

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

30 355

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

G01N 21/64 (2006.01)
C12Q 1/54 (2006.01)
C12M 1/36 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2016-33183**
(22) Přihlášeno: **14.12.2016**
(47) Zapsáno: **14.02.2017**

- (73) Majitel:
Ústav chemických procesů AV ČR, v. v. i., Praha 6
– Suchdol, CZ
- (72) Původce:
Ing. Jakub Ondráček, Ph.D., Praha 10, CZ
Ing. Ondřej Tesař, Praha 12, CZ
Mgr. Lucie Koštejnová, Praha 8 - Troja, CZ
Petra Majerová, Horní Jiřetín, CZ
Ing. Gabriela Kuncová, CSc., Praha 6 - Suchdol,
CZ
Ing. Miroslav Punčochář, CSc., DSc., Praha 11, CZ
- (74) Zástupce:
INVENTIA s.r.o., RNDr. Kateřina Hartvichová, Na
Bělídle 3, 150 00 Praha 5

- (54) Název užitného vzoru:
**Zařízení pro detekci koncentrace glukózy se
zpětnovazebnou smyčkou a sada jej
obsahující**

CZ 30355 U1

Zařízení pro detekci koncentrace glukózy se zpětnovazebnou smyčkou a sada jej obsahující

Oblast techniky

Technické řešení se týká zařízení pro detekci koncentrace glukózy pomocí zpětnovazebné smyčky s enzymatickým optickým senzorem, uplatnitelného zejména při výrobě nápojů pro diabetiky a při kultivaci mikroorganismů.

Dosavadní stav techniky

Kontrola koncentrace glukózy v potravinářské výrobě je vzhledem k vysokému výskytu diabetu mezi obyvatelstvem důležitá pro potravinářský průmysl, zejména při výrobě nápojů. Rovněž při výrobě léků produkováných mikroorganismy se často využívá procesu fed-batch, kdy poté, co je v bioreaktoru dosaženo žádané koncentrace mikroorganismů, je koncentrace glukózy udržována tak aby bylo dosaženo optimální produkce žádané látky mikroorganismy. Mezi žádané látky, mimo jiné, patří antibiotika např. niacin, monoklonální protilátky, které jsou součástí léků Herceptin®, Simulect® SynagisTM, Aralyst®, Xolair a další.

Dosavadní postupy měření a udržování žádané koncentrace glukózy jsou založeny na odběru vzorku s následným stanovením koncentrace glukózy v laboratoři nebo jednorázovým senzorem a následné úpravě koncentrace glukózy jejím přidavkem nebo zředěním. Koncentrace glukózy je stanovována standardními laboratorními postupy nebo se používají jednorázové senzory. S odbíráním vzorku je spojena zpožděná úprava koncentrace glukózy.

Zařízení, která odebírají vzorek z bioreaktoru a on-line stanovují koncentraci glukózy, jsou popsána a jsou komerčně dostupná (CITSens Bio sensor. Trace®). Tyto přístroje jsou však velmi drahé a pouze některé z nich jsou doplněny o regulátor (např. SEG-FLOW®), který na základě údaje čidla udržuje žádanou koncentraci glukózy v bioreaktoru.

Regulace koncentrace glukózy v bioreaktoru popsána firmou Stratophase Ltd., využívá in-situ optický senzor s Braggovou mřížkou, který měří koncentraci glukózy na základě změny indexu lomu. Tato měření jsou však nespecifická, tudíž zatížená chybou při výskytu jiných látek s podobným indexem lomu.

Podstata technického řešení

Nevýhody řešení ze stavu techniky, tedy zpožděná úprava koncentrace glukózy v důsledku odběru vzorku a nespecifičnost, řeší předkládané technické řešení, které udržuje nastavenou hladinu koncentrace glukózy pomocí regulační zpětnovazebné smyčky, která zahrnuje optický enzymatický senzor glukózy, který může být umístěn v bioreaktoru nebo v externí měřicí kyvetě, a regulátor ovládající peristaltickou pumpu, pomocí které je přidávána glukóza nebo je roztok zředován, například vhodným pufrům.

Předmětem předkládaného technického řešení je zařízení pro detekci koncentrace glukózy se zpětnovazebnou smyčkou, které obsahuje optickou sondu opatřenou citlivou vrstvou obsahující komplex kovu, jehož fluorescence je dynamicky zhasena kyslíkem, a imobilizovaný enzym glukózooxidázu, přičemž optická sonda je optickými vlákny spojena se zdrojem světla a fotonásobičem optického kyslíkového detektoru spojeným s řídicí jednotkou napojenou na uživatelské rozhraní, přičemž k řídicí jednotce je zpětnovazebně připojena peristaltická pumpa pro nasávání zásobního roztoku.

Zásobní roztok je roztok určený k úpravě koncentrace glukózy. Je tvořen vodným roztokem glukózy, s výhodou v rozmezí koncentrací od 1 M do 4 M, v případě použití v bioreaktoru s rostoucími mikroorganismy a v případě požadavku udržení koncentrace glukózy pod určitou mezí, jako například u nápojů pro diabetiky, je tímto roztokem voda nebo pufr. Vhodnými pufrů jsou pufrů běžně používané v potravinářské výrobě, zejména při výrobě nápojů. Odborník v oboru by byl schopen určit, který pufr o které koncentraci použít.

Zařízení kontinuálně sleduje koncentraci glukózy v daném objemu bioreaktoru a na základě známého objemu bioreaktoru, známé koncentrace zásobního roztoku s glukózou, vodou nebo pufrům

a charakteristiky peristaltické pumpy, vypočítá pomocí řídicí jednotky nutný objem přidaného zásobního roztoku pro dosažení požadované koncentrace glukózy v bioreaktoru a tento vypočtený objem zásobního roztoku přidá pomocí zpětnovazebně připojené peristaltické pumpy ke stanovovanému roztoku.

- 5 Optická sonda obsahuje citlivou vrstvu zahrnující enzym glukózaoxidázu imobilizovanou na pevném nosiči a zachycenou v organicko-anorganickém nosiči spolu s komplexem kovu, jehož fluorescence je dynamicky zhasena kyslíkem (komplexy kovů, jejichž fluorescence je dynamicky zhasena kyslíkem, jsou běžnou znalostí odborníka v oboru, lze je nalézt např. v M. Quaranta, Sergey M. Borisov, and I. Klimant: Indicators for optical oxygen sensors, *Bioanal Rev.* 2012
10 Dec; 4(2-4): 115-157.). Základní postup přípravy citlivé vrstvy optické sondy je popsán patenty US 7 709 221 B2 a EP 1788392. Senzor je sterilizovatelný alkoholem nebo UV zářením.

Uživatelským rozhraním je s výhodou osobní počítač (PC, notebook).

- Vysoká specifická měření je dána přítomností glukózaoxidázy, vysoce specifického enzymu, který katalyzuje oxidaci pouze glukózy (nikoliv jiných látek a ani jiných cukrů jako sacharóza,
15 fruktóza atd).

Robustnost optického senzoru, umožňující jeho sterilizaci a umístění přímo v bioreaktoru, je dána zachycením citlivých látek, enzymu, s výhodou imobilizovaného na porézním substrátu, a kovo-
vého komplexu, v mechanicky a chemicky odolném UV vytvrditelném organicko-anorganickém
polymeru, jak je popsáno patenty US 7 709 221 B2 a EP 1788392.

- 20 Koncentrační rozsah měření glukózy závisí na složení a způsobu přípravy citlivé vrstvy a pohybuje se v rozmezí koncentrace glukózy od 0 až 2 mmol/l do 0 až 8 mmol/l, přesnost regulace je $\pm 10\%$ od požadované hodnoty koncentrace glukózy.

- Fluorescence citlivé vrstvy senzoru glukózy, měřená jako doba života fluorescence kovového
25 komplexu (life-time), je převáděna na elektrické napětí. Měřená hodnota elektrického napětí je čtena řídicí jednotkou z optického detektoru kyslíku pomocí modulu analogových napěťových vstupů nebo sériového portu a softwarový regulátor řídicí jednotky komunikuje s měřicím systémem pomocí výstupního sériového portu.

- Po zpracování naměřené hodnoty koncentrace glukózy v softwarovém systému řídicí jednotky
30 a uživatelského rozhraní je výstupní veličinou zařízení hodnota proudu (s výhodou v rozmezí 0 až 20 mA), která řídí rychlost otáčení peristaltické pumpy, která dává množství zásobního roztoku (s výhodou glukózy, vody nebo pufru) do bioreaktoru.

- Měřicí a řídicí program spuštěný na uživatelském rozhraní, s výhodou vytvořený v programovém
35 prostředí LabView, umožňuje nastavení cílové koncentrace glukózy, kontinuální ukládání měřených koncentrací glukózy, průběžné výpočty a sledování průběhu koncentrace glukózy v reálném čase. Dále program umožňuje nastavení komunikace s použitým hardwarovým vybavením, různé módy kontroly stability koncentrace glukózy a volbu parametrů peristaltické pumpy. Měřicí a řídicí program je možné snadno modifikovat podle konkrétních potřeb.

- Ve výhodném provedení zařízení podle předkládaného technického řešení je komplex kovu, jehož
40 fluorescence je dynamicky zhasena kyslíkem, vybraný ze skupiny obsahující komplexy Ru, Pt, Pd, Os, Re a Ir s ligandy vybranými ze skupiny obsahující deriváty pentafluorofenyly, fenantrolinu, bipyridinu, a dalších polypyridinů, s výhodou je komplexem ruthenium tris-(4,7-difenyl-1,10-fenantrolin) dichlorid.

- Ve výhodném provedení zařízení podle předkládaného technického řešení je imobilizovaný en-
45 zym glukózaoxidáza obsažený v citlivé vrstvě optické sondy imobilizovaný na porézním substrátu vybraném ze skupiny zahrnující křemenné nebo jiné silikátové sklo a/nebo polymerní sklo, s výhodou vybrané ze skupiny zahrnující polystyren, kopolymer styrenu a divinylbenzenu, polyakrylát, polymethakrylát a jejich kopolymery.

- Příprava citlivé vrstvy je popsána v patentech US 7 709 221 B2 a EP 1788392 a spočívá v imobi-
50 lizaci enzymu glukózaoxidázy na porézním substrátu, který se následně spolu s komplexem kovu, jehož fluorescence je dynamicky zhasena kyslíkem, smíchá s UV vytvrditelném organicko-anor-

ganickým polymerem, výsledná směs se nanese na optickou sondu tak, aby tvořila vrstvu, a následně se tato vrstva vytvrdí pomocí UV záření.

5 Ve výhodném provedení má porézní substrát, na kterém je imobilizována glukózooxidáza, zrnitost v rozmezí od 10 μm do 300 μm . Za těchto podmínek je rozsah měření koncentrace glukózy v rozmezí od 0 do 8 mmol/l, přesnost regulace koncentrace glukózy je $\pm 10\%$ od požadované hodnoty koncentrace glukózy.

V jednom provedení zařízení podle předkládaného technického řešení dále obsahuje temperovatelnou měřicí kyvetu. Měřicí kyveta je s výhodou skleněná nádoba s pláštěm pro temperaci, popřípadě může být s výhodou opatřena magnetickým míchadlem.

10 V jiném provedení může zařízení podle předkládaného technického řešení dále obsahovat pumpu pro nasávání ředicího pufru do měřicí kyvety. Měřicí kyveta je vhodná pro měření koncentrací glukózy stanovovaného roztoku, které přesahují měřicí rozsah optické sondy. Měření přímo ve stanovovaném roztoku by tedy bylo nepřesné nebo neúčinné. Vzorek odebraný ze stanovovaného roztoku do měřicí kyvety je naředěn ředicím pufrem na koncentraci glukózy, která již spadá do
15 rozsahu citlivosti optické sondy. Stanovená koncentrace glukózy v měřicí kyvetě je posléze vypočtena na základě známého objemu odebraného vzorku stanovovaného roztoku a známého naředění vzorku v měřicí kyvetě. Ředicím pufrem je s výhodou fosfátový pufr o pH 7.

20 Ve výhodném provedení obsahuje zařízení podle předkládaného technického řešení dále pumpu pro odebrání vzorku filtrovaného roztoku glukózy a filtr umístěný mezi stanovovaným roztokem glukózy a pumpou pro odebrání vzorku filtrovaného roztoku glukózy. Přítomnost filtru zajistí odstranění pevných částic suspenze z měřeného vzorku a tím předchází zanášení citlivé vrstvy optické sondy, opotřebení citlivé vrstvy a nepřesnostem při stanovování koncentrace glukózy.

25 V jiném výhodném provedení je filtrem T-filtr a zařízení podle předkládaného technického řešení dále obsahuje pumpu pro odebrání vzorku stanovovaného roztoku glukózy, umístěnou mezi stanovovaným roztokem glukózy a T-filtrem. K odběru stanovovaného vzorku do měřicí kyvety tedy slouží dvě pumpy, z nichž jedna čerpá stanovovaný vzorek do T-filtru a druhá čerpá filtrát z T-filtru do měřicí kyvety.

30 Předmětem předkládaného technického řešení je rovněž sada pro kontinuální regulaci koncentrace glukózy, která obsahuje zařízení pro detekci koncentrace glukózy se zpětnovazebnou smyčkou podle předkládaného technického řešení a bioreaktor. Bioreaktorem je sterilizovatelná nádoba, s výhodou uzpůsobená pro regulaci pH, teploty a/nebo hladiny pěny, může tedy dále obsahovat pH elektrody, kyslíkovou sondu, termostat, aerátor, míchadlo.

35 V jednom provedení sady je optická sonda umístěna přímo v bioreaktoru. Tvar sondy umístěné přímo v bioreaktoru je s výhodou stejný jako tvar například kyslíkové sondy nebo pH elektrody, které tvoří standardní součást vybavení běžně používaných bioreaktorů. Umístěním optické sondy přímo do bioreaktoru je minimalizována časová ztráta mezi měřením a úpravou koncentrace. Modul analogových napětových vstupů byl použit pro čtení výstupního signálu měření doby fluorescence (life-time, μs).

40 V jiném provedení sady je optická sonda umístěna v měřicí kyvetě pro měření koncentrace glukózy, tedy mimo bioreaktor. Umístění optické sondy v měřicí kyvetě je vhodné pro měření koncentrací glukózy stanovovaného roztoku, které přesahují měřicí rozsah optické sondy, a je proto třeba odebraný vzorek před vlastním měřením zředit. V tomto uspořádání lze z bioreaktoru odebrat vzorek a změřit v něm koncentraci glukózy mimo bioreaktor, a na základě změřené hodnoty přes řídicí jednotku automaticky doplnit glukózu ze zásobního roztoku na celkovou požadovanou koncentraci.
45

50 Ve výhodném provedení obsahuje sada podle předkládaného technického řešení dále zásobník pro zásobní roztok a/nebo zásobník pro ředicí pufr. Zásobním roztokem je s výhodou koncentrovaný roztok glukózy v případě použití v bioreaktoru s rostoucími mikroorganismy a v případě požadavku udržení koncentrace glukózy pod určitou mezí, jako například u nápojů pro diabetiky, je tímto roztokem voda nebo pufr, ředicím pufrem je s výhodou citrátový pufr.

Objasnění výkresů

Obr. 1: Schéma zařízení pro kontinuální regulaci koncentrace glukózy s optickou sondou umístěnou v bioreaktoru, kde 1 je zásobník pro zásobní roztok, 2 je bioreaktor, 3 je optická sonda, 4 je citlivá vrstva, 5 jsou optická vlákna, 6 je optický kyslíkový detektor, 7 je řídicí jednotka, 8 je uživatelské rozhraní a 9 je peristaltická pumpa.

Obr. 2: Schéma zařízení pro kontinuální regulaci koncentrace glukózy s optickou sondou umístěnou v měřicí kyvetě, kde 1 je zásobník pro zásobní roztok, 2 je bioreaktor, 3 je optická sonda, 4 je citlivá vrstva, 5 jsou optická vlákna, 6 je optický kyslíkový detektor, 7 je řídicí jednotka, 8 je uživatelské rozhraní, 9 je peristaltická pumpa, 10 je filtr, konkrétně T-filtr, 11 je pumpa pro odběr filtrovaného vzorku, 12 značí pumpu pro čerpání pufru, 13 je pumpa pro odběr vzorku z reaktoru, 14 je zásobník pufru a 15 je měřicí kyveta.

Obr. 3 : Graf regulace koncentrace glukózy v bioreaktoru zařízením podle předkládaného technického řešení (*Sacharomyces cerevisiae*, udržovaná koncentrace glukózy 2 mmol/l).

Obr. 4: Uživatelské rozhraní měřicího a řídicího systému.

Obr. 5 : Graf regulace koncentrace glukózy v bioreaktoru zařízením podle předkládaného technického řešení (*Pischia pastoris*, udržovaná koncentrace glukózy 40 mmol/l).

Příklady uskutečnění technického řešení

Příklad 1:

Bylo sestrojeno zařízení podle předkládaného technického řešení obsahující optickou sondu 3, jejíž rozměry jsou shodné s rozměry kyslíkové a pH elektrody používané v 5 l skleněném bioreaktoru (Ø 12 mm, délka 340 mm), spojenou optickými vlákny se zařízením na měření doby zhášení fluorescence a řídicí jednotkou 8 rozměrů 240 x 120 x 160 mm, tvořenou sériovým portem pro čtení výstupního signálu detektoru pomocí modulu analogových napěťových vstupů a ovládním peristaltické pumpy 9. Po zpracování v softwarovém systému je výstupní veličinou modulu hodnota proudu. Velikost proudu 0-20 mA řídí rychlost otáčení peristaltické pumpy 9. Ta dává množství glukózy do bioreaktoru 2. Měřicí a řídicí program byl vytvořen v programovém prostředí LabView. Pomocí uživatelského rozhraní 7 (Obr. 4), zobrazeného na monitoru počítače, se nastaví požadovaná koncentrace glukózy (life-time-set-point), způsob jejího udržování (diluting, feeding) doba po kterou se vypočítává průměr z naměřených hodnot koncentrace glukózy (Averaging time), rychlost dávkování roztoku glukózy nebo pufru (Pump duty) v procentech výkonu peristaltické pumpy 9. V průběhu regulace se na tomto uživatelském rozhraní 7 zobrazuje, zda je pumpa 9 právě v provozu a časový záznam life-timu odpovídající koncentraci glukózy, měřené použitou citlivou vrstvou 4. Citlivá vrstva 4 byla vytvořena na akrylátové čočce (Ø 5 mm) způsobem popsáným v patentech US 7 709 221 B2 a EP 1788392 a před použitím pro regulaci koncentrace glukózy byla stanovena závislost life-timu na koncentraci glukózy. Program zaznamenává naměřené hodnoty koncentrace glukózy a průběh dávkování koncentrovaného roztoku glukózy nebo pufru.

Příklad 2:

Zařízení podle předkládaného technického řešení bylo použito pro regulaci koncentrace glukózy v bioreaktoru 2 s kvasinkami *Sacharomyces cerivisae*. Před začátkem kultivace byla do bioreaktoru 2 umístěna sterilizovaná sonda 3 pro optické měření kyslíku. V bioreaktoru 2, s kulturou kvasinek optické denzity OD=3,7, ve kterém byla udržována teplota 30 °C, pH 7, rychlost otáček míchadla 600 rpm a konstantní průtok směsi kyslíku a vzduchu pro udržení koncentrace rozpuštěného kyslíku 60 %, byla pomocí zařízení podle předkládaného technického řešení koncentrace glukózy (regulovaným přidáváním roztoku glukózy o koncentraci 1 mol/l) udržována na hodnotě 2 mmol/l. Po poklesu koncentrace pod 40 mmol/l byla zpětnovazebnou smyčkou zvýšena koncentrace glukózy na > 40 mmol/l do 5 minut. Záznam měření a parametru je na Obr. 3.

Příklad 3:

Zařízení podle předkládaného technického řešení bylo použito pro udržení koncentrace glukózy, ve fosfátovém pufru pH 7, nižší než 0,1 mmol/l. V temperované nádobě o objemu 3 l byl míchán (250 rpm) roztok fosfátového pufru o koncentraci 0,1 mmol/L. Po skokových změnách koncentrace na 0,115 mmol/l, 0,13 mmol/l, 0,125 mmol/l a 0,105 byla přidávkem pufru upravena koncentrace zpět na hodnotu $\leq 0,1$ mmol/l během 1-3 minut. Podobně při udržování koncentrace glukózy $\leq 0,4$ mmol/l, po skokovém zvýšení na 0,45 až 0,5 mmol/l byla zařízením snížena koncentrace glukózy na $\leq 0,4$ mmol/l, během 5 minut.

Příklad 4

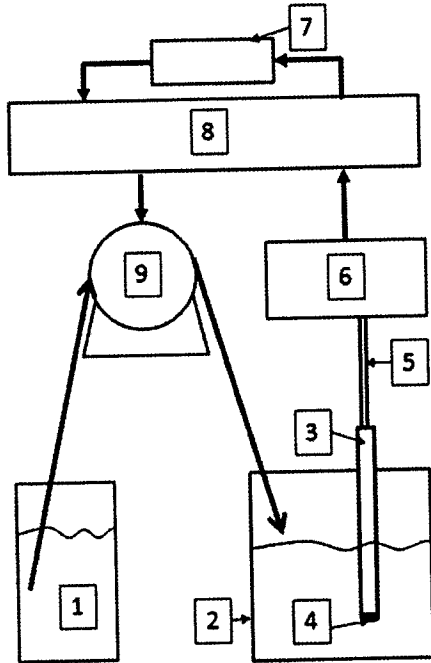
Zařízení podle předkládaného technického řešení bylo použito pro regulaci koncentrace glukózy v bioreaktoru 2 s kvasinkami *Pischia pastoris*. Z bioreaktoru, s kulturou kvasinek, optické density OD = 0,51 (zředěno 40 x), ve kterém byla udržována teplota 30 °C, pH 7, rychlost otáček míchadla 500 rpm a konstantní průtok směsi kyslíku a vzduchu pro udržení koncentrace rozpuštěného kyslíku 80 %, byla kontinuálně odčerpávána část směsi (pumpa 13 na obr. 2), ze které byla pomocí T-filtru čerpána kapalina bez mikroorganismů do míchané měřicí kyvety 15 s optickou sondou 3 (temperovaná skleněná nádoba Ø 50 mm a výšky 70 mm) do které byl zároveň čerpán fosfátový pufr (pumpa 12, obr. 2) v poměru objemů ve kterém směs z bioreaktoru: pufr = 1:20. Zařízením podle předkládaného technického řešení byla udržována koncentrace glukózy v reaktoru 40 mmol/l. Záznam měření koncentrace glukózy sondou při regulaci je na obr. 5. Koncentrace glukózy byla kontrolována stanovením redukujících cukrů (Miller LG. 1959. Use of dinitrosalicylic acid reagent for determination of reducing sugar. Anal Chem 31:426-428.) ve vzorcích odebraných přímo z bioreaktoru 2.

N Á R O K Y N A O C H R A N U

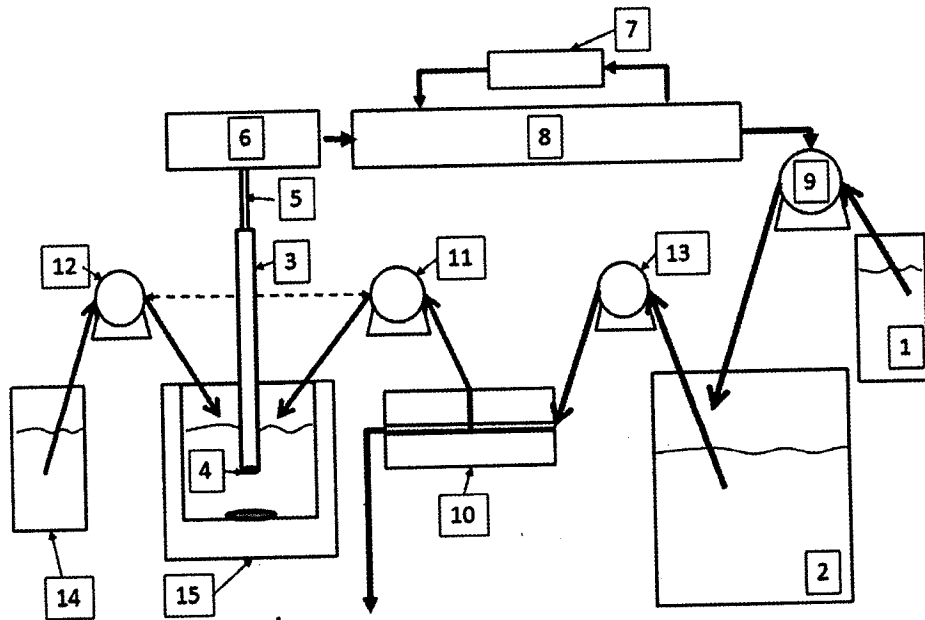
1. Zařízení pro detekci koncentrace glukózy se zpětnovazebnou smyčkou, obsahující optickou sondu (3) opatřenou citlivou vrstvou (4) obsahující komplex kovu, jehož fluorescence je dynamicky zhasena kyslíkem, a imobilizovaný enzym glukózaoxidáza, **v y z n a ě n é t í m**, že optická sonda (3) je optickými vlákny (5) spojena se zdrojem světla a s fotonásobičem optického kyslíkového detektoru (6) spojeným s řídicí jednotkou (8) napojenou na uživatelské rozhraní (7), přičemž k řídicí jednotce (8) je zpětnovazebně připojena peristaltická pumpa (9) pro nasávání zásobního roztoku.
2. Zařízení podle nároku 1, **v y z n a ě n é t í m**, že komplex kovu, jehož fluorescence je dynamicky zhasena kyslíkem, je vybraný ze skupiny obsahující komplexy Ru, Pt, Pd, Os, Re a Ir s ligandy vybranými ze skupiny obsahující deriváty pentafluorofenyly, fenantrolinu, bipyridinu, polypyridinů, s výhodou je komplexem ruthenium tris-(4,7-difenyl-1,10-fenantrolin) dichlorid.
3. Zařízení podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n é t í m**, že imobilizovaný enzym glukózaoxidáza obsažený v citlivé vrstvě (4) optické sondy (3) je imobilizovaný na porézním substrátu vybraném ze skupiny zahrnující křemenné nebo silikátové sklo a/nebo polymerní sklo, s výhodou vybrané ze skupiny zahrnující polystyren, kopolymer styrenu a divinylbenzenu, polyakrylát, polymethakrylát a jejich kopolymery.
4. Zařízení podle nároku 3, **v y z n a ě n é t í m**, že porézní substrát, na kterém je imobilizován enzym glukózaoxidáza, má zrnitost v rozmezí od 10 μm do 300 μm .
5. Zařízení podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **v y z n a ě n é t í m**, že dále obsahuje temperovatelnou měřicí kyvetu (15) pro měření koncentrace glukózy.
6. Zařízení podle nároku 5, **v y z n a ě n é t í m**, že dále obsahuje pumpu (12) pro nasávání ředícího pufru do měřicí kyvety (15).

7. Zařízení podle nároku 5 nebo 6, **v y z n a ě n é t í m**, že dále obsahuje pumpu (11) pro odebrání vzorku filtrovaného roztoku glukózy a filtr (10) umístěný mezi stanovovaným roztokem glukózy a pumpou (11).
- 5 8. Zařízení podle nároku 7, **v y z n a ě n é t í m**, že filtrem (10) je T-filtr a zařízení dále obsahuje pumpu (13) pro odebrání vzorku stanovovaného roztoku glukózy, umístěnou mezi stanovovaným roztokem glukózy a T-filtrem.
9. Sada pro kontinuální regulaci koncentrace glukózy, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje zařízení pro detekci koncentrace glukózy se zpětnovazebnou smyčkou podle kteréhokoliv z předchozích nároků a bioreaktor (2).
- 10 10. Sada podle nároku 9, **v y z n a ě n á t í m**, že optická sonda (3) je umístěna v bioreaktoru (2).
11. Sada podle nároku 9, **v y z n a ě n á t í m**, že optická sonda (3) je umístěna v měřicí kyvetě (15).
- 15 12. Sada podle nároku 9, 10 nebo 11, **v y z n a ě n á t í m**, že dále obsahuje zásobník (1) pro zásobní roztok a/nebo zásobník (14) pro ředící pufr.

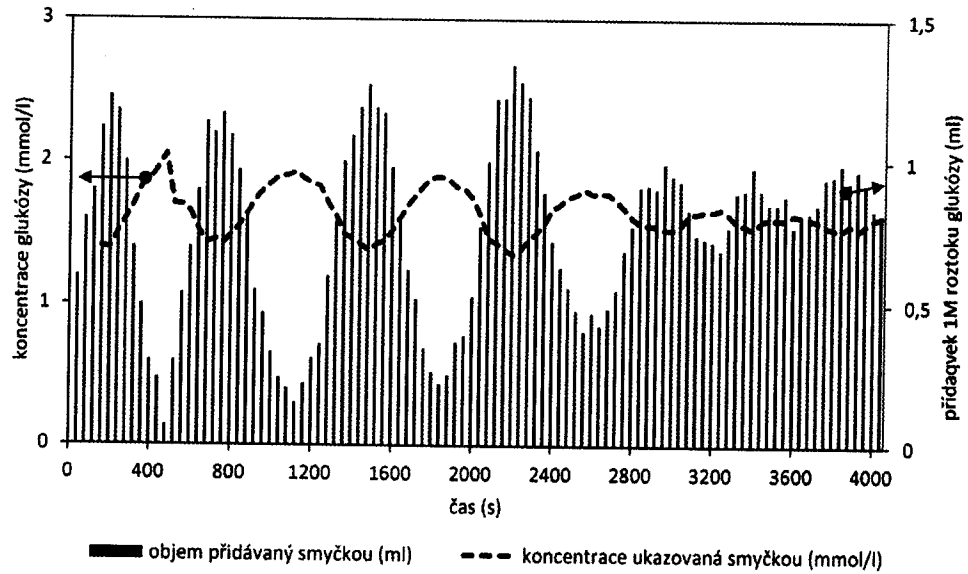
3 výkresy



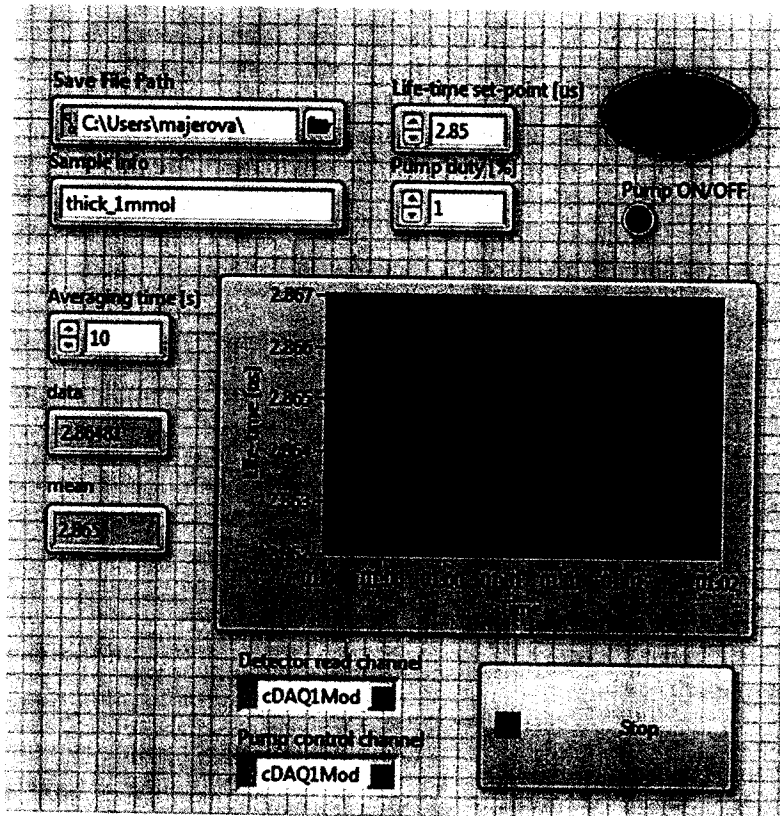
Obr. 1



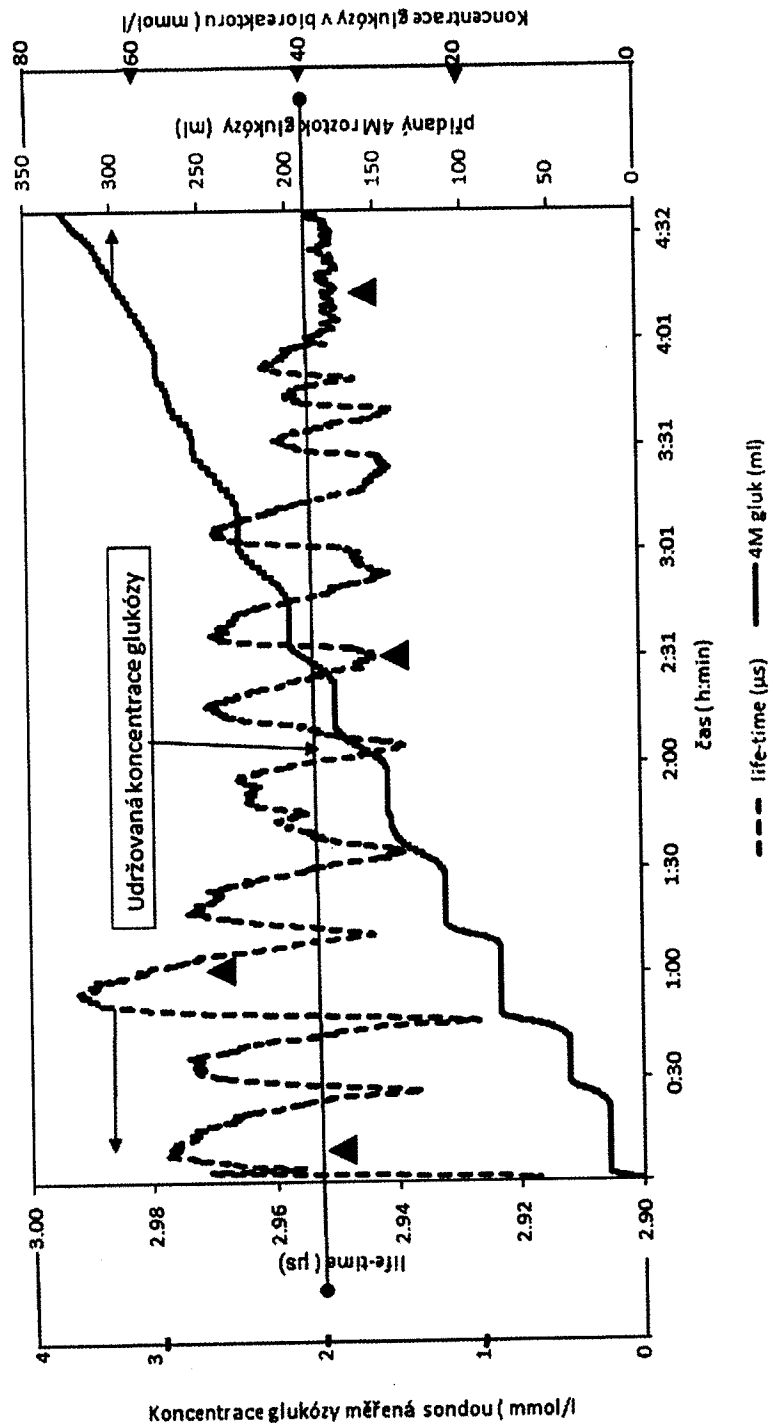
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5

Konec dokumentu