



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	201999900749532
Data Deposito	01/04/1999
Data Pubblicazione	01/10/2000

Priorità	9807184.3
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	B		

Titolo

PROCEDIMENTI DI TEST, DISPOSITIVI E CORREDI PER TEST
--

DESCRIZIONE del modello industriale di utilità dal titolo:

"Procedimenti di test, dispositivi e corredi per test",

di: UNILEVER NV, nazionalità olandese, Weena 455, Rotterdam, NL-3013 AL (Paesi Bassi).

Inventori designati: **CATT Michael, HADSHAW Rosie Louise, MAY Keith,**

Depositata il: **- 1 APR. 1999**
MCNIE Fiona, FHELAN Andrew Peter

* * * * *

T 0 9 0 U - 0 0 0 0 5 4

DESCRIZIONE

Campo del Trovato

Il presente trovato si riferisce a metodi di test e anche a dispositivi e corredi per test da impiegare in tali metodi, per determinare il momento di massima fertilità nel ciclo di ovulazione dei mammiferi.

Sfondo del Trovato

Sono già disponibili in commercio dispositivi per controllare la concentrazione dell'ormone luteinizzante (LH) nell'urina umana. Tipicamente questi dispositivi generano un segnale colorato leggibile ad occhio, l'intensità del quale cambia con l'aumento della concentrazione di LH. Esempi sono descritti in EP-A-291194 e EP-A-383619. Una serie di test regolari, per esempio test giornalieri vie-

FC/ft

dei mammiferi, principalmente allo scopo di contraccezione, usando analiti come LH e estrone-3-glucuronide (E3G) sono descritti in EP-A-656118, EP-A-656119 e EP-A-656120.

È già stato proposto l'uso di E3G (anche insieme a LH) come indicatore della condizione di fertilità principalmente allo scopo di contraccezione, sebbene tale informazione possa anche venire usata per aiutare, se desiderato, il concepimento. In WO 95/01128, si stabilisce un livello di fondo di E3G all'inizio del ciclo di ovulazione e lo si usa come riferimento rispetto al quale confrontare i successivi segnali di E3G per rivelare un aumento indicativo dell'inizio della fase fertile. Per evitare il concepimento, si deve dare un avviso adeguatamente anticipato dell'inizio della fase fertile, ed un aumento di E3G associato con l'inizio sarà molto minore di quando desiderabile per gli scopi del presente trovato. Nel presente trovato, lo scopo è quello di "centrare" il più accuratamente possibile il momento di massima fertilità. Quindi, il rapporto ottimale tra un segnale del test con E3G e la linea di base nel presente contesto sarebbe piuttosto non appropriato per gli scopi della contraccezione.

100-100000-1

5

in un unico dispositivo di saggio. Un dispositivo di test adatto è descritto, per esempio, in EP-A-703454.

Il trovato provvede un metodo per determinare il momento di massima fertilità nel ciclo di ovulazione dei mammiferi, in cui il controllo viene eseguito per un periodo di giorni nel ciclo di ovulazione in atto su campioni di fluido corporeo per rivelare un cambiamento nella concentrazione dell'analita indicativo dell'evento dell'ovulazione, ed in cui il controllo viene eseguito per un certo numero di giorni del ciclo di ovulazione in corso su campioni del fluido corporeo per rivelare un cambiamento nella concentrazione di un analita indicativo dell'imminenza dell'evento dell'ovulazione.

Il trovato provvede come una realizzazione, un dispositivo di monitoraggio per l'uso con uno o più dispositivi di analisi di fluido corporeo per ottenere una indicazione del momento di massima fertilità nel ciclo di ovulazione dei mammiferi, in cui:

a) detti uno o più dispositivi di test provvedono segnali leggibili mediante detto dispositivo di monitoraggio, comprendente un segnale proporzionale alla concentrazione di un primo analita in un

fluido corporeo, il quale primo analita presenta un cambiamento di concentrazione rilevabile circa al momento dell'ovulazione nel ciclo, ed un segnale proporzionale alla concentrazione di un secondo analita in un campione del fluido corporeo, il quale secondo analita presenta un cambiamento di concentrazione rilevabile dopo l'inizio del ciclo ma prima che diventi rivelabile il cambiamento di concentrazione di detto primo analita; e

b) in risposta a segnali del test forniti da uno o più dispositivi di prova usati in una serie di test eseguiti dopo l'inizio del ciclo, detto dispositivo di monitoraggio fornisce una indicazione del fatto che la fertilità è elevata quando detto cambiamento di concentrazione di detto secondo analita è stato rivelato, ed una indicazione che la fertilità è massima quando si rivela il cambiamento di concentrazione di detto primo analita.

Preferibilmente detto primo analita è ormone luteinizzante (LH).

Preferibilmente detto secondo analita è estradiolo o un suo metabolita.

Un fluido corporeo particolarmente adatto è urina.

Preferibilmente non si fornisce alcuna indica-

zione di massima fertilità a meno che detto cambiamento di concentrazione di detto secondo analita sia già stato rilevato nel ciclo attuale o venga rilevato non dopo il momento in cui detto cambiamento di concentrazione di detto primo analita viene rivelato.

Tipicamente, il dispositivo di monitoraggio comprende un mezzo di ricezione per ricevere un dispositivo di prova, un mezzo di lettura associato a detto mezzo di ricezione per leggere detti segnali della prova, un mezzo di elaborazione elettronica per interpretare detti segnali della prova e mezzi di visualizzazione per provvedere detta indicazione di fertilità. In una realizzazione preferita, detto mezzo di visualizzazione comprende una indicazione visiva in forma di barre o simboli simili, l'altezza o lunghezza delle quali viene alterata in modo continuo o progressivo con l'aumento della probabilità di concepimento, raggiungendo una altezza o lunghezza massima per indicare il momento più adatto nel ciclo per tentare il concepimento.

Secondo un'altra realizzazione l'inventore provvede un dispositivo di monitoraggio insieme ad almeno un dispositivo di test del fluido corporeo per provvedere detti segnali di test leggibili.

Il corredo di prova può comprendere una pluralità di dispositivi di test di fluido corporeo per fornire detti segnali di prova leggibili. Preferibilmente ciascuno di detti dispositivi di test fornisce un segnale proporzionale a detta concentrazione di detto primo analita ed un segnale di test proporzionale a detta concentrazione di detto secondo analita.

Il trovato provvede come una realizzazione un dispositivo di monitoraggio per l'uso con uno o più dispositivi di controllo di fluidi corporei per fornire una indicazione del tempo di massima fertilità nel ciclo di ovulazione di un mammifero, in cui:

a) detti uno o più dispositivi di prova provvedono segnali di test leggibili da parte di detto dispositivo di monitoraggio, comprendente un segnale proporzionale alla concentrazione di un primo analita in un fluido corporeo, il quale primo analita presenta un cambiamento di concentrazione rilevabile circa in corrispondenza del momento dell'ovulazione nel ciclo, ed un segnale proporzionale alla concentrazione di un secondo analita in un campione di fluido corporeo, il quale secondo analita presenta un cambiamento di concentrazione ri-

velabile dopo l'inizio del ciclo ma prima che il cambiamento di concentrazione di detto primo analita diventi rivelabile; e

b) in risposta ai segnali di prova forniti da detti uno o più dispositivi di test usati in una serie di prove eseguite dopo l'inizio del ciclo, detto dispositivo di monitoraggio fornisce una indicazione che la fertilità è elevata quando detto cambiamento di concentrazione in detto secondo analita è stato rilevato, ed una indicazione che la fertilità è massima quando detto cambiamento di concentrazione di detto primo analita è stato rilevato.

Preferibilmente detto primo analita è ormone luteinizzante (LH). Preferibilmente detto secondo analita è estradiolo o un suo metabolita.

Un fluido corporeo particolarmente adatto è l'urina.

Preferibilmente nessuna indicazione di massima fertilità viene fornita a meno che detto cambiamento di concentrazione di detto secondo analita sia già stato rilevato nel ciclo in corso o venga rilevato non dopo il momento in cui si rileva detto cambiamento di concentrazione di detto primo analita.

Tipicamente, il dispositivo di monitoraggio comprende un mezzo di ricezione per ricevere un dispositivo di test, un mezzo di lettura associato a mezzo detto mezzo di ricezione per leggere detti segnali del test, un mezzo di elaborazione elettronica per interpretare detti segnali del test e un mezzo di visualizzazione per fornire detta indicazione di fertilità. In una realizzazione preferita, detto mezzo di visualizzazione comprende una indicazione visiva sotto forma di una barra o simbolo simile l'altezza o la lunghezza della quale cambia in modo continuo o progressivamente con l'aumento della probabilità di concepimento, raggiungendo una massima altezza o lunghezza per indicare il momento più adatto nel ciclo per tentare il concepimento.

In un'altra realizzazione l'inventore provvede un dispositivo di monitoraggio insieme ad almeno un dispositivo per l'analisi di un fluido corporeo per fornire detti segnali di test leggibili.

Un corredo del test può comprendere una pluralità di dispositivi di controllo di fluido corporeo per fornire detti segnali del test leggibili. Preferibilmente ciascuno di detti dispositivi di prova fornisce un segnale proporzionale a detta concentrazione di detto primo analita ed un segnale di

prova proporzionale a detta concentrazione di detto secondo analita.

In una realizzazione più specifica, il trovato provvede un metodo per determinare il momento di massima fertilità nel ciclo di ovulazione umano, in cui la prova viene eseguita per vari giorni nel ciclo di ovulazione in corso su campioni di fluido corporeo ottenuto da un soggetto umano per rivelare l'elevata concentrazione di ormone luteinizzante (LH) indicativa dell'evento dell'ovulazione, in cui una ulteriore prova viene eseguita per vari giorni nel ciclo di ovulazione in corso su campioni di fluido corporeo ottenuti dal soggetto umano per rivelare un'elevata concentrazione di estradiolo oppure di un suo metabolita, indicativa dell'imminente evento dell'ovulazione.

Preferibilmente, quindi, la prova viene eseguita per vari giorni nel ciclo di ovulazione in corso su campioni di fluido corporeo ottenuti dal soggetto umano per rivelare un'elevata concentrazione di estradiolo o di un suo metabolita, indicativa dell'imminente evento dell'ovulazione. In questa realizzazione del trovato, è opportuno e vantaggioso se l'estradiolo o il suo metabolita vengono ricercati nello stesso campione di fluido corpo-

reo usato nel test di LH. Convenientemente si usa un singolo test per determinare sia LH che l'estradiolo o il suo metabolita in un singolo campione di fluido corporeo.

Preferibilmente un'elevata concentrazione di LH apparentemente indicativa dell'evento dell'ovulazione non viene considerata a meno che, nello stesso ciclo, sia stata rilevata un'elevata concentrazione di estradiolo o di un suo metabolita.

Una importante realizzazione del trovato è un corredo per test comprendente:

a) almeno un dispositivo per il test del fluido corporeo che fornisce un segnale leggibile proporzionale alla concentrazione di LH in un campione di fluido corporeo;

b) almeno un dispositivo di prova per fluido corporeo che fornisce un segnale leggibile proporzionale alla concentrazione di estradiolo o di un suo metabolita in un campione del fluido corporeo;

c) un monitor elettronico dotato di mezzi di lettura per leggere i segnali leggibili e comprendente mezzi di computazione per interpretare i segnali leggibili e determinare da questi, insieme ai dati del precedente test sul fluido corporeo, se l'evento dell'ovulazione nel ciclo in corso sta per

verificarsi o si è già verificato.

Preferibilmente, il corredo per test comprende una pluralità di dispositivi di prova ciascuno dei quali fornisce un segnale leggibile proporzionale alla concentrazione di LH ed un segnale leggibile proporzionale alla concentrazione di estradiolo o un suo metabolita in un singolo campione di fluido corporeo.

In questo contesto una quantità significativa., in relazione alla concentrazione di analita o concentrazione correlata ai segnali del test, dipenderà dal modo in cui il saggio viene formulato e dal sistema di lettura del segnale adottato. Uno scopo è quello di eliminare per quanto possibile le informazioni che dipendono da errori di lettura causati dalle oscillazioni giornaliere secondarie della concentrazione di LH che non sono indicative dell'aumento principale di questa concentrazione associato con l'evento dell'ovulazione. In generale, variazioni rispetto alla soglia di meno di circa il 10% e preferibilmente meno di circa il 15% possono venire ignorate. È desiderabile che il tipo di test ed il sistema di lettura scelti nel corredo per test da usare nel trovato possano fornire un campo di segnale del test che sia sufficientemente

esteso per consentire una facile distinzione tra i segnali associati con tali fluttuazioni insignificanti e i cambiamenti maggiori che sono chiaramente di significato clinico. In particolare, abbiamo trovato che, quando il sistema di test usa la trasmissione ottica attraverso una striscia di test porosa in cui viene generato il segnale mediante legame specifico di un reagente marcato con una particella in una zona di rivelazione, il cambiamento di trasmissione ottica di almeno circa il 15% può essere considerato come potenzialmente significativo in relazione alla concentrazione relativa di LH nel campione di urina che si sta esaminando.

In pratica, in un procedimento secondo il trovato, un'elevata concentrazione di LH non viene considerata come indicativa di ovulazione a meno che non sia già stata identificato nel ciclo un livello adeguatamente elevato di estradiolo o di un suo metabolita, o venga identificato contestualmente all'elevato livello di LH.

Per facilitare ciò è necessario determinare quello che costituisce un livello adeguatamente elevato di estradiolo o del suo metabolita. Questo può essere ottenuto in vari modi. Una opzione consiste nello stabilire da studi sulla popolazione o

da test precedenti sullo stesso individuo, un livello di soglia per l'analita attorno al momento dell'ovulazione. Questo può definire un livello minimo o intensità minima di un segnale di prova associato con l'estradiolo o il suo metabolita, e si può definire un algoritmo che stabilisca che il segnale osservato deve raggiungere questa soglia prima di essere considerato come adeguatamente elevato. Alternativamente, o in aggiunta, si può stabilire una linea di base per l'analita nel primo tempo del ciclo e/oppure da informazioni da cicli precedenti nello stesso individuo, ed il rapporto tra il segnale attuale ed il segnale della linea di base viene usato come indicazione di una concentrazione di analita adeguatamente elevata. La relazione appropriata tra questi segnali può essere stabilita da precedenti esperienze con l'individuo che si sta controllando.

Prendendo estron-3-glucoronide (E3G) come esempio di un analita adatto per questo scopo, il rapporto del segnale della prova rispetto al segnale della linea di base deve essere preferibilmente almeno circa 0,7 e più preferibilmente inferiore a circa 0,65. Questo ammette che E3G viene rivelato con una reazione di tipo competitivo e l'intensità

del segnale diminuisce con l'aumentare della concentrazione di E3G.

Poiché lo scopo fondamentale del presente trovato è quello di facilitare il concepimento, le esigenze che guidano il metodo di prova sono differenti da quelle applicabili ad una proposta precedente centrata sullo scopo di evitare il concepimento. Riteniamo che, per contribuire efficacemente a facilitare il concepimento, l'utilizzatore deve avere da uno a cinque giorni di preavviso sull'evento dell'ovulazione. Quando l'evento dell'ovulazione viene definito rivelando la punta di LH, l'utente deve avere un preavviso da uno a cinque giorni di questo fenomeno. Nelle realizzazioni preferite del trovato questo avviso viene fornito controllando E3G. Il periodo di preavviso può essere considerato come uno di "alta fertilità". Questa precede il momento di "fertilità massima" associato con la reale ovulazione. Si prevede quindi che nel ciclo di ovulazione umano l'intervallo totale che comprende l'alta fertilità e la fertilità massima sia sostanzialmente più breve del "periodo sicuro" che sarebbe richiesto in un sistema di monitoraggio avente come obiettivo quello di evitare il concepimento. La necessità del presente trovato impone

che l'aumento della concentrazione di E3G usato come innesco per iniziare la fase di alta fertilità sia maggiore di quanto sarebbe necessario per iniziare un periodo sicuro allo scopo di contracccezione.

Per gli scopi presenti, un modo conveniente di stabilire una linea di base per E3G nel ciclo di ovulazione umano è quello di misurare, per esempio, la concentrazione di E3G nell'urina circa al giorno 6 del ciclo. Se desiderato, questa linea di base può essere ripristinata in ogni ciclo successivo basandosi su altri test eseguiti in questi primi giorni. Tuttavia, abbiamo trovato che una volta stabilita una linea di base per uno specifico utente, generalmente non è necessario ripetere questo aspetto ogni ciclo. Quindi nei cicli successivi ciascuna misurazione di E3G può essere legata alla linea di base precedentemente stabilita per determinare se un aumento significativo della concentrazione di E3G necessario per iniziare la condizione di alta fertilità, è stato rilevato nel ciclo in corso.

Quando la misurazione di LH viene usata per identificare l'ovulazione, questa può anche essere riferita ad una concentrazione di partenza. Tutta-

via, per LH, si preferisce usare una procedura di test continui (durante l'intervallo di tempo adatto per ciascun ciclo) in cui i cambiamenti di concentrazione di LH vengono calcolati su una base progressiva, per esempio usando un metodo di calcolo CUSUM. Se, come si è detto prima, il regime di prova non richiede di stabilire una linea di base di E3G in ciascun ciclo successivo, può essere non necessario per eseguire il test iniziare a circa il sesto giorno del ciclo successivo. Il giorno di inizio del test può essere fissato in un giorno con un certo anticipo rispetto al giorno numerico tipico nel quale si è registrato l'evento dell'ovulazione (cioè la punta di LH) in uno o più dei cicli precedenti.

Usando nuovamente a titolo di esempio la misurazione di E3G e LH nel ciclo di ovulazione umano, si può dire che in un individuo tipico la linea di base per E3G è probabilmente nell'ordine da circa 5 a circa 15 ng/ml di urina. A seconda dell'attuale segnale di linea di base per il particolare individuo, il momento per entrare nella condizione di alta fertilità si può verificare con una concentrazione di E3G da circa 20 a circa 40 ng/ml di urina. Tipicamente il rapporto tra la concentrazione di

base e la concentrazione di inizio deve essere di almeno circa 2,5 e preferibilmente almeno circa 3.

Per LH il punto di partenza che identifica il picco di fertilità si può trovare nel campo da circa 35 a circa 45 mIU/ml di urina.

Una regola preferita per definire il giorno di inizio del test in un ciclo è che questo deve essere un certo numero di giorni in anticipo rispetto al giorno numerico in uno o più dei cicli precedenti nel quale si è verificata la punta di LH. Preferibilmente questo è al giorno 6, ma preferibilmente non oltre il giorno 9, prima del giorno di picco del contenuto di LH, più preferibilmente circa 7 giorni prima. Preferibilmente fino a circa 6 cicli precedenti nello stesso individuo vengono utilizzati per indicare una data storica della punta di LH per questi scopi. Questo può comprendere cicli in cui o è stata verificata la punta di LH. Opzionalmente, per tali cicli si può attribuire una punta massima di LH se la durata del ciclo è tipica di un ciclo normale, cioè da circa 23 a circa 37 giorni.

Per identificare il giorno di punta massima di LH in ogni dato ciclo, si può accertare un segnale di LH indicativo di questo evento da studi sulla popolazione o da informazioni ricavate in preceden-

za dall'individuo. Questo può essere considerato come livello di segnale minimo al di sotto del quale la punta di LH non è indicata. Una alternativa o approccio diverso è quello di osservare il progressivo aumento della concentrazione di LH durante la prima metà del ciclo e rivelare un aumento significativo di concentrazione di LH in una media totale. Un brusco incremento della concentrazione di LH rivelata eventualmente accoppiata ad un livello di segnale minimo quale quello appena indicato, può tuttavia essere usato per ottenere una chiara evidenza dell'evento dell'ovulazione. Adottando il metodo del trovato in cui si determinano simultaneamente LH e E3G usando una serie di prove nel ciclo, si ritiene che in ogni ciclo siano necessari 10 o più test. Tuttavia, il regime di prova può essere flessibile. Si ritiene che il metodo del trovato possa assicurare almeno un giorno e generalmente più di giorno di preavviso della puntata massima di LH. La probabilità di ottenere il concepimento può quindi venire facilitata.

Un affinamento opzionale del metodo del trovato consiste nel proseguire i test durante la fine del ciclo per determinare se si è verificato il concepimento. Un calendario incorporato nella memo-

ria elettronica del dispositivo di monitoraggio può stabilire quando un ciclo normale nell'individuo sotto controllo tende alla fine. Se il ciclo successivo tarda, questa può essere una indicazione di gravidanza. Per confermare la gravidanza si possono impiegare dispositivi di test che rilevano hCG.

Sebbene si preferisca usare LH come indicatore dell'evento dell'ovulazione, è anche possibile usare altri analiti, specialmente pregnan-3-glucuronide (P3G) come indicatore che l'ovulazione si è verificata. In generale questo deve venire usato (se deve venire usato) semplicemente per confermare l'indicazione già fornita dal risultato del test di LH.

Nei limiti del trovato si può adottare una varietà di strategie per ottenere il massimo vantaggio dall'informazione sulla concentrazione di LH e gli altri dati ottenuti.

Il periodo di prova durante il ciclo può essere relativamente limitato. Per esempio, questo può coprire un periodo di giorni che iniziano dal primo giorno numerico in uno o più dei cicli precedenti nel quale è stato rivelato l'aumento o picco di LH, o da una media dei giorni di picco di LH. Alternativamente, il giorno può essere fissato da un gior-

no abituale definito, per esempio il giorno 6 in ciascun ciclo. Tuttavia, se desiderato, si può eseguire la prova continuamente dall'inizio di ciascun ciclo ed in effetti per tutti i cicli. Durante l'intervallo di test scelto, le prove debbono essere eseguite almeno una ogni 48 ore, ma normalmente non più spesso di una volta ogni 12 ore. Un test giornaliero è normalmente molto conveniente. Questo può essere eseguito ad una certa ora di ciascun giorno per organizzare una routine che sia conveniente per l'utilizzatore.

Le strategie di misurazione per determinare con precisione un aumento significativo della concentrazione nelle urine di E3G sono descritte, per esempio, in EP-A-706346. Per esempio, si può stabilire una soglia di concentrazione di E3G all'inizio del ciclo, mediante una prova oppure a circa il giorno 6 del ciclo e successivamente misurare ogni giorno il valore di E3G confrontandolo con il livello di soglia per accertare se si verifica un aumento significativo della concentrazione di E3G e quindi si può prevedere che entro i prossimi pochi giorni aumenti la concentrazione di LH. Alternativamente, si può calcolare l'aumento della concentrazione di E3G usando le tecniche CUSUM.

Come caratteristica opzionale desiderabile, il monitor elettronico comprende mezzi di interfaccia per comunicare con mezzi elettronici di trasmissione dati, come una scheda o un floppy disk. Il mezzo di trasmissione dati viene usato per trasferire l'informazione ad un elaboratore, quale un PC. Questo può essere fatto in casa per facilitare l'utente nel comprendere quello che il monitor sta registrando. Più normalmente, tale mezzo di trasmissione dati può essere usato per trasferire informazioni dalla misurazione eseguita in casa ad uno studio professionale, per esempio una clinica di pianificazione familiare. L'informazione del paziente memorizzata nel monitor elettronico può essere elaborata dal computer, come un PC della clinica, per creare presso lo studio un archivio dei cicli di ovulazione recenti delle pazienti. Questo può facilitare l'ottenimento di un opportuno consiglio o trattamento medico. Esso può anche venire usato per cambiare o completare l'algoritmo o l'archivio dati nel monitor.

La scheda intelligente interagisce con il monitor elettronico. Nel contesto del presente trovato, l'espressione "scheda intelligente" viene usata per indicare, come minimo, un dispositivo di memo-

ria a semiconduttore. Queste schede sono disponibili in commercio in bianco da molti produttori. A titolo di esempio, molte hanno un formato fisico standard indicato come "formato ISO". Una scheda tipica conterrà una memoria non volatile, quindi la scheda non abbisogna di una fonte di energia. La scheda quindi ha una memoria semplice e generalmente deve essere codificata per funzionare nel modo scelto. Le procedure necessarie per la codifica di tali schede sono ora abituali. La codifica consente al monitor di riconoscere la funzione o lo scopo della scheda. Per gli scopi del trovato la capacità di memoria può essere piuttosto piccola, per esempio solo qualche centinaio di byte, ma le schede in bianco sono disponibili con capacità di molti megabyte e, se lo si desidera, si possono usare anche queste. Sempre a semplice titolo di esempio, una scheda avente una memoria non volatile di 512 byte con accesso mediante un protocollo I2C è molto adatto. Generalmente, come viene fornita dal produttore, una scheda tipica è più utile come semplice scheda dati. Per cambiare la funzione la scheda deve essere inizializzata. Procedure di codifica adatte sono abituali e in nessun modo critiche per il trovato.

Nel contesto del presente trovato, tale scheda può venire usata per vari scopi diversi.

In una prima realizzazione, la scheda può agire come mezzo per trasferire dati memorizzati da un monitor elettronico ad un altro utilizzatore quale un elaboratore (PC) nell'ufficio di un medico. All'inserimento della scheda nella fessura di ricezione o altro mezzo di interfaccia del monitor, la scheda può registrare i dati memorizzati all'interno della memoria del monitor. Opzionalmente, la scheda può anche trasferire dati nel monitor. I dati che sono stati trasferiti alla scheda possono essere mantenuti dall'utente per scopi di memorizzazione, oppure usati da uno studio professionale.

In una ulteriore realizzazione, la scheda viene usata per registrare uno o più eventi nel ciclo. La scheda viene interfacciata con il monitor attraverso l'utente per registrare l'evento sulla stessa base di tempo dell'informazione di prova dell'analisi memorizzata nel monitor. La scheda registrerà il tempo del monitor o il dato di calendario ogni volta che viene interfacciata con il monitor. I dati mantenuti sulla scheda dell'evento possono essere analizzati con un opportuno software e, se necessario, correlati con informazioni di prova otte-

nute dalla memoria del monitor mediante una scheda dati del tipo precedentemente indicato. Eventi tipici per i quali sarebbe normalmente necessaria una scheda dedicata comprendono la temporizzazione dei rapporti, i sintomi del paziente o i tempi della somministrazione terapeutica.

In un'altra realizzazione, si usa una scheda come scheda di misurazione statica, associata con un test addizionale differente che non forma parte del normale regime di prova per il quale il monitor è predisposto. La scheda di misurazione statica viene interfacciata con il monitor, si esegue il test speciale relativo (generalmente usando un dispositivo di test distinto) ed il risultato del test viene registrato sulla scheda. Opzionalmente il risultato del test può comparire sul display visivo del monitor, ma normalmente senza influenzare la normale funzione del monitor. Esempi di test addizionali utili nel contesto del trovato sono test per la presenza o la concentrazione di uno o più altri analiti nel fluido corporeo. Analiti tipici sono la gonadotropina corionica umana (hCG) associata alla gravidanza, pregnandiol-3-glucuronide (P3G) e ormone follicolo-stimolante (FSH).

Un importante aspetto del trovato è quindi un

metodo di gestione del paziente in cui il paziente (normalmente in casa) misura e registra informazioni sul ciclo di ovulazione come precedentemente descritto nella presente descrizione, usando un monitor e uno o più dispositivi di prova e scarica i dati (dati memorizzati e/oppure tempi di un evento e/oppure dati di test statico) su uno o più mezzi di trasmissione dati che vengono usati per trasmettere l'informazione memorizzata ad un sistema software (per esempio un PC) utilizzato da un medico. Il medico consiglia il paziente in base all'informazione trasferita. Tipicamente il consiglio può essere relativo al tempo del rapporto per ottenere la massima probabilità di concepimento, oppure la prescrizione di una terapia e/oppure di cambiamento di stile di vita per migliorare le possibilità di concepimento oppure alleviare o regolare problemi o condizioni fisiche che vengono rivelate dai dati trasferiti.

A semplice titolo di esempio, una realizzazione specifica di un monitor ed un dispositivo di prova utile nella realizzazione del trovato, verranno ora descritti in dettaglio con riferimento alle Figure 1 a 12 dei disegni allegati. Questi disegni hanno il solo scopo di illustrazione genera-

le, e non sono in scala. Il lettore della presente descrizione deve anche prendere nota del contenuto tecnico di WO 95/13531 che fornisce esempi sul modo in cui il dispositivo di test può generare un segnale di saggio leggibile ed un meccanismo mediante il quale il dispositivo legge ed interpreta questo segnale e provvede una informazione all'utente. Una combinazione di dispositivo di prova e lettore è descritta in dettaglio anche in EP-A-833145.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La Figura 1a è una vista generale della superficie superiore di un monitor elettronico o dispositivo di lettura del trovato, visto frontalmente, che mostra le caratteristiche principali relative all'utilizzatore, del dispositivo.

La Figura 1b rappresenta una vista generale della superficie superiore dello stesso dispositivo, ma osservato dalla parte posteriore.

La Figura 2 è una vista in pianta di parte del dispositivo delle Figure 1a e 1b, che mostra in dettaglio una scanalatura per ricevere un dispositivo di saggio.

La Figura 3 è una sezione trasversale parziale del dispositivo di lettura, presa sull'asse longitudinale della scanalatura, che mostra la parete

posteriore della scanalatura.

La Figura 4 è una sezione trasversale parziale del dispositivo di lettura, nuovamente presa sull'asse longitudinale della scanalatura ma osservata nella direzione inversa, che mostra la parete opposta della scanalatura.

la Figura 5 è una proiezione parziale entro e lungo la scanalatura dall'estremità destra.

La Figura 6 è una vista generale di un dispositivo di saggio come viene presentato dall'utente nell'orientamento adatto per l'inserimento nel dispositivo di lettura.

La Figura 7 è una vista generale del lato opposto del dispositivo di saggio.

La Figura 8 è una proiezione parziale in sezione trasversale del dispositivo di lettura e dispositivo di saggio durante l'inserimento, osservato dalla parte frontale del dispositivo di lettura.

La Figura 9 è una vista in pianta, parzialmente sezionata e parzialmente asportata della scanalatura con il dispositivo di saggio correttamente inserito.

La Figura 10 è vista in pianta ingrandita, in parziale sezione trasversale, del commutatore che aziona il meccanismo del dispositivo di lettura.

La Figura 11 mostra una selezione di simboli visivi che possono essere visualizzati dal dispositivo di lettura.

Le Figure 12a a 12c mostrano fasi di un display variabile indicante una relativa fertilità.

La Figura 13 rappresenta una striscia di prova che costituisce parte del dispositivo di saggio della Figura 6.

Descrizione dettagliata dei disegni

Con riferimento alla Figura 1a, il dispositivo di lettura comprende un corpo ovale 100 generalmente appiattito. La forma generale e le proporzioni del corpo sono per lo più estetiche, e non hanno rilievo per il presente trovato. Opzionalmente il dispositivo può essere dotato di un coperchio (non illustrato). Come illustrato, il corpo 100 ha un bordo frontale 101, un bordo posteriore 102, e bordi sinistro e destro rispettivamente 103 e 104. La superficie superiore 105 del corpo 100 è divisa in una regione sinistra sollevata 106 che descrive una curvatura morbida dalla parte anteriore verso la parte posteriore ed una porzione destra 107 comprendente una superficie piatta o piana 108 più bassa della parte sinistra 107. Verso il bordo posteriore 102 nella superficie 108 vi sono alcune ca-

ratteristiche operative importanti per l'utilizzatore. Queste comprendono un pannello visualizzatore 109, rappresentato in forma rettangolare con i bordi arrotondati, sebbene questo non sia critico. Un pulsante 110 è montato presso il bordo destro 104. Il pulsante 110 può costituire il mezzo mediante il quale l'utilizzatore può segnalare al dispositivo che un ciclo di ovulazione è iniziato, normalmente l'inizio della mestruazione. La forma generale del corpo 100 può opzionalmente includere una o più indentazioni o sporgenze, rappresentate dai particolari 111 e 112, per attribuire al dispositivo un aspetto estetico o renderlo più attraente dal punto di vista ergonomico come dispositivo di uso manuale. Si prevede che il dispositivo debba essere tenuto nella mano sinistra dell'utente, e per facilitare questo esso viene dotato di una depressione opzionale, rappresentata in 113, nella regione superiore sinistra 106 per agire come punto di presa per il pollice. Queste caratteristiche estetiche non sono in alcun modo critiche per il trovato. Alla sinistra della superficie 108 vi è una superficie inclinata 114 che collega la superficie 108 con la regione più alta 106. Dal centro della superficie 114 una scanalatura di ricezione 115 si estende

orizzontalmente verso il bordo sinistro 103 del dispositivo. La scanalatura 115 si estende almeno fino al bordo sinistro 103, e termina sotto una piccola calotta 117 ricavata nella parte sollevata 106 del dispositivo. Nella Figura 1a si può vedere la parete posteriore 118 della fessura 115, e caratteristiche quale un meccanismo 119 di azionamento dell'interruttore per iniziare la lettura di un dispositivo di saggio (non illustrato) quando viene inserito nella scanalatura, ed anche un coperchio rettangolare 120 di un sistema di lettura (nascosto entro il corpo del dispositivo di lettura) per ottenere informazioni dal dispositivo di saggio inserito. L'interruttore 119 è illustrato più dettagliatamente con riferimento alle Figure 3, 9 e 10. La superficie 108 si estende entro la fessura. Altre caratteristiche della fessura visibili nella Figura 1a sono il fatto che ha pareti sostanzialmente parallele per la maggior parte della sua lunghezza, ma una zona 126 della superficie più vicina è rastremata leggermente verso l'interno quando si avvicina alla calotta. All'altra estremità, aperta, 122 della fessura vi è un labbro 127 estendentesi in avanti sul bordo superiore 128 della parete posteriore 118. La fessura è più larga alla sua

estremità aperta 122, poiché sia la parete frontale che la parete posteriore sono scalinate verso l'esterno nelle regioni rispettivamente 129 e 130.

Con riferimento alla Figura 1b, nella parete anteriore 126 della fessura 115 vi sono due pulsanti sporgenti 140 e 141 caricati a molla, uno (140) essendo direttamente opposto all'interruttore di comando 119 e l'altro (141) essendo presso l'imboccatura 122 della fessura, opposto al labbro 127 che si estende dalla parete posteriore 118. Ricavata orizzontalmente tra i due pulsanti vi è una cavità rettangolare 142 dietro la quale vi è un sistema di illuminazione (non illustrato) che costituisce parte del meccanismo di lettura del saggio. La cavità 142 è in posizione direttamente opposta al coperchio sporgente 120 del sistema di lettura nella parete opposta della fessura. Come si vede in questa vista posteriore, il dispositivo comprende pure un pulsante 143 sul bordo 103 del dispositivo che può venire azionato facilmente dalla mano sinistra dell'utilizzatore che trattiene il dispositivo. Il pulsante 143 è un pulsante di accensione e spegnimento del dispositivo. Il bordo 102 del dispositivo adiacente la regione elevata 106 comprende una fessura orizzontale 144 per ricevere una scheda intel-

ligente o simili (non illustrata).

Con riferimento alla Figura 2, le caratteristiche della fessura 115 possono essere viste più chiaramente. Altre caratteristiche visibili nella Figura 2 sono che il coperchio rettangolare 120 per il sistema di lettura si estende all'esterno dalla parete posteriore 118 della scanalatura 115 ed ha bordi nettamente inclinati 200. Il pulsante 141 ha una superficie inclinata 201 adiacente l'imboccatura della fessura.

La Figura 3 mostra la parete posteriore 118 della fessura 115. L'interruttore di azionamento 119 è suddiviso in tre componenti. La forma generale è circolare, ma comprende una parte centrale diagonale 300 che si estende per l'intera larghezza dell'elemento di azionamento, e due parti arcuate, 301 e 302, una per ciascun lato della diagonale. Le parti arcuate sono fisse, ma la parte diagonale centrale è abbassabile verso l'interno per azionare la lettura da parte del dispositivo. Anche la Figura 3 mostra che una regione 303 del fondo piatto 131 della fessura, presso la calotta 117, è inclinata bruscamente verso l'alto per accordarsi con la parete terminale 304 della scanalatura sotto la calotta.

La Figura 4 mostra la parete opposta 126 della scanalatura 115, compresi i due pulsanti caricati a molla 140 e 141. Il pulsante 141 presso l'imboccatura 122 della scanalatura è di forma simmetrica e la sua parte superiore 400 è inclinata verso il basso. La regione inclinata verso l'alto 303 della parte di base 131 della scanalatura può essere vista sotto la calotta 117.

La vista lungo la scanalatura 115 come si vede nella Figura 5, mostra che il lato sottostante 500 del labbro sporgente ha una superficie che descrive una curva convessa. Altre caratteristiche osservate nella Figura 5 sono il pulsante a pressione inclinato 141, il coperchio sporgente del sistema di lettura 120, la calotta 117 all'estremità lontana della scanalatura e la base inclinata verso l'alto 303 sotto la calotta.

La Figura 6 mostra un dispositivo di saggio comprendente un corpo allungato 600 ed un cappuccio rimovibile 601. La parte sinistra 602 (come si vede nella Figura 6) del corpo 600 ha una sezione trasversale più stretta della parte principale 603 ed è bruscamente rastremata alla sua estremità sinistra 604. Questa rastremazione è dovuta a:

- a) la superficie frontale 605 del dispositivo

che è inclinata verso l'estremità sinistra; e

b) la superficie inferiore 606 che è nettamente angolata verso l'alto all'estremità sinistra.

Vi è una lunga finestra rettangolare 607 nella superficie frontale 605 della parte più stretta 602 del corpo, avete lati angolati 608 disposti nel corpo stampato. Questa finestra evidenzia una striscia di saggio 609 all'interno del dispositivo e, come si vede, questa comprende due zone di saggio 610 e 611.

Con riferimento alla Figura 7, che mostra il lato opposto del dispositivo di saggio, la superficie opposta 700 della parte più stretta 602 del corpo comprende pure una finestra rettangolare 701 incavata rispetto al corpo. Questa finestra rivela pure la striscia 609 e le stesse zone di rivelazione 610 e 611, che si vedono attraverso l'altra finestra. In questa stessa superficie del dispositivo, tra la finestra 701 e la punta estrema 702, vi è una coppia di cavità arcuate 703 e 704 separate da una porzione diagonale 705 che è a filo con il resto della superficie del dispositivo in questo punto.

La Figura 8 mostra il dispositivo di saggio 600 che viene inserito nel dispositivo di lettura.

La punta 702 del corpo del dispositivo di saggio è stata posta sotto la calotta 117 e, circa a metà della parte più stretta 602 del corpo, vi è contatto e appoggio della parte superiore del pulsante di pressione 140, sebbene questo non si veda nel disegno. Questa è una posizione stabile, ed è necessaria la pressione del dito esercitata verso il basso dall'utilizzatore sul corpo 603 e/oppure sul coperchio 601 del dispositivo per spingere il dispositivo in un orientamento più orizzontale entro la scanalatura, in opposizione alla resistenza creata dal pulsante a pressione 141 che deve venire spostato da tale movimento. Nel disegno si vede pure, in linee tratteggiate, la posizione che il dispositivo di saggio deve occupare quando è correttamente inserito nel dispositivo di lettura per una lettura precisa. Questa posizione corretta richiede che il dispositivo di saggio sia completamente orizzontale (rispetto alla base del dispositivo di lettura) con la punta 702 completamente inserita sotto la calotta 117. Si può anche vedere che la parte inclinata verso l'alto 606 della punta 702 del dispositivo di saggio si accoppia con l'inclinazione verso l'alto 303 del fondo della scanalatura al di sotto della calotta. Quando il dispositivo di saggio è corret-

tamente inserito nella scanalatura, la parte più larga 603 del corpo viene trattenuta strettamente sotto il labbro sporgente 127 della parete posteriore 118 della scanalatura.

Con riferimento alla Figura 9, il dispositivo di saggio correttamente inserito è bloccato in posizione da una combinazione di caratteristiche. Esso viene spinto contro la parete posteriore 118 della scanalatura per effetto della pressione esercitata dai due pulsanti di pressione 140 e 141. Il coperchio sporgente 120 del sistema di lettura si adatta esattamente nella cavità 701 della finestra del corpo del dispositivo di saggio. Le porzioni arcuate 301 e 302 dell'attuatore dell'interruttore si adattano esattamente nelle attività arcuate 703 e 704 del corpo del dispositivo di saggio, e la porzione diagonale centrale 300 dell'interruttore viene depressa dalla porzione 705 del corpo diagonale tra le due cavità. La depressione della porzione 300 dell'attuatore dell'interruttore consente la lettura del dispositivo di saggio da parte di un meccanismo descritto nel seguito con riferimento alla Figura 10. Lo scopo è quello di provvedere una situazione tridimensionale unica in cui l'attuatore dell'interruttore viene azionato dal dispositivo di

saggio ricevuto. Le posizioni della calotta 117 e del labbro sporgente 127 sono mostrate in linee tratteggiate. La porzione più larga 603 del corpo del dispositivo di saggio è inserita entro l'imboccatura svasata verso l'estero della scanalatura.

Altre caratteristiche illustrate nella Figura 9 sono il sistema di illuminazione 900 dietro un diffusore ottico 901 nella parete anteriore 126 della scanalatura ed una serie di sensori ottici 902 dietro il coperchio 120 della parete posteriore 118 della scanalatura. Queste caratteristiche sono semplicemente rappresentate schematicamente poiché non sono critiche per il presente trovato. Esempi adatti di tali caratteristiche sono descritti in WO 95/13531.

Le caratteristiche osservate nella sezione trasversale parziale del dispositivo di saggio sono le strisce di saggio 609 racchiuse da ciascun lato mediante un foglio in plastica trasparente 903 e 904, le due zone di rivelazione 610 e 611 della striscia, ed un piedino 905 del dispositivo di saggio che si estende attraverso la striscia di saggio e i fogli di copertura per provvedere, durante la fabbricazione del dispositivo, un mezzo di posizionamento preciso per le due zone di rivelazione.

Esempi di queste caratteristiche sono pure completamente descritte in WO 95/13531.

La Figura 10 mostra il meccanismo di azionamento dell'interruttore del dispositivo di lettura in modo più dettagliato. L'interruttore attuale 1000 che è collegato all'elaboratore elettronico entro il dispositivo di lettura è esso stesso all'interno del corpo 100 del dispositivo e nei disegni precedenti è visibile soltanto nella zona parzialmente asportata di Figura 9. L'unità reale 119 che è visibile sulla superficie posteriore della scanalatura è una costruzione meccanica separata che realizza il contatto con l'interruttore 1000 azionandolo durante l'uso. Come si vede nella Figura 10, l'interruttore 1000 è posto su una scheda di circuito stampato 1001. Nella parte posteriore della scheda di circuito 1001 vi sono due contatti 1002 e 1003 per l'interruttore.

La costruzione meccanica che interagisce con un dispositivo di saggio correttamente inserito è posta nella parete posteriore della scanalatura. Come già si è descritto, il meccanismo comprende due porzioni fisse esterne 301 e 302 ed una porzione mobile centrale 300 che è spostata verso l'interno quando il dispositivo di prova viene inserito

correttamente. Come si vede nella Figura 10, la parte mobile 300 del meccanismo di azionamento comprende un albero cavo 1004 che è disposto tra le due porzioni fisse del meccanismo e forma un supporto liberamente scorrevole tra 301 e 302. Un passaggio filettato 1005 si estende assialmente attraverso l'intero albero e si impegna con una lunga vite filettata 1006 mantenuta entro l'albero. L'albero si estende oltre la superficie interna 1007 della parete della scanalatura e termina in una flangia 1008. La larghezza della porzione flangiata dell'albero supera la larghezza del canale tra le due porzioni fisse del meccanismo che contiene la massa del pezzo. Esiste uno spazio 1009 tra la flangia e la parete della scanalatura, e entro questo spazio è inserita una molla elicoidale 1010, i terminali della quale sono a contatto con la flangia e con la superficie della parete interna. La molla 1010 agisce in modo da caricare leggermente la posizione dell'albero, per cui l'estremità 1011 della vite viene a contatto con l'interruttore quando il meccanismo si trova nella posizione di riposo, che è quella illustrata in Figura 10. La forza della molla 1010 è inferiore alla forza necessaria per azionare l'interruttore. Una vite fi-

lettata 1006 si prolunga oltre la flangia 1008. Durante la fabbricazione del dispositivo di lettura, la vite 1006 può venire regolata in modo che la superficie esterna dell'albero centrale 300 sia ad una distanza A dalle punte delle parti fisse 301 e 302 quando si stabilisce il contatto con l'interruttore. Il controllo di questa regolazione di fabbricazione può essere ottenuto misurando i contatti dell'interruttore.

Durante il modo raccomandato di inserimento del dispositivo di saggio nel dispositivo di lettura, come generalmente illustrato nella Figura 8, il "pollice" del dispositivo di saggio viene inserito sotto la calotta 117 e la pressione del dito spinge il dispositivo di saggio verso il basso, ruotando contro il fulcro creato dal labbro della calotta, e scattando oltre le varie caratteristiche che sporgono da una o l'altra parete nel vuoto della scanalatura. Il coperchio sporgente 120 e, per una estensione minore, le parti fisse dell'interruttore di azionamento e il labbro sporgente 127, agiscono come camme che forzano il corpo del dispositivo allontanandolo dalla parete posteriore e contro i due pulsanti a pressione. Quando il dispositivo di saggio viene fatto ruotare verso il basso ed il coper-

chiodo sporgente e le parti fisse dell'interruttore di azionamento iniziano ad impegnarsi con le loro opportune cavità nel corpo del dispositivo di saggio, la pressione creata dai pulsanti a pressione forza il dispositivo di saggio verso la parete posteriore della scanalatura e questo può penetrare a scatto nella sua posizione sotto il labbro sporgente. La curvatura del lato sottostante del labbro sporgente facilita questo movimento finale del dispositivo di saggio nella sua opportuna posizione di lettura. Se il dispositivo di saggio è in materia plastica stampata, come polistirene, come è abituale oggi nei dispositivi diagnostici prodotti in serie, esso può avere una flessibilità sufficiente per distorcersi e facilitare questo movimento. In effetti, l'elasticità naturale del dispositivo di saggio stampato può essere sfruttata con vantaggio, poiché la deformazione ed il successivo ritorno quando il dispositivo di saggio è correttamente alloggiato nel dispositivo di lettura, possono migliorare l'impegno a scatto tra questi due componenti del kit. I bordi del dispositivo di saggio stampato e dei punti di contatto sul dispositivo di lettura possono essere arrotondati per facilitare il movimento di scorrimento tra questi com-

ponenti ed evitare situazioni in cui i due componenti si possono reciprocamente bloccare.

È anche possibile per l'utilizzatore inserire il dispositivo di saggio nella scanalatura per raggiungere la corretta posizione di lettura ponendo la punta del dispositivo nell'estremità aperta della scanalatura e spingendo orizzontalmente il dispositivo fino a quando viene completamente alloggiato nella scanalatura. A conclusione di questa procedura alternativa, il dispositivo di saggio sarà nuovamente trattenuto esattamente sul posto per le varie interazioni suddescritte.

Se, per una qualsiasi ragione, il dispositivo di saggio non è inserito correttamente nella scanalatura durante l'uso normale, non si realizza la precisa registrazione di queste varie caratteristiche. L'interruttore di attuazione non verrà schiacciato. Se lo si desidera, si può incorporare un meccanismo di rilevazione supplementare per controllare la presenza di un dispositivo di saggio inserito in modo non corretto, generando un segnale di avviso che può essere trasmesso all'utilizzatore quando il dispositivo di saggio non è posizionato in modo esatto.

Il corpo del dispositivo di lettura, compren-

dente le parete e la parte di fondo della scanalatura, può venire stampato da materiale plastico resistente come polistirene. I pulsanti a pressione e le parti sporgenti del meccanismo di azionamento dell'interruttore sono preferibilmente fabbricati con materiale più robusto, poiché debbono sopportare un ripetuto contatto con i dispositivi di test monouso per un periodo di tempo prolungato. È ideale la cosiddetta "plastica tecnica dura" come ABS. Questo ha una buona stabilità dimensionale ed è più duro del polistirene. Il materiale deve avere proprietà di sostegno naturali. Un ABS ideale, disponibile in commercio, è il "Delrin".

La forma e la relazione precisa delle varie caratteristiche suddescritte, che assicurano un bloccaggio tridimensionale positivo quando il dispositivo di saggio è correttamente inserito, hanno semplicemente scopo di esempio. Il lettore esperto comprenderà facilmente che è possibile adottare un'ampia varietà di profili e costruzioni alternative per ottenere una funzionalità paragonabile di bloccaggio positivo.

Nella letteratura tecnica sono descritti molti dispositivi di saggio con l'indicazione che il risultato del saggio può essere letto con strumenti

ottici. L'uso di emissione di fluorescenza o riflettanza luminosa, è spesso suggerito. Tali tecniche sono per lo più adatte per l'uso in laboratori sofisticati, sebbene la riflettanza ottica venga usata in test per il glucosio nel sangue disponibili in commercio. In WO 95/13531 descriviamo sistemi di lettura che adottano la trasmissione ottica attraverso una striscia di saggio o membrana simile.

La combinazione dispositivo di saggio/lettore può esser fornita al consumatore come singolo corredo di prova. In generale, tuttavia, mentre il lettore sarà una unità relativamente permanente che il consumatore può usare per lungo tempo e varie volte (e che può essere dotata di un sistema di memoria elettronica ed elaborazione dati che consente di valutare i risultati di molti saggi in sequenza), il dispositivo di prova sarà un dispositivo monouso per cui verrà gettato ogni volta. Per conseguenza, i dispositivi di prova debbono venire forniti al consumatore separatamente dal lettore, per esempio in confezioni multiple.

Per assicurare una precisa interconnessione tra il dispositivo di prova ed il lettore, ed anche per assicurare una registrazione precisa della posizione della zona di rilevazione entro il disposi-

tivo di prova stesso, la zona di prova verrà presentata al lettore in una posizione costante predefinita ogni volta che si inserisce un dispositivo di prova entro il lettore. La costruzione del sistema ottico entro il lettore (fonte luminosa e sensore) può quindi essere mantenuta il più possibile semplice, poiché non è essenziale che il sensore comprenda alcun dispositivo di scansione, che per esempio sarebbe richiesto se non fosse nota la posizione esatta della zona di rilevazione. Evitando la necessità di un sistema di lettura ottica sofisticato, il costo del lettore/monitor può venire ridotto. La semplificazione del sistema di lettura ottico può anche consentire di fabbricare il lettore/monitor in una piccola dimensione che contribuisce ad un uso semplice e non ingombrante a domicilio. Naturalmente, se lo si desidera nel lettore può essere inserito un sistema di scansione.

Un vantaggio addizionale del provvedere un sistema di registrazione interno che assicura una posizione precisa della zona di rivelazione entro il dispositivo di prova, è che viene facilitata la fabbricazione automatica ed il controllo di qualità dei dispositivi di prova. Poiché si ritiene, per esempio nel caso di un monitor del ciclo di ovula-

zione, che il consumatore abbia bisogno di impiegare vari dispositivi di prova ogni mese, i dispositivi di prova debbono essere fabbricati in gran numero ed a basso costo. La registrazione interna può facilitare la fabbricazione automatica e l'elevata produzione.

In linea di principio, per effettuare un misuramento di trasmissione si può impiegare qualsiasi radiazione elettromagnetica. La radiazione elettromagnetica deve preferibilmente poter essere diffusa. Di preferenza, la radiazione elettromagnetica è luce nel campo del visibile o quasi visibile. Questo comprende la luce infrarossa e la luce ultravioletta. Si presuppone generalmente che il materiale rivelabile usato come marcatore nel saggio sia un materiale che interagisce con la luce nel campo del visibile o quasi visibile, per esempio per assorbimento. La lunghezza d'onda della radiazione elettromagnetica scelta è preferibilmente corrispondente o prossima alla lunghezza d'onda che viene fortemente influenzata, cioè assorbita, dal marcatore. Per esempio, se il marcatore è una sostanza fortemente colorata, cioè visibile ad occhio nudo quando il materiale è concentrato, la radiazione elettromagnetica ideale è una luce di lun-

ghezza d'onda complementare. Marcatori diretti particolari, per esempio sol metallici (come oro), sol di non metalli (come selenio, carbonio), sol coloranti e particelle di lattice colorato (polistirene) sono esempi ideali. Per esempio, nel caso di particelle di lattice di colore blu, la radiazione elettromagnetica ideale è la luce rossa visibile che verrà fortemente assorbita dalle particelle blu.

Un vantaggio principale dell'uso della luce diffusa o di un'altra radiazione in questo contesto è che la lettura del risultato del saggio ha una probabilità molto minore di essere influenzata negativamente da difetti o da materiale contaminante nel dispositivo di saggio. Per esempio, lo sporco o le abrasioni sul dispositivo di saggio nella zona attraverso la quale la radiazione deve venire trasmessa può interferire fortemente con la precisione del risultato determinato se si impiega luce focalizzata anziché luce diffusa. Con l'uso di una fonte di luce diffusa è possibile provvedere un risultato di saggio del lettore che può interpretare con precisione il risultato di un saggio eseguito anche in un dispositivo di saggio praticamente trasparente senza che il risultato venga influenzato negati-

vamente da contaminazioni o danneggiamenti secondari (per esempio abrasioni superficiali) del dispositivo di saggio.

È desiderabile che la radiazione elettromagnetica emessa dalla fonte sia pulsata. Sincronizzando i rilevatori (sensori) in modo che funzionino soltanto in fase con la fonte di radiazione pulsata, è possibile eliminare qualsiasi interferenza di fondo che potrebbe essere provocata da una radiazione esterna, per esempio la luce ambiente. I saggi da eseguire a domicilio saranno per lo più eseguiti in circostanze di luce naturale o, più spesso luce artificiale. La luce artificiale è normalmente di natura pulsata (tipicamente 50-100 Hz) per la natura alternativa della fonte di elettricità. Adottando una fonte di radiazione pulsata per l'illuminazione del dispositivo di saggio nel lettore, si può ignorare l'intrusione della luce naturale. Selezionando la frequenza dell'impulso in modo tale che differisca sufficientemente dalla luce artificiale prevalente, si può evitare qualsiasi interferenza dovuta alla luce artificiale. Preferibilmente, la frequenza di impulso dell'energia deve essere di almeno circa 1 kHz. Una frequenza di impulso ideale è di circa 16 kHz. Il sistema elettronico necessario per

ottenere una rilevazione pulsata in modo sincrono è familiare per gli esperti del settore. L'uso di luce pulsata è molto vantaggioso poiché rende non necessario che il monitor sia "a tenuta di luce", semplificandone in tal modo la costruzione.

La fonte di luce o altra radiazione elettromagnetica può comprendere componenti del tutto convenzionali. Esempi ideali sono LED disponibili in commercio, scelti preferibilmente in modo da fornire una lunghezza d'onda luminosa che venga fortemente assorbita dal materiale rivelabile concentrato nella zona (zone) di prova. La luce emessa dai LED deve venire passata attraverso un forte diffusore prima di raggiungere il dispositivo di saggio. Se desiderato, si può usare una serie di LED che vengono attivati a turno.

Diffusori adatti possono essere costituiti, per esempio da materiale plastico e sono disponibili in commercio. Se necessario, le proprietà di diffusione della luce del materiale di diffusione possono venire migliorate aggiungendo prodotti particolari come biossido di titanio e solfato di bario. Un materiale di diffusione ideale comprende poliestere o policarbonato contenente biossido di titanio. Un buon livello di inclusione per il mate-

riale particolato è almeno circa l'1% in peso, preferibilmente circa il 2%. Con l'uso di un diffusore, si possono misurare simultaneamente tutte le regioni rilevanti di una striscia di saggio, e le differenze di emissione di luce dalla fonte vengono eliminate.

Il sensore (sensori) per rilevare la luce in uscita può essere costituito da componenti convenzionali come fotodiodi, per esempio fotodiodi al silicio.

Preferibilmente un secondo diffusore, che può essere costruito con lo stesso materiale del diffusore principale, è disposto davanti al sensore (sensori). Questo assicura che quanto viene osservato dal sensore non è influenzato dalla presenza o assenza della striscia di prova nella testina di lettura. In conseguenza, il monitor può essere tarato in assenza di una striscia di prova, quindi si misura il risultato del saggio in presenza di una striscia di prova.

Impiegando una fonte di luce uniforme è possibile provvedere un sistema di lettura per strisce di prova e simili che è relativamente tollerante a variazioni nel posizionamento della zona (zone) di prova da una striscia all'altra, in assenza di un

senso di scansione. Tuttavia, si ottengono vantaggi sostanziali in termini di precisioni del saggio ed il posizionamento della zona di prova è controllato, come si è descritto prima.

Come indicato in precedenza nella presente descrizione, per migliorare la probabilità di concepimento, sono già stati commercializzati dispositivi di saggio che consentono all'utilizzatore di controllare la concentrazione dell'urina dell'ormone luteinizzante (LH) che aumenta bruscamente circa un giorno prima dell'ovulazione. Il controllo giornaliero della concentrazione di LH nell'urina viene eseguito, per esempio, con la tecnologia del "bastoncino ad immersione" con il risultato del saggio che viene fornito da un punto finale colorato, l'intensità del colore essendo proporzionale alla concentrazione di LH. Dotando il consumatore con una carta con i colori di riferimento che consente il confronto del risultato giornaliero con un valore standard, si può rivelare l'aumento di LH semplicemente a occhio. Ciò nonostante esiste ancora una necessità di aumentare la tecnologia attualmente disponibile di controllo qualitativo a domicilio, nell'area del controllo quantitativo preciso.

I corredi di test migliorati secondo il trova-

to possono essere impiegati per determinare un analita in qualsiasi fluido corporeo utile per controllare il ciclo dell'ovulazione umana, per esempio mediante la determinazione di uno o più ormoni o loro metaboliti in un fluido corporeo, come urina, per esempio LH e/oppure estron-3-glucuronide (E3G). Negli ultimi decenni sono state condotte molte ricerche relative al modo di migliorare la pianificazione familiare "naturale", in cui vengono controllati parametri fisiologici indicativi della condizione del ciclo di ovulazione. In EP-A-706346 si descrive in modo particolare un metodo che sfrutta la misurazione dell'estradiolo o di suoi metaboliti, in particolare estron-3-glucuronide (E3G) nell'urina, per ottenere un avviso sull'inizio della fase fertile. Metodi analoghi sono descritti in EP-A-656118, EP-A-656119 e EP-A-656120. Dispositivi di prova e corredi di test associati sono descritti nelle descrizioni suddette, nonché in WO 96/09553.

Nel contesto del trovato si ritiene che un dispositivo per il controllo a domicilio di un campione liquido deve generalmente comprendere un materiale di supporto poroso, quale una striscia, al quale si può applicare il campione liquido come

urina ed in cui si verifica il risultato del saggio per mezzo di un legame specifico di un materiale rilevabile in una zona esattamente definita (zona di rivelazione) del supporto, quale una stretta linea o una piccola macchia, contenente un reagente di legame specifico immobilizzato. La localizzazione di un prodotto rivelabile in tale zona di rivelazione può essere determinata con precisione in modo semplice e non costoso. I dispositivi di uso domestico per l'analisi dell'urina, per esempio nei test di gravidanza e nei test di previsione dell'ovulazione, sono ora largamente disponibili in commercio. Molti di tali dispositivi sono basati sui principi della immunocromatografia, e comprendono tipicamente un involucro cavo costituito da materiale plastico contenente una striscia di saggio porosa dotata dei reagenti predosati. I reagenti nel dispositivo possono comprendere uno o più reagenti marcati con un marcatore diretto, quale un sol colorato, un sol metallico (per esempio oro), oppure microparticelle di lattice colorate (per esempio polistirene), che sono visibili ad occhio quando sono concentrate in un'area di prova relativamente piccola sulla striscia. L'utilizzatore deve soltanto applicare un campione di urina ad una par-

te dell'involucro per iniziare il saggio. Il risultato del saggio diventa visibile ad occhio entro pochi minuti senza ulteriore intervento dell'utilizzatore. Esempi di tali dispositivi sono descritti in EP-A-291194 e EP-A-383619. La raccolta del campione viene opportunamente eseguita per mezzo di un elemento impregnabile che costituisce parte del dispositivo e che può facilmente assorbire il campione liquido, per esempio direttamente dal flusso di urina. Opzionalmente, l'elemento impregnabile può sporgere dall'involucro del dispositivo per facilitare l'applicazione del campione. Oltre agli esempi specifici di prodotti rilevabili già menzionati, si possono anche impiegare altri prodotti che bloccano o riflettono la radiazione elettromagnetica, invece di assorbirla, per esempio particelle "bianche" come particelle di lattice nella loro condizione naturale incolore. Alternativamente, il marcatore può essere un reagente o un catalizzatore che partecipa alla formazione di un materiale capace di assorbire o bloccare la radiazione, per esempio un enzima che reagisce con un substrato per produrre un materiale rivelabile, come un prodotto colorato, nella zona di rivelazione.

Si ritiene generalmente che il materiale del-

l'involucro debba essere opaco, come materiale plastico bianco o colorato, ma l'involucro può essere traslucido o anche, se desiderato, trasparente.

L'illuminatore può essere costituito da una serie di LED incorporati o montati dietro un mezzo di diffusione che provvede una illuminazione uniforme e diffusa della striscia di prova coprendo le zone di riferimento e di segnale.

L'incorporazione di un diffusore tra le aperture e la striscia di prova è vantaggiosa per scopi di taratura. Per tarare ciascuno dei canali ottici in assenza della striscia di prova è altamente desiderabile che ciascun rivelatore raccolga luce dalla stessa area dell'illuminatore, come nel caso in cui è presente un dispositivo di prova. Il diffusore può essere scelto in modo da essere il diffusore dominante sul percorso ottico cosicché l'introduzione sulla striscia di prova non contribuisce in modo significativo a cambiare la distribuzione dell'illuminazione osservata mediante i rivelatori. Inoltre, l'elemento diffusore può consentire al gruppo ottico di incorporare una superficie ripulibile per sfregamento, desiderabile per impieghi ripetuti per lungo tempo del gruppo ottico. Modulando l'intensità dell'illuminatore, i canali ottici pos-

sono venire tarati senza l'aiuto di parti mobili, in modo invisibile all'utilizzatore, prima dell'inserimento del dispositivo di prova.

La striscia di prova può essere costituita da uno strato otticamente diffusore di microcellulosa o simili, preferibilmente racchiuso tra due strati di pellicola otticamente trasparente, per esempio di un poliestere come "Mylar". La pellicola trasparente protegge la nitrocellulosa entro la quale hanno luogo le reazioni del saggio. L'esecuzione di misurazioni di riflettanza attraverso pellicole trasparenti sottili è particolarmente difficile poiché si presenta il problema delle riflessioni speculari. La misurazione della trasmissione consente di costruire le ottiche ortogonali alla superficie di misurazione, minimizzando in tal modo gli effetti negativi della riflessione. Strisce di prova ideali possono essere fabbricate con nitrocellulosa e membrane diffuse simili. Preferibilmente lo spessore non supera 1 mm.

Le parti costituenti dell'involucro possono venire stampate da materiale plastico ad alta resistenza all'urto o simili, come polistirene e policarbonato e montate mediante pinzette con adattamento a spinta oppure viti o qualsiasi altro mecca-

nismo adatto.

Si noterà che la disposizione generale e la forma generale del monitor può essere soggetta a considerevoli variazioni da quella descritta in precedenza senza allontanarsi dallo scopo del trovato. La forma e la disposizione generale della testina di lettura è imposta dalla necessità di cooperare efficacemente con il dispositivo di saggio, ma questa forma può venire considerevolmente variata. La disposizione e la natura dei controlli accessibili all'utilizzatore e le caratteristiche del visualizzatore di informazione possono analogamente essere soggette a variazioni considerevoli e sono imposte perlopiù da considerazioni estetiche.

I sistemi elettronici di un dispositivi di monitoraggio capace di acquisire, ricordare e manipolare dati di concentrazione di un analita, come pure fornire le caratteristiche elettroniche preferite del dispositivo precedentemente descritto e, al caso, prevedere in modo appropriato eventi futuri, quali la condizione di fertilità in un ciclo di ovulazione in base a tali dati, possono essere forniti facilmente dagli esperti di elettronica quando sono stati informati dei fattori che tale dispositivo deve tenere in considerazione, e delle infor-

mazioni che il dispositivo deve fornire all'utilizzatore, le caratteristiche singole possono essere completamente convenzionali, e chi ha una certa conoscenza delle tecniche elettroniche comprenderà che sono possibili altre combinazioni e disposizioni di tali caratteristiche per ottenere gli scopi del trovato. Per esempio, i cosiddetti sistemi a conduttore rigido, e reti neurali, possono venire usati in sostituzione dei convenzionali microprocessori basati sulla tecnologia delle "piastrine".

L'informazione può essere passata all'utilizzatore per mezzo, per esempio, di un visualizzatore a cristalli liquidi o a LED. Se desiderato, l'informazione sullo stato di fertilità può esser trasmessa mediante una semplice indicazione visiva, per esempio una combinazione di colori che mostrano, per esempio, il verde per il periodo non fertile ed il rosso per il periodo fertile. Alternativamente, o in aggiunta, il pannello di visualizzazione può fornire una indicazione visiva della concentrazione relativa di LH o del grado di fertilità per mezzo di una regione colorata o altrimenti distinta, quale una barra, la lunghezza o altezza della quale cambia in modo continuo o in progressione. Così, per esempio, una barra colorata in

modo differente può raggiungere la massima altezza o lunghezza per indicare il momento più adatto per tentare il concepimento. Una semplice informazione visiva di questo genere può essere aggiunta, se desiderato, ad altre informazioni visive o uditive, quali simboli o parole che compaiono nello schermo del display.

La Figura 11, non in scala, mostra una selezione tipica di simboli che possono venire usati in tale metodo di visualizzazione. Nell'uso normale, non tutti i simboli verranno rivelati all'utente allo stesso tempo. Il tipo e la disposizione dei simboli rappresentati nel display non è critico per il trovato. Tuttavia, è preferibile che vi siano alcune indicazioni che evidenziano lo stato di fertilità. Preferibilmente questo avviene per mezzo di un simboli (1100) che varia come dimensione, forma o contenuto. Altri istruzioni o indicazioni che possono essere utilmente fornite all'utente, comprendono:

inserimento o rimozione di un dispositivo di prova (1101).

Un segno che indica l'inizio di un nuovo ciclo di ovulazione (1102).

Il giorno numerico del ciclo (1103).

L'inserimento di una scheda intelligente o simili (1104).

Batteria scarica (1105).

Pulire il dispositivo (1106).

Chiedere consulenza telefonica (1107).

Le Figure 12a a 12c mostrano una sequenza del display indicativa dello stato dell'ovulazione. La caratteristica principale del display è una barra (1200) o altra forma, l'area della quale viene progressivamente riempita per indicare lo stato di fertilità. Come illustrato in questi disegni, la Figura 12a mostra un livello basso di fertilità indicato dal fatto che solo un terzo (1201) della barra è riempito. Questo si può verificare in una fase molto precoce del ciclo, per esempio al giorno 3. Al giorno 10 del ciclo quando l'evento dell'ovulazione si avvicina, lo stato di fertilità può essere più alto, indicato da due terzi (1202) della barra riempiti. Quando il test indica che l'evento dell'ovulazione si è appena verificato (o sta per verificarsi) l'intera area della barra può essere riempita. Questo rappresenta la punta della fertilità. La parte finale (1203) di questa area entro la barra può opzionalmente comprendere un simbolo addizionale, quale un "uovo" (1204) per evidenziare

all'utente questa condizione. Questa visualizzazione può essere completata opzionalmente con indicazioni scritte lungo la barra, per esempio "bassa", "alta" e "massima".

La Figura 13 verrà descritta nell'Esempio seguente.

Esempio

L'esempio seguente è un corredo di prova secondo il trovato, utile nell'identificazione dell'evento dell'ovulazione.

Il corredo di prova comprende un monitor elettronico, come descritto in precedenza con riferimento ai disegni, oltre un numero, per esempio 10, di dispositivi di prova identici monouso.

L'esterno di ciascun dispositivo di prova è quello illustrato nelle Figure 6 e 7. La striscia di prova di nitrocellulosa comprendente le zone di rivelazione 610 e 611 è parzialmente visibile attraverso le finestre nell'alloggiamento 602 del dispositivo di prova. Il resto della striscia di prova ed anche un collettore del campione sono coperti entro l'involucro del dispositivo ed il coperchio 601. Praticamente la striscia di prova completa è costituita da un collettore di campione formato da un tessuto non tessuto in poliestere/tessuto in vi-

scosa, supportato da materiale plastico, come descritto in EP-A-833160, contenente due popolazioni di particelle di lattice come descritto in seguito. Questo collettore di campione sporge dal dispositivo quando si rimuove il coperchio 601. Il collettore di campione alimenta una striscia di microcellulosa supportata contenente le due zone di rivelazione visibili dall'esterno dell'alloggiamento e che può venire letta mediante trasmissione ottica nel modo precedentemente descritto. Per gli scopi del presente trovato, i dettagli costruttivi dei dispositivi di prova non sono critici, purché ciascun dispositivo possa ricevere un campione di urina da cui, nelle rispettive zone di rivelazione, si può ricavare un segnale leggibile otticamente e proporzionale alle concentrazioni in tale di E3G e LH. Per gli scopi di questo esempio, i segnali leggibili vengono generati mediante legame di particelle di lattice colorate in due zone distinte. Il segnale riferito a E3G è il risultato di una reazione competitiva e quindi il segnale relativo a E3G diminuisce di intensità con l'aumentare della concentrazione di E3G. Il segnale relativo a LH viene generato mediante una reazione sandwich e la sua intensità aumenta con l'aumentare della concen-

trazione di LH.

Se lo si desidera, i segnali generati dal dispositivo possono venire standardizzati rispetto a concentrazioni note di E3G e LH. Tuttavia, gli scopi del trovato vengono normalmente raggiunti mediante confronto dell'intensità di segnale tra test eseguiti in tempi differenti durante il ciclo e non è necessario riferire queste informazioni ad un valore di concentrazione assoluta. Per questa ragione, nel contesto dell'esempio, è conveniente esprimere i segnali in termini di valori di trasmissione arbitrari. La differenza di segnale ottenuto in un test differente nel corso del ciclo può venire espressa come variazione percentuale nel livello di trasmissione indicato.

La striscia di prova completa contenuta nel dispositivo di saggio, come illustrato in Figura 6, è rappresentata (non in scala) nella Figura 13. Questa illustra soltanto la struttura fondamentale della striscia di prova. La striscia comprende un elemento assorbente per ricevere il campione 1301 supportato da un foglio di plastica trasparente 1302. La parte porosa dell'elemento di ricezione del campione è costituita da tessuto non tessuto, per esempio una miscela di poliestere e viscosa.

All'estremità sinistra 1303 (osservata nella Figura 13) il collettore poroso del campione si sovrappone ad una estremità 1304 di una striscia 609 di nitrocellulosa porosa pure supportata da un foglio di materiale plastico trasparente 1305. Ad una certa distanza dal punto di sovrapposizione nella striscia di nitrocellulosa sono depositate due righe di reagente 610 e 611 che forniscono rispettivamente le zone di rivelazione per LH e E3G. Nel dispositivo montato comprendente l'involucro (vedi Figura 6), queste due zone sono visibili dall'esterno. L'estremità destra 1306 del collettore del campione sporge dall'involucro per venire esposta per la raccolta del campione rimuovendo il coperchio 601 che si vede nella Figura 6. In una posizione intermedia tra l'estremità di sovrapposizione e l'estremità esposta del collettore di campione vi è una regione 1307 contenente un reagente marcato in particelle mobilizzabili. Questo reagente comprende, in eccesso, due popolazioni separate di particelle che supportano rispettivamente un anticorpo anti-LH ed un anticorpo anti-E3G. Come si vede nella Figura 13, queste due popolazioni sono state applicate alla stessa porzione del collettore di campione, per esempio come premiscela, ma, se desiderato, le due

popolazioni possono essere mantenute separate ed applicate a porzioni differenti del collettore. Alternativamente, una o entrambe le popolazioni di particelle possono venire applicate ad una regione della striscia di nitrocellulosa. Tuttavia, per facilità di fabbricazione dell'intero dispositivo, è preferibile che il reagente marcato in particelle venga depositato nel collettore di campione. La migrazione del campione di urina prelevato dall'estremità esposta del collettore di campione verso le zone di rivelazione inumidirà ed immobilizzerà le particelle di reagente marcato trasportandole alle zone di rivelazione ed oltre. Le reazioni di legame specifico causeranno l'accumulo di particelle nelle due zone di rivelazione, in funzione delle concentrazioni di LH e E3G del campione di urina applicato. Dopo un opportuno tempo di attesa per la prova, l'entità di accumulo delle particelle nelle zone di rivelazione può essere letta usando il monitor elettronico nel modo precedentemente descritto. In tal modo si invia al monitor una indicazione della concentrazione di questi due analiti.

Ciascun dispositivo di prova è quindi un saggio combinato LH/E3G. Esempi della costruzione fisica e dei metodi di fabbricazione di dispositivi

appropriati, compresa la fabbricazione dei reagenti, sono descritti in dettaglio in EP-A-291194 e EP-A-383619, EP-A-703454 e EP-A-833160.

Si prepara un lattice di E3G adatto combinando particelle di lattice di colore blu (diametro medio 380 nm) con un anticorpo monoclonale anti-E3G di affinità, in soluzione a circa 10^{10} mol/l. L'anticorpo (170 μ g/ml) viene miscelato con particelle di lattice (0,5% di solidi) in un tampone di borato di sodio a pH 8,5. I siti di legame vacanti sulla superficie del lattice vengono bloccati con BSA (25 mg/ml). Il lattice viene quindi lavato per allontanare i prodotti non assorbiti.

Si prepara un lattice LH adatto da un anticorpo monoclonale LH anti-beta assorbito su particelle di lattice colorate in blu (380 nm). Questo procedimento viene realizzato con un rapporto tra anticorpo e lattice di 100 μ g/ml a 0,5% di solidi in un tampone di borato di sodio (pH 8,5) contenente etanolo (rapporto di 6 a 1 v/v) quindi bloccando i siti di legame vacanti con BSA (25 mg/ml). Il lattice viene quindi lavato per allontanare i materiali non assorbiti.

Una sospensione acquosa di quantità uguali di ambedue le popolazioni di particelle di lattice co-

me precedentemente preparate, con un contenuto di solidi totale dello 0,008%, in un tampone Tris a pH 8,5, contenente il 3% di BSA e 1% di zucchero, può venire usata per depositare queste popolazioni di lattice nella zona di ricezione del campione.

La striscia in fase solida sulla quale i livelli di E3G e LH vengono rivelati è nitrocellulosa, con dimensione nominale dei pori 81, fissata ad un foglio di supporto in poliestere. Un coniugato E3G-proteina (ovalbumina) ed un anticorpo anti-alfa LH vengono riportati separatamente come linee sulla nitrocellulosa in posizioni differenti (rappresentata rispettivamente come 610 e 611 nella Figura 6) usando soluzioni contenenti 2 mg/ml del rispettivo reagente in tampone fosfato a pH 7,4. La nitrocellulosa viene bloccata con PVA prima di essere tagliata in strisce.

A titolo di semplice esempio, si riportano alcune regole di algoritmo adatte:

Per identificare la punta di LH

Segnale di LH maggior di 15% T (cioè 15% di diminuzione di trasmissione).

Incremento del 5% rispetto alla media totale del segnale di LH.

Segnale E3G minore del 20% T.

Nessuna punta di LH può essere identificata prima del giorno 9.

Per identificare la punta di E3G

Segnale di E3G minore del 15% T.

Rapporto segnale E3G/segnale E3G sulla linea di base inferiore a 0,65.

Regime di prova

Iniziare il giorno 6 e proseguire fino alla constatazione dell'ovulazione o oltre.

Iniziare la media di LH dal giorno di punta meno 7 giorni.

Visualizzazione stato di fertilità

Si evidenzia l'icona di bassa fertilità quando si constata lo stato di fertilità.

Si evidenzia icona di alta fertilità se l'aumento di E3G o il giorno di punta di LH viene identificato. Essa può scomparire il terzo giorno dopo la rivelazione della punta di LH.

Icona di picco di fertilità il giorno in cui la punta di LH viene identificata ed anche il giorno seguente.

Si comprenderà che un algoritmo può essere montato da una sotto-combinazione delle regole precedenti, varie delle quali sono alternative o possono venire usare per rafforzare altre regole.

Si può fare uso dei segnali minimi, per esempio segnale E3G inferiore al 2% T, per informare che il dispositivo di prova non ha funzionato in modo opportuno per qualche ragione, per esempio quantità di campione insufficiente.

Dr. William J. O'Sullivan

—

—

•

cambiamento di concentrazione di detto secondo analita è stato rivelato, ed una indicazione che la fertilità è massima quando è stato rivelato detto cambiamento di concentrazione di detto primo analita.

2. Dispositivo di monitoraggio secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detto primo analita è ormone luteinizzante (LH).

3. Dispositivo di monitoraggio secondo la rivendicazione 1 o la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detto secondo analita è estradiolo o un suo metabolita.

4. Dispositivo di monitoraggio secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che detto secondo analita è estron-3-glucuronide (E3G).

5. Dispositivo di monitoraggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 4, caratterizzato dal fatto che detto fluido corporeo è urina.

6. Dispositivo di monitoraggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, caratterizzato dal fatto che detto ciclo di ovulazione del mammifero è il ciclo di ovulazione umano.

7. Dispositivo di monitoraggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 6, caratterizzato dal fatto che non si fornisce alcuna indicazione

di massima fertilità a meno che detto cambiamento di concentrazione di detto secondo analita sia già stato rivelato nel ciclo attuale o venga rivelato non dopo il momento in cui viene rivelato detto cambiamento di concentrazione di detto primo analita.

8. Dispositivo di monitoraggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 7, caratterizzato dal fatto che comprende mezzi riceventi (115) per ricevere un dispositivo di prova, mezzi di lettura (902) associati a detti mezzi riceventi per ricevere detti segnali del test, mezzi di elaborazione elettronica per interpretare detti segnali del test e mezzi di visualizzazione (109) per provvedere dette indicazioni di fertilità

9. Dispositivo di monitoraggio secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che detto mezzo di visualizzazione comprende una indicazione visiva (1200) sotto forma di barra o simbolo simile, l'altezza o lunghezza della quale viene cambiata in modo continuo o in modo progressivo quando aumenta la probabilità di concepimento, raggiungendo la massima altezza o lunghezza per indicare il tempo più adatto nel ciclo per tentare il concepimento.

10. Dispositivo di monitoraggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, caratterizzato dal fatto che comprende mezzi di interfaccia (144) per comunicare con mezzi elettronici di trasmissione dati, quali una scheda intelligente.

11. Corredo per prova caratterizzato dal fatto che comprende un dispositivo di monitoraggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 10, insieme al almeno un dispositivo di prova di un fluido corporeo per fornire detti segnali di test leggibili.

12. Corredo per prova caratterizzato dal fatto che comprende un dispositivo di monitoraggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 10, insieme ad una pluralità di dispositivi di prova di fluido corporeo per fornire detti segnali di test leggibili.

13. Corredo per prova secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che ciascuno di detti dispositivi di prova provvede un segnale di prova proporzionale a detta concentrazione di detto primo analita ed un segnale di prova proporzionale a detta concentrazione di detto secondo analita.

14. Corredo per prova secondo la rivendicazione 13, caratterizzato dal fatto che ciascun di-

elevata di ormone luteinizzante (LH) indicativa dell'evento dell'ovulazione, cui segue un'altra prova per un periodo di giorni nel ciclo di ovulazione in corso, su campioni di fluido corporeo ottenuti dal soggetto umano per rivelare un'elevata concentrazione di estradiolo o un suo metabolita indicativa dell'imminente evento di ovulazione.

18. Procedimento secondo la rivendicazione 17, caratterizzato dal fatto che l'estradiolo o un suo metabolita vengono rivelati negli stessi campioni di fluido corporeo usati nei test LH.

19. Procedimento secondo la rivendicazione 17 o la rivendicazione 18, caratterizzato dal fatto che una elevata concentrazione di LH, apparentemente indicativa dell'evento di ovulazione, non viene considerata a meno che sia già stata rivelata una concentrazione elevata di estradiolo o di un suo metabolita nel ciclo attuale, o venga rivelata contestualmente all'elevata concentrazione di LH.

20. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 17 a 19, caratterizzato dal fatto che si adotta un singolo test per determinare sia LH che l'estradiolo o il suo metabolita in un singolo campione di fluido corporeo.

21. Corredo per prova da usare in un procedi-

mento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 17 a 20, caratterizzato dal fatto che comprende:

a) almeno un dispositivo di prova di un fluido corporeo che fornisce un segnale leggibile proporzionale alla concentrazione di LH in un campione del fluido corporeo;

b) almeno un dispositivo di controllo del fluido corporeo che provvede un segnale leggibile proporzionale alla concentrazione di estradiolo o suo metabolita in un campione del fluido corporeo;

c) un monitor elettronico avente mezzi di lettura per leggere i segnali leggibili e comprendente mezzi di elaborazione per interpretare i segnali leggibili e determinare da questi, insieme a dati provenienti da precedenti test sul fluido corporeo, se l'evento dell'ovulazione nel ciclo attuale sta per verificarsi o si è appena verificato.

22. Corredo per prova secondo la rivendicazione 21, caratterizzato dal fatto che comprende una pluralità di dispositivi di prova, ciascuno dei quali fornisce un segnale leggibile proporzionale alla concentrazione di LH ed un segnale leggibile proporzionale alla concentrazione di estradiolo o un suo metabolita in un singolo campione di fluido corporeo.

23. Corredo per prova secondo la rivendicazione 21 o la rivendicazione 22, caratterizzato dal fatto che il monitor elettronico comprende mezzi di interfaccia per comunicare con mezzi di trasmissione dati elettronici, quali una scheda intelligente o floppy disk.

PER PROCURA

PER PROCURA

Ing Paolo RAMBOLDI
n. 450/705
proprio e per gli altri



TO 900-000054

Fig.1a.

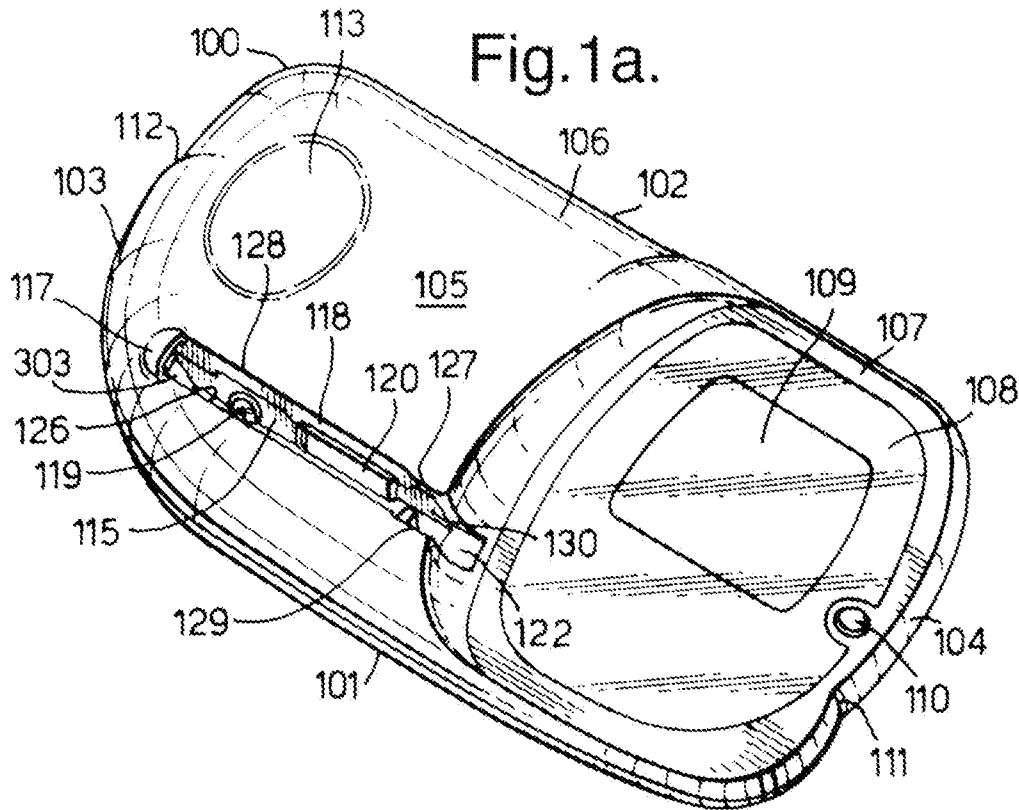


Fig.1b.

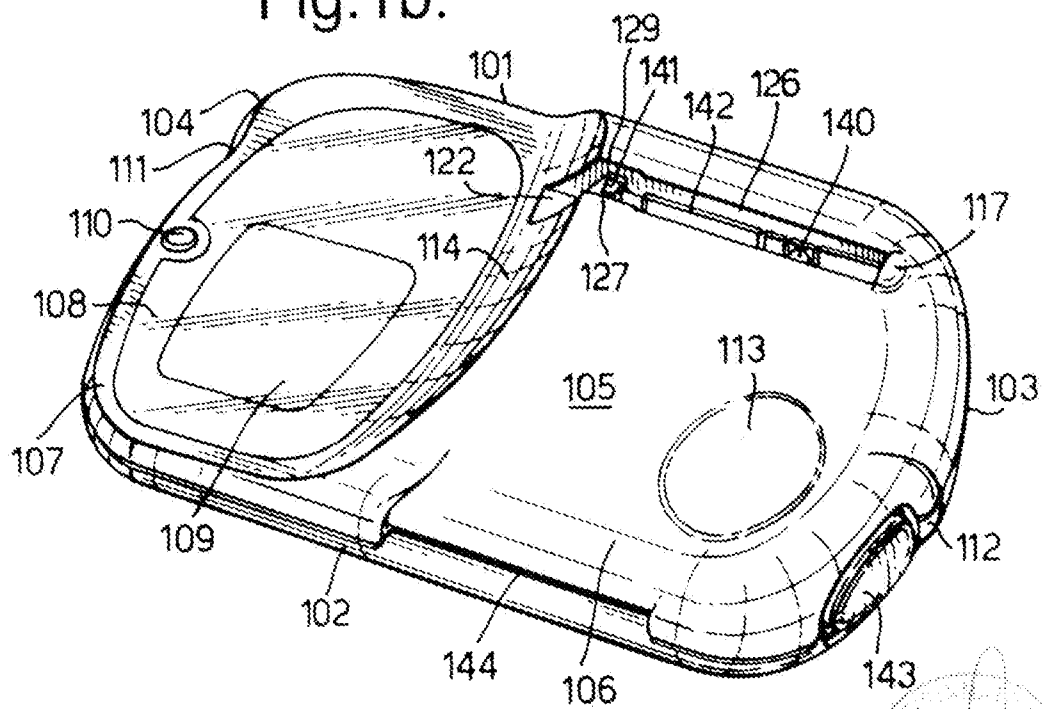


Fig.2.

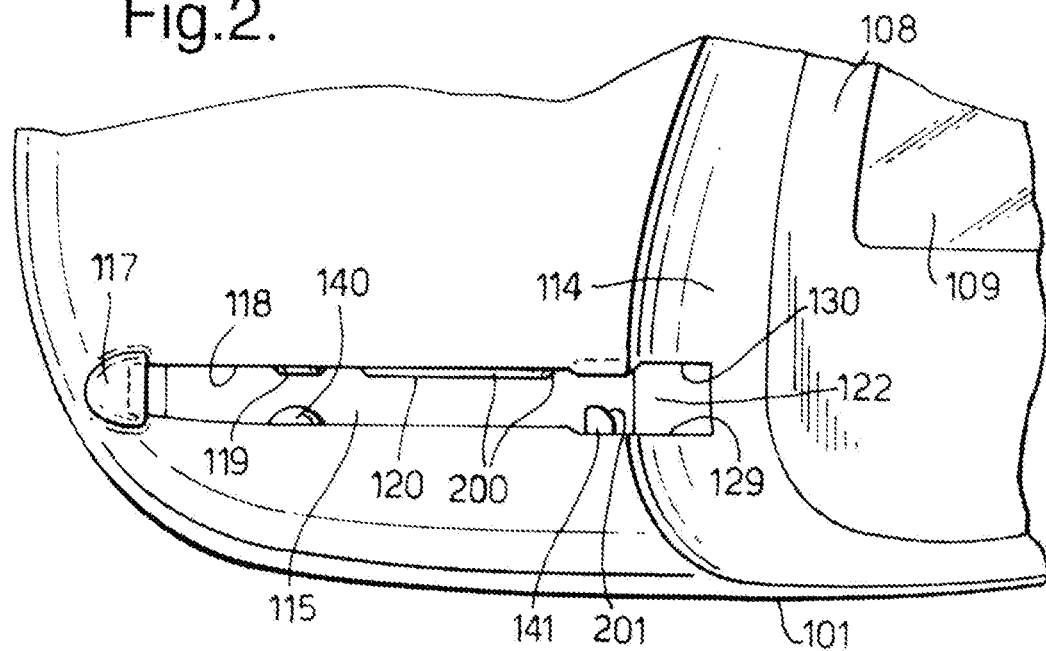


Fig.3.

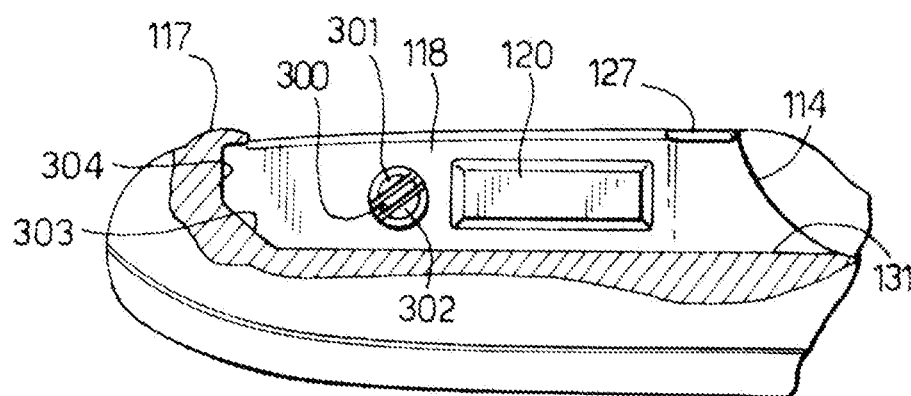


Fig.4.

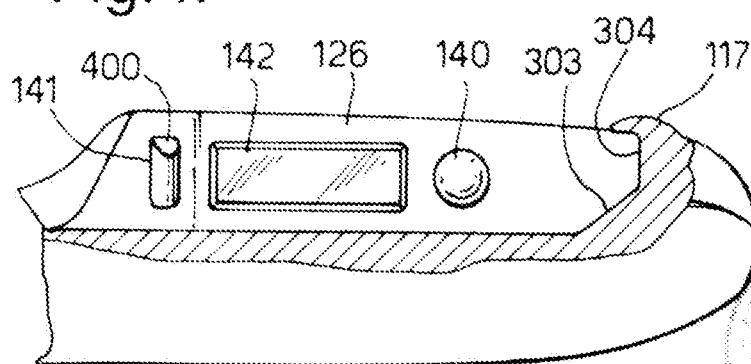


Fig.5.

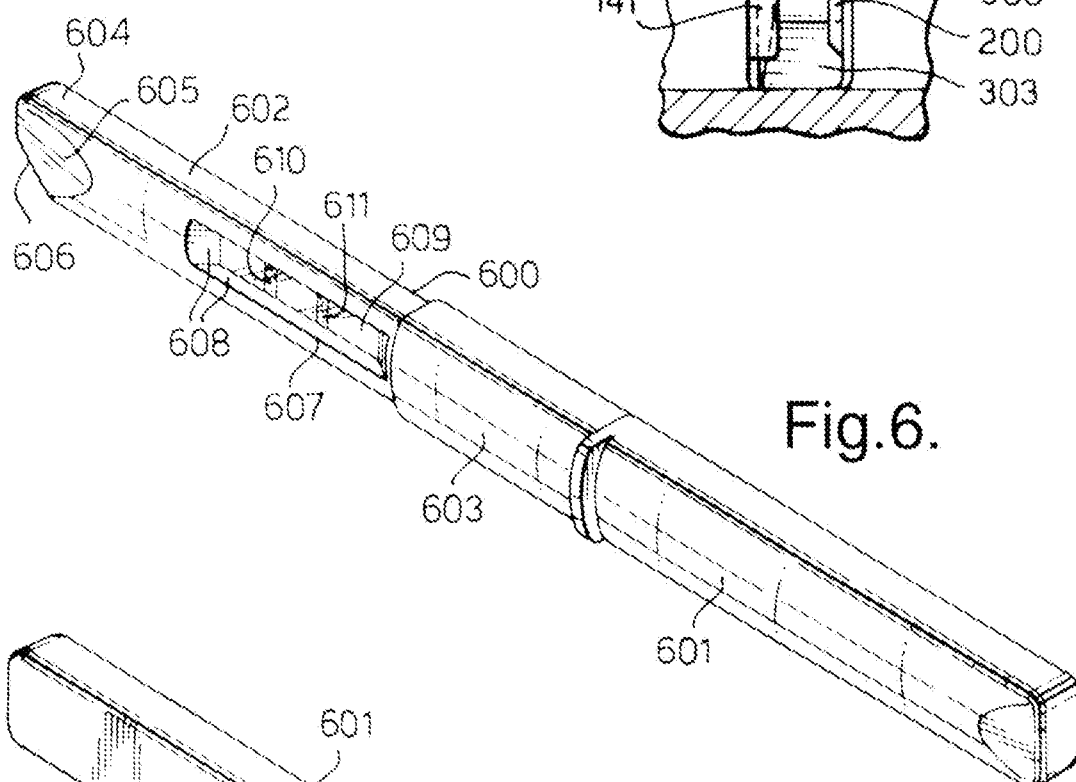
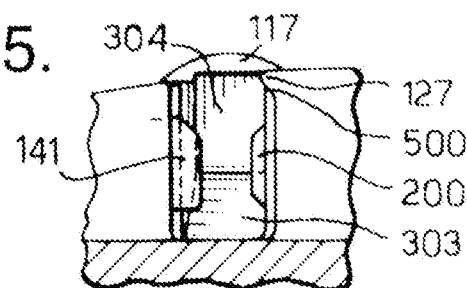


Fig.6.

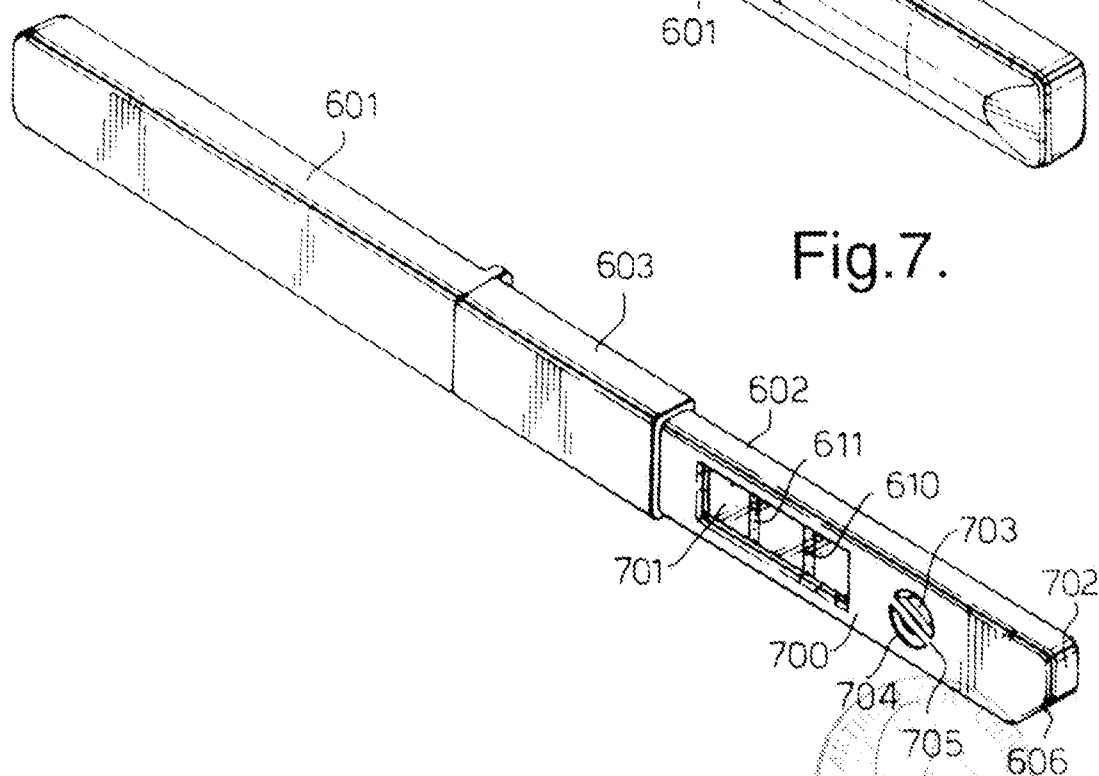


Fig.7.

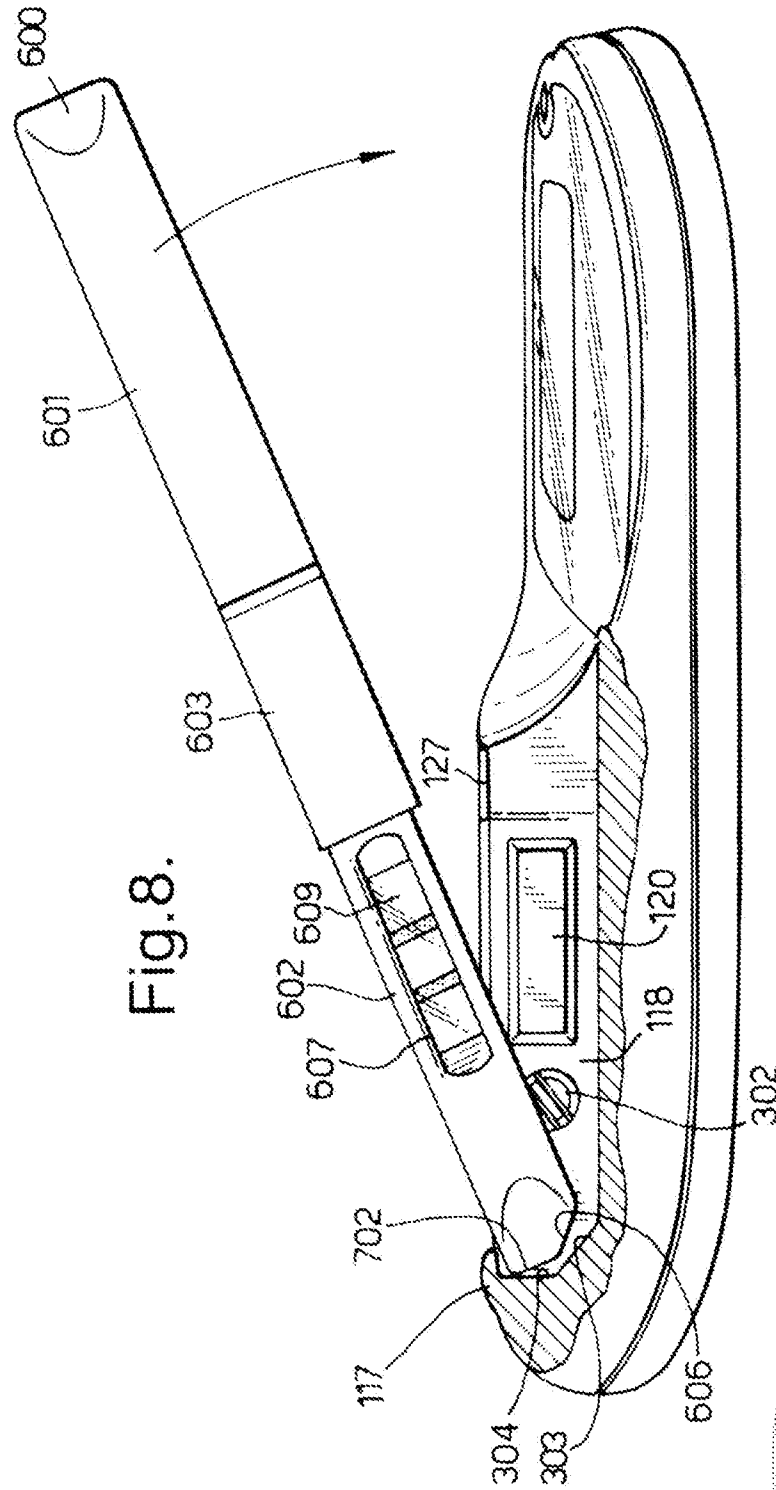


Fig. 8.

Fig.9.

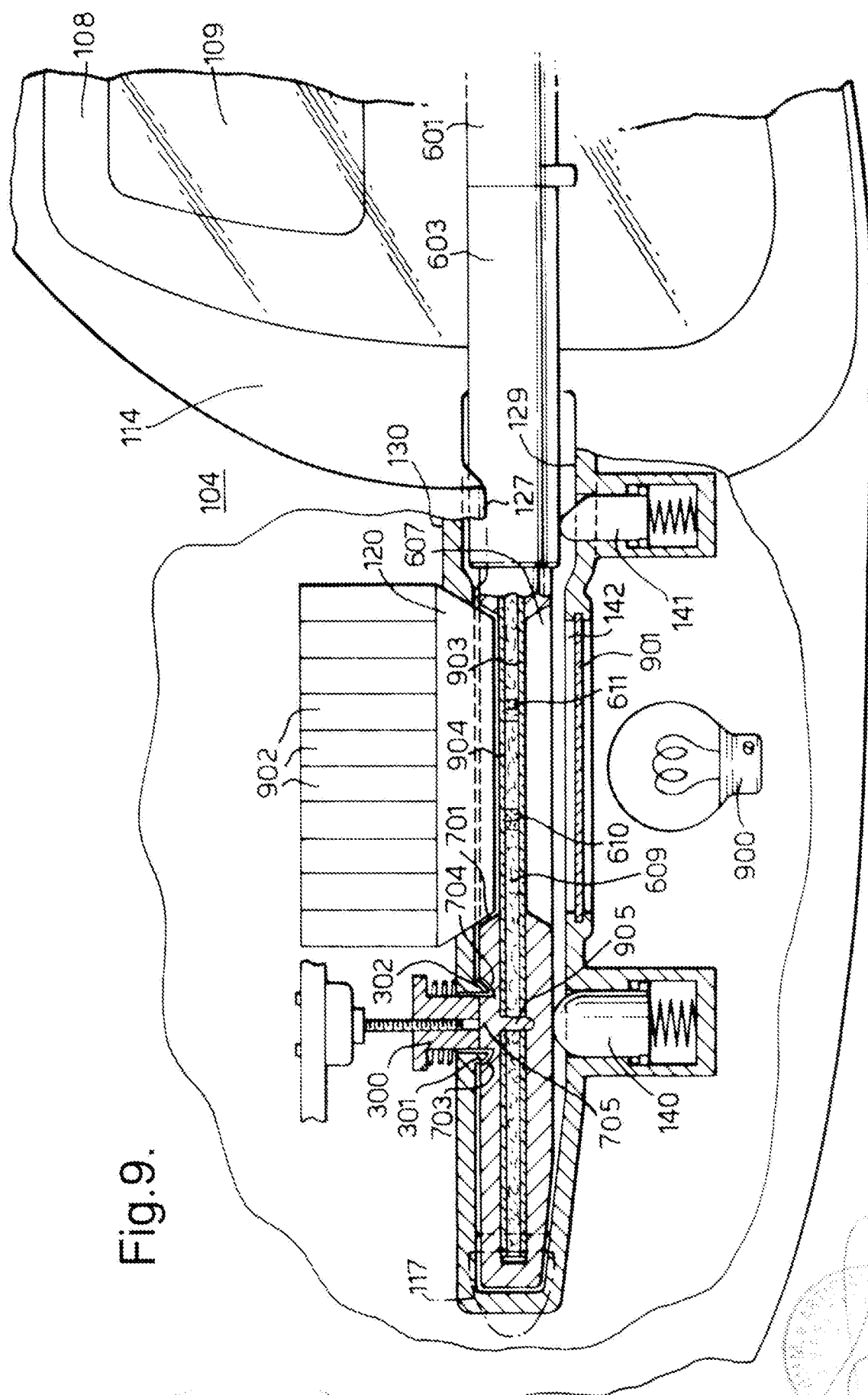


Fig.11.

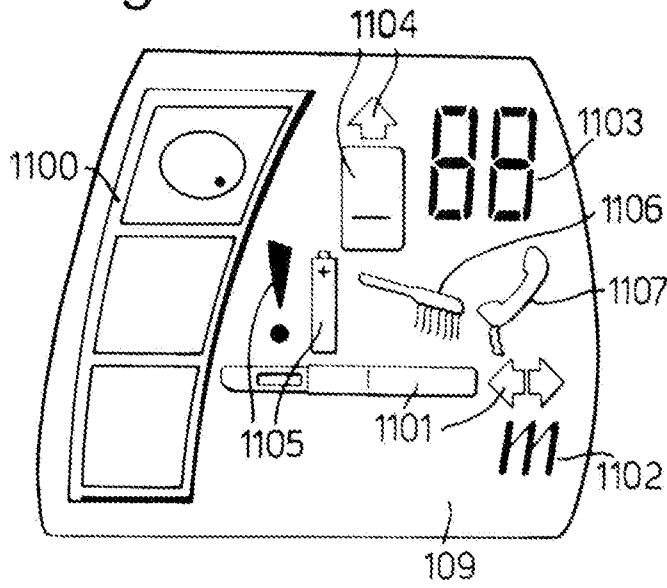


Fig.12a.

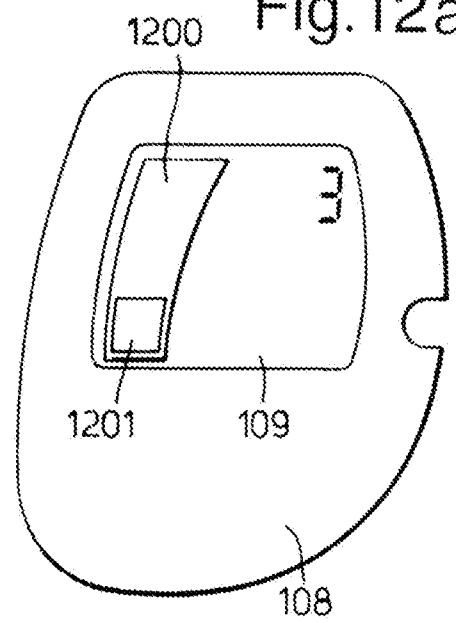


Fig.12b.

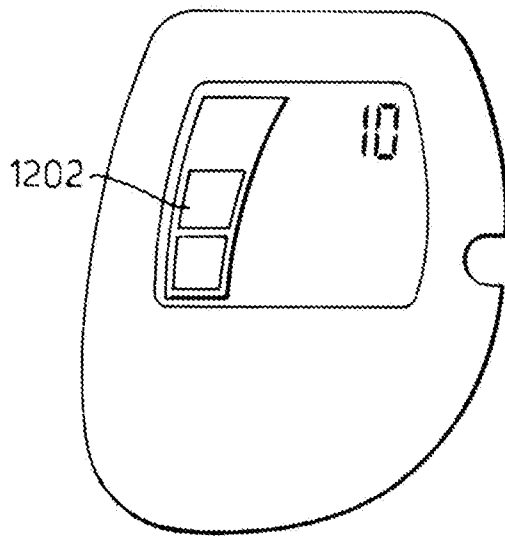


Fig.12c.

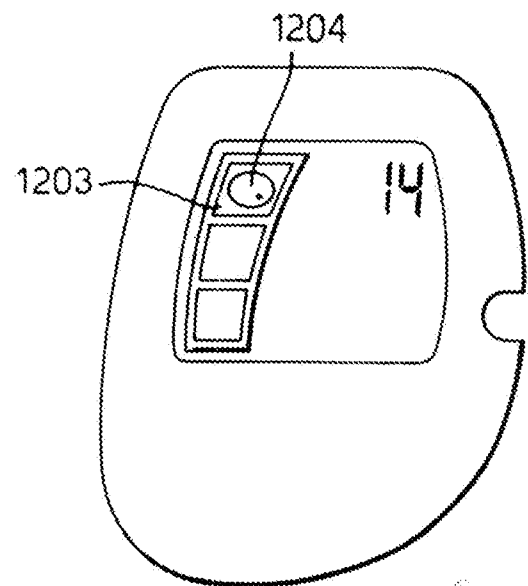


Fig.13.

