

BIOSPESIFINEN MÄÄRITYSMENETELMÄ SEKÄ TUOTE MÄÄRITYSTÄ VARTEN

Keksintö koskee biospesifisiä määrittämenetelmiä, joissa käytetään spesifisiä reagenssimateriaaleja biospesifisessä reaktiossa kiinteässä faasissa olevan komponentin kanssa, jolloin määrittäys suoritetaan lisäämällä näyte tai standardi
5 reaktiokaivoon, joka sisältää sekä käyttövalmiin kiinteä faasi-komponentin että muut biospesifisen reaktion määrittäyskohtaiset komponentit käyttövalmiissa muodossa, jolloin muut määrittäyskohtaiset komponentit on kuivattu käyttövalmiiseen muotoon.

10 Keksintö koskee myös biospesifisiä määrittäksiä varten tarkoitettua tuotetta, joka käsittää biospesifisen reaktion kiinteä faasi-komponentin ja muut määrittäyskohtaiset komponentit käyttövalmiissa muodossa sisältävän reaktiokaivon reagenssien lisäämiseksi tuotteeseen määrittäksen suorittamiseksi,
15 jolloin biospesifisen reaktion muut määrittäyskohtaiset komponentit ovat reaktiokaivossa kuivattuina käyttövalmiiseen muotoon.

KEKSINNÖN TAUSTA

Erityisesti helppokäyttöisistä, nopeista immunokemiallista
20 määrittäyksistä on ollut pitkään tarvetta markkinoilla.

Perinteiset radioimmunomäärittäykset tehtiin alussa liuoksessa käyttäen koeputkia ja monimutkaisia erotusmenetelmiä. Kiinteän faasin teknologioiden tultua markkinoille erilaiset merkkiaineet ovat korvanneet radioisotooppeja ja erityisesti mono-
25 klonaalisia vasta-aineita on sovellettu lisääntyvässä määrin.

Nämä parannukset ovat erilaistaneet perinteisiä immunomäärittäksiä (esim. Alternative Immunoassays, Ed. W.P. Collins, Wiley, Chichester 1985). Kiinteän faasin määrittäyksistä on tullut rutiinimenetelmiä sekä kompetitiivisten että ei-
30 kompetitiivisten määrittäysten alueella ja perinteinen koeputki on usein korvattu vaihtoehtoisilla kiinteillä faaseilla.

Rutiini- hormonimäärityksessä esiteltiin mikroitiitterilevy kiinteänä faasina vuonna 1984 Wallac Oy:n (Turku, Finland) tuodessa DELFIA^R-teknologian markkinoille. Muut kaupalliset yritykset (esim. Amerlite, Amersham International U.K.) ovat myöhemmin ottaneet käyttöön samanlaisia kiinteitä faaseja vastaavissa rutiinikokeissa, vaikka ne ovat perustuneet muihin leimateknologioihin. Tähän saakka kaikki mikroitiitterilevyjen käyttöön perustuvat immunomääritykset käyttävät levyä joko ainoastaan astiana tai sitten kiinteänä faasina immobilisoidulle määrityskomponentille. Kaikki muut määrityskomponentit täytyy lisätä erikseen levyn yksittäisiin mikroitiitterikaivoihin. Tämä johtaa siihen, että mikroitiitterilevymuotoon perustuvien kaupallisten tuotteiden (kittien), täytyy sisältää joukko erillisiä astioita (pulloja), jotka sisältävät määrityksen vaatimia komponentteja. Komponenttien määrä vaihtelee tietenkin määrityksen ja sen periaatteen mukaan. Tästä on seurauksena, että tällaisen tuotteen käyttäjän pitää tehdä suuri määrä toimenpiteitä ja pipetointivaiheita suorittaakseen määrityksen.

Nämä tekijät yksin tekevät mikroitiitterilevypohjaiset immunomääritykset hankaliksi käyttää ja vaikeiksi automatisoida.

US-patentissa 4 017 597 on esitetty tuote, jossa ensimmäinen komponentti on kiinteässä kantajassa ja toinen komponentti on kiinteän kantajan päällä, mutta se on saatettu reagoimattomaan muotoon tätä komponenttia sisältävän liuoksen nopealla kylmäkuivauksella.

US-patentissa 4 162 003 on esitetty tuote, jossa on käytetty kylmäkuivausta tai jäädytystä komponenttien saamiseksi reagoimattomaan muotoon eri kohtiin.

Suomalaisessa kuulutusjulkaisussa 84301 on erillinen irrallinen, toisen komponentin sisältävä kappale, joka on kiinteässä faasissa olevan ensimmäisen komponentin päällä. Kuitenkin myös tässä tapauksessa on kysymys kylmäkuivatusta komponentista,

joka on saatu aikaan antamalla toista komponenttia sisältävän liuoksen tai suspension pudota vapaasti kylmän, veteen sekoittumattoman ja tiheydeltään vettä pienemmän nesteen läpi, minkä jälkeen näin saadut jäätyneet napit voidaan kylmäkuivata.

Kylmäkuivauksen haittana on se, että se vaatii erityislaitteet valmistettaessa biospesifisiin määrityksiin tarkoitettua tuotetta.

KEKSINTÖ LYHYESTI

10 Kyseinen keksintö poistaa monet heikkoudet ja epätäydellisyudet verrattuna mikrotiitterilevyn perustuviin immunomäärityksiin, jotka käyttävät reaktion ulkopuolisia reagensseja, immobilisoitua komponenttia lukuunottamatta, ja verrattuna edellä mainittuihin tunnettuihin ratkaisuihin, joissa komponentit ovat käyttövalmiissa muodossa.

Keksinnön menetelmän mukaisesti määrittäminen suoritetaan lisäämällä näyte tai standardi reaktiokaivoon, jossa biospesifisen reaktion muut määrittämissuhteiset komponentit ovat käyttövalmiiseen muotoon kuivattuina kiinteästä faasista erillisellä reaktiokaivoon sijoitetulla alustalla, kuten muovia, nitroselluloosaa, selluloosaa tai lasikuitua olevalla alustalla.

Käyttövalmiiden spesifisten reagenssien käyttö on helppoa keksinnön mukaisessa mikrotiitterilevymuodossa. Ainoat määrityksen suorittamiseen vaadittavat lisäkomponentit 25 käyttövalmiissa muodossa ovat näyte tai standardi ja näytekuperi, johon sisältyy myös pesuliuos.

Keksinnön mukaiselle tuotteelle on ominaista se, että reaktiokaivossa biospesifisen reaktion muut määrityssuhteiset komponentit ovat käyttövalmiiseen muotoon kuivattuina kiinteästä faasista erillisellä reaktiokaivoon sijoitetulla alustalla, kuten muovia, nitroselluloosaa, selluloosaa tai lasikuitua olevalla alustalla.

Erään suoritusmuodon mukaan levymuotoinen tuote voi olla immunomääritystuote (kitti) sisältäen mikrotiitterilevyn (8x12 tai 12x8 kaivoa), jossa jokainen kaivorivi on pinnoitettu immobilisoidulla kiinteä faasi -komponentilla (reaktiokaivorivi). Vastaavasti jokainen mikrotiitterilevy sisältää 8 x 12 tai 12 x 8 reaktiokaivoriviä. Näin ollen immunomääritystuote sisältää 96 yksittäistä määrittystä sisältävän käyttövalmiin mikrotiitterilevyn.

Edellä mainittuun tuotteeseen voidaan soveltaa myös muita reaktiokaivorivimääriä. Immunomääritystuote voi sisältää muita levyformaatteja sisältäen vaihtelevan määrän reaktiokaivorivejä. Lisäksi immunomääritystuote voi sisältää useita spesifisiä määrittämiä. Standardit toimitetaan erikseen, mikäli tarpeen, ja määrittämisspuskuri pesuliuos mukaanluettuna toimitetaan suurissa erissä.

Keksintö täyttää seuraavat vaatimukset:

1. Kaikki määrittämisskohtaiset reagenssit sisältyvät tuotteen (kitin) käyttövalmiiseen muotoon = mikrotiitterilevyyn
2. Määrittämisskohtaisia reagenssiastioita ei sisälly tuotteeseen
- 20 3. Valmistaja voi suorittaa analyttikohtaisen standardisoinnin
4. Analyttikohtaiset määrittämisskset tuotteelle (kitille) = mikrotiitterilevymäärittämiss, voidaan suorittaa joko manuaalisesti tai täysin automatisoituna
- 25 5. Sekä kompetitiivisiä että ei-kompetitiivisiä immunomäärittämissksiä kuten myös takaisintitrausta vaativia määrittämissmenetelmiä voidaan käyttää
6. Tuotetta voidaan soveltaa myös nukleinihappo-hybridisaatio-määrittämissksiin

7. Tuotetta voidaan käyttää myös reseptorimäärityksiin

8. Tuote (kitti) = mikrotiitterilevy on sopiva erityisesti joko manuaalisiin tai täysin automatisoituihin erätyyppeihin määrityksiin

5 KEKSINNÖN YKSITYISKOHTAINEN KUVAUS

Keksinnön menetelmää voidaan soveltaa sekä kilpaileviin että ei-kilpaileviin spesifisiin immunomäärityksiin sisältäen myös esim. virus-vasta-ainemääritykset ja serologiset määritykset, tai myös nukleinihappohybridisaatiomäärityksiin tai reseptorimäärityksiin.

Kaikki immunomääritykset suoritetaan käyttövalmiilla mikrotiitterilevyllä, tällöin minimoidaan käsittelyaika ja optimoidaan erätyyppinen määrittäminen, automaatio, toistettavuus ja standardisointi.

15 Keksintöä kuvataan seuraavasti:

Kuva 1. esittää käyttövalmista mikrotiitterilevyä, jossa rivit A, B, C, D, E, F, G ja H ovat reaktiokaivorivejä,

20 Kuva 2. esittää käyttövalmista mikrotiitterilevyä, jossa rivit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ja 12 ovat reaktiokaivorivejä,

Kuva 3. esittää keksinnön mukaisesti suoritettun hTSH-määrityksen standardikuvaajan ja toistettavuuskäyrän, ja

25 Kuva 4. esittää keksinnön mukaisesti suoritettun hCG-määrityksen standardikuvaajan ja toistettavuuskäyrän.

Määritysspesifinen mikrotiitterilevy sisältää reaktiokaivorivejä, kuten esitetty kuvissa 1. ja 2. Niin kauan kuin

reaktiokaivorivi pystyy säilyttämään immobilisoidun komponentin sekä tarvittaessa määrityskohtaiset lisäkomponentit ei mikroitiitterilevyn muoto tai materiaali sellaisenaan rajoita keksinnön suorituskykyä. 96 kaivoa sisältävä mikroitiitterilevy voidaan joko valaa yhdestä kappaleesta tai se voidaan koota 1-12:sta mikroitiitteri-osasta, jolloin yksi osa sisältää joko 8 tai 12 kaivoa. Vaihtoehtoisesti se voidaan tehdä yksittäisistä valetuista kaivoista, jotka on asennettu sopivaan mikroitiitterilevymuotoiseen kehykseen.

10 Käyttövalmis määrityskohtainen mikroitiitterilevy on työstetty pinnoittamalla reaktiokaivorivin mikroitiitterikaivot vaaditulla, biospesifisen reaktion sopivalla kiinteä faasi -komponentilla. Menetelmä ja valittavat komponentit ovat riippuvaisia spesifisestä määrityksestä ja sen periaatteesta, jotka ovat 15 ovat tunnettuja menetelmän tuntevalle alan ammattimiehelle.

Reaktiokaivorivin mikroitiitterikaivot sisältävät myös muut määritysspesifiset biospesifisen reaktion lisäkomponentit. Käyttövalmiiden lisäkomponenttien, kuten leimattujen komponenttien, lisäys on tapahduttava tuotantovaiheessa niin että 20 tuote on käyttövalmis, kun siihen lisätään näyte tai standardi ja näytepuskuri, johon sisältyy myös pesuliuos.

Ei-kilpailevassa (non-kompetitiivinen) määrittäksessä on leimatun immunokomponentin (vasta-aineen) lisäys pinnoitetun reaktiokaivorivin mikroitiitterikaivoihin tapahduttava niin 25 että leimattu komponentti ei pääse epäspesifisesti sitoutumaan pinnoitettuun mikroitiitterikaivoon. Tällöin leimattu komponentti kuivataan kvantitatiivisesti suodatinpaperille, josta leikataan tietyn leimakomponenttimäärän sisältävä kiekko kuhunkin pinnoitetun reaktiokaivorivin mikroitiitterikaivoon. 30 Suodatinpaperikiekko voi olla esim. muovia, lasikuitua, nitroselluloosaa tai selluloosaa. Määrittäksessä näytepuskuri liuottaa nopeasti paperille kuivatun leimakomponentin ja paperikiekko sellaisenaan poistetaan reaktiokaivorivin mikroitiitterikaivosta ensimmäisen pesuvaiheen yhteydessä. 35 Täten voidaan yksivaiheinen ei-kilpaileva immunomäärittäys tehdä

reaktiokaivorivin mikrotiitterikaivoissa, jotka valmiiksi sisältävät kaikki määritysspesifiset komponentit.

Käyttövalmiit määrityskohtaiset mikrotiitterilevyt voidaan standardisoida jo valmistus- tai tuotantovaiheessa niin, että
5 vain kontrollit ja näytteet analysoidaan, kun tuotetta (kittiä) käytetään.

Sovellettava merkkiaine käyttövalmiissa mikrotiitterilevy-
pohjaisessa tuotteessa pitää lukea suoraan reaktiokaivosta.
Keksintö on tarkoitettu erityisesti aikaerotteiseen fluoro-
10 metriaan ja lantanidikelaattien käyttämiseen merkkiaineena,
jolloin saadaan joko kvalitatiivinen tai kvantitatiivinen
lukema immunomäärityksen tapahduttua.

Keksintö ei sellaisenaan sulje pois muiden merkkiaineiden
käyttöä, kuten radioisotooppien, entsyymien, perinteisten
15 fluoroforien ja kemiluminesenssin, jos ne sopivat käyttö-
valmiiseen reaktiokaivo-mikrotiitterilevykonseptiin, joka on
kuvattu aiemmin. Tästä seuraa, että mittaaminen suoritetaan
joko beta- tai gammalaskimella, fotometrillä, fluorometrillä
tai luminometrillä.

20 Käyttövalmista määrityskohtaista mikrotiitterilevyä voidaan
soveltaa erätyyppisiin määrityksiin joko manuaalisesti tai
täysin automatisoidussa määrityksessä.

Manuaaliseen menetelmään liittyen esim. seuraavaa määritys-
periaatetta voidaan soveltaa:

25 Ei-kilpaileva yhden inkubaation määrittäminen (tuote sisältää
reaktiokaivorivejä, joissa on mikrotiitterikaivokohtainen
suodatinpaperikiekko)

Vaiheet:

1. Näytteen ja puskurin pipetointi reaktiokaivoriviin
- 30 2. Inkubaatio, ravistelu, huoneenlämmössä (tai 35°C:ssa)

3. Reaktiokaivorivin pesu (immunomääritys viety loppuun)
4. Reaktiokaivorivin mittaaminen

Seuraavat ei-rajoittavat sovellutusesimerkit kuvaavat keksinnön toimintaa:

5 Esimerkki 1:

Ei-kilpaileva yhden inkubaation aikaerotteinen hTSH:n fluoroimmunomääritys, joka tehdään käyttövalmiilla mikrotiitterilevymenetelmällä käyttäen reaktiokaivoja, jotka sisältävät leimatun vasta-aineen suodatinpaperikiekolla.

- 10 Mikrotiitterilevyn reaktiokaivorivin kaivot sisältävät anti-hTSH monoklonaalisen vasta-aineen immobilisoituna ja kuivana kaivojen seinällä. Lisäksi kaivot sisältävät suodatinpaperikiekon, jossa on kuivattuna toinen anti-hTSH monoklonaalinen vasta-aine, joka on leimattu fluoresoivalla europiumkelaatilla.
- 15 la.

hTSH-määritys käyttäen käyttövalmista mikrotiitterilevyä (tuote) sisältää seuraavat vaiheet:

1. 50 μ l suurissa erissä toimitettavaa määrityspuskuria + 50 μ l näytettä pipetoidaan jokaiseen reaktiokaivorivin kaivoon.
2. Mikrotiitterilevy inkuboidaan 60 min. jatkuvasti ravistellen huoneenlämmössä.
3. Reaktiokaivorivin kaivot pestään (immunomääritys on viety loppuun).
- 25 4. 200 μ l liuosta lisätään, joka irroittaa fluoresoivan europiumkelaatin kaivojen pinnasta.

5. Europiumfluoresenssi mitataan jokaisesta reaktiokaivorivin kaivosta käyttäen aikaerotteista fluorometriaa.

Tulokset:

5 Kuva 3. hTSH-määrityksen standardikäyrä ja toistettavuuskäyrä suoritettuna keksinnön mukaisesti.

Esimerkki 2:

Ei-kilpaileva yhden inkubaation aikaerotteinen hCG:n fluoroimmunomääritys, joka tehdään käyttövalmiissa reaktiokaivoissa, jotka sisältävät leimatun vasta-aineen muovikiekolla.

10 Anti-hCG monoklonaalinen vasta-aine, joka oli leimattu fluoresoivalla europiumkelaatilla laimennettiin kuivausliuokseen ja liuos levitettiin muovipinnalle syöttämällä vakiovirtaus ruostumatonta terästä olevan kapillaariputken kautta. Kapillaariputki oli kosketuksissa muovikalvon pinnan kanssa
15 levityksen aikana aiheuttaen täten leimaliuoksen jatkuvan viivan, jossa oli pituussuunnassa vakio leimakonsentraatio. Syötetty liuos kuivattiin kalvon pintaan voimakkaalla ilmavirtauksella. Kuivauksen jälkeen kalvosta stanssattiin pyöreitä kiekkoja, jotka oli keskitetty leiman muodostaman
20 viivan suhteen. Muovikiekon halkaisija oli 3 mm ja kuivatun liuoksen määrä kiekolla oli 0,2 μ l. Kiekot siirrettiin liuskan kaivoihin, jotka oli aikaisemmin päällystetty anti-hCG monoklonaalisella vasta-aineella ja kuivattu.

25 μ l hCG-standardeja pipetoitiin liuskan kaivoihin. Kuhunkin kaivoon lisättiin 100 μ l määrityspuskuria. Liuskoja inkuboitiin huoneenlämpötilassa yhden tunnin ajan ravistellen hitaasti. Inkubaatio-vaiheen jälkeen kiekot poistettiin reaktiokaivoista alipaineeseen yhdistetyllä imusuuttimella. Kukin liuska aspiroitiin ja pestiin kuusi kertaa. 200 μ l
30 mittausliuosta lisättiin, ja liuskoja ravisteltiin hitaasti kolmen minuutin ajan fluoresoivan Eu-kelaatin irrottamiseksi

liuokseen. Fluoresenssi mitattiin Platefluorometer-laitteella, ja tulokset on esitetty kuvassa 4.

Patenttivaatimukset:

1. Biospesifinen määrittäminen menetelmä, kuten spesifinen immunomääritys, nukleiinihappohybridisaatiomääritys tai reseptorimääritys, jossa käytetään spesifisiä reagenssimateriaaleja biospesifisessä reaktiossa kiinteässä faasissa olevan komponentin kanssa, jolloin määrittäminen suoritetaan lisäämällä näyte tai standardi reaktiokaivoon, joka sisältää sekä käyttövalmiin kiinteä faasi -komponentin että muut biospesifisen reaktion määrittämisskohtaiset komponentit käyttövalmiissa muodossa, jolloin muut määrittämisskohtaiset komponentit on kuivattu käyttövalmiiseen muotoon, **tunnettu** siitä, että näyte tai standardi lisätään reaktiokaivoon, jossa biospesifisen reaktion muut määrittämisskohtaiset komponentit ovat käyttövalmiiseen muotoon kuivattuina kiinteästä faasista erillisellä reaktiokaivoon sijoitetulla alustalla, kuten muovia, nitroselluloosaa, selluloosaa tai lasikuitua olevalla alustalla.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että reaktiokaivoja on useampia yhdessä tai useammassa reaktiokaivorivissä (A-H; 1-12).
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että tulos mitataan reaktiorivikaivosta fluorometrialalla, kuten aikaerotteisella fluorometrialalla, fotometrialalla, luminometrialalla tai gamma- tai betalaskimella.
4. Biospesifisiin määrittämissiin, kuten spesifiseen immunomääritykseen, nukleiinihappohybridisaatiomääritykseen tai reseptorimääritykseen tarkoitettu tuote, joka käsittää biospesifisen reaktion kiinteä faasi -komponentin ja muut määrittämisskohtaiset komponentit käyttövalmiissa muodossa sisältävän reaktiokaivon reagenssien lisäämiseksi tuotteeseen määrittämissin suorittamiseksi, jolloin biospesifisen reaktion muut määrittämisskohtaiset komponentit ovat reaktiokaivossa kuivattuina käyttövalmiiseen muotoon, **tunnettu** siitä, että reaktiokaivossa biospesifisen reaktion muut määrittämisskohtaiset komponentit ovat käyttövalmiiseen muotoon kuivattuina

kiinteästä faasista erillisellä reaktiokaivoon sijoitetulla alustalla, kuten muovia, nitroselluloosaa, selluloosaa tai lasikuitua olevalla alustalla.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen tuote, **tunnettu** siitä, 5
että reaktiokaivo muodostaa toisten samanlaisten kaivojen kanssa ainakin yhden reaktiokaivorivin (A-H; 1-12).

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen tuote, **tunnettu** siitä, 10
että tuote on mikrotiitterilevymuodossa ja koostuu yhdestä kappaleesta tai useammista yhteenliitetyistä kappaleista, jolloin levy muodostuu esimerkiksi 12 kaivon 8 rivistä tai 8 kaivon 12 rivistä, kun se käännetään 90 astetta alkuperäisestä asennosta.

7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen tuote, **tunnettu** 15
siitä, että se on tarkoitettu spesifiseen immunomääritykseen, joka on kilpaileva määrittäminen, ei-kilpaileva määrittäminen, virusvasta-ainemääritys tai serologinen määrittäminen.

Patentkrav:

1. Biospecifik bestämningssmetod, såsom en specifik immunobestämning, nukleinsyrahybridisationsbestämning eller receptorbestämning, där används specifika reagensmaterial i en biospecifik reaktion med en i fast fas befintlig komponent, varvid bestämningen utförs genom att tillsätta ett prov eller en standard i en reaktionsgrop, som innehåller både den användningsfärdiga fast fas -komponenten och de övriga komponenterna för bestämningen av den biospecifika reaktionen i färdig form för användning, varvid de övriga komponenterna för bestämningen är torkade i färdig form för användning, **kännetecknad** därav, att provet eller standarden tillsätts i reaktionsgropen, där de övriga komponenterna för bestämningen av den biospecifika reaktionen finns torkade i färdig form för användning på ett från den fasta fasen separat, i reaktionsgropen placerat underlag, såsom på ett underlag av plast, nitrocellulosa, cellulosa eller glasfiber.

2. Metod enligt krav 1, **kännetecknad** därav, att det finns flera reaktionsgropar i en rad eller flera rader av reaktionsgropar (A-H; 1-12).

3. Metod enligt krav 1 eller 2, **kännetecknad** därav, att resultatet mäts från reaktionsradgropen genom användning av fluorometri, såsom tidsskillnadsfluorometri, fotometri, luminometri eller gamma- eller betaräknare.

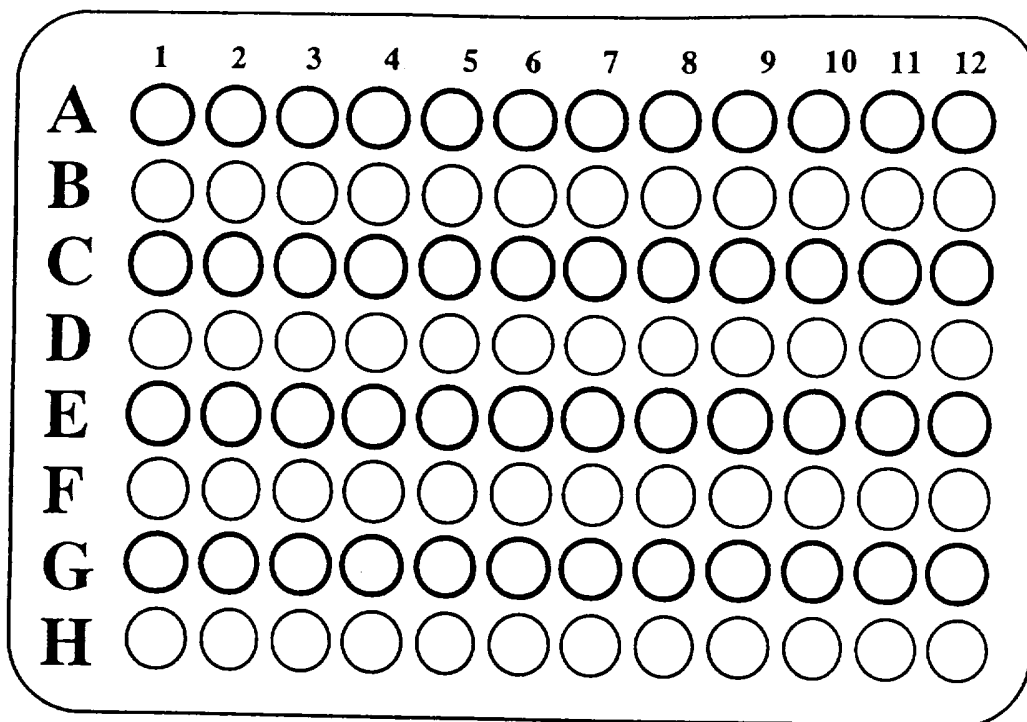
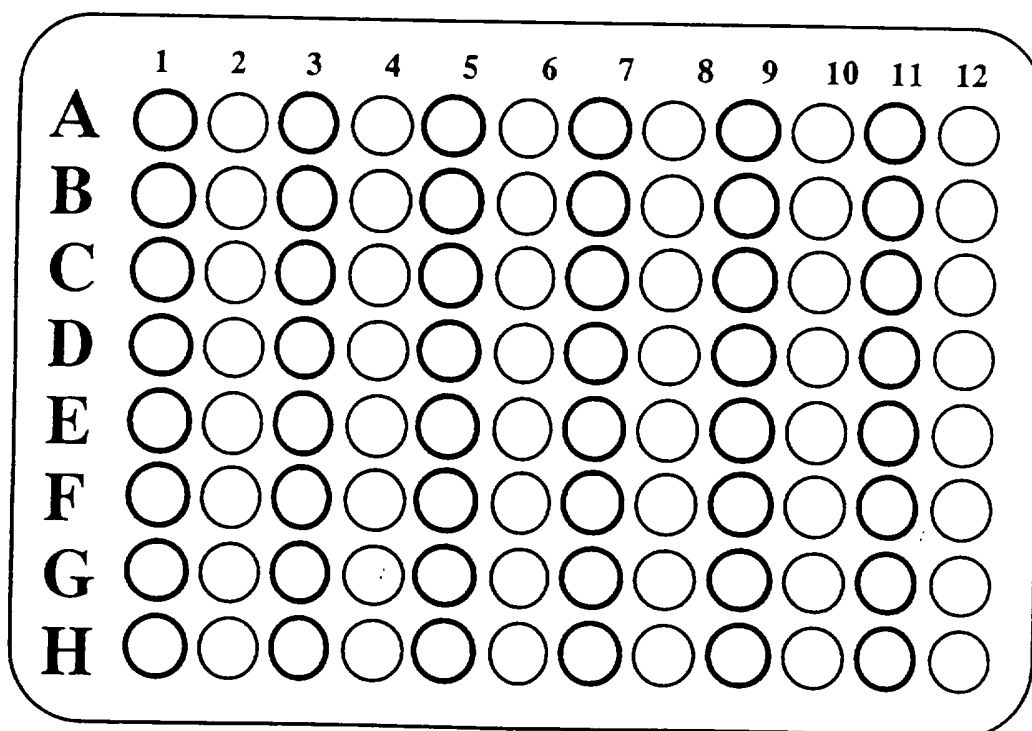
4. Produkt avsedd för biospecifika bestämningar, såsom specifik immunobestämning, nukleinsyrahybridisationsbestämning eller receptorbestämning, som omfattar en reaktionsgrop innehållande en fast fas -komponent och de övriga för bestämningen avsedda komponenterna av den biospecifika reaktionen i färdig

form för användning för att tillsätta reagenser i produkten för att utföra bestämningen, varvid de övriga komponenterna för bestämningen av den biospecifika reaktionen finns i reaktionsgropen torkade i färdig form för användning, **kännetecknad** därav, att i reaktionsgropen de övriga komponenterna för bestämningen av den biospecifika reaktionen är torkade i färdig form för användning på ett från den fasta fasen separat, i reaktionsgropen placerat underlag, såsom på ett underlag av plast, nitrocellulosa, cellulosa eller glasfiber.

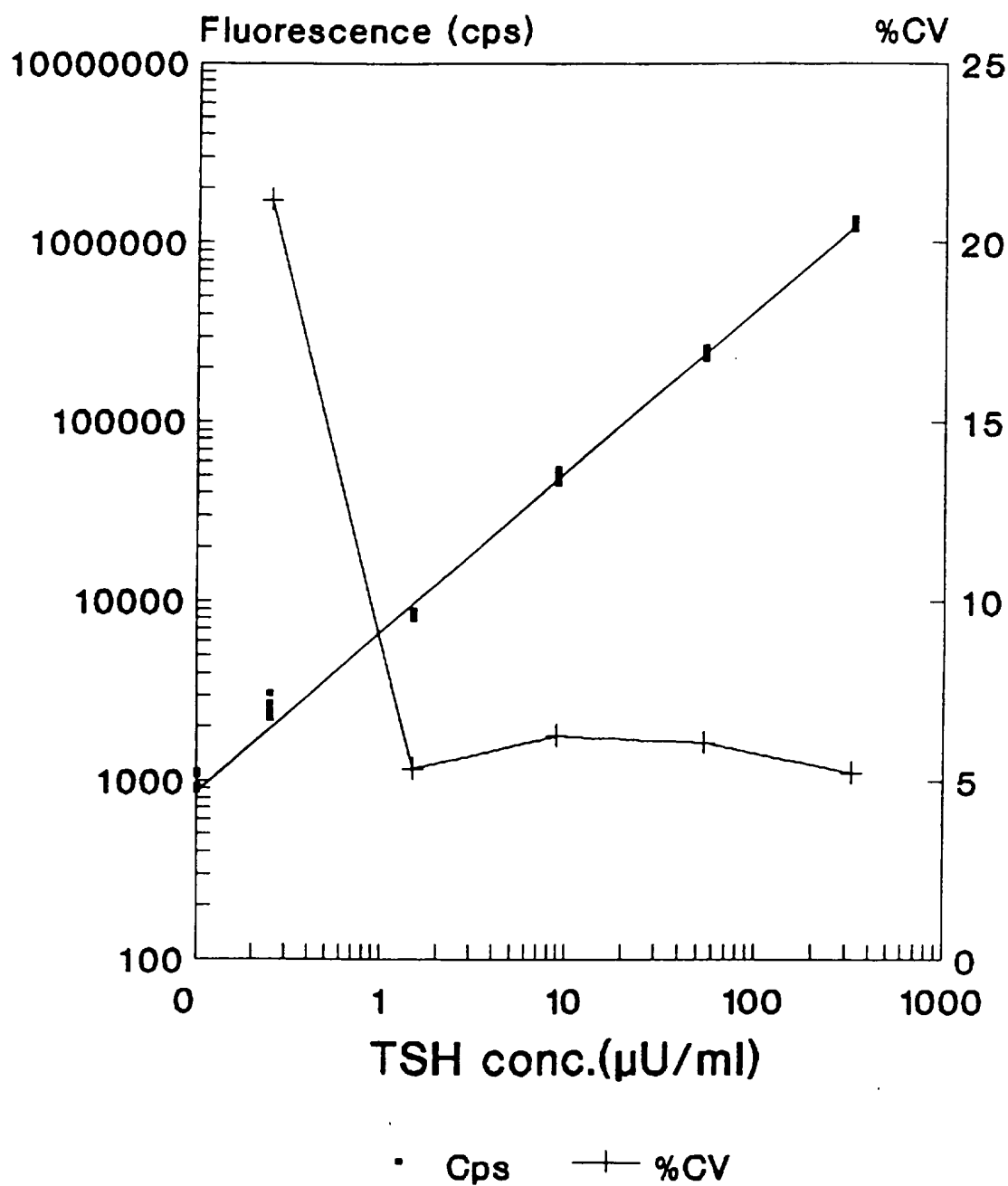
5. Produkt enligt krav 4, **kännetecknad** därav, att reaktionsgropen bildar med andra likadana gropar åtminstone en rad av reaktionsgropar (A-H; 1-12).

6. Produkt enligt krav 5, **kännetecknad** därav, att produkten är i form av en mikrotiterplatta och består av ett stycke eller flera sammanslutna stycken, varvid plattan består till exempel av 8 rader av 12 gropar eller av 12 rader av 8 gropar, när den vänds 90 grader från det ursprungliga läget.

7. Produkt enligt krav 5 eller 6, **kännetecknad** därav, att den är avsedd för specifik immunbestämning, som är en konkurrerande bestämning, en icke-koncurrerande bestämning, en virus-antikroppbestämning eller en serologisk bestämning.

*Fig. 1**Fig. 2*

Standard curve and precision profile of TSH, liquid stds and tracer spots

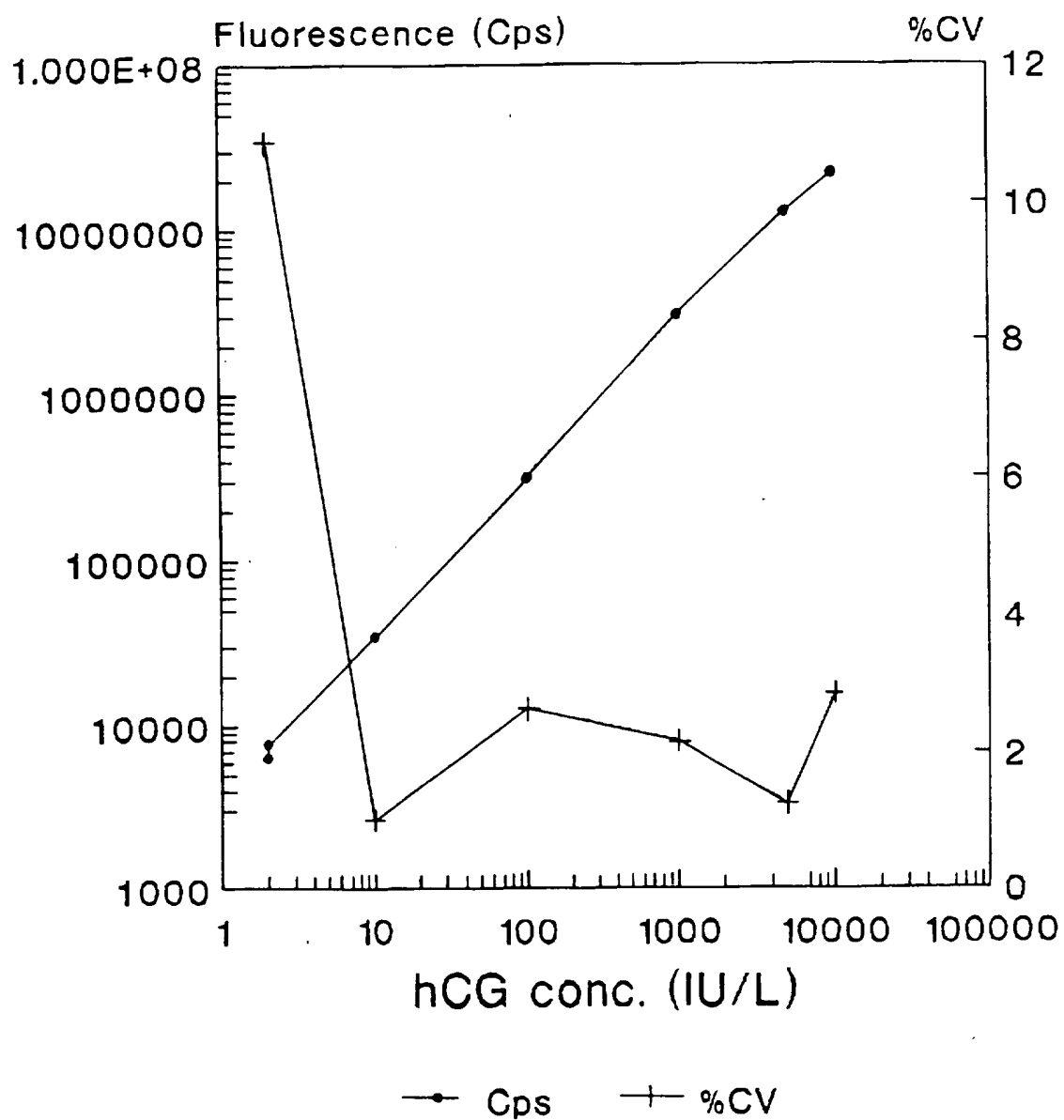


Sensitivity 0.03 $\mu\text{U/ml}$

Fig. 3

hCG

Standard curve and precision profile



Sensitivity < 0.2 IU/L

Fig. 4