



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20221081 T1

HR P20221081 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C12M 1/34 (2006.01)
G01N 27/416 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 25.11.2022.

(21) Broj predmeta: P20221081T

(22) Datum podnošenja : 28.10.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 20176613.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 28.10.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3786278 A1
Datum objave europske prijave patenta: 03.03.2021.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3786278 B1
Datum objave europskog patenta: 13.07.2022.

(31) Broj prve prijave: 15192389 (32) Datum podnošenja prve prijave: 30.10.2015. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP
(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 16790330.1 28.10.2016.

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Christian Klinger, c/o Roche Diagnostics GmbH, Nonnenwald 2, 82377
Penzberg, CH
Katrin Greppmair, 82377 Penzberg, DE
Detlef Eisenkraetzer, 82377 Penzberg, DE
(74) Zastupnik: **CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma:

IDENTIFIKACIJA ODSUPANJA U KALIBRACIJI UREĐAJA ZA MJERENJE pH VRIJEDNOSTI

HR P20221081 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak za utvrđivanje da li je prvi uređaj za mjerenje pH (108; 146; 160) koji je operativno udružen s prvim spremnikom (104; 106), pogodan problemom mjerenja pH, a problem je taj što je prvi uređaj za mjerenje pH kalibriran pogrešno, **naznačen time, da** postupak obuhvaća:
 - primanje (202), putem jedinice za usporedbu (130), prve koncentracije CO₂ te prve pH vrijednosti, gdje prva koncentracija CO₂ je koncentracija CO₂ prvog volumena plina iznad medija (M1) u prvom spremniku, a prva koncentracija CO₂ i prva pH vrijednost mjerene su po prvi put, dok prvi put je vrijeme kada je medij u prvom spremniku u stanju ravnoteže pH-CO₂ s prvim volumenom plina pri prethodno definiranoj temperaturi i tlaku, pri čemu spomenuto stanje ravnoteže nije zahvaćeno metabolizmom niti jedne stanične kulture, a prva pH vrijednost je izmjerena vrijednost koju daje prvi uređaj za mjerenje pH (108; 146);
 - računanje (204), putem jedinice za usporedbu, druge pH vrijednosti kao funkcije prve koncentracije CO₂, gdje druga pH vrijednost je pH vrijednost predviđena za spomenutu vrstu medija (M1) kada je spomenuti medij u stanju ravnoteže pH-CO₂ s drugim volumenom plina iznad spomenutog medija (M1) pri prethodno definiranoj temperaturi i tlaku, dok drugi volumen plina u spomenutom stanju ravnoteže ima drugu koncentraciju CO₂ koja je identična prvoj koncentraciji CO₂, gdje spomenuto stanje ravnoteže nije zahvaćeno metabolizmom bilo koje stanične kulture;
 - uspoređivanje (206), putem jedinice za usporedbu, prve i druge pH vrijednosti za utvrđivanje da li je prvi uređaj za mjerenje pH zahvaćen problemom mjerenja pH.
2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, da** računanje druge pH vrijednosti obuhvaća:
 - očitavanje, putem jedinice za usporedbu (130), relacije specifične za medij (136) iz zalihe podataka medija (114), a veza specifična za medij jest specifična za medij (M1) te ukazuje na relaciju između pH vrijednosti medija (M1) i odgovarajuće frakcije plina CO₂ u volumenu plina kada je spomenuti medij u stanju ravnoteže pH-CO₂ sa spomenutim volumenom plina te mu nedostaje stanična kultura;
 - unošenje prve koncentracije CO₂ u relaciju specifičnu za medij u svrhu izračuna apsolutne pH vrijednosti očekivane za medij u stanju ravnoteže pH-CO₂ pri prethodno definiranoj temperaturi i tlaku te pod uvjetima odsutnosti stanične kulture, gdje se apsolutna pH vrijednost koristi kao izračunata druga pH vrijednost.
3. Postupak prema patentnom zahtjevu 2, **naznačen time, da** relacija specifična za medij jest jednadžba $PPH_{M1}(CO_2) = REL-M1(CO_2)$ dobivena matematičkim prilagođavanjem višestruko empirijski određenih parova pH vrijednosti medija (M1) i odgovarajuće izmjerene frakcije plina CO₂ u volumenu plina, pri čemu:
 - $PPH_{M1}(CO_2)$ je predviđena pH vrijednost u mediju (M1) kada spomenutom mediju manjka stanična kultura te je pri ravnoteži pH-CO₂ s volumenom plina iznad spomenutog medija, a spomenuti volumen plina sadrži koncentraciju CO₂ korištenu kao ulazni parametar;
 - CO₂ je ulazna vrijednost parametra i predstavlja koncentraciju CO₂ u volumenu plina iznad medija (M1) u stanju ravnoteže pH-CO₂ uz odsutnost stanične kulture;
 - dok je REL-M1 niz od jednog ili više parametara (a1, a2, b1, b2, b3) spojenih operatorski, a parametri se dobivaju:
 - prilagodbom uzoraka medija (M1) kojima nedostaje stanična kultura za višestruke različite pH vrijednosti, čime se dopušta uzorcima da dosegnu ravnotežu pH-CO₂ s volumenom plina iznad medija u odgovarajućem uzorku,
 - određivanjem frakcije plina CO₂ u određenom volumenu plina koji je u ravnoteži pH-CO₂ s medijem u uzorcima;
 - pripremom grafikona određenih frakcija plina CO₂ naspram određenih ravnotežnih pH vrijednosti uzoraka,
 - prilagođavanjem krivulje (502) u pripremljenim vrijednostima grafikona te izvođenjem parametara (a1, a2 ili b1, b2, b3) relacije specifične za medij iz prilagođene krivulje.
4. Postupak prema bilo kojem od patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** utvrđivanje da prvi uređaj za mjerenje pH ima problem s mjerenjem pH vrijednosti, radi se u slučaju:
 - kada se prva i druga pH vrijednost razlikuju jedna od druge za više od granične vrijednosti; ili
 - kada se vrijednost prvih podataka razlikuje od vrijednosti drugih podataka za više od daljnje granične vrijednosti, gdje se vrijednost prvih podataka izvodi iz prve pH vrijednosti, a vrijednost drugih podataka izvodi se iz druge pH vrijednosti.
5. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** je prvi spremnik bioreaktor ili spremnik za prinos ili kalibracijska kutija.
6. Postupak za kalibraciju ili rekalkibraciju prvog uređaja za mjerenje pH (108; 146), **naznačen time, da** obuhvaća: provođenje postupka prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, za utvrđivanje da li je prvi uređaj za mjerenje pH zahvaćen problemom mjerenja pH vrijednosti; te kalibraciju prvog uređaja za mjerenje pH vrijednosti tako da daje iste izlazne pH vrijednosti poput izračunate pH vrijednosti kao funkcije prve koncentracije CO₂.
7. Postupak upravljanja spremnikom koji se sastoji od prvog uređaja za mjerenje pH (108; 146), a prvi uređaj za mjerenje pH je mrežni uređaj za mjerenje, gdje postupak je **naznačen time, da** obuhvaća:

- rast stanične kulture u spremniku, a spremnik se sastoji od medija za rast, gdje se opetovano mjeri pH u mediju za rast putem prvog uređaja za mjerenje pH;
- zamjenu medija za rast i stanične kulture sadržane u spremniku s medijem (M1), za koju je poznata relacija između pH i CO₂ u ravnoteži;
- nakon zamjene medija za rast, provođenje postupka prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva za utvrđivanje da li je prvi uređaj za mjerenje pH zahvaćen problemom mjerenja pH vrijednosti;
- ako se detektira problem mjerenja pH, kalibriranje prvog uređaja za mjerenje pH tako da su njegove izlazne vrijednosti iste kao pH vrijednosti koje su izračunate kao funkcija prve koncentracije CO₂ za medij (M1);
- nakon kalibriranja prvog uređaja za mjerenje pH, zamjenu medija u spremniku s medijem za rast.

8. Postupak utvrđivanja učinaka odstupanja u pH uzrokovanim uzimanjem uzoraka medija iz prvog spremnika, gdje je postupak **naznačen time, da** obuhvaća osiguravanje izvanspremničkog, vanmrežnog uređaja za mjerenje pH (160), te osiguravanje prvog spremnika (104, 106), gdje prvi spremnik sadrži prvi uređaj za mjerenje pH (108, 146), a prvi uređaj za mjerenje pH je mrežni uređaj za mjerenje pH koji je smješten unutar prvog spremnika te koji je barem djelomično okružen medijem (M1) u prvom spremniku, dok postupak nadalje obuhvaća:

- provođenje postupka prema patentnom zahtjevu 6 za kalibriranje prvog uređaja za mjerenje pH vrijednosti;
- prijenos izvanspremničkog, vanmrežnog uređaja za mjerenje pH (160) u kalibracijsku kutiju koja sadrži istu vrstu medija (M1) kao i prvi spremnik; i provođenje postupka prema patentnom zahtjevu 6 uporabom kalibracijske kutije kao spremnika koji sadrži uređaj za mjerenje pH vrijednosti kojeg treba kalibrirati (160), čime se kalibracijska kutija koristi kao spremnik čiji se CO₂ senzor nusprodukta koristi za mjerenje prve koncentracije CO₂ te se koristi ista funkcija za izračun druge pH vrijednosti koja se koristila za kalibraciju prvog uređaja za mjerenje pH vrijednosti;
- nakon izvršene kalibracije prvog uređaja za mjerenje pH (108, 146) te izvanspremničkog uređaja za mjerenje pH (160):
 - mjerenje putem prvog uređaja za mjerenje pH, prve trenutne pH vrijednosti medija u prvom spremniku, a prva trenutna pH vrijednost je mrežna vrijednost mjerenja;
 - uzimanje uzorka iz medija prvog spremnika te punjenje uzorka u prijenosni spremnik (162);
 - pozicioniranje izvanspremničkog uređaja za mjerenje pH tako da je barem djelomično okružen medijem u spremniku za uzorke;
 - mjerenje putem izvanspremničkog uređaja za mjerenje pH, druge trenutne pH vrijednosti medija u spremniku za uzorke, a druga trenutna pH vrijednost je vrijednost vanmrežnog mjerenja;
 - u slučaju kada se prva i druga trenutna pH vrijednost razlikuju za više od granične vrijednosti, utvrđivanje da je proces uzorkovanja prouzročio učinak odstupanja u pH, i opcionalno utvrđivanje jakosti učinka odstupanja kao razliku između prve i druge trenutne pH vrijednosti.

9. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** nadalje obuhvaća:

- primanje (202) treće koncentracije CO₂ i treće pH vrijednosti, gdje treća koncentracija CO₂ je koncentracija CO₂ trećeg volumena plina iznad medija u prvom spremniku, a treća koncentracija CO₂ i treća pH vrijednost mjerene su po treći put, dok treći put je vrijeme kada je medij u prvom spremniku u stanju ravnoteže pH-CO₂ s trećim volumenom plina pri prethodno definiranoj temperaturi i tlaku, i nakon što je spomenuto stanje ravnoteže modificirano metabolizmom stanične kulture u prvom spremniku, treća pH vrijednost je izmjerena vrijednost koju daje prvi uređaj za mjerenje pH (142);
- primanje (204) četvrte koncentracije CO₂ i četvrte pH vrijednosti, gdje koncentracija CO₂ je koncentracija CO₂ četvrtog volumena plina iznad medija u drugom spremniku, a četvrta koncentracija CO₂ i četvrta pH vrijednost mjerene su po četvrti put, gdje četvrti put je vrijeme kada je medij u drugom spremniku u stanju ravnoteže pH-CO₂ s drugim volumenom plina pri prethodno definiranoj temperaturi i tlaku, i nakon što je spomenuto stanje ravnoteže modificirano metabolizmom stanične kulture u drugom spremniku, četvrta pH vrijednost je izmjerena vrijednost koju daje drugi uređaj za mjerenje pH (108, 146), dok je vrijeme proteklo između trećeg vremena i inokulacije prvog spremnika, identično vremenu proteklom između četvrtog vremena i inokulacije drugog spremnika;
- primanje izmjerene brzine prvog unosa kisika stanične kulture u prvi spremnik po treći put;
- primanje izmjerene brzine drugog unosa kisika stanične kulture u drugi spremnik po četvrti put;
- u slučaju da su brzine prvog i drugog unosa kisika identične, uspoređivanje (206) treće i četvrte pH vrijednosti i koncentracije CO₂ za utvrđivanje da li su prvi i drugi uređaj za mjerenje pH različito kalibrirani.

10. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** prvi je uređaj za mjerenje pH barem djelomično okružen medijem unutar prvog spremnika, pri čemu:

- prvi spremnik nema sredstva za ručno ili automatsko uzimanje uzorka iz medija u drugom spremniku; ili
- prvi spremnik posjeduje sredstva za ručno ili automatsko uzimanje uzorka iz medija u prvom spremniku, pri čemu postupak nadalje obuhvaća: tijekom vremenskog intervala nakon punjenja medija u prvom spremniku te prije dodavanja stanične kulture u medij u prvom spremniku, držanje svih otvora sredstava za uzorkovanje zatvorenima.

11. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** je drugi uređaj za mjerenje pH barem djelomično okružen medijem unutar drugog spremnika, pri čemu:
 - drugi spremnik nema sredstva za ručno ili automatsko uzimanje uzorka iz medija u drugom spremniku; ili
 - drugi spremnik sadrži sredstva za ručno ili automatsko uzimanje uzorka iz medija u drugom spremniku,
 dok postupak nadalje obuhvaća: tijekom vremenskog intervala nakon punjenja medija u drugom spremniku te prije dodavanja stanične kulture u medij u drugom spremniku, držanje svih otvora sredstava za uzorkovanje zatvorenima.
12. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačen time, da** nadalje obuhvaća:
 - provođenje mrežnog mjerenja s prvim uređajem za mjerenje pH za mjerenje prve pH vrijednosti, a prvi uređaj za mjerenje pH barem je djelomično okružen medijem u prvom spremniku; i/ili
 - provođenje mrežnog mjerenja putem prvog CO₂ senzora (124, 126) u plinu kao nusproduktu prvog spremnika za osiguravanje prve koncentracije CO₂.
13. Postupak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, a postupak **naznačen time, da** sadrži, u slučaju da je utvrđeno kako je prvi uređaj za mjerenje pH zahvaćen problemom s mjerenjem pH, provođenje jednog ili više od sljedećih koraka putem jedinice za usporedbu:
 - odašiljanje poruke upozorenja;
 - automatsko provođenje ili aktiviranje provođenja rekalkibracije prvog uređaja za mjerenje pH;
 - automatsko provođenje ili aktiviranje provođenja zamjene prvog uređaja za mjerenje pH novim prvim uređajem za mjerenje pH.
14. Jedinica za usporedbu (130), **naznačena time, da** je konfigurirana za:
 - primanje (202) prve koncentracije CO₂ i prve pH vrijednosti, gdje prva koncentracija CO₂ je koncentracija CO₂ prvog volumena plina iznad medija (M1) u prvom spremniku, a prva koncentracija CO₂ i prva pH vrijednost mjerene su po prvi put, a prvi put je vrijeme kada je medij u prvom spremniku u stanju ravnoteže pH-CO₂ s prvim volumenom plina pri prethodno definiranoj temperaturi i tlaku, dok spomenuto stanje ravnoteže nije zahvaćeno metabolizmom niti jedne stanične kulture, a prva pH vrijednost je izmjerena vrijednost koju daje prvi uređaj za mjerenje pH (108; 146);
 - računanje (204) druge pH vrijednosti kao funkcije prve koncentracije CO₂, gdje druga pH vrijednost je pH vrijednost predviđena za spomenutu vrstu medija (M1) kada je spomenuti medij u stanju ravnoteže pH-CO₂ s drugim volumenom plina iznad spomenutog medija (M1) pri prethodno definiranoj temperaturi i tlaku, a drugi volumen plina u spomenutom stanju ravnoteže ima drugu koncentraciju CO₂ koja je identična prvoj koncentraciji CO₂, dok spomenuto stanje ravnoteže nije zahvaćeno metabolizmom bilo koje stanične kulture;
 - uspoređivanje (206) prve i druge pH vrijednosti za utvrđivanje da li je prvi uređaj za mjerenje pH zahvaćen problemom mjerenja pH.
15. Sustav (100) konfiguriran za nadzor i/ili kontrolu stanja prvog spremnika, **naznačen time, da** sustav obuhvaća:
 - jedinicu za usporedbu (130) iz patentnog zahtjeva 14;
 - kontrolnu jedinicu (132) koja je operativno udružena s jedinicom za usporedbu (130); i
 - prvi spremnik (104, 106) i prvi uređaj za mjerenje pH;
 - dok je kontrolna jedinica konfigurirana za nadziranje i/ili kontrolu stanja stanične kulture u prvom spremniku, pri čemu se koriste tako opetovano izmjerene pH vrijednosti putem prvog uređaja za mjerenje pH, kao ulazne vrijednosti.