

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 834 465**

51 Int. Cl.:

G01N 33/66 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2013 PCT/EP2013/072757**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14068024**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2013 E 13783947 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2020 EP 2914963**

54 Título: **Sistemas y procedimientos para análisis de múltiples analitos**

30 Prioridad:

02.11.2012 US 201213667154

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

17.06.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DIEBOLD, ERICA ROSE y
GERBER, MARTIN T.**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 834 465 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

Sistemas y procedimientos para análisis de múltiples analitos

5 Antecedentes

El uso de elementos de prueba desechables se ha convertido en algo común para medir la presencia y/o las concentraciones de analitos seleccionados en las muestras de prueba. Por ejemplo, los pacientes que padecen diabetes y afecciones médicas similares a menudo efectúan una autosupervisión de la glucemia, donde el paciente realiza una supervisión de sus niveles de glucemia. El propósito de la supervisión de los niveles de glucemia es determinar el nivel de concentración y, si es necesario, adoptar medidas correctoras si el nivel es demasiado alto o demasiado bajo para llevar el nivel de vuelta dentro de un intervalo aceptable. Además, los niveles de glucemia se determinan para calcular un bolo de insulina antes de las comidas a menudo con la ayuda de una calculadora de bolo con el objetivo de minimizar los incrementos de glucosa por el consumo de la comida. No adoptar medidas correctoras puede tener graves implicaciones médicas. La supervisión de glucosa es un hecho cotidiano para los individuos diabéticos, y la exactitud de dicha supervisión puede significar literalmente la diferencia entre la vida y la muerte. No mantener la glucemia en niveles aceptables de manera regular puede dar como resultado complicaciones graves relacionadas con la diabetes, que incluyen cardiovasculopatía, nefropatía, lesión nerviosa y ceguera.

Las personas con diabetes que tratan de forma intensiva su glucemia experimentan beneficios duraderos. El ensayo sobre el control y complicaciones de la diabetes (DCCT) fue un estudio clínico llevado a cabo de 1983 a 1993 por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). El DCCT comparó los tratamientos intensivos con los convencionales. Los pacientes con tratamiento intensivo mantuvieron los niveles de glucosa lo más cerca posible de lo normal con al menos tres inyecciones de insulina al día o una bomba de insulina, y una autosupervisión frecuente de los niveles de glucemia. El tratamiento intensivo tenía como objetivo mantener la hemoglobina A1c (HbA1c), que refleja el promedio de glucemia durante un período de 2 a 3 meses, lo más cerca posible de lo normal. El tratamiento convencional consistió en una o dos inyecciones de insulina al día con análisis de orina o glucemia una vez al día. Los resultados del estudio DCCT mostraron que mantener los niveles de glucemia lo más cerca posible de lo normal ralentiza la aparición y progresión de enfermedades oculares, renales y nerviosas provocadas por la diabetes. De hecho, demostró que cualquier disminución sostenida de la glucemia ayuda, incluso si la persona tiene un historial de control deficiente.

Actualmente se encuentran disponibles una serie de instrumentos analíticos o biosensores, tales como glucómetros, que permiten a un individuo someter a prueba el nivel de glucosa en una pequeña muestra de sangre. Muchos de los diseños de medidores disponibles actualmente usan un elemento de prueba desechable que, en combinación con el medidor, mide la cantidad de glucosa en la muestra de sangre de forma electroquímica u óptica. En los glucómetros actuales, la información presentada como consecuencia de una medición de glucemia satisfactoria es el valor de glucemia respectivo, típicamente mostrado en unidades de mg/dl o mmol, y tal vez la hora y la fecha en que se realizó la medición. Esta información, en combinación con el cálculo del aporte planificado o conocido de carbohidratos o actividades planificadas o conocidas y el conocimiento de otros factores situacionales o individuales, en la mayoría de los casos es suficiente para permitir a los diabéticos ajustar o derivar su aporte dietético y/o una dosis inmediata de insulina para inyectar para controlar el nivel de glucemia a corto plazo. Además, en caso de valores de glucosa bajos, los diabéticos pueden detectar la necesidad de un aporte de azúcar para evitar la hipoglucemia.

La ausencia o una cantidad insuficiente de insulina evita que el cuerpo use la glucosa como fuente de combustible para producir energía. Cuando esto ocurre, el cuerpo produce energía al descomponer los ácidos grasos, lo que da como resultado subproductos de cetonas y niveles de cetonas incrementados. Los niveles de cetonas incrementados en los diabéticos también se pueden provocar por un infarto de miocardio, una apoplejía, el uso de drogas recreativas o una enfermedad intercurrente tal como neumonía, gripe, gastroenteritis o una infección urinaria. Los niveles excesivos de cetonas en los diabéticos dan lugar a un episodio de cetoacidosis diabética (CAD), una urgencia médica que puede dar como resultado la muerte si no se trata. Los síntomas de la CAD incluyen náuseas, vómitos, sed y producción de orina excesivas, dolor abdominal, disnea, astenia y coma, entre otros. Dada la gravedad de la CAD, es deseable administrar un tratamiento para reducir los niveles de cetonas antes de la aparición completa de un episodio de CAD. Además, puesto que los síntomas relacionados con un episodio de CAD pueden no presentarse hasta que el episodio de CAD haya aparecido o de otro modo los niveles de cetonas estén indeseablemente altos, en general, es preferente que el tratamiento de reducción de cetonas no comience como respuesta a estos síntomas.

La prevención de los episodios de CAD se puede lograr midiendo los niveles de cetonas y buscando atención médica si aumentan por encima de una determinada concentración. El sitio web de la ADA recomienda que los niveles de cetonas se deben comprobar cada 4-6 horas cuando un diabético tiene una enfermedad (tal como un resfriado o la gripe) o cuando su glucemia es más de 240 mg/dl. (Véase <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/ketoacidosis-dka.html>). Se pueden utilizar análisis de orina para determinar los niveles de cetonas. Sin embargo, para los diabéticos que realizan múltiples pruebas de glucemia por día, realizar análisis de orina separados además de sus pruebas de glucemia es lento y resulta oneroso.

Al tener una prueba doble para medir los niveles de glucosa y cetonas en la misma tira reactiva, un diabético está mejor posibilitado para cumplir con las recomendaciones de pruebas y un tratamiento más seguro al detectar niveles altos de

cetonas de manera temprana. Por ejemplo, se recomienda evitar el ejercicio cuando las cetonas y la glucemia son altas porque los niveles elevados de estos analitos pueden ser indicativos de un abordaje insatisfactorio de la diabetes. Sin embargo, la mayoría de los diabéticos no tienen pruebas de cetonas fácilmente disponibles para someter a prueba y, a menudo, no tienen información fácilmente disponible sobre cómo abordar dichas situaciones. Además, los síntomas de la cetoacidosis diabética normalmente evolucionan durante un período de aproximadamente 24 horas, lo que significa que la información e instrucción útiles requieren típicamente la perspectiva del análisis de tendencias.

El uso de análisis de orina separados para determinar los niveles de cetonas también requiere suministros de diagnóstico adicionales y sus costes asociados, y dificulta la correlación de los niveles de glucemia y cetonas. También es posible determinar los niveles de cetonas a partir de muestras de sangre. Cuando se usan muestras de sangre, los niveles de cetonas se determinan habitualmente midiendo la concentración de hidroxibutirato, que es la cetona predominante en la sangre. Las concentraciones de hidroxibutirato por debajo de 0,6 mM en sangre se consideran normales, mientras que las concentraciones de hidroxibutirato que están entre 0,6 mM y 1,5 mM indican que se puede desarrollar un problema y mayores de 1,5 mM indican un riesgo de desarrollar CAD. Las concentraciones de hidroxibutirato por encima de 3 mM en sangre son indicativas de CAD y requieren tratamiento médico de urgencia.

Las técnicas actuales para determinar los niveles de cetonas en sangre implican elementos de prueba de función única que son adecuados para detectar concentraciones de hidroxibutirato, por ejemplo. Sin embargo, al igual que el análisis de orina descrito anteriormente, los diabéticos que realizan una magnitud relativamente alta de pruebas de glucemia por día pueden encontrar lento y oneroso realizar pruebas de sangre para el nivel de cetonas separadas además de sus pruebas de glucemia, en particular puesto que las pruebas de cetonas en sangre actuales son más lentas que las pruebas de glucemia del estado de la técnica. Los análisis de sangre para el nivel de cetonas que se realizan independientemente de las pruebas de glucemia también requieren suministros de diagnóstico adicionales y se debe incurrir en gastos adicionales asociados con los mismos. Además, realizar pruebas separadas para determinar los niveles de glucemia y de cetonas en sangre dificulta la correlación de los valores de glucemia y de cetonas en sangre medidos puesto que, entre otros factores, puede que no se midan dentro del mismo margen de tiempo o se pueden realizar usando diferentes dispositivos.

Otras técnicas para determinar los niveles de cetonas a partir de la sangre implican elementos de prueba adecuados para detectar los niveles de glucemia y de cetonas en sangre. Sin embargo, en estos elementos de prueba actuales, los niveles de glucemia se miden más rápidamente que los niveles de cetonas en sangre, de modo que los resultados de la prueba de cetonas en sangre se retrasan y se proporcionan después de los resultados de la prueba de glucemia. De forma alternativa, los resultados de las pruebas de tanto glucemia como cetonas en sangre no se proporcionan hasta que se complete esta última prueba de cetonas en sangre. En cualquier caso, esperar los resultados de una o ambas pruebas hasta que se complete la prueba de cetonas en sangre puede resultar bastante oneroso y lento para un diabético que realiza una magnitud relativamente alta de pruebas cada día, en particular cuando se considera que en algunos casos la prueba de cetonas en sangre puede tardar casi el doble en completarse que la prueba de glucemia. Además, cuando los resultados de la prueba de glucemia se proporcionan antes y separados de los resultados de la prueba de cetonas en sangre, surge la posibilidad de que un usuario interrumpa las pruebas antes de que se complete la prueba de cetonas en sangre y/o desvíe la atención a otra parte después de que se hayan proporcionado los resultados de la prueba de glucemia, pero antes de que se hayan tenido en cuenta apropiadamente los resultados de la prueba de cetonas en sangre. En otros casos, un usuario se puede ver sobrecargado por la presentación automática de los resultados de cetonas en sangre tras cada prueba, lo que puede dar lugar a un examen insuficiente o a un menoscabo del usuario sobre la importancia de los resultados de la prueba de cetonas en sangre. Como corolario, sobrecargar a un paciente diabético con un valor de cetonas para cada medición, incluso cuando la mayoría del tiempo está en un intervalo normal, podría provocar que un usuario ignore el valor en un momento en el que realmente requiere atención.

Dadas las ramificaciones del registro, informe y análisis exactos de las mediciones de cetonas en sangre además de las mediciones de glucemia, se desean mejoras en las técnicas, procedimientos y equipos para someter a prueba los niveles de cetonas en sangre y/o los niveles de cetonas en sangre y glucemia.

Sumario

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Se proporcionan sistemas y procedimientos para análisis de múltiples analitos. En un modo de realización, un procedimiento incluye determinar las concentraciones de un primer y segundo analitos en una muestra. El primer y segundo analitos pueden ser, por ejemplo, glucosa y una cetona tal como hidroxibutirato. Como referencia en esta solicitud, se entiende que el término "cetona" se refiere e incluye cuerpos cetónicos tales como hidroxibutirato. De esta forma, se proporciona una indicación relacionada con la concentración medida de hidroxibutirato en respuesta a la determinación de que la concentración de hidroxibutirato está por encima de un valor predeterminado. En otro aspecto de esta forma, se proporciona automáticamente una indicación cuantitativa representativa de la concentración de glucosa medida, independientemente del valor de la concentración de glucosa medida. Aún en otro aspecto, cada concentración medida de hidroxibutirato se almacena o se retiene de otro modo independientemente de si esa concentración medida está por encima de un valor predeterminado para permitir que se lleve a cabo el análisis de tendencias con respecto a todas las concentraciones medidas de hidroxibutirato. En otro modo de realización, un sistema incluye un medidor

configurado para interactuar con un elemento de prueba para evaluar un primer y segundo analitos en una muestra. Otros aspectos de la solicitud objeto están dirigidos a técnicas únicas para analizar analitos en una muestra. Otros modos de realización, formas, objetivos, rasgos característicos, ventajas, aspectos y beneficios resultarán evidentes a partir de la descripción y los dibujos.

5

En un modo de realización adicional, un procedimiento incluye proporcionar un elemento de prueba configurado para analizar un primer y segundo analitos en una muestra; poner en contacto el elemento de prueba con la muestra; determinar la concentración del primer analito en la muestra y proporcionar una indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima de un valor predeterminado; y determinar la concentración del segundo analito en la muestra. En una forma, el procedimiento incluye además presentar información correspondiente a la concentración del segundo analito. En otra forma, el primer analito es hidroxibutirato y el segundo analito es glucosa. Todavía en otra forma, el valor predeterminado es 0,6 mM. En otra forma, la etapa de proporcionar la indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima de un valor predeterminado incluye al menos uno de presentar la concentración del primer analito, proporcionar una advertencia, proporcionar una lista de medidas a adoptar en respuesta a que la concentración del primer analito está por encima del valor predeterminado y transmitir un mensaje a al menos uno de un usuario del elemento de prueba, un profesional sanitario, un cuidador y los padres o tutores.

10

15

Aún en otra forma de este modo de realización, proporcionar la indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima del nivel predeterminado incluye transmitir un mensaje a un dispositivo móvil o un ordenador. En un aspecto de esta forma, proporcionar la indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima del nivel predeterminado incluye además presentar un mensaje relacionado con la concentración del primer analito en un medidor de prueba. En otra forma, proporcionar la indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima del nivel predeterminado incluye presentar un mensaje relacionado con la concentración del primer analito. En otra forma, proporcionar la indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima del nivel predeterminado incluye cambiar un color o un sombreado de al menos una parte de una pantalla de presentación o una presentación textual. Todavía en otra forma, proporcionar la indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima del nivel predeterminado incluye presentar un icono de información en una pantalla de presentación. Todavía en otra forma, proporcionar la indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima del nivel predeterminado incluye presentar un icono de información en una pantalla de presentación con un tono de audio o vibración para animar al paciente a prestar atención. En un aspecto de esta forma, el procedimiento incluye además proporcionar un mensaje en respuesta a una selección del icono de información. En otro aspecto, el mensaje incluye al menos una de una descripción de la concentración del primer analito, una lista de medidas a adoptar en respuesta a que la concentración del primer analito está por encima del nivel predeterminado e información de contacto de un profesional sanitario.

20

25

30

35

En otro modo de realización, un sistema incluye un elemento de prueba configurado para analizar un primer y segundo analitos en una muestra. El sistema también incluye un medidor configurado para interactuar con el elemento de prueba e incluye un controlador estructurado para: determinar la concentración del primer analito en la muestra y, si la concentración del primer analito está por encima de un valor predeterminado, proporcionar una primera señal para proporcionar una indicación relacionada con la misma; y determinar la concentración del segundo analito en la muestra y proporcionar una segunda señal para emitir información relacionada con la concentración del segundo analito. En una forma de este modo de realización, la indicación incluye al menos una de emitir información correspondiente a la concentración del primer analito, proporcionar una advertencia, proporcionar una lista de medidas a adoptar en respuesta a que la concentración del primer analito está por encima del valor predeterminado, y transmitir información relacionada con la concentración del primer analito a al menos uno de un usuario del sistema, un profesional sanitario, un cuidador y los padres o tutores. En otra forma, el primer analito es hidroxibutirato y el segundo analito es glucosa. En un aspecto de esta forma, el valor predeterminado está en el intervalo de 0,5 mM a 3,0 mM.

50

En otra forma de este modo de realización, el medidor incluye además una pantalla sensible a la primera señal para presentar la indicación relacionada con la concentración del primer analito. En un aspecto de esta forma, la pantalla es sensible a la primera señal para proporcionar un icono relacionado con la concentración del primer analito. En otro aspecto de esta forma, al menos una parte de la pantalla se configura para cambiar de color o sombreado en respuesta a la primera señal. Aún en otro aspecto de esta forma, la pantalla se configura para proporcionar un icono de información en respuesta a la primera señal. En otro aspecto, la pantalla se configura además para proporcionar un mensaje en respuesta a una selección del icono de información, incluyendo el mensaje al menos una de una descripción de la concentración del primer analito, una lista de medidas a adoptar en respuesta a que la concentración del primer analito está por encima del nivel predeterminado, y la información de contacto de un profesional sanitario. Todavía en otra forma de este modo de realización, el medidor incluye además un módulo de comunicación configurado para transmitir un mensaje a un dispositivo móvil o un ordenador en respuesta a la primera señal. Aún en otra forma, el controlador se estructura además para proporcionar una tercera señal para proporcionar una indicación de aprobación si la concentración del primer analito está por debajo del valor predeterminado.

60

En otro modo de realización, un procedimiento incluye realizar una pluralidad de pruebas para determinar las concentraciones del primer y segundo analitos en una muestra. Cada una de las pruebas incluye aplicar la muestra a un

65

elemento de prueba configurado para analizar el primer y segundo analitos de la muestra. El procedimiento también incluye almacenar la concentración del primer analito determinada a partir de cada prueba realizada; analizar las concentraciones almacenadas del primer analito para supervisar la existencia de cualquier tendencia en las concentraciones almacenadas, tal como hacia un valor predeterminado o que se incrementa de forma ascendente con el tiempo, o como entre períodos de tiempo comunes, tales como una hora específica del día, tendencias de fin de semana o después de acontecimientos específicos como comidas, ejercicio o enfermedad, y cualquier tendencia de tasa de cambio interesante que sugiera cambios preocupantes en los niveles de cetonas/hidroxibutirato independientemente de si se mide cualquiera de dichos niveles para que estén por encima de un valor predeterminado; y proporcionar una primera indicación en respuesta a la detección de la existencia de la tendencia. El valor de la tasa de cambio para desencadenar una tendencia puede ser un valor preseleccionado o uno que se puede establecer por una persona con diabetes o profesionales sanitarios dentro de intervalos razonables. En una forma, el procedimiento también incluye proporcionar una segunda indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima del valor predeterminado en una o más de la pluralidad de pruebas. En un aspecto de esta forma, el procedimiento incluye además proporcionar automáticamente una tercera indicación relacionada con la concentración del segundo analito después de realizar cada una de las pruebas. En otro aspecto, el primer analito es hidroxibutirato y el segundo analito es glucosa.

En otra forma de este modo de realización, la primera indicación incluye uno de una ilustración gráfica de la tendencia y un icono de información. Todavía en otra forma, proporcionar la primera indicación incluye presentar un icono de información en la pantalla de un medidor. En otra forma, el procedimiento incluye además proporcionar una ilustración gráfica de la tendencia en respuesta a una selección del icono de información. En otra forma de este modo de realización, se muestra automáticamente una ilustración gráfica de una tendencia si la tendencia cumple con algunos criterios preespecificados. Dichos criterios podrían ser, por ejemplo: uno o más valores medidos que se acercan o superan un valor de hidroxibutirato preespecificado, el nivel de hidroxibutirato máximo/mínimo durante los últimos días/semanas/meses es mayor que un valor preestablecido u otros criterios tales como el inicio de una "vigilancia de cetonas" o valores medidos que tienden hacia el inicio de una "vigilancia de cetonas".

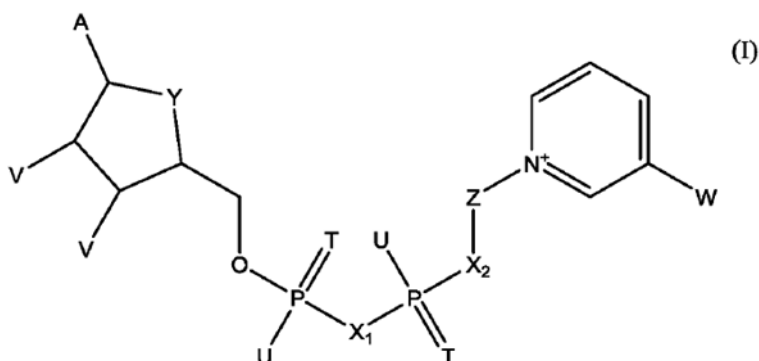
Una vigilancia de cetonas se puede establecer por el medidor siempre que se registre un valor de glucosa medido mayor o igual a un valor predeterminado, tal como 240 mg/dl. La vigilancia de cetonas recomendaría someter a prueba la glucosa y el hidroxibutirato cada 4-6 horas siempre que el valor de glucosa supere el valor predeterminado. En una forma no limitante, por ejemplo, tras el inicio y durante la vigilancia de cetonas, el medidor puede presentar automáticamente los niveles de glucosa e hidroxibutirato medidos independientemente de su relación con cualquier valor preespecificado. Una vigilancia de cetonas también puede iniciar un nuevo conjunto de datos de tendencia para determinar si los niveles de hidroxibutirato están comenzando a aumentar incluso si todavía están por debajo del umbral de un nivel alto de hidroxibutirato. También se puede iniciar una vigilancia de cetonas si el usuario ha indicado que tiene una enfermedad tal como un resfriado o la gripe.

Todavía en otro modo de realización, un procedimiento incluye proporcionar un dispositivo portátil que incluye una pantalla, un procesador y una memoria de almacenamiento. El dispositivo es operativo para acoplar uno o más elementos de prueba y para determinar la concentración de al menos un primer y segundo analitos en una muestra de líquido proporcionada en el uno o más elementos de prueba. El procedimiento también incluye: usando el dispositivo, registrar en la memoria de almacenamiento el valor de la concentración determinada de cada uno de los al menos un primer y segundo analitos; usando el dispositivo, determinar si la concentración determinada para el primer analito está por encima de un primer valor predeterminado; usando el dispositivo, determinar si la concentración determinada para el segundo analito está por encima de un segundo valor predeterminado; y usando el dispositivo, activar un modo de vigilancia cuando la concentración determinada para cualquiera del primer y segundo analitos está por encima de los respectivos primer y segundo valores predeterminados.

En una forma de este modo de realización, la memoria de almacenamiento incluye una pluralidad de valores registrados de concentraciones determinadas para cada uno del primer y segundo analitos, y el procedimiento incluye además: seleccionar al menos uno del primer y segundo analitos para supervisar la información de tendencia; usando el dispositivo, determinar si la información de tendencia para el analito seleccionado para su supervisión coincide en general con criterios predeterminados para recomendar una frecuencia incrementada para determinar la concentración del analito seleccionado; y usando el dispositivo, activar el modo de vigilancia independientemente de que la concentración determinada para cualquiera del primer y segundo analitos esté por encima de los respectivos primer y segundo valores predeterminados cuando la información de tendencia coincida en general con los criterios predeterminados. En un aspecto de esta forma, el primer analito es hidroxibutirato y el segundo analito es glucosa, y el analito seleccionado para su supervisión comprende hidroxibutirato.

En otra forma de este modo de realización, el modo de vigilancia comprende que el dispositivo proporcione al menos una recomendación para una frecuencia incrementada para determinar la concentración de al menos uno del primer y segundo analitos. Aún en otra forma, el procedimiento incluye además, cuando se activa el modo de vigilancia, representar una indicación visual en la pantalla, la indicación visual configurada para indicar la activación del modo de vigilancia. En otra forma de este procedimiento, el primer analito es hidroxibutirato y el segundo analito es glucosa. En una forma no limitante, uno o más de los modos de realización descritos anteriormente pueden implicar un elemento de prueba que incluye una primera enzima dependiente de coenzimas o un sustrato para la primera enzima y una segunda enzima dependiente de

coenzimas o un sustrato para la segunda enzima. El elemento de prueba también incluye una coenzima seleccionada del grupo que consiste en tio-NAD, tio-NADP y un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



5

en la que

A = adenina o un análogo de la misma,

10 T = en cada caso indica independientemente O o S,

U = en cada caso indica independientemente OH, SH, BH_3^- o $BCNH_2^-$,

V = en cada caso indica independientemente OH o un grupo fosfato,

15

W = COOR, $CON(R)_2$, COR o $CSN(R)_2$ en el que R en cada caso indica independientemente H o alquilo C_1-C_2 ,

X_1, X_2 = en cada caso indican independientemente O, CH_2 , $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, NH o NCH_3 ,

20

Y = NH, S, O o CH_2 ,

Z = un residuo que comprende un grupo cíclico con 5 átomos de C que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N y opcionalmente uno o más sustituyentes, y un residuo CR_4 en el que CR_4 está unido al grupo cíclico y a X_2 , y

25

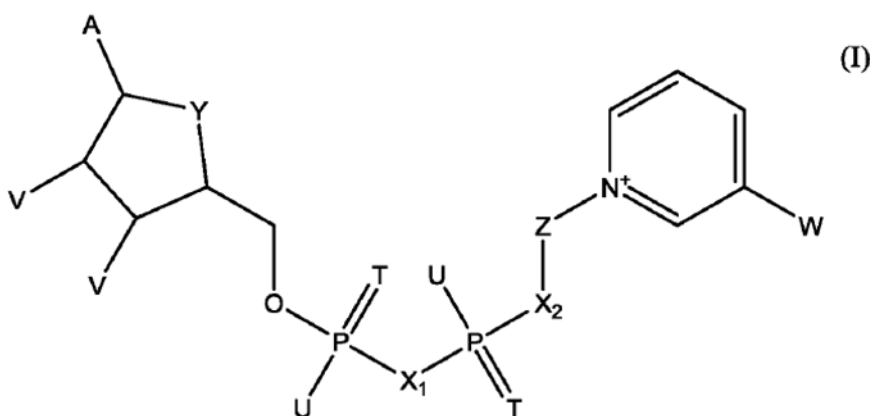
donde R_4 = en cada caso indica independientemente H, F, Cl o CH_3 , siempre que Z y el residuo de piridina no estén enlazados por un enlace glucosídico,

o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo.

30

En un aspecto, el primer analito es hidroxibutirato y la primera enzima es una hidroxibutirato deshidrogenasa. En otro aspecto, la hidroxibutirato deshidrogenasa es 3-hidroxibutirato deshidrogenasa. En otro aspecto, la segunda enzima es una deshidrogenasa seleccionada del grupo que consiste en glucosa deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa, malato deshidrogenasa, glicerol deshidrogenasa, alcohol deshidrogenasa, sorbitol deshidrogenasa y un aminoácido deshidrogenasa que comprende L-aminoácido deshidrogenasa. Todavía en otro aspecto, el segundo analito es glucosa y la segunda enzima es una glucosa deshidrogenasa o una glucosa oxidasa. En otro aspecto, la coenzima es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)

35



en la que

A = adenina,

T = en cada caso indica O,

U = en cada caso indica OH,

V = en cada caso indica OH,

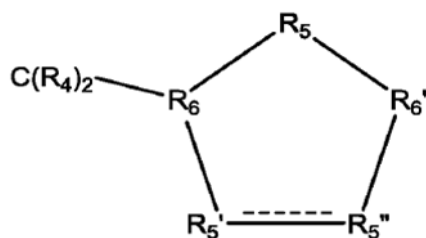
W = $\text{CON}(\text{R})_2$ en el que R indica H,

$\text{X}_1 = \text{O}$,

$\text{X}_2 = \text{O}$,

Y = O, y

Z = un anillo carbocíclico de 5 miembros de fórmula general (II)



(II)

en la que está presente un enlace sencillo entre $\text{R5}'$ y $\text{R5}''$, y en la que

$\text{R4} = \text{H}$,

$\text{R5}' = \text{CHOH}$,

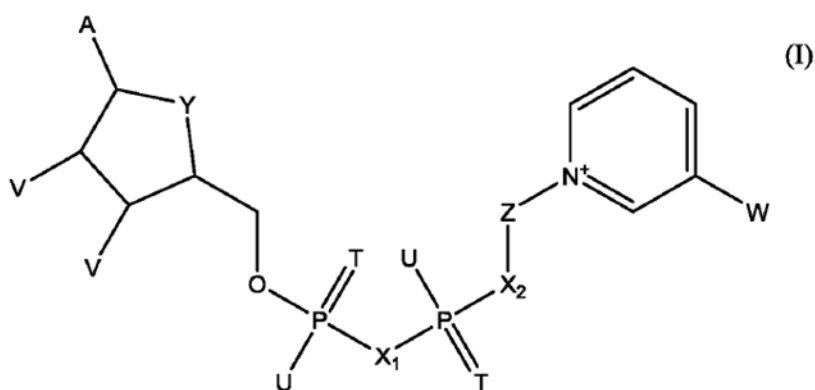
$\text{R5}'' = \text{CHOH}$,

$\text{R5} = \text{CR4}_2$,

$\text{R6} = \text{CH}$ y

$\text{R6}' = \text{CH}$.

Aún en otro aspecto adicional, la coenzima es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I)

en la que

A = adenina,

5 T = en cada caso indica O,

U = en cada caso indica OH,

10 V = en un primer caso indica OH y en un segundo caso indica un grupo fosfato,

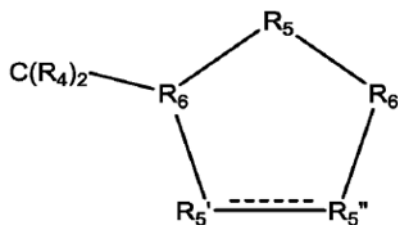
W = $\text{CON}(\text{R})_2$ en el que R indica H,

$\text{X}_1 = \text{O}$,

15 $\text{X}_2 = \text{O}$,

Y = O, y

20 Z = un anillo carbocíclico de 5 miembros de fórmula general (II)



en la que está presente un enlace sencillo entre $\text{R5}'$ y $\text{R5}''$, y en la que

25 $\text{R4} = \text{H}$,

$\text{R5}' = \text{CHOH}$,

30 $\text{R5}'' = \text{CHOH}$,

$\text{R5} = \text{CR4}_2$,

$\text{R6} = \text{CH}$ y

35 $\text{R6}' = \text{CH}$.

Todavía en otro aspecto adicional, la coenzima es tio-NAD. En otro aspecto adicional, la coenzima es tio-NADP.

40 En otro aspecto, el elemento de prueba incluye un primer material reactivo que incluye la primera enzima o el sustrato para la primera enzima, y la coenzima seleccionada del grupo que consiste en tio-NAD, tio-NADP y el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo. En otro aspecto, el elemento de prueba también incluye un segundo material reactivo que incluye la segunda enzima o el sustrato para la segunda enzima, y una coenzima seleccionada del grupo que consiste en FAD, NAD, NADP y el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo. En otro aspecto, el elemento de prueba incluye una tira reactiva configurada para llevar el primer y segundo materiales reactivos. Aún en otro aspecto, la tira reactiva incluye un primer sistema de electrodos asociado con el primer material reactivo y un segundo sistema de electrodos asociado con el segundo material reactivo. En otro aspecto, el primer material reactivo incluye además un mediador electroquímico o precursor de mediador tal como uno de nitrosoanilina, ferricianuro de potasio, un derivado de fenacina o cloruro de hexaamina-rutenio o una combinación de los mismos.

50 Además, aunque la descripción del presente documento divulga el uso de una práctica prueba doble de cetona y glucosa, los expertos en la técnica apreciarán que otras tiras reactivas de múltiples analitos también pueden ser beneficiosas como prueba doble con glucosa y analitos tales como 1,5-anhidroglucitol o HbA1c.

Otro aspecto de la presente solicitud es una técnica única para medir la presencia y/o concentración de múltiples analitos en muestras de prueba. Otros aspectos incluyen procedimientos, sistemas, dispositivos, kits, conjuntos, equipos y/o aparatos únicos relacionados con la detección de analitos en una muestra.

Otros aspectos, modos de realización, formas, rasgos característicos, beneficios, objetivos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción detallada y las figuras proporcionadas en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es una vista en perspectiva de un elemento de prueba de un primer modo de realización.

La FIG. 2 es una vista en perspectiva despiezada de diversos rasgos característicos del elemento de prueba de la FIG. 1.

La FIG. 3 es una vista en perspectiva despiezada de un elemento de prueba de un segundo modo de realización.

La FIG. 4 es una vista en sección fragmentaria del elemento de prueba de la FIG. 3.

La FIG. 5 es una ilustración esquemática de un instrumento analítico estructurado para su uso con el elemento de prueba de la FIG. 1.

Las FIGS. 6A-6B son ilustraciones esquemáticas de una configuración de pantalla no limitante para el instrumento analítico.

Las FIGS. 7A-7B son ilustraciones esquemáticas de otra configuración de pantalla no limitante para el instrumento analítico.

La FIG. 8 es una ilustración esquemática de aún otra configuración de pantalla no limitante para el instrumento analítico.

La FIG. 9 es una ilustración esquemática del instrumento analítico que se comunica con otros dispositivos.

Las FIGS. 10A-E son ilustraciones esquemáticas de otra configuración de pantalla para el instrumento analítico.

Descripción detallada de los modos de realización ilustrados

Para propósitos de promover un entendimiento de los principios de la invención, ahora se hará referencia a los modos de realización ilustrados en los dibujos y se usará un lenguaje específico para describir los mismos. No obstante, se entenderá que no se pretende de este modo ninguna limitación del alcance de la invención, contemplándose dichas alteraciones y otras modificaciones del dispositivo ilustrado, y dichas otras aplicaciones de los principios de la invención como se ilustran en la misma como se le ocurrirían normalmente a un experto en la técnica con la que se relaciona la invención.

Se proporcionan sistemas y procedimientos para análisis de múltiples analitos. En un modo de realización, un procedimiento incluye determinar las concentraciones de un primer y segundo analitos en una muestra. El primer y segundo analitos pueden ser, por ejemplo, glucosa e hidroxibutirato. De esta forma, se proporciona una indicación relacionada con la concentración medida de hidroxibutirato en respuesta a la determinación de que la concentración de hidroxibutirato está por encima de un valor predeterminado. En otro aspecto de esta forma, se proporciona automáticamente una indicación cuantitativa representativa de la concentración de glucosa medida, independientemente del valor de la concentración de glucosa medida. En otro modo de realización, un sistema incluye un medidor configurado para interactuar con un elemento de prueba para evaluar un primer y segundo analitos en una muestra. Esta evaluación puede variar desde la detección de la presencia del primer y segundo analitos hasta la determinación de la concentración del primer y segundo analitos. Otros aspectos y rasgos característicos de la presente solicitud se describen con respecto a los modos de realización ilustrados como sigue.

En referencia a las FIGS. 1 y 2, se proporcionarán ahora otros detalles de un elemento de prueba 10 de un primer modo de realización configurado para evaluar un primer y segundo analitos en una muestra. El elemento de prueba 10 se proporciona como un sensor electroquímico que incluye una cámara de recepción de muestra para el líquido de muestra, y un primer y segundo materiales reactivos para producir señales electroquímicas en presencia del primer y segundo analitos. En la forma ilustrada, el elemento de prueba 10 se extiende entre un extremo de inserción del medidor 12 y un extremo de dosificación 14. En una forma no ilustrada, la forma del extremo de dosificación 14 se puede distinguir del extremo de inserción del medidor 12 para ayudar a los usuarios a en la manipulación y uso apropiados del elemento de prueba 10. El elemento de prueba 10 también puede incluir uno o más gráficos (no mostrados) para proporcionar una orientación al usuario sobre la manipulación y uso apropiados.

El elemento de prueba 10 se proporciona en forma de una tira reactiva desechable que tiene una construcción laminar que incluye un sustrato base 16, una capa de separación 18, una cubierta de cuerpo 20 y una cubierta de cámara 22. En

la patente de EE. UU. n.º 7.727.467 se proporcionan otros detalles de los elementos de prueba que incluyen una construcción laminar similar. La capa de separación 18 incluye una parte vacía 24 para proporcionar una cámara de recepción de muestras 26 que se extiende entre el sustrato base 16 y la cubierta de cuerpo 20 y la cubierta de cámara 22. En esta configuración, la cámara de recepción de muestras 26 se abre en el extremo de dosificación 14 del elemento de prueba 10 a través de una abertura 28 que se configura para facilitar el paso de una muestra de líquido hacia la cámara de recepción de muestras 26. También se contemplan formas en las que la cámara de recepción de muestras 26 se abre a través de una abertura situada a lo largo de un lado del elemento de prueba 10. Además, también se contemplan formas en las que la cámara de recepción de muestras 26 se abre a través de una abertura situada a lo largo de toda la longitud o ancho del extremo de dosificación 14 y que incluye una parte de los lados.

La cubierta de cuerpo 20 y la cubierta de cámara 22 demarcan la capa de separación 18 y definen una ranura 30 entre las mismas que proporciona una abertura de ventilación que se comunica con la cámara de recepción de muestras 26 para permitir que el aire escape de la cámara de recepción de muestras 26 cuando un líquido de muestra entra en la cámara de recepción de muestras 26 a través de abertura 28. La ranura 30 está localizada en una posición relativa a la cámara de recepción de muestras 26 que es interior a la localización de los sistemas de electrodos (descritos a continuación) situados en la cámara de recepción de muestras 26. El líquido de muestra que entra en la cámara de recepción de muestra 26 avanzará hasta la abertura de ventilación, pero no más allá. Cuando se ve desde la parte superior, la ranura proporciona una indicación visual de una "línea de llenado" para confirmar que los sistemas de electrodos en la cámara de recepción de muestras 26 se han humedecido o cubierto apropiadamente para funcionar apropiadamente. Adicionalmente o de forma alternativa, los electrodos de suficiencia de dosis también se pueden situar contiguos a la ranura 30 para detectar cuando el líquido de muestra ha avanzado a la ranura 30 para asegurar que se ha producido la humectación de los electrodos de medición. También se anticipan otras configuraciones alternativas de arquitecturas de tiras reactivas que incluirían los electrodos requeridos para dos ensayos y la aplicación de una muestra con medios para ventilar. Las arquitecturas alternativas pueden incluir rasgos característicos adicionales tales como medios para detectar la suficiencia de muestra u otros electrodos para correcciones o dispositivos de seguridad.

Aparte de los sistemas de electrodos y los materiales reactivos, la cámara de recepción de muestras 26 puede estar vacía o puede incluir de forma alternativa un material absorbente. Los materiales absorbentes adecuados incluyen poliéster, nailon, celulosa y derivados de celulosa tales como nitrocelulosa. Cuando se incluye, un material absorbente ayuda a facilitar la absorción del líquido de muestra al colaborar con la absorción capilar del líquido hacia la cámara de recepción de muestras 26. El uso de un material absorbente también serviría para reducir además el volumen vacío de la cámara de recepción de muestras 26 para la recepción del líquido de muestra. En una forma, el llenado de la cámara de recepción de muestras 26 se produce por acción capilar. El llenado de la cámara de recepción de muestras 26 también se puede aumentar por otros medios, tal como aplicando una presión sobre el líquido de muestra para empujarlo hacia la cámara de recepción de muestras 26, y/o creando un vacío en la cámara de recepción de muestras 26 para tirar del líquido de muestra hacia la cámara de recepción de muestras 26. Además, una o más superficies de la cámara de recepción de muestras 26 se pueden formar a partir de un material hidrófilo, provisto de un revestimiento de un material hidrófilo, o someterse a un tratamiento de incremento de hidrofilia para facilitar el llenado de la cámara de recepción de muestras 26 con la muestra de prueba.

El elemento de prueba 10 se configura para detectar la presencia del, y/o medir la concentración del, primer y segundo analitos por medio de reacciones electroquímicas de oxidación y reducción. Estas reacciones se transducen a una señal eléctrica que se puede correlacionar con una cantidad o concentración del analito. Como se muestra en la FIG. 2, donde sólo se ilustran algunos rasgos característicos del elemento de prueba 10, el sustrato 16 lleva un primer sistema de electrodos 32 que incluye una pluralidad de electrodos 34 y pistas de electrodo 36 que terminan en las almohadillas de contacto 38. Los electrodos 34 se definen como aquellas partes de las pistas de electrodo 36 que se sitúan dentro de la cámara de recepción de muestras 26. El sustrato 16 también lleva un segundo sistema de electrodos 46 que incluye una pluralidad de electrodos 48 y pistas de electrodo 50 que terminan en las almohadillas de contacto 52. Los electrodos 48 se definen como aquellas partes de las pistas de electrodo 50 que se sitúan dentro de la cámara de recepción de muestras 26. Se debe entender que las configuraciones ilustradas de los sistemas de electrodos 32, 46 no son limitantes y que se contemplan configuraciones alternativas.

El elemento de prueba 10 también incluye un primer material reactivo 60 que se superpone al menos a una parte de los electrodos 34 del primer sistema de electrodos 32 dentro de la cámara de recepción de muestras 26, y un segundo material reactivo 62 que se superpone al menos a una parte de los electrodos 48 del segundo sistema de electrodos 46 dentro de la cámara de recepción de muestras 26. El primer y segundo materiales reactivos 60, 62 son adecuados para producir señales electroquímicas en presencia del primer y segundo analitos de prueba respectivos, y se disponen dentro de la cámara de recepción de muestras 26 en posición para proporcionar la señal electroquímica a los electrodos 34, 48 en la cámara de recepción de muestras 26. En la forma ilustrada, un espacio 64 se extiende entre el primer y segundo materiales reactivos 60, 62, aunque también se contemplan formas en las que el espacio 64 está ausente y el primer y segundo materiales reactivos forman una capa continua sobre los electrodos 34, 48. A continuación, en el presente documento se proporcionarán otros detalles con respecto al primer y segundo materiales reactivos 60, 62.

Los electrodos 34 del primer sistema de electrodos 32 incluyen un conjunto de electrodos de medición en forma de electrodo de trabajo 40 y contraelectrodo 42 que incluye las partes 44a y 44b espaciadas en lados opuestos del electrodo de trabajo 40. Como se usa en el presente documento, un "electrodo de trabajo" es un electrodo en el que un analito se

electrooxida o electrorreduce con o sin la intervención de un mediador redox, mientras que el término "contraelectrodo" se refiere a un electrodo que está emparejado con el electrodo de trabajo y a través del que pasa una corriente electroquímica de igual magnitud y de signo opuesto a la corriente que pasa a través del electrodo de trabajo. El término "contraelectrodo" pretende incluir contraelectrodos que también funcionan como electrodos de referencia (es decir, contraelectrodos/electrodos de referencia). Los electrodos 48 del segundo sistema de electrodos 46 incluyen un conjunto de electrodos de medición en forma de electrodo de trabajo 54 y contraelectrodo 56 que incluye las partes 58a y 58b espaciadas en lados opuestos del electrodo de trabajo 54. En esta disposición, la cámara de recepción de muestras 26 se configura de modo que el líquido de muestra que entra en la cámara de recepción de muestras 26 se dispone en contacto electrolítico con los electrodos de trabajo 40 y 54 y los contraelectrodos 42 y 56. Esta disposición también permite que fluya corriente eléctrica entre los electrodos de medición para afectar la electrooxidación o electrorreducción del primer y segundo analitos. Sin embargo, se debe apreciar que lo anterior es solo una de una serie de configuraciones para los electrodos de medición.

En las FIGS. 3 y 4 se ilustra un elemento de prueba 110 de un modo de realización alternativo para evaluar un primer y segundo analitos en una muestra. El elemento de prueba 110 se produce utilizando una técnica de fabricación de cabeza a cabeza. Otros detalles de esta técnica, y del elemento de prueba 110 en general, se encuentran en la publicación de patente internacional n.º WO 2012/003306. Como se ilustra en la FIG. 3, los patrones de electrodo 112 se disponen en dos columnas (un conjunto de patrones de electrodo en la columna A y un conjunto en la columna B) sobre una capa alargada (cinta) de un sustrato 114. El elemento de prueba 110 también incluye las estructuras de electrodo de la cámara de muestra 116 localizadas una cerca de la otra y cerca del centro del sustrato 114 y las almohadillas de contacto 118 separadas entre sí y localizadas cerca de los bordes opuestos del sustrato 114. En la forma ilustrada, los patrones de electrodo son todas similares; sin embargo, en formas alternativas, al menos algunos de los patrones de electrodo pueden ser diferentes de otros patrones de electrodo. Un primer material reactivo 120 se aplica sobre los electrodos de la cámara de muestra 116 en la columna A y un segundo material reactivo 122 se aplica sobre los electrodos de la cámara de muestra 116 en la columna B.

Una capa espaciadora 124 se une a la parte superior del sustrato 114 con una capa adhesiva 126. En la forma ilustrada, una tira o cinta alargada forma la capa espaciadora 124 para cubrir los patrones de electrodo de ambas columnas A y B, aunque también son posibles formas en las que dos tiras separadas de la capa espaciadora 124 se unen individualmente al sustrato 114 en la columna A y la columna B y se alinean a lo largo de la línea central 128. La capa espaciadora 124 incluye una pluralidad de partes recortadas 130 dispuestas a lo largo de la línea central 128. Cuando la capa espaciadora 124 se ensambla con el sustrato 114, las partes recortadas 130 formarán los perímetros de las cámaras de muestra 132 (FIG. 4). Una única capa de sustrato superior continua 134 se une a la parte superior de la capa espaciadora 124 con una capa adhesiva 136 e incluye una pluralidad de aberturas de ventilación 142, 144 para facilitar la ventilación de las cámaras de muestra 132 cuando se llenan con un líquido de muestra. Aunque no se ha analizado previamente, se debe apreciar que las capas adhesivas 126, 136 incluyen una pluralidad de partes recortadas 138, 140, respectivamente, dispuestas a lo largo de la línea central 128 y correspondientes a las partes recortadas 130 de la capa espaciadora 124. De forma alternativa, se contempla que la capa adhesiva 136 puede ser una capa sólida sin ninguna abertura ni corte.

Después del sustrato 114, los materiales reactivos 120, 122, la capa espaciadora 124 y el sustrato superior 134 se combinan y laminan conjuntamente, la lámina o rollo se separa de modo que los patrones de electrodo 116 en las columnas A y B permanecen unidos entre sí mientras que las tiras reactivas en las filas contiguas (tiras reactivas orientadas de lado a lado) están separadas. En otras palabras, las tiras reactivas de la columna A no están completamente separadas de las tiras reactivas de la columna B, y se forman pares de tiras reactivas con cada par de tiras reactivas dispuestas cabeza a cabeza. Cada par de tiras reactivas se puede plegar para disponer las almohadillas de contacto 118 de la tira reactiva de la columna A contiguas a las almohadillas de contacto 118 de la tira reactiva de la columna B, y para disponer el extremo de muestreo de la tira reactiva de la columna A contiguo y orientado en el mismo sentido que el extremo de muestreo de la tira reactiva de la columna B. Usando este tipo de par de tiras reactivas cabeza a cabeza, se proporciona un biosensor de doble uso en el que un usuario puede aplicar una muestra de líquido corporal a ambas tiras reactivas simultáneamente para someter a prueba el primer y segundo analitos diferentes usando una única muestra. En un modo de realización, se puede proporcionar un medio de filtrado de sangre dentro de las cámaras de muestra 132 dobles antes de plegar el par conjuntamente para evitar que la sangre y el reactivo se mezclen entre las cámaras 132.

Se debe apreciar que las cámaras 132 en cada uno de los pares de tiras reactivas orientadas cabeza a cabeza deben quedar expuestas cuando el par de tiras reactivas se doble a lo largo de la línea central 128. Se pueden usar técnicas de fabricación alternativas para asegurar que ambas cámaras de muestra 132 queden expuestas. Por ejemplo, en un modo de realización, una de las capas de sustrato, por ejemplo, la capa superior 134, está completamente separada a lo largo de la línea central 128 durante la fabricación, mientras que el sustrato 114 no se modifica o bien se modifica para doblarse predeciblemente alrededor de la línea central 128. En un modo de realización alternativo, una de las capas de sustrato se modifica, tal como a través de perforaciones o cortes parciales, para que se pueda separar fácilmente por el usuario a lo largo de la línea central 128 mientras que el otro sustrato se modifica, tal como por estriación, abolladura o corrugado, para doblar o separarse de forma predecible alrededor de una línea recta, por ejemplo, la línea central 128. Todavía en otro modo de realización, tanto la capa superior 134 como el sustrato inferior 114 se modifican para permitir que las tiras reactivas cabeza a cabeza se plieguen en cualquier sentido, es decir, el usuario puede elegir doblar el par de tiras reactivas cabeza a cabeza para que estén las capas superiores 134 de las dos tiras reactivas situadas contiguas entre sí o para que estén los sustratos 114 de las dos tiras reactivas situados contiguos entre sí.

Los sustratos 16, 114 se pueden formar de un material aislante sobre el que se disponen los sistemas de electrodos 32, 46 y los patrones de electrodo 112, respectivamente. Típicamente, plásticos tales como polímeros vinílicos, poliimidas, poliésteres y estirenos proporcionan las propiedades eléctricas y estructurales que se requieren. Además, debido a que los elementos de prueba pueden ser producibles en masa a partir de rollos de material, es deseable que las propiedades del material sean apropiadas para tener suficiente flexibilidad para su procesamiento en rollos, mientras que también den una rigidez útil al elemento acabado. El material para los sustratos 16, 114 se puede seleccionar como un material polimérico flexible tal como poliéster, incluyendo materiales de poliéster de alta temperatura; naftalato de polietileno (PEN); y poliimida, o mezclas de dos o más de estos. Las poliimidas están disponibles comercialmente, por ejemplo bajo el nombre comercial de Kapton®, de E.I. DuPont de Nemours and Company de Wilmington, Del. (DuPont). Un material específico posible para los sustratos 16, 114 es MELINEX® 329 disponible de DuPont.

El electrodo de trabajo y el contraelectrodo, y las partes restantes de los sistemas de electrodos 32, 46 y los patrones de electrodo 112, se pueden formar a partir de una variedad de materiales. En un aspecto, los electrodos deben tener una resistencia eléctrica relativamente baja y deben ser electroquímicamente inertes en todo el intervalo de funcionamiento de los elementos de prueba. Los conductores adecuados para el electrodo de trabajo incluyen oro, paladio, platino, carbono, titanio, dióxido de rutenio y óxido de indio y estaño, e iridio, así como otros. El contraelectrodo puede estar hecho de los mismos o diferentes materiales, por ejemplo, plata/cloruro de plata. En un modo de realización específico, los electrodos de trabajo y el contraelectrodo son ambos electrodos de oro.

Los sistemas de electrodos 32, 46 y los patrones de electrodo 112 se pueden aplicar a los sustratos 16, 114, respectivamente, de cualquier modo que proporcione electrodos de conductividad e integridad adecuadas. Los procedimientos ejemplares incluyen pulverización catódica e impresión, solo para proporcionar algunas posibilidades no limitantes. En una forma específica, se proporcionan electrodos de oro revistiendo los materiales de los sustratos 16, 114 y a continuación retirando partes seleccionadas del revestimiento para proporcionar los sistemas de electrodos 32, 46 y los patrones de electrodo 112. Un procedimiento particular para retirar partes del revestimiento incluye la ablación con láser y, más en particular, la ablación con láser de campo amplio, como se divulga en la patente de EE. UU. n.º 7.073.246.

Las técnicas de ablación con láser típicamente incluyen la ablación de una única capa metálica o una composición multicapa que incluye un material aislante y un material conductor, por ejemplo, un laminado metálico de una capa metálica revestida sobre, o laminada a, un material aislante. La capa metálica puede contener metales puros, aleaciones u otros materiales, que sean conductores metálicos. Los ejemplos de metales o conductores similares a los metálicos incluyen: aluminio, carbono (tal como grafito), cobalto, cobre, galio, oro, indio, níquel, paladio, platino, plata, titanio, mezclas de los mismos y aleaciones o soluciones sólidas de estos materiales. En un aspecto, los materiales se seleccionan para que sean esencialmente no reactivos con los sistemas biológicos, de los que los ejemplos no limitantes incluyen oro, platino, paladio, carbono y óxido de estaño-iridio. La capa metálica puede tener cualquier espesor deseado que, en una forma particular, es de aproximadamente 500 nm.

Se debe entender que la forma ilustrada de los elementos de prueba 10, 110 no es limitante, y que también se contemplan configuraciones alternativas para los elementos de prueba de doble función de la solicitud objeto, incluyendo las dispuestas para técnicas de detección óptica. A este respecto, en una forma adicional y no limitante, un elemento de prueba de doble función puede incluir una configuración de tipo sándwich donde un primer sustrato que lleva un primer sistema de electrodos se sitúa sobre un segundo sustrato que lleva un segundo sistema de electrodos. El primer y segundo sustratos están separados entre sí por una capa intermedia que incluye un canal capilar o, de otro modo, se forma un canal capilar entre el primer y segundo sustratos. En esta configuración, el líquido de muestra que entra en el canal capilar se dirige hacia el primer y segundo sistemas de electrodos de modo que se produce un revestimiento simultáneo o casi simultáneo del primer y segundo sistemas de electrodos. Si bien no se ha analizado previamente, se debe entender además que el primer sustrato está provisto de un primer material reactivo adecuado para la determinación de un primer analito y que el segundo sustrato está provisto de un segundo material reactivo adecuado para la determinación de un segundo analito. A modo de ejemplo no limitante, una técnica para producir elementos de prueba que tienen esta configuración implica producir por separado el primer sustrato que lleva el primer material reactivo y el primer sistema de electrodos y el segundo sustrato que lleva el segundo material reactivo y el segundo sistema de electrodos y a continuación ensamblar el primer y segundo sustratos conjuntamente.

En otra forma no limitante, un elemento de prueba de doble función puede incluir un tipo de configuración de sándwich ligeramente diferente. En esta configuración, un primer sustrato que lleva un primer sistema de electrodos se sitúa sobre un segundo sustrato que lleva un segundo sistema de electrodos. Sin embargo, el primer y segundo sustratos están unidos por una capa adhesiva y cada uno incluye una cámara de muestra separada situada sobre su respectivo sistema de electrodos en lugar de un único canal capilar. De esta forma, el elemento de prueba incluye una configuración que facilita el llenado simultáneo o casi simultáneo de las cámaras de muestra individuales de modo que también se produce el revestimiento simultáneo o casi simultáneo del primer y segundo sistemas de electrodos. Si bien no se ha analizado previamente, se debe entender además que el primer sustrato está provisto de un primer material reactivo adecuado para la determinación de un primer analito y que el segundo sustrato está provisto de un segundo material reactivo adecuado para la determinación de un segundo analito. Este elemento de prueba también se puede producir utilizando la técnica analizada anteriormente en relación con el otro tipo de configuración de sándwich descrito en el presente documento. Se proporcionan otros detalles de un elemento de prueba no limitante que tiene esta forma en la publicación de patente

internacional n.º WO 2012/003306.

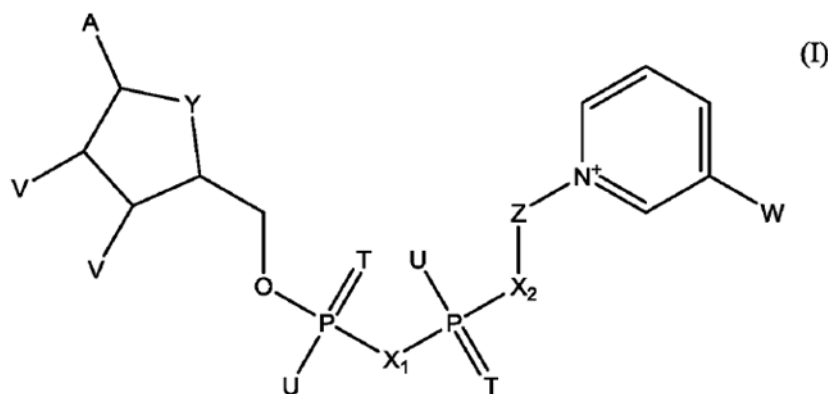
Otros ejemplos de disposiciones no limitantes que se pueden utilizar para el elemento de prueba de la solicitud objeto se divulgan en las patentes de EE. UU. n.ºs 6.984.307 y 4.397.956

Se contempla que los elementos de prueba 10, 110 pueden ser útiles para la determinación de una amplia variedad del primer y segundo analitos a partir de un líquido biológico. Por ejemplo, los elementos de prueba 10, 110 se pueden adaptar fácilmente para su uso con materiales reactivos 60, 62 y 120, 122 que tengan cualquier química adecuada que se pueda usar para evaluar la presencia y/o concentración del primer y segundo analitos. Los materiales reactivos 60, 62 y 120, 122 pueden funcionar para reaccionar con el primer y segundo analitos para producir las señales electroquímicas que representan la presencia y/o concentración del primer y segundo analitos en la muestra de líquido. Como se analizará con más detalle a continuación, los materiales reactivos 60, 62 y 120, 122 pueden incluir una variedad de componentes activos seleccionados para determinar la presencia y/o concentración de los diversos primer y segundo analitos. Las características químicas de prueba de los materiales reactivos 60, 62 y 120, 122 se seleccionan por lo tanto con respecto al primer y segundo analitos que se van a evaluar. Dichos analitos pueden incluir, por ejemplo, glucosa, colesterol, colesterol HDL, triglicéridos, glicerina, lactatos, lactato deshidrogenasa, malatos, alcohol, ácido úrico, sorbitol, aminoácidos, 1,5-anhidroglucitol y analitos representativos de cuerpos cetónicos, tales como hidroxibutirato. En un modo de realización particular, los elementos de prueba 10, 110 incluyen materiales reactivos 60, 62 y 120, 122, respectivamente, que se seleccionan para determinar la presencia y/o concentración de hidroxibutirato y glucemia.

Los ejemplos no limitantes de líquidos biológicos en los que se pueden evaluar el primer y segundo analitos incluyen cualquier líquido corporal en el que se puedan medir los analitos, tales como líquido intersticial, lágrimas, orina y sangre. El término "sangre" en el contexto del presente documento incluye sangre completa y sus componentes sin células, a saber, plasma y suero. Cuando los elementos de prueba se configuran para someter a prueba hidroxibutirato y glucosa, el líquido de muestra puede incluir específicamente, por ejemplo, sangre roja capilar obtenida de la punta del dedo o sitios alternativos aprobados (por ejemplo, el antebrazo, la palma, el lóbulo de la oreja, el brazo, la pantorrilla y el muslo), sangre roja venosa u orina. Además, los elementos de prueba también pueden ser útiles en relación con líquidos de control que se usan de modo convencional para verificar la integridad del sistema para las pruebas.

El líquido corporal que contiene el analito que se va a evaluar se puede adquirir y suministrar a los elementos de prueba de cualquier modo. Por ejemplo, se puede obtener una muestra de sangre de modo convencional haciendo una incisión en la piel, tal como con una lanceta y, a continuación, poniendo en contacto el elemento de prueba con el líquido que aparece en la superficie de la piel. En un aspecto, los elementos de prueba pueden funcionar para evaluar el analito objetivo mientras que solo se usan muestras de líquido muy pequeñas. De forma similar, en un aspecto, solo es necesario una pequeña incisión en la piel para producir el volumen de líquido requerido para la prueba, y el dolor y otras inquietudes de dicho procedimiento se pueden minimizar o eliminar.

Los materiales reactivos 60, 120 incluyen una primera enzima dependiente de coenzima o un sustrato para la primera enzima y una coenzima adecuada. Típicamente, estos componentes se disuelven o suspenden en una matriz. La muestra de prueba líquida hidrata o disuelve la matriz y el primer analito se difunde a través de la matriz para reaccionar con uno o más de los componentes activos. Las enzimas adecuadas que se podrían incluir en los materiales reactivos 60, 120 son, por ejemplo, deshidrogenasas seleccionadas de glucosa deshidrogenasa (E.C.1.1.1.47), lactato deshidrogenasa (E.C.1.1.1.27, 1.1.1.28), malato deshidrogenasa (E.C.1.1.1.37), glicerol deshidrogenasa (E.C.1.1.1.6), alcohol deshidrogenasa (E.C.1.1.1.1), hidroxibutirato deshidrogenasa (HBDH), tal como 3-hidroxibutirato deshidrogenasa o beta-hidroxibutirato deshidrogenasa, alfa-hidroxibutirato deshidrogenasa y gamma-hidroxibutirato deshidrogenasa, sorbitol deshidrogenasa y aminoácido deshidrogenasa, por ejemplo, L-aminoácido deshidrogenasa (E.C.1.4.1.5). Otras enzimas adecuadas son oxidasas tales como glucosa oxidasa (E.C.1.1.3.4) o colesterol oxidasa (E.C. 1.1.3.6) o aminotransferasas tales como aspartato o alanina aminotransferasa, 5'-nucleotidasa o creatina cinasa. Dependiendo de la enzima seleccionada, las potenciales coenzimas adecuadas para su uso en los materiales reactivos 60, 120 incluyen FAD, NAD, NADP, tio-NAD, tio-NADP y un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en la que

A = adenina o un análogo de la misma,

T = en cada caso indica independientemente O o S,

U = en cada caso indica independientemente OH, SH, BH_3^- o BCNH_2^- ,

V = en cada caso indica independientemente OH o un grupo fosfato,

W = COOR , CON(R)_2 , COR o CSN(R)_2 en el que R en cada caso indica independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$,

X_1 , X_2 = en cada caso indican independientemente O, CH_2 , CHCH_3 , $\text{C(CH}_3)_2$, NH o NCH_3 ,

Y = NH, S, O o CH_2 ,

Z = un residuo que comprende un grupo cíclico con 5 átomos de C que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N y opcionalmente uno o más sustituyentes, y un residuo CR_4 en el que CR_4 está unido al grupo cíclico y a X_2 , y

donde R_4 = en cada caso indica independientemente H, F, Cl o CH_3 , siempre que Z y el residuo de piridina no estén enlazados por un enlace glucosídico,

o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo.

En un modo de realización, W = CONH_2 o COCH_3 .

Los sustituyentes ejemplares en Z se seleccionan del grupo que consiste en OH, F, Cl y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ que están opcionalmente fluorados o clorados y/o sustituidos con OH, O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$.

En otro modo de realización, un primer residuo V es OH y un segundo residuo V es un grupo fosfato. Opcionalmente, el un grupo OH y el un grupo fosfato pueden formar un anillo conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos.

Los ejemplos no limitantes de análogos de adenina incluyen adenina sustituida con C_8 y sustituida con N_6 , variantes desaza tales como variantes aza 7-desaza tales como 8-aza o combinaciones tales como 7-desaza u 8-aza o análogos carbocíclicos tales como formicina donde las variantes 7-desaza pueden estar sustituidas en la posición 7 con halógeno, alquino $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En otro modo de realización, los compuestos contienen análogos de adenosina que contienen, por ejemplo, 2-metoxidesoxirribosa, 2'-fluorodesoxi-ribosa, hexitol, alritol o análogos policíclicos tales como glúcidos bicíclicos, LNA y tricíclicos en lugar de ribosa. En una forma, los oxígenos de (di)fosfato también pueden estar sustituidos isoelectrónicamente tal como, por ejemplo, O^- con S^- y/o con BH_3^- , O con NH, NCH_3 y/o con CH_2 y $=\text{O}$ con $=\text{S}$. En un modo de realización, al menos un residuo U de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es diferente de OH y en otros modos de realización al menos un residuo $\text{U}=\text{BH}_3^-$.

Otro compuesto más particular pero no limitante de acuerdo con la fórmula (I) en la que:

A = adenina,

T = en cada caso indica O,

U = en cada caso indica OH,

V = en cada caso indica OH,

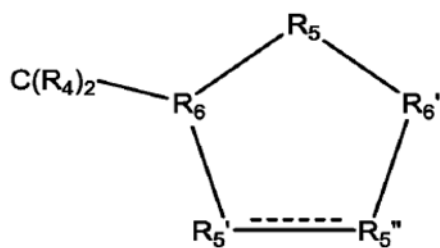
W = CON(R)_2 en el que R indica H,

X_1 = O,

X_2 = O,

Y = O, y

Z = un anillo carbocíclico de 5 miembros de fórmula general (II)



(II)

en la que está presente un enlace sencillo entre R5' y R5'', y en la que

R4 = H,

R5' = CHOH,

R5'' = CHOH,

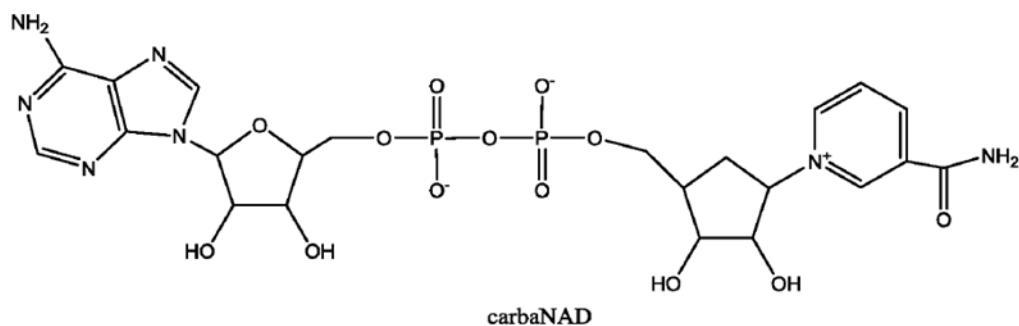
R5 = CR₄,₂,

R6 = CH y

R6' = CH

es carba-NAD o cNAD.

carba-NAD tiene la siguiente estructura:



Aún otro compuesto más particular pero no limitante de acuerdo con la fórmula (I) en la que:

A = adenina,

T = en cada caso indica O,

U = en cada caso indica OH,

V = en un primer caso indica OH y en un segundo caso indica un grupo fosfato,

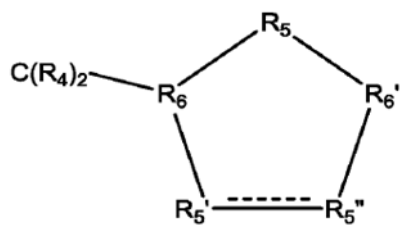
W = CON(R)₂ en el que R indica H,

X₁ = O,

X₂ = O,

Y = O, y

Z = un anillo carbocíclico de 5 miembros de fórmula general (II)



(II)

en la que está presente un enlace sencillo entre R5' y R5'', y en la que

R4 = H,

R5' = CHOH,

R5'' = CHOH,

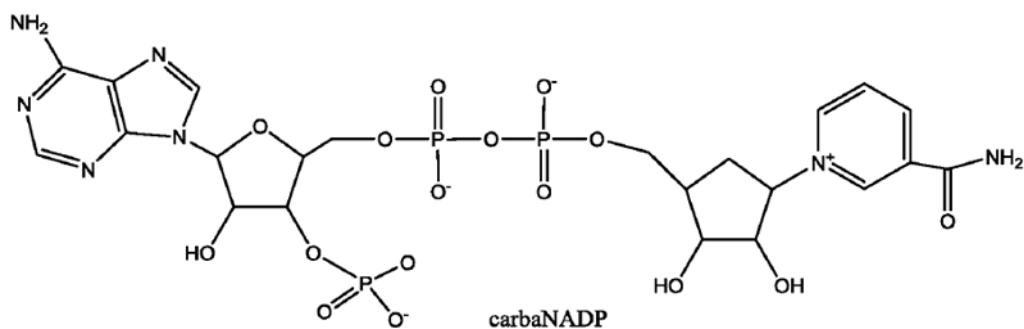
R5 = CR₄,₂,

R6 = CH y

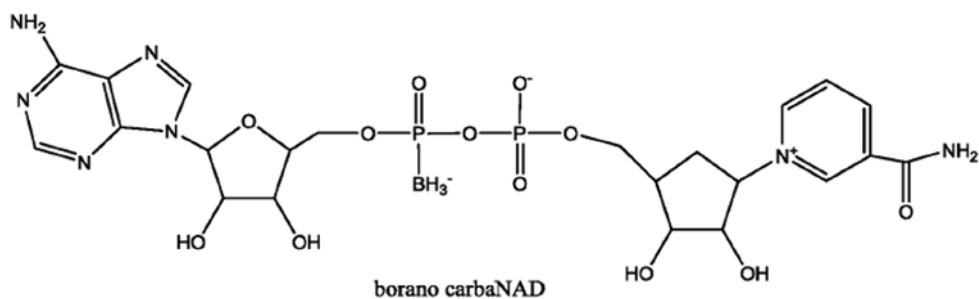
R6' = CH

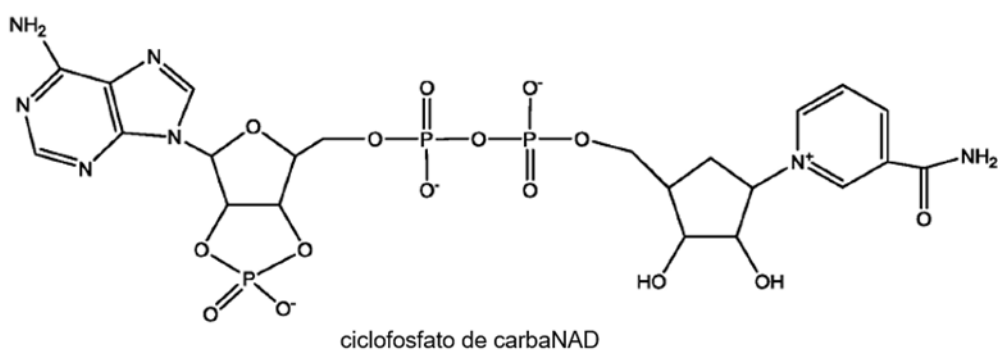
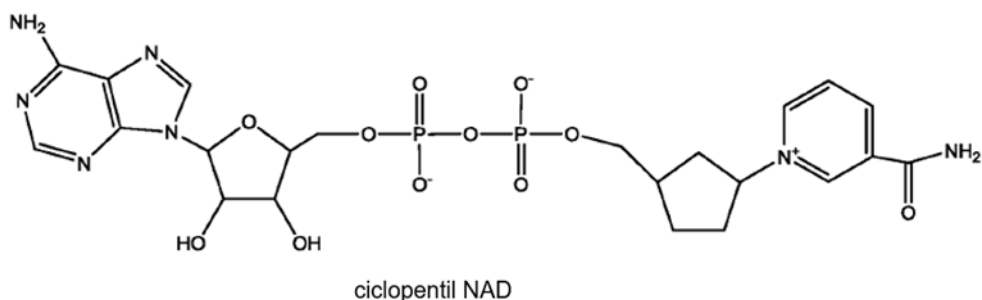
es carba-NADP o cNADP.

carba-NADP tiene la siguiente estructura:



Otros compuestos particulares pero no limitantes de acuerdo con la fórmula (I) incluyen borano carba-NAD, ciclopentil NAD y ciclofosfato de carba-NAD. Estos compuestos tienen las siguientes estructuras:





- 5 Se proporcionan otros detalles con respecto a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y la síntesis de los mismos en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2008/0231809.

En un modo de realización, los materiales reactivos 60, 120 pueden funcionar para facilitar la detección de la presencia y/o concentración de hidroxibutirato e incluyen una hidroxibutirato deshidrogenasa. Los ejemplos no limitantes de hidroxibutirato deshidrogenasa incluyen alfa-hidroxibutirato deshidrogenasa, beta o 3-hidroxibutirato deshidrogenasa y gamma-hidroxibutirato deshidrogenasa. En una forma particular, la hidroxibutirato deshidrogenasa es 3-hidroxibutirato deshidrogenasa. En este modo de realización, los materiales reactivos 60, 120 incluyen además una coenzima seleccionada de tio-NAD, tio-NADP y un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo. En una forma particular, los materiales reactivos 60, 120 incluyen 3-hidroxibutirato deshidrogenasa y uno de carbaNAD y carbaNADP. En formas donde el primer material reactivo incluye una hidroxibutirato deshidrogenasa y una coenzima seleccionada de tio-NAD, tio-NADP y un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo, se ha descubierto de forma sorprendente que la detección de la presencia y/o concentración de hidroxibutirato se puede completar en o aproximadamente en cinco segundos después de que el elemento de prueba se ha puesto en contacto con la muestra, lo que en general corresponde a las pruebas de glucosa del estado de la técnica que tardan aproximadamente cinco segundos. Se proporcionan otros detalles a este respecto y en relación con la preparación de materiales reactivos relacionados en una solicitud de patente de EE. UU. presentada en la misma fecha con el presente documento, titulada "Reagent Materials and Associated Test Elements [Materiales reactivos y elementos de prueba asociados]" y que tiene el n.º de serie 13/667.057.

- 25 Se debe entender que el uso de materiales reactivos que requieren más de cinco segundos para completar la detección de la presencia y/o concentración de hidroxibutirato también son adecuados para su uso en elementos de prueba de la solicitud objeto.

Además, si bien se ha descrito en el presente documento el uso de un material reactivo que incluye una hidroxibutirato deshidrogenasa y una coenzima seleccionada de tio-NAD, tio-NADP y un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo en relación con elementos de prueba que tienen dobles funcionalidades, se debe entender que también es posible el uso de este material reactivo en relación con elementos de prueba que tienen una funcionalidad única. Se describen ejemplos no limitantes de formas adicionales de elementos de prueba para los que se contempla el uso de este material reactivo en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2005/0016844 y la patente de EE. UU. n.º 7.008.799

También se debe apreciar que el material reactivo no requiere ninguna enzima adicional, tal como diaforasa, para que pueda funcionar para la detección de la presencia y/o concentración de hidroxibutirato en formas donde incluye una hidroxibutirato deshidrogenasa y una coenzima seleccionada de tio-NAD, tio-NADP y un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo. Sin embargo, también se contempla la inclusión de enzimas adicionales dentro del primer material reactivo.

El primer material reactivo también puede incluir un mediador. El mediador se puede seleccionar como cualquier especie química (en general electroactiva) que pueda participar en un esquema de reacción que implica a la enzima, el primer

analito y la coenzima, y los productos de reacción de los mismos, para producir un producto de reacción electroactivo detectable. Típicamente, la participación del mediador en la reacción implica un cambio en su estado de oxidación (por ejemplo, una reducción), tras la interacción con uno cualquiera del primer analito, la enzima o la coenzima, o una especie que es un producto de reacción de uno de estos (por ejemplo, una coenzima que reaccionó para dar un estado de oxidación diferente). Una variedad de mediadores presentan un comportamiento electroquímico adecuado. Un mediador también puede ser preferentemente estable en su forma oxidada, puede presentar opcionalmente electroquímica redox reversible, puede presentar preferentemente buena solubilidad en soluciones acuosas y preferentemente reacciona rápidamente para producir un producto de reacción electroactivo. Los ejemplos de mediadores incluyen benzoquinona, azul de Meldola, complejos de metales de transición tales como ferricianuro de potasio y derivados de osmio (véase la publicación de patente internacional n.º WO 98/35225), un derivado de fenacina y cloruro de hexaamina-rutenio o una combinación de los mismos (véase la patente de EE. UU. n.º 8.008.037). El primer material reactivo también puede incluir un compuesto a base de nitrosoanilina que actúa como un precursor de mediador (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5.286.362). A este respecto, el precursor de mediador a base de nitrosoanilina se descompone en componentes mediadores reversibles cuando se pone en contacto con una muestra de analito tal como la sangre.

Los ejemplos adicionales de mediadores y precursores de mediador a base de nitrosoanilina incluyen N-(2-hidroxi-etil)-N'-p-nitrosofenil-piperacina, N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-p-nitrosoanilina, o-metoxi-[N,N-bis-(2-hidroxi-etil)]-p-nitrosoanilina, p-hidroxinitrosobenceno, N-metil-N'-(4-nitrosofenil)-piperacina, p-quinona-dioxima, N,N-dimetil-p-nitrosoanilina, N,N-di-etil-p-nitrosoanilina, N-(4-nitrosofenil)-morfolina, N-bencil-N-(5'-carboxipentil)-p-nitrosoanilina, N,N-dimetil-4-nitroso-1-naftilamina, N,N,3-trimetil-4-nitrosoanilina, N-(2-hidroxi-etil)-5-nitrosoindolina, N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-3-cloro-4-nitrosoanilina, 2,4-dimetoxi-nitrosobenceno, N,N-bis-(2-metoxietil)-4-nitrosoanilina, 3-metoxi-4-nitrosofenol, N-(2-hidroxi-etil)-6-nitroso-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, N,N-dimetil-3-cloro-4-nitrosoanilina, N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-3-fluoro-4-nitrosoanilina, N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-3-metil-4-nitrosoanilina, N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-(2-metoxietoxi)-etil)-4-nitrosoanilina, N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-metoxi-2-hidroxi-1-propil)-4-nitrosoanilina, N-(2-hidroxi-etil)-N-(3-(2-hidroxi-etoxi)-2-hidroxi-1-propil)-4-nitrosoanilina y N-(2-hidroxi-etil)-N-(2-(2-hidroxi-etoxi)-etil)-4-nitrosoanilina.

Los materiales reactivos 62, 122 incluyen una segunda enzima dependiente de coenzima o un sustrato para la segunda enzima y una coenzima adecuada. Típicamente, estos componentes se disuelven o suspenden en una matriz. La muestra de prueba líquida hidrata o disuelve la matriz, y el analito se difunde a través de la matriz para reaccionar con uno o más de los componentes activos. Las enzimas adecuadas que se podrían incluir en los materiales reactivos 62, 122 son, por ejemplo, deshidrogenasas seleccionadas de glucosa deshidrogenasa (E.C.1.1.1.47), lactato deshidrogenasa (E.C.1.1.1.27, 1.1.1.28), malato deshidrogenasa (E.C.1.1.1.37), glicerol deshidrogenasa (E.C.1.1.1.6), alcohol deshidrogenasa (E.C.1.1.1.1), hidroxibutirato deshidrogenasa (HBDH), tal como 3-hidroxibutirato deshidrogenasa o beta-hidroxibutirato deshidrogenasa, alfa-hidroxibutirato deshidrogenasa y gamma-hidroxibutirato deshidrogenasa, sorbitol deshidrogenasa y aminoácido deshidrogenasa, por ejemplo, L-aminoácido deshidrogenasa (E.C.1.4.1.5). Otras enzimas adecuadas son oxidasas tales como glucosa oxidasa (E.C.1.1.3.4) o colesterol oxidasa (E.C.1.1.3.6) o aminotransferasas tales como aspartato o alanina aminotransferasa, 5'-nucleotidasa o creatina cinasa. Dependiendo de la enzima seleccionada, las potenciales coenzimas adecuadas para su uso en los materiales reactivos 62, 122 incluyen FAD, NAD, NADP, tio-NAD, tio-NADP y un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo.

En un modo de realización donde los materiales reactivos 60, 120 pueden funcionar para facilitar la detección de la presencia y/o concentración de hidroxibutirato, los materiales reactivos 62, 122 pueden funcionar para facilitar la detección de la presencia y/o concentración de glucosa e incluyen una enzima para glucosa. En una forma particular, la enzima es una glucosa deshidrogenasa o una glucosa oxidasa. En este modo de realización, los materiales reactivos 62, 122 incluyen además una coenzima seleccionada de FAD, NAD, NADP y el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo. Si bien no se analiza previamente, las formas en las que los materiales reactivos 60 y 62 tienen una coenzima común, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo, y se fusionan entre sí para formar una única capa de reactivo de modo que se contempla la eliminación del espacio 64 entre los mismos. También se debe entender que los materiales reactivos descritos en el presente documento para detectar la presencia y/o concentración de glucosa no son limitantes y que son conocidas otras formas para los mismos en la técnica. Los ejemplos adicionales no limitantes de materiales reactivos que pueden funcionar para detectar la presencia y/o concentración de glucosa se divulgan en la patente de EE. UU. n.º 7.727.467 (incorporada en el presente documento anteriormente) y la patente de EE. UU. n.º 8.008.037. El segundo material reactivo también puede incluir un mediador. El mediador se puede seleccionar como cualquier especie química (en general electroactiva) que pueda participar en un esquema de reacción que implica la segunda enzima, el segundo analito y la coenzima, y los productos de reacción de los mismos, para producir un producto de reacción electroactivo detectable. Típicamente, la participación del mediador en la reacción implica un cambio en su estado de oxidación (por ejemplo, una reducción), tras la interacción con uno cualquiera del segundo analito, la segunda enzima o la coenzima, o una especie que es un producto de reacción de uno de estos (por ejemplo, una coenzima que reaccionó para dar un estado de oxidación diferente). Una variedad de mediadores presentan un comportamiento electroquímico adecuado. Un mediador también puede ser preferentemente estable en su forma oxidada, puede presentar opcionalmente electroquímica redox reversible, puede presentar preferentemente buena solubilidad en soluciones acuosas y preferentemente reacciona rápidamente para producir un producto de reacción electroactivo. Los ejemplos de mediadores incluyen benzoquinona, azul de Meldola, complejos de metales de transición tales como ferricianuro de potasio y derivados de osmio (véase la publicación de patente internacional n.º WO 98/35225), un derivado de fenacina y cloruro de

hexaamina-rutenio o una combinación de los mismos (véase la patente de EE. UU. n.º 8.008.037). El segundo material reactivo también puede incluir un compuesto a base de nitrosoanilina que actúa como un precursor de mediador (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5.286.362). A este respecto, el precursor de mediador a base de nitrosoanilina se descompone en componentes mediadores reversibles cuando se pone en contacto con una muestra de analito tal como la sangre.

Los ejemplos adicionales de mediadores y precursores de mediador a base de nitrosoanilina incluyen N-(2-hidroxietil)-N'-p-nitrosifenil-piperacina, N,N-bis-(2-hidroxietil)-p-nitrosoanilina, o-metoxi-[N,N-bis-(2-hidroxietil)]-p-nitrosoanilina, p-hidroxinitrosobenceno, N-metil-N'-(4-nitrosifenil)-piperacina, p-quinona-dioxima, N,N-dimetil-p-nitrosoanilina, N,N-dietil-p-nitrosoanilina, N-(4-nitrosifenil)-morfolina, N-bencil-N-(5'-carboxipentil)-p-nitrosoanilina, N,N-dimetil-4-nitroso-1-naftilamina, N,N,3-trimetil-4-nitrosoanilina, N-(2-hidroxietil)-5-nitrosoindolina, N,N-bis-(2-hidroxietil)-3-cloro-4-nitrosoanilina, 2,4-dimetoxi-nitrosobenceno, N,N-bis-(2-metoxietil)-4-nitrosoanilina, 3-metoxi-4-nitrosifenol, N-(2-hidroxietil)-6-nitroso-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, N,N-dimetil-3-cloro-4-nitrosoanilina, N,N-bis-(2-hidroxietil)-3-fluoro-4-nitrosoanilina, N,N-bis-(2-hidroxietil)-3-metil-4-nitrosoanilina, N-(2-hidroxietil)-N-(2-(2-metoxietoxi)-etil)-4-nitrosoanilina, N-(2-hidroxietil)-N-(3-metoxi-2-hidroxi-1-propil)-4-nitrosoanilina, N-(2-hidroxietil)-N-(3-(2-hidroxietoxi)-2-hidroxi-1-propil)-4-nitrosoanilina y N-(2-hidroxietil)-N-(2-(2-hidroxietoxi)-etil)-4-nitrosoanilina.

Los materiales reactivos también pueden incluir una variedad de adyuvantes para potenciar diversas propiedades o características de los mismos. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 7.749.437 referida anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, los materiales reactivos 60, 62 y 120, 122 pueden incluir materiales para facilitar su disposición sobre los respectivos sustratos 16, 114 y mejorar su adherencia a los mismos, o para incrementar la tasa de hidratación de los materiales reactivos por el líquido de muestra. Adicionalmente, los materiales reactivos pueden incluir componentes seleccionados para potenciar las propiedades físicas de la capa de reactivo seca resultante y la absorción de una muestra de prueba líquida para análisis. Los ejemplos de materiales adyuvantes que se van a usar con los materiales reactivos incluyen espesantes, moduladores de viscosidad, formadores de película, estabilizadores, tampones, detergentes, agentes de gelificación, cargas, abridores de película, agentes colorantes y agentes que confieren tixotropía.

Los ejemplos no limitantes de espesantes que se pueden incluir en los materiales reactivos incluyen (1) almidones, gomas (por ejemplo, pectina, goma guar, goma de algarrobo (semilla de algarrobo), goma de Konjac, goma xantana, alginatos y agar), caseína, gelatina y ficocoloides; (2) celulosa y derivados de celulosa semisintéticos (carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa); (3) poli(alcohol vinílico) y carboxi-vinilatos; y (4) bentonita, silicatos y sílice coloidal. Las formas más específicas de espesantes incluyen una combinación de una goma xantana vendida bajo el nombre comercial de Keltrol F por CP Kelco US, Inc., y carboximetilcelulosa vendida bajo el nombre comercial de AQUALON® CMC 7F PH por Hercules Inc., Aqualon Division.

Los agentes formadores de película y tixotrópicos que se pueden incluir en los materiales reactivos incluyen polímeros y sílice. Un agente tixotrópico más específico incluye sílice vendida bajo el nombre comercial de Kieselsaure Sipemate FK 320 DS por Degussa AG, mientras que un agente formador de película más específico incluye polivinilpirrolidona, vendida bajo la marca polivinilpirrolidona Kollidon 25 por BASF, y dispersión de propionato de polivinilo.

Los estabilizadores para las enzimas en los materiales reactivos se pueden seleccionar de sacáridos y sales de mono o diácidos grasos. Los estabilizadores más específicos incluyen trehalosa vendida bajo el nombre comercial de D-(+)-dihidrato de trehalosa por Sigma Chemical Co. y succinato de sodio.

Los ejemplos no limitantes de detergentes que se pueden incluir en los materiales reactivos incluyen jabones hidrosolubles, así como compuestos tensioactivos sintéticos hidrosolubles tales como álcalis, alcalinotérreos o sales de amonio opcionalmente sustituidas de ácidos grasos superiores, por ejemplo, ácido oleico o esteárico, mezclas de ácidos grasos naturales, por ejemplo, de aceite de coco o de sebo, sulfatos grasos, ésteres de ácidos sulfónicos, sales de ácidos alquilsulfónicos, sales de taurina de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos y amidas de éster. Las formas más específicas de detergentes incluyen una amida de éster, n-octanoil-N-metilglucamida, vendida bajo el nombre comercial de Mega-8 por Dojindo Molecular Technologies, Inc., y una sal de ácido graso, sal sódica de N-metil-oleiltaurato, vendida bajo el nombre comercial de Geroon T77 por Rhodia HPCII (ingredientes para el hogar, el cuidado personal e industriales).

En una forma, los materiales reactivos se formulan como una solución viscosa que incluye espesantes y agentes tixotrópicos para potenciar sus propiedades físicas. Los espesantes se seleccionan para proporcionar una matriz líquida espesa que tiene los componentes restantes dispersados homogéneamente en la misma. Los agentes espesantes y tixotrópicos también inhiben el material líquido o semipasta para que no recorra o se extienda sobre la superficie de los sustratos 16, 114 después de que se haya depositado y antes de que se seque. Después de que se depositan los materiales reactivos, se secan rápidamente para formar una matriz fácilmente hidratable.

Como se indica anteriormente, se ha descubierto de forma sorprendente que la detección de la presencia y/o concentración de hidroxibutirato se puede completar en o aproximadamente en cinco segundos después de que el elemento de prueba se ha puesto en contacto con la muestra en formas donde el primer material reactivo incluye una hidroxibutirato deshidrogenasa y una coenzima seleccionada de tio-NAD, tio-NADP y un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo. El estado actual de la técnica para las pruebas de

- glucosa facilita que la detección de la presencia y/o concentración de glucosa se complete en o aproximadamente en cinco segundos después de que el elemento de prueba se ha puesto en contacto con la muestra. La patente de EE. UU. n.º 8.008.037 describe una forma no limitante de pruebas de glucosa que facilita la detección de la presencia y/o concentración de glucosa dentro de este margen de tiempo. Se describen formas adicionales no limitantes de pruebas de glucosa que facilitan la detección de la presencia y/o concentración de glucosa dentro de este margen de tiempo en las patentes de EE. UU. n.ºs 7.276.146 y 7.276.147. Sin embargo, se debe entender que otros materiales reactivos que facilitan la detección de la presencia y/o concentración de glucosa dentro de este u otros márgenes de tiempo son conocidos y se podrían usar en los elementos de prueba divulgados en el presente documento.
- En vista de lo anterior, se debe apreciar que la detección de la presencia y/o concentración de hidroxibutirato y glucosa se puede completar dentro de los cinco segundos después de que el elemento de prueba se ha puesto en contacto con la muestra cuando el elemento de prueba incluye un primer material reactivo que tiene una hidroxibutirato deshidrogenasa y una coenzima seleccionada entre tio-NAD, tio-NADP y un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal u opcionalmente una forma reducida del mismo, y un segundo material reactivo que es adecuado para la detección de glucosa y formulado apropiadamente. Sin embargo, también se debe entender que las variaciones en los tiempos para completar la detección de hidroxibutirato y glucosa con estos elementos de prueba también son posibles y dependen, por ejemplo, de la formulación específica de los materiales reactivos, entre otros aspectos. En una forma, por ejemplo, la detección de hidroxibutirato y glucosa se completa dentro de los 10 segundos después de que el elemento de prueba se ha puesto en contacto con la muestra. En otra forma, la detección de hidroxibutirato y glucosa se completa dentro de los 7,5 segundos después de que el elemento de prueba se ha puesto en contacto con la muestra. También se debe apreciar que los tiempos para completar la detección de hidroxibutirato y la detección de glucosa pueden ser diferentes. Por ejemplo, en una o más de las formas anteriores u otras, la detección de hidroxibutirato se completa dentro de los 4 segundos antes o después de que se complete la detección de glucosa. En otra variante, la detección de hidroxibutirato se completa dentro de los 2 segundos antes o después de que se complete la detección de glucosa. Todavía en otra variante, la detección de hidroxibutirato se completa en o casi al mismo tiempo que se completa la detección de glucosa. Sin embargo, se debe entender que se contemplan otras variaciones en el margen de tiempo para que se complete la detección de hidroxibutirato y glucosa.
- Pasando ahora a la FIG. 5, se proporcionarán otros detalles de un instrumento analítico no limitante en forma de un medidor de prueba 210 adecuado para su uso con el elemento de prueba 10. Si bien el medidor de prueba 210 se describe para su uso con el elemento de prueba 10, se debe entender que se podría modificar fácilmente para adaptarse al uso con el elemento de prueba 110 mientras conserva los principios de funcionamiento generales analizados a continuación. El medidor de prueba 210 incluye, en general, un controlador 212, una memoria 214 asociada con el controlador 212 y un procesador programable 216 asociado con el controlador 212 y conectado con la memoria 214. El medidor de prueba 210 también incluye una pantalla 218 conectada con el procesador 216 con, por ejemplo, un controlador de pantalla, y que puede funcionar para proporcionar una pantalla legible por el usuario de la salida del procesador 216. El procesador 216 se conecta con el puerto de elemento de prueba 224 y puede funcionar para procesar y registrar datos en la memoria 214 que se relacionan con la detección de la presencia y/o concentración del primer y segundo analitos obtenidos a través del uso del elemento de prueba 10. El puerto de elemento de prueba 224 incluye los conectores 226 configurados para acoplarse con las almohadillas de contacto 38 del primer sistema de electrodos 32 y los conectores 228 configurados para acoplarse con las almohadillas de contacto 52 del segundo sistema de electrodos 46. El medidor de prueba 210 incluye además un medio de entrada de usuario 220 conectado con el procesador 216 y accesible por un usuario para proporcionar entrada al procesador 216 y el procesador 216 es además programable para recibir comandos de entrada desde el medio de entrada de usuario 220 y proporcionar una salida que responde a los comandos de entrada.
- El procesador 216 también se conecta con un módulo o enlace de comunicación 222 para facilitar las transmisiones inalámbricas con el medidor de prueba 210. En una forma, el enlace de comunicación 222 se puede usar para intercambiar mensajes, advertencias u otra información entre el medidor de prueba 210 y otro dispositivo o tercero, tal como un asistente social, un cuidador, uno de los padres, un tutor o un profesional sanitario, incluyendo personal de enfermería, farmacéuticos, médicos de atención primaria o secundaria y profesionales médicos de urgencias, solo para proporcionar unas pocas posibilidades. El enlace de comunicación 222 también se puede utilizar para descargar actualizaciones de programación para el medidor de prueba 210. A modo de ejemplo no limitante, el enlace de comunicación 222 se puede configurar para enviar y recibir información a través de la tecnología estándar de telefonía móvil, incluyendo las tecnologías de tercera generación (3G) y cuarta generación (4G), o a través de Bluetooth, Zigbee, Wibree, banda ultraancho (UWB), red inalámbrica de área local (WLAN), servicio general de radio por paquetes (GPRS), interoperabilidad mundial para acceso por microondas (WiMAX o WiMAN), telemetría inalámbrica médica (WMTS), bus en serie universal inalámbrico (WUSB), sistema global para comunicaciones móviles (GSM), servicio de mensajes cortos (SMS) o las normas 802.11x de WLAN.
- El controlador 212 puede estar compuesto de uno o más componentes configurados como una única unidad o en forma de múltiples componentes. El controlador 212 puede ser programable, una máquina de lógica de estado u otro tipo de equipo informático dedicado, o una combinación híbrida de equipo informático programable y dedicado. Uno o más componentes del controlador 212 pueden ser de la variedad electrónica que definen circuitos digitales, circuitos analógicos o ambos. Como adición o alternativa a los circuitos electrónicos, el controlador 212 puede incluir uno o más elementos de control mecánicos u ópticos.

En un modo de realización que incluye circuitos electrónicos, el controlador 212 incluye un procesador integrado 216 acoplado de forma operativa a uno o más dispositivos de memoria de estado sólido que definen, al menos en parte, la memoria 214. Para este modo de realización, la memoria 214 contiene lógica de funcionamiento que se va a ejecutar por el procesador 216 que es un microprocesador y está dispuesta para leer y escribir datos en la memoria 214 de acuerdo con una o más rutinas de un programa ejecutado por el microprocesador 216.

La memoria 214 puede incluir uno o más tipos de memoria electrónica de estado sólido y, adicionalmente o de forma alternativa, puede incluir la variedad magnética u óptica. Por ejemplo, la memoria 214 puede incluir memoria de acceso aleatorio (RAM) electrónica de estado sólido, memoria de acceso secuencial (SAM) (tal como la variedad primero en entrar, primero en salir (FIFO) o la variedad último en entrar, primero en salir (LIFO)), memoria de solo lectura programable (PROM), memoria de solo lectura programable eléctricamente (EPROM) o memoria de solo lectura programable y borrrable eléctricamente (EEPROM); o una combinación de cualquiera de estos tipos. Además, la memoria 214 puede ser volátil, no volátil o una combinación híbrida de variedades volátiles y no volátiles. Parte o la totalidad de la memoria 214 puede ser de tipo portátil, tal como un disco, cinta, tarjeta de memoria, cartucho, chip de código o similares. La memoria 214 puede estar al menos parcialmente integrada con el procesador 216 y/o puede estar en forma de uno o más componentes o unidades.

En otros modos de realización, se contempla que el medidor de prueba 210 puede utilizar una llave de memoria extraíble que se puede enchufar en un enchufe u otro medio de recepción (no mostrado), y que se comunica con la memoria o controlador del medidor 210 para proporcionar información que se relaciona con códigos de calibración, procedimientos de medición, técnicas de medición y gestión de la información. Los ejemplos de dichas llaves de memoria extraíbles se divulgan en las patentes de EE. UU. n.^{os} 5.366.609 y 5.053.199.

El controlador 212 también puede incluir acondicionadores de señal, filtros, limitadores, convertidores de analógico a digital (A/D), convertidores de digital a analógico (D/A), puertos de comunicación u otros tipos de operadores, como se le ocurriría a los expertos en la técnica. Los medios de entrada 220 pueden estar definidos por una pluralidad de dispositivos de entrada de botón pulsador, aunque los medios de entrada 220 pueden incluir uno o más de otros tipos de dispositivos de entrada como un teclado, ratón u otro dispositivo señalador, pantalla táctil, panel táctil, bola rodante o un subsistema de entrada de reconocimiento de voz. La pantalla 218 puede incluir uno o más medios de salida, como una pantalla de operador que puede ser de un tipo tubo de rayos catódicos (CRT), de tipo pantalla de cristal líquido (LCD), de tipo plasma, de tipo diodo orgánico emisor de luz (OLED), una impresora o similares. Se pueden incluir otros medios de entrada y visualización, tales como altavoces, generadores de voz, sistemas de reconocimiento de voz y habla, pantallas hápticas, subsistemas electrónicos de comunicación por cable o inalámbrica y similares.

Como se indica anteriormente, el puerto de elemento de prueba 224 incluye los conectores 226 configurados para acoplarse con las almohadillas de contacto 38 del primer sistema de electrodos 32 y los conectores 228 configurados para acoplarse con las almohadillas de contacto 52 del segundo sistema de electrodos 46. La conexión entre el medidor de prueba 210 y el elemento de prueba 10 se utiliza para aplicar un potencial o una serie de potenciales a través de los electrodos del primer y segundo sistemas de electrodos 32, 46, y para recibir posteriormente señales electroquímicas que se producen por el primer y segundo materiales reactivos 60, 62 en presencia del primer y segundo analitos y se pueden correlacionar con la concentración del primer y segundo analitos. El procesador 216 se configura para evaluar las señales electroquímicas para evaluar la presencia y/o concentración del primer y segundo analitos, y los resultados de las mismas se pueden almacenar en la memoria 214.

Aunque no se analiza previamente, se debe entender que se contemplan formas en las que se usa un primer procesador para evaluar las señales electroquímicas asociadas con el primer analito y se usa un segundo procesador para evaluar las señales electroquímicas asociadas con el segundo analito. Además, cuando el elemento de prueba 10 se configura para facilitar la determinación electroquímica de la presencia de muestra y/o que la cantidad del líquido de muestra es suficiente para las pruebas, el procesador 216 también se puede configurar para evaluar las señales electroquímicas asociadas con el mismo para determinar que el líquido de muestra se ha recibido por el elemento de prueba, y/o que la cantidad de líquido de muestra es suficiente para las pruebas.

En una forma, el procesador 216 se configura, en general, para producir automática o continuamente una señal para proporcionar una indicación del medidor 210 relacionada con la presencia y/o concentración del primer y segundo analitos después de que se han evaluado las señales electroquímicas pertinentes. En determinadas formas donde el primer y segundo analitos son hidroxibutirato y glucosa y los materiales reactivos están formulados apropiadamente, el procesador 216 se puede configurar de modo que el medidor de prueba 210 pueda proporcionar la indicación relacionada con el análisis de hidroxibutirato y glucosa al mismo tiempo y sin o solo con un retraso mínimo después de que se completa cualquiera de las pruebas. La indicación proporcionada por el medidor de prueba 210 puede ser en forma de una o más alarmas, advertencias, mensajes u otras representaciones táctiles, auditivas y/o visuales, solo para proporcionar unas pocas posibilidades. Por ejemplo, en una forma particular pero no limitante, el procesador 216 proporciona una señal a la que la pantalla 218 es sensible para producir una indicación relacionada con la presencia y/o concentración del primer y segundo analitos después de que se han evaluado las señales electroquímicas pertinentes.

La indicación producida por la pantalla 218 puede incluir, por ejemplo, una o más de una indicación o representación cuantitativa de la concentración de uno o ambos del primer y segundo analitos, una indicación o representación cualitativa

- de que una o ambas de las concentraciones del primer y segundo analitos son aceptables, y una indicación de advertencia o representación de que una o ambas de las concentraciones del primer y segundo analitos no son aceptables. A este respecto, el procesador 216 se configura para comparar los valores medidos para las concentraciones del primer y segundo analitos con un valor o intervalo de valores predeterminado para el primer y segundo analitos almacenado en la memoria 214, por ejemplo, y determinar si las concentraciones del primer y segundo analitos son aceptables. Por ejemplo, el procesador 216 podría determinar que la concentración medida de uno o ambos del primer y segundo analitos es aceptable si se encuentra independientemente por debajo de un valor predeterminado respectivo o dentro de un intervalo respectivo de valores predeterminados, o que la concentración de uno o ambos del primer y segundo analitos es inaceptable si se encuentra por encima del valor predeterminado respectivo o fuera del intervalo respectivo de valores predeterminados. Se debe entender que se podría proporcionar una única indicación cuantitativa, cualitativa o de advertencia que cubra el análisis pertinente del primer y segundo analitos o que se podrían proporcionar indicaciones cuantitativas, cualitativas o de advertencia separadas que cubran independientemente el análisis pertinente del primer y segundo analitos.
- La indicación cualitativa puede estar en forma de un ícono indicativo de aprobación, tal como una marca de comprobación, texto pertinente, emoticón pertinente (por ejemplo, cara sonriente) o pulgar hacia arriba, o en forma de un ícono indicativo de desaprobación o inaceptabilidad, tal como una marca "X", texto pertinente, emoticón pertinente (por ejemplo, cara con el ceño fruncido) o pulgar hacia abajo, solo para proporcionar unas pocas posibilidades no limitantes. Adicionalmente o de forma alternativa, la indicación cualitativa puede implicar el uso de un primer color, sombreado o diseño de pantalla 218 cuando la concentración del primer y segundo analitos es aceptable y un segundo color, sombreado o diseño de pantalla 218 cuando la concentración de uno o ambos del primer y segundo analitos es inaceptable. Por ejemplo, el fondo de pantalla 218 puede ser verde cuando la concentración del primer y segundo analitos es aceptable y a continuación cambiar a rojo si y cuando la concentración de uno o ambos del primer y segundo analitos no es aceptable. Como otro ejemplo, el fondo de pantalla 218 puede incluir una configuración sin patrones cuando la concentración del primer y segundo analitos es aceptable y una configuración con patrones cuando la concentración de uno o ambos del primer y segundo analitos no es aceptable. Todavía en otro ejemplo, la pantalla 218 puede incluir una primera sección asociada con el análisis del primer analito y una segunda sección asociada con el análisis del segundo analito. En esta disposición, un cambio de color o patrón del fondo de pantalla 218 se puede asociar con una única de la primera y segunda secciones en el caso de que solo una de las concentraciones del primer y segundo analitos no sea aceptable. Sin embargo, un cambio de color o patrón del fondo de pantalla 218 se asociará con ambas de la primera y segunda secciones si la concentración de ambos del primer y segundo analitos no es aceptable. La primera y segunda secciones pueden utilizar un cambio de color o patrón común, o el cambio de color o patrón asociado con la primera y segunda secciones podría ser independiente.
- La indicación de advertencia puede ir acompañada de una alarma táctil o auditiva y/o un aviso que indique al usuario del medidor de prueba 210 que busque atención médica inmediata y/o que adopte una o más medidas para abordar la concentración inaceptable del primer y/o segundo analitos. En una forma, la indicación de advertencia incluye un icono de información y, en respuesta a su selección por un usuario del medidor de prueba 210, se puede proporcionar en la pantalla 218 información adicional tal como una explicación del motivo de la advertencia, información de contacto de uno o más profesionales sanitarios o profesionales médicos y/o una lista de medidas que es necesario adoptar debido a la concentración inaceptable de uno o ambos del primer y segundo analitos. En determinadas formas, no se proporciona el icono de información y esta información adicional se puede proporcionar automáticamente sin que se requiera ninguna medida específica del usuario del medidor de prueba 210.
- Además de o en lugar de la pantalla 218 u otro componente del medidor 210 que produzca una indicación relacionada con la presencia y/o concentración del primer y segundo analitos en respuesta a una señal producida por el procesador 216, el medidor de prueba 210 se puede configurar para proporcionar la indicación relacionada con la presencia y/o concentración del primer y segundo analitos a otro dispositivo o tercero por medio del enlace de comunicación 222. En una forma ejemplar, el procesador 216 proporciona una señal a la que el enlace de comunicación 222 es sensible para transmitir un mensaje que incluye información relacionada con la presencia y/o concentración del primer y segundo analitos. Este mensaje se puede enviar a uno o más de otros dispositivos del usuario del medidor de prueba 210 y/o a uno o más dispositivos de uno o más terceros, tales como un profesional sanitario, un cuidador, los padres o tutores, solo para proporcionar unas pocas posibilidades no limitantes. Los ejemplos no limitantes de dispositivos a los que se puede enviar este mensaje incluyen PDA, tabletas, ordenadores, buscapersonas y teléfonos móviles y fijos. En una forma, el mensaje se puede enviar directamente al uno o más de otros dispositivos del usuario del medidor de prueba 210 y/o al uno o más dispositivos del uno o más terceros, aunque también se conciben formas en las que en primer lugar se le pide al usuario del medidor de prueba 210 que transmita el mensaje. En otra forma, el mensaje se puede enviar adicionalmente o de forma alternativa a un ordenador o unidad de procesamiento de datos central que puede almacenar el mensaje y/o transmitirlo a uno o más de los diversos dispositivos identificados anteriormente que pertenecen al usuario del medidor de prueba 210 o uno o más de otros terceros.
- La información incluida en el mensaje transmitido por el enlace de comunicación 222 puede corresponder, en general, a la indicación que se describe anteriormente y se produce por la pantalla 218, e igualmente puede incluir una o más de las indicaciones cuantitativas, cualitativas y de advertencia relacionadas con la presencia y/o concentración de uno o ambos del primer y segundo analitos. Los dispositivos a los que se envía el mensaje por el enlace de comunicación 222 se pueden configurar para presentar esta información de una manera correspondiente a la descrita anteriormente en relación

con la pantalla 218, aunque son posibles formas en las que esta información se presenta y/o reproduce de forma alternativa. Sin embargo, se debe entender que el mensaje transmitido por el enlace de comunicación 222 puede incluir información además de o en lugar de estas indicaciones. Por ejemplo, en una forma en la que el mensaje se transmite a un dispositivo de un tercero, puede incluir un aviso de que el usuario del medidor de prueba 210 necesita asistencia médica de urgencia. En un aspecto particular de esta forma, el mensaje también puede incluir información con respecto a la ubicación y/o información de contacto del usuario del medidor de prueba 210. De forma similar, el tercero al que se envía el mensaje se puede poner en contacto o localizar directa o indirectamente al usuario del medidor de prueba 210 para proporcionar asistencia como sea necesario. El enlace de comunicación 222 también se puede configurar para recibir entradas desde uno o más de los dispositivos del uno o más terceros. De forma similar, en respuesta a la recepción de un mensaje que incluye información relacionada con la concentración de uno o ambos de los primeros analitos, tal como que una o ambas de estas concentraciones no son aceptables, uno o más de los terceros pueden enviar un mensaje al medidor de prueba 210 que se recibe por el enlace de comunicación 222 y, a su vez, se presenta en la pantalla 218. Este mensaje puede incluir, por ejemplo, instrucciones para que el usuario del medidor de prueba 210 se ponga en contacto con un tercero, tal como un profesional médico de urgencias, y/o adopte determinadas medidas para corregir o de otro modo abordar la concentración inaceptable de uno o ambos de los primeros analitos. En determinadas formas, el procesador 216 se configura para proporcionar señales o instrucciones para la ejecución de diferentes acciones o funciones por el medidor de prueba 210 dependiendo, por ejemplo, de la concentración determinada para el primer y segundo analitos. Por ejemplo, en una forma donde el primer y segundo analitos son hidroxibutirato y glucosa, el procesador 216 se configura para proporcionar una señal automática o continuamente después de que se han evaluado las señales electroquímicas pertinentes a las que la pantalla 218 es sensible para producir una representación cuantitativa de la concentración de glucosa pero no del hidroxibutirato o de la concentración de cetonas representativa. La pantalla 218 también podría ser sensible a esta señal para proporcionar además una indicación cualitativa o de advertencia relacionada con la concentración de glucosa. Adicionalmente o de forma alternativa, uno o más de otros componentes del medidor de prueba 210, tales como el enlace de comunicación 222, altavoces de audio u otros medios de salida, pueden ser sensibles a esta señal para proporcionar una salida cuantitativa o cualitativa representativa de la concentración de glucosa.

En un aspecto de estas formas, el procesador 216 se configura además para proporcionar una señal para que el medidor de prueba 210 proporcione información cuantitativa, cualitativa o de advertencia relacionada con la concentración de hidroxibutirato medida. Por ejemplo, uno o más componentes del medidor de prueba 210, tal como el enlace de comunicación 220, la pantalla 218, los altavoces de audio u otros medios de salida, pueden ser sensibles a esta señal para proporcionar información cuantitativa, cualitativa o de advertencia relacionada con la concentración de hidroxibutirato medida. En una forma no limitante, la pantalla 218 es sensible a la señal para producir una indicación cualitativa o de advertencia relacionada con la concentración de hidroxibutirato medida. Como se ilustra en la FIG. 6A por ejemplo, la pantalla 218 produce una indicación cualitativa que incluye un primer color de fondo de pantalla 218, tal como verde, y el texto 230 pertinente que especifica "cetonas bien" cuando la concentración de hidroxibutirato medida es aceptable; por ejemplo, está por debajo de un valor predeterminado o se encuentra dentro de un intervalo de valores predeterminados. Cuando la concentración de hidroxibutirato medida no es aceptable, por ejemplo, está por encima del valor predeterminado o se encuentra fuera del intervalo de valores predeterminados, la pantalla 218 produce una indicación de advertencia que implica un cambio en el color de fondo de pantalla 218 del primer color a un segundo color tal como rojo, y en el texto 230 pertinente para especificar "Advertencia de cetonas altas (adoptar medidas)". La pantalla 218 también podría proporcionar una representación cuantitativa de la concentración de hidroxibutirato con la indicación de advertencia.

En las FIGS. 7A y 7B se muestra otra variación en la presentación de las indicaciones cualitativas y de advertencia relacionadas con la concentración de hidroxibutirato medida. Como se ilustra, la pantalla 218 incluye una primera sección 232a asociada con la representación cuantitativa de la concentración de glucosa, y una segunda sección 232b asociada con las indicaciones cualitativas y de advertencia relacionadas con la concentración de hidroxibutirato medida. En esta configuración, la segunda sección 232b de la pantalla 218 produce una indicación cualitativa que incluye un primer color de fondo de pantalla 218 en la segunda sección 232b, tal como verde, y un emoticón 234a pertinente en forma de cara sonriente que indica una concentración de hidroxibutirato aceptable cuando la concentración de hidroxibutirato es aceptable. Cuando la concentración de hidroxibutirato medida no es aceptable, la segunda sección 232b de la pantalla 218 produce una indicación de advertencia que implica un cambio en el color de fondo de pantalla 218 en la segunda sección 232b del primer color a un segundo color tal como rojo, y del emoticón 234a a un emoticón 234b indicativa de desaprobación, tal como una cara con el ceño fruncido. La pantalla 218 también podría proporcionar una representación cuantitativa de la concentración de hidroxibutirato con la indicación de advertencia en esta configuración.

Aun así, se debe apreciar que son posibles otras variaciones en la presentación de las indicaciones cualitativas y de advertencia relacionadas con la concentración de hidroxibutirato medida. Además, también se contempla que las indicaciones cualitativas y de advertencia relacionadas con la concentración de hidroxibutirato medida podrían incluir un icono de información que se puede seleccionar por un usuario del medidor de prueba 210. En respuesta a la selección de este icono, el medidor de prueba 210 proporciona información adicional relacionada con la concentración de hidroxibutirato inaceptable, tal como la información de contacto de uno o más profesionales sanitarios o profesionales médicos que se deben contactar a la luz de la concentración de hidroxibutirato inaceptable, y/o una lista de medidas que es necesario adoptar o actividades que se deben evitar para corregir o de otro modo abordar la concentración de hidroxibutirato inaceptable. Si bien no se analiza previamente, también se debe apreciar que el procesador 216 se puede

configurar para proporcionar una señal a la que el enlace de comunicación 222 es sensible para transmitir un mensaje, como se describe anteriormente, relacionado con las indicaciones cualitativas y de advertencia asociadas con la concentración de hidroxibutirato medida.

5 En otro aspecto de las formas donde, después de que se han evaluado las señales electroquímicas pertinentes, el procesador 216 se configura para proporcionar automática o continuamente una señal a la que uno o más componentes del medidor de prueba 210, tales como el enlace de comunicaciones 222, la pantalla 218, los altavoces de audio u otros medios de salida, es sensible para proporcionar una salida cuantitativa representativa de la concentración de glucosa, el
10 procesador 216 se configura además para producir una señal a la que uno o más componentes del medidor de prueba 210 es sensible para proporcionar una salida relacionada con la concentración de hidroxibutirato si y solo si no es aceptable; por ejemplo, está por encima de un valor predeterminado o se encuentra fuera de un intervalo de valores predeterminados. En esta configuración, la concentración de hidroxibutirato se determina para cada prueba realizada por el medidor de prueba 210, pero al usuario del medidor de prueba 210 solo se le molesta o sobrecarga por las indicaciones o información relacionada con la concentración de hidroxibutirato si existe una inquietud de salud. Sin embargo, en una
15 forma, incluso en esta configuración, el sistema puede registrar en la memoria o de otro modo almacenar ambas de las concentraciones de glucosa e hidroxibutirato con el contexto apropiado, tal como la fecha, la hora y las notas marcadas del usuario.

En determinados modos de realización, se contempla que el acceso a los datos almacenados posibilitaría la funcionalidad del medidor que permitiría al usuario ver gráficamente o en un formato tabulado los resultados de uno o ambos analitos durante un período de tiempo tal como horas, días, semanas o meses. En determinados aspectos de estas formas, el medidor 210 u otro dispositivo también se puede configurar para supervisar tendencias en las concentraciones de analito medidas a través de la revisión de datos históricos. Dicha supervisión puede buscar una variedad de tendencias diferentes, incluyendo, por ejemplo, tendencias que sugieran la aparición o probable aparición de CAD y tendencias más sutiles, tales
20 como mayores niveles de glucosa y/o hidroxibutirato los fines de semana y un mejor control durante la semana. En el último caso, esto puede ser un resultado impulsado por el estilo de vida e indicar que el paciente no observa o mantiene bien su diabetes durante el margen de tiempo pertinente, y proporcionar un aviso del mismo puede ayudar a un usuario diabético a modificar su comportamiento durante estos momentos. Esta funcionalidad avanzada que busca o supervisa diversas tendencias podría ser un rasgo característico de un medidor que se ejecuta automáticamente, a solicitud del paciente o usuario, o un rasgo característico que se trata por un profesional sanitario a través de datos que se descargan a una HCE. Dicho análisis de datos retrospectivo también se podría ejecutar en un dispositivo secundario, tal como una aplicación de teléfono inteligente que recibe los datos desde el dispositivo analítico.

Pasando a la FIG. 8, por ejemplo, el medidor de prueba 210 se configura de modo que la pantalla 218 incluye una primera sección 236 donde se produce una representación cuantitativa de la concentración de glucosa en respuesta a la señal proporcionada automáticamente por el procesador 216. La primera sección 236 también podría ser sensible a esta señal para proporcionar además una indicación cualitativa o de advertencia relacionada con la concentración de glucosa. La pantalla 218 también incluye una segunda sección 238 que solo se proporciona o activa si y cuando la concentración de hidroxibutirato no es aceptable. En la forma ilustrada, la segunda sección 238 proporciona una indicación de advertencia que incluye texto pertinente que especifica "Alerta de cetonas altas (adoptar medidas)". La indicación de advertencia de la segunda sección 238 también incluye un color de fondo diferente al de la primera sección 236. En una forma no ilustrada, la segunda sección 238 puede proporcionar una representación cuantitativa de la concentración de hidroxibutirato además de o en lugar de la indicación de advertencia si y cuando la concentración de hidroxibutirato no es aceptable. Aun así, se debe apreciar que son posibles otras variaciones en la primera y segunda secciones 236, 238 de la pantalla 218.

Además, también se contempla que la segunda sección 238 podría incluir un icono de información que se puede seleccionar por un usuario del medidor de prueba 210. En respuesta a la selección de este icono, el medidor de prueba 210 proporciona información adicional relacionada con la concentración de hidroxibutirato inaceptable, tal como la información de contacto de uno o más profesionales sanitarios o profesionales médicos que se deben contactar a la luz de la concentración de hidroxibutirato inaceptable, y/o una lista de medidas que es necesario adoptar para corregir o de otro modo abordar la concentración de hidroxibutirato inaceptable. Si bien no se analiza previamente, también se debe apreciar que el procesador 216 se puede configurar para proporcionar una señal a la que el enlace de comunicación 222 es sensible para transmitir un mensaje, como se describe anteriormente, relacionado con la concentración de hidroxibutirato medida cuando no es aceptable. Por ejemplo, en la forma mostrada en la FIG. 9, el enlace de comunicación 222 transmite un mensaje relacionado con la concentración de hidroxibutirato medida a un dispositivo 240 separado en forma de teléfono móvil que puede pertenecer al usuario del medidor de prueba 210 o a un tercero. El dispositivo 240 también podría estar en una forma distinta a un teléfono móvil, incluyendo las enumeradas anteriormente, o el mensaje se podría transmitir a una pluralidad de dispositivos que tengan una variedad de formas y pertenezcan a una variedad de terceros diferentes. El enlace de comunicación 222 también transmite el mensaje a un ordenador o unidad de procesamiento de datos central 242 que puede almacenar el mensaje y/o transmitirlo a uno o más de los otros dispositivos diversos. Se debe apreciar que son posibles las formas en las que el enlace de comunicación 222 transmite el mensaje a uno solo del dispositivo 240 y la unidad de procesamiento de datos 242. Además, si bien la forma ilustrada muestra que el mensaje se transmite junto con la indicación de advertencia de la segunda sección 238 de la pantalla 218, son posibles formas en las que el mensaje se transmite sin la producción de la indicación de advertencia de la segunda sección 238. La información incluida en el mensaje transmitido por el enlace de comunicación 222 puede corresponder en general a la información presentada por la pantalla 218. Sin embargo, se debe entender que el mensaje transmitido por el enlace de

comunicación 222 puede incluir información además de o en lugar de la presentada por la pantalla 218. Por ejemplo, en una forma donde el mensaje se transmite a un dispositivo de un tercero, puede incluir un aviso de que el usuario del medidor de prueba 210 necesita asistencia médica de urgencia debido a la concentración de hidroxibutirato inaceptable y la posible aparición de un episodio de CAD. En un aspecto particular de esta forma, el mensaje también puede incluir información con respecto a la localización (tal como proporcionando coordenadas de GPS) y/o información de contacto del usuario del medidor de prueba 210. De forma similar, el tercero al que se envía el mensaje se puede poner en contacto o localizar directa o indirectamente al usuario del medidor de prueba 210 para proporcionar asistencia como sea necesario. El enlace de comunicación 222 también se puede configurar para recibir entradas o instrucciones desde uno o más de los dispositivos del uno o más terceros como se analiza anteriormente.

En algunos modos de realización, si el nivel de hidroxibutirato está solo ligeramente elevado o si el nivel de glucosa supera un valor predeterminado, tal como ~240 mg/dl, el medidor 210 se puede configurar para entrar en un modo de "vigilancia de cetonas" para recomendar y/o pedir a un usuario que someta a prueba el hidroxibutirato cada 4-6 horas. En una forma no limitante, tras el inicio y durante la vigilancia de cetonas, el medidor 210 puede presentar automáticamente los niveles de glucosa e hidroxibutirato medidos independientemente de su relación con cualquier valor preespecificado. En un modo de realización, el medidor 210 también comienza a supervisar otros incrementos u otras tendencias notables en los niveles de hidroxibutirato antes de proporcionar otro aviso. En dichos modos de realización, el aviso de alarma/advertencia/mensaje solo se activará si se mide una cantidad suficiente de incremento del nivel inicial en mediciones posteriores. Las pruebas cada 4-6 horas es una recomendación de las pautas de la ADA (<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/ketoacidosis-dka.html>) si los niveles de glucosa superan ~240 mg/dl o si un paciente está enfermo (por ejemplo, con un resfriado o una gripe).

En otros modos de realización, el medidor 210 se puede configurar para supervisar criterios específicos para activar un modo de "guardián de cetonas" para recordarle al usuario que realice pruebas con cierta frecuencia y/o en determinados momentos para disminuir la probabilidad de o evitar una aparición de CAD y/o para detectar la misma. Observar tendencias en esta dirección podría posibilitar que un paciente evite la aparición completa de CAD. Una tira reactiva de hidroxibutirato/glucosa de ensayo doble posibilita que un sistema de este tipo sea práctico y no sobrecargue al usuario diabético a menos que sea necesario. Aún en otros modos de realización, la pantalla 218 incluye al menos un segmento en el que se proporciona una indicación visual a un usuario para indicar que el medidor 210 está en el modo de vigilancia de cetonas o de otro modo funcionando como un "guardián de cetonas".

Además de o en lugar de lo anterior, y como se sugiere anteriormente, el medidor 210 también se puede configurar además para analizar las concentraciones de glucosa o hidroxibutirato medidas para supervisar la existencia de cualquier tendencia. Dichas tendencias pueden incluir, sin limitación, una o más de una tendencia que se mueve hacia un valor predeterminado o que se incrementa de forma ascendente con el tiempo hacia un nivel inaceptable, tendencias entre períodos de tiempo comunes, tales como una hora específica del día, tendencias de fin de semana o después de acontecimientos específicos como comidas, ejercicio o enfermedad, y cualquier tendencia de tasa de cambio interesante que sugiera cambios preocupantes en los niveles de glucosa o hidroxibutirato independientemente de si se mide cualquiera de dichos niveles para que estén por encima de un valor predeterminado. Por ejemplo, en una forma no limitante, el medidor de prueba 210 se puede configurar para almacenar los resultados de cada prueba de concentración de hidroxibutirato en la memoria 214. El procesador 216 está estructurado para analizar estos resultados, por ejemplo, produciendo una representación gráfica de las concentraciones de hidroxibutirato medidas a lo largo del tiempo y supervisando, entre otros, una tendencia en la representación gráfica hacia un valor predeterminado inaceptable para la concentración de hidroxibutirato. Tras observar una tendencia de esta naturaleza (por ejemplo, una tasa de cambio ascendente de hidroxibutirato), el procesador 216 está estructurado para proporcionar una señal a la que uno o más componentes del medidor de prueba 210, tales como el enlace de comunicaciones 222, la pantalla 218, los altavoces de audio u otros medios de salida, es sensible para proporcionar una salida relacionada con la tendencia ascendente en la concentración de hidroxibutirato. Con referencia a la FIG. 10A, por ejemplo, la primera sección 236 de la pantalla 218 incluye una representación cuantitativa de la concentración de glucosa medida y la segunda sección 238 de la pantalla 218 se ha proporcionado debido a la observación de la tendencia ascendente en las concentraciones de hidroxibutirato. La segunda sección 238 incluye texto pertinente que especifica "Tendencia de cetonas observada". También incluye un icono de información 244 y un emoticón 246 en forma de cara con el ceño fruncido, indicativo de la tendencia no deseada en la concentración de hidroxibutirato. También son posibles formas en las que la segunda sección 238 de la pantalla 218 solo incluye uno o dos del texto pertinente, el icono de información 244 y el emoticón 246.

Cuando el icono de información 244 está presente como se ilustra en la FIG. 10A, se puede seleccionar por un usuario del medidor de prueba 210 para proporcionar información adicional. Por ejemplo, en la forma ilustrada, la selección del icono de información 244 da como resultado la producción de una presentación gráfica 248 que muestra niveles de cetonas o hidroxibutirato que se incrementan con el tiempo. La presentación gráfica 248 también se puede proporcionar automáticamente además de o en lugar de la información de la segunda sección 238. La presentación gráfica 248 incluye intervalos representativos de los niveles de cetonas normales y altos, aunque se debe apreciar que son posibles otras formas de presentación gráfica 248. El medidor de prueba 210 también puede proporcionar información además de o en lugar de la presentación gráfica 248, incluyendo la descrita anteriormente en relación con la selección de un icono de información. También se debe entender que la segunda sección 238 de la pantalla 218 puede incluir una indicación de advertencia como se describe anteriormente si y cuando cualquier prueba proporcione una concentración de hidroxibutirato inaceptable.

Además, si bien se ha descrito la provisión de una salida relacionada con la observación de una tendencia ascendente en la concentración de hidroxibutirato en relación con formas del medidor de prueba 210 donde la salida relacionada con la concentración de hidroxibutirato solo se proporciona cuando la concentración de hidroxibutirato no es aceptable, se debe apreciar que este tipo de salida también se podría proporcionar en formas donde el medidor de prueba 210 se configura adicionalmente o de forma alternativa para proporcionar indicaciones relacionadas con la concentración de hidroxibutirato incluso cuando la misma se considere aceptable. Por ejemplo, en la FIG. 10B, la presentación gráfica 248 es ilustrativa de una tendencia observada donde las concentraciones de hidroxibutirato medidas son relativamente constantes a lo largo del tiempo. En la Fig. 10C, la presentación gráfica 248 es ilustrativa de una tendencia observada donde se producen una serie de picos o incrementos en la concentración de hidroxibutirato a lo largo del tiempo, mientras que la presentación gráfica 248 de la FIG. 10D es ilustrativa de una tendencia observada donde las concentraciones medidas de hidroxibutirato se mueven hacia un valor inaceptable con el tiempo. En el caso de la FIG. 10B, la presentación gráfica 248 puede proporcionar un refuerzo positivo a un usuario del medidor de prueba 210 de que su abordaje de la diabetes va por un camino aceptable. En el caso de la FIG. 10C, por ejemplo, los incrementos o picos observados en las concentraciones de hidroxibutirato medidas mostradas en la presentación gráfica 248 pueden corresponder a un determinado acontecimiento (tal como una comida o ejercicio) o margen de tiempo (tal como el fin de semana) y notificar al usuario del medidor 210 que en estos momentos puede ser necesario un enfoque de abordaje diferente para evitar los incrementos intermitentes. En la FIG. 10D, el incremento constante mostrado por la presentación gráfica 248 notifica al usuario del medidor 210 que continuar a lo largo de la trayectoria actual dará como resultado la aparición de CAD y que se deben adoptar medidas correctoras para evitar la misma. En la FIG. 10E, la presentación gráfica 248 muestra que la trayectoria ascendente ha alcanzado por encima del nivel alto recomendado en el que la CAD es probablemente inminente, y la pantalla 218 proporciona una clara advertencia de alerta de que se requiere una medida inmediata.

A pesar de que se describe en relación con las concentraciones de hidroxibutirato, se debe apreciar que la funcionalidad del medidor analizada en relación con las FIGS. 10A-D y en otra parte también es aplicable a las concentraciones de glucosa medidas. Además, la información relacionada con cualquier/cualesquiera tendencia(s) observada(s) de las concentraciones de hidroxibutirato o glucosa también se podría transmitir por el enlace de comunicación 222 a uno o más dispositivos pertenecientes al usuario del medidor de prueba 210 u otros terceros de modo que se puedan adoptar las medidas apropiadas por los terceros necesarios para abordar la(s) tendencia(s) observada(s).

En vista de lo anterior, el procesador 216 puede estar estructurado de diversas formas para proporcionar señales o instrucciones para la ejecución de determinadas medidas en base a la concentración de hidroxibutirato medida. Por ejemplo, y sin limitación, el procesador 216 puede estar estructurado de modo que a) la salida proporcionada por el medidor de prueba 210 cambie de una indicación cualitativa de aceptabilidad de la concentración de hidroxibutirato medida a una indicación de advertencia de inaceptabilidad de la concentración de hidroxibutirato medida cuando la concentración de hidroxibutirato supere un valor predeterminado o se encuentre fuera de un intervalo predeterminado de valores; b) el medidor de prueba 210 solo proporcione una salida relacionada con la concentración de hidroxibutirato medida si y solo si está por encima de un valor predeterminado o se encuentra fuera de un intervalo de valores predeterminados y por lo tanto no es aceptable; y/o c) el medidor de prueba 210 proporcione una salida relacionada con la observación de una tendencia ascendente de las concentraciones de hidroxibutirato hacia un valor predeterminado inaceptable para la concentración de hidroxibutirato. En un aspecto, el valor predeterminado para accionar el procesador 216 para proporcionar señales o instrucciones para la ejecución de determinadas medidas en base a la concentración de hidroxibutirato medida está en el intervalo de 0,6 mM-3,0 mM. En otro aspecto, el valor predeterminado es de 0,6 mM. Por ejemplo, el procesador 216 puede estar estructurado de modo que a) la salida proporcionada por el medidor de prueba 210 cambie de una indicación cualitativa de aceptabilidad a una indicación de advertencia de inaceptabilidad de la concentración de hidroxibutirato medida cuando la concentración de hidroxibutirato supere 0,6 mM; b) el medidor de prueba 210 solo proporcione una salida relacionada con la concentración de hidroxibutirato medida si y solo si está por encima de 0,6 mM; y/o c) el medidor de prueba 210 proporcione una salida relacionada con la observación de una tendencia ascendente de las concentraciones de hidroxibutirato hacia 0,6 mM.

En otro aspecto, el procesador 216 puede estar estructurado para proporcionar señales o instrucciones para la ejecución de diferentes acciones o funciones en base a diferentes concentraciones de hidroxibutirato. En una forma no limitante, por ejemplo, el procesador 216 se puede configurar para proporcionar instrucciones para pedir la ejecución de determinadas acciones una vez que la concentración de hidroxibutirato sea o supere 0,6 mM y otras acciones cuando la concentración de hidroxibutirato continúe aumentando por encima de 0,6 mM. Por ejemplo, cuando la concentración de hidroxibutirato es o supera 0,6 mM pero está por debajo de 1,5 mM, el procesador 216 se puede configurar para proporcionar instrucciones para activar, entre otras cosas, indicaciones de advertencia representativas de una concentración de cetonas o hidroxibutirato inaceptable. Si la concentración de hidroxibutirato se incrementa a un nivel entre 1,5 mM y 3 mM, las acciones ejecutadas en respuesta a las instrucciones generadas por el procesador 216 también pueden incluir además la transmisión de un mensaje por el enlace de comunicación 222 a un cuidador, los padres, un tutor y/o un profesional médico distinto de urgencias que indica, por ejemplo, que está presente un riesgo de desarrollar CAD. Una vez que la concentración de hidroxibutirato alcanza 3 mM, las acciones ejecutadas en respuesta a las instrucciones generadas por el procesador 216 también pueden incluir además la transmisión de un mensaje a un profesional médico de urgencias de que el usuario del medidor de prueba 210 requiere tratamiento médico inmediato. En esta etapa, las acciones ejecutadas en respuesta a las instrucciones generadas por el procesador 216 también pueden incluir además la transmisión de un mensaje a un cuidador, los padres, un tutor y/o un profesional médico distinto de

urgencias que indique que el usuario del medidor de prueba 210 requiere atención médica inmediata. También se debe entender que los valores proporcionados anteriormente para que el procesador 216 genere instrucciones para la ejecución de las diversas diferentes acciones son solo ejemplares, y que una o más de las acciones descritas anteriormente se pueden ejecutar en respuesta a diferentes concentraciones de hidroxibutirato.

Como ejemplo ilustrativo, para niveles de hidroxibutirato inferiores a 0,6 mM, el procesador 216 en un modo de realización se configura para provocar la transmisión de un mensaje en la pantalla 218 que indica un nivel "bajo" de cetonas y que no se requiere ninguna acción. En otros modos de realización, a dichos niveles, el procesador 216 provoca que la pantalla transmita además la recomendación de supervisar el cambio de cetonas si el usuario está enfermo, y/o de realizar pruebas tanto de glucosa como de cetonas cada 4 horas. En otro ejemplo ilustrativo, para niveles de hidroxibutirato entre 0,6 mM y 1,5 mM, el procesador 216 en un modo de realización se configura para provocar la transmisión de un mensaje en la pantalla 218 que indica un nivel "medio" de cetonas y que se puede estar desarrollando un problema. En otros modos de realización, a dichos niveles, el procesador 216 provoca que la pantalla 218 transmita además la recomendación de tener en cuenta las instrucciones del profesional sanitario del usuario para notificarle cuando se detecten dichos niveles. Aún en otro ejemplo ilustrativo, para niveles de hidroxibutirato entre 1,5 mM y 3,0 mM, el procesador 216 en un modo de realización se configura para determinar si también están presentes niveles altos de glucosa y para provocar la transmisión de un mensaje en la pantalla 218 que recomienda al usuario que se ponga en contacto con el profesional sanitario de inmediato. Aún en otro ejemplo ilustrativo, para niveles de hidroxibutirato por encima de 3,0 mM, el procesador 216 se configura para provocar la transmisión de un mensaje en la pantalla 218 que indica al usuario que se ponga en contacto con el profesional sanitario de inmediato y/o que se dirija al servicio de urgencias de una clínica u hospital.

En la literatura disponible también están disponibles pautas adicionales de niveles de hidroxibutirato recomendados a este respecto, que se pueden usar para configurar reglas apropiadas empleadas por el procesador 216 para la presentación y mensajería de un sistema de acuerdo con los diversos modos de realización de la presente invención. Por ejemplo, de acuerdo con una fuente de la literatura, se opina que, en circunstancias normales, las concentraciones de hidroxibutirato no superan 1 mM para los pacientes diabéticos de tipo I. En pacientes que presentan CAD, la concentración media de hidroxibutirato es de aproximadamente 7 mM pero puede variar entre 3 mM y 12 mM. Además, cuando se adoptan las medidas apropiadas en respuesta a concentraciones altas de hidroxibutirato, se debe esperar que esas concentraciones disminuyan en 1 mM por hora, de otro modo, es probable que el tratamiento sea inadecuado y se deben revisar las tasas de infusión de insulina y líquidos por el profesional sanitario.

Además de lo anterior, también son posibles formas en las que el procesador 216 se configura adicionalmente o de forma alternativa para proporcionar instrucciones para ejecutar una o más de las acciones analizadas anteriormente en respuesta a la determinación de que la concentración de hidroxibutirato está por debajo de un valor predeterminado.

Si bien la invención se ha ilustrado y descrito en detalle en los dibujos y la descripción anterior, la misma se ha de considerar como de carácter ilustrativo y no restrictivo, entendiéndose que solo se han mostrado y descrito determinados modos de realización y que se desea proteger todos los cambios y modificaciones que entran dentro del espíritu de las invenciones. Se debe entender que si bien el uso de palabras tales como preferente, preferentemente o más preferente utilizadas en la descripción anterior indica que el rasgo característico así descrito puede ser más deseable, no obstante, puede no ser necesario y se pueden contemplar modos de realización que carecen del mismo como dentro del alcance de la invención, estando definido el alcance por las reivindicaciones que siguen. Al leer las reivindicaciones, se pretende que, cuando se usen palabras tales como "un", "una", "al menos uno(a)" o "al menos una parte", no haya intención de limitar la reivindicación a un solo elemento, a menos que se indique específicamente lo contrario en la reivindicación. Cuando se usan los términos "al menos una parte" y/o "una parte", el elemento puede incluir una parte y/o todo el elemento, a menos que se indique específicamente lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento, que comprende:

- 5 proporcionar un elemento de prueba configurado para analizar un primer y segundo analitos en una muestra;
proporcionar un dispositivo portátil que comprende una pantalla, un procesador y una memoria de almacenamiento, siendo el dispositivo operativo para acoplar uno o más elementos de prueba y para determinar la concentración de al menos un primer y segundo analitos en una muestra de líquido proporcionada en dichos uno o más elementos de prueba;
- 10 poner en contacto el elemento de prueba con la muestra;
determinar la concentración del segundo analito en la muestra;
- 15 determinar la concentración del primer analito en la muestra,
usando el dispositivo, registrar en la memoria de almacenamiento el valor de la concentración determinada de cada uno de los al menos un primer y segundo analitos;
- 20 usando el dispositivo, determinar si la concentración determinada para el primer analito está por encima de un primer valor predeterminado;
usando el dispositivo, determinar si la concentración determinada para el segundo analito está por encima de un segundo valor predeterminado; y
- 25 usando el dispositivo, activar un modo de vigilancia cuando la concentración determinada para cualquiera del primer y segundo analitos está por encima del primer y segundo valores predeterminados respectivos,
en el que el primer analito es hidroxibutirato y el segundo analito es glucosa;
- 30 en el que la concentración de dichos al menos un primer y segundo analitos se determina electroquímicamente; y
en el que la activación de dicho modo de vigilancia comprende
- 35 - recomendar y/o pedir a un usuario que someta a prueba el hidroxibutirato cada 4-6 horas;
- presentar los niveles de glucosa e hidroxibutirato medidos independientemente de su relación con cualquier valor preespecificado tras el inicio y durante el modo de vigilancia; y/o
- 40 - iniciar un nuevo conjunto de datos de tendencia para determinar si los niveles de hidroxibutirato están comenzando a aumentar incluso si todavía están por debajo del umbral de un nivel alto de hidroxibutirato.

2. El procedimiento de la reivindicación precedente, que comprende además:

- 45 proporcionar una indicación relacionada con la concentración del primer analito en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima de un valor predeterminado;
preferentemente
- 50 en el que proporcionar la indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima del nivel predeterminado incluye presentar un mensaje relacionado con la concentración del primer analito.

3. El procedimiento de la reivindicación precedente, en el que la etapa de proporcionar dicha indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima de un valor predeterminado incluye al menos uno de presentar la concentración del primer analito, proporcionar una advertencia, proporcionar una lista de medidas a adoptar en respuesta a que la concentración del primer analito está por encima del valor predeterminado, y transmitir un mensaje a al menos uno de un usuario del elemento de prueba, un profesional sanitario, un cuidador y los padres o tutores.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que proporcionar la indicación en respuesta a la determinación de que la concentración del primer analito está por encima del nivel predeterminado incluye transmitir un mensaje a un dispositivo móvil o un ordenador.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho modo de vigilancia también se inicia si el usuario ha indicado que tiene una enfermedad, en particular un resfriado o la gripe.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además:
- 5 realizar una pluralidad de pruebas para determinar las concentraciones de un primer y segundo analitos en una muestra, en el que cada una de las pruebas incluye aplicar la muestra al elemento de prueba configurado para analizar el primer y segundo analitos en la muestra;
- almacenar la concentración del primer analito determinada a partir de cada prueba realizada;
- 10 analizar las concentraciones almacenadas del primer analito para supervisar la existencia de una tendencia que se incrementa de forma ascendente en las concentraciones almacenadas hacia un valor predeterminado; y
- proporcionar una primera indicación en respuesta a la detección de la existencia de la tendencia.
- 15 7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la memoria de almacenamiento comprende una pluralidad de valores registrados de concentraciones determinadas para cada uno del primer y segundo analitos, comprendiendo además el procedimiento:
- seleccionar al menos uno del primer y segundo analitos para supervisar la información de tendencia;
- 20 usando el dispositivo, determinar si la información de tendencia para el analito seleccionado para su supervisión coincide en general con criterios predeterminados para recomendar una frecuencia incrementada para determinar la concentración para el analito seleccionado; y
- usando el dispositivo, activar el modo de vigilancia independientemente de que la concentración determinada para cualquiera del primer y segundo analitos esté por encima de los respectivos primer y segundo valores predeterminados cuando la información de tendencia coincida en general con los criterios predeterminados.
- 25 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el analito seleccionado para su supervisión comprende hidroxibutirato.
- 30 9. Un sistema que comprende:
- un elemento de prueba configurado para analizar un primer y segundo analitos en una muestra; y
- un medidor configurado para interactuar con el elemento de prueba y que incluye un controlador estructurado para:
- 35 determinar la concentración del primer analito en la muestra y, si la concentración del primer analito está por encima de un valor predeterminado, proporcionar una primera señal para proporcionar una indicación relacionada con el mismo;
- determinar la concentración del segundo analito en la muestra y proporcionar una segunda señal para emitir información relacionada con la concentración del segundo analito; y
- 40 activar un modo de vigilancia cuando la concentración determinada para cualquiera del primer y segundo analitos esté por encima de los respectivos primer y segundo valores predeterminados,
- 45 en el que el primer analito es hidroxibutirato y el segundo analito es glucosa;
- en el que la concentración de dichos al menos un primer y segundo analitos se determina electroquímicamente; y
- 50 en el que la activación de dicho modo de vigilancia comprende
- recomendar y/o pedir a un usuario que someta a prueba el hidroxibutirato cada 4-6 horas;
- presentar los niveles de glucosa e hidroxibutirato medidos independientemente de su relación con cualquier valor preespecificado tras el inicio y durante el modo de vigilancia; y/o
- 55 - iniciar un nuevo conjunto de datos de tendencia para determinar si los niveles de hidroxibutirato están comenzando a aumentar incluso si todavía están por debajo del umbral de un nivel alto de hidroxibutirato.
- 60 10. El sistema de la reivindicación 9, en el que la indicación incluye al menos uno de emitir información correspondiente a la concentración del primer analito, proporcionar una advertencia, proporcionar una lista de medidas a adoptar en respuesta a que la concentración del primer analito esté por encima del valor predeterminado, y transmitir información relacionada con la concentración del primer analito a al menos uno de un usuario del sistema, un profesional sanitario, un cuidador y los padres o tutores.
- 65 11. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en el que la pantalla se configura además para proporcionar un mensaje en respuesta a una selección del icono de información, incluyendo el mensaje al menos una de una

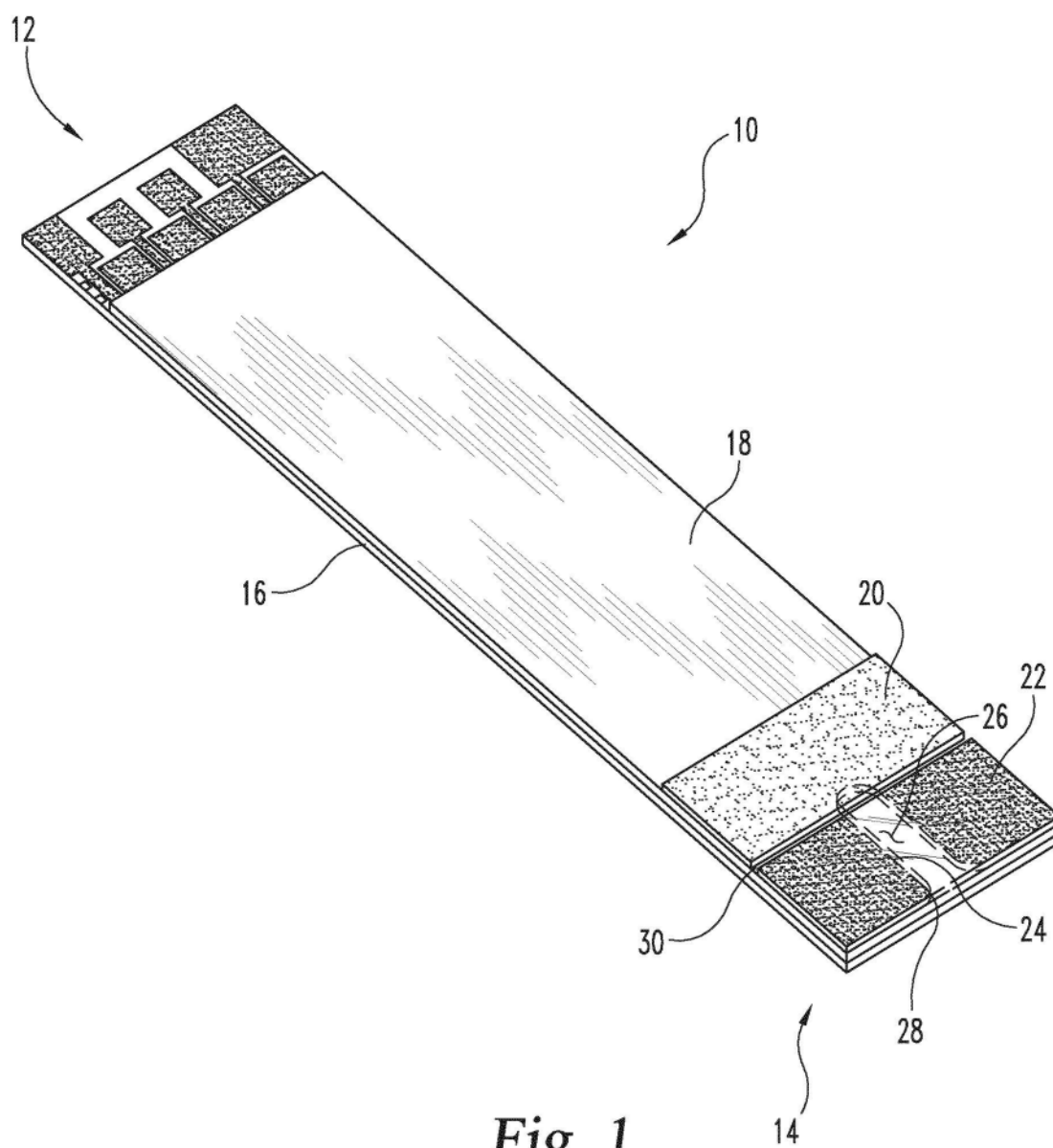
descripción de la concentración del primer analito, una lista de medidas a adoptar en respuesta a que la concentración del primer analito esté por encima del nivel predeterminado e información de contacto de un profesional sanitario.

5 12. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el medidor incluye además un módulo de comunicación configurado para transmitir un mensaje a un dispositivo móvil o un ordenador en respuesta a la primera señal.

10 13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o el sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que activar dicho modo de vigilancia comprende

- presentar los niveles de glucosa e hidroxibutirato medidos independientemente de su relación con cualquier valor preespecificado tras el inicio y durante el modo de vigilancia; y/o

15 - iniciar un nuevo conjunto de datos de tendencia para determinar si los niveles de hidroxibutirato están comenzando a aumentar incluso si todavía están por debajo del umbral de un nivel alto de hidroxibutirato.



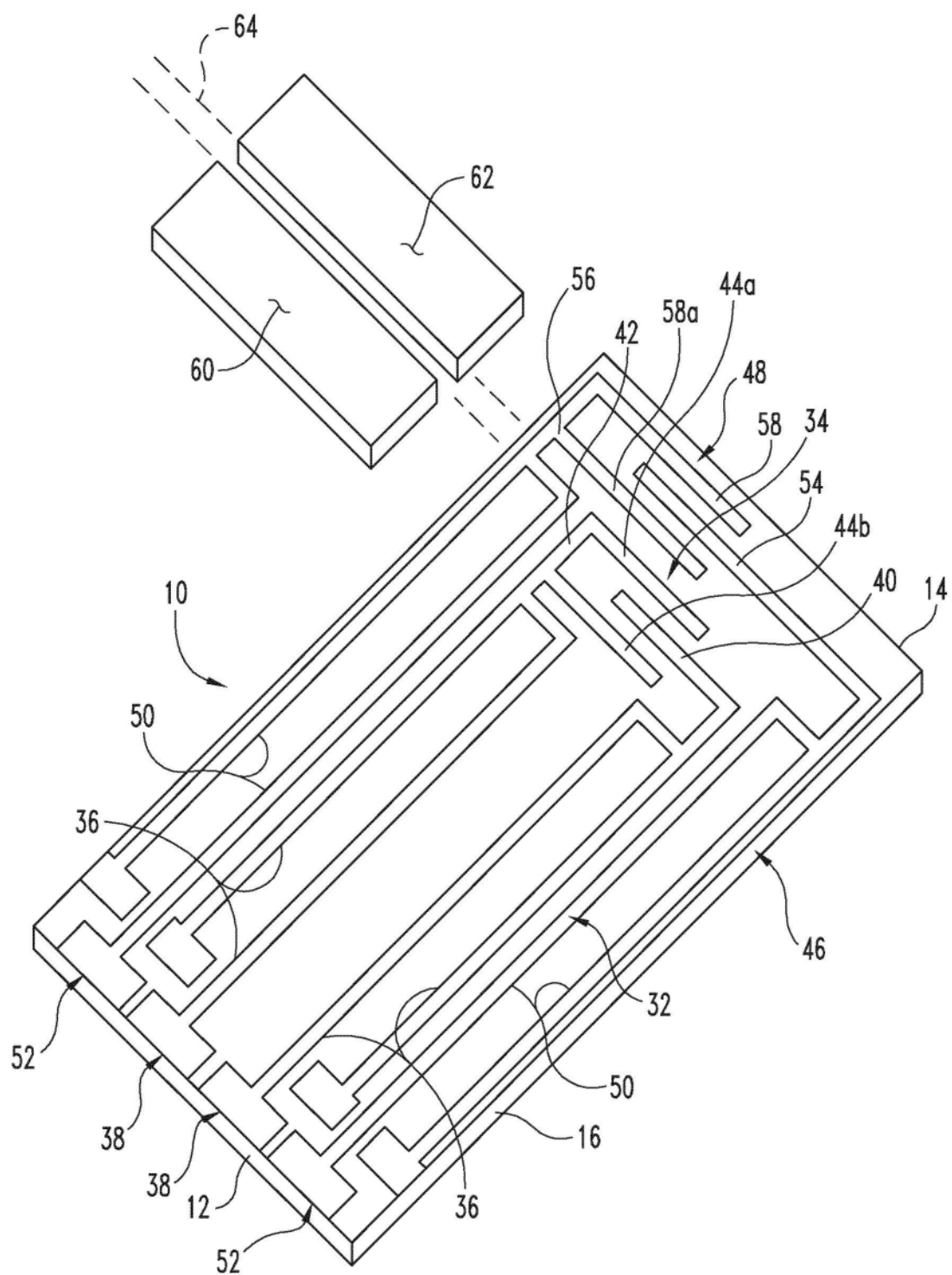


Fig. 2

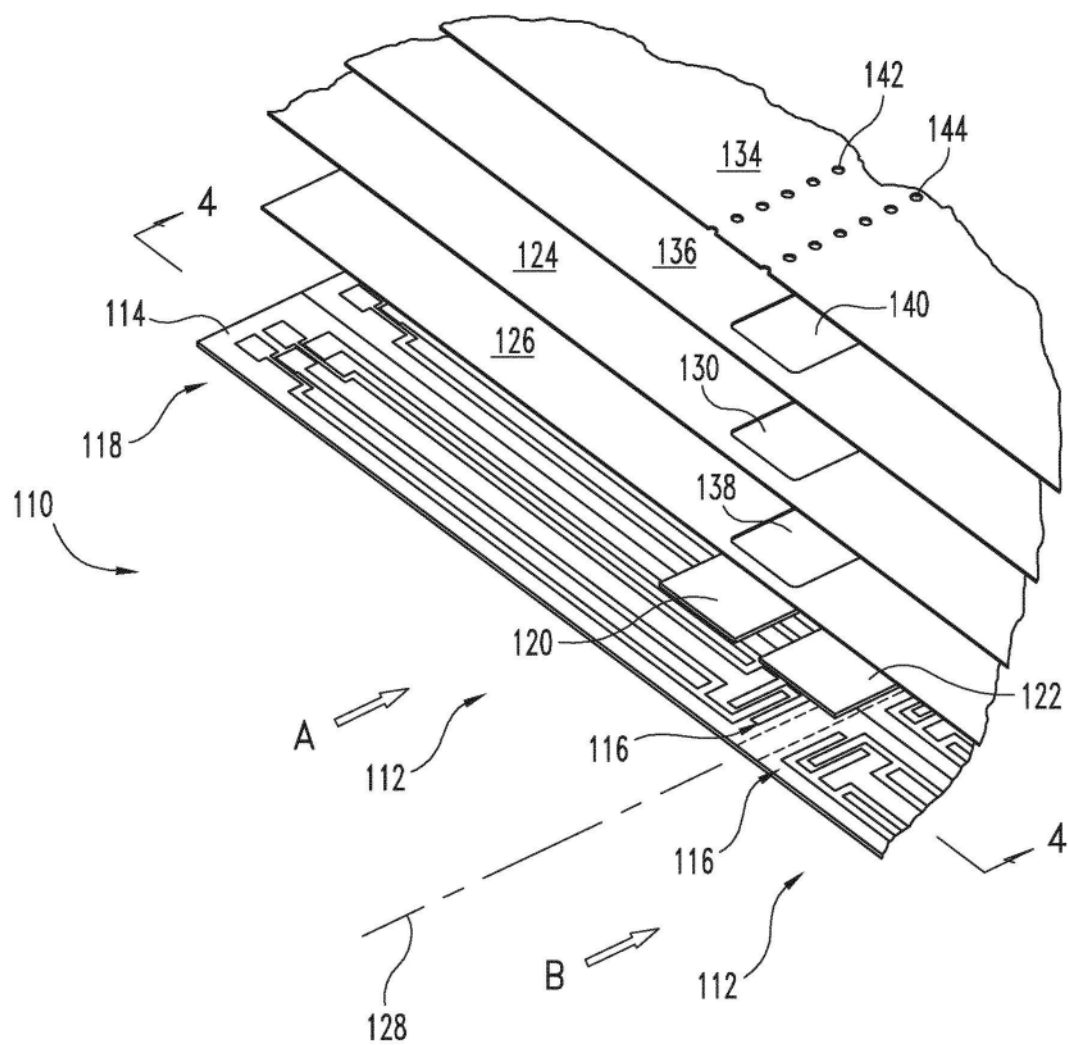


Fig. 3

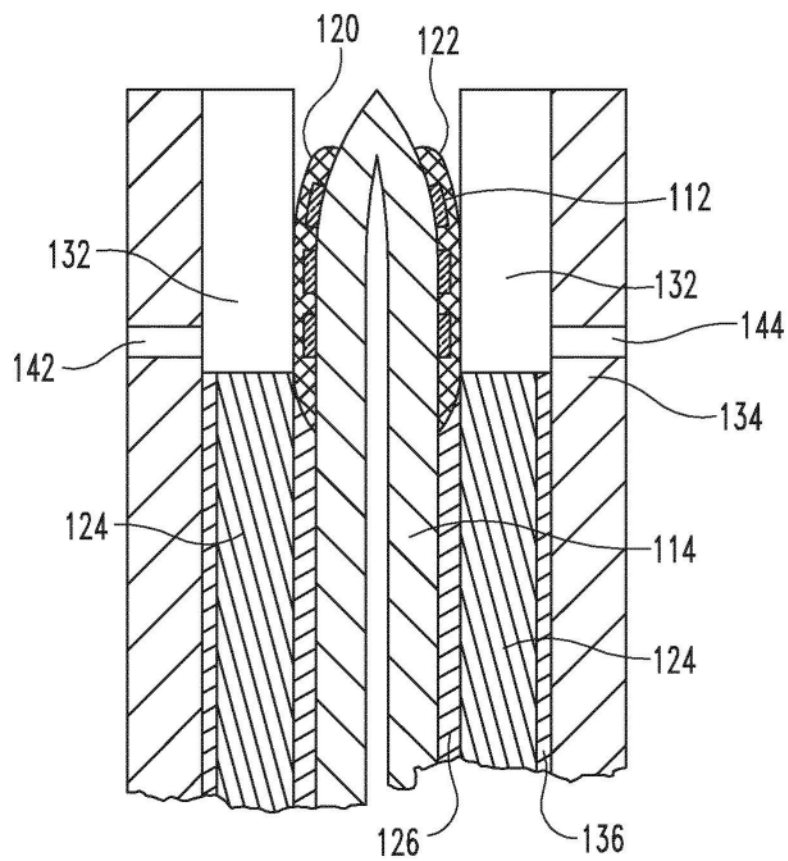


Fig. 4

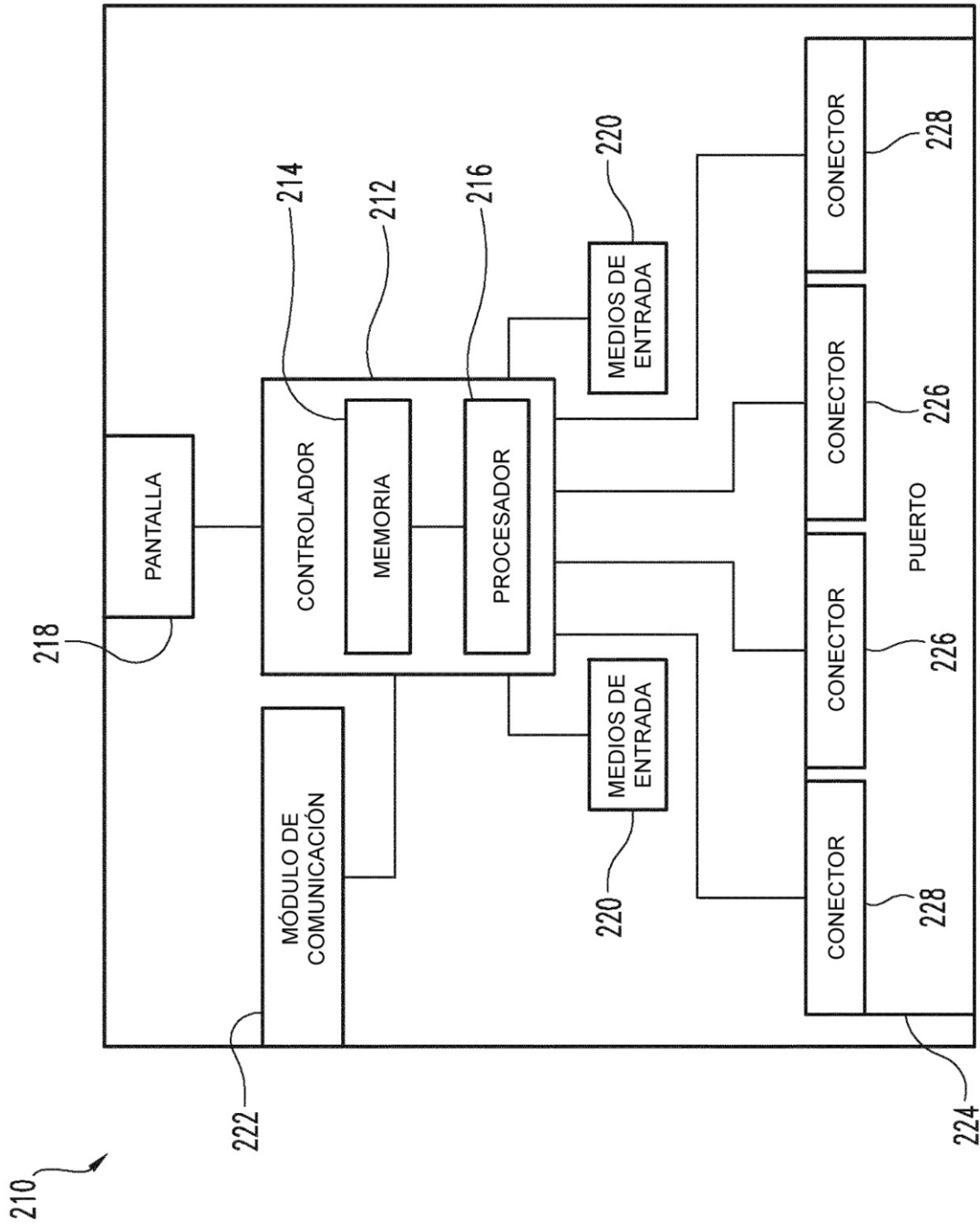


Fig. 5

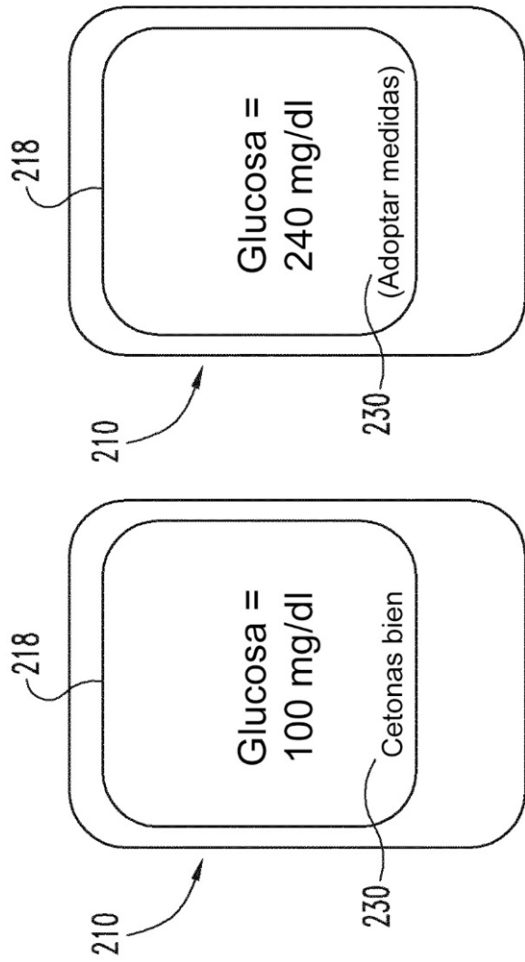


Fig. 6A

Fig. 6B

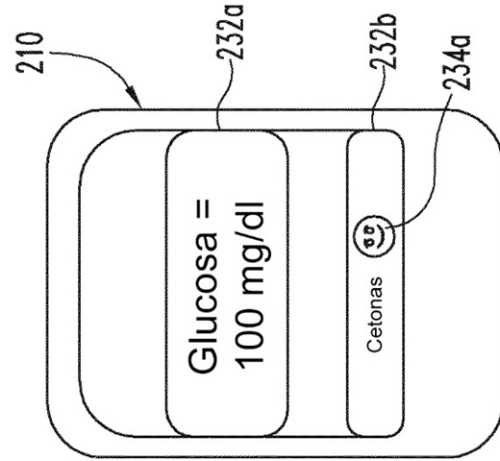


Fig. 7A

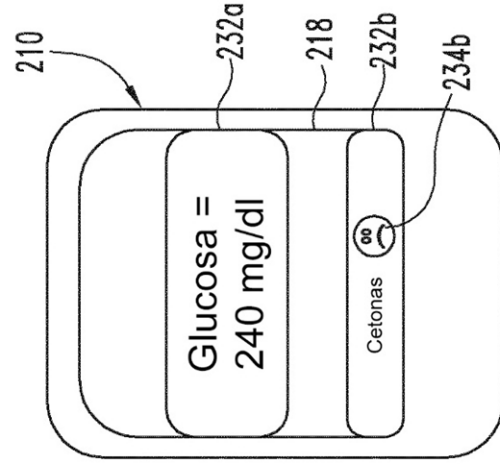


Fig. 7B

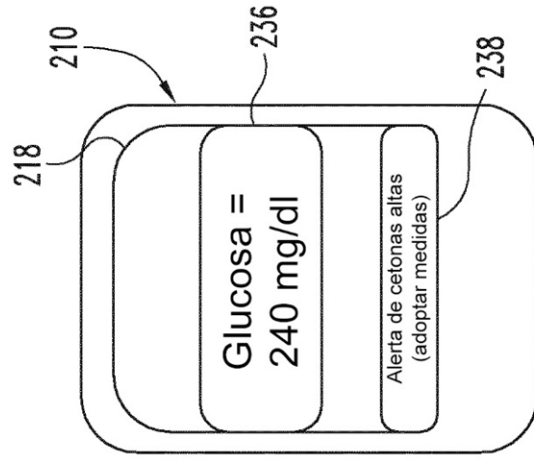


Fig. 8

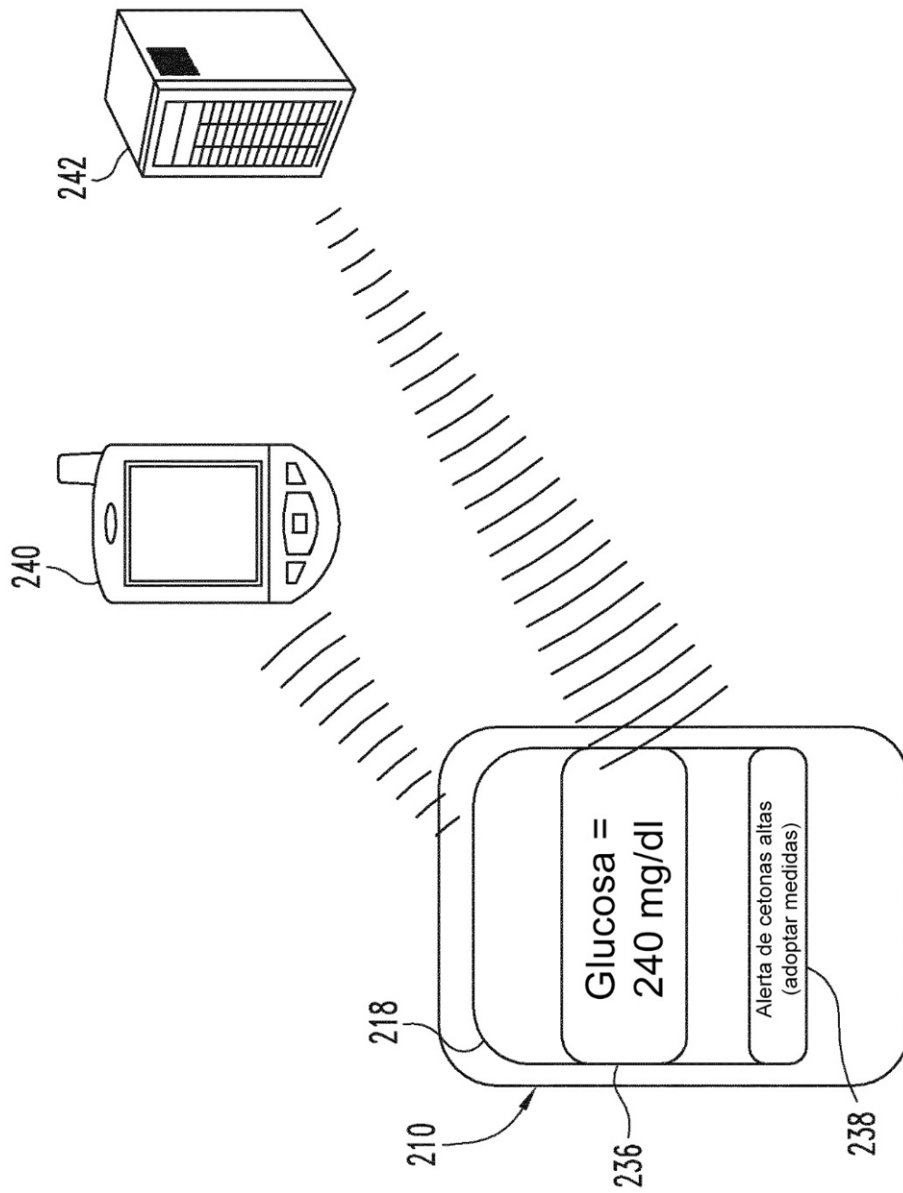


Fig. 9

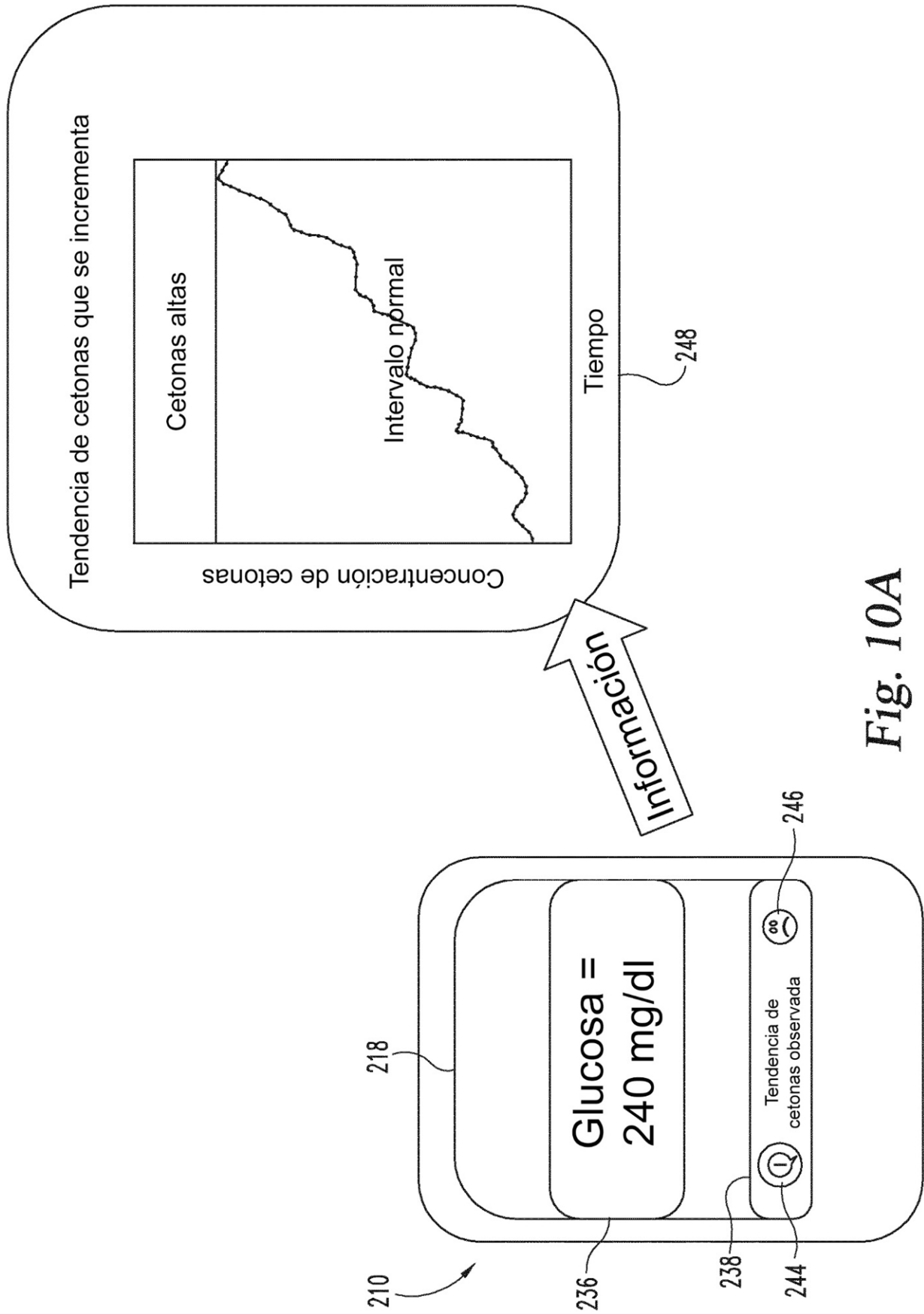


Fig. 10A

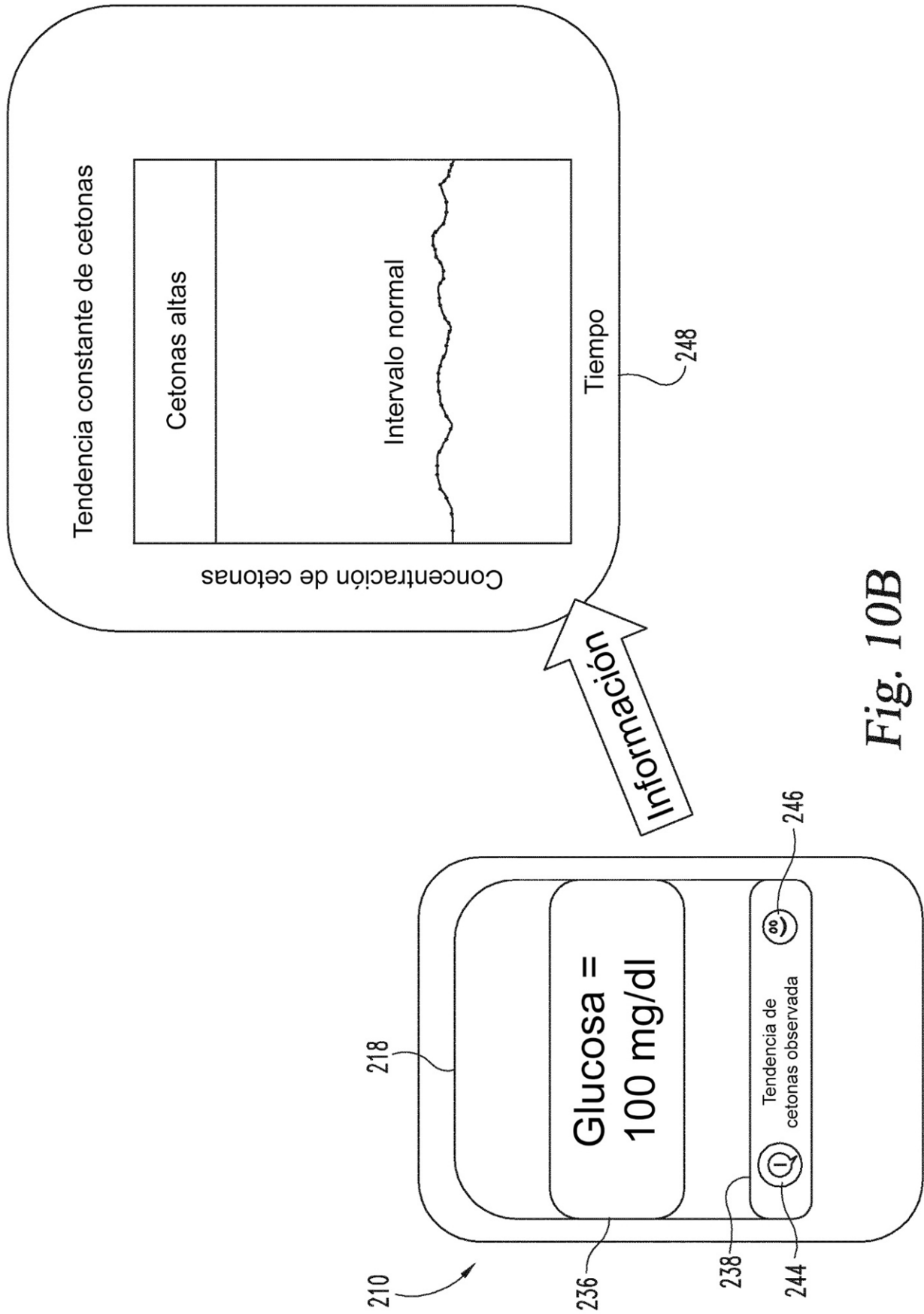


Fig. 10B

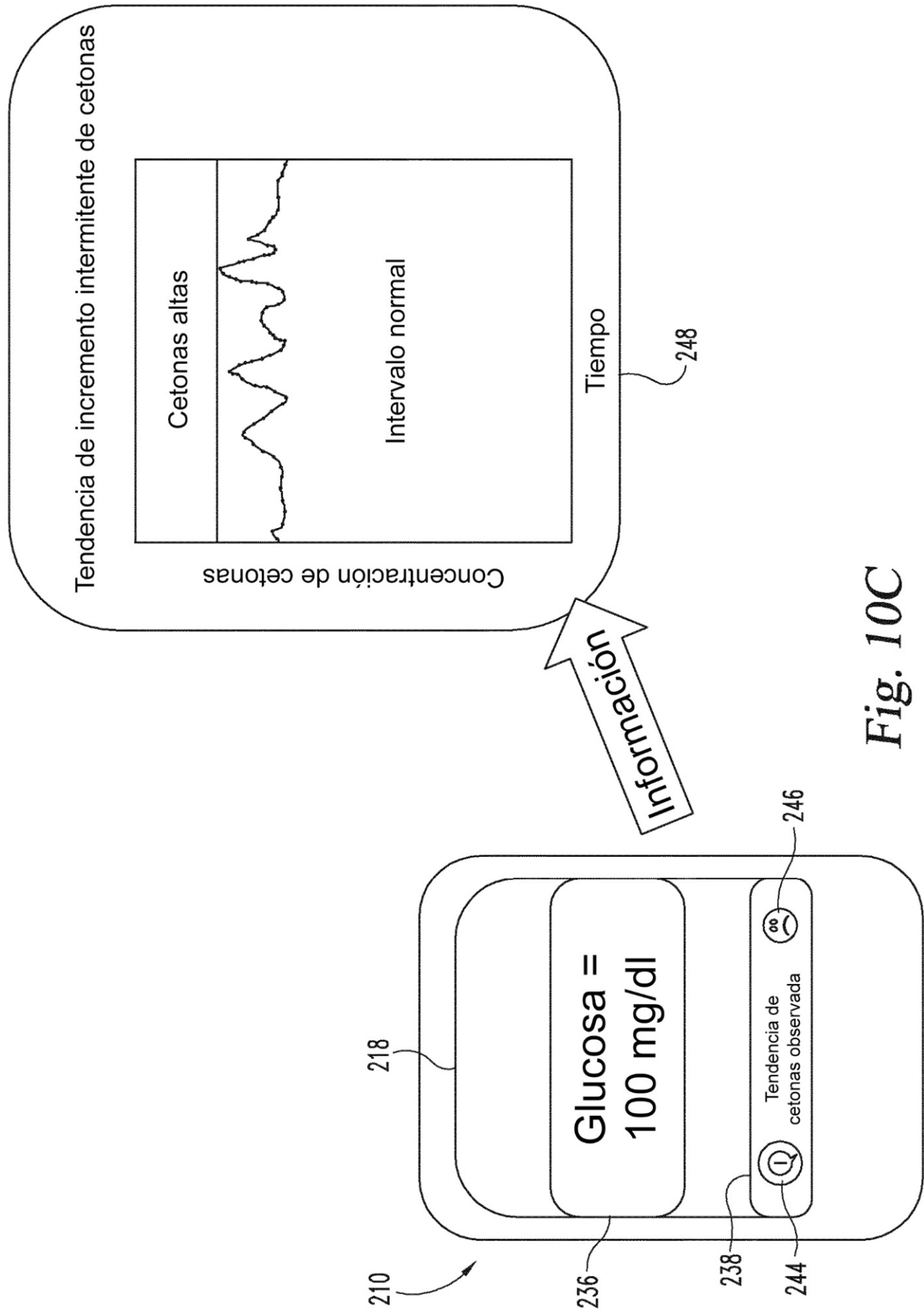


Fig. 10C

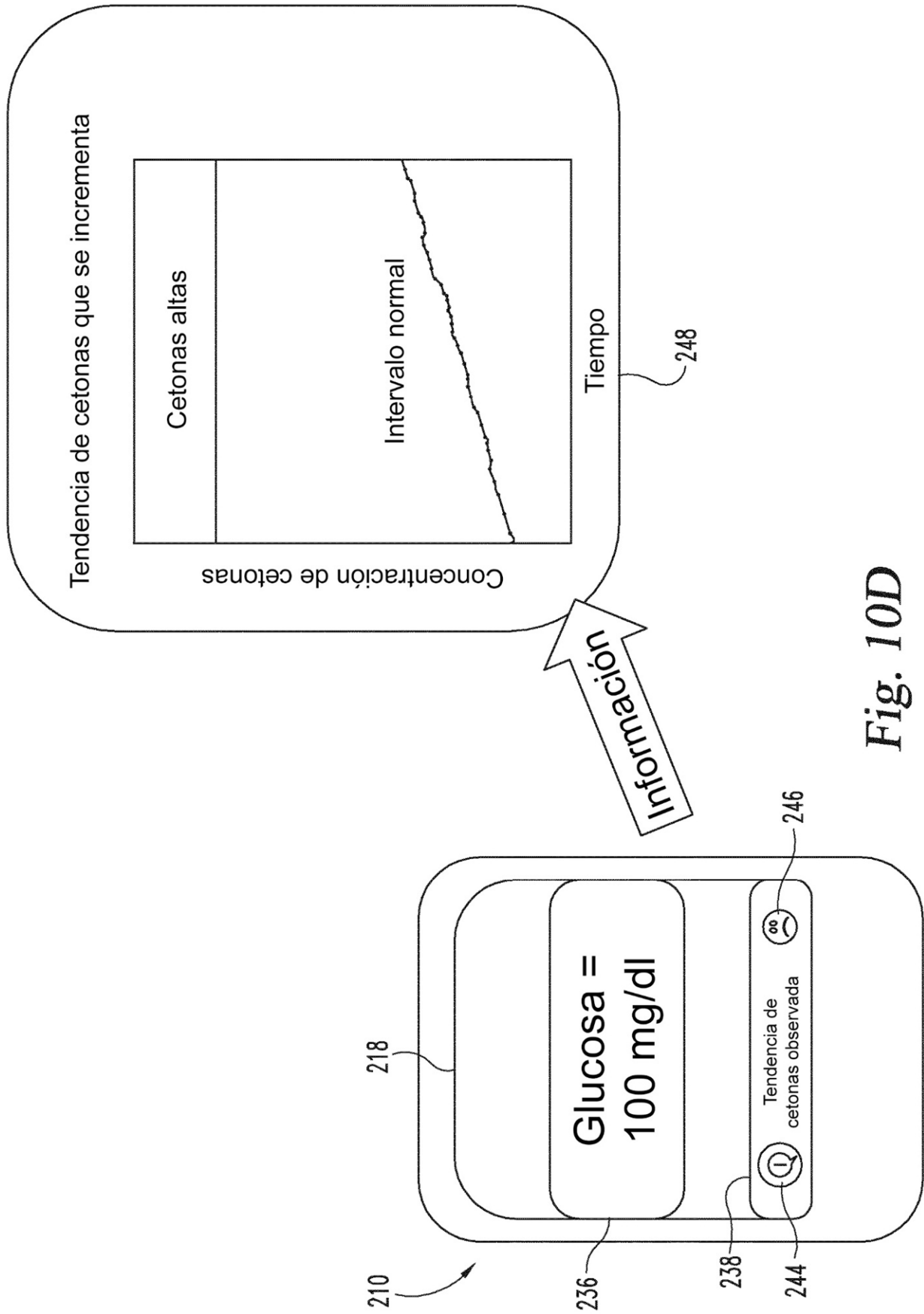


Fig. 10D

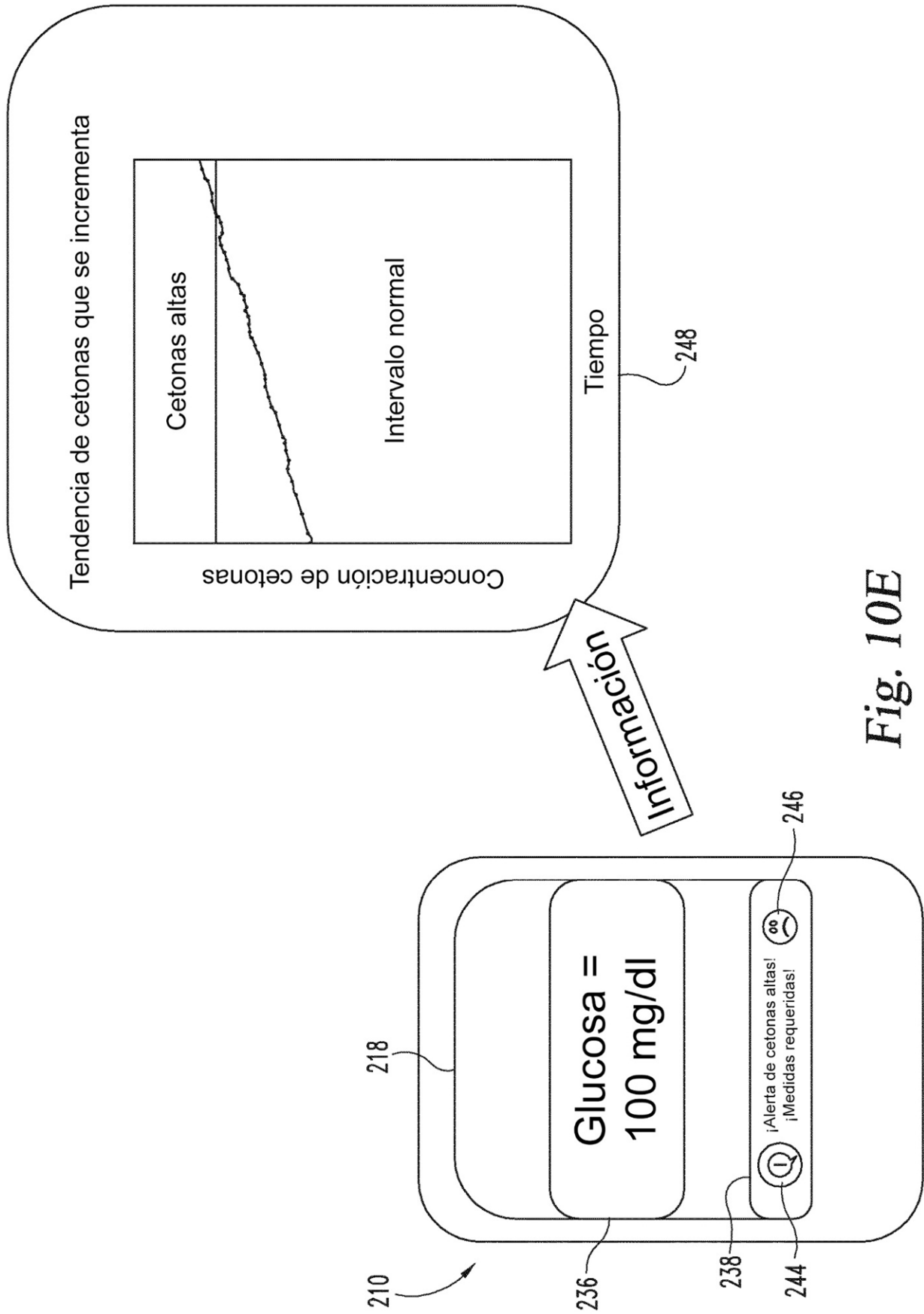


Fig. 10E