
Octrooiraad



(10) A Terinzagelegging (11) 8120020

Nederland

(19) NL

- (54) Eenheidssysteem voor medische analyse en werkwijze ter vervaardiging ervan.**
- (51) Int.Cl³.: G01N 33/54, C08F 2/44, C08F 2/46, C08F 20/10.**
- (71) Aanvragers: Japan Atomic Energy Research Institute en Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. beide te Tokio.**
- (74) Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuypersstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.**

-
- (21) Aanvraag Nr. 8120020.**
- (86) Aanvraagnummer oorspronkelijke internationale aanvraag: PCT/JP81/00022.**
- (22) Ingediend 3 februari 1981.**
- (32) Voorrang vanaf 5 februari 1980, 5 februari 1980, 3 april 1980.**
- (33) Land van voorrang: Japan (JP).**
- (31) Nummers van de voorrangsaanvragen: 12903/80, 12904/80, 43982/80.**
- (62) --**

-
- (43) Ter inzage gelegd 4 januari 1982.**
- (87) Publicatiedatum oorspronkelijke internationale aanvraag: 20 augustus 1981.**
- (87) Publicatienummer oorspronkelijke internationale aanvraag: WO81/02343.**

Deze octrooiaanvraag werd ingediend als internationale octrooiaanvraag onder de bepalingen van het Verdrag tot samenwerking inzake octrooien (PCT). De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van een Nederlandse vertaling van de oorspronkelijk in een andere taal ingediende beschrijving met conclusie(s). De Nederlandse octrooiaanvraag wordt geacht te zijn ingediend op de indieningsdatum van de internationale octrooiaanvraag.

Eenheidssysteem voor medische analyse en werkwijze ter ver-
vaardiging ervan.

Technisch terrein

De uitvinding heeft betrekking op een eenheids-
systeem voor medische analyse en een werkwijze ter bereiding
ervan. Meer in detail heeft de uitvinding betrekking op een
eenheidssysteem voor medische analyse bestaande uit een
5 fysiologisch actieve stof, in het bijzonder een antigeen of
een antilichaam bevestigd op een gespecificeerd polymeer.

De term "bio-actieve substantie" in de onderhavige
beschrijving wordt gebruikt als een algemene term voor actieve
substanties met een functie van het uitdragen van een antigeen-
10 antilichaamreactie zoals antigenen, antilichamen of complementen
enz. en zij wordt soms hierin beschreven als antigeen of anti-
lichaam als een representatief voorbeeld of ter bekorting.

Stand van de techniek

Daar antigene substanties, zoals immunoglobuline,
15 insuline, hormonen enz. bijzonder gevoelig zijn voor de anti-
lichamen ervan onder veroorzaking van een antigeen-antilichaam-
reactie en de antigeen-antilichaamreactie wordt uitgevoerd bij
een opmerkelijk lage concentratie, is het mogelijk een dergelijke
reactie te gebruiken voor de verzameling en analyse van de
20 antigenen of antilichamen in bloed of lichaamsvloeistoffen of
voor de diagnose of klinische inspectie. Sommige voorbeelden
van praktische toepassing evenals vele studies zijn reeds gerappor-
teerd. Zo is ^{er}bijvoorbeeld een neerslagreactie in gelen, radio-
immunoproeven, enzymimmunitetsproeven of fluorescentie immuni-
25 teitproeven. Hieronder zijn de radio-, enzym- en fluorescentie
immunitetsproef superieur voor kwantitatieve analyse boven
andere methodes, omdat zij een hoge gevoeligheid hebben. Daar
een radioactief isotoop, dat in staat is microanalyse uit te
voeren, gebruikt wordt als een markering, zijn er echter in de
30 radioimmunitetsproef problemen betreffende het wegwerpen van
afvalstoffen, invloed op het menselijk lichaam, omgevings-

verontreiniging en het vereiste van speciale meetapparatuur
nodig voor het meten van de radioactieve isotoop. Verder is het
probleem dat de markeringsradioactieve isotoop niet kan worden
gebruikt gedurende lange tijd vanwege het radioactiviteitsverval.
5 Daarentegen heeft de enzymimmunitetsproef, waarbij een enzym-
reactie wordt gebruikt, een goede gevoeligheid en toont een
goede juistheid, die gelijk is aan die van de radioimmunitets-
proef, en kan veilig worden gebruikt. Bij gevolg is zij gebruikt
als een effectieve analytische methode. Deze methode stelt tot
10 gemakkelijker opsporing in staat, zelfs indien de te meten hoe-
veelheid zeer klein is, omdat het enzym wordt gebruikt als een
markering. Bij gevolg is het mogelijk te voldoen aan een hoge
gevoeligheid, reproduceerbaarheid en snelheid vereist voor de
klinische en chemische analyse. Bij de enzymimmunitetsproef
15 is gepoogd het antigeen of het antilichaam op het oppervlak van
een onoplosbare drager te bevestigen, omzodoende gemakkelijk
de antigeen-antilichaamreactie uit te voeren en verwijdering
van niet in reactie getreden antigeen of antilichaam te verge-
makkelijken. Bij de enzymimmunitetsproef is fixering van het
20 antigeen of antilichaam op het oppervlak van de drager namelijk
een essentieel vereiste. Daarom zijn onlangs technieken ontwikkeld
voor het bevestigen van het antigeen of antilichaam op het
oppervlak van de drager onder toepassing van een katalysator.
Daar de bioactieve stoffen, zoals het antigeen of het antilichaam
25 enz. verslechtering van activiteit ervan veroorzaakt of een
verandering van eigenschappen door warmte- of chemische modifika-
tie is het echter moeilijk deze substanties te fixeren op het
oppervlak van de drager zonder de verslechtering van activiteit
of de verandering van eigenschappen ervan te veroorzaken. Verder
30 zijn er restricties voor het vormen of verwerken om het oppervlak-
tegebied te vergroten zodat een grotere hoeveelheid van het anti-
geen of het antilichaam op de drager kan worden gefixeerd en
de contactreactie van het antigeen en het antilichaam wordt
vergemakkelijkt of om een zodanige vorm te geven, dat eenvoudige,
35 effectieve en juiste bewerking mogelijk wordt gemaakt. (bijvoor-

8120020

beeld een vorm die in staat stelt gemakkelijk en voldoende niet in reactie getreden stoffen te verwijderen) en bij gevolg is het niet mogelijk gemakkelijk een gewenste vorm of een gewenst oppervlaktegebied te verkrijgen.

5 Kort gezegd is het volgens de tot nog toe bekende techniek voor het fixeren moeilijk effectief en stevig een grote hoeveelheid van het antigeen of antilichaam op de oppervlakken van de dragers met verschillende vormen en eigenschappen over een groot gebied te fixeren.

10 De onderhavige uitvinders hebben eerder een octrooiaanvraag ingediend, die betrekking heeft op het fixeren van verschillende medicijnen door door straling geïnduceerde polymerisatie, zodat de oplossingssnelheid ervan wordt geregeld (vergelijk de Nederlandse octrooiaanvraag 7901919 en de Britse
15 octrooiaanvraag 2017113). Als een resultaat van uitgebreide studies met het doel de boven beschreven uitvinding toe te passen op het antigeen of het antilichaam, hebben de onderhavige uitvinders de onderhavige uitvinding voltooid, die niet de boven beschreven nadelen in de bekende stand van de techniek heeft. Er wordt nog steeds geopenbaard een enzym te fixeren door
20 straling geïnduceerde polymerisatie of andere desbetreffende stand van de techniek (vergelijk Japanse octrooiaanvraag 157587/75 en 120187/77), maar de onderhavige uitvinding verschilt ervan uit een oogpunt van een eenheidssysteem te zijn voor
25 medische analyse met betrekking tot antigenen of antilichamen op zich.

Openba-ring van de uitvinding

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een eenheidssysteem voor medische analyse, waarbij een antigeen
30 of een antilichaam wordt bevestigd in verschillende vormen of toestanden door straling geïnduceerde polymerisatie, en op een werkwijze ter vervaardiging ervan.

Het eerste eenheidssysteem van medische analyse volgens de uitvinding is dat, waarin een antigeen of een anti-
35 lichaam wordt bevestigd in een polymere matrix in een gedisper-

8120020

geerde toestand.

Dit eenheidssysteem voor medische analyse volgens de onderhavige uitvinding kan worden geproduceerd volgens de werkwijze, waarbij men een bufferoplossing of een waterige oplossing van een antigeen of een antilichaam mengt met verglaasbare monomeren, gekozen uit de volgende groep (A) of een mengsel van monomeren gekozen uit de groep (A) en monomeren gekozen uit de groep (B), het verkregen mengsel vormt in een vorm geschikt als een eenheidssysteem voor medische analyse bij een temperatuur lager dan een normale temperatuur, en de monomeren polymeriseert door toepassing van licht of ioniserende straling bij een temperatuur lager dan een normale temperatuur om het antigeen of het antilichaam te fixeren in een polymere matrix in een gedispergeerde toestand. Dit eenheidssysteem voor medische analyse kan zonodig worden onderworpen aan een gewenste verwerking, zoals snijden of poederen enz. Zo kan bijvoorbeeld een poreus eenheidssysteem met een zeer hoge reactiviteit en een groot specifiek oppervlak, waarin het antigeen of het antilichaam is bevestigd op het oppervlak ervan, worden geproduceerd door snijden onder vorming van een dunne strook met een dikte van verscheidene micron tot verscheidene tientallen microns door middel van een microtoom.

De polymeriseerbare monomeren gebruikt in dit eenheidssysteem omvatten één of meer polymeriseerbare monomeren van de groep (A) die in staat is in een super gekoelde toestand te blijven zonder te kristalliseren bij een lage temperatuur en monomeren van groepen (B), die zelf geen superkoelings-eigenschap hebben (niet superkoelingseigenschap) maar een superkoelingstoestand vertonen wanneer gemengd met monomeren van de groep (A) bij een mengverhouding van 20 gew.% of minder. In geval de monomeren de superkoelingseigenschap hebben, zijn er de voordelen dat de monomeren in een supergekoelde toestand polymeriseren met een hoge snelheid zelfs bij een lage temperatuur onder vorming van polymeren met een groot molekulgewicht, terwijl de monomeren hun polymerisatie reactiviteit verliezen indien gekristalliseerd bij een lage temperatuur, en dat de

8120020

monomeren in een superkoelingstoestand gemakkelijk worden gevormd in een gewenste vorm omdat zij een hoge viscositeit hebben en kunnen worden gepolymeriseerd zonder dat zij uit de vorm komen of vervorming veroorzaken. In geval men verder het antigeen
5 of het antilichaam behandelt in tegenwoordigheid van de monomeren, hebben de monomeren in een superkoelingstoestand het voordeel, dat zij minder schade berokkenen aan de aktiviteit van het antigeen of het antilichaam dan monomeren in andere toestanden, wanneer zij in contact komen met het antigeen of het antilichaam.

10 Voorbeelden van de monomeren uit groep (A) gebruikt in dit eenheidssysteem zijn onder andere hydroxyethyl methacrylaat, hydroxyethyl acrylaat, hydroxypropyl methacrylaat, hydroxypropylacrylaat, hydroxybutylmethacrylaat, hydroxybutylacrylaat, hydroxypentylmethacrylaat, hydroxypentylacrylaat,
15 hydroxyhexylmethacrylaat, hydroxyhexylacrylaat, hydroxyheptylmethacrylaat, hydroxyheptylacrylaat, glycidylmethacrylaat, glycidylacrylaat, diethyleenglycoldimethacrylaat, tetraethyleenglycoldimethacrylaat, polyethyleenglycoldimethacrylaat, ethyleenglycoldimethacrylaat, propyleenglycoldimethacrylaat,
20 dipropyleenglycoldimethacrylaat, polypropyleenglycoldimethacrylaat, butyleenglycoldimethacrylaat, pentaandioldimethacrylaat, hexaandioldimethacrylaat, heptaandioldimethacrylaat, neopentylglycoldimethacrylaat, trimethylolethaantrimethacrylaat, trimethylolpropan- trimethacrylaat, glycerolmonomethacrylaat,
25 glyceroldimethacrylaat, glyceroltrimethacrylaat, diethylaminoethylmethacrylaat, diethylaminobutylmethacrylaat, dimethylaminoethylmethacrylaat, dimethylaminobutylmethacrylaat, benzylmethacrylaat, methoxypolyethyleenglycolmethacrylaat, ethoxypolyethyleenglycolmethacrylaat, methoxypropyleenglycolmethacrylaat,
30 diethyleenglycoldiacrylaat, tetraethyleenglycoldiacrylaat en polyethyleenglycoldiacrylaat, enz.

Voorbeelden van de monomeren uit groep (B) samen gebruikt met de monomeren uit groep (A) in dit eenheidssysteem zijn onder andere vinylacetaat, vinylpropionaat, vinylbutyraat,
35 methylmethacrylaat, methylacrylaat, ethylmethacrylaat, ethylacry-

8 1 2 0 0 2 0

laat, propylmethacrylaat, propylacrylaat, butylmethacrylaat,
butylacrylaat, pentylmethacrylaat, pentylacrylaat, hexyl-
methacrylaat, hexylacrylaat, laurylmethacrylaat, laurylacrylaat,
stearylmethacrylaat, stearylacrylaat, styreen, vinyltolueen,
5 gesulfoneerd styreen, acrylzuur, methacrylzuur, aminostyreen,
vinylpyrrolidon, acrylamide, methacrylamide, methyleenbisacryl-
amide, methylolacrylamide, acrylonitril, methacrylonitril,
diallylftalaat, itaconzuur, maleïnezuuranhydride, diallyl-
isoftalaat, diallylsuccinaat, diallylitaconaat, divinylbenzeen
10 en triallylcyanuraat, enz.

Het eerste eenheidssysteem volgens de uitvinding
heeft de voordelen, dat het antigeen of het antilichaam snel
kan worden gefixeerd bij een hoge polymerisatiesnelheid, zelfs
bij een lage temperatuur lager dan de normale temperatuur,
15 wanneer de boven beschreven verglaasbare monomeren alleen worden
gebruikt of als een mengsel, dat het antigeen of het antilichaam
kan worden gefixeerd als een volkomen toestand door polymerisatie
bij een lage temperatuur wanneer men licht of ioniserende straling
gebruikt zonder weer loslaten te veroorzaken, en dat thermische
20 desaktivering van het antigeen of het antilichaam kan worden
voorkomen door te polymeriseren bij een lage temperatuur.

Hoewel elke soort antigeen of antilichaam kan
worden gebruikt in dit eenheidssysteem, zijn voorbeelden ervan
onder andere anti- α -foetoproteïne, anti-menselijk IgG, anti-DNP,
25 anti-tyrosine-aminotransferase, anti-insuline en anti-ferritine
enz.

Bij het uitvoeren van het eerste eenheidssysteem
voor medische analyse, worden de polymeriseerbare monomeren
gebruikt in een hoeveelheid van 5-8 C gew.% op basis van de
30 totale samenstelling en de bufferoplossing of de waterige op-
lossing van het antigeen of antilichaam wordt gebruikt in een
hoeveelheid van 20-5 gew.% op basis van de totale samenstelling.

Als een bron van straling gebruikt voor het
produceren van het eerste eenheidssysteem, zijn er zichtbaar
35 en ultraviolet licht uit een lage druk- of hoge drukkwicklamp,

8120320

zonlicht, licht uit fotonenopwekking, röntgenstralen, gamma-
stralen, beta-stralen, elektronenstralen, α -stralen, gemengde
straling uit een chemische atoomoven, en γ -straling uit brandstof-
afval of nucleaire splijttingsprodukten. De blootstellings-
5 hoeveelheid neemt men bij voorkeur zo klein mogelijk, omdat een
grote mate van bestraling de saktivering veroorzaakt van het
antigeen of het antilichaam gedurende de fixeringstrap. Om de
monomeren te polymeriseren onder bewerkstelling van 100 %
harding, is echter een bestralingshoeveelheid van 1×10^2 R of
10 meer nodig. In geval van het gebruik van straling is het bij-
gevolg nodig een bestralingshoeveelheid te gebruiken van 1×10^2
tot ongeveer 1×10^7 R, bij voorkeur 1×10^4 tot 1×10^7 R bij een
doseringsnelheid van 1×10^2 tot 1×10^9 R/uur.

Verder ligt een polymerisatietemperatuur, namelijk
15 een bestralingstemperatuur, in het traject van kamertemperatuur
tot 196°C en bij voorkeur $0 - 100^\circ\text{C}$.

Hettweede eenheidssysteem voor medische analyse
volgens de uitvinding kan worden geproduceerd volgens een
werkwijze, waarbij men licht of ioniserende straling laat vallen
20 op een mengsel bestaande uit een bufferoplossing of een waterige
oplossing van een bioactieve stof, gekozen uit de volgende
groep (C), die was gefixeerd in een polymeer bestaande uit
tenminste twee polymeriseerbare vinylmonomeren in een gedisper-
geerde toestand en tenminste twee polymeriseerbare vinylmonomeren
25 gekozen uit de groep (D) bij een temperatuur lager dan een
kamertemperatuur om genoemde monomeren te copolymeriseren,
waardoor de bioactieve stof wordt gefixeerd in genoemd copolymeer
in een gedispergeerde toestand.

Voorbeelden van de bioactieve stoffen uit groep
30 (D) gebruikt in het tweede eenheidssysteem zijn onder andere
insuline, chorionisch gonadotropine, placentaal lactogeen,
thyroïde stimulerend hormoon, estradiol, estriol, progesteron,
testosteron, cortisol, thyroxine, immunoglobuline, anti- α -foeto-
proteïne, α_2 -F globuline, haptoglobine, HBS antigeen,
35 α -macroglobuline, kankerfetaalantigeen anti-DNA antilichaam,

8120020

Salmonella O antigeen, toxoplasma, trijoodthyronine, luteiniserend hormoon, complement componenten, groei hormoon, influenza virus, rubella antilichaam, kanamycine, Tobramycine, HBs antilichaam, CEA, ferritine, gastrine, β_2 -microglobuliné, digoxine, immunoglobuline-E, C-peptide, glucagon, C-terminaal glucagon, Motilyne, secretine, renine, prolactine, follikelstimulerend hormoon en adrenocorticoïde stimulerend hormoon, enz.

Voorbeelden van de polymeriseerbare vinylmonomeren van de groep (D) gebruikt in het tweede eenheidssysteem voor medische analyse zijn onder andere hydroxyethylmethacrylaat, hydroxyethylacrylaat, hydroxypropylmethacrylaat, hydroxypropylacrylaat, polyethyleenglycolmethacrylaat, polyethyleenglycolacrylaat, methoxypolyethyleenglycolmethacrylaat, methoxypolyethyleenglycolacrylaat, acrylamide, N-vinyl 2-pyrrolidon, glycidylacrylaat, glycidylmethacrylaat, triethyleenglycol, butaandiolmonoacrylaat, ethyleenglycoldiacrylaat, octylmethacrylaat, hexaandiol monoacrylaat en styreen, enz. Om te gebruiken kiest men twee of meer monomeren uit de groep (D).

Daar de polymeriseerbare vinylmonomeren van de groep (D) gebruikt in het tweede eenheidssysteem voor medische analyse een superkoelingseigenschap hebben, polymeriseren zij met een hoge snelheid zelfs bij een lage temperatuur om een copolymeer te vormen met een hoog molekulgewicht. Daar de superkoelingsmonomeren een hoge viscositeit hebben, kunnen ze verder gemakkelijk worden gevormd in een gewenste vorm en kunnen worden gepolymeriseerd zonder uit de vorm te raken of vervorming te veroorzaken. In het geval van behandeling van de bioactieve stof bij een lage temperatuur in aanwezigheid van monomeren, berokkenen de monomeren in een superkoelings-toestand verder minder schade aan de activiteit van de bioactieve substantie in vergelijking met monomeren in andere toestanden.

Bij het uitvoeren van het tweede eenheidssysteem voor analyse volgens de uitvinding, gebruikt men de polymeriseerbare vinylmonomeren in een hoeveelheid van 5-80 gew.% en gewoon-

9120020

lijk 20-30 gew.% op basis van het systeem bestaande uit de buffer-
oplossing of de waterige oplossing van de bioactieve stof.
Verder is de stralingsbron gebruikt voor het uitvoeren ervan
dezelfde als in het geval van het bovenbeschreven eerste eenheids-
5 systeem voor medische analyse.

Het tweede eenheidssysteem voor medische
analyse volgens de uitvinding bestaat uit een onstabiele
bioactieve substantie, zoals antigeen of antilichaam, dat zich
in een copolymeer bevindt, verkregen door polymeriseren van
10 twee of meer verschillende polymeriseerbare vinylmonomeren
in een milde toestand, dat zonodig kan worden onderworpen aan een
gewenste verwerking zoals snijden of poederen enz. Een poreus
eenheidssysteem met een zeer hoge reactiviteit en een groot
specifiek oppervlak, waarin de bioactieve substantie is bloot-
15 gesteld aan het oppervlak ervan, kan bijvoorbeeld worden verkregen
door snijden onder vorming van een dunne strook met een dikte
van verscheidene microns tot verscheidene tientallen microns
door middel van een microtoom. Het wordt dus mogelijk het
verbinden van een antilichaam met een antigeen gemakkelijk uit te
20 voeren als een fundamentele reactie van de enzymimmunitetsproef
of te verbinden met een met enzym gemerkt antilichaam of anti-
geen op het oppervlak van het eenheidssysteem. Verder kan het
membraanachtige eenheidssysteem verkregen volgens de uitvinding
worden gehanteerd als een droge vaste stof omdat de aktiviteit
25 ervan nauwelijks verslechtert door vacuumvriesdrogen. Bij gevolg
kan zij worden bewaard bij kamertemperatuur en zij blijft dus
gemakkelijk behouden en kan gemakkelijk vervoerd worden.

In geval van praktisch gebruik van de membraan-
achtige eenheidsfoelie verkregen volgens de uitvinding voor de
30 enzymimmunitetsproef, wordt het eenheidssysteem bevestigd aan
het gepunte einde van een ondersteuningsstaaf, zoals een plastic
staaf of een glasstaaf enz. door middel van een kleefstof om
de hantering bij klinische inspectie verder te vergemakkelijken.
De tijdsduur van de immunitetsreactie en de duur van de
35 wastrap kunnen dus opmerkelijk worden bekort en de hantering

wordt eenvoudig, wat een groot kenmerk is van deze methode.

Het derde eenheidssysteem voor chemische analyse volgens de uitvinding bestaat uit een samengestelde stof, waarin een bioactieve substantie is gefixeerd aan het oppervlak van een ondersteunende drager door middel van een hoog moleculair materiaal, dat kan worden geproduceerd volgens een werkwijze, waarbij men een mengsel bestaande uit een bufferoplossing of een waterige oplossing van een antigeen of een antilichaam gekozen uit de volgende groep (E) en polymeriseerbare vinylmonomeren gekozen uit de groep (F) aanbrengt op een oppervlak van een ondersteunende drager gekozen uit de groep (G) en licht of ioniserende straling erop laat vallen om de monomeren te polymeriseren, zodat het antigeen of het antilichaam wordt gefixeerd, waardoor een samengesteld materiaal met een poreuze structuur wordt verkregen.

Dit eenheidssysteem heeft de kenmerken, dat de waterige oplossing of de bufferoplossing van de bioactievesubstantie kan worden aangebracht op het oppervlak van de ondersteunende drager, die een groot specifiek oppervlak heeft zoals vezels of fijne deeltjes enz., samen met de monomeren en de bioactieve substantie kan stevig worden gehecht zodat zij wordt blootgesteld aan het oppervlak van de ondersteunende drager, omdat het hechten wordt uitgevoerd door polymerisatie bij een lage temperatuur. De mate van blootstelling van de bioactieve substantie kan geschikt worden geregeld door variëren van de concentratie van de monomeren. Het wordt dus mogelijk om het binden van het antigeen aan het antilichaam gemakkelijker uit te voeren als een fundamentele reactie van de enzymimmunitetsproef en te binden met een door enzym gemerkt antilichaam of antigeen op het oppervlak van de drager. Verder heeft dit eenheidssysteem het grote voordeel dat bescherming en vervoer gemakkelijk worden uitgevoerd omdat de activiteit nauwelijks verslechtert door vacuumvriesdrogen.

Voorbeelden van de bioactieve stof uit de groep (E) gebruikt in het derde eenheidssysteem voor medische analyse

8120020

volgens de uitvinding omvatten die, beschreven voor het boven
beschreven tweede eenheidssysteem voor medische analyse, namelijk
insuline, chorionische gonadotropine, placentaal lactogeen,
thyroïde stimulerend hormoon, estradiol, estriol, progesteron,
5 testosteron, cortisol, thyroxine, immunoglobuline, anti- α -
foetoproteïne, α_2 -H globuline, haptoglobine, HBs antigeen,
 α -macroglobuline, kanker fetal antigeen, anti-DNA antilichaam,
Salmonella O antigeen, toxoplasma, trijoodthyronine, luteïniserend
hormoon, complement componenten, groei hormoon, influenza virus,
10 rubella antilichaam, Kanamycine, Tobramycine, HBs antilichaam,
CEA, ferritine, gastrine, β_2 -microglobuline, digoxine, immuno-
globuline-E, C-peptide, glucagon, C-terminaal glucagon,
Motilyne, secretine, renine, prolactine, follikel-stimulerend
hormoon, adrenocorticoïde stimulerend hormoon, enz.

15 Voorbeelden van de polymeriseerbare vinylmono-
meren van de groep (F) gebruikt in dit eenheidssysteem zijn
onder andere hydroxyethylmethacrylaat, hydroxyethylacrylaat,
hydroxypropylmethacrylaat, hydroxypropylacrylaat, polyethyleen-
glycolmethacrylaat, polyethyleenglycol acrylaat, methoxypoly-
20 ethyleenglycolmethacrylaat, methoxypolyethyleen glycolacrylaat,
acrylamide, N-vinyl 2-pyrrolidon glycidylacrylaat, glycidyl
methacrylaat, triethyleen glycol, butaandiol monoacrylaat,
ethyleenglycol diacrylaat, octylmethacrylaat, hexaandiol
monoacrylaat en styreen, enz.

25 Daar de boven beschreven polymeriseerbare vinyl-
monomeren een superkoelingseigenschap hebben, polymeriseren
zij met hoge snelheid zelfs bij een lage temperatuur onder
vorming van een polymeer met een groot molekulgewicht. Daar de
superkoelingsmonomeren verder een hoge viskositeit hebben,
30 kunnen zij gemakkelijk worden gevormd in een gewenste vorm en
kunnen worden gepolymeriseerd zonder uit de vorm te raken of
vervorming te veroorzaken. In het geval van behandeling van
de bioactieve substantie bij een lage temperatuur in aanwezig-
heid van monomeren, berokkenen de monomeren in een superkoelings-
35 toestand minder schade aan de activiteit van de bioactieve

substantie in vergelijking met monomeren in andere toestanden.

Voorbeelden van de ondersteunende dragers uit de groep (G) gebruikt in het derde eenheidssysteem volgens de onderhavige uitvinding zijn onder andere cellulosevezels, synthetische vezels, papier, kunstpapier, plasticfoelies, glaskralen, glasvezels, glasplaten, plastic parels, katoen, metaaldeeltjes, metaalgazen, metaalplaten, natuurlijke hoogmoleculaire materialen, metaaloxides, poreuze plasticen, hoogmoleculaire biosubstanties, silicaten enz.

Bij het uitvoeren van het derde eenheidssysteem volgens de onderhavige uitvinding, worden de polymeriseerbare vinylmonomeren gebruikt in een hoeveelheid van 5-80 % en gewoonlijk 20-30 % op basis van het systeem, bestaande uit de bufferoplossing of waterige oplossing van de bioactieve stof. De boven beschreven bufferoplossing of de waterige oplossing kan worden aangebracht op het oppervlak van de ondersteunende drager door geschikte middelen zoals dopen, sproeien of borstelen enz.

Verder zijn de stralingsbron, de stralingshoeveelheid en de polymerisatietemperatuur (namelijk de stralings-temperatuur) voor produktie van dit eenheidssysteem dezelfde als die in geval van produceren van de boven beschreven eerste en tweede eenheidssystemen voor medische analyse.

Het vierde eenheidssysteem voor medische analyse volgens de onderhavige uitvinding is een gefixeerd materiaal, waarbij een bioactieve substantie zoals een antigeen, anti-lichaam, complement enz. wordt gedragen op het oppervlak van kleine polymeerdeeltjes, die kunnen worden geproduceerd volgens een werkwijze, waarbij een mengsel bestaande uit een bioactieve substantie gekozen uit de volgende groep (H) en hydrofobe polymere vinylmonomeren met een superkoelingseigenschap, gekozen uit groep (I) roert en licht of ioniserende straling bij een lage temperatuur daarop laat vallen om de bioactieve substantie te fixeren aan het oppervlak van de deeltjes. In geval van het produceren van het vierde eenheidssysteem, gebruikt men

3120020

de bioactieve substantie in de toestand van een waterige oplossing of een bufferoplossing. Het gekorrelde gefixeerde materiaal kan worden verkregen door de polymeriseerbare monomeren te gebruiken bij ^{een}concentratie van 30-70 % en bij voorkeur 30-50 %.

5 De meest belangrijke zaak ter verkrijging van het gekorrelde gefixeerde materiaal volgens deze werkwijze is de hydrofobe monomeren te gebruiken en de concentratie van de monomeren en de stralingstemperatuur vast te stellen. De stralingsbron gebruikt volgens de uitvinding is dezelfde als in het geval van de boven

10 beschreven eenheidssystemen. Voorbeelden ervan zijn onder andere zichtbaar en ultraviolet licht uit een hoge druk- of lage druk kwiklamp, en α -stralen, β -stralen, γ -stralen, neutronenstralen, röntgenstralen, elektronenstralen en gemengde straling uit een atoomoven zoals ioniserende straling enz., waarvan de stralings-

15 hoeveelheid 1×10^2 tot 1×10^7 R en bij voorkeur 1×10^4 tot 1×10^7 R is. Als polymerisatie (bestralings)temperatuur, kan men elke temperatuur in het traject van kamertemperatuur tot -196°C gebruiken, maar een temperatuur van $0-100^\circ\text{C}$ verdient de voorkeur voor gebruik.

20 Dit eenheidssysteem heeft de kenmerken dat een gekorrelde gefixeerd materiaal, bestaande uit de bioactieve substantie gefixeerd aan het oppervlak kan worden verkregen door een conventioneel fixeringsproces, zonder verslechtering van de activiteit van de bioactieve substantie te veroorzaken en

25 de deeltjesafmeting kan worden geregeld door variëren van de concentratie van de monomeren. Verder kan de deeltjesafmeting sterk worden gevarieerd door regeling van de roerduur van het mengsel voor de bestraling, waardoor de deeltjesafmeting geschikt kan worden geregeld in een traject van 1-500 μ . In het

30 algemeen geeft men in geval van de immuniteitsproef aan een deeltjesgrootte van 100-500 μ of zo de voorkeur. Hoewel de hydrofobe monomeren hoofdcomponenten zijn, kan men volgens de onderhavige uitvinding hydrofiele monomeren mengen om de hardheid van de deeltjes te regelen, en dus kan men het gekorrelde

35 gefixeerde materiaal verkrijgen onder een toestand, waaronder

8120020

suspensiepolymerisatie voortschrijdt. Dit gefixeerde materiaal kan worden gebruikt voor fysische meting waarbij men niet alleen de conventionele immuniteitreactie benut in de enzymimmuniteitsproef, de fluorescentie immuniteitsproef en de stralingsimmuniteitsproef enz., maar ook alle bindingsreacties, zoals receptorreactie of lectinereactie enz. Verder kan zij worden gebruikt ter scheiding en zuivering van de bioactieve substanties onder benutting van deze reacties.

Voorbeelden van de bioactieve substanties, zoals antigeen, antilichaam of complement enz. van de groep (H) gebruikt in het vierde eenheidssysteem volgens de onderhavige uitvinding, zijn onder andere insuline, chorionisch gonadotropine, placentaal lactogeen, thyroïde stimulerend hormoon, estradiol, estriol, progesteron, testosteron, cortisol, thyroxine, immunoglobuline, anti- α -foetoproteïne, α_2 -H globuline, haptoglobine, HBs antigeen, α -macroglobuline, kankerfetal antigeen, anti-DNA antilichaam, Salmonella O antigeen, toxoplasma, trijoodthyronine, luteïniserend hormoon, complement componenten, groei-hormoon, influenza virus, Kanamycine, Tobramycine, HBs antilichaam, CEA, ferritine, gastrine, β_2 -microglobuline, digoxine, immunoglobuline-E, C-peptide, glucagon, C-terminaal glucagon, Motilyn, secretine, renine, prolactine follikelstimulerend hormoon, adrenocorticoïde stimulerend hormoon, enz.

De hydrofobe polymeriseerbare monomeren uit de groep (I) gebruikt in dit eenheidssysteem worden voorgesteld door de algemene formules 1-4 van het formuleblad waarin X voorstelt waterstof of methyl, R_1 voorstelt $-(CH_2)_n-$ ($n > 3$), $-(CH_2CH_2O)_m-$ ($m > 2$) of $-(\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{O})_l-$ ($l > 2$), en R_2 voorstelt $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$ of $-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CX}=\text{CH}_2$

Voorbeelden ervan zijn onder andere hydroxybutyl acrylaat, polyethyleenglycol methacrylaat, glycidyl acrylaat, triethyleen glycol acrylaat, hexamethyleen glycol methacrylaat, octyl methacrylaat, trimethylolpropan triacrylaat, tetramethylolmethaan tetraacrylaat, hexamethyleenglycol diacrylaat, diethyleen

3120020

glycol diacrylaat, enz.

Beste wijze voor uitvoering van de uitvinding.

In het volgende zal de onderhavige uitvinding worden geïllustreerd meer in detail aan de hand van voorbeelden, waarin delen slaan op het gewicht.

5

Voorbeeld 1

Men mengt 1 deel anti- α -foetoproteïne, 50 delen van een fosforzuurbufferoplossing en 50 delen hydroxyethylmethacrylaat en koelt tot -78°C . Terwijl men de temperatuur laag houdt, onderwerpt men het mengsel aan polymerisatie door toepassing van γ -stralen uitgezonden door kobalt 60 gedurende 1 uur bij een doseringshoeveelheid van $1 \times 10^6 \text{R/uur}$. Het verkregen gefixeerde materiaal wordt gesneden door een microtoom ter verkrijging van membraanachtig gefixeerd materiaal met een dikte van 20μ . De gefixeerde materialen werden één voor één in 1 cm^3 van een α -foetoproteïne standaardoplossing gedaan, die tevoren bereid was door verdunnen, om de reactie bij 35°C gedurende 1 uur uit te voeren. Na tweemaal gewassen te hebben met de bufferoplossing, worden zij in 1 cm^3 van anti- α -foetoproteïne gedaan, gemerkt met peroxydase om de reactie uit te voeren bij 35°C gedurende 1 uur. Na de reactie worden de gefixeerde materialen driemaal gewassen met de bufferoplossing. Daarna worden de gefixeerde materialen gedaan in 1 cm^3 o-fenyleendiamine dihydrochloride om de reactie uit te voeren gedurende 30 min. Nadat 3 ml 1 N zoutzuur werd toegevoegd om de reactie te stoppen, werd een absorptie ($492 \mu\text{m}$) gemeten. De verkregen kalibreringscurve toonde aan dat de absorptie evenredig is met de concentratie aan α -foetoproteïne.

10

15

20

25

Voorbeeld II

Men koelt een mengsel van 1 deel anti-menselijk IgG, 60 delen van een fosforzuurbufferoplossing en 40 delen hydroxyethylacrylaat tot -24°C . Onder handhaving van de temperatuur onderwerpt men het mengsel aan polymerisatie door bestraling met γ -stralen uitgezonden door kobalt 60 gedurende 1 uur in een doseringshoeveelheid van $1 \times 10^6 \text{R/uur}$. Het verkregen gefixeerde

30

35

materiaal werd gesneden door een microtoom ter verkrijging van membraanachtig gefixeerde materialen met een dikte van 10μ . De gefixeerde materialen werden één voor één gedaan in 1 cm^3 van een tevoren bereide menselijke IgG standaardoplossing om de reactie uit te voeren bij 35°C gedurende 1 uur. Na tweemaal wassen van de gefixeerde materialen met de bufferoplossing, werden de gefixeerde materialen in 1 cm^3 antimenselijk IgG gedaan, gemerkt met peroxydase, om de reactie uit te voeren bij 35°C gedurende 1 uur. Na de reactie werden de gefixeerde materialen driemaal gewassen met de bufferoplossing. Daarna werden de gefixeerde materialen gedaan in 1 cm^3 o-fenyleendiamine dihydrochloride om de reactie uit te voeren gedurende 30 min. Na stoppen van de reactie door toevoeging van 1 N zoutzuur, werd een absorptie ($492 \mu\text{m}$) gemeten. Men verkrijgt een kalibreringscurve met een goede rechtlijnigheid, die aantoont dat de absorptie evenredig is met de concentratie aan menselijk IgG.

Voorbeeld III

Men mengt 1×10^{-3} delen anti- α -foetoproteïne, 50 delen van een menselijk serum, dat fosforzuurbufferoplossing (0,1 M) bevat, 40 delen hydroxyethylmethacrylaat en 10 delen octylmethacrylaat. Men doet 2 ml van het mengsel in een glazen houder van 10 x 150 mm en koelt tot -78°C na roeren. Bij deze temperatuur bestraalt men met γ -stralen uitgezonden door kobalt 60 gedurende 1 uur bij een doseringshoeveelheid van $1 \times 10^6 \text{ R/uur}$ om te polymeriseren, zodat een gefixeerd materiaal wordt verkregen. Het verkregen gefixeerde materiaal wordt gekoeld tot -20°C en gesneden door een microtoom om membraanachtige gefixeerde materialen te verkrijgen met een dikte van 10μ . Deze gefixeerde materialen werden onderworpen aan vriesdrogen. Daarna werden tevoren bereide α -foetoproteïnen standaardoplossingen (5 mg/ml, 20 mg/ml, 80 mg/ml, 200 mg/ml en 300 mg/ml) in proefbuizen gedaan in een hoeveelheid van resp. 0,1 ml. De gefixeerde materialen werden één voor één in de proefbuizen gedaan om de reactie uit te voeren bij 25°C gedurende 1 uur. Na de reactie worden de gefixeerde materialen onttrokken en tweemaal gewassen met 2 ml van de fosforzuurbufferoplossing. Zij worden dan onder-

8120020

worpen aan reactie met anti- α -foetoproteïne, gemerkt met per-
oxydase (0,2 ml) bij 37°C gedurende 1 uur. Na de reactie worden
zij driemaal gewassen met 2 ml van de fosforzuurbufferoplossing.
De gefixeerde materialen worden dan gebracht in 0,3 ml van een
5 oplossing, die 0,1 % waterstofperoxyde en 6 % o-fenyleen-
diamine hydrochloride bevat om de reactie uit te voeren bij
25°C gedurende 30 min. Nadat de reactie is stopgezet door toevoe-
ging van 3 ml 1 N zoutzuur, voert men een colorimetrische
analyse uit. Men verkrijgt dan een kalibreringscurve met goede
10 rechtlijnigheid binnen een fout van 10 % of minder. Wanneer
men de concentratie van α -foetoproteïne in serum van een patient
met primaire hepatoma meet onder toepassing van deze kalibrerings-
curve volgens het boven beschreven proces, wordt het bepaald
als 1250 mg per ml.

15 Voorbeeld IV

1 x 10⁻⁴ delen C_{1q} verkregen door extraheren
uit vers mensenserum en zuiveren, 30 delen van een menselijk
serum, dat fosforzuurbufferoplossing (0,1 M) bevat, 50 delen
N-vinyl 2-pyrrolidon en 20 delen polyetyleenglycolmethacrylaat
20 worden goed gemengd. Men brengt 3 ml van het mengsel in een glas-
houder (5 x 100 mm) en koelt tot -10°C, en onderwerpt aan poly-
merisatie door toepassing van een elektronenbundel uit een elek-
tronenversneller (2 MeV, 2mA) gedurende 10 sec. in een doserings-
hoeveelheid van 1 x 10⁵ R/sec. Na polymerisatie onttrekt men het
25 polymeer aan de glashouder en snijdt met een microtoom bij -20°C
om membraanachtige gefixeerde materialen te verkrijgen met een
dikte van 10 μ . Deze gefixeerde materialen worden gebracht in een
fosforzuurbufferoplossing om de gefixeerde materialen te doen
zwellen en vervolgens bevroren in vacuo. Om een kalibreringscurve
te trekken voor C_{1q} aggr. gebruikt men IgG. De kalibreringscurve
30 wordt verkregen door de enzymreacties uit te voeren voor
concentraties van 1 mg/ml, 10 mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml,
150 mg/ml, 200 mg/ml en 300 mg/ml, onder toepassing van anti-
menselijk IgG gemerkt met peroxydase. Men verkrijgt een kromme
35 met goede rechtlijnigheid binnen een experimentele fout van 5 %.

3420044

Voorbeeld V

Men mengt 1×10^{-3} delen anti- α -foetoproteïne, 50 delen van een menselijk serum, dat fosforzuurbufferoplossing (0,1 M) bevat en 10 delen 2-hydroxypropylmethacrylaat. Men brengt
5 het mengsel aan op een oppervlak van kunstpapier met een dikte van 0,1 mm, dat in een afgesloten glazen houder wordt gebracht en gekoeld tot -78°C . Bij deze temperatuur bestraalt men met γ -stralen uit een kobalt 60 bron gedurende 1 uur in een doseringshoeveelheid van 1×10^6 R/uur om polymerisatie uit te voeren.
10 Het gefixeerde kunstpapier verkregen door bestraling wordt onderworpen aan vriesdrogen. Dan doet men α -foetoproteïne standaardoplossingen, tevoren bereid door verdunning (5ng/ml, 26 ng/ml, 80 ng/ml, 200 ng/ml en 300 ng/ml) in proefbuizen in hoeveelheden van resp. 0,1 ml. Het gefixeerde kunstpapier gesneden in
15 10 mm^2 wordt in de proefbuis gedaan om de reactie uit te voeren bij 25°C gedurende 1 uur. Na de reactie onttrekt men het gefixeerde kunstpapier en wast tweemaal met 2 ml fosforzuurbufferoplossing. Men onderwerpt dan aan reactie met anti- α -proteïne gemerkt met 1,0-oxydase (0,2 ml) bij 37°C gedurende 1 uur. Na de
20 reactie wast men driemaal met 2 ml fosforzuurbufferoplossing. Het gefixeerde kunstpapier wordt gebracht in 0,3 ml van een oplossing, bestaande uit een mengsel van 0,1 % waterstofperoxyde en 6 % α -fenyleendiamine hydrochloride om de reactie uit te voeren bij 25°C gedurende 38 min. Nadat de reactie is stopgezet door
25 toevoeging van 1 N zoutzuur (3 ml) voert men colorimetrische analyse uit. Men verkrijgt dan een calibreringscurve met goede rechtlijnigheid binnen een fout van 5 % of minder. Wanneer men de concentratie van α -foetoproteïne in serum van een patient met primaire hepatoma meet onder toepassing van deze calibreringscurve volgens het boven beschreven proces, wordt deze bepaald
30 als 840 ng/ml.

Voorbeeld VI

Men mengt 1×10^{-3} delen kankerfetaal antigeen, 80 delen van een bovine albumine, dat fosforzuurbufferoplossing
35 (0,1 M) bevat en 20 delen polyethyleenglycolmethacrylaat. Men

8120020

brengt het mengsel aan op het oppervlak van plasticparels en doet de parels in een glashouder en koelt tot -45°C . Bij deze temperatuur bestraalt men met γ -stralen uitgezonden door een kobalt 60 bron gedurende 2 uur bij een doseringssnelheid van $1 \times 10^5 \text{R/uur}$ en onderwerpt de verkregen parels aan vliedroging in vacuo. Onder toepassing van de verkregen parels wordt een calibreringscurve van CEA gevormd in een concentratietrajekt van 5-300 ng/ml, waardoor een kromme met goede rechtlijnigheid wordt verkregen.

10 Voorbeeld VII

Men brengt een mengsel van 1×10^{-4} delen anti-insuline, 30 delen van een fosforzuurbufferoplossing en 70 delen 2-hydroxyethylacrylaat aan op een oppervlak van een acryl kunstharismembraan (dikte 0,2 mm). Men koelt tot -78°C en bestraalt met elektronenstralen uit een elektronenversneller gedurende 10 sec. bij een doseringshoeveelheid van $1 \times 10^5 \text{R/sec}$ om een gefixeerd membraan te verkrijgen. Onder toepassing van dit gefixeerde membraan maakt men een calibreringscurve voor insuline. De bewerking wordt uitgevoerd op dezelfde wijze als in voorbeeld I. Men verkrijgt dan een curve met een goede rechtlijnigheid in een insulineconcentratietrajekt van 2- 500 ng/ml binnen een fout van 5 % of minder.

20 Voorbeeld VIII

Men doet een mengsel van 1×10^{-3} anti insuline, 25 80 delen van een runderalbumine, dat fosforzuurbufferoplossing bevat en 20 delen trimethylolpropan triacrylaat in een glazen houder en schudt snel om een suspensietoestand te vormen. Men koelt de houder dan tot -78°C en bestraalt met γ -stralen uit een kobalt 60 bron bij deze temperatuur gedurende 1 uur in een doseringshoeveelheid van $1 \times 10^6 \text{R/uur}$ om de polymerisatie 30 uit te voeren. Na polymerisatie door bestraling verkrijgt men een gekorrelde gefixeerd materiaal met een deeltjesafmeting van ongeveer 200μ . Onder toepassing van een bepaalde hoeveelheid van dit gekorrelde gefixeerde materiaal trekt men een calibreringscurve voor meting van insuline. Met name werden tevoren bereide 35

8120020

insuline standaardoplossingen (5 ng/ml, 10 ng/ml, 20 ng/ml, 30 ng/ml, 50 ng/ml, 80 ng/ml, 100 ng/ml, 150 ng/ml en 200 ng/ml) tot monsters gemaakt van 0,20 ml elk. Hieraan voegt men een bepaalde hoeveelheid van het anti-insuline gefixeerde materiaal toe om de reactie uit te voeren bij 25°C gedurende 1 uur. Na de reactie wast men het gefixeerde materiaal driemaal met de fosforzuurbufferoplossing. Men laat dan reageren met een oplossing van anti-insuline gemarkeerd met peroxydase (0,2 ml) bij 37°C gedurende 1 uur. Na de reactie wast men driemaal met de fosforzuurbufferoplossing. Men voegt het gefixeerde materiaal dan toe aan 0,3 ml van een mengsel, dat 0,1 % waterstofperoxyde bevat en 6 % o-fenyleendiaminehydrochloride om de reactie uit te voeren bij 25°C gedurende 30 min. Nadat de reactie is gestopt door toevoeging van 0,1 N zoutzuur (3 ml), voert men colorimetrische analyse uit met 492 nm om de absorptie te bepalen. Wanneer men een calibreringscurve tekent, verkrijgt men goede rechtlijnigheid in een insulineconcentratietrajekt van 5-200 ng/ml.

Voorbeeld IX

Men brengt een mengsel van 1×10^{-4} delen anti- α -foetoproteïne, 50 delen van een menselijk serum, dat fosforzuurbufferoplossing (0,1 M) bevat en 20 delen trimethylolpropan trimethacrylaat in een glazen houder. De houder wordt geschud en snel gekoeld bij -78°C. Dan bestraalt men met γ -stralen uit een cesium-137 bron bij deze temperatuur gedurende 4 uur in een doseringshoeveelheid van 2×10^5 R/uur om de polymerisatie uit te voeren. Volgens deze werkwijze verkrijgt men een gekorrelde gefixeerd materiaal met een deeltjesafmeting van ongeveer 10 μ . Onder toepassing van dit gefixeerde materiaal meet men de α -foetoproteïneconcentratie in serum van een patient met primaire hepatoma. Wanneer men een tevoren geproduceerde calibreringscurve gebruikt, verkrijgt men als uitkomst 1200 ng/ml. Deze waarde komt goed overeen met de waarde 1170 ng/ml verkregen volgens een andere stralingsimmunitetsproef.

8120020

Industriële toepasbaarheid

5 Zoals boven beschreven kan men het eenheidssysteem voor medische analyse volgens de uitvinding globaal gebruiken voor het verzamelen en analyseren van antigenen en antilichamen in bloed of lichaamsfluida voor de diagnose of klinische inspectie en voor het afscheiden en zuiveren van fysiologische actieve substanties.

C o n c l u s i e s

- 5 1. Eenheidssysteem voor medische analyse, gekenmerkt door een polymere matrix en een antigeen of een antilichaam gefixeerd in genoemde matrix in een gedispergeerde toestand.
- 10 2. Werkwijze voor het produceren van een eenheids-systeem voor medische analyse, met het kenmerk, dat men een polymeriseerbaar monomeer mengt met een antigeen of een anti-lichaam, vormt tot een gewenste vorm bij een temperatuur lager dan een normale temperatuur, en het polymeriseerbare monomeer polymeriseert door toepassing van licht of ioniserende straling bij een temperatuur lager dan de normale temperatuur om het antigeen of het antilichaam op het polymeer te fixeren.
- 15 3. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat men als genoemd polymeriseerbaar monomeer een polymeriseerbaar vinylmonomeer gebruikt.
- 20 4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat men als genoemd polymeriseerbaar vinylmonomeer een mengsel gebruikt van een polymeriseerbaar monomeer met een superkoelings-eigenschap en een polymeriseerbaar monomeer zonder superkoelings-eigenschap.
- 25 5. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat men als genoemd polymeriseerbaar monomeer een mengsel gebruikt van een polymeriseerbaar vinylmonomeer met een super-koelingseigenschap en een polymeriseerbaar monomeer zonder superkoelingseigenschap.
- 30 6. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat men het antigeen of het antilichaam gebruikt in de vorm van een bufferoplossing of waterige oplossing.
- 35 7. Eenheidssysteem voor medische analyse, met het kenmerk, dat dit bestaat uit een antigeen of een anti-lichaam gefixeerd in een copolymeer bestaande uit tenminste twee polymeriseerbare vinylmonomeren in een gedispergeerde toestand.
8. Werkwijze voor het produceren van een eenheids-

systeem voor medische analyse, met het kenmerk, dat men een
antigeen of een antilichaam mengt met tenminste twee verschillende
polymeriseerbare vinylmonomeren, en genoemde monomeren co-
polymeriseert door bestraling met licht of ioniserende straling
5 om het antigeen of het antilichaam op het copolymeer te
fixeren in een gedispergeerde toestand.

9. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk,
dat men het antigeen of het antilichaam gebruikt in de vorm
van een bufferoplossing of waterige oplossing.

10. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk,
dat men de bestraling met licht of ioniserende stralen uitvoert
bij een kamertemperatuur tot -196°C , en bij voorkeur bij 0°C tot
 -100°C .

11. Eenheidssysteem voor medische analyse volgens
15 conclusie 7, met het kenmerk, dat deze de vorm heeft van een
dunne strook met een dikte van verscheidene microns tot
verscheidene tientallen microns verkregen door middel van een
microtoom.

12. Werkwijze voor het produceren van een een-
heidssysteem voor medische analyse, met het kenmerk, dat men
20 een mengsel van een polymeriseerbaar monomeer en een antigeen
of een antilichaam aanbrengt op een oppervlak van een onder-
steunende drager, en het polymeriseerbare monomeer polymeriseert
door bestraling met licht of ioniserende straling om het antigeen
25 of het antilichaam op het oppervlak van de ondersteunende drager
te fixeren.

13. Werkwijze volgens conclusie 12, met het kenmerk,
dat men als genoemd polymeriseerbaar monomeer een polymeriseer-
baar vinylmonomeer gebruikt.

30 14. Werkwijze volgens conclusie 13,
met het kenmerk, dat men als genoemd polymeriseerbare vinyl-
monomeer een polymeriseerbaar monomeer gebruikt met een super-
koelingseigenschap.

15. Werkwijze volgens conclusie 12,
35 met het kenmerk, dat men het antigeen of het antilichaam gebruikt
in de vorm van een bufferoplossing of waterige oplossing.

8120020

16. Werkwijze volgens conclusie 12,
met het kenmerk, dat men de bestraling met licht of ioniserende
straling uitvoert bij kamertemperatuur tot -196°C .

5 17. Werkwijze volgens conclusie 12,
met het kenmerk, dat men de bestraling met licht of ioniserende
straling uitvoert bij 0°C tot -100°C .

10 18. Werkwijze volgens conclusie 12,
met het kenmerk, dat men een hoeveelheid van het polymeriseerbare
monomeer toepast van 5-80 % bij voorkeur 20-30 % op basis
van het gewicht van het mengsel.

19. Eenheidssysteem voor medische analyse,
met het kenmerk, dat dit bestaat uit een antigeen of een anti-
lichaam gefixeerd op een bolvormig polymeer fixeringsmateriaal.

15 20. Werkwijze voor het produceren van een
eenheidssysteem voor medische analyse, bestaande uit een antigeen
of een antilichaam gefixeerd op een bolvormig polymeer fixerings-
materiaal, met het kenmerk, dat men licht of ioniserende
straling laat vallen op een suspensie bestaande uit het antigeen
of het antilichaam en een hydrofiel polymeriseerbare monomeer
20 met een superkoelingseigenschap bij een lage temperatuur om het
antigeen of het antilichaam op het oppervlak van het bolvormige
polymeer te fixeren.

25 21. Werkwijze volgens conclusie 20,
met het kenmerk, dat men een concentratie van het polymeriseer-
bare monomeer toepast van 30 - 70 % op basis van het gewicht
van de suspensie.

22. Werkwijze volgens conclusie 20,
met het kenmerk, dat men de bestraling met licht of ioniserende
straling uitvoert bij kamertemperatuur tot -196°C .

0120020