

PATENTSCHRIFT 140 921

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11)	140 921	(44)	02.04.80	3(51)	G 01 N 33/16
(21)	AP G 01 N / 210 064	(22)	21.12.78		
(31)	P 27 58 507.5	(32)	28.12.77	(33)	DE

(71) siehe (73)

(72) von Stetten, Otto, Dr. Dipl.-Chem.; Schmidt, Helmut, Dr. Dipl.-Chem., DE

(73) Byk-Mallinckrodt Chemische Produkte GmbH, Dietzenbach-Steinberg, DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 102 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Stabilisierte, unlöslich gemachte biochemische Präparate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

(57) Die Erfindung betrifft stabilisierte, unlöslich gemachte biochemische Präparate, die dadurch gekennzeichnet sind, daß biochemische Materialien, wie zum Beispiel Antigene, Antikörper, Hormone, Aminosäuren, Haptene, Proteine, Enzyme etc., kovalent an eine Kieselsäureheteropolykondensatschicht gebunden sind, die ihrerseits auf eine mechanisch tragfähige Unterlage aufgebracht ist. Die erfindungsgemäßen biochemischen Präparate sind besonders als Mittel bei immunchemischen Verfahren, wie zum Beispiel Radioimmunoassay, Affinitätschromatographie etc., geeignet. Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung dieser biochemischen Präparate.

Vertreter: Internationales Patentbüro Berlin
Wallstraße 23-24, DDR-1020 Berlin

Anmelder: Byk-Mallinckrodt Chemische Produkte GmbH
Postfach 2060
D-6057 Dietzenbach-Steinberg

Titel der Erfindung:

Stabilisierte, unlöslich gemachte
biochemische Präparate, Verfahren
zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft stabilisierte, unlöslich gemachte biochemische Präparate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

Charakteristik der bekannten Lösungen:

Für die Fixierung biochemischer Materialien sind bereits mehrere Verfahren bekannt. So wird z.B. von Catt et al. 1967 in Nature 213, 825 (1967) eine Methode beschrieben, bei der Antikörper an Polystyrolröhrchen adsorbiert wurden. Von Axen et al. wurde 1967 in Nature 214, 1302 (1967) eine Arbeit über die chemische Bindung von Peptiden und Proteinen an Polysaccharide veröffentlicht. 1970 stellten Kagedal und Akerström in Acta Chem. Scand. 24, 1601 (1970) ein Verfahren zur Kopplung von biologisch wichtigen Molekülen an Polysaccharide vor, wobei die Moleküle kovalent gebunden wurden. In der US-PS 3 652 761 wird ein Verfahren beschrieben, mit Hilfe dessen Antigene und Antikörper kovalent über ein Kopplungsmittel an anorganische Träger gebunden werden können.

Alle diese Verfahren haben gewisse Nachteile. Bei dem von Catt beschriebenen Verfahren kann das adsorptiv gebundene Material wieder desorbiert werden; bei dem Verfahren von Axen et al. sowie Kagedal und Akerström muß mit toxischen Substanzen, wie Bromcyan, gearbeitet werden, beim Verfahren gemäß der

US-PS 3 652 761 muß bei hohen Temperaturen, zum Beispiel 625°C, unter Sauerstoff gearbeitet werden, und es ist ein Reinigen des Glases mit Salpetersäure nötig.

Ziel der Erfindung:

Der vorliegenden Erfindung liegt das Ziel zugrunde, die oben beschriebenen Nachteile zu überwinden und insbesondere ein an einen Festkörper gekoppeltes biochemisches Material zur Verfügung zu stellen, das eine hohe Stabilität aufweist. Die Herstellung der angestrebten Präparate soll in einfacher Weise und, ohne daß toxische Substanzen verwendet werden müssen, möglich sein.

Dieses Ziel wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß man aus einer organischen Lösung eine funktionelle Gruppen enthaltende Kieselsäureheteropolykondensatschicht auf mechanisch tragfähige Unterlagen aufbringt, an die durch in an sich bekannte Methoden der organischen Chemie und Biochemie die biochemisch interessanten Materialien gekoppelt werden. Als solche kommen beispielsweise in Betracht: Serumbestandteile, Proteine, Enzyme, Antigene, Antikörper und Haptene und Hormone, insbesondere Albumine, Globuline, Aminosäuren, geeignet substituierte Steroide etc., ganz besonders Immunglobuline, Antikörper und Hormone.

Gegenstand der Erfindung sind daher stabilisierte, unlöslich gemachte biochemische Präparate, die dadurch gekennzeichnet sind, daß biochemische Materialien, wie zum Beispiel Antigene, Antikörper, Hormone, Aminosäuren, Haptene, Proteine, Enzyme etc., kovalent an eine Kieselsäureheteropolykondensatschicht gebunden sind, die ihrerseits auf eine mechanisch tragfähige Unterlage aufgebracht ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von solchen biochemischen Präparaten, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Kieselsäureheteropolykondensat herstellt, dieses auf eine Unterlage aufbringt und gegebenenfalls nach einer Nachbehandlung das biochemische Material ankoppelt.

Schließlich ist ein weiterer Gegenstand die Verwendung dieser stabilisierten biochemischen Präparate als Mittel, z.B. Trennmittel, Adsorbentien etc., bei immunchemischen Verfahren, wie z.B. Radioimmunoassays, Affinitätschromatographie etc.

Die Erfindung zeigt die außerordentlichen Vorteile, technisch besonders einfach realisierbar und weitgehend unabhängig von der Art und Zusammensetzung der verwendeten Unterlage zu sein.

Die Kieselsäureheteropolykondensatschicht wird durch Kondensation dreier Komponenten erhalten, nämlich:

- a) mindestens eines substituierten Silans der allgemeinen Formel (I)



in der R Wasserstoff, Halogen, Alkoxy oder $-\text{NR}'_2$ ($\text{R}' = \text{Wasserstoff und/oder Alkyl}$) bedeutet, R'' Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl darstellt und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist,

- b) mindestens eines funktionellen Silans der allgemeinen Formel (II)



in der R die vorstehende Bedeutung hat, R'' Alkylen, Phenylen, Alkylphenylen oder Alkylenphenylen darstellt, Y Halogen oder eine gegebenenfalls substituierte Amino-, gegebenenfalls substituierte Anilino-, Aldehyd-, Keto-, Carboxy-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyano-, Hydroxyphenyl-, Diazo-, Carbonsäurealkylester-, Sulfonsäure- ($-\text{SO}_3\text{H}$) oder Phosphorsäuregruppe ($-\text{PO}_3\text{H}_2$) bedeutet und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, sowie

- c) gegebenenfalls mindestens eines hydrolysierbaren Kieseisäurederivats der allgemeinen Formel (III)



(III)

in der R die vorstehende Bedeutung hat, jedoch nicht alle Reste R Wasserstoff sind.

Durch die Erfindung werden somit Kieseisäureheteropolykondensatschichten zur Aufbringung auf die Unterlage in Betracht gezogen, welche aus den oben genannten Komponenten a) und b) oder a), b) und c) erhalten worden sind.

Bevorzugt werden Polykondensate, die durch Kondensation der folgenden drei Komponenten erhalten werden:

- a) mindestens eines substituierten Silans der allgemeinen Formel $\text{SiR}_n\text{R}''(4-n)$, in der R Chlor, Niedrigalkoxy, insbesondere Ethoxy oder Methoxy, oder Dimethylamino bedeutet, R'' für Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, Aryl, insbesondere Phenyl oder Aralkyl, insbesondere Benzyl oder Toly, steht, und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist,
- b) mindestens eines funktionellen Silans der allgemeinen Formel $\text{SiR}_n(\text{R}''\text{Y})(4-n)$, worin R für Chlor, Niedrigalkoxy, insbesondere Ethoxy oder Methoxy, oder Dimethylamino

steht, R'' für Niedrigalkylen steht, Y für gegebenenfalls substituiertes Amino oder Anilino, Carbonyl, Carboxy, Diazo oder Halogen steht und n eine ganze Zahl von 1 bis 3, insbesondere 1 ist, und

- c) gegebenenfalls mindestens eines hydrolysierbaren Kie-
selsäurederivats der allgemeinen Formel SiR_4 , worin R
für Chlor, Niedrigalkoxy, insbesondere Ethoxy oder
Methoxy, oder Dimethylamino steht.

Die hierin verwendete Bezeichnung "niedrig" soll Gruppen
mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, Kohlenstoffatomen be-
zeichnen.

Geeignete Ausgangsverbindungen sind z.B. $(\text{EtO})_4\text{Si}$, SiCl_4 ,
 $(\text{MeO})_4\text{Si}$, $\text{Si}(\text{NH}_2)_4$, $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{OMe})_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$
 $(\text{OEt})_2$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{SiCl}_2$, $(\text{EtO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $(\text{EtO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{CN}$
etc., die nach Angaben von W. Noll, Chemie und Technologie
der Silikone, Verlag Chemie, 1968 hergestellt werden können.

Zur Herstellung des Kondensats werden gemäß der Erfindung
die einzelnen Komponenten unter Feuchtigkeitsausschluß und
gegebenenfalls gelöst in organischen Lösungsmitteln, wie
z.B. Alkoholen, insbesondere niedrigen Alkoholen mit 1 bis
4 C-Atomen, vorzugsweise MeOH und EtOH, Ketonen, insbeson-
dere Alkylketonen, vorzugsweise Aceton, Ethern, insbesonde-
re Alkylethern, vorzugsweise Diäthylether, Amiden, vorzugs-
weise Dimethylformamid, und Gemische davon vermischt. Gleich-
zeitig oder anschließend wird gegebenenfalls ein Katalysa-
tor, der Protonen oder Hydroxylionen abspalten kann, oder
Amine enthält, zugegeben.

Die Kondensation der einzelnen Komponenten kann in einer
Stufe oder in mehreren Teilstufen, vorzugsweise in einer
oder in zwei Stufen, erfolgen. Im ersteren Fall werden die
Komponenten in einer Stufe durchkondensiert. Bei dieser

Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die benötigte Wassermenge und gegebenenfalls ein Katalysator bereits am Anfang dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Im zweiten Fall wird zunächst eine Vorkondensation vorgenommen. Nach Zugabe der benötigten Wassermenge zu dem Vorkondensat erfolgt dann die Endkondensation. Die Endkondensation kann nach dem Aufbringen des Vorkondensats auf die Unterlage durchgeführt werden.

Die Kondensation erfolgt bei Temperaturen von -20 bis $+130^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise 0 bis 65°C , besonders bevorzugt bei Raumtemperatur. Die Dauer der Kondensation beträgt 1 Min. bis 24 Std. Die Dauer der Kondensation bzw. der Vorkondensation beeinflusst die mechanischen Eigenschaften der erhaltenen Schichten.

Das Vorkondensat bzw. das durchkondensierte Produkt kann im Reaktionsmedium auf die Unterlage aufgebracht und damit verbunden werden. Es kann aber auch durch Abdampfen des Lösungsmittels (gegebenenfalls im Vakuum) isoliert werden und zu einem späteren Zeitpunkt entweder als solches oder gelöst in einem organischen Lösungsmittel auf die Unterlage aufgebracht werden. Gegebenenfalls wird die stöchiometrisch erforderliche Wassermenge zugesetzt.

Als Katalysatoren kommen bei der Kondensation Säuren, insbesondere verflüchtigbare Säuren, vorzugsweise Salzsäure oder Essigsäure, Wasser, Basen, insbesondere Alkalihydroxide oder Amine, vorzugsweise Natronlauge, und niedrige Alkylamine in Betracht. Die Katalysatormenge beträgt vorzugsweise 3% . Bei sauren Katalysatoren werden kürzere Kondensationszeiten bevorzugt.

Während der Vorkondensation findet einerseits eine Umalkoxylierung der Silane statt, andererseits eine über die gewählten Reaktionsbedingungen gesteuerte Oligomerisierung unter gleichzeitiger Etherabspaltung.

So wird z.B. gemäß einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens nach Ablauf der festgelegten Vorkondensationszeit das in Lösung befindliche Kieselsäureheteropolykondensat auf die stabile Unterlage als solches oder unter Zuhilfenahme stöchiometrischer Mengen Wassers bei erhöhter Temperatur aufgebracht. Beim Abdampfen des Lösungsmittels werden dann zwischen den SiOH-Gruppen des Kieselsäureheteropolykondensats und reaktiven Gruppen der Unterlage kovalente Bindungen geknüpft. Die aufgetragenen Schichten werden gegebenenfalls mit Wasser nachbehandelt und/oder eingebrannt. An die funktionellen Gruppen dieser so aufgetragenen Schicht können nun nach an sich bekannten Methoden der organischen Chemie und Biochemie biochemisch interessierende Materialien gekoppelt werden.

Das Verhältnis der einzelnen Komponenten sowie die Bedingungen der Kondensation bestimmen die Eigenschaften der erhaltenen Schichten. Der Anteil der hydrolysierbaren Kieselsäurederivate bestimmt die Beschaffenheit der Oberfläche der Schicht, z. B. die spezifische Oberfläche, der Anteil der substituierten Silane (vgl. Komponente a) die Haftungseigenschaften und der Anteil der funktionellen Silane (vgl. Komponente b) die Anzahl der Kopplungsstellen an der Oberfläche. Die Kieselsäureheteropolykondensate enthalten, bezogen auf Oxide, 60 bis 90 Gew.%, vorzugsweise 65 bis 85 Gew.%, insbesondere 75 bis 80 Gew.% der Komponente a), 1 bis 15 Gew.%, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.%, insbesondere 4 bis 8 Gew.% der Komponente b) und 0 bis 30 Gew.%, insbesondere 5 bis 20 Gew.%, ganz besonders 8 bis 15 Gew.%, z.B. 9 bis 12 Gew.% der Komponente c).

Die organischen Lösungen des Kondensats sind 5 bis 40%ig, insbesondere 10 bis 35%ig, vorzugsweise 25 bis 30%ig. Als Katalysator wird vorteilhaft bis zu 3% Wasser oder Säure verwendet.

Als mechanisch tragfähige Unterlagen kommen alle festen Körper geeigneter Stabilität in Betracht, insbesondere Glas, Minerale, z.B. Hydroxyapatit, Quarz etc., Keramik, z.B. Porzellan, Steingut etc., keramische Materialien, z.B. Schamotte etc., Metalloxide, z.B. Aluminiumoxid, Eisenoxid etc., Metalle, z.B. Aluminium, Eisen etc., Holz, Papier, Kohle, Kunststoffe, z.B. PVC, Polyethylen, etc., organische Hochpolymere, z.B. Cellulose, Polysaccharide etc., und dergleichen, vorzugsweise Glas, z.B. Objektträger, zylindrische Fläschchen aus Borosilikatglas (z.B. mit 5 ml Inhalt), Schmelzgläser (z.B. 8 x 70 mm) etc., Keramik, Metalloxide, Metalle und Kunststoffe, z.B. Polypropylen, Copolymerisate aus Acrylsäure und Ethylen etc.

Es hat sich nicht als notwendig erwiesen, die zu beschichtenden Unterlagen vorzubehandeln bzw. chemisch zu reinigen, worin eine weitere Vereinfachung gegenüber herkömmlichen Methoden zu sehen ist. Die das Kondensat enthaltende Lösung wird als solche oder unter Zugabe von stöchiometrischen Mengen Wassers auf die Unterlage aufgebracht. Bei erhöhter Temperatur, vorteilhaft 75 bis 150°C, vorzugsweise 100 bis 120°C, wird innerhalb von 15 bis 45 Min., vorzugsweise 20 bis 40 Min., das Lösungsmittel abgedampft und die Silikonschicht wird vernetzt und kovalent an die Unterlage gebunden.

Als generell anwendbare Beschichtungsverfahren können beispielsweise verwendet werden:

- a) Eintauchen der zu beschichtenden Unterlage in die Lösung des Kieselsäureheteropolykondensats bzw. in das Vorkondensat und Abdampfen des Lösungsmittels (s.o.),
- b) Aufsprühen der kieselensäureheteropolykondensathaltigen Lösungen auf die zu beschichtende Unterlage und Abdampfen des Lösungsmittels (s.o.),
- c) Füllen von behälterförmigen Unterlagen mit kieselensäureheteropolykondensathaltigen Lösungen und Abdampfen des Lösungsmittels

und ähnliche.

Vorteilhafterweise wird die mit der Kieselsäureheteropolykondensatschicht versehene Unterlage zur vollständigen Vernetzung des Kieselsäureheteropolykondensats mit Wasser oder Wasserdampf nachbehandelt. Das Wasser bzw. der Dampf kann Temperaturen von 4 bis 150°C aufweisen, wobei die Stabilität der Schicht mit der Temperatur steigt. Die Nachbehandlungszeit kann 2 bis 30 min betragen. Vorteilhaft hat sich eine Nachbehandlung von 10 bis 20 min mit Kochwasser bewährt. Die Schicht kann anschließend 5 bis 30 min bei Temperaturen von 100 bis 150°C, vorteilhaft 15 bis 25 min bei 110 bis 130°C, eingebrannt werden. Die Dicke der Schichten hat keinen Einfluß auf deren Funktionstüchtigkeit.

An die mit funktionellen Gruppen versehene Kieselsäureheteropolykondensatschicht können nun durch bekannte Methoden der organischen und Biochemie, die der Fachliteratur entnommen

werden können, biochemische Materialien kovalent angekoppelt werden. Geeignete Methoden werden z.B. in der US-PS 3652761 beschrieben. Je nach Reaktivität der funktionellen Gruppen der anzukoppelnden biochemischen Materialien bzw. der Kieselsäureheteropolykondensatschicht müssen die funktionellen Gruppen der Kieselsäureheteropolykondensatschicht nach den Methoden der organischen Chemie weiter modifiziert werden. Im allgemeinen ist es nötig, zunächst die Kieselsäureheteropolykondensatschicht zu derivatisieren und anschließend das gewünschte Material anzukoppeln. Als Derivatisierungsmittel kommen beispielsweise Amine, Carbonsäuren, Säurechloride, Thiocarbamate, Thiocarbaminsäurechlorid, Diazoverbindungen, Ester, Sulfide etc. in Betracht.

Die Wahl der Modifizierung hängt dabei von den notwendigen Bedingungen der nachfolgenden Kopplungsreaktion ab, da hierbei in Temperatur-, pH-Bereichen und Medien gearbeitet werden muß, bei denen eine irreversible Denaturierung oder ein Aktivitätsverlust der biochemischen Materialien weitgehend ausgeschlossen ist bzw. bei denen die gewünschten Charakteristiken dieser Materialien nicht wesentlich verändert werden. In der Regel werden biochemische Materialien deshalb bei Raumtemperatur in wäßrigem Medium in pH-Bereichen von pH 3 bis pH 11 angekoppelt. Andererseits ist darauf zu achten, daß die Kopplungsreaktion mit genügender Geschwindigkeit abläuft, um die biochemischen Materialien nicht zu lange nicht-physiologischen Bedingungen auszusetzen.

Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß die Aktivität der fixierten biochemischen Materialien häufig von der Länge des Spacers abhängt, über den das Material an die Oberfläche gebunden ist.

Unter Beachtung der vorstehenden Gesichtspunkte lassen sich Kieselsäureheteropolykondensatschichten herstellen bzw. modifizieren, die nach Beschichtung mit biochemischem Material optimale Resultate liefern. Eine Modifizierung einer Gamma-Aminopropylgruppen enthaltenden Schicht kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß die Schicht mit einer wäßrigen, etwa 2,5%igen Glutaraldehydlösung bei Raumtemperatur 30 bis 60 min behandelt wird. Das Diazoderivat der obengenannten Schicht kann z.B. durch Umsetzung mit p-Nitrobenzoylchlorid, Reduktion der Nitrogruppe zum Amin und Diazotierung mit salpetriger Säure hergestellt werden. Wenn die Kieselsäureheteropolykondensatschicht aufgrund der Verwendung geeigneter funktionseller Silane als Ausgangsverbindung bereits Anilinogruppen enthält, dann kann sofort mit salpetriger Säure diazotiert werden. Durch Umsetzen von Aminogruppen der Kieselsäureheteropolykondensatschicht mit Thiophosgen gelangt man zum Isothiocyanoderivat.

Die sorgfältig gewaschenen, auf stabilen Unterlagen befindlichen, derivatisierten Kieselsäureheteropolykondensate werden dann im geeigneten Puffersystem, z.B. Acetat (pH 4,0), Phosphat (pH 7,0), Bicarbonat (pH 9,5), Boratpuffer (pH 8,0) etc., mit dem biochemischen Material inkubiert. Hierbei werden zwischen den Kieselsäureheteropolykondensatderivaten und den biochemischen Materialien kovalente Bindungen geknüpft. Die Inkubationszeiten betragen im allgemeinen 1 bis 72 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Überschusses von biochemischem Material werden die somit erhaltenen stabilisierten biochemischen Materialien entweder an Luft oder im Vakuum getrocknet oder zunächst mit etwa 0,5- bis 2%igen Lösungen von Polyvinylalkohol behandelt und anschließend getrocknet. Die trockenen Präparate können bei Temperaturen bis zu 50°C gelagert werden.

Anhand der folgenden Beispiele sei die Erfindung weiter erläutert.

Beispiel 1

7,5 ml Aceton p.a., 7,5 ml Ethanol p.a. und 0,6 ml Tetraethoxysilan p.a. wurden miteinander vermischt und unter Luftausschluß aufbewahrt (Lösung A). Desgleichen wurden 7,5 ml Aceton, 7,5 ml Ethanol und 0,35 ml Gamma-Aminopropyltriethoxysilan vermischt und unter Luftausschluß aufbewahrt (Lösung B). Lösung C wurde durch Vermischen von 2,5 ml Aceton, 2,5 ml Ethanol und 10 ml Dimethyldiethoxysilan erhalten und ebenfalls unter Luftausschluß aufbewahrt.

Zur Vorkondensation wurden volumenäquivalente Mengen der Lösungen A, B und C gemischt (Lösung M) und unter Luftausschluß bei Raumtemperatur 2,5 h umgesetzt.

Anschließend wurden jeweils 0,2 ml des Vorkondensats in Glasfläschchen (Fiolax Klarglas 40 x 15 mm) gefüllt und mit 15 μ l destilliertem Wasser versetzt. Die Fläschchen wurden bei 120°C auf einem Rotationsgerät 30 min gedreht (5 U/s). Dann wurden die so beschichteten Fläschchen 15 min mit kochendem Wasser gespült und bei 150°C getrocknet. In die beschichteten Gläschen wurden 2 ml einer 2,5%igen wäßrigen Glutaraldehydlösung gefüllt und bei Raumtemperatur 12 h stehen gelassen. Anschließend wurde mit Wasser gewaschen. Dann wurde Antiserum gegen Trijodthyronin (T3) von Hasen, hergestellt nach Angaben von R.-D. Hesch und M. Hübner in Acta biol. med. germ. 28,861 (1972), in Phosphatpuffer (pH 7,7) (Verdünnung 1 : 50000) eingefüllt und wieder 12 h bei Raumtemperatur inkubiert. Die Lösung wurde abgesaugt, durch normales Hasenserum in Phosphatpuffer (pH 7,7) (Verdünnung 1 : 25000)

ersetzt und 1 h bei Raumtemperatur inkubiert. Die Lösung wurde entfernt und es wurde mit Wasser gewaschen.

Die mit Trijodthyroninantikörper beschichteten Gläschen wurden in einem Radioimmunoassay eingesetzt. Dabei wurde in die einzelnen Gläschen je 100 μ l Serumstandards, enthaltend 0, 50, 100, 200, 400 und 800 ng/100 ml Trijodthyronin, sowie 1 ml ^{125}J -Trijodthyronin eingefüllt. Nach 2-stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde die Lösung abgesaugt und die Restaktivität in den einzelnen Gläschen gemessen. Dabei ergab sich eine Bindung von ^{125}J -Trijodthyronin im Gläschen mit 0 ng/100 ml Trijodthyronin von $\text{Bo/T} = 34,2\%$. Die Restaktivität in den die Standards enthaltenden Gläschen, bezogen auf die Restaktivität im 0-Standard, ergab Bo/B für 50 ng/100 ml 74,7%, 100 ng/100 ml 68,5%, 200 ng/100 ml 52,7%, 400 ng/100 ml 37,0% und 800 ng/100 ml 26,4%.

Beispiel 2

Die Herstellung der Lösungen A, B, C und M erfolgte wie in Beispiel 1. 5 ml der Lösung M wurden jedoch mit 0,1 ml 0,1n-HCl versetzt und bei Raumtemperatur 7 min vorkondensiert. Zur Beschichtung wurden je 0,2 ml in Glasfläschchen (Fiolax Klar-glas) gegeben und mit 15 μ l Wasser versetzt. Das Aufbringen der Schicht erfolgte wie in Beispiel 1.

Die so behandelten Gläschen wurden 1 h mit 2,5%iger Glutaraldehydlösung in 0,1m-Acetatpuffer (pH 4,0), anschließend 12 h mit T3-Antiserum (Verdünnung 1 : 50000) in 0,1m-Acetatpuffer (pH 4,0) und schließlich mit Hasenserum (Verdünnung 1 : 25000) in Acetatpuffer (pH 4,0) behandelt. Der Funktionstest entsprechend Beispiel 1 lieferte eine Bindung $\text{Bo/T} = 27\%$.

Beispiel 3

Es wurden folgende Ausgangslösungen durch Vermischen der Einzelkomponenten hergestellt und unter Luftausschluß aufbewahrt:

Lösung D: 7,5 ml Aceton, 7,5 ml Ethanol und 1,2 ml Tetraethoxysilan

Lösung E: 7,5 ml Aceton, 7,5 ml Ethanol und 0,7 ml Gamma-Aminopropyltriethoxysilan

Lösung C: 2,5 ml Aceton, 2,5 ml Ethanol und 10 ml Dimethyldiethoxysilan.

Volumengleiche Mengen der Lösungen C, D und E wurden vermischt (Lösung N) und 2 h bei Raumtemperatur vorkondensiert. Je 0,2 ml des Vorkondensats wurden in Schmelzgläschen (8 x 70 mm) der Fa. Schott & Gen. gegeben. Anschließend wurde analog Beispiel 1 verfahren.

Die Gläschen wurden dann 1 h mit 2,5%iger wäßriger Glutaraldehydlösung behandelt, gewaschen, 12 h bei Raumtemperatur mit T3-Antiserum (Verdünnung 1 : 50000) in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) inkubiert, gewaschen, 0,5 h mit 1% Rinderserumalbumin (RSA) in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) behandelt, gewaschen und entsprechend Beispiel 1 mit $^{125}\text{J-T3}$ geprüft. Dabei wurde eine Bindung von $\text{Bo/T} = 29,5\%$ erhalten.

Beispiel 4

0,2 ml des Vorkondensats aus Beispiel 3 wurden in Schmelzgläschen (8 x 70 mm) gegeben und mit 20 μl Wasser versetzt. Die Beschichtung wurde wie in Beispiel 1 aufgebracht. Die Gläschen wurden 0,5 h bei Raumtemperatur mit 2,5%iger Glutar-

aldehydlösung inkubiert, gewaschen, 4 h bei Raumtemperatur mit T3-Antiserum (Verdünnung 1 : 50000) in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) behandelt, gewaschen, 0,5 h mit 1% RSA in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) stehen gelassen, gewaschen und entsprechend Beispiel 1 im Radioimmunoassay eingesetzt. Dabei wurde eine Bindung von $Bo/T = 21\%$ festgestellt.

Beispiel 5

5 ml der Lösung N (Beispiel 3) wurden mit 0,1ml 0,1n-Salzsäure versetzt und unter Luftausschluß 7 min bei Raumtemperatur vorkondensiert. 0,2 ml des Vorkondensats wurden in Glasfläschchen (Fiolax Klarglas 40 x 15 mm) gegeben. Die Beschichtung wurde nach Beispiel 1 aufgebracht.

Die Gläschen wurden 1 h bei Raumtemperatur mit 2,5%igem wäßrigen Glutaraldehyd behandelt, gewaschen, 12 h bei Raumtemperatur mit T3-Antiserum (Verdünnung 1 : 50000) in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) inkubiert, gewaschen, 0,5 h mit 0,01% RSA (Behringwerke) in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) behandelt, gewaschen und an Luft getrocknet. Entsprechend Beispiel 1 wurde die Beschichtung überprüft. Hierbei wurde eine Bindung von $Bo/T = 31\%$ erhalten.

Beispiel 6

Gläschen aus Beispiel 5 wurden 2 h bei 60°C mit einer jeweils 10%igen Lösung von Tributylamin und p-Nitrobenzoylchlorid in Chloroform inkubiert, mit Chloroform gewaschen, 1 h mit 5%iger wäßriger Natriumdithionitlösung gekocht, mit Wasser gewaschen, 10 min mit 1%iger Natriumnitritlösung in 4n-Salzsäure bei 0°C behandelt und gründlich mit eiskaltem Wasser gewaschen. An die so hergestellten Diazogruppen der Kie-

selsäureheteropolykondensatschicht wurde T3-Antiserum (Verdünnung 1 : 50000) durch 12 h Inkubation bei Raumtemperatur in 0,05 m-Natriumbicarbonatpuffer (pH 9,6) angekoppelt. Anschließend wurde 0,5 h mit 0,01% RSA in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) behandelt. Die Gläschen wurden im Radioimmunoassay analog Beispiel 1 geprüft. Hierbei ergab sich eine Bindung von $B_o/T = 47,8\%$. Die einzelnen Standards hatten Werte b/B_o von 50 ng/100 ml $\hat{=}$ 79,0%, 100 ng/100 ml $\hat{=}$ 60,3%, 200 ng/100 ml $\hat{=}$ 37,5%, 400 ng/100 ml $\hat{=}$ 25,7%, 800 ng/100 ml $\hat{=}$ 14,1%.

Beispiel 7

Gläschen aus Beispiel 5 wurden mit einer 1%igen wäßrigen Terephthalaldehydlösung 2 h im Wasserbad bei 60 bis 80°C behandelt, mit Wasser gewaschen, 12 h bei Raumtemperatur mit T3-Antiserum (Verdünnung 1 : 50000) in Phosphatpuffer (pH 6,4) inkubiert, gewaschen, 0,5 h mit 0,01% RSA in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 6,4) behandelt, mit 0,01m-Phosphatpuffer (pH 7,4), enthaltend 0,01% Natriumazid und 1% Polyvinylalkohol (PVA), gespült und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Im Funktionstest entsprechend Beispiel 1 wurde eine Bindung von $B_o/T = 33,9\%$ gefunden.

Beispiel 8

Gläschen aus Beispiel 5 wurden 4 h mit einer 2,5%igen wäßrigen Lösung von Glutaraldehyd bei Raumtemperatur behandelt, gewaschen, 12 h mit Immunglobulinen gegen hTSH (Verdünnung 1 : 10000), hergestellt nach Angaben von J.L. Vaitukaitis et al. in J. Clin. Endocr. Metab. 33, 1049(1971), angereichert nach der Methode von J.S. Baumstark et al. Arch. Biochem. Biophys. 108, 514 (1964), in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4)

inkubiert, gewaschen, 0,5 h mit 0,01% RSA in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) behandelt, mit 0,01% Natriumazid und 1% PVA in 0,01m-Phosphatpuffer (pH 7,4) gespült und getrocknet.

Die mit TSH-Antikörper beschichteten Gläschen wurden im Radioimmunoassay mit Hilfe von ^{125}J -TSH geprüft. Hierbei wurde eine Bindung von $\text{Bo/T} = 56,8\%$ erhalten.

Beispiel 9

Nach Beispiel 6 diazotierte Gläschen wurden 12 h mit Immunglobulinen gegen TSH (Verdünnung 1 : 10000) in 0,1m-Natriumcarbonatpuffer (pH 8,4) inkubiert, gewaschen, 0,5 h mit 0,01% RSA in Phosphatpuffer (pH 7,4) behandelt, mit 0,01% Natriumazid und 1% PVA in 0,01m-Phosphatpuffer (pH 7,4) gespült und getrocknet. Die Funktionsprüfung entsprechend Beispiel 8 ergab eine Bindung von $\text{Bo/T} = 64,4\%$.

Beispiel 10

1,5 ml Diphenyldichlorsilan wurden mit 3,5 ml Ethanol vermischt (Lösung F). Volumengleiche Mengen der Lösungen D, E (s. Beispiel 3) und F wurden vermischt (Lösung G) und 2 h unter Luftausschluß bei Raumtemperatur vorkondensiert. 0,2 ml des Vorkondensats wurden in Glasfläschchen (Fiolax Klarglas) gegeben und mit 15 μl Wasser versetzt. Die Beschichtung wurde analog Beispiel 1 aufgebracht.

Die nach Beispiel 6 diazotierten Gläschen wurden 12 h mit T3-Antiserum (Verdünnung 1 : 50000) in 0,1m-Natriumcarbonatpuffer (pH 8,4) inkubiert, gewaschen, 0,5 h mit 0,01% RSA in Phosphatpuffer (pH 7,4) behandelt, mit 0,01% Natriumazid

und 1% PVA in 0,01m-Phosphatpuffer (pH 7,4) gespült und getrocknet. Der Funktionstest entsprechend Beispiel 1 erbrachte eine Bindung von $Bo/T = 24,3\%$.

Beispiel 11

Volumengleiche Mengen der Lösungen D, E und F wurden vermischt und unter Luftausschluß bei Raumtemperatur 24 h vorkondensiert. Anschließend wurde wie im Beispiel 10 verfahren. Der Funktionstest erbrachte eine Bindung von $Bo/T = 24,1\%$.

Beispiel 12

5 ml der Lösung G wurden mit 1 ml Wasser versetzt und 2 h vorkondensiert. Anschließend wurde vom ausgefallenen Hochpolymeren abfiltriert, die Lösungsmittel am Hochvakuum abgezogen und das zurückgebliebene weiße Pulver unter Luftausschluß aufbewahrt.

0,1 g des Polymeren wurden in 50 ml Aceton gelöst, 0,1 ml dieser acetonischen Lösung wurden in Glasfläschchen (Fiolax Klarglas, 40 x 15 mm) gegeben. Die Beschichtung wurde wie in Beispiel 1 aufgebracht. An die Oberfläche der Gläschen wurde wie in Beispiel 10 T3-Antiserum gekoppelt. Im Funktionstest nach Beispiel 1 wurde eine Bindung von $Bo/T = 30\%$ erzielt.

Beispiel 13

1 ml der acetonischen Lösung des Polymeren aus Beispiel 12 wurden in Kunststoffgefäße aus einem Copolymerisat aus Polyethylen und Acrylsäure 92 : 8, Inhalt 1 ml, gebracht. Nach

20 sec wurde die Lösung wieder ausgegossen und die Gefäße getrocknet.

Danach wurde mit 1%igem Glutaraldehyd in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) 30 min inkubiert, gewaschen, 2 h mit T3-Antiserum (Verdünnung 1 : 100000) in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) behandelt, 0,5 h mit 0,1% RSA in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) gespült und getrocknet. Im Funktionstest nach Beispiel 1 wurde eine Bindung von $Bo/T = 27\%$ erhalten.

Beispiel 14

1 ml der acetonischen Lösung aus Beispiel 12 wurde in Glasfläschchen (Fiolax Klarglas, 40 x 15) gegeben. Die Lösung wurde nach 20 sec ausgegossen und an die an der Glaswand haftende Schicht bei 150°C 15 min eingebrannt. Anschließend wurde wie in Beispiel 10 verfahren. Der Funktionstest nach Beispiel 1 zeigte eine Bindung von $Bo/T = 30\%$.

Beispiel 15

Anstelle der Lösung C in Beispiel 3 wurde eine 0,01m-Lösung von $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{NH}_2$ in Ethanol/Aceton verwendet. Analog den Verfahrensschritten in Beispiel 3 wurden Glasfläschchen (Fiolax Klarglas, 40 x 15 mm) beschichtet.

Die Gläschen wurden mit 1% Natriumnitrit in 4 n-Salzsäure 10 min bei 0°C behandelt, gut gewaschen und anschließend 12 h mit T3-Antiserum (Verdünnung 1 : 50000) in 0,1m-Natriumbicarbonatpuffer (pH 8,4) inkubiert, gewaschen, 0,5 h mit 0,01% RSA in 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) stehen gelassen, mit 0,01%Azid und 1% PVA in 0,01m-Phosphatpuffer (pH 7,4) ge-

spült und getrocknet. Im Funktionstest analog Beispiel 1 wurde eine Bindung von Bo/T = 24,8% erhalten.

Beispiel 16

Gläschen aus Beispiel 6 wurden 1 h mit 2,5%igem wäßrigen Glutaraldehyd behandelt und zweimal mit Wasser gewaschen. Dann wurde mit 6,5 ng ^{125}J -Trijodthyronin (6 696 460 cpm, spez. Aktivität 1113 mCi/mg) in 1 ml 0,1m-Phosphatpuffer (pH 7,4) inkubiert. Nach 2 h waren 76%, nach 3 h 79%, nach 4 h 81%, nach 12 h 97% des T3 gebunden. Durch 30 min Waschen mit 0,1m-Glycinpuffer (pH 2,3) wurde adsorptiv gebundenes Hormon entfernt. 84% des Hormons entsprechend 5,5 ng T3 waren kovalent an die Gläschen gebunden.

Beispiel 17

Gemäß Beispiel 16 wurde mit 8 ng ^{125}J -Thyroxin (T4) (6 312 700 cpm, spez. Aktivität 927 mCi/mg) inkubiert. Die Bindung nach 2 h betrug 55%, nach 4 h 60% und nach 12 h 69%. Nach dem Waschen verblieben 3 158 410 cpm oder 56% des T4 (entsprechend 4,5 ng) kovalent an die Gläschen gebunden.

Beispiel 18

Gemäß Beispiel 16 wurde mit 17 ng ^{125}J -hTSH (1 943 111 cpm, spez. Aktivität 117 mCi/mg) inkubiert. Die Bindung nach 3 h betrug 10%, nach 4 h 11% und nach 12 h 14%. Nach dem Waschen mit Glycinpuffer verblieben 13% oder 2 ng hTSH kovalent gebunden.

Beispiel 19

Gemäß Beispiel 16 wurde mit 29 ng ^{125}J -Rindergammaglobulin (RGG) (850000 cpm, spez. Aktivität 28 m Ci (mg) inkubiert. Die Bindung nach 2 h betrug 5%, nach 12 h 6%. Nach dem Waschen mit Glycinpuffer waren 4,5% entsprechend 1,3 ng RGG kovalent gebunden.

Beispiel 20

Nach Beispiel 6 diazotierte Gläschen wurden mit 6,5 ng ^{125}J -T3 aus Beispiel 16 in 0,1m-Bicarbonatpuffer (pH 8,0) inkubiert. Die Bindung nach 2 h betrug 36%, nach 4 h 41% und nach 12 h 78%. Nach dem Waschen mit Glycinpuffer verblieben 61% entsprechend 4 ng des Haptens kovalent gebunden.

Beispiel 21

Gemäß Beispiel 20 wurde mit 8 ng ^{125}J -T4 aus Beispiel 17 inkubiert. Die Bindung nach 2 h betrug 45%, nach 12 h 49%. Nach dem Waschen mit Glycinpuffer waren 42% entsprechend 3,3 ng der Aminosäure T4 kovalent gebunden.

Beispiel 22

Entsprechend Beispiel 20 wurde mit 17 ng ^{125}J -Thyreotropin (hTSH) aus Beispiel 18 inkubiert. Die Bindung betrug nach 2 h 13%, nach 12 h 24%. Nach dem Waschen mit Glycin verblieben 17% entsprechend 2,8 ng des Proteohormons kovalent an Gläschen gebunden.

Beispiel 23

Gemäß Beispiel 20 wurde mit 29 ng ^{125}J -RGG aus Beispiel 19 inkubiert. Die Bindung betrug nach 2 h 14%, nach 3 h 16%, nach 12 h 20%. Nach dem Waschen mit Glycin waren 19% entsprechend 5 ng des Proteins kovalent an die Gläschen gebunden.

Ende der Beschreibung.

ERFINDUNGSANSPRÜCHE

1. Stabilisierte, unlöslich gemachte biochemische Präparate, gekennzeichnet dadurch, daß biochemische Materialien, wie zum Beispiel Antigene, Antikörper, Hormone, Aminosäuren, Haptene, Proteine, Enzyme etc., kovalent an eine Kieselsäureheteropolykondensatschicht gebunden sind, die ihrerseits auf eine mechanisch tragfähige Unterlage aufgebracht ist.

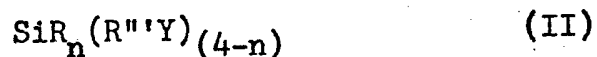
2. Präparat nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Kieselsäureheteropolykondensatschicht aus einem Copolymerisat aus

a) mindestens einem substituierten Silan der allgemeinen Formel (I)



in der R Wasserstoff, Halogen, Alkoxy oder $-\text{NR}'_2$ ($\text{R}' = \text{Wasserstoff und/oder Alkyl}$) bedeutet, R'' Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl darstellt und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist,

b) mindestens einem funktionellen Silan der allgemeinen Formel (II)



in der R die vorstehende Bedeutung hat, R''' Alkylen, Phenylen, Alkylphenylen oder Alkylenphenylen darstellt, Y Halogen oder eine gegebenenfalls substituierte Amino-,

gegebenenfalls substituierte Anilino-, Aldehyd-, Keto-, Carboxy-, Hydroxy-, Mercapto-, Cyano-, Hydroxyphenyl-, Diazo-, Carbonsäurealkylester-, Sulfonsäure- $(-\text{SO}_3\text{H})$ oder Phosphorsäuregruppe $(-\text{PO}_3\text{H}_2)$ bedeutet und n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, sowie

- c) gegebenenfalls mindestens einem hydrolysierbaren Kieselsäurederivat der allgemeinen Formel (III)



(III)

in der R die vorstehende Bedeutung hat, jedoch nicht alle Reste R Wasserstoff sind,

besteht.

3. Präparat nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Kieselsäureheteropolykondensatschicht kovalent an die mechanisch tragfähige Unterlage gekoppelt ist.
4. Präparat nach einem der Punkte 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß die tragfähige Unterlage Glas, ein siliziumhaltiges Material, Metalloxid, Metall, keramisches Material, Mineral, Papier, Hydroxylgruppen enthaltendes Material, Kunststoff und dergleichen ist.
5. Verfahren zur Herstellung von biochemischen Präparaten nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Kieselsäureheteropolykondensat herstellt, dieses auf eine tragfähige Unterlage aufbringt und gegebenenfalls nach einer Nachbehandlung das biochemische Material ankoppelt.
6. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß man das Kieselsäureheteropolykondensat in der Weise herstellt, daß man die einzelnen Komponenten a) bis c), gegebenenfalls gelöst in einem organischen Lösungsmittel, bei Temperaturen von -20 bis

+130°C, vorzugsweise 0 bis 65°C, gegebenenfalls in Gegenwart von Protonen oder Hydroxylionen abspaltenden Katalysatoren und gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser in einer oder in mehreren Stufen, vorzugsweise in einer oder in zwei Stufen, kondensiert.

7. Verfahren nach Punkt 6, gekennzeichnet dadurch, daß man die Ausgangskomponenten a) bis c) 1 Min. bis 24 Std. vorkondensiert und anschließend in Gegenwart mindestens der zur Hydrolyse stöchiometrisch erforderlichen Wassermenge auskondensiert.

8. Verfahren nach Punkt 6, gekennzeichnet dadurch, daß man die Ausgangskomponenten a) bis c) in Gegenwart mindestens der zur Hydrolyse stöchiometrisch erforderlichen Wassermenge in einer Stufe durchkondensiert.

9. Verfahren nach einem der Punkte 5 bis 7, gekennzeichnet dadurch, daß man die Ausgangskomponenten a) bis c) vorkondensiert und das erhaltene Kondensat als solches oder gelöst in einem organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls nach Zugabe von stöchiometrischen Mengen von Wasser auf die tragfähige Unterlage aufbringt und die aufgebrachte Schicht gegebenenfalls mit Wasser behandelt und/oder bei erhöhter Temperatur einbrennt.

10. Verfahren nach einem der Punkte 5 bis 8, gekennzeichnet dadurch, daß man die Ausgangskomponenten a) bis c) durchkondensiert und das erhaltene Kondensat als solches oder gelöst in einem organischen Lösungsmittel auf die tragfähige Unterlage aufbringt und die aufgebrachte Schicht gegebenenfalls mit Wasser behandelt und/oder bei erhöhter Temperatur einbrennt.

11. Verfahren nach einem der Punkte 5 bis 10, gekennzeichnet dadurch, daß man das Kieselsäureheteropolykondensat gegebenenfalls nach Zugabe einer stöchiometrischen Wassermenge aus der organischen Phase isoliert und erforderlichenfalls nach Auflösung in einem organischen Lösungsmittel auf die tragfähige Unterlage aufbringt und die aufgebrachte Schicht gegebenenfalls mit Wasser

behandelt und/oder bei erhöhter Temperatur einbrennt.

12. Verfahren nach einem der Punkte 5 bis 11, gekennzeichnet dadurch, daß man die Menge der Komponenten a) bis c) so auswählt, daß das entstehende Kieselsäureheteropolykondensat, bezogen auf Oxide, 60 bis 90 Gew.% der Komponente a), 1 bis 15 Gew.% der Komponente b) und 0 bis 30 Gew.% der Komponente c) enthält.
13. Verfahren nach einem der Punkte 5 bis 12, gekennzeichnet dadurch, daß man als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, wie zum Beispiel Alkohole, Ketone, Ether, Amide und Gemische derselben verwendet.
14. Verfahren nach einem der Punkte 5 bis 13, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Kondensation gegebenenfalls bis zu 3% Wasser, Säure, Base oder Amin als Katalysator zusetzt.
15. Verfahren nach einem der Punkte 5 bis 14, gekennzeichnet dadurch, daß man das Kieselsäureheteropolykondensat als solches oder gelöst in einem organischen Lösungsmittel auf die Unterlage aufbringt und durch 10- bis 45-minütiges Erhitzen auf 75 bis 150°C mit der Unterlage verbindet.
16. Verfahren nach einem der Punkte 5 bis 15, gekennzeichnet dadurch, daß man die Kieselsäureheteropolykondensatschicht mit Wasser oder Wasserdampf von 4 bis 150°C 2 bis 30 Min. nachbehandelt.
17. Verfahren nach einem der Punkte 5 bis 16, gekennzeichnet dadurch, daß man die Kieselsäureheteropolykondensatschicht bei Temperaturen von 100 bis 150°C 5 bis 30 Min. lang einbrennt.
18. Verwendung der stabilisierten biochemischen Präparate nach einem der Punkte 1 bis 4 als Mittel, zum Beispiel Trennmittel, Adsorbentien etc. bei immunchemischen Verfahren, wie zum Beispiel Radioimmunoassays, Affinitätschromatographie etc.