



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: G 01 N 33/76

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

**621 876**

⑳ Gesuchsnummer: 5342/76

⑦③ Inhaber:  
RAFA Laboratories Ltd., Jerusalem (IL)

㉒ Anmeldungsdatum: 28.04.1976

③① Priorität(en): 02.05.1975 IL 47223

⑦② Erfinder:  
Lea Grundman, Jerusalem (IL)

㉔ Patent erteilt: 27.02.1981

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 27.02.1981

⑦④ Vertreter:  
Fritz Isler, Patentanwaltsbureau, Zürich

⑤④ **Serumdiagnostische Zusammensetzung.**

⑤⑦ Die Zusammensetzung enthält neutrale, inerte Teilchen, z.B. aus Polystyrol-Latex, an welchen  $\gamma$ -Globulin adsorbiert ist. Das  $\gamma$ -Globulin ist seinerseits an ein bifunktionelles Kupplungsmittel gekuppelt, dessen andere funktionelle Gruppe an HCG gekuppelt ist. Die Zusammensetzung wird erhalten durch Umsetzung des Kupplungsmittels mit dem HCG bei niederer Temperatur und niederem pH. Das erhaltene Konjugat wird sodann bei höherer Temperatur und höherem pH mit dem an die neutralen, inerten Teilchen adsorbierten  $\gamma$ -Globulin umgesetzt.

Die Zusammensetzung dient zum Schwangerschaftsnachweis, indem sie mit einem Anti-HCG-Serum und einer Körperflüssigkeit einer vermutlich schwangeren Frau zusammengebracht wird. Das Resultat kann nach 3 Minuten ohne Hilfsmittel festgestellt werden.

### PATENTANSPRÜCHE

1. Serumiagnostische Zusammensetzung für die Schwangerschaftsbestimmung, gekennzeichnet durch neutrale, inerte Teilchen, an denen  $\gamma$ -Globulin adsorbiert ist, wobei das  $\gamma$ -Globulin an ein bifunktionelles Kupplungsmittel gekuppelt ist, dessen andere funktionelle Gruppe an HCG gekuppelt ist.

2. Zusammensetzung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die neutralen, inerten Teilchen ein Polystyrol-Latex darstellen.

3. Zusammensetzung nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Kupplungsmittel Toluylen-1,2-diisocyanat darstellt.

4. Verfahren zur Herstellung der serumiagnostischen Zusammensetzung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Kupplungsmittel bei einer niedrigen Temperatur und einem niedrigen pH-Wert an das HCG bindet und das erhaltene Kupplungsmittel-HCG-Konjugat bei einer höheren Temperatur und einem höheren pH-Wert mit dem an den neutralen, inerten Teilchen adsorbierten  $\gamma$ -Globulin verknüpft.

5. Verfahren nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Kupplungsmittel Toluylen-1,2-diisocyanat verwendet.

6. Verfahren nach Patentanspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Bindung des Kupplungsmittels an das HCG bei 0 bis 10 °C, vorzugsweise bei 4 °C, durchführt.

7. Verfahren nach Patentanspruch 4 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Bindung des Kupplungsmittels an das HCG bei einem pH-Wert zwischen 5,4 und 7,4, vorzugsweise bei etwa 7,2, durchführt.

8. Verfahren nach einem der Patentansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man das Kupplungsmittel-HCG bei 30 bis 60 °C, vorzugsweise bei 40 °C, mit dem  $\gamma$ -Globulin verknüpft.

9. Verfahren nach einem der Patentansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man das Kupplungsmittel-HCG bei einem pH-Wert zwischen 7,6 und 9,2, vorzugsweise zwischen 8,2 und 8,3, mit dem  $\gamma$ -Globulin verknüpft.

10. Verfahren zur Schwangerschaftsbestimmung unter Verwendung einer serumiagnostischen Zusammensetzung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese Zusammensetzung mit einem Anti-HCG-Serum und einer Körperflüssigkeit einer vermutlich schwangeren Frau vermischt wird.

Die Erfindung betrifft eine serumiagnostische Zusammensetzung für die Schwangerschaftsbestimmung.

Es sind verschiedene Verfahren zur Schwangerschaftsbestimmung bekannt. Bei einigen Verfahren, nämlich den biologischen Verfahren, müssen bestimmte Tiere, z.B. Kaninchen, Mäuse, Frösche usw. verwendet werden. Diese biologischen Tests haben schwerwiegende Nachteile, d.h., es müssen viele Tiere mit bestimmten Anforderungen zur Verfügung stehen und untergebracht werden, wodurch das Verfahren kompliziert und aufwendig wird. Weiterhin ist bei diesen Verfahren ein besonderer Laboraufwand erforderlich, und sie sind gewöhnlich zeitraubend, d.h. die Ergebnisse können erst nach einigen Tagen erhalten werden.

Es war daher erwünscht, Verfahren zur Schwangerschaftsbestimmung zu entwickeln, mit deren Hilfe die vorstehend angegebenen Nachteile vermieden werden, d. h. solche Verfahren, bei denen keine Tiere bzw. spezielle Labormethoden erforderlich sind und die in einer Arztpraxis ausgeführt werden können und die Ergebnisse in einer verhältnismässig kurzen Zeit liefern.

Es wurde erkannt, dass der beste Weg die Auffindung eines chemischen Reagens ist, mit dessen Hilfe der Test durchgeführt werden kann.

In der israelischen Patentschrift 16425 sind bestimmte serumiagnostische Zusammensetzungen für die Schwangerschaftsdiagnose beschrieben. Es ist jedoch nur eine bestimmte Zusammensetzung aus Choriongonadotropin-Hormon (CGTH) beschrieben, das über bis-Diazobenzidin (BDD) mit roten Blutzellen vom Schaf kombiniert ist und das gegebenenfalls auch den CGTH-Antikörper enthält.

Diese bekannte Zusammensetzung ist jedoch wegen ihrer Instabilität unbefriedigend. Es wurde versucht, diesen Nachteil durch Zusatz von Formalin als Stabilisierungsmittel zu überwinden. Obgleich die Stabilität der Zusammensetzung hierdurch verbessert wird, reicht sie trotzdem noch nicht aus, da die Aufbewahrungsdauer der erhaltenen Zusammensetzung sehr kurz ist, wenn sie wieder in Flüssigkeit suspendiert wird, was offensichtlich unerwünscht ist.

Aus der israelischen Patentschrift 19301, der deutschen Patentschrift 18 08 435 und der holländischen Patentschrift 66-03909 sind serumiagnostische Zusammensetzungen bekannt, in welchen menschliches Choriongonadotropin (HCG) über bestimmte Aldehyde und andere Substanzen, z.B. Stabilisierungsmittel, an Erythrocyten gebunden ist. Die Verwendung derartiger Stabilisierungsmittel ist sehr unerwünscht. Weiterhin wurde gefunden, dass die nach diesen Veröffentlichungen erhaltenen Zusammensetzungen nicht sehr stabil sind.

Aus der israelischen Patentschrift 34960 ist eine Zusammensetzung bekannt, die im wesentlichen aus menschlichen Choriongonadotropin (HCG) besteht, das mit Hilfe von Glutaraldehyd als Kupplungsmittel an rote Blutzellen gebunden ist. Diese Zusammensetzung stellt eine grosse Verbesserung gegenüber den anderen bekannten Zusammensetzungen dar. Ihr Nachteil liegt jedoch darin, dass noch eine ziemlich lange Zeit zur Durchführung des Tests erforderlich ist. Dieser Nachteil kann durch gewisse Massnahmen überwunden werden. Auch in diesem Fall sind aber noch etwa 20 Minuten zur Durchführung des Tests erforderlich. Weiterhin ist die Lagerbeständigkeit dieser Zusammensetzung noch nicht ganz befriedigend und kann nur durch Zusatz von weiteren Substanzen, z.B. Gelatine, verbessert werden.

Es sind einige Zusammensetzungen auf der Grundlage von bestimmten Latexteilchen bekannt, wobei die genaue Zusammensetzung vom Hersteller geheimgehalten wird. Obgleich mit diesen Zusammensetzungen gewisse Nachteile der älteren Zusammensetzungen überwunden werden, bestehen noch einige Nachteile. So sind die als Folge der Agglutinierung erhaltenen Agglomerate nicht sehr klar, so dass die Durchführung des Verfahrens nicht immer sicher ist. Weiterhin erscheinen diese Agglomerate nicht immer sofort.

Es war deshalb erwünscht, eine Zusammensetzung zu finden, mit deren Hilfe diese Nachteile überwunden werden, d.h. die die Durchführung des Tests in einer sehr kurzen Zeit gestattet, wobei der mit dieser Zusammensetzung durchgeführte Test klare Ergebnisse liefert, die leicht und sicher auszuwerten sind. Weiterhin soll die Zusammensetzung eine gute Lagerbeständigkeit haben.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass, wenn  $\gamma$ -Globulin an neutralen, inerten Teilchen adsorbiert ist, es mit bestimmten Kupplungsmitteln an HCG gebunden werden kann, wobei der Test mit der erhaltenen Zusammensetzung innerhalb von etwa 3 Minuten durchgeführt werden kann, und gute und eindeutige Ergebnisse erhalten werden.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine serumiagnostische Zusammensetzung zur Bestimmung der Schwangerschaft bei Frauen, die im wesentlichen aus neutralen, inerten Teilchen besteht, an denen  $\gamma$ -Globulin adsorbiert ist, wobei das  $\gamma$ -Globulin

lin an ein bifunktionelles Kupplungsmittel gebunden ist, dessen andere funktionelle Gruppe an HCG gekuppelt ist.

Diese Zusammensetzung ist nachstehend als «HCG-sensibilisierte Teilchen» bezeichnet.

Unter dem Ausdruck «neutral-inerte Teilchen» versteht man hier Teilchen, die gegenüber den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung neutral und inert sind und die in der Lage sind,  $\gamma$ -Globulin irreversibel zu adsorbieren. Bei diesen Verbindungen handelt es sich beispielsweise um Polybutadien, Polystyrol, polymerisiertes Butadien-Styrol usw. Als bevorzugte Teilchen sind Polystyrol-Latexteilchen zu erwähnen.

Das bevorzugte bifunktionelle Kupplungsmittel ist Toluyl-2,4-diisocyanat (TDIC).

Das  $\gamma$ -Globulin kann aus einem beliebigen, zur Verfügung stehenden Säugetier- oder Vogelserum erhalten werden.

Die Erfindung betrifft ferner die Herstellung der Zusammensetzung gemäss der Erfindung, wobei das Kupplungsmittel bei einem niedrigen pH-Wert und bei einer niedrigen Temperatur an das HCG gebunden wird und das erhaltene Kupplungsmittel HCG-Konjugat bei erhöhtem pH-Wert und erhöhter Temperatur mit dem am neutralen, inerten Teilchen adsorbierten  $\gamma$ -Globulin verknüpft wird.

Wenn das Kupplungsmittel TDIC ist, so wird dessen Kupplung an HCG bevorzugt bei etwa 0–10, vorzugsweise 4 °C durchgeführt (alle Temperaturen sind hier in °C angegeben). Der bevorzugte pH-Wert für diese Reaktion liegt zwischen etwa 5,4 und 7,4, vorzugsweise bei etwa 7,2. Das TDIC-HCG-Konjugat wird im allgemeinen bei etwa 30 bis 60 °, vorzugsweise bei etwa 40 °, an das  $\gamma$ -Globulin gekuppelt. Der pH-Wert für diese Reaktion liegt im allgemeinen zwischen etwa 7,6 und 9,2, vorzugsweise zwischen etwa 8,2 und 8,3.

Die Konzentration des TDIC-Konjugats wird so ausgewählt, dass die erforderliche Empfindlichkeit des Tests gewährleistet ist.

Wird ein Polystyrol-Latex verwendet, so beträgt die bevorzugte Konzentration des TDIC-Konjugates etwa 2,5 bis 5 mg/g Polystyrol (10 ml einer 10%igen Suspension).

Die Zusammensetzung gemäss der Erfindung ist sehr stabil und zersetzt sich bei der Lagerung nicht, und das Konjugat wird während der Durchführung des Tests nicht freigesetzt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Schwangerschaftsbestimmung unter Verwendung der vorstehend beschriebenen serumdiagnostischen Zusammensetzung, das dadurch gekennzeichnet ist, dass diese Zusammensetzung mit einem Anti-HCG-Serum und einer Körperflüssigkeit einer vermutlich schwangeren Frau vermischt wird. Ist die Frau schwanger, so reagiert das Anti-HCG-Serum mit dem freien HCG, und es findet keine Reaktion zwischen den sensibilisierten HCG-Teilchen und dem Antiserum statt. Ist andererseits die Frau nicht schwanger, so verursacht das Antiserum nach etwa 3 Minuten eine Agglutination. Man erhält sehr gute grosse Agglomerate, und die Agglutination setzt fast sofort ein.

Die Erfindung ist anhand der nachstehenden Beispiele erläutert.

#### Beispiel 1

Herstellung von HCG-sensibilisierten Latexteilchen

a) Herstellung von  $\gamma$ -Globulin aus normalem Kaninchenserum (NRS)

10 ml Serum werden in ein 50 ml Becherglas gegeben, das auf eine Magnetrührvorrichtung gestellt wird. Unter konstantem Rühren des Serums werden 6 ml gesättigte  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung sehr langsam zugesetzt. Der pH-Wert wird dann durch Zusatz einer 1n-NaOH-Lösung auf 7,4 eingestellt. Es wird dann noch 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Der Inhalt wird in ein oder mehrere Zentrifugengläser gebracht und bei Raumtemperatur 30 Minuten bei 1000 g zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird verworfen. Der Nieder-

schlag wird in Kochsalzlösung aufgelöst, und das Volumen wird auf 10 ml aufgefüllt.

Dann wird die Lösung in ein 50-ml-Becherglas übergeführt. Unter konstantem Rühren werden wie vorher 5 ml gesättigte  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung langsam zugesetzt, und der pH-Wert wird auf 7,4 eingestellt. Der Niederschlag wird in Kochsalzlösung erneut gelöst und nochmals auf dieselbe Weise ausgefällt.

Der derart erhaltene Niederschlag wird dann in 10 ml Kochsalzlösung gelöst und in der Kälte unter Rühren gegen destilliertes  $\text{H}_2\text{O}$  dialysiert. Am nächsten Tag wird die äussere Flüssigkeit gegen PBS (0,15 M NaCl, 0,01 M Phosphatpuffer, pH = 7,2)

$\text{KH}_2\text{PO}_4$	0,1 M 132 ml
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	0,1 M 289 ml
NaCl	34,785 g bis zu 4210 ml

ausgetauscht und die Dialyse wird noch 48 Stunden bei zweimaligem Austausch von PBS fortgesetzt. Die äussere Flüssigkeit (Dialysat) wird auf Anwesenheit von  $\text{SO}_4^{2-}$  geprüft (zu 3 ml Dialysat wird ein gleiches Volumen einer 1%igen  $\text{BaCl}_2$ -Lösung und einige Tropfen 1n-HCl-Lösung gegeben).

Wenn der Test für  $\text{SO}_4^{2-}$  negativ ist, wird der Inhalt des Dialysegefässes 20 Minuten in der Kälte bei 10 000 U/min zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird aufbewahrt. Die Konzentration an  $\gamma$ -Globulin wird durch Bestimmung der optischen Dichte bei 280 nm zur Berechnung auf  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 14,6$  eingestellt.

b) Herstellung des TDIC-Konjugats

85,2 mg HCG (Hersteller Roussel-Uclaf, 3580 Einheiten/mg) werden in 3,9 ml Kochsalzlösung gelöst. 35,1 ml Phosphatpuffer (0,15 M, pH = 7,2) werden der Lösung zugesetzt, die dann in einem Eis-Wasser-Gemisch abgekühlt wird. (Die Pufferlösung enthält 140 ml  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0,15 M und 360 ml  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,15 M). Dann werden 0,78 ml (0,955 g) Toluyl-2,4-Diisocyanat zugesetzt. Die Lösung wird 30 Minuten in eiskaltem Wasser unter Magnetrührung inkubiert und dann 20 Minuten bei 10 000 U/min in einer gekühlten Zentrifuge (0–4°) zentrifugiert.

Die überstehende Flüssigkeit wird eine Stunde in Eis gehalten und dann in der Kälte durch ein Whatman-Glasfaserpapier GFLC filtriert. Das Filtrat wird in aliquote Teile von 2,5 ml aufgeteilt und sofort eingefroren. Bei Bedarf wird der Inhalt des Glases geschmolzen und bis zum Gebrauch in Eis aufbewahrt. Die zurückbleibende Lösung wird verworfen. Das TDIC-Konjugat wird bei –18° eingefroren.

c) Herstellung der sensibilisierten Teilchen

Zu 10 ml einer Latex-Suspension (Dow-Latex, 0,481  $\mu$ , Serwa Feinbiochemica, Heidelberg) mit einem Trockensubstanzgehalt von 10% werden 107,3 ml einer Glycin-NaOH-Pufferlösung gegeben. Die Pufferlösung, die einen pH-Wert von 8,28 hat, enthält 7,3 g Glycin, 10,9 g NaCl und 1 g NaOH je Liter. (Der pH-Wert wird durch Zusatz von 1n-NaOH-Lösung auf 8,28 eingestellt.) Der Suspension werden 178,8 ml  $\gamma$ -Globulin aus NRS (hergestellt wie in Stufe a beschrieben), das vorher mit Glycin-NaOH-Pufferlösung bis auf eine Konzentration von 80 bis 85  $\mu\text{g/ml}$  verdünnt wurde, zugesetzt (optische Dichte bei 280 nm = 0,117 bis 0,124).

Die Lösung wird bei Raumtemperatur (20 bis 25°) unter gelegentlichem Rühren 30 Minuten inkubiert. Dann wird sie in der Kälte (4–8°) etwa 5 Minuten bei 10 000 U/min zentrifugiert. Der Niederschlag wird zweimal mit Borat-Kochsalzlösung gewaschen, wovon jeweils 300 ml verwendet werden.

Das Sediment wird in 111,5 ml Boratpufferlösung mit einem pH-Wert von 8 suspendiert. Die Suspension wird in einem Wasserbad auf 40° erwärmt.

Die Borat-Pufferlösung wird durch Vermischen von

12–37 g H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> und 8 g NaCl hergestellt. Diesem Gemisch werden etwa 250 ml bidestilliertes Wasser zugesetzt.

Dann werden 0,52 g NaOH zugesetzt, und der pH-Wert wird auf 8 eingestellt. Dann wird das Volumen auf 300 ml aufgefüllt.

Die Borat-Kochsalzlösung wird durch Vermischen von 30 ml der vorstehenden Borat-Pufferlösung mit 970 ml Kochsalzlösung (NaCl = 0,85%) hergestellt.

Zu der Suspension werden 2,1 ml des in Stufe b hergestellten TDIC-Konjugats gegeben. Die Lösung wird eine Stunde bei 40° unter gelegentlichem Rühren inkubiert und in der vorstehend angegebenen Weise zentrifugiert. Der Niederschlag wird zweimal mit Borat-Kochsalzlösung gewaschen, wobei jeweils 300 ml der Lösung verwendet werden.

Der Niederschlag wird wiederum in 71,4 ml Borat-Kochsalzlösung suspendiert, die 0,1% NaN<sub>3</sub> und 0,1% RSA enthält, wobei 100 mg NaN<sub>3</sub> und 100 mg RSA in 100 ml Borat-Kochsalzlösung gelöst werden (nachstehend als «Reagens I» bezeichnet) (RSA ist die Bezeichnung für kristallisiertes Rinderserumalbumin der Firma Pentex Biochemicals).

#### Beispiel 2

##### Herstellung des Anti-HCG-Serums

5 ml einer HCG-Lösung mit einer Konzentration von 250 µ/ml, hergestellt in einer Phosphat-Pufferlösung mit einem pH-Wert von 7,2 (Aktivität des HCG 18 000 µ/mg) werden mit 5 ml vollständigem Freundschem Adjuvans (Difco) vermischt. Das Gemisch wird gut emulgiert.

Jedes Kaninchen wird mit 2 ml dieser Emulsion intradermal in den rasierten Rücken und die Gliedmassen injiziert, und zwar an 40 Stellen mit jeweils 0,05 ml. An einer getrennten Stelle werden 0,5 ml eines rohen Bordetella-Pertussis-Vakzins (32 Md Organismen/ml) intradermal injiziert.

Nach 3 Wochen werden in Abständen von 10 Tagen 3 oder mehr Blutproben (je nach dem Agglutinationstiter des Serums) entnommen. Nach etwa 7 Wochen werden die Kaninchen geblutet, und das Serum wird durch Zentrifugieren getrennt und in einem Kühlschranks aufbewahrt.

Die unspezifischen Antikörper werden dadurch aus dem Serum adsorbiert, dass gleiche Volumina des Serums und von gewaschenem Polymer aus normalem Humanserum (ohne HCG) miteinander vermischt werden. Das erhaltene Gemisch wird «adsorbiertes Anti-HCG» genannt.

Das erhaltene Serum wird mit Borat-Kochsalzlösung verdünnt, die 0,1% NaN<sub>3</sub>, 0,1% RSA und 1% Ficol enthält (Ficol ist Poly-Epichlorhydrin 400 000 der Firma Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala). Die Endpunkt-Agglutination wird unter Verwendung einer «Latex-sensibilisierten Suspension», hergestellt nach Beispiel 1, geprüft.

Die Hemmung der Agglutination wird mit HCG-Standard-Tabletten der Firma Wellcome Reagents Ltd., gelöst in Reagens I getestet.

Die höchste Antiserum-Verdünnung, die eine 4+-Agglutination in Anwesenheit von 50 µl des Reagens I und eine vollständige Hemmung durch 50 µl der vorstehend angegebenen HCG-Standard-Tabletten mit einem Gehalt von 1,5 µ/ml ergibt, wird ausgewählt.

#### Beispiel 3

1. Ein Tropfen Urin der Frau wird in einem Kreis einer Glasplatte ausgebreitet.

2. Dann wird ein Tropfen Antiserum zugegeben.

3. Die beiden Tropfen werden mit einem Glasstab vermischt, und die Platte wird eine Minute geschwenkt.

4. Dann wird ein Tropfen der sensibilisierten Latexteilchen zugesetzt.

5. Die Suspension wird erneut mit einem sauberen Glasstab vermischt. Die Flüssigkeit wird soweit ausgebreitet, dass die Fläche innerhalb des auf die Platte aufgedruckten Kreises ausgefüllt wird.

6. Die Platte wird genau zwei Minuten lang langsam und sorgfältig geschwenkt. Die Ergebnisse können sofort abgelesen werden.

Eine Agglutination weist auf ein negatives Ergebnis hin, d.h. die Frau ist nicht schwanger. Ein ebenmässiges Muster weist auf die Anwesenheit von mindestens 1500 Einheiten HCG/l im Urin hin.

#### Beispiel 4

Um die Empfindlichkeit des Tests zu zeigen, wurde eine Zusammensetzung gemäss der Erfindung (Zusammensetzung D) mit handelsüblichen Zusammensetzungen verglichen. Es wurden folgende Zusammensetzungen verwendet:

a) Zusammensetzung der Patentinhaberin (Handelsbezeichnung «Pregnograph») nach der israelischen Patentschrift 34960 (Zusammensetzung A);

b) Eine Latex-Zusammensetzung der Wellcome Foundation Ltd. mit der Handelsbezeichnung «Prepurex» (Zusammensetzung B);

c) Eine Latex-Zusammensetzung der Firma Organon N.V. mit der Handelsbezeichnung «Planotest» (Zusammensetzung C).

Die Ergebnisse sind in Tabelle I angegeben.

Tabelle I

Versuch Nr.	Anzahl Versuche	A		D		B		C	
		Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.
1	20	8	12	8	12	8	12	8	12
2	47	28	19	28	19	28	19	27	20
3	34	14	20	14	20	14	20	14	20
4	46	26	20	26	20	26	20	26	20
5	57	30	27	30	27	30	27	30	27
6	28	22	6	22	6	22	6	22	6
7	59	29	30	29	30	29	30	29	30
8	67	30	37	30	37	30	37	30	37
9	82	50	32	50	32	50	32	50	32

Die Empfindlichkeit aller Versuche war im wesentlichen die gleiche. Die Zusammensetzung gemäss der Erfindung hat jedoch die vorstehend angegebenen Vorteile.