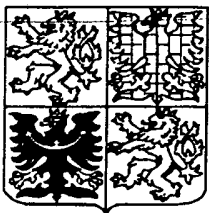


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 5-96

(13) A3

6(51)

A 61 B 10/00

G 01 N 33/76

G 01 N 33/74

(22) 24.06.94

(32) 02.07.93

(31) 93/93305220

(33) EP

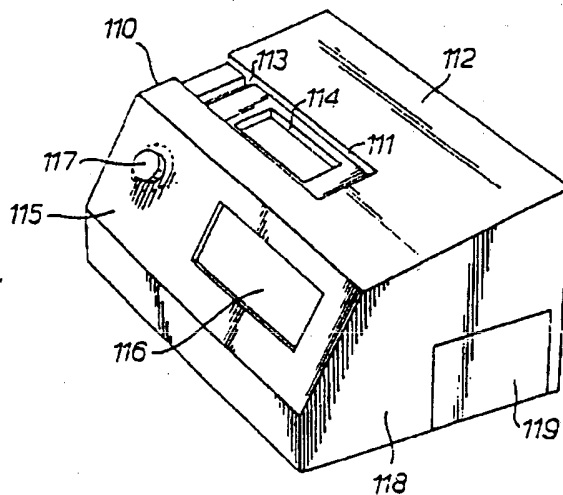
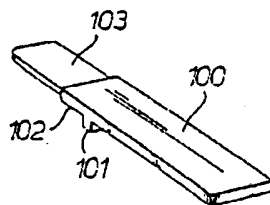
(40) 12.06.96

(71) UNIPATH LIMITED, Hampshire, GB;

(72) Catt Michael, Northampton, GB;
Mundill Paul Henry Charles, Northampton, GB;
Zhang Zhi Gang, Bedford, GB;

(54) Způsob sledování stadia plodnosti, zkušební sada
a zásobní balení

(57) Způsob sledování stadia probíhajícího ovulačního cyklu jednotlivého samičího subjektu u savců (obecně u lidí), zahrnující opakované testování koncentrace nejméně jedné analyzované látky, s výhodou estron-3-glukuronidu (E3G), významné ve vztahu ke stádiu ovulačního cyklu, v tělních tekutinách, nejméně během předovulační fáze probíhajícího ovulačního cyklu jednotlivého subjektu. Testování koncentrace uvedené analyzované látky během probíhajícího ovulačního cyklu se provádí nejméně jednou v intervalu, zahrnujícím dny 1 až 7 (včetně), následující po začátku menstruace, ke stanovení srovnávací hodnoty koncentrace analyzované látky v probíhajícím cyklu. Poté se testování provádí opakovaně během více dnů, s výhodou počínaje nejméně 5 pořadových dnů před průměrným pořadovým dnem, v němž nastala aktuální ovulace v jednom nebo ve více z předchozích ovulačních cyklů u téhož jednotlivého subjektu. Hodnoty koncentrace analyzované látky, získané během uvedeného opakovaného testování jsou srovnávány se srovnávací hodnotou koncentrace k určení, zda nastává koncentrační změna, označující počínající ovulaci, nebo zda nastala od předchozího testování. Způsob může být založen pouze na měření E3G.



Způsob sledování stadia plodnosti, zkušební sada a zásobní balení**Oblast techniky**

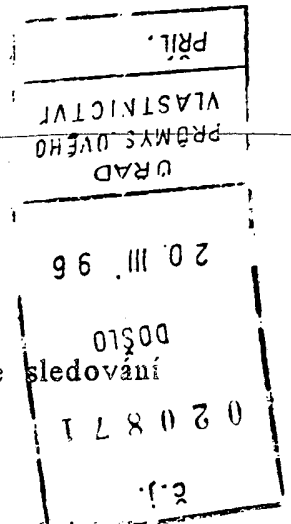
Tento vynález se týká metod, zařízení a testovacích sad ke sledování ovulačního cyklu u samic savců a zejména pak u žen.

Vynález se zvláště, ačkoli ne výhradně, týká jednoduchého praktického postupu, který může být snadno prováděn nevyškolenými osobami, např. doma, k poskytnutí spolehlivých údajů o stavu plodnosti jako pomoc při antikoncepci. Důležitým cílem vynálezu je poskytnutí takových informací, aniž by bylo nezbytné provádět testy na častém (tj. denním) základě během každého ovulačního cyklu. Nezbytnost pravidelného, např. denního testování během cyklu charakterizovala mnoho dříve navrhovaných monitorovacích systémů ovulačního cyklu.

Vynález může být rovněž používán osobami, které si přejí zvýšit pravděpodobnost početí, neboť poskytuje označení doby během ovulačního cyklu, kdy může nejpravděpodobněji dojít k oplodnění.

Dosavadní stav techniky

K poskytnutí spolehlivé informace o stádiu plodnosti musí být uživatelce poskytnuto přiměřené upozornění o počátku plodné fáze cyklu. V oboru bylo navrženo velké množství postupů, některé z nich spočívající ve sledování jednoho nebo více parametrů, které se liší jako případy ovulačních přístupů. Typickými parametry, které byly používány, jsou koncentrace analyzovaných látek v tělních tekutinách, jako estradiolu a jeho metabolitů, například estron-3-glukuronidu (E3G). Jinými parametry, které se používaly, jsou bazální tělní teploty (které mohou jen poskytnout předpověditelnou informaci pro použití v následujících cyklech) a různé fyziologické změny, jako je charakteristika vaginální mukózy.



Za použití těchto parametrů bylo provedeno mnoho vynikajících akademických studií. Tyto studie stanovily, jak mohou být tyto parametry uvedeny do vzájemného vztahu se stavem plodnosti průměrné členky širokého populačního vzorku. Příkladem je publikace Collinse se spoluautory (1981), Proc. Xth International Congress on Fertility and Sterility, vyd. MTP Ltd., str. 19-33. Zdůrazněným cílem v mnoha takových studiích je podporovat početí u jedinců, dříve nazíraných jako neplodných.

Ovšem když se přistoupí k vývoji praktického systému sledování, vhodného k používání jednotlivci, zjistí se, že mnoho jednotlivých subjektů neodpovídá průměru, pokud se jedná o délku cyklu a/nebo trvání a načasování plodné fáze. Rozsah individuálních odchylek mezi jedinci a samozřejmě jednoho cyklu od jiných u stejného jedince činí průměrná populační data příliš nespolehlivými pro důsledné praktické použití.

Pochopitelně, vzhledem k tomu, že vážným následkem nedokonalého upozornění pokud jde o stádium plodnosti může být nežádoucí otěhotnění, projevoval se sklon k uplatňování extrémní opatrnosti a vyžadování testování odpovídajícího parametru či parametrů v průběhu cyklu a zvláště přesně od začátku cyklu (počátek menstruace). Z hlediska individuální uživatelky by bylo výhodné vyhnout se nezbytnosti takového neustálého testování a namísto toho provádět testování během srovnatelně krátké části každého cyklu. Uživatele to může přinést užitek nejen vzhledem k příhodnosti, ale může být také snížena cena metody, pokud se při ní používají jednorázové testovací zařízení a každý měsíc je potřeba jen několik takových jednorázových testovacích zařízení.

Příklad systému ke stanovení počátku ovulace, používajícího vodou bobtnavé polymerní pelety k "měření" obsahu vody ve vaginální mukóze, který očividně stoupá v době ovulace, je popsán v US 4151833 (Polishuk). Je stanoveno, že rozdíl maxima velikosti pelet, jako výsledek absorpce vody z cervikální mukózy, těsně závisí na náhlém vzestupu luteinizačního hormonu (LH) a změnách bazální tělní teploty.

Z experimentálních dat, uvedených v v US 4151833 (Obrázek 8) se zdá, že průměr pelety se opravdu těsně vztahuje k načasování vzestupu LH; v důsledku toho navrhovaný systém v praxi nemůže poskytnout žádné spolehlivé upozornění na nástupu ovulace dříve než toto upozornění, získatelné ze znalosti koncentrace LH.

V EP-A-385621 (Coley se spol./Unilever) jsou popsány poruchy systémů sledování ovulačního cyklu, které primárně spočívají ve změně bazální tělní teploty (BBT) k odhadu doby ovulace a autoři zde navrhují systém, který používá pravidelného (obvyklého) měření BBT ve spojení se znalostí jiných parametrů, zejména měření hladin některých hormonů v moči. Konkrétním návrhem je to, že se BBT měří denně během každého cyklu a používá se k odhadu změn stádia plodnosti v nejbližším cyklu. V průběhu tohoto nejbližšího (předpověditelného) cyklu jsou v určitých časech kontrolovány hormonální hladiny v moči k potvrzení, že vývoj cyklu, jak byl předpověděn z předchozí znalosti BBT, se shoduje. Konkrétními zvolenými hormony jsou E3G, P3G (pregnandiol-3-glukuronid) a LH. Předpokládá se, že hladina E3G v moči se měří nejméně v jednodenním intervalu od dne 5 do dne 7 předpovídaného cyklu a opět v nejméně jednom dni během intervalu od dne 10 do dne 15 předpovídaného cyklu. Podle příkladu v EP 385621 je pro hladinu hormonu dostačující být buď "vysoká" nebo "nízká" vzhledem k prahové hodnotě. Důraz se v EP 385621 klade na to, že příležitostná měření hladiny hormonu jsou používána k doplnění monitorovacího systému, spočívajícího v měření BBT. Není zde žádná zmínka o tom, že by mohlo hormonální měření samotné poskytnout základ pro spolehlivý monitorovací systém plodnosti, zosobněný pro jednotlivý subjekt.

Podstata vynálezu

Cílem tohoto vynálezu je poskytnout způsob pro sledování stádia plodnosti jednotlivého subjektu, který poskytuje dostatečné upozornění na nástup plodného stádia k umožnění poskytnutí antikoncepční rady a který může být zosobněn pro jednotlivý subjekt, neboť se zakládá pouze na měření analyzovaných látek v tělních tekutinách.

Mohou tak být vyloučeny podstatné nespolehlivosti či omezená použitelnost jiných systémů měření (jako BBT). Dalším cílem je vyloučení používání průměrných údajů, získaných z populačních studií, s jejich podstatným rizikem, že u jednotlivého subjektu se může testovaný parametr značně lišit od normy v populaci.

Dalším cílem je poskytnutí možnosti založit účinný sledovací způsob pouze na měření jedné analyzované látky tělní tekutiny, jako je estradiol nebo jeho metabolit. Jiné výhody vynálezu budou zřejmé z následujícího popisu.

Jiným cílem vynálezu je poskytnutí testovacího režimu, který by byl dobrým kompromisem mezi přáním minimalizovat testovací zátěž uživatelky a potřebou poskytnout uživatelce platnou informaci o stádiu plodnosti.

Pouze pro dokreslení bude vynález popisován ve vztahu k měření analyzovaných látek v moči, zejména "E3G" (estron-3-glukuronidu) a "LH" (luteinizačního hormonu).

Kromě již zmíněného estron-3-glukuronidu patří k estradiolovým metabolitům, které lze rovněž stanovovat pro účely vynálezu, estradiol-3-glukuronid, estradiol-17-glukuronid, estriol-3-glukuronid, estriol-16-glukuronid a (v zásadě pro jiné než humání subjekty) estron-3-sulfát. Jak bude zřejmé z následujícího popisu, vynález lze snadno použít u údajů, získaných měřením koncentrací jiných analyzovaných látek, významných ve vztahu ke stádiu ovulačního cyklu, v tělních tekutinách. Obecně jsou nejvhodnějšími analyzovanými látkami hormony a jejich metabolity. Jedním příkladem je folikuly stimulující hormon (FSH). Příkladem jiných použitelných tělních tekutin, které jsou poměrně dostupné, jsou sliny, crevikulární tekutina, pot, maz, slzy a vaginální tekutina. V principu lze použít i vnitřní tekutiny, jako krev, ale obecně nejsou upřednostňovány, neboť jich lze dosáhnout jen invazivními metodami.

Zkušený odečítající osoba také ocení, že "koncentrace" zvolené analyzované látky nebo látek v tělní tekutině nemusí být měřena v absolutních hodnotách, ačkoli i to je možné, pokud je to žádoucí. Obecně bude dostačující stanovit analyzovanou látku způsobem poskytujícím signál, který je převeditelný na číselné údaje, závislé na aktuální koncentraci, takže lze tyto údaje srovnávat s podobnými údaji získanými v různých stádiích cyklu k určení, zda nastala významná změna v aktuální koncentraci. Pokud tedy popis nebo níže uvedené nároky udávají "koncentraci" analyzované látky, měl by být tento výraz interpretován šířeji.

Vynález poskytuje způsob sledování stádia plodnosti jednotlivého samičího subjektu u savců, který zahrnuje testování koncentrace analyzované látky v tělní tekutině, zvláště estradiolu a jeho metabolitů. V tomto způsobu je zmíněné testování prováděno nejméně jednou během intervalu, zahrnujícího dny 1 až 7 (včetně) probíhajícího cyklu, ke stanovení srovnávací (referenční) hodnoty koncentrace nebo signálu pro běžný cyklus, a toto testování se provádí také později během probíhajícího cyklu a jím získaná hodnota koncentrace nebo signál se srovnává se srovnávací hodnotou nebo signálem.

Důležitým aspektem vynálezu je způsob sledování současného stavu plodnosti jednotlivé ženy, zahrnující testování koncentrace estradiolu nebo jeho metabolitu v tělní tekutině a srovnání výsledku testování se srovnávací hodnotou nebo signálem ke zjištění, zda je přítomná zvýšená koncentrace, označující nastávající ovulaci, přičemž srovnávací hodnota nebo signál u běžného ovulačního cyklu se stanovuje testováním koncentrace v tělní tekutině stejného jedince alespoň jednou během intervalu, zahrnujícího dny 1 až 7 (včetně) probíhajícího cyklu.

Vynález konkrétněji poskytuje způsob sledování současného stádia plodnosti jednotlivé ženy, který zahrnuje testování koncentrace estradiolu nebo jeho metabolitu v tělní tekutině a srovnání výsledku testování se srovnávací hodnotou nebo signálem ke zjištění, zda je přítomná zvýšená koncentrace, označující nastávající ovulaci, přičemž srovnávací hodnota nebo signál běžného

ovulačního cyklu se stanovuje testováním koncentrace v tělní tekutině stejného jedince alespoň jednou během intervalu, zahrnujícího dny 4 až 7 (včetně), lépe pak ve dnech 5 a/nebo 6 probíhajícího cyklu, a testování se doporučuje v den 9 probíhajícího cyklu a pokračuje poté nejméně denně alespoň do doby, kdy je zjištěna významně zvýšená koncentrace a stádium probíhajícího cyklu je označeno za "plodné" v intervalu začínajícím v den naměření významného zvýšení koncentrace a po nejméně 12 bezprostředně následujících dnů, nebo až do důkazu ukončení cyklu (např. začátku menstruace), jakkoli by k němu došlo později. Pokud není významně zvýšená koncentrace zjištěna v den 15 nebo dříve, cyklus se jako volitelné vytříbení této metody označuje za "plodný" pro interval, trvající nejméně 14 a lépe 15 dní bezprostředně následujících po dni 15, nebo dokud nedojde k důkazu o ukončení cyklu, nastane-li dříve.

Jiným důležitým aspektem vynálezu je lidská antikoncepční metoda, zahrnující:

a) testování koncentrace estradiolu nebo jeho metabolitu v moči ženy nejméně jednou v intervalu, zahrnujícím dny 4 až 7 (včetně) alépe ve dnech 5 a/nebo 6 probíhajícího cyklu k určení srovnávací hodnoty či signálu pro současný cyklus;

b) opětné testování koncentrace v moči alespoň každodenně od dne 9 probíhajícího cyklu až do dne 15 (lépe dne 14) probíhajícího cyklu; a

c) zamezení nechráněnému styku během období, trvajícího nejméně 12 okamžitě následujících dnů po dni, kdy byla zaznamenána významně zvýšená koncentrace v moči, nebo, pokud nebyla zaznamenána významně zvýšená koncentrace v moči do dne 15 (lépe dne 14), zamezení nechráněnému styku během období, trvajícího nejméně 14, lépe pak 15 dní okamžitě následujících po dni 15 (lépe dni 14), v obou případech je interval volitelně ukončen dříve v tom případě, že je získán důkaz o ukončení cyklu (počátku menstruace).

V prvním ztělesnění poskytuje vynález způsob sledování stádia plodnosti jednotlivého samičího subjektu u savců, který zahrnuje testování koncentrace v tělní tekutině nejméně jedné analyzované látky, významné ve vztahu ke stádiu ovulačního cyklu během předovulační fáze, při němž se testování uvedené analyzované látky provádí nejméně jednou v intervalu, zahrnujícího dny 1 až 7 (včetně) probíhajícího cyklu, počítané od počátku menstruace (den 1 je den, v němž byla poprvé zaznamenána menstruace), ke stanovení srovnávací hodnoty koncentrace či signálu uvedené analyzované látky v probíhajícím cyklu. Poté se testování provádí nejméně jednou (obecně opakovaně, např. denně) během období, počínajícího nejméně 5 a lépe nejméně 6 pořadových dnů před průměrným pořadovým dnem, ve kterém nastala aktuální ovulace v jednom nebo více z předcházejících ovulačních cyklů u stejného jednotlivého subjektu. Koncentrační hodnoty nebo signály, získané během uvedeného období, se srovnávají se srovnávací hodnotou koncentrace nebo signálem k určení, zda nastává koncentrační změna, ukazující nastupující ovulaci, nebo zda nastala od posledního testování. Obecně nemusí být opakované testování započato dříve než asi 9 dnů před průměrným dnem ovulace.

Koncentrační srovnávací hodnota je s výhodou stanovována z testu (testů), prováděného během intervalu, zahrnujícího dny 4 až 7 (včetně), ještě lépe z testu (testů) prováděného v den 5 a/nebo 6 a nejlépe z jediného testu, provedeného v den 6.

Významná změna v koncentraci analyzované látky, označující nastupující ovulaci, zvláště vhodná, pokud je analyzovanou látkou estradiol nebo jeho metabolit, bude obecně zaznamenána, pokud poměr srovnávací koncentrace [r] vůči testované koncentraci [i] splňuje následující vztah:

$$1,5 \leq \frac{[i]}{[r]} \leq 2,5$$

Konkrétněji platí, zejména pokud je analyzovanou látkou E3G a srovnávací hodnota se stanovuje v den 6:

$$\frac{[i]}{[r]} \geq 2$$

Pokud zvolenou úpravu stanovení, jehož prostřednictvím se získávají koncentrační údaje, poskytuje signál, který je v převráceném poměru k aktuální koncentraci, jak tomu může být v případě kompetitivního stanovení, zkušený očekává, že poměr signálů $[i]$ a $[r]$ bude převrácený vzhledem k výše uvedenému vztahu.

Obecně se předpokládá, že bude prodleva nejméně jednoho dne, a obvykleji několika dnů, mezi zjištěním srovnávací koncentrační hodnoty a počátkem opakovaného testování, během níž nemusí být prováděno žádné testování. Takže v ideální situaci uživatelka provádí pouze jednotlivý test v časném stádiu cyklu, např. v den 6, a několik dnů poté začíná poměrně krátké schéma opakovaných, např. denních měření, která končí po získání dostatečné informace k určení plodné fáze, s výhodou včetně určení konce plodné fáze v tomto cyklu. Typicky bude ukončení testů v den vzestupu LH, nebo v několika dnech poté, takže zbytek cyklu není testován.

Výhodně bude tělní tekutinou moč. Velmi vhodnou analyzovanou látkou je tedy estradiol nebo jeho metabolit, jako estron-3-glukuronid.

V jednom ztělesnění vynálezu je průměrný den ovulace s výhodou odvozen z údajů, získaných nejméně ze 3 a lépe nejméně z 5 za sebou jdoucích předchozích cyklů.

Zvláště vhodný způsob zahrnuje stanovení průměrného dne ovulace z údajů, získaných z "pohyblivě se opakujícího" srovnávacího základu, složeného z pevného počtu za sebou jdoucích cyklů, předcházejících těsně cyklu probíhajícímu. S výhodou se tento pohyblivě se opakující základ skládá ze 3-12 bezprostředně předcházejících cyklů a lépe z předcházejících 5 až 6 cyklů. Díky takovému opakujícímu se srovnávacímu základu může být jakýkoli progresivní "posun" ovulace u dotyčného jedince zaznamenán a brán v úvahu pro rozvržení příštího počátečního dne opakovaného testování.

Vynález zahrnuje testovací sadu, obsahující jedno či více testovacích zařízení pro stanovení koncentrace (v relativních nebo absolutních údajích) uvedené nejméně jedné analysované látky ve zmíněné tělesné tekutině, spolu s pokyny, které uživatelce doporučují začít dané testování během daného časového intervalu a/nebo v přesný den začátku testování podle znalosti pořadového dne, v němž započala aktuální ovulace během alespoň jednoho předchozího ovulačního cyklu uživatelky.

Jiný nezávislý aspekt vynálezu, který přesto může být ke zvýhodnění kombinován s jakýmkoli způsobem, uváděným dříve, zahrnuje:

a) zabezpečení uživatelky množstvím jednorázových zařízení pro testování tělních tekutin, přičemž toto množství s výhodou činí 7, ale přednostně ne víc než 12; a

b) zaměření uživatelky na použití všech uvedených poskytnutých testovacích zařízení během jednoho ovulačního cyklu, podle předem daného testovacího schématu, bez ohledu nato, zda určení nadcházející ovulace bylo získáno před použitím všech z těchto poskytnutých testovacích zařízení.

Uživatelka je s výhodou vedena k provedení jednoho testu v den 6 a k použití všech zbývajících testovacích zařízení denně během období opakovaného testování.

Vynález rovněž poskytuje sadu pro použití při kterémkoli dříve stanoveném způsobu, která obsahuje množství jednorázových zařízení pro testování tělních tekutin, spolu s prostředky pro odečtení a vysvětlení výsledků testů, prováděných za použití testovacích zařízení.

Vynález zahrnuje také náhradní balení jednorázových zařízení k testování tělních tekutin pro použití při jakémkoli dříve stanoveném způsobu, s pokynem pro uživatelku použít všechna uvedená jednorázová testovací zařízení, obsažená v

balení v průběhu jednoho ovulačního cyklu. Balení s výhodou obsahuje nejvýše 12 testovacích zařízení a lépe nejméně 7, ale nejvýše 10 zařízení.

Požadavek, aby uživatelka použila všechna zařízení z jedné dávky nebo sady jednorázových testovacích zařízení během jednoho cyklu je výhodný jak pro uživatelku, tak i pro výrobce zařízení. Pro uživatelku je to výhodné, neboť "měsíční" testovací schéma je zjednodušené - není zde potřeba se rozhodovat, kdy skončit opakované testování, nebo zda použít během následujících cyklů testovací zařízení, zbývající z dřívějších cyklů. Pro výrobce je zde jistota, že údaje pro každý cyklus jsou získány z jedné sady (šarže) testovacích zařízení, což odstraňuje obtíže standardizace, které mohou jinak nastat a snižuje složitost jakéhokoli monitoru, vyžadovaného k interpretaci testovacích údajů. Nevyžaduje se žádná aktivita uživatelky k zajištění kalibrace stanovení. Jednorázová testovací zařízení mohou být doplňována ve standardním "měsíčním" náhradním balení, racionalizujícím proces balení. Protože je odstraněn problém přebývání testovacích zařízení, odstraní se tak i možná příčina otázek zákazníka.

Výhodou způsobu podle předkládaného vynálezu je, že účinného sledování ovulačního cyklu může být dosaženo za použití údajů, získaných pouze z měření koncentrace (-cí) analyzované látky v tělní tekutině. Není nutné tyto údaje kombinovat s jinými parametry. Zejména není potřeba doplňovat tyto údaje rutinným měřením bazální tělní teploty.

Použitím srovnávacích koncentračních hodnot z údajů časné části probíhajícího cyklu se způsoby podle vynálezu vyhýbají nutnosti kalibrace a zajišťují, že srovnávací pozadí je testovanému subjektu vlastní. To vede k jasnějšímu označení významné předovulační změny koncentrace ve srovnání s dříve navrhovanými způsoby, založenými na každodenních měřeních.

Analyzovaná látka, zvolená k poskytnutí upozornění na nastupující ovulaci není pro vynález klíčová, za předpokladu, že analyzovaná látka vykazuje detegovatelnou koncentrační změnu v časovém intervalu mezi počátkem testování (jak je

zde stanoven) a bezpečnou dobou před aktuální ovulací v probíhajícím cyklu.

Vynález může být aplikován na jakoukoli metodu sledování stádia probíhajícího ovulačního cyklu individuálního ženského subjektu, která zahrnuje měření analyzované látky, která je význačná ve vztahu ke stádiu ovulačního cyklu a která vykazuje detegovatelnou změnu během předovulační fáze cyklu, nastávající nejméně 2 a lépe nejméně 3 dny před dnem aktuální ovulace, v tělní tekutině.

Následující popis je poskytnut, pouze jako příklad, ve vztahu k močovým hormonům E3G, luteinizačnímu hormonu (LH) a pregnandiol-3-glukuronidu (P3G), ačkoli bude snadno zřejmé, že principy tohoto způsobu mohou být použity ve vztahu k jiným biochemickým markerům, například k hormonům estradiolu a progesteronu, nacházených například v krvi nebo ve slinách. Způsob podle vynálezu může být použit v kombinaci s pozorováním jiných fyziologických příznaků úrovně plodnosti u ženy, kterých si je sama vědoma, nebo které je snadné učinit uvědomitelnými, např. s markery v jiných tělních tekutinách.

Den ovulace může být stanoven kterýmkoli ze známých chemických nebo fyziologických parametrů, i když upřednostňovanou metodou je měření hladiny LH. Pokud je jednou zjištěn náhlý vzestup LH, lze říci, že následuje ovulace. Také den cyklu, v němž nastala ovulace, může být zaznamenán pro budoucí srovnání. Pokud je zachycen náhlý vzestup LH a proto je přesně vymezen den ovulace, může být uživatelce s velmi vysokým stupněm jistoty označeno, že subjekt nebude plodný déle než 4 dny od toho okamžiku (3 dny po ovulaci). Pro praktické účely se koncentrace LH v moči ve výši 20 mIU/ml může považovat jako univerzální práh, ukazující na náhlý vzestup LH za prakticky všech okolností.

Výraz "náhlý vzestup LH" je zde užíván k vyjádření dramatického vzestupu koncentrace LH, který předchází ovulaci. V oboru je rovněž odkaz na "LH max", tj. na vrcholnou (maximální) koncentraci LH. U většiny jedinců jsou tyto údaje pro všechny praktické účely současné, pokud je cyklus sledován na základě

každodenního měření. Ovšem u malé části jedinců, asi 20 % populace, je aktuální vrcholná koncentrace LH pozorována až následující den po hlavním vzestupu koncentrace. Pro účely vynálezu dávají autoři přednost jako klíčovému parametru pozorovatelnému vzestupu.

Alternativně nebo navíc může být konec plodné fáze prohlášen na základě znalosti koncentrace estradiolu (nebo jeho metabolitu) v probíhajícím cyklu. S výhodou to může být prohlášeno v den stanovení, následujícím po vrcholné koncentrační hodnotě. Vzhledem k tomu, že vrcholná koncentrace E3G v moči se zdá být například méně snadno detegovatelnou i než náhlý vzestup LH, může být "vrchol" E3G definován ve vztahu k prahové hodnotě, stanovené například vztahem:

$$\frac{[i]}{[r]} > 2.5, \text{ lépe } \geq 3$$

přičemž se bere, že "vrchol" nastává v den, kdy je poprvé během testovacího režimu, přijatého v probíhajícím cyklu, splněn tento vztah. Převrácený vztah bude použit v případě E3G signálu v převráceném poměru k aktuální koncentraci. V některých případech to může být ve stejný den, jako je stanoven významný vzestup E3G, označující nastávající ovulaci. Po určení "vrcholu" E3G se může předpokládat, že plodná fáze skončí šestý, nebo bezpečněji sedmý nebo osmý den poté. V tomto ztělesnění vynález poskytuje možnost způsobu sledování plodnosti v probíhajícím cyklu, založenou pouze na údajích, získaných ze stanovení estradiolu a/nebo jeho metabolitu.

Jinou metodou k určení konce plodného období (i když ne tak přesně dne ovulace) je měření hladin hormonu P3G v moči. P3G má v moči poměrně nízkou hladinu až do počátku luteální fáze, kdy jeho úroveň vzrůstá poměrně ostře. Pokud je proto naměřena zvýšená úroveň P3G, může to uživatele oznamovat, že nastala luteální fáze cyklu, tj. koncové neplodné období. Zvýšená hladina P3G v moči může být označena na základě údajů, získaných během probíhajícího a/nebo jednoho či více z předchozích cyklů. "Zvýšená" hladina P3G může být

~~zaznamenána například tehdy, pokud je hladina zjištěného P3G vyšší než součet čtyř předchozích zaznamenaných hodnot P3G v tomtéž menstruačním cyklu, nebo vyšší než 3500 ng/ml, podle toho, která z těchto prahových hodnot je nižší a dříve dosažena. Pokud je "zvýšená" hladina jednou zaznamenána, může být subjekt upozorněn, že je neplodný pro zbytek cyklu.~~

Je-li to žádoucí, může být detekce LH nebo P3G použita jako aktivační činidlo k určení, že subjekt není plodný až do konce cyklu, přičemž jeden hormon působí jako "podpora" druhého. Přednost se však dává tomu, aby bylo stanovení LH použito jako primární indikátor toho, zda nastala nebo nastává ovulace, neboť stanovení LH samo o sobě poskytuje přesnější určení přesného dne ovulace než použití P3G.

Způsoby detekce analyzovaných látek v tělní tekutině, jako jsou metabolity hormonů v moči, vhodné pro účely tohoto způsobu, jsou odborníkům v oboru dobře známé. V upřednostňovaném ztělesnění je analyzovaná látka detegována způsoby stanovení a pomocí zařízení, popsanými v britském patentu GB 2204398 a v evropské patentové přihlášce EP-A-383619, jejichž obsahy jsou zde uvedeny jako citace.

Tam, kde se způsob podle vynálezu týká měření složky moče, musí se měření provádět ve vzorku moče. Dostupné je množství technik imunitních stanovení, které umožňují měření složek moče. V literatuře bylo popsáno mnoho testovacích zařízení v pevné fázi, jako měřicí tyčinky a chromatografické proužky a mohou být snadno upraveny pro použití ke stanovení analyzovaných látek v moči. Zařízení by měla být schopná alespoň udávat poměrné hladiny analyzované látky, např. E3G, v prahových prouzcích. Příklady techniky jednoduchého stanovení, kterou lze snadno upravit pro použití doma, jsou uvedeny například v EP 0225054, EP 0183442, EP 0186799, a GB 2204398, přičemž zjištění těchto popisů jsou zde začleněna jako citace. Použity mohou být jednorázové testovací proužky jako jsou ty, popsané v GB 22004398, které pouze vyžadují dostat se

do styku s močí a které poskytují výsledek testu v semi-kvalitativní formě, např. pomocí řad testovacích zón na proužku, které jsou vzestupně pozitivní při vyšších hladinách analyzované látky v moči. Použit lze spíše než jednotlivý proužek vícečetné proužky, které odpovídají různým prahovým hodnotám analyzovaných látek. Alternativně může být vizuálně odečitatelné kvantitativní stanovení založeno na postupu viditelné, např. zbarvené, oblasti či "čela" přes povrch (např. radiální difuzí), za použití například enzymem značeného stanovení.

V náročnějším ztělesnění vynálezu je zajištěno záznamové zařízení, které zahrnuje prostředky k odečítání výsledku stanovení v moči, např. měřením absorbance testovacím proužkem nebo fluorescence tohoto proužku. To může poskytovat přesnější číselné zhodnocení hladiny analyzované látky a dále zvyšuje přesnost metody.

Ve ztělesnění vynálezu, při kterém se současně měří dvě nebo více z analyzovaných látek, může být takové měření, pokud je to žádoucí, prováděno za použití jednoho testovacího zařízení tělní tekutiny, např. zařízení zahrnujícího vícečetné testovací proužky, nebo jednotlivý proužek, schopný nezávisle detegovat hladinu různých analyzovaných látek.

Detailní elektronické uspořádání záznamového zařízení, schopného vstřebání, zapamatování údajů o koncentraci analyzované látky a zacházení s nimi, stejně jako zajištění preferovaných elektronických znaků zde uváděného zařízení a předvídaní budoucích cyklů na základě těchto údajů může být snadno zajištěno odborníky v elektronice, upozorněných na faktory, které takové zařízení musí brát v úvahu a upozorněných na skutečnost, že takové zařízení musí sloužit uživateli. Ovšem pouze jako příklad jsou základní funkce, které mohou být vyžadovány u takového zařízení, uvedeny na Obrázku 3 přiložených obrázků a níže jsou krátce popsány.

Přehled obrázků na výkresech

Pouze jako příklad jsou praktické aspekty vynálezu popsány níže s odkazem

na doprovázející obrázky, kde:

Obrázek 1 na přiložených výkresech dokresluje zařízení ke sledování ovulačního cyklu pro použití podle vynálezu, spolu s připojeným testovacím zařízením vzorku moče.

Obrázek 2 ukazuje zařízení pro testování moče podrobněji.

Obrázek 3 ukazuje ve schématické podobě, základní funkce, které mohou být vyžadovány v elektronickém monitoru pro použití podle vynálezu.

S odkazem na obrázek 1 zahrnuje zařízení pro testování vzorků moče ploché podlouhlé pouzdro 100, mající polohovací prostředky, představované hřebenem 101 na jeho spodním povrchu 102. Z jednoho konce pouzdra vyčnívá nasákavý, vzorek přijímající člen 103.

Monitor zahrnuje pouzdro 110, mající vyhloubení 111 v horním povrchu 112 k pojmnutí pouzdra 100 testovacího zařízení. Vyhloubení 111 zahrnuje polohovou drážku 113, do které může být umístěn polohovací hřeben 101 pouzdra testovacího zařízení ke správnému umístění testovacího zařízení vzhledem k odečítacímu okénku 114 ve vyhloubení. Pouzdro 110 obsahuje prostředky (nejsou znázorněny) jako je odečítač fluorescence nebo optické hustoty k měření výsledku stanovení koncentrace analyzované látky v moči, prováděného za použití testovacího zařízení, podle označovacího systému, zvoleného ke znázornění výsledku stanovení.

Šikmá čelní strana 115 pouzdra monitoru zahrnuje široké okénko 116, jímž mohou být informace přenášeny uživateli, např. pomocí displeje LED nebo jiným vizuálním výstupem. Tato informace může být poskytována různými formami, jako je označení kalendáře a potřeby provést testy v moči, a ukázání současného stádia ovulačního cyklu. Šikmá čelní strana 115 pouzdra také zahrnuje knoflík 117, který může uživatelka stisknout k označení začátku ovulačního cyklu a k

~~zahájení zpracování údajů sledování, týkajících se téhož cyklu~~

Údaje mohou být uživatele předávány například pomocí displeje z kapalných krystalů (LED displeje). Pokud je to žádoucí, může být informace o stádiu plodnosti předávána jednoduchým vizuálním znázorněním, např. kombinací barev, ukazující třeba zelenou pro neplodné období a červenou pro plodné. Volitelně může být ukazován jiný signál, např. žlutý, pro jakékoli přechodné období, kdy je početí méně pravděpodobné, ale stále možné. Zvláště pokud je zařízení prvotně zamýšleno k usnadnění antikoncepce, mělo by být zabezpečeno proti selhání ukázkám signálu "plodnosti".

Vynález dále poskytuje sadu pro sledování ovulačního cyklu žen, zahrnující sledovací (monitorovací) zařízení, jak bylo popsáno výše, spolu s alespoň jedním testovacím zařízením, které může být použito k měření hladiny jedné nebo více složek v moči. Předpokládá se, že sledovací (monitorovací) zařízení bude poměrně trvanlivé povahy a schopné používání ve značném počtu cyklů. Testovací zařízení k měření složek moče jsou s výhodou jednorázová a předpokládá se tedy, že uživatelka sledovacího zařízení bude potřebovat doplnit testovací zařízení.

Obecně bude monitor napájen z baterií a zahrnuje na straně 118 pouzdra místo přístupu, jako je odnímatelné víčko 119, umožňující vložení a výměnu baterií.

Na obrázku 2 je testovací zařízení znázorněno z opačné strany než na obrázku 1. Polohovací hřeben 101 je nyní na horním povrchu 200. Na povrchu 200, nyní hořejším, je také výsledkové okénko 201. Tělo testovacího zařízení může nést imunochromatografický proužek (není znázorněn), obsahující všechny nezbytné reagenty k umožnění provedení imunitního stanovení, které prokáže přítomnost a koncentraci analyzované látky ve vzorku moče, naneseném na člen 103, přijímající vzorek. Výsledku stanovení může být dosaženo imobilizací značené složky, cestou sendvičové nebo kompetitivní reakce v přítomnosti analyzované látky v naneseném vzorku moče, přičemž se označená reagující látka

zakoncentruje v zóně, odkryté výsledkovým okénkem. Pokud je testovací zařízení převráceno a umístěno ve výřezu 111 pouzdra monitoru, výsledkové okénko je bezprostředně přilehlé k odečítacímu okénku 114 monitoru a může být určen výsledek stanovení. Pokud je označením například fluorescenční reagentie, odečítací prostředky v monitoru mohou detegovat a změřit fluorescenční záření z nahromaděného označení v detekční zóně proužku k poskytnutí číselně upřesněné hodnoty koncentrace analyzované látky ve vzorku moče. Tato informace může být monitorem zpracována spolu s kalendářním údajem, vyplývajícím ze zahájení cyklu uživatky a historických (předchozích) údajů, které může monitor uchovávat z předcházejících cyklů.

Na obrázku 3 jsou znázorněny některé z prvků, které mohou být vyžadovány v elektronickém sledovacím (monitorovacím) zařízení. Jednotlivé znaky mohou být zcela obvyklé a odborníci v oboru elektroniky ocení, že k dosažení předmětu vynálezu lze použít i jiných kombinací a uspořádání. Například lze místo obvyklých mikroprocesorů, založených na technice "čipů", použít "neurálních sítí" a tak zvaných systémů "diskrétních souborů". Jak je znázorněno na obrázku 3, kombinace v podstatě obsahuje:

Odečítací jednotku 300 k získání údajů z testovacího zařízení, jako je testovací tyčinka, a tato odečítací jednotka zahrnuje osvětlovací těleso 301 a odečítací zařízení 302 (představované zde fotodiodou). Odečítací jednotka je napojena na konverzní jednotku 303 k přeměně optického signálu na formu, použitelnou mikroprocesorem 304. Jako volitelné zařízení je poskytován kalibrační systém 305 k přeměně signálu, získaného z odečítací jednotky, na údaje, odpovídající například absolutní hodnotě koncentrace. Časové zařízení, jako hodiny 306, je vyžadováno k řízení měření v cyklu. Mikroprocesor 304 zpracovává, zaznamenává a interpretuje výsledky podle předcházejících skutečností, zvláště zaznamenaných v předchozím cyklu. Plocha používaná uživatkou (interface) 307 bude obecně obsahovat přinejmenším prostředky, jako je tlačítko, kterými může uživatka manipulovat na počátku cyklu k zahájení provozu zařízení jako celku. Zdroj napájení 308 by měl obsahovat prostředky,

~~jako je zpětný paměťový kondenzátor 309 k předcházení ztráty předchozích (historických) údajů, pokud se ukáže jako nezbytné vyměnit baterie.~~

Aspekty vynálezu jsou dokresleny v následujících příkladech. Týkají se sledování lidského ovulačního cyklu.

Příklady provedení vynálezu:

Příklad 1

Tento příklad poskytuje vhodný algoritmus, na němž může být založen způsob sledování podle vynálezu. Sada, dodávaná uživateli, zahrnuje množství jednorázových testovacích zařízení pro stanovení dvou analyzovaných látek v moči, která jsou schopná stanovit E3G a LH v moči ve formě odečitatelné rovněž poskytovaným monitorem. Monitor může přijmout každé použité testovací zařízení a stanovit koncentraci každé analyzované látky v moči. Tato informace je monitorem uchovávána a srovnávána s podobnými údaji, získanými v následujících dnech stejného cyklu. Monitor má menstruační knoflík, který musí uživatelka stisknout na počátku cyklu, a displejový panel (zobrazovací jednotku) nebo podobně k předání informací o stádiu cyklu a k upozornění uživatele, že by mělo být provedeno měření.

a) Struktura řádu algoritmu

Účelem je:

- i) stanovit polohu náhlého vzestupu LH v jednotlivém cyklu;
- ii) stanovit významné zvýšení koncentrace E3G v jednotlivém cyklu vzhledem ke koncentraci E3G v 6. den probíhajícího cyklu.

Počet testů, dostupných každý rutinný měsíc, je omezen na 8 a přijata je testovací strategie, která bude maximalizovat šance dosáhnout i) a ii).

b) Počáteční cykly

~~Zajištění odpovídající počáteční zásoby dat během prvního cyklu používání~~
monitoru vyžaduje 16 testů. To slouží k zajištění údajů základního stavu jednotlivce. Uživatelka stiskne menstruační knoflík na monitoru ráno po začátku menstruace. Tento den je monitorem zaznamenán jako den 1. Testování začíná v den 8 a pokračuje denně až do dne 23. Toto testování je zaměřeno na maximalizování šance pozorovat náhlý vzestup LH.

Při započetí 2. cyklu a na počátku všech následujících cyklů se menstruační knoflík používá jako v předešlém případě. Od druhého cyklu dále se pro každý cyklus používá pouze 8 testů. Všech 8 testů musí být jedné šarže a všechny musí být provedeny. Ve všech cyklech od 2. cyklu dále začíná testování v den 6. U 2. a 3. cyklu jsou testy 2 až 8 prováděny ve dnech následujících po sobě počínaje 4 dny před typickým dnem vzestupu LH. Od 4. cyklu dále, považovaného za první rutinný cyklus, se testy 2 až 8 provádějí následně od 5. dne před typickým vzestupem LH. Typický den vzestupu LH je definován jako průměrný den vzestupu LH pro předchozích 6 měsíců.

c) Počátek plodné fáze

V cyklu 1 monitor označuje ženskou plodnost ode dne 6 dále, neboť nebyly shromážděny žádné údaje o charakteristikách cyklu. V cyklech 2 a 3 může monitor ke stanovení počátku plodné fáze používat typické umístění náhlého vzestupu LH z předchozího cyklu (cyklů). Ovšem vzhledem k omezenému množství dostupných údajů bude monitor během cyklů 2 a 3 stále oznamovat ženskou plodnost v den 6 nebo sedm dnů před typickým dnem vzestupu LH, podle toho, co je pozdější.

V následujících rutinných testech je počátek plodné fáze určován detekcí významné změny signálu E3G vzhledem k 6. dni. Když poměr signálu E3G v probíhajícím dni (S_t) vůči signálu v den 6 (S_6) dosáhne stanovené prahové hodnoty jak byla dříve určena, je žena označena za plodnou.

d) Konec plodné fáze

V normálním průběhu je konec plodné fáze určen jako čtvrté ráno po stanovení náhlého vzestupu LH. V nepřítomnosti měřitelného vzestupu LH v průběhu testování systém označuje jako konec plodné fáze 6 dní po posledním testu. Úvaha pro tento výpočet je následující. Testovací režim je upraven tak, aby pokrýval typickou polohu vzestupu LH plus jeden den. Uveřejněné studie WHO (světové zdravotnické organizace) udávají rozdílnost mezi ženami pokud se týká polohy vzestupu LH jako 1,8 dne. Přidání 5 dnů k udávanému plodnému období po dokončeném testování připouští pravděpodobnost standardní odchylky 2, že náhlý vzestup LH nastane v určeném plodném období.

Při nenormálním průběhu (cyklus 1), kde monitor postrádá údaje o typickém umístění náhlého vzestupu LH, pokud tento parametr nebyl stanoven, je za konec plodného období označen 28. den cyklu.

Příklad 2

Tento příklad používá reprezentativní profily E3G dvou žen - jedné s nízkými hladinami E3G v moči a druhé s poměrně vysokými hladinami. V prvních dvou sloupcích každé tabulky je uvedeno 30 dní každého cyklu v údajích o jejich plodnosti. První fáze je nazývána neplodnou a skládá se z takové části folikulární fáze, během níž se nepředpokládá, že by následkem nechráněného styku bylo početí, po níž následuje přechodná fáze, během níž nastávají změny, vedoucí k plodnému období a během níž je vyžadován kladný signál, označující nástup plodné fáze. Plodná fáze je taková fáze před a po ovulaci, během níž nechráněný styk nejpravděpodobněji vede k početí. Její trvání před ovulací je plně dáno účinnou životností spermie a ta je naopak ovlivňována faktory, řízenými ženskými hormony, zejména hlenem. Postplodná, luteální fáze je takové období, po němž vajíčko opouští dělohu a početí již není v probíhajícím cyklu možné.

Hodnoty E3G jsou uvedeny ve třetím sloupci. Byly získány imunitním stanovením ve vzorcích ranní moče, odebíraných každý den. Imunitním stanovením bylo běžné kompetitivní stanovení, využívající enzymem označený

antigen. Hodnoty jsou udávány v ng/ml.

Aktuální ovulace se bere jako 24 hodin po náhlém vzestupu LH. Tyto hodnoty LH byly určeny běžným enzymově značeným sendvičovým imunitním stanovením ve stejných vzorcích, ale hodnoty nejsou v tabulce zahrnuty, neboť hlavním výsledkem je datum ovulace.

Algoritmus příkladu 1 byl uplatněn v každém cyklu a spouštěcí bod E3G byl brán jako:

$$\frac{[i]}{[\text{den } 6]} \geq 2$$

JEDINEC A

CYKLUS A1: počáteční cyklus

den	test	fáze	hodnota E3G	stádium "červené"	aktuální ovulace
1		neploďná			
2		"			
3		"			
4		"			
5		"			
6		"		***	
7		"		***	
8	*	"	1,9	***	
9	*	"	3,1	***	
10	*	"	5,4	***	
11	*	"	2,1	***	
12	*	"	5,3	***	
13	*	"	10,5	***	
14	*	"	7,7	***	
15	*	plodná	5,2	***	
16	*	"	8,3	***	
17	*	"	6,8	***	
18	*	"	4,3	***	LHS + 1
19	*	"	4,9	***	
20	*	"	5,3	***	
21	*	post-plodná	3,3		
22	*	"	4,9		
23	*	"	6,2		
24		"			
25		"			
26		"			
27		"			
28		"			
29		"			
30		"			

Náhly vzestup LH byl v den 17, proto by opakované testování v příštím cyklu mělo začít v den 13.

CYKLUS A2:

den	test	fáze	hodnota E3G	stádium "červené"	aktuální ovulace
1		neploďná			
2		"			
3		"			
4		"			
5		"			
6	*	"	3,5		
7		"			
8		"			
9		"		***	
10		"		***	
11		"		***	
12		"		***	
13	*	"	8,9	***	
14	*	plodná	14,6	***	
15	*	"	12,6	***	
16	*	"	8,8	***	
17	*	"	15,8	***	LHS + 1
18	*	"	6,9	***	
19	*	"	6,5	***	
20		post-plodná			
21		"			
22		"			
23		"			
24		"			
25		"			
26		"			
27		"			
28		"			
29		"			
30		"			

Průměrným náhlým vzestupem LH (LHS) v cyklech A1 a A2 je den "16,5", proto by mělo opakované testování začínat v den 12 následujícího cyklu.

CYKLUS A3:

den	test	fáze	hodnota E3G	stádium "červené"	aktuální ovulace
1		neploďná			
2		"			
3		"			
4		"			
5		"			
6	*	"	1,6		
7		"			
8		"		***	
9		"		***	
10		"		***	
11		"		***	
12	*	plodná	6,2	***	
13	*	"	23,6	***	
14	*	"	21,3	***	
15	*	"	8,3	***	LHS + 1
16	*	"	4,5	***	
17	*	"	3,7	***	
18	*	post-plodná	3,4		
19		"			
20		"			
21		"			
22		"			
23		"			
24		"			
25		"			
26		"			
25		"			
27		"			
28		"			
29		"			
30		"			

Průměrný LHS z cyklů A1 až 13: den "15,7". Počáteční den opakovaného testování pro první rutinný cyklus: den 10.

CYKLUS A4:

První rutinný cyklus

den	test	fáze	hodnota E3G	stádium "červené"	aktuální ovulace
1		neplodná			
2		"			
3		"			
4		"			
5		"			
6	*	"	3,1		
7		"			
8		"			
9		"			
10	*	"	6,1		
11	*	plodná	16,7	***	
12	*	"	10,8	***	
13	*	"	22,8	***	
14	*	"	21,3	***	LHS + 1
15	*	"	9,4	***	
16	*	"	12,2	***	
17		post-plodná			
18		"			
19		"			
20		"			
21		"			
22		"			
23		"			
24		"			
25		"			
26		"			
27		"			
28		"			
29		"			
30		"			

Dny s výstrahou aktuální ovulace: 3

Průměrný LHS z cyklů A1 až A4: den "15,3".

Den začátku opakovaného testování pro další cyklus: den 10.

CYKLUS A5:

Druhý rutinný cyklus

den	test	fáze	hodnota E3G	stádium "červené"	aktuální ovulace
1		neploďná			
2		"			
3		"			
4		"			
5		"			
6	*	"	4,8		
7		"			
8		"			
9		"			
10	*	"	8,5		
11	*	"	7,3		
12	*	"	6,3		
13	*	"	7,0		
14	*	plodná	11,8	***	
15	*	"	19,3	***	
16	*	"	18,5	***	
17		"		***	LHS + 1
18		"		***	
19		"		***	
20		post-plodná			
21		"			
22		"			
23		"			
24		"			
25		"			
26		"			
27		"			
28		"			
29		"			
30		"			

Dny s výstrahou aktuální ovulace: 3

Průměrný LHS z cyklů A1 až A5: den "15,4".

Den začátku opakovaného testování pro další cyklus: den 10.

JEDINEC B

CYKLUS B1: počáteční cyklus

den	test	fáze	hodnota E3G	stádium "červené"	aktuální ovulace
1		neploďná			
2		"			
3		"			
4		"			
5		"			
6		"		***	
7		"		***	
8	*	"	25,1	***	
9	*	"	10,1	***	
10	*	"	16,8	***	
11	*	"	28,2	***	
12	*	"	24,6	***	
13	*	"	28,7	***	
14	*	"	27,7	***	
15	*	"	62,6	***	
16	*	"	68,5	***	
17	*	plodná	61,9	***	
18	*	"	103,4	***	
19	*	"	85,4	***	
20	*	"	45,4	***	LHS + 1
21	*	"	14,9	***	
22	*	"	46,6	***	
23	*	post-plodná	49,3		
24		"			
25		"			
26		"			
27		"			
28		"			
29		"			
30		"			

Náhly vzestup LH byl v den 19, proto by opakované testování v příštím cyklu mělo začít v den 15.

CYKLUS B2:

den	test	fáze	hodnota E3G	stádium "červené"	aktuální ovulace
1		neploďná			
2		"			
3		"			
4		"			
5		"			
6	*	"	28,9		
7		"			
8		"			
9		"			
10		"			
11		"			
12		"		***	
13		"		***	
14		"		***	
15	*	plodná	62,0	***	
16	*	"	94,6	***	
17	*	"	58,4	***	LHS + 1
18	*	"	42,4	***	
19	*	"	60,4	***	
20	*	"	56,0	***	
21	*	post-plodná	35,0		
22		"			
23		"			
24		"			
25		"			
26		"			
27		"			
28		"			
29		"			
30		"			

Průměrným LHS v cyklech B1 a B2 je den "17,5", proto by mělo opakované testování začínat v den 13 následujícího cyklu.

CYKLUS B3:

den	test	fáze	hodnota E3G	stádium "červené"	aktuální ovulace
1		neploďná			
2		"			
3		"			
4		"			
5		"			
6	*	"	17,2		
7		"			
8		"			
9		"			
10		"		***	
11		"		***	
12		"		***	
13	*	"	23,9	***	
14	*	plodná	63,8	***	
15	*	"	22,1	***	
16	*	"	65,9	***	
17	*	"	41,2	***	LHS + 1
18	*	"	7,6	***	
19	*	"	35,3	***	
20	*	post-plodná			
21		"			
22		"			
23		"			
24		"			
25		"			
26		"			
27		"			
28		"			
29		"			
30		"			

Průměrným LHS v cyklech B1 až B3: den "17".

Počáteční den opakovaného testování pro první rutinný cyklus: den 12.

CYKLUS B4:

První rutinný cyklus

den	test	fáze	hodnota E3G	stádium "červené"	aktuální ovulace
1		neploďná			
2		"			
3		"			
4		"			
5		"			
6	*	"	12,9		
7		"			
8		"			
9		"			
10		"			
11		"			
12	*	"	38,3	***	
13	*	plodná	70,6	***	
14	*	"	74,6	***	
15	*	"	70,6	***	
16	*	"	49,7	***	LHS + 1
17	*	"	23,5	***	
18	*	"	29,8	***	
19		post-plodná			
20		"			
21		"			
22		"			
23		"			
24		"			
25		"			
26		"			
27		"			
28		"			
29		"			
30		"			

Dny s výstrahou aktuální ovulace: 4

Průměrný LHS z cyklů B1 až B4: den "16,5".

Den začátku opakovaného testování pro další cyklus: den 11

CYKLUS B5:

Druhý rutinný cyklus

den	test	fáze	hodnota E3G	stádium "červené"	aktuální ovulace
1		neploďná			
2		"			
3		"			
4		"			
5		"			
6	*	"	7,2		
7		"			
8		"			
9		"			
10		"			
11	*	"	14,1		
12	*	"	17,4		
13	*	"	41,3	***	
14	*	"	57,5	***	
15	*	plodná	42,0	***	
16	*	"	55,4	***	
17	*	"	60,1	***	
18		"		***	LHS + 1
19		"		***	
20		"		***	
21		post-plodná			
22		"			
23		"			
24		"			
25		"			
26		"			
27		"			
28		"			
29		"			
30		"			

Dny s výstrahou aktuální ovulace: 5

LHS určen v poslední den testování. Průměrný LHS z cyklů B1 až B5:
den "16,6".

Den začátku opakovaného testování pro další cyklus: den 11

Příklad 3

Tento příklad dokresluje velmi jednoduchý, ale vyhovující systém antikoncepce u člověka, spočívající výhradně v omezeném množství stanovení analyzované látky E3G během cyklu v moči.

Uživatelce je poskytnuta "měsíční" dávka osmi shodných jednorázových testovacích zařízení, z nichž každé obsahuje testovací proužek, na který lze nanést vzorek moče, přičemž proužek obsahuje všechny nezbytné reakční látky k umožnění toho, aby byl zajištěn signál, ukazující koncentraci E3G, například kompetitivní reakcí. Taková reakce zahrnuje značenou specifickou vazebnou reagující látku, která se váže na detekční zónu proužku v množství, které je přímo nebo nepřímo úměrné koncentraci E3G ve vzorku moče. Poskytováno je rovněž optické elektronické odečítací zařízení, které přeměňuje údaje signálu z použitého proužku na číselné hodnoty a upravuje tyto údaje k poskytnutí příslušných informací o stádiu cyklu uživatele.

Počáteční stanovení v moči se provádí v 6. den probíhajícího cyklu (1. den je ten, kdy je prvně pozorována menstruace) k zajištění základní hodnoty koncentrace E3G v tomto cyklu.

Druhé stanovení v moči se provádí 9. den a každý den poté, dokud nejsou provedeny všechny testy, nebo dokud není poskytnut údaj o zvýšené koncentraci E3G, která označuje nastávající ovulaci. Dostatečně zvýšená koncentrace E3G je uváděna, pokud poměr srovnávací (srovnávací) koncentrace [r] a testované koncentrace [i] poprvé splňuje vztah:

$$\frac{[i]}{[r]} \geq 2$$

v případě přímé úměry mezi testovacím signálem a koncentrací E3G, nebo

$$\frac{[r]}{[i]} \geq 2$$

v případě nepřímé úměrnosti.

Nechráněný styk je vyloučen v den, kdy je naměřena dostatečně zvýšená koncentrace E3G a po 12 bezprostředně následujících dnů.

Pokud není dostatečně zvýšená koncentrace E3G zjištěna před vyčerpáním všech testovacích zařízení, je nechráněný styk vyloučen po 15 bezprostředně následujících dnů po posledním dni testování.

K početí nemůže dojít.

Tento příklad poskytuje uživateli tu výhodu, že je měsíčně vyžadováno jen několik testů. Zajištěna je rovněž výrobní jednoduchost, neboť se stanovuje pouze jedna analyzovaná látka (E3G).

Pokud je to žádoucí, může být stanovení prováděno složitěji, umožněním detegování ovulace zahrnutím údajů o koncentraci LH v moči a shromážděním údajů z předcházejícího cyklu, takže doba vyloučení styku může být dále snížena bez vzrůstu pravděpodobnosti početí, jak bylo podrobně popsáno výše.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob sledování stadia plodnosti jednotlivého samičího subjektu u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje testování koncentrace analyzované látky, zejména estradiolu či jeho metabolitu, v tělní tekutině, přičemž se uvedené testování provádí nejméně jednou během intervalu, zahrnujícího dny 1 až 7 (včetně) probíhajícího cyklu, ke stanovení srovnávací hodnoty koncentrace či signálu pro probíhající cyklus, a uvedné testování se provádí také později v probíhajícím cyklu a takto získaná hodnota koncentrace nebo signál se pak srovnává se srovnávací hodnotou nebo signálem.

2. Způsob sledování stadia plodnosti jednotlivého samičího subjektu u savců podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedené pozdější testování se provádí po skončení testování, sledujícího stanovení uvedené srovnávací hodnoty koncentrace nebo signálu.

3. Způsob sledování stadia plodnosti jednotlivého samičího subjektu u savců podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v probíhajícím cyklu se provádí nejvýše 16 testů tělní tekutiny.

4. Způsob sledování stadia plodnosti jednotlivého samičího subjektu u savců podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v probíhajícím cyklu se provádí testování nejvýše po dobu 16 dnů.

5. Způsob sledování stadia plodnosti jednotlivého samičího subjektu u savců podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje testování koncentrace analyzované látky, zejména estradiolu či jeho metabolitu, v tělní tekutině a srovnání výsledku testu se srovnávací hodnotou nebo signálem ke zjištění, zda je přítomna zvýšená koncentrace, která označuje nastávající ovulaci, přičemž se srovnávací hodnota nebo signál v probíhajícím ovulačním cyklu určuje testováním koncentrace v tělní tekutině u stejného jedince nejméně jednou během intervalu, zahrnujícího dny 1 až 7 (včetně) probíhajícího cyklu.

6. Způsob sledování stadia plodnosti jednotlivého samičího subjektu u savců podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje testování koncentrace nejméně jedné analyzované látky, významné ve vztahu ke stádiu ovulačního cyklu během předovulační fáze v tělní tekutině, přičemž se testování uvedené analyzované látky provádí nejméně jednou během intervalu, zahrnujícího dny 1 až 7 (včetně) probíhajícího cyklu, počítáno od začátku menstruace, ke stanovení srovnávací hodnoty koncentrace či signálu uvedené analyzované látky v probíhajícím cyklu a poté se testování provádí nejméně jednou před dnem, v němž pravděpodobně dochází během cyklu k ovulaci; hodnoty koncentrací nebo signály analyzované látky, získané během uvedeného pozdějšího testování, se pak srovnávají se srovnávací hodnotou koncentrace nebo signálem k určení, zda nastává změna koncentrace, označující nastávající ovulaci, nebo zda nastala v době od předchozího testu.

7. Způsob sledování stadia plodnosti jednotlivého samičího subjektu u savců podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje testování koncentrace nejméně jedné analyzované látky, významné ve vztahu ke stádiu ovulačního cyklu během předovulační fáze, v tělní tekutině, přičemž se testování uvedené analyzované látky provádí nejméně jednou během intervalu, zahrnujícího dny 1 až 7 (včetně) probíhajícího cyklu, počítáno od začátku menstruace, ke stanovení srovnávací hodnoty koncentrace či signálu uvedené analyzované látky v probíhajícím cyklu, uvedené testování se dočasně zastavuje a poté se testování provádí nejméně jednou, lépe pak denně, během období, počínajícího pátým, lépe však nejméně šestým pořadovým dnem před průměrným pořadovým dnem, v němž nastala aktuální ovulace v jednom nebo ve více z předchozích ovulačních cyklů stejného jednotlivého subjektu, přičemž se hodnoty koncentrace analyzované látky nebo signály, získané během uvedeného období, srovnávají se srovnávací hodnotou koncentrace nebo signálem k určení, zda nastává změna koncentrace, označující nastávající ovulaci, nebo zda nastala v době od předchozího testu.

8. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená srovnávací hodnota koncentrace se stanovuje z jediného

testu.

9. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená srovnávací hodnota koncentrace se stanovuje z testu či testů, prováděných během intervalu, zahrnujícího dny 4 až 7 včetně.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená srovnávací hodnota koncentrace se stanovuje z testu či testů, prováděných v den 5 a/nebo v den 6.

11. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jediný test se provádí v den 6.

12. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedeným subjektem je člověk.

13. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tělní tekutinou je moč.

14. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že analyzovanou látkou je estradiol nebo jeho metabolit, jako je E3G.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že významný rozdíl mezi srovnávací hodnotou koncentrace analyzované látky [r] a hodnotou testu [i], který označuje nastávající ovulaci, se bere jako:

$$1,5 \leq \frac{[i]}{[r]} \leq 2,5$$

v případě přímé úměrnosti mezi signálem testu a koncentrací analyzované látky, nebo jako převrácená hodnota v případě nepřímé úměrnosti mezi signálem testu a koncentrací analyzované látky.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že analyzovanou látkou je E3G a významný rozdíl v koncentraci [i] látky E3G, který označuje nastávající ovulaci, se bere jako:

$$\frac{[i]}{[r]} \geq 2$$

v případě přímé úměrnosti mezi signálem testu a koncentrací E3G, nebo jako převrácená hodnota v případě nepřímé úměrnosti mezi signálem testu a koncentrací E3G.

17. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se stanovuje koncentrace LH v tělní tekutině k rozpoznání dne aktuální ovulace v probíhajícím cyklu.

18. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že průměrný den ovulace se zjišťuje z údajů, shromážděných během nejméně tří po sobě jdoucích předchozích cyklů.

19. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že průměrný den ovulace se zjišťuje z údajů, shromážděných během nejméně pěti po sobě jdoucích předchozích cyklů.

20. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že průměrný den ovulace se zjišťuje z údajů, shromážděných během alespoň bezprostředně předcházejícího cyklu.

21. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že průměrný den ovulace se zjišťuje z údajů, shromážděných z pohyblivě se opakujícího srovnávacího základu, který se skládá ze stálého množství po sobě následujících cyklů, bezprostředně předcházejících probíhajícímu cyklu.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pohyblivě se opakující srovnávací základ skládá ze 3 až 12 bezprostředně

předcházejících cyklů.

23. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se pobyblivě se opakující srovnávací základ skládá z 5 až 6 bezprostředně předcházejících cyklů.

24. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že konec plodné fáze se určuje ze znalosti náhlého vzestupu LH v probíhajícím cyklu.

25. Způsob podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m , že konec plodné fáze se považuje za nastalý ve čtvrtém dnu, následujícím po zaznamenání náhlého vzestupu LH.

26. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že konec plodné fáze se určuje ze znalosti koncentrace estradiolu nebo jeho metabolitu v probíhajícím cyklu.

27. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že konec plodné fáze se určuje ze znalosti vrcholu koncentrace estradiolu nebo jeho metabolitu v probíhajícím cyklu, přičemž se tento vrchol definuje jako první příležitost v cyklu, kdy je zaznamenáno, že

$$\frac{[i]}{[r]} > 2.5, \text{ lépe } \geq 3,$$

v případě přímé úměrnosti mezi signálem testu a koncentrací estradiolu a/nebo jeho metabolitu, nebo převrácený vztah v případě nepřímé úměrnosti mezi signálem testu a koncentrací estradiolu a/nebo jeho metabolitu.

28. Způsob podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m , že konec plodné fáze se bere za nastalý v osmý den, který následuje po zaznamenání vrcholu hodnoty koncentrace estradiolu a/nebo jeho metabolitu.

29. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se zakládá pouze na stanoveních estradiolu a/nebo jeho metabolitu.

30. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že nepoužívá měření bazální tělní teploty.

31. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že využívá pouze údaje o koncentraci analyzované látky v tělní tekutině.

32. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

a) zabezpečení uživatelky množstvím jednorázových zařízení pro testování tělních tekutin, přičemž toto množství činí nejméně 7, ale ne víc než 16; a

b) zaměřením uživatelky na použití všech uvedených poskytnutých testovacích zařízení během jednoho ovulačního cyklu, podle předem daného testovacího schématu, bez ohledu na to, zda určení nadcházející ovulace bylo získáno před použitím všech z těchto poskytnutých testovacích zařízení.

33. Způsob podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uživatelka je vedena k provedení jednoho testu v den 6 a k použití všech zbývajících testovacích zařízení denně během období opakovaného testování.

34. Způsob sledování stadia plodnosti jednotlivého samičího subjektu u savců (obecně u člověka), v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje testování koncentrace nejméně jedné analyzované látky, významné ve vztahu ke stadiu ovulačního cyklu během předovulační fáze, v tělní tekutině, kdy

a) je uživatelka zabezpečena množstvím jednorázových zařízení pro testování tělních tekutin, přičemž toto množství činí s výhodou nejméně 7, ale s výhodou ne víc než 12; a

~~b) uživatelka je zaměřena na použití všech uvedených poskytnutých testovacích zařízení během jednoho ovulačního cyklu, podle předem daného testovacího schématu, bez ohledu na to, zda určení nadcházející ovulace bylo získáno před použitím všech z těchto poskytnutých testovacích zařízení.~~

35. Sada pro použití při způsobu podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje množství jednorázových zařízení k testování tělní tekutiny, spolu s prostředky pro odečítání a vysvětlení výsledků testů, prováděných za použití uvedených testovacích zařízení.

36. Zásobní balení jednorázových zařízení k testování tělní tekutiny pro použití při způsobu podle kteréhokoli z předcházejících nároků, spolu s pokynem pro uživatelku k využití všech z uvedených obsažených testovacích zařízení v průběhu jednoho ovulačního cyklu.

37. Zásobní balení podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje nejvýše 12 jednorázových zařízení k testování tělní tekutiny.

38. Zásobní balení podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 7 až 10 jednorázových zařízení k testování tělní tekutiny.

39. Způsob podle nároku 1 sledování stadia plodnosti jednotlivé osoby ženského pohlaví, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje testování koncentrace estradiolu či jeho metabolitu v tělní tekutině a srovnání výsledku testu se srovnávací hodnotou nebo signálem ke zjištění, zda je přítomna zvýšená koncentrace, která označuje nastávající ovulaci, přičemž se srovnávací hodnota nebo signál v probíhajícím ovulačním cyklu určuje testováním koncentrace v tělní tekutině u stejného jedince nejméně jednou během intervalu zahrnujícího dny 4 až 7 (včetně), lépe pak během dnů 5 a/nebo 6 probíhajícího cyklu a testování je znovu obnoveno v den 9 probíhajícího cyklu a pokračuje potom nejméně denně alespoň do doby, kdy je zaznamenána významně zvýšená koncentrace a stádím probíhajícího cyklu je označeno za "plodné" pro interval, počínající v den

zaznamenání významně zvýšené koncentrace a zahrnující nejméně 12
bezprostředně následujících dnů, nebo dokud není získán důkaz ukončení cyklu,
bez ohledu nato, co nastane dříve.

40. Způsob podle nároku 39, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pokud není významně zvýšená koncentrace zaznamenána v den 15 nebo dříve, cyklus se označí za "plodný" pro interval, trvající nejméně 14, lépe pak 15 dnů bezprostředně následujících po dni 15, nebo dokud se nezíská důkaz o ukončení cyklu, pokud nastane dříve.

41. Způsob antikoncepce u lidí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

a) testování koncentrace estradiolu nebo jeho metabolitu v moči ženy nejméně jednou v intervalu, zahrnujícím dny 4 až 7 (včetně) a lépe ve dnech 5 a/nebo 6 probíhajícího cyklu k určení srovnávací hodnoty či signálu pro současný cyklus;

b) opětné testování koncentrace v moči alespoň každodenně od dne 9 probíhajícího cyklu až do dne 15 (lépe dne 14) probíhajícího cyklu; a

c) zamezení nechráněnému styku během období, trvajícího nejméně 12 bezprostředně následujících dnů po dni, kdy byla zaznamenána významně zvýšená koncentrace v moči, nebo, pokud nebyla zaznamenána významně zvýšená koncentrace v moči do dne 15 (lépe dne 14), zamezení nechráněnému styku během období, trvajícího nejméně 14, lépe pak 15 dní bezprostředně následujících po dni 15 (lépe dni 14), v obou případech je interval volitelně ukončen dříve v tom případě, že je získán důkaz o ukončení cyklu.

42. Způsob podle nároku 1 sledování stadia lidského ovulačního cyklu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že používá množství jednorázových zařízení k testování moče a elektronický odečítač a/nebo monitor, kde:

a) se srovnávací hodnota koncentrace nebo signál estradiolu či jeho metabolitu, zvláště E3G, v moči, stanovuje během dní 1 až 7 probíhajícího cyklu, s výhodou jediným testem;

b) následnost testů, s výhodou denní, se provádí k určení předovulačního vzestupu koncentrace estradiolu a/nebo jeho metabolitu v moči vzhledem k zjištěné srovnávací hodnotě koncentrace či signálu;

c) počátek plodné fáze probíhajícího cyklu se projeví tehdy, když je zaznamenán předovulační vzestup; a

d) konec plodné fáze probíhajícího cyklu se projeví více dnů, typicky nejméně 12 dnů, po zaznamenání předovulačního vzestupu, takže způsob vyžaduje nejvýše 16, obvykle pak 7 až 12 testů v každém ovulačním cyklu.

43. Způsob podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že určení konce plodné fáze je učiněno vzhledem ke koncentraci jiné analyzované látky, s výhodou LH či P3G, stanovované rovněž pomocí jednorázových testovacích zařízení.

44. Způsob podle nároku 1 sledování stadia plodnosti jednotlivé osoby ženského pohlaví, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje testování koncentrace analyzované látky, zejména estradiolu či jeho metabolitu, v moči, kterážto analyzovaná látka vykazuje významnou změnu koncentrace předem před započítím plodné fáze ovulačního cyklu, a v této metodě:

a) se srovnávací hodnota koncentrace nebo signál uvedené analyzované látky stanovuje z jednoho nebo více testů, prováděných během intervalu, zahrnujícího dny 1 až 7 (včetně) probíhajícího cyklu;

b) od té doby se provádí denní testování dané analyzované látky k zaznamenání uvedené významné změny koncentrace v moči, načež se oznámí počátek plodné fáze;

c) testování se provádí pomocí jednorázových testovacích zařízení a uživatelka je vybavena ne více než 16 takovými testovacími zařízeními pro použití v jednom ovulačním cyklu.

45. Způsob podle nároku 44, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uživatelka je vybavena 7 až 16, lépe 7 až 12 a nejlépe 7 až 10 testovacími zařízeními pro použití v jednom ovulačním cyklu.

46. Způsob podle nároku 44 nebo 45, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou analyzovanou látkou je estradiol či jeho metabolit a uvedená analyzovaná látka je jedinou analyzovanou látkou, testovanou k zaznamenání počátku plodné fáze.

47. Způsob podle kteréhokoli z nároků 44 až 46, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenou analyzovanou látkou je estron-3-glukuronid (E3G).

48. Způsob podle kteréhokoli z nároků 44 až 47, v y z n a č u j í c í s e t í m, že konec plodné fáze se oznamuje předem stanovený počet dnů, s výhodou nejméně 12 dnů, po zaznamenání významné změny koncentrace v moči.

49. Způsob podle kteréhokoli z nároků 44 až 47, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se rovněž měří koncentrace luteinizačního hormonu (LH) v moči.

50. Způsob podle nároku 49, v y z n a č u j í c í s e t í m, že konec plodné fáze se oznamuje předem stanovený počet dnů, s výhodou nejméně 4 dny, po zaznamenání "náhlého vzestupu LH".

51. Způsob podle kteréhokoli z nároků 44 až 47, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se rovněž měří koncentrace pregnandiol-3-glukuronidu (P3G).

52. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m, že konec plodné fáze se oznamuje po zaznamenání zvýšené koncentrace P3G.

53. Způsob podle nároku 1, v zásadě tak, jak zde byl popsán.

54. Způsob sledování stádia plodnosti lidského ovulačního cyklu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že používá jednorázová testovací zařízení a vyžaduje nejvýše 16 takových zařízení na jeden cyklus, v zásadě jak zde bylo popsáno.

Zastupuje: