u>ALM1 5m</u>			
			54	98.2	6
		1	1.8	30	83.3
<u>ALM1 10m</u>					
		55	100.0	7	19.4
				29	80.6
<u>AL-SENSE</u>					
		48	87.3	7	19.4
	7	12.7	29	80.6	

[0117] En general, hubo un desacuerdo entre ALM1 a los 5 min y 10 min y AmniScreen en siete casos, de los cuales ALM1 dio la lectura correcta en seis (6) casos a los 5 min y en los siete (7) casos a los 10 min. punto de evaluación min. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas a los 5 minutos ($p = 0,0588$, Tabla 8), pero se encontraron estadísticamente significativas a los 10 min ($p = 0,0082$, Tabla 8). Dicho de otro modo, como se desprende de la Tabla 7, el desacuerdo mencionado es solo en los casos negativos (es decir, en la orina) donde ALM1 a los 5 min dio la lectura correcta en 6 de esos 7 casos discrepantes y en los 7 casos en el punto de evaluación de 10 min. El desacuerdo entre AL-SENSE y AmniScreen fue mayor - 14 casos, de los cuales AmniScreen fue correcto en 9 de los casos. A pesar de la mejor precisión, se encontró que AmniScreen y AL-Sense son similares ($p = 1,00$, Tabla 8) con respecto al porcentaje de lecturas positivas y negativas, aunque menos

efectivas que ALM1.

5

Tabla 8: Acuerdo de ALM1 y AL-SENSE con AmniScreen

	Dispositivo	n/N	Porcentaje de acuerdo	95% CL más bajo	95% CL más alto	Valor P prueba de McNemar	
10	Fluido Amniótico	ALM1 5	20/20	100.0%	83.16%	100.0%	-
		min					
15	Orina	ALM1 10	20/20	100.0%	83.16%	100.0%	-
		min					
20	En general	AL-Sense	18/20	90.0%	68.30%	99.98%	-
		min					
25		ALM1 5	64/71	90.14%	80.74%	95.94%	-
		min					
		ALM1 10	64/71	90.14%	80.74%	95.94%	-
		min					
		AL-Sense	59/71	83.10%	72.34%	90.95%	-
		min					
		ALM1 5	84/91	92.31%	84.79%	96.85%	0.0588
		min					
		ALM1 10	84/91	92.31%	84.79%	96.85%	0.0082
		min					
		AL-Sense	77/91	84.62%	75.54%	91.33%	1.000

EJEMPLO 2: Estudio clínico con los artículos que necesitan tensioactivos y ácidos

30

[0118] Dos formulaciones, 3Mar1 y 3Mar2, se prepararon, que contienen todos los ingredientes de la formulación ALM1 aparte del poloxámero 407 o el ácido salicílico (Tabla 9).

35

Tabla 9: Formulaciones que carecen de surfactantes o ácidos

Ingrediente	ALM1	3Mar1	3Mar2
Acetato de celulosa	2,00	2,50	2,50
Acetato de celulosa butirato	0,80	1,00	1,00
Citrato trietílico	1,00	1,00	1,00
TDMAC	0,053	0,053	0,053
Poloxámero 407	0,30	0,30	
Ácido salicílico	0,30		0,30
Amarillo de nitrazina	0,024	0,024	0,024

45

[0119] Las muestras de orina (400 µl) con un pH de 7,0 se gotearon sobre los artículos que contienen formulaciones el 3Mar1 y 3Mar2 y en un artículo que contiene la formulación ALM1.

50

[0120] Como se muestra en la Figura 2, después del contacto con la orina cada uno de los artículos que contienen el 3Mar1 o las formulaciones 3Mar2 produjeron un resultado falso positivo, a saber, una mancha oscura distintiva (azul) formada en el centro de cada uno de los artículos. Sin embargo, el artículo ALM1 proporcionó un verdadero resultado negativo, ya que no produjo ninguna mancha al entrar en contacto con la muestra de orina.

55

[0121] Los resultados indican que el surfactante y ácido se requieren para obtener una detección fiable.

EJEMPLO 3: Viabilidad del estudio de uso

60

[0122] Un análisis de eficacia primaria con un artículo que incluye la composición de diagnóstico ALM1 (también denominado en lo sucesivo "AL SENTIDO Blue") se llevó a cabo en un total de 43 mujeres que fueron compatibles con el protocolo de estudio y que tenían datos válidos para el análisis. El análisis consiste en una comparación entre la lectura del resultado del AL-SENSE Blue del paciente y el diagnóstico clínico.

65

[0123] La Tabla 10 presenta la lectura del sujeto del dispositivo AL-SENSE Blue frente al diagnóstico clínico (prueba de agrupamiento de espéculos estériles, si el resultado fue negativo, luego se realizaron una prueba de Ferning

microscópica y una prueba de pH).

Tabla 10: Lectura del sujeto vs. diagnóstico clínico.

Frecuencia de Diagnóstico Clínico (N)	Lectura del sujeto de AL-SENSE Blue		
	Positivo	Negativo	Total
Negativo	1	16	17
Positivo	25	1	26
Total	26	17	43

[0124] La sensibilidad observada en este estudio es 96,15% (25/26) con un intervalo de confianza binomial exacto 95% de 80,36% - 99,90% y la especificidad es 94,12% (16/17) con un intervalo de confianza binomial exacto 95% del 71,31% - 99,85%. Dado que los criterios de éxito fueron 91% para la sensibilidad y 73% para la especificidad, se concluye que el estudio fue exitoso.

[0125] En un estudio de eficacia secundaria, se pidió a las mujeres (a todos los participantes) que completaran un cuestionario. Las primeras tres preguntas se calificaron en una escala de 1 a 5, donde 1 representa un resultado deficiente y 5 un resultado muy satisfactorio. Las dos últimas preguntas se relacionan con la comprensión del paciente de los resultados de la lectura. Las tablas 11-14 presentan de manera descriptiva las distribuciones de respuesta recopiladas.

Tabla 11: Respuestas a la pregunta 1

¿Es clara la mancha azul-verde en la tira indicadora para distinguirla? (N=35)		
Respuesta	Frecuencia	%
Ligeramente clara	1	2,86
Algo Clara	10	28,57
Clara	17	48,57
Muy clara	7	20

Tabla 12: Respuestas a la pregunta 2:

¿Es la almohadilla cómoda para usar? (N=40)		
Respuesta	Frecuencia	%
Bastante cómoda	24	60
Muy cómoda	16	40

Tabla 13: Respuestas a la pregunta 3

¿Experimentó alguna molestia relacionada con el uso de la almohadilla? (N=41)			
Respuesta	Frecuencia	%	
Indiferente	17	41,46	
Me sentí bastante cómodo con el AL-SENSE Blue	11	26,83	
No experimenté ninguna molestia relacionada con el AL-SENSE Blue	13	31,71	

Tabla 14: Respuestas a la pregunta 4

De acuerdo con el color de la tira indicadora utilizada y el folleto de instrucciones, ¿entiende la causa de su sensación de humedad? (N=41)		
Respuesta	Frecuencia	%
Fuga de fluido amniótico	23	53,66
Fuga de orina	0	0
Nada	7	17,07
No lo sé	11	29,27

[0126] De las 35 mujeres que respondieron a la pregunta 1, el 97,14% (34/35) respondió que la mancha azul o verde en la franja amarilla era algo clara, clara o muy clara para distinguirla.

[0127] De las 40 mujeres que respondieron a la pregunta 2, el 100% (40/40) respondió que la almohadilla era bastante o muy cómoda de usar.

5 [0128] De las 41 mujeres que respondieron a la pregunta 3, ninguna afirmó que había experimentado una leve incomodidad en relación con el uso del AL-SENSE Blue.

10 [0129] De las 41 mujeres que respondieron a la pregunta 4, 24 marcaron su lectura como positiva. El 95,83% de estas mujeres (23/24) declararon que, desde la tira, habían comprendido que la causa de su humedad se debía a la fuga de líquido amniótico, todas ellas realmente marcaron su lectura como positiva.

15 [0130] El "tiempo de lectura" del artículo ensayado se mejoró en relación con los artículos de referencia. Específicamente, la lectura del color del revestimiento se detectó y registró a los 2, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos (Tabla 15). En el 100% (43/43) de los casos, la lectura final ya estaba presente 2 minutos después de la exposición. Por el contrario, el tiempo de lectura del artículo de referencia AmniScreen es de 30 minutos, mientras que el tiempo de lectura del artículo de referencia AL-SENSE es de al menos 10 minutos.

Tabla 15: Listado de las lecturas a lo largo del tiempo.

Número de sujeto	Resultado del paciente 0-2 min	Resultado paciente 5 min.	Resultado paciente 10 min	Resultado paciente 15 min	Resultado paciente 20 min	Resultado paciente 30 min
9200	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9201	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9202	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
25 9203	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9204	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9205	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9206	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9207	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
30 9208	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9209	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9210	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9212	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9213	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
35 9214	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9215	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9217	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9218	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9219	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
40 9222	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9223	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9224	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9226	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9227	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
45 9228	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9229	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9230	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9231	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
50 9232	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9233	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9234	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9237	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
55 9238	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9239	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9240	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9241	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9242	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
60 9243	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9244	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9246	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9247	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
9248	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
65 7189	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
7190	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

[0131] A modo de resumen de los estudios primarios y secundarios, la sensibilidad de lectura del sujeto de AL-SENSE Blue es mejor que el de los artículos de referencia AL-SENSE y AmniScreen.

EJEMPLO 4: Preparación de artículos

5

[0132] La preparación del artículo implicó inicialmente la preparación de cada una de las formulaciones candidatas y de referencia (incluidos 3Mar1 y 3Mar2) en forma de soluciones. Para este propósito, la parte sólida de cada formulación, excluyendo el amarillo de nitrazina, se disolvió en 50 ml de acetona. El amarillo de nitracina se disolvió en 2 ml de agua y luego se añadió a la solución de acetona.

10

[0133] Las soluciones resultantes se pulverizan sobre un material de sustrato. Como resultado, el material del sustrato adquirió un color amarillo tenue, que proporcionó un fondo adecuado para la detección de un cambio de color debido a la interacción con los fluidos vaginales, en particular, para la detección de una mancha azul como resultado apropiado de la interacción con el líquido amniótico. Cada sustrato se integró luego con un forro de toallita preformado, obteniendo así un forro de toallita de diagnóstico (candidato o referencia) distinto.

15

[0134] Ha de entenderse que la fraseología o terminología empleada en el presente documento es para el propósito de descripción y no de limitación.

20

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición indicadora para detectar líquido amniótico en la secreción vaginal que comprende: una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico; y un agente indicador, en el que dicha composición carece de un agente humectante.
- 2.** La composición indicadora de la reivindicación 1, en la que dicho ácido carboxílico aromático comprende ácido salicílico, ácido benzoico o una combinación de los mismos; o es el ácido salicílico.
- 10 **3.** La composición indicadora de la reivindicación 1, en la que dicho tensioactivo hidrófilo es un tensioactivo no iónico; o es un polímero, que comprende preferiblemente un agente tensioactivo de copolímero de bloque; o es un surfactante polimérico no iónico; o es un surfactante polimérico no iónico hidrofílico.
- 15 **4.** La composición indicadora de la reivindicación 1, en la que el agente indicador está cargado negativamente.
- 5.** La composición indicadora de la reivindicación 1, en la que el reactivo de equilibrio iónico es una sal de amonio cuaternario.
- 20 **6.** La composición indicadora de la reivindicación 1, en la que el plastificante no cíclico es un plastificante de tres ésteres.
- 7.** La composición indicadora de la reivindicación 1, que consiste en una pluralidad de polímeros; un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico; y un agente indicador.
- 25 **8.** La composición indicadora de la reivindicación 1, que comprende 44,6% en peso de acetato de celulosa, 17,9% en peso de acetato de celulosa butirato, 22,3% en peso de citrato de trietilo, 1,2% en peso de cloruro de tridodecilmetil amonio, 6,7% en peso de poloxámero, 6,7% en peso de ácido salicílico y 0,54% en peso de amarillo de nitrazina.
- 30 **9.** Un artículo para detectar líquido amniótico en la secreción vaginal que comprende: un material absorbente para absorber un líquido biológico secretado por una persona y la composición indicadora de una o más de las reivindicaciones 1-8.
- 35 **10.** El artículo de la reivindicación 9, en el que el material absorbente se selecciona del grupo que consiste en una torunda, gasa, protector de braga, servilleta higiénica, pañal; y estructura absorbente interlabial.
- 40 **11.** Un método para diagnosticar el líquido amniótico en la secreción vaginal que comprende:
- (a) poner en contacto la composición indicadora de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 o el artículo de la reivindicación 10 con la secreción vaginal, obtenida de un sujeto; y
- 45 (b) ver la composición del indicador o el artículo del artículo, donde un cambio de color indica la presencia de líquido amniótico.
- 12.** El método de reivindicación 11, en el que se menciona un cambio de color, está relacionado con el artículo de seguimiento del artículo de monitoreo de la secreción; en donde opcionalmente la mancha oscura es una mancha azul oscura o una mancha verde oscura.
- 50 **13.** El método de la reivindicación 12, en el que la mancha oscura es una mancha azul oscura o una mancha verde oscura; y dicha visualización se realiza en menos de 10 minutos o menos de 5 minutos después de dicho contacto.
- 14.** El método de la reivindicación 11, donde una composición de un indicador consiste en una pluralidad de polímeros, un plastificante no cíclico; un tensioactivo hidrófilo; un ácido carboxílico aromático; un reactivo de equilibrio iónico y un agente indicador.
- 55 **15.** Un kit que comprende el artículo de la reivindicación 9 para detectar líquido amniótico en la secreción vaginal e instrucciones de uso.
- 60

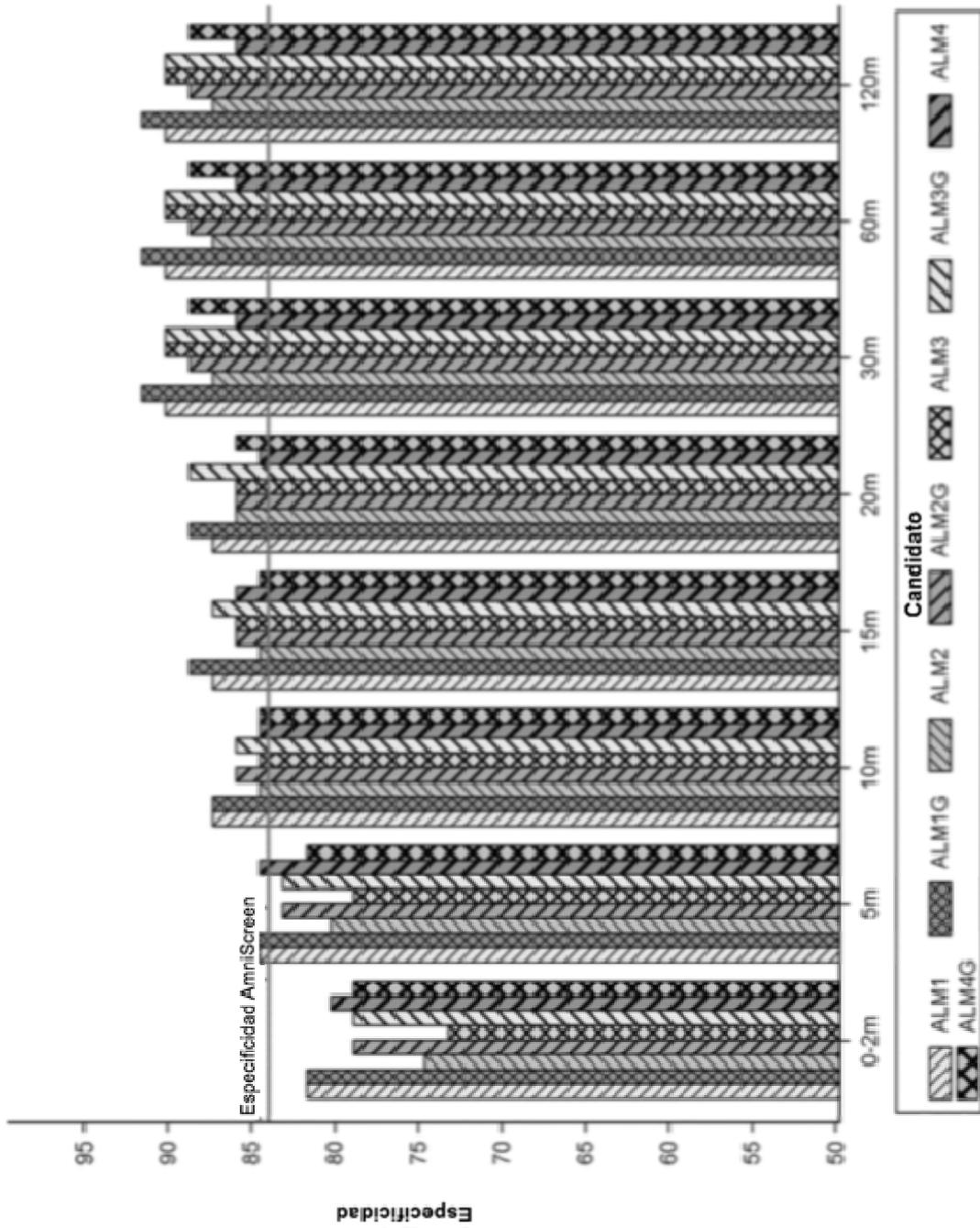


Fig. 1

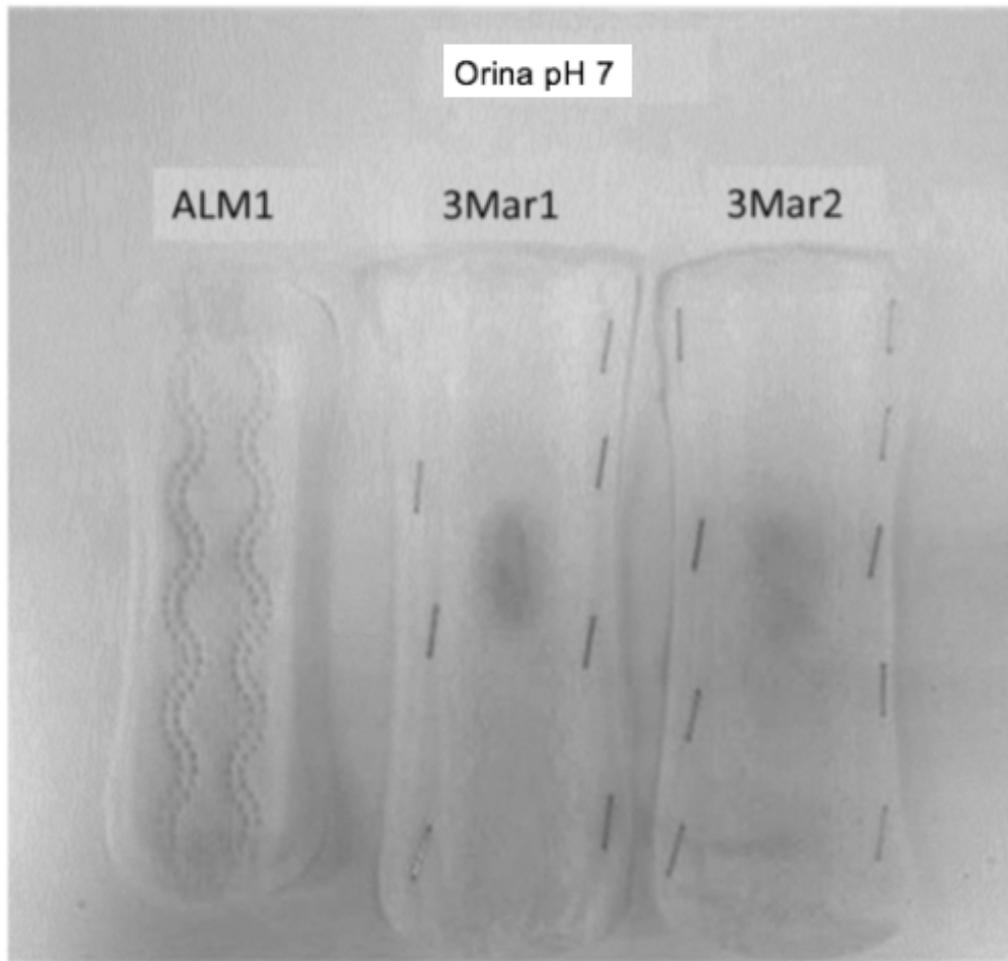


Fig. 2

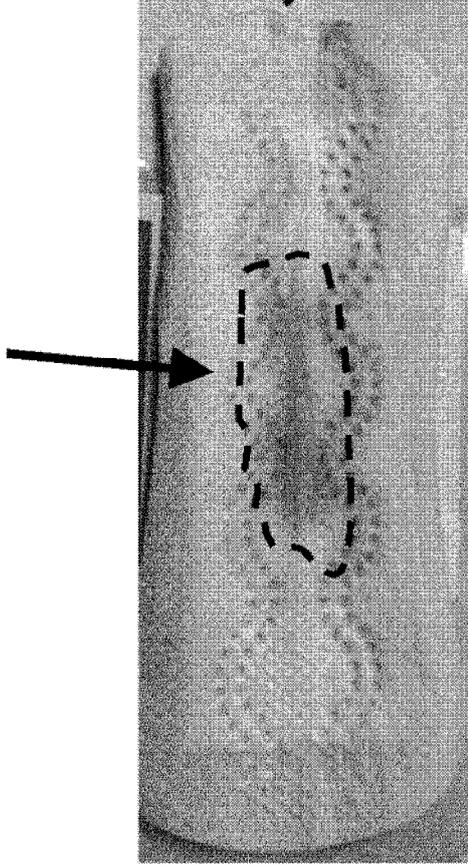


Fig. 3A

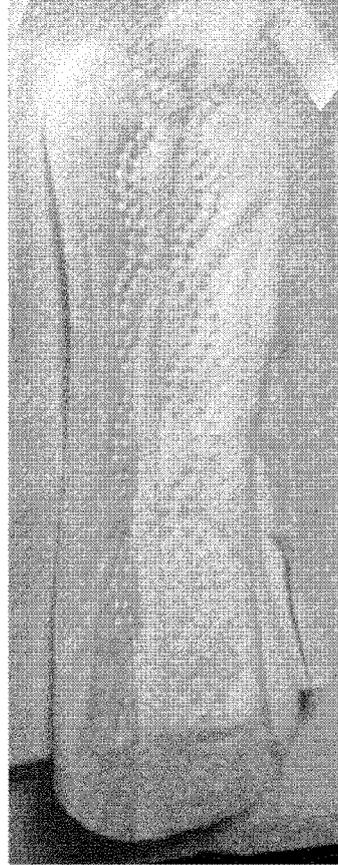


Fig. 3B