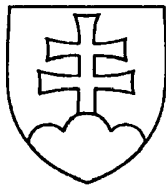


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 08.03.93
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 42 08 732.5-52
(32) Dátum priority: 18.03.92
(33) Krajina priority: DE
(43) Dátum zverejnenia: 10.05.95
(86) Číslo PCT: PCT/EP93/00520, 08.03.93

(21) Číslo dokumentu:

1098-94

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

G 01 N 33/543

G 01 N 33/538

B 01 L 3/00

(71) Prihlasovateľ: ABION oHG, Benediktbeuren, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Erhardt Ursula, Bernried, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Jednocestná reakčná nádobka na imunologickú analýzu v pevnej fáze a spôsob merania zložiek, ktoré môžu byť stanovené imunitnými reakciami**

(57) Anotácia:
Nádobka na imunoanalýzu v pevnej fáze s aspoň jednou na nosičový materiál aktívnym, prípadne aktivovaným povrchom, (3) nanosenou imunologickou reaktívnou zložkou s takou hustotou plnenia, že sa stanovovaná zložka kvantitatívne (väzobná rovnováha) viaže na reaktívnu zložku pred výstupom pretekajúcej kvapaliny z nosiča. Objem nosiča je 600 µl a kde prietoková rýchlosť kvapaliny z nosičového lôžka (8) je týmto určená. Jednocestná reakčná nádobka (1) je vhodná na stanovenie zložiek stanoviteľných imunitnými reakciami.

Jednocestná reakčná nádobka pre imunologickú analýzu v pevnej fáze a spôsob merania zložiek, ktoré môžu byť stanovené imunitnými reakciami

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka jednorázovej reakčnej nádobky pre imunitnú analýzu v pevnej fáze a spôsobu jej použitia.

Doterajší stav techniky

Afinitná chromatografia je technológia, ktorá sa v širokom rozsahu používa pri preparatívnom čistení molekúl. Výhoda spočíva v špecifickej interakcii medzi molekulou, ktorá je stanovovaná a komplementárnym väzobným partnerom. V obecnom prevedení takýchto metód sa vzorka, obsahujúca čistenú biomolekulu, aplikuje na chromatografický stípec, ktorý obsahuje jeden zo vzájomne komplementárných väzobných partnerov naviazaný na pevný substrát. Príklady párov komplementárných väzobných partnerov sú enzýmy a ich substráty, protilátky a haptén, resp. antigén a vzájomne komplementárne DNA alebo RNA jednotlivé reťazce.

Imunoafinitná chromatografia používaná pre kvantifikáciu, je založená na interakcii medzi antigénom, resp. hapténom a komplementárnou protilátkou.

V súčasnej dobe sa pri imunoskúškach používajú v afinitnej chromatografii opakovane použiteľné kolóny, ktoré sú balené s protilátkou alebo antigénom (ďalej nazývané ligand) naviazaným k pevnému substrátu. Analyzovaná vzorka sa pretlačí chromatografickou kolónou pri vysokom tlaku pre zaistenie rýchleho chromatografického spracovania. Aplikácia vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie (HPLC) pre imunoskúšky je

opísaná napr. v práci, ktorej autorom je de Elwis W.U. a Wilson G.S. v "Analytical Chemistry", 1985, zv. 57, str. 2754-2756 a Sportsman, J.R. a kol. v "Analytical Chemistry", 1983, zv. 55, str. 771-775. Použitie HPLC však má určité nevýhody. Jednak je nevyhnutné použiť drahé zariadenia pre túto techniku a jednak musia chromatografické kolóny pre analýzu vyhovovať vysokým technickým požiadavkám. Kolóny musia odolávať vysokému tlaku aplikovanému pri HPLC, ako aj byť znovu použiteľné, aby táto technológia bola racionálna. Opätovné použitie kolón však vyžaduje ďalšie meranie pred tým, ako je možné na tej istej kolóne analyzovať ďalšiu vzorku. Ako je publikované v DE-OS 37 11 894, opakovane použiteľné kolóny sa regenerujú pred každou analýzou, aby sa zabránilo vplyvom zachytených a neúplne eluovaných substancií z predchádzajúceho testu.

V DE-OS 24 48 411 je opísaná reakčná nádoba pre imunitnú analýzu v pevnej fáze. Avšak pred kvantitatívnym stanovením vyžaduje táto nádoba pre opakované použitie kalibráciu pomocou štandardov zložiek, ktoré sa stanovujú. Okrem toho sú nevyhnutné dlhé inkubačné doby v tejto opísanej reakčnej nádobe, pri ktorých je prietok kolónou ukončený. Sú doporučované doby 6 hodín až 2 dni pre zaistenie dostatočného naviazania stanovenej zložky k imunologicky komplementárnemu väzobnému partnerovi, naviazanému na substrát. Avšak väzobná reakcia je vždy zakončená pred dosiahnutím väzobnej rovnováhy, ktorá trvá 1 - 2 dni, pre zaistenie racionálneho prevedenia. Tiež toto predčasné zakončenie väzobnej reakcie má za následok, že pre kalibráciu musí byť vykonaná porovnávacia analýza s roztokmi štandardov.

V súlade s praktickými výhodami jednorázových kolón opisuje DE-PS 26 26 823 postup prípravy vopred pripravenej jednorázovej adsorpčnej kolóny, predovšetkým pre rádioimunoskúšky pri použití analytických zariadení, aplikujúcich odstredivé sily. Táto kolóna však nie je reakčná kolóna a je použi-

teľná len pre separáciu po imunitnej reakcii, pretože nie je na nej umiestnená špecifická imunoreaktívna zložka. K zabráneniu rušivých vplyvov počas separácie gélovým lôžkom je udržiavaný tokový odpor porézneho zadržujúceho zariadenia čo možno najmenší.

Podstata vynálezu

Objektom predloženého vynálezu je poskytnúť jednorázovú reakčnú nádobku pre imunoanalýzu v pevnej fáze, ktorá umožní rýchle priame prevedenie imunokúšok, s ktorou sa ľahko zaobchádza a ktorá je schopná bezprostredného použitia bez predchádzajúcej kalibrácie alebo regenerácie a spôsob aplikácie takejto nádobky.

Zariadenie je podľa predloženého vynálezu predstavované jednorázovou reakčnou nádobkou pre imunitnú analýzu, ktorá je otvorená na hornom a dolnom konci, z ktorej je aspoň jedna imunologicky reaktívna zložka naviazaná k substrátu, ktorá sa vyznačuje objemom lôžka substrátu až do 600 μ l a obmedzením rýchlosti toku kvapaliny permeabilitou substrátu. Substrát je buď pevná fritá, membrána alebo podobne, alebo je obsiahnutý medzi vrchom a spodkom deliaceho zariadenia.

Metóda sa uskutočňuje postupom stanovenia zložiek, ktoré môžu byť stanovené imunitnými reakciami, a vyznačuje sa aplikáciou analyzovanej vzorky do jednorázovej reakčnej nádobky podľa nárokov 1 až 20, a ďalej sa vyznačuje zadržaním zložky vzorky, ktorá sa stanovuje komplementárnou imunologicky reaktívnou zložkou v jednorázovej reakčnej nádobke počas priameho prietoku a v ktorej je stanovovaná reakčná zložka:

- a) eluovaná a stanovená alebo
- b) je v jednorázovej reakčnej nádobke označená pomocou amplifikačných reakcií obvyklými imunologickými markermi a po-

tom je stanovená, alebo
c) je stanovená pomocou značenej zlúčeniny konkurujúcej v reakcii stanovovanej zložke.

Popis obrázkov na priložených výkresoch

Vynález je podrobne opísaný na priložených obrázkoch 1 a 2, kde:

Obr. 1a predstavuje pozdĺžny rez jednorázovou reakčnou nádobkou 1 podľa vynálezu, obsahujúcou dva oddeľovacie prostriedky 2a a 2b, medzi ktorými je umiestnený substrát s imunologicky reaktívnou zložkou 3.

Obr. 1b predstavuje pôdorys jednorázovou reakčnou nádobkou 1 a obr. 2 predstavuje schému on-line systému kontroly produkcie protilátok.

Rozmery, ktoré sú uvedené na obr. 1a a 1b sú len príklady rozmerov.

Opísaná jednorázová reakčná nádobka 1 a opísaná metóda, ktorá využíva jednorázovú reakčnú nádobku 1, má značné výhody v porovnaní so známymi reakčnými nádobkami, resp. metódami.

Opísaná jednorázová reakčná nádobka 1 umožňuje rýchle prevedenie kvantitatívneho stanovenia zložiek, ktoré majú byť stanovené imunoreakciami. Zaobchádzanie s reakčnou nádobkou je veľmi jednoduché a nevyžaduje použitie nákladných zariadení, ako je HPLC zariadenie. Okrem toho sa získajú vynikajúce výsledky s touto jednorázovou reakčnou nádobkou 1 pri extrémne nízkej spotrebe substrátu 3 s naviazanou imunologicky reaktívnou zložkou (ďalej nazývanou substrátové lôžko). Výhodne sa používa jednorázová reakčná nádobka 1 so substrátovým lôžkom objemu 8, t.j. objemu medzi horným a spodným oddeľovacím prostriedkom 2a a 2b, 50 μ l. Malý objem lôžka substrátu umožňuje použiť malé množstvo elučnej kvapaliny s tým dôsled-

kom, že efekt riedenia elucii zostáva malý a tak hranica detekcie nie je zhoršená na rozdiel od iných metód, v ktorých sú nevyhnutné väčšie elučné objemy. Zvýšením objemového pomeru roztoku vzorka/elučný pufr, t.j. použitím väčšieho množstva roztoku vzorky, môže byť hranica detekcie ešte ďalej znížená.

Ďalej reakčná nádobka 1 umožňuje kvantitatívne stanovenie vo väzobnej rovnováhe (konečný bod stanovenia) medzi stanovovou zložkou a imunologicky reaktívnou zložkou, pričom sa väzobná rovnováha ustanoví pred použitím reakčnej nádoby 1 počas inkubačnej doby 1 minúty.

Rýchle ustanovenie väzobnej rovnováhy je umožnené malým objemom substrátového lôžka 8, jeho odporom k prietoku, ako i vysokým plnením nosného materiálu. Riadený prietok a vysoká hustota plnenia nosičového materiálu reaktívnou zložkou majú za následok, že sa stanovovaná zložka počas asi 1 minúty viaže kvantitatívne (väzobná rovnováha) na reaktívnu zložku, pred tým, ako pretekajúca kvapalina opustí objem nosičového lôžka. Tým je ušetrená zrovnávací analytika s roztokmi štandardov.

Rýchla analýza vzoriek je ďalej umožnená tým, že jednocestná reakčná nádobka 1 umožňuje bezprostredné použitie, pretože v nej obsiahnutý nosičový materiál 3 je štandardizovaný imunologickými reaktívnymi komponentami a pripravený k použitiu a jednocestná reakčná nádobka 1 nemusí byť pred použitím kalibrovaná.

Pretože jednocestná reakčná nádobka umožňuje rýchlu analýzu vzorky, bez použitia HPLC, nemusí byť nosičový materiál 3 stabilný za tlaku. Ako nosičové materiály 3 prichádzajú do úvahy všetky materiály, používané v afinitnej chromatografii. Výhodnými nosičovými materiálmi sú polymérne cukry, umelé hmoty, nosiče modifikované umelými hmotami, oxidy kovov alebo

silikáty. Zvlášť výhodné sú nosičové materiály vo forme frit. Pre preukázanie veľmi veľkých zložiek, ako sú vírusy, ktoré nemajú žiadny prístup k pórom takýchto nosičových materiálov, sú výhodné očkované kopolyméry s vedľajšími reťazcami s aktívnymi skupinami. Imunologicky reaktívne komponenty nanosené na nosičový materiál 3, môžu byť viazané ako kovalentne, tak tiež adsorpciou na nosičový materiál. Imunologicky reaktívne komponenty môžu byť zvolené zo skupiny, zahŕňajúcej haptény, antigény, protilátky a imunologicky afinné proteíny. Ako protilátky sa môžu používať ako polyklonálne, tak monoklonálne protilátky.

Pretože jednocestná reakčná nádobka 1 nemusí byť v spôsobe podľa vynálezu vystavená vysokým tlakom, nie je potrebné, aby materiál 4 nádobky bol stabilný za tlaku. Preto prichádzajú do úvahy okrem materiálov, ktoré sú stabilné za tlaku, ako sú kovy, aj iné materiály, ktoré nie sú za tlaku stabilné, ako je sklo, prírodné hmoty a umelé hmoty. Výhodnými umelými hmotami sú polyetylén, polypropylén a/alebo polystyrén a výhodnými kovmi sú hliník a nehrdzavejúca oceľ.

Výhodná je jednocestná reakčná nádobka 1 na jednom konci vybavená lemom 5, ktorý umožňuje zachytenie reakčnej nádobky v držiaku a dopravnom zariadení pre automatický transport. Toto je nutné pre použitie v automatických zariadeniach na spracovanie vzoriek. Ďalej je výhodné, aby jednocestná reakčná nádobka 2 bola na opačnej strane ku koncu, ktorý je vybavený lemom, vybavená spojom o menšom priemere, ako je priemer nádobky, výhodne spojom, ktorý umožňuje spojenie zasunutím s ďalšou jednocestnou reakčnou nádobkou. Toto napríklad umožní spojenie viac jednocestných reakčných nádobiek 1 v sérii, pričom výstup 6 prvej nádobky je so vstupom druhej nádobky spojený jednoduchým vzájomným zasunutím typu samec-samica oboch nádobiek.

Ďalej je jednocestná reakčná nádoba 1 uzavierateľná

viečkami 7 a 9.

Spôsob podľa vynálezu pri použití uvedenej jednocestnej reakčnej nádoby 1 sa vyznačuje okrem iného tým, že jeho vykonanie je v porovnaní s doterajšími spôsobmi výrazne zjednodušené a umožňuje rýchle kvantitatívne a kvalitatívne stanovenie. Toto je čiastočne umožnené tým, že stanovenie určovaných zložiek nevyžaduje žiadnu predchádzajúcu kalibráciu alebo regeneráciu nosičového materiálu používaného v jednocestnej reakčnej nádobe 1 a nie je nutné vykonávať žiadne série referenčných meraní so štandardnými roztokmi. Jednoduchá manipulácia umožňuje aplikovať vzorky a ďalšie roztoky obvyklými laboratórnymi pomocnými prostriedkami alebo automatickými pipetami.

Okrem manuálneho spôsobu sa použitím jednocestnej reakčnej nádoby 1 tiež zlepši automatizovaný spôsob. Pri takom spôsobe sa vykonáva aplikácia vzorky a ďalšie stupne spôsobu automatickým zariadením pre spracovanie vzorky. Takéto zariadenie pre spracovanie sa napríklad vyskytuje pri "on line" kontrole produkcie protilátok vyrobených vo fermentore. Pri takom spôsobe sa prevádza automatické odoberanie vzoriek v časových intervaloch asi 6 až 8 hodín a koncentrácia protilátok vo fermentačnom médiu tak môže byť stanovená kontinuálne vo väčšom časovom úseku rýchle a jednoducho za pomoci jednocestnej reakčnej nádoby 1. Schematické znázornenie systému kontroly produkcie protilátok, pri ktorom môže byť použitá jednocestná reakčná nádoba 1 podľa vynálezu, je uvedené na obr. 2. Jednocestná reakčná nádoba 1 sa pritom nachádza v automatickom zariadení pre spracovanie vzorky.

Spôsob podľa vynálezu môže tiež byť prevedený rýchle, bez toho, že by museli byť na jednocestnú reakčnú nádobku 1 vyvínuté po aplikácii vzorky vysoké tlaky. Pre rýchlejšie prevedenie spôsobu môžu byť však použité slabé sily sania alebo tlaku, ktoré napríklad vznikajú pri odstreďovaní alebo pomo-

cou čerpadiel.

Ak je to nutné, môže byť pri spôsobe podľa vynálezu umiestnené sériovo alebo paralelne viac jednocestných reakčných nádobiek 1. Toto napríklad umožňuje súčasne stanoviť viac parametrov v jedinej vzorke, prípadne súčasnú analýzu viacej vzoriek.

Spojenie viac jednocestných reakčných nádobiek v sérii je napr. zvlášť výhodné pri prevádzaní testov alergií. Používajú sa pritom rôzne kolóny vždy s rozdielnymi antigénmi (alergény), kolóny sa potom usporiadajú v sérii a vzorka, obsahujúca protilátky triedy IgE, vyvolávajúce alergickú reakciu sa vnesie do prvej reakčnej nádoby. Vzorka postupne prechádza rôznymi jednocestnými reakčnými nádobkami 1, obsahujúcimi rôzne alergény.

V reakčnej nádobke, ktorá obsahuje antigén, vyvolávajúci alergiu, sa naviaže vo vzorke obsiahnutý IgE a môže potom byť napr. dokázaný pomocou fluorescencnej detekcie. Jediná vzorka tak môže byť súčasne testovaná mnohými rôznymi potenciálnymi alergénmi.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Jednocestná reakčná nádobka (1), ktorá je otvorená na spodnom a hornom konci, pre imunoanalýzu v pevnej fáze aspoň s jednou, na nosičový materiál s aktívnym prípadne aktivovaným povrchom (3), nanosenou imunologicky reaktívnou zložkou v takej hustote nanosenia, že sa stanovovaná zložka kvantitatívne (väzobná rovnováha) viaže na reaktívnu zložku pred výstupom pretekajúcej kvapaliny z nosiča, pričom objem nosičového lôžka (8) je až 600 μ l a kde je pritom prietoková rýchlosť kvapaliny nosičovým lôžkom vhodne stanovená.
2. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že nosičový materiál (3) je štandardizovaný a je dostupný s imunologicky reaktívnou zložkou, čo umožňuje okamžité použitie jednocestnej reakčnej nádobky (1).
3. Jednocestná reakčná nádobka podľa niektorého z nárokov 1 alebo 2, vyznačujúca sa tým, že nosičový materiál (3) je vybraný zo skupiny, zahŕňajúcej polymérne cukry, umelé hmoty, umelými hmotami modifikované organické alebo anorganické nosiče, porézne kovy a zliatiny, oxidy kovov, sklá, silikáty alebo keramické materiály.
4. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 3, vyznačujúca sa tým, že nosičový materiál je vo forme frity alebo membrány, pričom porozita nosičového materiálu určuje prietokovú rýchlosť kvapaliny podľa nároku 1.
5. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 3 a 4, vyznačujúca sa tým, že umelá hmota je modifikáciou polyetylénu, polystyrénu, polyakrylátu, polyamidu, ich kopolymérov alebo celulózy, že kovom je hliník a že oxidom kovu je

oxid hlinitý, oxid titaničitý alebo oxid zirkoničitý.

6. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 1 a 2, vyznačujúca sa tým, že nosičový materiál vykazuje signifikantnú povrchovú štruktúru s vysokou koncentráciou aktívnych väzobných miest pre imunologicky reaktívnu zložku a kde prietoková rýchlosť kvapaliny je určená vzťahom medzi veľkosťou častíc a štruktúrou povrchu nosičového materiálu podľa nároku 1.
7. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 6, vyznačujúca sa tým, že nosičovým materiálom je očkovaný kopolymér (tentakelpolymer), kde prietoková rýchlosť kvapaliny je určená vzťahom medzi veľkosťou častíc a dĺžkou postranných reťazcov podľa nároku 1.
8. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že imunologicky reaktívna zložka je naviazaná kovalentne alebo adsorpčne na nosičový materiál (3).
9. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 8, vyznačujúca sa tým, že imunologicky reaktívna zložka je zvolená zo skupiny, zahŕňajúcej haptén, antigén, protilátku a imunologicky afinný proteín.
10. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 9, vyznačujúca sa tým, že protilátka je polyklonálna.
11. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 9, vyznačujúca sa tým, že protilátka je monoklonálna.
12. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 4, vyznačujúca sa tým, že nosičový materiál má porozitu 0,2 μm až 100 μm .
13. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 4, vyznačujúca

sa tým, že nosičový materiál má hrúbku vrstvy 0,1 mm až 20 mm.

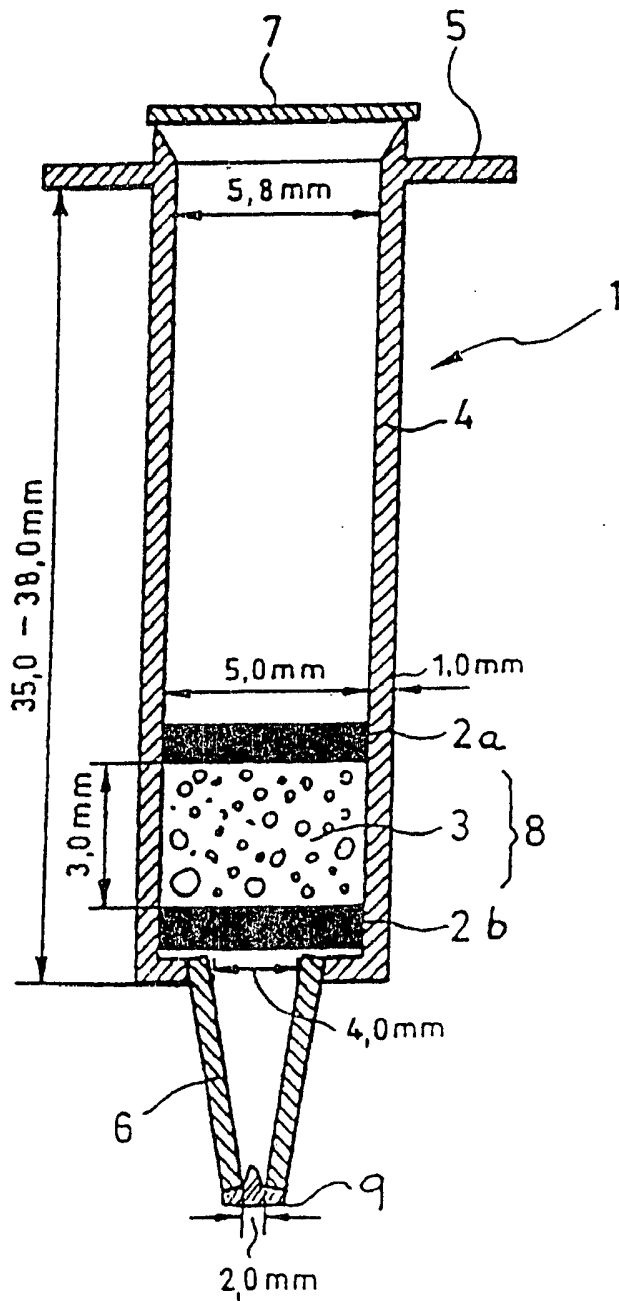
14. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 7, vyznačujúca sa tým, že očkovaným kopolymérom je polystyrén s naočkovaným polyetylénglykolom s veľkosťou častíc 10 až 15 μm .
15. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 1 až 14, vyznačujúca sa tým, že materiál (4) nádobky je zvolený zo skupiny, zahŕňajúcej umelé hmoty, sklá, kovy a prírodné hmoty.
16. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že umelou hmotou je polyetylén, polypropylén a/alebo polystyrén.
17. Jednocestná reakčná nádobka podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 16, vyznačujúca sa tým, že reakčná nádobka (1) je na jednom konci vybavená lemom (5), ktorý umožňuje umiestnenie reakčnej nádobky do držiaku a dopravného zariadenia pre automatický pohyb.
18. Jednocestná reakčná nádobka podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 17, vyznačujúca sa tým, že reakčná nádobka (1) je na opačnom konci, ku koncu nesúcemu lemu (5), vybavená spojom (6) s menším priemerom, ako je priemer nádobky.
19. Jednocestná reakčná nádobka podľa nároku 18, vyznačujúca sa tým, že opačné konce reakčnej nádobky umožňujú vzájomné spojenie zasunutím typu samec-samica pre sériové usporiadanie viac jednocestných reakčných nádobiek.
20. Jednocestná reakčná nádobka podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 19, vyznačujúca sa tým, že objem nosičového lôžka (8) je 50 μl .

21. Spôsob stanovenia imunoreakciou stanoviteľných zložiek, vyznačujúci sa tým, že analyzovaná vzorka sa aplikuje do jednocestnej reakčnej nádoby podľa niektorého z nárokov 1 až 20, stanovovaná zložka vo vzorke sa počas priameho prietoku naviaže na komplementárnu imunologicky reaktívnu zložku v jednocestnej reakčnej nádobe a stanovovaná zložka sa:
 - a) eluuje a stanoví, alebo
 - b) sa v reakčnej nádobe pomocou amplifikačnej reakcie s imunologickými markermi označí a potom sa stanoví, alebo
 - c) sa stanoví pomocou označenej zlúčeniny konkurujúcej stanovovanej zložke.
22. Spôsob podľa nároku 21, vyznačujúci sa tým, že stanovenie sa vykonáva bez predchádzajúcej kalibrácie alebo regenerácie nosičového materiálu a na ňom nanesej reaktívnej zložky.
23. Spôsob podľa nároku 21 alebo 22, vyznačujúci sa tým, že nanesenie vzorky a ďalších roztokov sa vykonáva bežnými laboratórnymi pomocnými prostriedkami alebo pipetovacími automatmi.
24. Spôsob podľa niektorého z nárokov 21 alebo 22, vyznačujúci sa tým, že nanesenie vzorky a ďalšie kroky spôsobu sa vykonávajú automatickým zariadením pre spracovanie vzorky.
25. Spôsob podľa nároku 24, vyznačujúci sa tým, že automatické nanášanie vzorky prebieha v on-line systéme kontroly procesu.
26. Spôsob podľa niektorého z nárokov 21 až 25, vyznačujúci sa tým, že pre rýchlejšie vykonanie spôsobu sú na jedno-

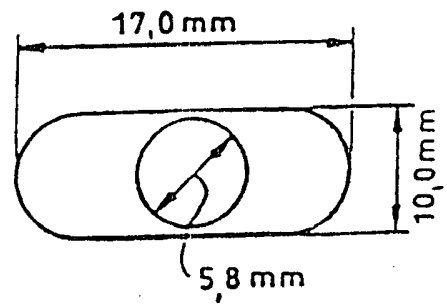
cestnú reakčnú nádobku po nanesení vzorky aplikované slabé sacie alebo tlakové sily.

27. Spôsob podľa niektorého z nárokov 21 až 26, vyznačujúci sa tým, že viac jednocestných nádobiek je usporiadané sériovo alebo paralelne.
28. Spôsob podľa nároku 27, vyznačujúci sa tým, že sú ním stanovované alergény.

Obr. 1a



Obr. 1b



Obr - 2

Kontrola produkcie protilátok

