



C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 24 11 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.* G 01 N 33/52

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus -- Patentansökning	800726
(22) Hakemispäivä -- Ansökningsdag	10.03.80
(23) Alkupäivä -- Giltighetsdag	10.03.80
(41) Tullut julkiseksi -- Blivit offentlig	16.09.80
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -- Ansökan utlagd och utskriften publicerad	14.08.86
(86) Kv. hakemus -- Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus -- Begärd prioritet	15.03.79
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) P 2910134.6	

- (71) Boehringer Mannheim GmbH., Mannheim-Waldhof, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Peter Vogel, Weinheim, Hans-Peter Braun, Hemsbach, Dieter Berger, Viernheim, Wolfgang Werner, Mannheim, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) Diagnostinen väline nesteiden aineosien toteamiseksi - Diagnostiskt medel för påvisande av beståndsdelar i vätskor

Nesteiden sisältämien aineiden toteaminen reagenssiliuskojen avulla on saavuttanut yhä suuremman merkityksen. Nämä liuskat edustavat useissa tapauksissa yksinkertaisia, halpoja ja nopeita toteamismenetelmiä. Reagenssiliuskoja käytetään runsaasti virtsadiagnostiikassa kvalitatiivisina ja puolikvantitatiivisina toteamismenetelminä. Erikoisreagenssiliuskoja voidaan käyttää myös veren ja veriheran sisältämien aineiden toteamiseen lääkärin suorittamassa diagnoosissa. Lisäksi reagenssiliuskat ovat usein käyttökelpoisia tutkittaessa juomia, juomavesiä sekä jätevesiä ja muita teollisuudessa kertyviä nesteitä.

Vaikeus analysoida kvantitatiivisesti reagenssiliuskan käyttöön perustuvien toteamismenetelmien tuloksia, varsinkin nesteiden suurimolekyylisten ja korpuskulaaristen aineosien suhteen, johtui aikaisemmin siitä, että käytettiin melkein yksinomaan paperia imevänä kannattimena. Esimerkkinä voidaan mainita veressä olevan hemoglobiinin määritysmenetelmä Tallqvist'in mukaan. Sellainen homogeenisuus kerrospaksuuden, rakenteen ja

koostumuksen suhteen, joka on tarpeellinen kvantitatiivisia ko-keita varten, on papereilla vain vaikeasti saavutettavissa. Käytettäessä papereita kvantitatiivisiin kokeisiin osoittautuu edelleen haitalliseksi, että usein on välttämätöntä suorittaa koetteen tarkka annostus.

Pienimolekyylisten aineiden kvantitatiivista määrittystä edisti huomattavasti saksalaisen patentin 1 598 153 mukaisten filmien käyttö. Nämä filmit voidaan ominaisuuksiltaan sovittaa kuhunkin analyysimenetelmään soveltuviksi. Ne eivät edellytä tutkittavan aineen tarkkaa annostusta ja ne reagoivat samassa määrin virtsan, plasman, veriheran tai täysveren kanssa. Lyhyen vaikutusajan jälkeen liika koete pyyhitään yksinkertaisesti pois. Pienen huokoskokonsa vuoksi nämä filmit mahdollistavat tutkittavan liuoksen dispergoitujen tai suspendoitujen aineosien, esim. veren punasolujen, erottamisen liuoksen sisältämistä pienimolekyyllisistä aineista.

DE-kuulutusjulkaisu 2 603 004 (Kabi) esittää suikaleen muotoisia diagnoosilaitteita, jotka ovat joko suodatinpapereita tai mikrohuokoisia, kapillaarisia PVC-muovilevyjä, joihin on sekoitettu 50 % piidioksidia. Näiden kantajien sisäpinnat on päällystetty reagenssilla, joka pystyy immobilisoimaan substraattia immuno-kemiallisen reaktion avulla. Kokeessa annetaan substraatin kromatografoitua suikaleissa ja määrätään indikaattoriliuoksella kapillaarivoimien avulla tapahtunut eteneminen. Sellaisten kantajien aukkojen täytyy olla niin suuria, että kapillaarinen eteneminen on niissä mahdollinen, so. monta suuruusluokkaa suuremmat kuin diagnostisissa välineissä, jossa ne ovat vain vähän todettavia molekyylejä suuremmat. Tästä patenttijulkaisusta ei käy ilmi, miten siinä esitetyt kalvot valmistetaan.

FR-patenttijulkaisu 2 191 734 (Eastman Kodak) esittää monikerroksisia analyyttisiä elementtejä, joissa kaikkien kerrosten täytyy olla huokoisia ja käytettyä nestettä erittäin hyvin läpäiseviä. Missään julkaisun mainitsemassa kerroksessa ei käytetä umpinaisia, vedenpitävistä muoveista valmistettuja kalvoja. Kerrokset ovat yleensä gelatiinigeeliä, mikrohuokoista suodatusmateriaali, titaanidioksidia, piimaata tai pieniä lasipalloja, jotka liimataan yhteen selluloosa-asetaatin kanssa orgaanisissa liuottimissa. Tiiviitä filmejä ei tässä julkaisussa esitetä.

US-patenttijulkaisu 3 784 358 (Cities Service Oil) kuuluu myös tekniikan tasoon ja siinä esitetään huokoisia polyeteenikalvoja, joiden huokoskoko on 40-50 μ m ja joihin on imeytetty erikoisvärejä ja -reagensseja ja joilla todetaan onko moottoriöljyissä glykolia. Tällöin huokoiset kantajat eivät ole ratkaisevia, vaan uudet reagenssit. Huokoiset kantajat oletetaan tunnetuiksi. Patenttijulkaisun mukaan huokoinen kalvo voidaan valmistaa esimerkiksi käyttämällä kaasumaista monomeeria tai höyrystämällä alhaalla kiehuvia aineita, ts. on kysymys kapillaariaktiivisesta, erittäin moniaukkoisesta, impregnointiin tarkoitettusta järjestelmästä.

US-patenttijulkaisu 3 844 865 (MMM) esittää mikrohuokoisten kalvojen valmistusta siten, että venyttämällä vieraita hiukkasia sisältävää muovikalvoa revittää se hiukkasten kohdalta auki ja saadaan siten aikaan mikroskooppisia aukkoja.

GB-patenttijulkaisu 1 316 671 (Nippon Ekikaseikei) esittää erikoisia huokoisia kalvoja, jotka valmistetaan siten, että kalvoa muodostava aine, täyteaine ja liuotin muovataan kalvoiksi ja kalvoa muodostavan aineen sekä täyteaineen välisille rajapinnoille tehdään aukkoja kaksinkertaisella venytyksellä. Syntyy ilmeisesti samanlainen seulamainen rakenne kuin kohdassa 5. em. US-patenttijulkaisussa 3 844 865. Tässä viitejulkaisussa ei esitetä edullisia koevälineen käyttöominaisuuksia, jotka asettaisivat ne ei-venytettyjen kalvojen edelle.

Filmit voivat myös sisältää pieniä määriä niiden ominaisuuksia parantavia apuaineita, esim. pigmenttejä kuten liitua tai titaanidioksidia, remission lisäämiseksi.

Näitä filmejä ei kuitenkaan voida käyttää solumaisten aineosien tai suurien molekyylien, esim. entsyymien, määritykseen. Tällaiset aineet joko eivät tunkeudu lainkaan filmiin tai eivät riittävästi aiheuttaakseen mitattavan reaktion. Niinpä näiden filmien avulla ei ole mahdollista suorittaa mitään luotettavia kokeita hemoglobiinin, kolesterolin lipoproteiineissa tai entsyymien toteamiseksi.

Nyt havaittiin täysin yllättäen, että saadaan imeviä "avonaisia" filmejä, jos filminmuodostavien aineiden, joista veteenliukenematon filmi muodostetaan, vesidispersioon tai orgaaniseen liuokseen lisä-

tään kiinteitä aineita hienojakoisten, liukenemattomien orgaanisten tai epäorgaanisten osasten muodossa. Koska kiinteä aine ei itse "reagoi", sen koostumus ei ole kriittinen, ja niinpä voidaan käyttää esim. selluloosaa, piimaata, silikageeliä, saostettua kipsiä, kalsiumkarbonaattia, kaoliinia, polyamidia, lasia ym. Näiden aineiden, joita seuraavassa nimitetään "filminavaajiksi", määrän suhde filminmuodostajan määrään voi olla välillä 2:1 - 20:1. Suhde riippuu käytetystä filminavaajasta ja filminmuodostajasta sekä käyttötar-koituksesta. Filminavaajan määrän ja käytetyn materiaalin ominais-pinnan suuretessa filmin imukyky lisääntyy.

Jos filminavaajan suhteellinen osuus ylittää tietyn rajan, niin fil-mi tulee mekaanisesti epästabiiliksi. Jos taas liian vähän filmin-avaajaa lisätään filmiin, se tulee suurimolekyyllisiä ja solumaisia aineosia läpäisemättömäksi. Niinpä esimerkiksi filminavaajan määrän suhteen filminmuodostajan määrän pitäisi sopivimmin olla välillä 2:1 - 5:1, jos filminavaajana käytetään polyamidia tai saostettua kipsiä ja filminmuodostajana polyvinyylipropionaatin vesidispersiota. Jos sen sijaan käytetään piimaata, niin mainitun suhteen pitäisi sopivimmin olla välillä 1:1 - 2:1.

Sopivimpia filminmuodostajia ovat orgaaniset muovit, kuten polyvinyyli-esterit, polyvinyylisetaalit, polyakryyliesterit, polymetakryyli-happo, polyakryyliamidit, polyamidit, polystyreeni, sekapolymeraatit, esim. butadieenistä ja styreenistä tai maleiinihappoesteristä ja vinyylisetaatista muodostetut. Kuitenkin voidaan käyttää myös muita filminmuodostavia, luonnosta peräisin olevia tai synteettisiä orgaa-nisia polymeerejä sekä niiden seoksia vesidisersion muodossa. Fil-minmuodostajat voivat olla myös liuotettuna orgaaniseen liuottimeen, esim. vinyylikloridin ja vinyylipropionaatin kopolymeraatti etikka-esteriin.

Dispersiot tai liuokset voidaan levittää alustalle tasaiseksi kerrok-seksi, joka kuivauksen jälkeen muodostaa vedenkestävän filmin.

Tällaisten filmien erityisenä etuna imukykyisiin papereihin verrat-tuna on se, että filmejä voidaan valmistaa yksinkertaisemmin, yhden-mukaisemmin ja toistettavammin. Filmiä voidaan käyttää yhdessä kan-nattimena toimivan alustan kanssa tai se voidaan totemisreaktiota varten vetää irti alustasta ja esim. asettaa toiselle kannattimelle. Sopivimmin päällystefilmien kannattimia ovat muovikalvot, mutta kan-nattimina voi-

daan käyttää myös muita kalvoja, papereita, muovilevyjä, lasia, metallia jne., jos käyttötarkoitus sitä edellyttää.

Toteamisreaktioon tarvittavat reagenssit lisätään normaalisti suoraan dispersioon. Mikäli on edullista, voidaan myös kylästä niillä muodostettu filmi. Myös filminavaajien esikylästyksellä reagensseilla on mahdollista. Menetelmät voidaan myös yhdistää siten, että esim. tietyt aineosat lisätään dispersioon ja toiset jälki-meystetään filmiin. Täten on mahdollista aikaansaada aineosien tietty kolmiulotteinen erottelu, mikä voi lisätä kokeitten stabiilisuutta ja reaktiivisuutta. Toinen mahdollisuus seosainesten erottamiseksi toisistaan on jakaa ne kahteen eri päällystemassaan ja suorittaa näillä päällystys peräkkäin edullisimmassa järjestyksessä, niin että muodostuu monikerrossysteemi.

Mikäli on tarpeen, voidaan lisätä sakeutusaineita, emulgaattoreja, dispergoimisaineita, pigmenttejä kuten esim. titaanidioksidia, pehmittimiä, kostutusaineita jne.

Dispergointiaineet, emulgaattorit ja sakeutusaineet helpottavat dispersioitten valmistusta ja stabilointia. Pigmentit, kuten esim. titaanidioksidi, jotka voivat olla samoja kuin filminavaaja, parantavat filmien remissio-ominaisuuksia aiheuttaessaan filmeille mahdollisimman pienen valonläpäisyn ja suuremman remission. Tämä on erikoisen edullista silloin, kun näin saatuja diagnostisia koetteita on analysoitava remissiofotometrisesti. Pehmittimien avulla voidaan optimoida filmipäällystysmassojen sekä filmien ominaisuudet. Esimerkiksi niiden lujuus, viskositeetti, tarttuvuus päällystettävään alustaan yms. paranevat. Kostutusaineita lisätään, jotta aikaansaadetaan filmin parempi kostuminen koetteella. Kostutusaineet voivat myös samalla katalysoida reaktioita tai stabiloida aineseoksia tai saattaa reaktiossa muodostuneen värin kirkkaammaksi ja kontrastipitoisemmaksi.

Vaikka edellä selostetut filmit on ensi sijassa kehitetty suurimolekyyllisiä ja korpuskulaarisia aineosia varten, ne soveltuvat tietystikin myös pienimolekyyllisten yhdisteiden toteamiseen ja määrittelyyn. Edellämainitun patentin 1 598 153 mukai-

siin filmeihin verrattuna niillä on se etu, että ne imevät tutkittavaa liuosta voimakkaammin ja nopeammin, reaktioiden siten esiintyessä intensiivisempinä. Valitsemalla sopivasti filminavaajan määrän suhde filminmuodostajan määrään, esim. väliltä 0,5:1 - 2:1, mikä suhde lisäksi riippuu näiden aineiden laadusta, on useissa tapauksissa mahdollista vähentää häiriötä aiheuttavaa suurimolekyylisten aineiden tunkeutumista filmiin ja siten todeta tai määrittää ainoastaan pienimolekyylliset aineet. Tässä selostettuja filmejä käytetään ensi sijassa kehon nesteiden, kuten virtsan, veren, veriheran ja syljen sisältämien aineiden toteamiseen, mutta niitä voidaan sopivana muunnoksena käyttää myös muissa nesteissä kuten juomavesissä, jätevesissä jne. sekä mahdollisesti myös orgaanisissa liuottimissa, joihin ne eivät liukene.

Tämän keksinnön kohteena on diagnostinen väline nesteiden sisältämien korpuskulaaristen, suurimolekyylisten ja pienimolekyylisten aineiden toteamiseksi, kuten patenttivaatimuksissa on tarkemmin tunnusomaiseksi mainittu.

Keksinnön suurena etuna on, että tarvittavat reagenssit vastaanottava filmi voidaan ohjatusti sovittaa aiottuun käyttötarkoitukseen valitsemalla parhaiten sopivat filminmuodostajat, filminavaajat jne. Toisenna suurena etuna on, että tarkka koetteenannostus voidaan jättää pois, koska filmi itse annostelee koeteaineen. Koeteaineen ylimäärä yksinkertaisesti pyyhitään pois tietyn vaikutusajan kuluttua.

Seuraavassa esitetään eräitä esimerkkejä keksinnön mukaisesta välineestä.

Esimerkki 1

Reagenssifilmin valmistamiseksi veriherassa esiintyvän kolesterolin toteamista varten tehdään seuraavan koostumuksen omaava dispersio:

Selluloosaa	5 g
Polyvinyylipropionaattidispersiota (50 % vedessä)	3 g
Metyylihydroksipropyyliselluloosaa	0,042 g
Titaanidioksidijauhetta	2 g

Kolesteroliesteraasia	1200 U
Kolesterolioksidaasia	800 U
Peroksidaasia	26000 U
Gallushappoa	0,0032 g
Liuosta, joka sisältää 0,2 g 3,3',5,5'- tetrametyylilibentsidiiniä ja 0,17 g diok- tyylinatriumsulfosuksinaattia 0,74 ml:ssa asetonia	1 ml
Kaliumdivetyfosfaattia	0,049 g
Dinatriumvetyfosfaattidihydraattia	0,167 g
Tislattua vettä	19,5 ml

Polykarbonaattikalvo päällystetään tällä seoksella kerrospak-
suuteen 300 μ ja kerros kuivataan sen jälkeen kuumailmalla.
Näin saatu reagenssikerros värjäytyi siniseksi kolesterolipi-
toisten veriherojen vaikutuksesta värjäntymisen porrastues-
sa hyvin kolesterolipitoisuudesta riippuen.

Kun lineaarisella asteikolla varustettu remissiofotometri
(Reflomat [®]) on säädetty arvoon 0 käyttämättömällä reagenssi-
liuskalla ja arvoon 100 asteikonosaa mustalla kalvolla, saa-
daan sinivärjäntymisiä vastaaville kolesterolipitoisuuksille
seuraavat mittausarvot:

0 mg	0 asteikonosaa
100 mg	6 "
200 mg	44 "
300 mg	66 "
400 mg	76 "
500 mg	83 "
600 mg	88 "
Musta kontrollikalvo	100 "

Esimerkki 2

Virtsassa esiintyvien punasolujen toteamiskoetta varten val-
mistettiin ensin filmi seuraavasta seoksesta:

Polyvinyylipropionaattidisersiota (50 % vedessä)	50 g
Kaoliinia	60 g
Dioktyylinatriumsulfosuksinaattia	2 g
Tislattua vettä	140 ml

Seoksella päällystettiin polykarbonaattikalvo kerrospeksuuteen 400 μ ja kerros kuivattiin sen jälkeen kuumailmalla. Näin saatu filmi kyllästetään seuraavilla liuoksilla I ja II sekä kuivataan kuumailmalla kummankin kyllästyksen jälkeen.

Liuos I

Yhdistettä EDTA $\cdot$ Na ₂	1 g
Yhdistettä trinatiumpsitraatti $\cdot$ 2H ₂ O	15,7 g
Yhdistettä sitruunahappo $\cdot$ H ₂ O	3,48 g
Fosforihappotrimorfolidia	30,5 g
Bentso-vaaleankeltaista	0,048 g
Tislattua vettä	190 ml

Tähän lisätään 3,2 g 2,5-dimetyyli-2,5-dihydroperoksiheksaania liuotettuna 60 ml:an metanolia.

Liuos II

3,3',5,5'-tetrametyyllibentsidiiniä	0,56 g
Dioktylinatriumsulfosuksinaattia	1,0 g
Fenantridiiniä	1,4 g
Fenyyliisemikarbatsidia	0,06 g
Tolueenia	100 ml
Metoksietanolia	10 ml
Petrolieetteriä	90 ml

Näin saatu filmi värjäytyy vihreäksi punasolupitoisen virtsan vaikutuksesta.

Esimerkki 3

Filmi nitriitin toteamiseksi virtsassa saatiin seuraavasti:

Alempana esitettyyn liuokseen a) sekoitettiin 10 g sellulosa, joka erotettiin suodattamalla ja kuivattiin kuumailmalla.

Liuos a)

3-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydrobentso- $\overline{h}$ -kinoliinia	0,392 g
Sulfaniiliamidia	0,344 g
L-viinihappoa	5,00 g
Metanolia p.A.	200 ml

Täten kyllästettyä selluloosaa käyttäen valmistettiin seuraava päällystysmassa:

Kyllästettyä selluloosaa	10,00 g
Metyylihydroksipropyyliselluloosaa	0,09 g
Polyvinyylipropionaattidisversiota (50 % vedessä)	5 g
Dioktyylinatriumsulfosuksinaatin 10%:sta liuosta asetonissa	3 ml
Tislattua vettä	35 ml

Polyesterikalvo päällystettiin tällä massalla kerrospaksuuteen 400 μ ja kerros kuivattiin kuumailmalla. Veteenliukene-
mattomassa filmissä esiintyi nitriittipitoisten nesteiden,
esimerkiksi virtsan tai teollisuuden jätevesien vaikutuksesta
punaisia värireaktioita.

Esimerkki 4

Hemoglobiinin toteamiseksi veressä valmistettiin reagenssi-
filmi seuraavasta seoksesta:

Selluloosaa	20 g
Polyvinyylipropionaattidisversiota (50 % vedessä)	15 g
Dioktyylinatriumsulfosuksinaattia	0,3 g
0,5-moolista PO_4 -puskuria, pH = 7	75 ml

Seoksella päällystettiin polyesterikalvo kerrospaksuuteen
200 μ ja kerros kuivattiin kuumailmalla.

Jos erilaiset hemoglobiinipitoisuudet käsittävän verenlaimen-
nussarjan kustakin koetteesta 1 pisaran annetaan 1 minuutin
ajan vaikuttaa reagenssifilmiin, saadaan porrastettuja vär-
jäntymisiä pisaran vanulla poispyyhkimisen jälkeen.

Mitattaessa reagenssiliuskojen värjäntyminen remissiofoto-
metrissä (Zeiss PMQ3) aallonpituudella 540 nm, saadaan hemo-
globiinipitoisuudesta riippuen seuraavat mittausarvot:

Hemoglobiinipitoisuus g/l	R %
53	46,1
100	38,8
150	31,7
201	25,5

Esimerkki 5

Menetelmän rajojen määrittämiseksi vaihdeltiin eräässä esimerkin 4 suhteen analogisessa seoksessa filminavaajaa ja filminmuodostajaa ja saatiin seuraavat ominaisuudet omaavat filmit:

<u>Filminavaaja/filminmuodostaja</u>			<u>Ominaisuudet reagoidessaan veressä olevien punasolujen kanssa</u>
0,5	:	1	Stabiili filmi, punasolut tunkeutuvat vain muutamiin kohtiin.
1	:	1	Stabiili filmi, koko filmin homogeeninen reagointi.
4	:	1	Koko filmin homogeeninen reagointi, filmiaine liukenee jo osittain pisaraa poispyyhittäessä.

Kipsi : Polyvinyylipropionaatti

3	:	1	Stabiili filmi, heikko värjäntyminen.
4-10	:	1	Stabiili filmi, tasainen voimakas värjäntyminen.
20	:	1	Pienellä paineella pyyhkimisen kestävä filmi, tasainen värjäntyminen, pisara "kromatografoitu" reunastaan.

Patenttivaatimukset

1. Diagnostinen väline nesteiden sisältämien aineiden toteamiseksi, jonka välineen muodostaa nesteitä kestävä, orgaanisten muovien filmiä muodostavasta vesidispersiosta tehty filmi, t u n n e t t u siitä, että se sisältää filminavaajan hienojakoisten, liukenemattomien epäorgaanisten tai orgaanisten hiukkasten muodossa sekä toteamiseen tarvittavat reagenssit, jolloin filminavaajan määrän suhde filminmuodostajan määrään on 2:1 - 20:1.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen diagnostinen väline, t u n n e t t u siitä, että filminavaajan määrän suhde filminmuodostajan määrään on välillä 2:1 - 5:1.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen diagnostinen väline, t u n n e t t u siitä, että pienen tai keskimääräisen molekyylipainon omaavien aineiden toteamiseen tarkoitettussa filmissä filminavaajan määrän suhde filminmuodostajan määrään on noin 2:1.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen diagnostinen väline, t u n n e t t u siitä, että nesteitä kestävä filmi on kiinnitetty kantaan.
5. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukaisen diagnostisen välineen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että filminmuodostajan liuos tai dispersio sekoitetaan sopivassa nesteessä filminavaajan sekä mahdollisesti tarvittavien reagenssien ja apuaineiden kanssa, seoksesta muodostetaan alustalle ohut filmi ja neste poistetaan haihduttamalla, minkä jälkeen muodostunut filmi mahdollisesti kyllästetään reagensseilla.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että filmi irrotetaan alustastaan ja kiinnitetään kantaan.

Patentkrav

1. Diagnostiskt medel för påvisande av ämnen i vätskor bestående av en vätskefast film, som är framställd ur en filmbildande vattendispersion av organiska plaster, k ä n n e t e c k - n a t av att den innehåller en filmöppnare i form av finfördelade olösliga oorganiska eller organiska partiklar samt för påvisandet erforderliga reagenser, varvid förhållandet mellan mängden filmöppnare och mängden filmbildare är mellan ca 2:1 och 20:1.
2. Diagnostiskt medel enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k - n a t av att förhållandet mellan mängden filmöppnare och mängden filmbildare är mellan 2:1 - 5:1.
3. Diagnostiskt medel enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e - t e c k n a t av att i filmen för påvisandet av ämnen med liten eller medelstor molekylvikt är förhållandet mellan mängden filmöppnare och mängden filmbildare ca 2:1.
4. Diagnostiskt medel enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k - n a t av att den vätskefasta filmen är fäst vid en bärare.
5. Förfarande för framställning av ett diagnostiskt medel enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t av att en lösning eller dispersion av filmbildaren blandas med filmöppnaren samt eventuellt med behövliga reagenser och hjälpmedel i en lämplig vätska, blandningen formas till en tunn film på ett underlag och vätskan avlägsnas genom avdunstning, varpå den bildade filmen eventuellt impregneras med reagenser.
6. Förfarande enligt patentkrav 5, k ä n n e t e c k n a t av att filmen lösgörs från sitt underlag och fästes vid en bärare.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 603 004 (G 01 N 33/16), 1 598 153 (G 01 N 33/16).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Ranska-Frankrike(FR) 2 191 734 (G 01 N 21/22).
Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 316 671 (B 29 D 27/00). USA(US) 3 784 358 (G 01 N 31/22), 3 844 865 (B 29 C 17/02).