

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

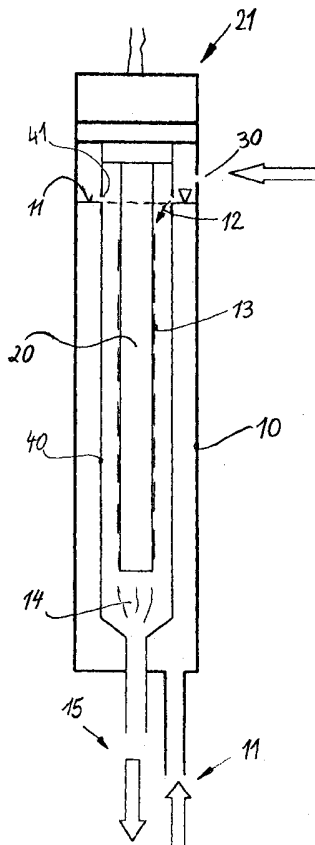
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/035145 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61M 1/16**, (71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MEDIZINTECHNIK PROMEDT GMBH** [DE/DE]; Kleiner Moorweg 4, 25436 Tornesch (DE).  
A61L 2/10, C02F 1/32
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11617 (72) **Erfinder; und**
- (22) Internationales Anmeldedatum: 17. Oktober 2002 (17.10.2002) (75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **BÜTTNER, Klaus** [DE/DE]; Sandweg 138, 25336 Klein Nordende (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (74) **Anwalt: GLAESER, Joachim**; Diehl, Glaeser, Hiltl & Partner, Königstrasse 28, 22767 Hamburg (DE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (81) **Bestimmungsstaaten** (national): JP, US.
- (30) Angaben zur Priorität: 101 51 488.3 18. Oktober 2001 (18.10.2001) DE (84) **Bestimmungsstaaten** (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** METHOD AND DEVICE FOR TREATING AQUEOUS LIQUIDS IN HUMAN MEDICAL TREATMENT

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR AUFBEREITUNG WÄSSRIGER FLÜSSIGKEITEN IN DER HUMANMEDIZINISCHEN THERAPIE



(57) **Abstract:** The invention relates to a method for treating liquids, especially dialysis liquids, for purposes and for the elimination of harmful substances contained therein. The liquid is exposed to a UV radiation in the presence of physically dissolved oxygen, and is guided along the surface of a UV radiator in the form of a chaotic flow column or a thin surface film.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Aufbereitung von Flüssigkeiten, insbesondere von Dialyseflüssigkeiten zwecks Sterilisation und Elimination von darin enthaltenen Schadstoffen. Die Flüssigkeit einer UV-Strahlung wird bei Anwesenheit von physikalisch gelöstem Sauerstoff ausgesetzt, wobei die Flüssigkeit in Form einer chaotischen Strömungssäule oder als ein Oberflächenfilm mit geringer Dicke an der Oberfläche eines UV-Strahlers entlanggeführt wird.

WO 03/035145 A1



**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## **Verfahren und Vorrichtung zur Aufbereitung wässriger Flüssigkeiten in der humanmedizinischen Therapie**

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Aufbereitung von Flüssigkeiten, insbesondere von Dialyseflüssigkeiten zwecks Sterilisation und Elimination von darin enthaltenen Schadstoffen, wobei die Flüssigkeit einer UV-Strahlung bei Anwesenheit von physikalisch gelöstem Sauerstoff ausgesetzt wird.

Im Rahmen von humanmedizinischen Therapien, bei denen der Patient direkt oder indirekt mit Wasser oder wässrigen Lösungen in Kontakt kommt, ist eine sehr hohe Reinheit des Wassers eine absolute Notwendigkeit. Eine adäquate Wasseraufbereitung ist in der Praxis jedoch aufgrund von fehlenden technischen Realisierungsmöglichkeiten nur allzu oft nicht möglich. Dabei meint adäquate Wasseraufbereitung eine Eliminierung problematischer Mikroorganismen (Keime, Pilze, u.a.) und Pyrogene (Endotoxine, Exotoxine). Zu erwähnen sind zudem Schadstoffe wie Pestizide, u.a. Dies gilt insbesondere bei Therapien, die mehrere Liter strömende wässrige Flüssigkeiten benötigen und die während der Behandlung das zuvor unzureichend aufbereitete Wasser aus dem zur Verfügung stehendem städtischen Netz beziehen. Als Beispiel sei die Hämodialyse niereninsuffizienter Patienten genannt.

Derzeit ist die Herstellung von sogenanntem „ultrareinen Wasser-Dialysat“ in oben beschriebener Praxis ausschließlich

unter Verwendung eines Sterilfilters in Kombination mit einem Aktivkohlefilter möglich. Dieser Aufbereitungsschritt ist jedoch sehr kostenintensiv und bietet langfristig aufgrund der Gefahr der Bildung multiresistenter Keime keine befriedigende Lösung. Obwohl die Ärzteschaft ausdrücklich ultrareines Dialysat fordert, ist dieses zum jetzigen Zeitpunkt flächendeckend nicht realisierbar.

Mit den aus der Literatur bekannten theoretischen Möglichkeiten der UV-Desinfektion ist prinzipiell eine Alternative zum Sterilfilter im Rahmen der

Wasseraufbereitung für humanmedizinische therapeutische Anwendungen vorhanden. Es ist bekannt, daß die UV-Desinfektion sowohl sterilisierend als auch unter bestimmten Voraussetzungen zur Erzeugung von sogenanntem „Reinstwasser“ geeignet ist. Reinstwasser wird zum Beispiel in der Halbleiterindustrie benötigt und zeichnet sich neben den Eigenschaften eines hochreinen Wassers durch einen sehr kleinen Anteil an Kohlenstoffverbindungen aus. Bei der Sterilisation durch UV-Strahlen werden lebende Mikroorganismen durch Zerstörung der DNA mit einer Wellenlänge  $\lambda=254\text{nm}$  abgetötet oder inaktiviert. Zudem lassen sich weitere Schadstoffe und Endotoxine durch UV-Strahlen und/oder durch Ultraschall ausgelöste und unterhaltene oxidative Prozesse in Wechselwirkung mit UV-Strahlung derart abbauen, daß sie auch für den menschlichen Organismus unschädlich sind.

Derzeit gibt es jedoch kein Gerät oder Verfahren auf der Basis der UV-Sterilisation und unter in Wechselwirkung erzeugten oxidativen Prozessen, das die Erzeugung von ultrareinem Wasser, d.h. Abtöten von Mikroorganismen, Elimination von Pyrogenen und Abbau von Schadstoffen, unter dynamischen

Bedingungen, d.h. wenige Sekunden, bevor der Patient direkt oder indirekt mit dem Wasser in Kontakt kommt, ermöglicht.

Durch die vorliegende Erfindung ist erstmalig ein Gerät und ein Verfahren entwickelt worden, mit dem unter dynamischen Bedingungen ultrareines Wasser hergestellt wird. Dabei ermöglicht die Erfindung, ultrareines Wasser in einem von der jeweiligen Therapieform abhängigen Zeitlimit ohne weitere Chemikalienzusätze oder kostenintensive Hilfsmittel herzustellen. Dadurch werden diese Behandlungen qualitativ auf ein deutlich höheres Niveau gehoben, was für den Patienten nicht nur Lebensqualität steigert, sondern unter Umständen lebensrettend ist.

Dies kann beim derzeitigen Stand der Technik mit keinem Gerät oder Verfahren gelöst werden. Mit bekannten Verfahren sind lediglich einige Teilaspekte einer Wasseraufbereitung möglich:

1. Sterilisation von strömenden Flüssigkeiten durch UV-Strahlen der Wellenlänge  $\lambda=254\text{nm}$ .
2. Abbau von Kohlenwasserstoffen in strömenden Flüssigkeiten unter Verwendung von  $\lambda=185\text{nm}$ , kombiniert mit weiteren Methoden (keine Spezifizierung des Herstellers).
3. Die Sterilisation und Oxidation organischer Substanzen durch UV-Strahlen der Wellenlänge  $\lambda=254\text{nm}$  unter Hinzugabe von  $\text{OH}^-$ -Radikalerzeugern wie Wasserstoffperoxid und Ozon.
4. Erzeugung von Radikalen durch Bestrahlen von Titandioxid mit  $\lambda=360\text{nm}$  zur Desinfektion von statischen Systemen wie Oberflächen.

5. In der Entwicklung befindliche Xenon-Lampen, die kommerziell noch nicht zu erwerben sind, zur Erzeugung von UV-Strahlen der Wellenlänge  $\lambda=170\text{nm}$ , die  $\text{H}_2\text{O}$  zu H und OH aufspalten. Die sterilisierende Wirkung dieser Wellenlänge ist nicht mehr gegeben.

Aufgabe der Erfindung ist die Herstellung von sterilem und endotoxinfreiem Wasser oder wässriger Lösung unter dynamischen Bedingungen mit Hilfe von UV-Strahlen, und zwar zur Verwendung in der Humanmedizin und in der Lebensmittelindustrie, insbesondere für die Herstellung eines „ultrareinen Dialysates“ bei einem Durchfluss von 0 ml (statisch) bis mindestens 10.000 ml/min und vorteilhafterweise zur Herstellung von Infusionslösungen im Online-Verfahren.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Aufbereitung von Flüssigkeiten, insbesondere von Dialyseflüssigkeiten, zwecks Sterilisation und Elimination von darin enthaltenen Schadstoffen, wobei die Flüssigkeit einer UV-Strahlung bei Anwesenheit von physikalisch gelöstem Sauerstoff ausgesetzt wird und wobei die Flüssigkeit in Form einer chaotischen Strömungssäule oder als ein Oberflächenfilm mit geringer Dicke an der Oberfläche eines UV-Strahlers entlanggeführt wird.

Weiterhin bezieht sich die Erfindung auf eine Vorrichtung zur Aufbereitung von Flüssigkeiten, insbesondere von Dialyseflüssigkeiten zwecks Sterilisation und Elimination von darin enthaltenen Schadstoffen, aufweisend einen UV-Strahler und ein den UV-Strahler umgebendes Gehäuse, wobei in dem Gehäuse ein weiteres den UV-Strahler umgebendes Innengehäuse angeordnet ist, das Innengehäuse mit oben angeordneten Durchbrüchen für den Übergang der Flüssigkeit von außen nach innen ausgebildet ist, die Flüssigkeit über die Durchbrüche so

auf die Oberfläche des UV-Strahlers geleitet wird, daß sich dort ein dünner Fließfilm bildet.

Zur Lösung dieser Aufgabe dienen vorrangig folgende Merkmale:

1. Abtötung oder Inaktivieren von lebenden Mikroorganismen und Pilzen in strömendem Wasser oder wässrigen Lösungen.
2. Elimination von Pyrogenen (Endotoxine und Exotoxine) in strömendem Wasser oder wässrigen Lösungen.
3. Elimination von Pestiziden, Herbiziden und Fungiziden in strömendem Wasser oder wässrigen Lösungen.
4. Anreicherung der Dialyseflüssigkeit mit Sauerstoff zur Vitalisierung der Dialysepatienten während der Dialysebehandlung.

Um dieses Ziel zu erreichen, wird eine Vorrichtung benötigt, in der die folgenden Verfahrensabläufe stattfinden:

Die  $\cdot\text{OH}$ -Radikal-Erzeugung wird durch die Kombination der gewählten UV-Wellenlängen und/oder einem integrierten Rührwerk, vorzugsweise einem Ultraschallgenerator, eingeleitet und aufrecht erhalten, wobei genügend  $\cdot\text{OH}$ -Radikale erzeugt werden. Die erzeugten  $\cdot\text{OH}$ -Radikale werden im Flüssigkeitsvolumen ausreichend gleichmäßig verteilt, um eine hohe Trefferwahrscheinlichkeit zwischen  $\cdot\text{OH}$ -Radikalen und Endotoxinen bzw. Exotoxinen zu gewährleisten, wobei dies unter statischen und dynamischen Bedingungen von wenigen ml/min. bis mindestens 10.000 ml/min. Fluss sichergestellt wird.

Die Vorrichtung nach der Erfindung kann im Wesentlichen aus einem oder mehreren Hohlkörpern bestehen, durch den oder

durch die zu behandelnde wässrige Lösung hindurchgeleitet wird. Er kann außerhalb eines Gerätes angeordnet oder auch in ein Gerät eingebracht werden oder aber auch integraler Bestandteil eines Gerätes sein.

Wesentlich für die Vorrichtung gemäß der Erfindung ist, dass sich in dem Hohlkörper mindestens ein UV-Strahler befindet, wobei der oder die Strahler mindestens zwei UV-Wellenlängen aus dem Spektrum 170 nm bis 260 nm in geeigneter Kombination emittieren.

Wesentlich ist ebenfalls ein chaotischer Strömungsverlauf der Flüssigkeit in dem Hohlkörper um den oder die UV-Strahler. Diese chaotische Strömung wird vorzugsweise mit einem integrierten Ultraschallgenerator (Frequenz >18 kHz) erzeugt.

Dieser Ultraschallgenerator dient sowohl als eine Art Rührwerk aber auch zur Erzeugung von  $H_2O_2$ . Der oder die in Kombination mit einem Ultraschallgenerator verwendeten UV-Strahler emittiert oder emittieren mindestens eine Wellenlänge aus dem Spektrum 170 bis 260 nm.

Wesentlich ist auch, dass das zu behandelnde Medium bestimmte Strömungsverläufe im Hohlkörper in Relation zu dem Strahler oder den Strahlern durchläuft, und zwar in einer relativ dünnen Schicht an der Glasoberfläche des UV-Strahlers. Die Schichtdicke der zu reinigenden wässrigen Lösung ist abhängig von den Turbulenzen, der konturierten Oberfläche des UV-Strahlers und des in der Flüssigkeit verursachten Chaos.



Wesentliche sind auch folgende Parameter, die in Relation zueinander stehen können:

Hohlkörperdurchmesser, Röhrendurchmesser des Strahlers, Kontur der Oberfläche der verwendeten Röhre, Anströmwinkel, Anzahl der Strahler, Kontur der Außenoberfläche des Strahlerschutzrohrs oder der verwendeten Strahlerschutzrohre, UV-Wellenlänge, Strahlungsleistung, Strahlungsdichte, Verweildauer des zu sterilisierenden Mediums und erzeugtes Chaos in der wässrigen Lösung im bestrahlten Raum.

Wesentlich ist weiterhin eine Einrichtung im Inneren des Hohlkörpers, die  $\cdot\text{OH}$ -Radikale und/oder Ozon erzeugt und diese in der strömenden wässrigen Lösung sicher und gleichmäßig verteilt.

Wesentlich ist auch, dass die zu reinigende wässrige Lösung physikalisch gelösten Sauerstoff enthält oder eine Einrichtung, die Sauerstoff in das Innere bzw. in den Strömungsraum bringt, und dieser entweder aus der Umgebungsluft oder aus Sauerstoffvorratsbehältern – oder aus dem Wasser selbst gewinnt.

Der Hohlkörper hat mindestens einen Einlauf und mindestens einen Auslauf für wässrige Flüssigkeiten. Die Öffnungen können unten und/oder oben sein, sie können zentriert und/oder tangential ausgerichtet angebracht sein.

Zur Sterilisation, Endotoxinabreicherung und zur Elimination von Kohlenwasserstoffen bzw. wässriger Lösungen wird die übliche Schlauchverbindung und/oder Verrohrung aufgetrennt und die Vorrichtung gemäß der Erfindung mit geeigneten Kupplungen als Durchflusselement eingefügt.

Abhängig von dem Röhrendurchmesser, der Kontur der Innenoberfläche der verwendeten Röhre, dem Anströmwinkel, der Anzahl der Strahler, der Außenoberfläche des oder der verwendeten Strahler, der verwendeten UV-Wellenlänge, der Strahlungsleistung, der Strahlungsdichte, des chaotischen Zustandes der Flüssigkeitsmoleküle und der Verweildauer des zu sterilisierenden Mediums in der Röhre, wird Sterilität bei einem Flüssigkeitsdurchsatz zwischen wenigen ml/min (statisch) und mindestens 10.000 m/min mit Hilfe der Vorrichtung gemäß der Erfindung sicher erreicht.

Grundlage der Erfindung ist die Erzeugung und sichere Verteilung von  $\cdot\text{OH}$ -Radikalen und/oder Ozon in Wasser oder wässrigen Lösungen, aus dem bzw. aus denen die Keime, Pyrogene (Endotoxine, Exotoxine) und Kohlenwasserstoffe (Dünemittel, Pestizide, Fungizide, Herbizide) entfernt werden. Dafür sind die folgenden Merkmale wesentlich:

1. Ein oder mehrere UV-Brenner der bzw. die eine bestimmte Wellenlänge emittieren, oder die eine geeignete Kombination aus mindestens einer Wellenlänge in den Grenzwerten zwischen 170 nm und 260 nm emittieren.
2. Eine Einrichtung, die im Inneren des Hohlkörpers, in der zu behandelnden wässrigen Lösung  $\cdot\text{OH}$ -Radikale und/oder Ozon erzeugt.
3. Eine Durchströmungsführung, die sicherstellt, dass alle Flüssigkeitsbereiche mit  $\cdot\text{OH}$ -Radikalen konfrontiert werden, und/oder

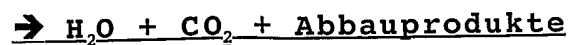
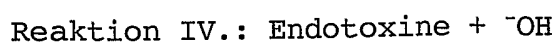
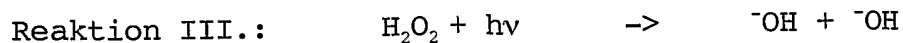
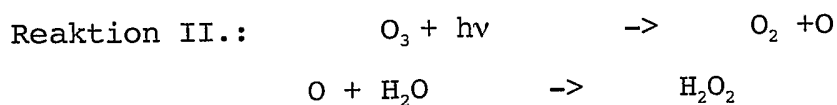
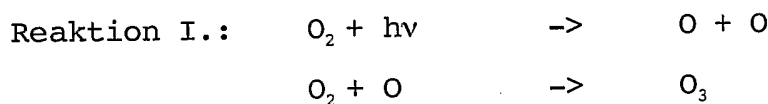
4. eine geeignete Einrichtung, die die erzeugten  $\cdot\text{OH}$ -Radikale in der strömenden wässrigen Lösung sicher verteilt.

Mögliche Ausgestaltungen sind:

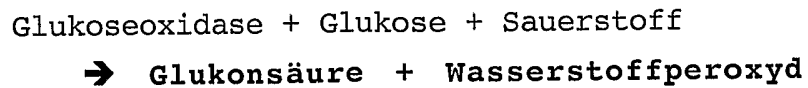
zu 1: Wesentlich ist die Kombination von mindestens einer UV-Wellenlänge in den Grenzwerten zwischen 170 nm und 260 nm und eine Einrichtung im Inneren des Gehäuses, die für eine turbulente Strömung und Chaos in der zu reinigenden wässrigen Lösung sorgt.

Zu 1 und 2:

Durch die richtige Wahl der Wellenlängen, der Flüssigkeitsführung und des Sauerstoffpartialdruckes in dem Wasser oder der wässrigen Lösung wird in der zu behandelnden wässrigen Lösung nachfolgende physikalisch chemische Reaktion angestoßen und unterhalten:

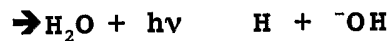


Zu 2:



Zu 2:

Erzeugung von  $\cdot\text{OH}$ -Radikalen aus  $\text{H}_2\text{O}$  mit einer geeigneten UV-Wellenlänge



Zu 4 und 2:

Wasserstoffperoxyd und/oder Peroxydessigsäure wird feindosiert in den Flüssigkeitsstrom eingeleitet.

Zu 3:

Die Absorption von mindestens einer der UV-Wellenlängen aus dem Spektrum 170 nm bis 260 nm ist in Wasser sehr hoch. Um zu gewährleisten, dass der gesamte Flüssigkeitsstrom ausreichend mit  $\cdot\text{OH}$ -Radikalen konfrontiert wird, bedarf es einer Strömungsführung, die sicherstellt, dass das zu behandelnde Wasser oder die zu behandelnde wässrige Lösung in einer solchen Schichtdicke, die die Durchdringungstiefe der verwendeten UV-Strahlen in Wasser oder der wässrigen Flüssigkeit aus dem vorgenannten Wellenbereich nicht übersteigt, und/oder einer Geometrie, die eine sichere Verteilung der gebildeten  $\cdot\text{OH}$ -Radikale gewährleistet.

Und/oder ein Rührwerk, das ein Chaos in der wässrigen Lösung sicherstellt.

Zu 4:

Die Absorption von mindestens einer der UV-Wellenlängen aus dem Spektrum 170 nm bis 260 nm ist in Wasser sehr hoch. Um zu gewährleisten, dass der gesamte Flüssigkeitsstrom ausreichend mit  $\cdot\text{OH}$ -Radikalen konfrontiert wird, muss gewährleistet sein, dass mindestens eine zur  $\cdot\text{OH}$ -Radikal-Erzeugung benötigte Wellenlänge aus dem Spektrum 170 nm bis 260 nm den gesamten Flüssigkeitsstrom überstreicht. Dies wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, dass die umströmte Oberfläche des UV-Brenners oder dessen Schutzrohr in der Art von Stalaktiten oder Stalagmiten strukturiert ist. Die Oberfläche kann auch rotationssymmetrische Erhebungen aufweisen. Schließlich kann ein Rührwerk vorgesehen werden, das chaotische Verhältnisse in der wässrigen Lösung sicherstellt.

Zu 5:

Durch geeignete Korrelationen der folgenden Merkmale: Röhrendurchmesser, Kontur der Innenoberfläche der verwendeten Röhre, Anströmwinkel, Anzahl der Strahler, Außenoberfläche des oder der verwendeten Strahler, UV-Wellenlänge, Strahlungsleistung, Strahlungsdichte, der Verweildauer des zu sterilisierenden Mediums und des in ihm erzeugten Chaos in der Röhre, wird Sterilität und Endotoxinfreiheit bei einem Flüssigkeitsdurchsatz zwischen 0 ml/min (statisch) und mindestens 10.000 ml/min sicher erreicht.

Die vorbeschriebene Vorrichtung zur Erzeugung von sterilem und endotoxinfreiem Wasser oder wässriger Lösungen eignet sich in besonderer Weise dafür, die Durchführung der therapeutischen

Haemodialyse sowohl für die Patienten, das Personal und für die Umwelt sicherer zu gestalten. Das heißt dem Therapeuten wird es ermöglicht, die Therapie der Haemodialyse in den nachfolgend aufgeführten Positionen erheblich sicherer, effektiver und preiswerter zu gestalten:

#### 1. Online-Dialyseverfahren:^^^^^

Während der Durchführung spezifischer Haemodialyse-Therapien wird dem Patienten sehr viel mehr Flüssigkeit entzogen als aus dem Flüssigkeitspotential des Patienten kontinuierlich Flüssigkeit (Substitutat) wieder zugeführt werden kann. Die Online-Dialyse wurde und wird teilweise noch mit Hilfe von in Beuteln gekaufter Substitute über Bilanzierungseinrichtungen dem Patienten ausgeführt. Hierbei wird ein Teil der von dem Dialysegerät produzierten Dialyseflüssigkeit mit Hilfe von Sterilfiltern soweit gereinigt, dass sie als Substitutat verwendet werden kann, was aber teuer ist. Zudem wird das Substitutat aus unsteriler pyrogen- und endotoxin- / exotoxin-haltiger Dialyseflüssigkeit hergestellt. Das bedeutet, dass die Sicherheit des Patienten nur dann gewährleistet ist, wenn alle Kapillaren des verwendeten Sterilfilters ohne Mikrolecks sind.

#### 2. Patientensicherheit:

Durch die unsterile Dialysierflüssigkeit wird der Patient während der Dialysebehandlung erheblich belastet. Weiterhin wird bei fast allen im Markt befindlichen Dialysegeräten die Entgasung der Dialysierflüssigkeit mit dem Abwasserstrom, dem Dialysat, nach dem Venturiprinzip vollzogen. Dadurch kann es zusätzlich zur retrograden Verkeimung der Dialysierflüssigkeit kommen. Sterilfilter haben mit ca. 200h Dialysebetrieb eine relativ kurze Standzeit. D. h. spätestens alle zwei Monate muss der

Sterilfilter gewechselt werden. Es gibt z. Zt. keinen Indikator, der die Erschöpfung des Filters anzeigt. Daraus ergeben sich ein Überwachungsproblem und darüber hinaus auch eine Gefahrenquelle beim Wechsel des Filters, weil die zu eliminierenden Mikroorganismen nicht getötet werden, sondern sich im Filter ansammeln. Aus diesem Grund scheint der Filter auch mit dazu beizutragen, multiresistente Keime zu erzeugen. Nicht zuletzt können Mikrolecks durch Kapillarbruch entstehen und Passagen für Mikroorganismen darstellen und somit den Patienten massiv gefährden.

### 3. Gefahren für das Personal:

Zur Zeit werden, wenn überhaupt, aus Kostengründen Sterilfilter nur vor dem Dialysator eingesetzt. Das bedeutet, dass das Dialysegerät sowohl im Bereich der Dialysierflüssigkeit als auch im Abwasserbereich (Dialysat) ungeschützt ist. Das Dialysegerät bietet nun aber hervorragende Wachstumsbedingungen für eingetragene Keime. Keimansammlungen stellen für das technische Personal eine erhebliche Gefahrenquelle dar. Des weiteren kann der Filterwechsel eine Gefahrenquelle darstellen.

### 4. Umweltschutz und Hygiene:

Die verbrauchte Dialysierflüssigkeit, das Dialysat, wird bislang ungereinigt in die Abwasserkanäle geleitet. Aufgrund der erheblichen Eiweißablagerungen im Abwasserrohrsystem stellt das ein grundsätzliches Problem der Dialysebetreiber dar. Diese Ablagerungen sind ein hervorragender Nährboden für alle Mikroorganismen und besonders kritisch, wenn hochinfektiöse (Hepatitis, HIV etc.) Dialysepatienten behandelt werden.

Abhilfen gemäß der Erfindung:

Die Durchführung der Online-Dialyse wird zunächst dadurch sicherer, dass das Substitutat aus bereits steriler Dialysierflüssigkeit unter nochmaliger Sterilisation und Endotoxinabreicherung hergestellt wird. Sie wird auch dadurch sicherer, dass die Mikroorganismen nicht in eine andere Matrix erhoben, sondern getötet und deren Bruchstücke im wesentlichen zu  $H_2O$  und  $CO_2$  oxydiert werden. Es kann auch kein Mikroleck durch den Bruch von Filterkapillaren entstehen.

Es wird sowohl das Permeat, die Dialysierflüssigkeit, das Dialysat als auch die Substitutionslösung sterilisiert und von Endotoxinen gereinigt. Somit werden die folgend genannten Gefahren ausgeschlossen:

- a) Belastungen des Patienten durch unsteriles und endotoxinbelastetes Dialysat.
- b) Retrograde Verkeimungen bei der Entgasung der Dialysierflüssigkeit, weil die verbrauchte Dialysierflüssigkeit (Dialysat) sterilisiert wird.
- c) Multiresistente Keime können sich nicht bilden, weil alle Mikroorganismen getötet und deren Bruchstücke im wesentlichen zu  $H_2O$  und  $CO_2$  oxydiert werden.

Es werden sowohl das Permeat, die Dialysierflüssigkeit, das Dialysat als auch die Substitutionslösung sterilisiert und von Endotoxinen gereinigt, und die nachfolgend beschriebenen Gefahren ausgeschlossen und folgend genannten Vorteile erzielt werden:



- a) Retrograde Verkeimungen bei der Entgasung der Dialysierflüssigkeit werden ausgeschlossen, weil die verbrauchte Dialysierflüssigkeit (Dialysat) sterilisiert wird. Somit entfallen das Kontaminationsrisiko und die Ansteckungsgefahr für den Servicetechniker.
- b) Durch die wesentlich geringeren Serviceintervalle (12.000 h oder ca. 4,5 Jahre Dialysebetrieb) werden Arbeitszeit und Sekundärkontamination reduziert.
- c) Die Effizienzüberwachung geschieht durch Ablesen des Indikators.
- d) Durch das Töten der Mikroorganismen entfällt das Entsorgen eines mit Mikroorganismen beladenen Filters als Sondermüll.
- e) Verunreinigungen durch Ablagerungen etc., die in flüssigkeitsdurchströmten Röhren grundsätzlich nicht zu vermeiden sind, treten nicht mehr auf. Durch das Ultraschallrührwerk entsteht erfindungsgemäß ein sich selbst reinigendes System.

Die Erfindung wird nachstehend anhand der Zeichnung beispielsweise erläutert:

Fig. 1 zeigt eine Querschnittsansicht durch eine Vorrichtung gemäß der Erfindung.

Fig. 2 zeigt eine entsprechende Querschnittsansicht einer abgewandelten Ausführungsform der Vorrichtung gemäß der Erfindung.

Fig. 3 zeigt eine abgewandelte Ausführungsform der Vorrichtung gemäß der Erfindung.

Die in den Fig. 1 bis 3 gezeigten Ausführungsformen sind im Wesentlichen rotationssymmetrisch aufgebaut, wobei die einzelnen Gehäuseteile aus Glas hergestellt worden sind.

Mit 10 ist ein Gehäuseaußenzylinder bezeichnet, in dem von unten her bei 11 die zu behandelnde Flüssigkeit eingeleitet wird. Die Einleitung kann über eine Pumpe und ein Drosselventil erfolgen, so daß ein bestimmtes Volumen pro Zeiteinheit in das Gehäuse 10 eintritt. Es stellt sich sodann im oberen Bereich des Gehäuses 10 ein Flüssigkeits-Pegel 11 ein.

Im Inneren des Zylinders 10 befindet sich ein weiterer Zylinder 40, der sich im unteren Bereich verjüngt und an einer Leitung angeschlossen ist, die abgedichtet aus dem Gehäuse 10 herausführt. Im oberen Bereich ist der Innenzylinder 40 mit Durchbrüchen 41 in gleicher Höhe versehen, wobei in der Fig. 1 zwei einander gegenüber liegende Öffnungen 41 gezeigt sind. Diese Durchbrüche oder Öffnungen können schlitzförmig sein und sorgen dafür, daß sich der Pegel 11 der sich im Zylinder 10 befindlichen wässrigen Flüssigkeit einstellt. Bei 12 ist mit dem Pfeil angedeutet, wie diese Flüssigkeit in den Innenraum des Zylinders 40 eintritt und dabei eine relativ dünne Oberflächenschicht auf dem Außengehäuse eines UV-Strahlers bildet. Die Flüssigkeit läuft an dem Gehäuse 20 nach unten und löst sich dort von dem Gehäuse bei 14 und gelangt über das bereits erwähnte Rohr bei 15 in einen Auffangbehälter.

Das Außengehäuse 10 ist bei 30 mit einem Durchgang versehen, so daß dort die Umgebungsluft in den Innenraum des Behälters 10 hineingelangen kann, so daß der Sauerstoff der Luft mit der zu behandelnden Flüssigkeit in Kontakt gelangt. In der

gezeigten Ausführungsform gelangt Umgebungsluft durch die Öffnung 30 in den Behälter 10. Bei einer bevorzugten Ausführungsform kann es sich hierbei um eine Sauerstoffzufuhr handeln.

Mit 21 ist schließlich die Halterung des UV-Strahlers bezeichnet, der einerseits mit elektrischer Energie versorgt wird und andererseits auch der mechanischen Halterung der Zylinder 10 und 40 dient.

Die zu behandelnde Flüssigkeit gelangt bei 11 in das Gehäuse 10 und bildet schließlich auf der Oberfläche des UV-Strahlers 20 eine relativ dünne Schicht oder einen Film 13, der bei eingeschaltetem UV-Strahler mit der entsprechenden Strahlung beaufschlagt wird. Aufgrund der relativ geringen Dicke der Strömung kann die Strömung der Flüssigkeit gleichmäßig mit den in Frage kommenden Wellenlängen des UV-Strahlers 20 behandelt werden, so daß die gewünschte Wirkung, die Bildung der OH<sup>-</sup>-Radikalen mit Hilfe von physikalisch gelöstem Sauerstoff, oder wie bereits beschrieben, im Falle von Flüssigkeiten, die keinen physikalisch gelösten Sauerstoff beinhalten, erzielt werden kann.

In der Fig. 2 ist eine abgewandelte Ausführungsform der Vorrichtung gemäß der Erfindung gezeigt und zwar ist dort die Außenkontur 21 des UV-Strahlers 20 so ausgebildet worden, daß die strömende Flüssigkeit einen relativ langen Weg durchlaufen muß, wobei sie auf diesem Weg intensiv bestrahlt wird, und zwar insbesondere mit der Wellenlänge 185 nm. Diese Strahlung wirkt nur in relativ kurzem Abstand von der Oberfläche des UV-Strahlers her auf die Flüssigkeit 1 ein, da bei größeren Dicken der Flüssigkeitsräume Absorptionsvorgänge stattfinden, die der OH<sup>-</sup>-Radikalbildung entgegenwirken. Diese Wirkung durch die vergrößerte Oberfläche des UV-Strahlers bzw. des verlängerten Weges für die Flüssigkeit kann noch dadurch

erhöht werden, daß in den Strömungsweg Hindernisse eingebaut werden, die in der Flüssigkeit Turbulenzen erzeugen.

Es liegt im Rahmen der vorliegenden Erfindung, Vorrichtungen der in den Fig. 1 und 2 gezeigten Art hintereinander zu schalten, so daß in mehreren Stufen nacheinander die gewünschte Behandlung der Flüssigkeit erfolgt.

Darüber hinaus ist es auch denkbar, daß die Innenwandung des äußeren Behälters eine vom Zylinder abweichende Oberfläche erhält, etwa eine solche, die zu der Oberfläche 21 des UV-Strahlers korrespondiert, so daß die Flüssigkeit durch relativ eng bemessene Strömungsdurchgänge hindurchlaufen muß. Eine einfache Realisierung einer solchen Form wäre eine wendel- oder schraubenförmig gestaltete Oberfläche des UV-Strahlers 20 und eine entsprechend etwas größer ausgestaltete Innenoberfläche des Gehäuses 40.

Es liegt weiterhin im Rahmen der vorliegenden Erfindung, die in den Figuren 1 und 2 gezeigte Strömungsrichtung der Flüssigkeit umzukehren, so daß die Flüssigkeitssäule von unten her an dem Brennergehäuse nach oben aufsteigt.

in Fig. 3 sind mit 50 mehrerer Ultraschallgeber an der Seitenwand oder im unteren Bereich des Gehäuses 10 bezeichnet worden. Es könnte aber auch ein einziger parallel zum UV-Brenner 20 geführter Ultraschallstab verwendet werden.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Aufbereitung von Flüssigkeiten, insbesondere von Dialyseflüssigkeiten zwecks Sterilisation und Elimination von darin enthaltenen Schadstoffen, wobei die Flüssigkeit einer UV-Strahlung bei Anwesenheit von physikalisch gelöstem Sauerstoff ausgesetzt wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Flüssigkeit in Form einer chaotischen Strömungssäule oder als ein Oberflächenfilm mit geringer Dicke an der Oberfläche eines UV-Strahlers entlanggeführt wird.
2. Vorrichtung zur Aufbereitung von Flüssigkeiten, insbesondere von Dialyseflüssigkeiten zwecks Sterilisation und Elimination von darin enthaltenen Schadstoffen, aufweisend einen UV-Strahler und ein den UV-Strahler umgebendes Gehäuse, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Gehäuse (10) ein weiteres den UV-Strahler (20) umgebendes Innengehäuse (40) angeordnet ist, das Innengehäuse (40) mit oben angeordneten Durchbrüchen (41) für den Übergang der Flüssigkeit von außen nach innen ausgebildet ist, die Flüssigkeit über die Durchbrüche (41) so auf die Oberfläche des UV-Strahlers (20) geleitet wird, dass sich dort ein dünner Fließfilm (13) bildet.
3. Vorrichtung mit Ultraschallsonde zur Herstellung und Unterhaltung einer chaotischen Strömung längs des UV-Brenners oder der UV-Brenner und zur Erzeugung von  $H_2O_2$ .
4. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche des UV-Strahlers (20) eine über die übliche Innenmantelfläche hinaus vergrößerte Oberfläche (21) aufweist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch die Anordnung in einem Strömungskreislauf einer Dialyseflüssigkeit einer Haemodialyseeinrichtung.

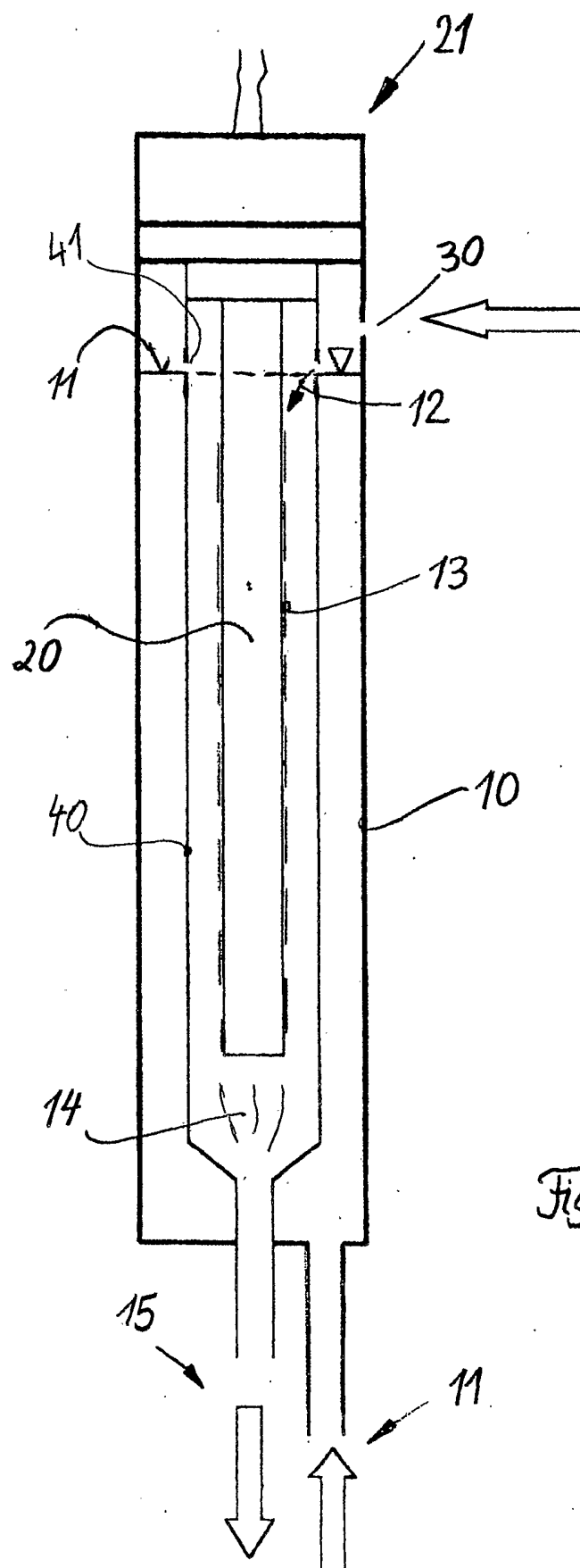
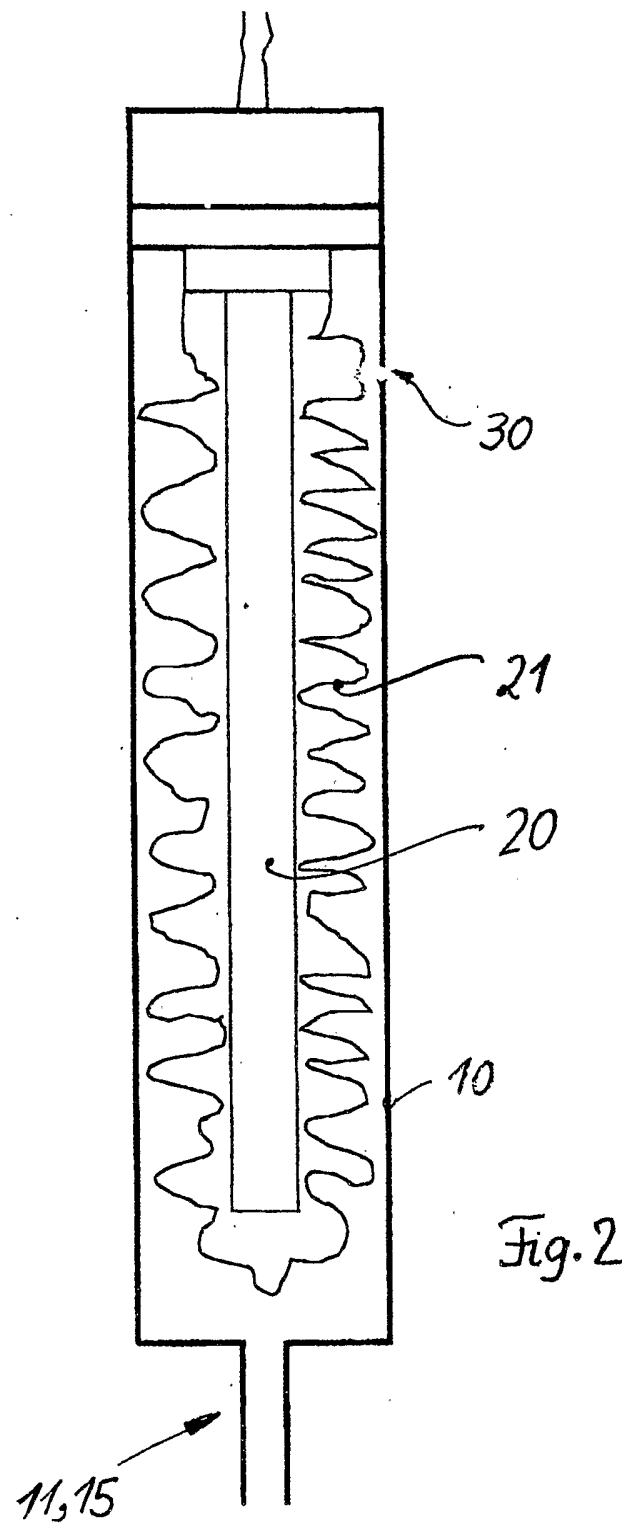
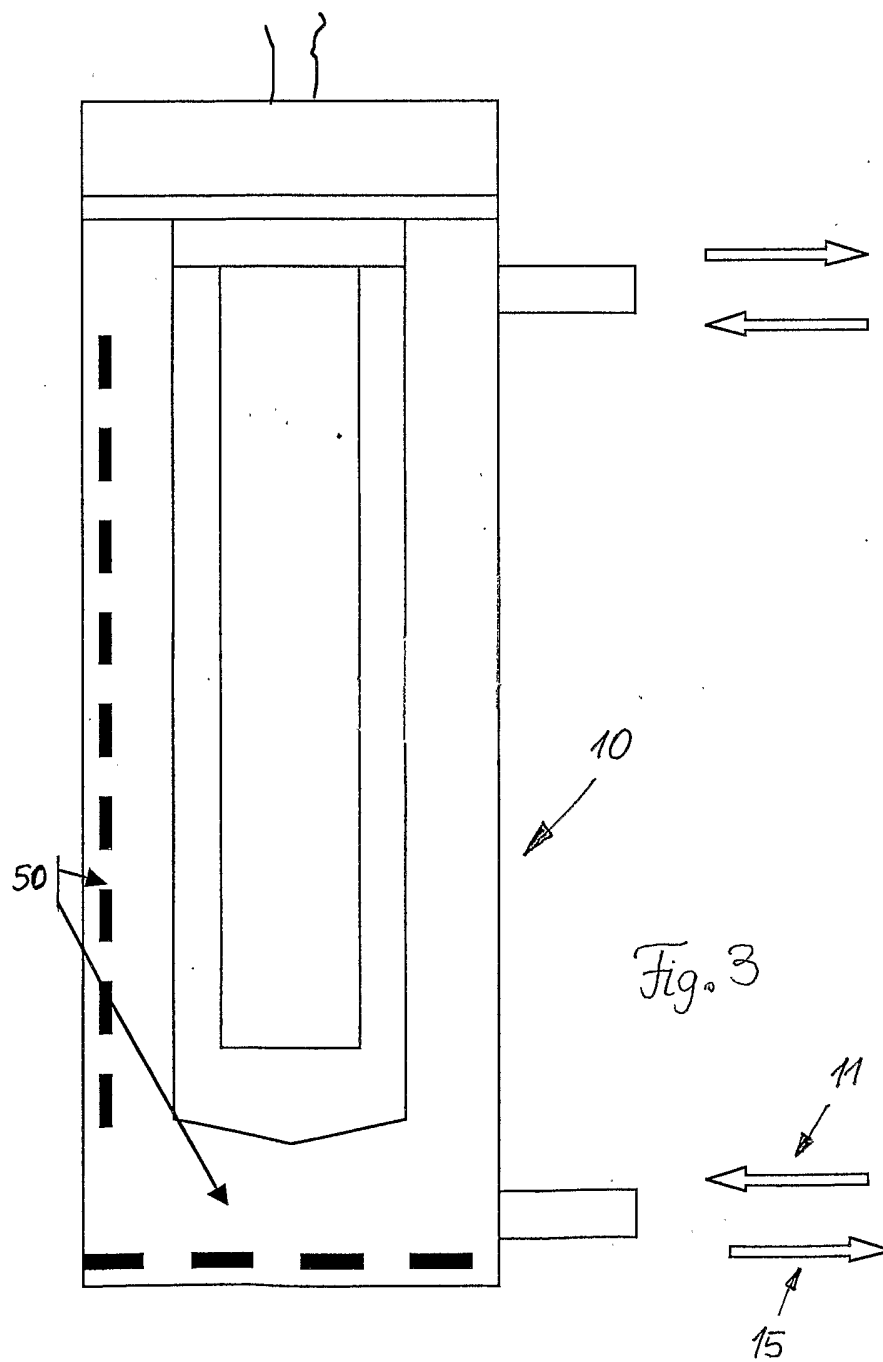


Fig. 1







# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/11617

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61M1/16 A61L2/10 C02F1/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M A61L C02F A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 610 782 A (TERSTEEGEN BERND ET AL) 9 September 1986 (1986-09-09) column 4, line 7 - line 24; figure 1	1, 2, 4, 5
X	WO 99 62573 A (BUETTNER KLAUS) 9 December 1999 (1999-12-09) page 8, paragraphs 2, 3; figure 1	1, 5
X	DE 196 50 118 A (MUELLER HANS) 4 June 1998 (1998-06-04) column 1, line 38 - line 45 claim 1; figure 1	1
A	---	3
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 March 2003

Date of mailing of the international search report

24/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lakkis, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11617

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 894 236 A (HAZELRIGG WAYNE K) 8 July 1975 (1975-07-08) column 1, line 4 - line 21 column 1, line 53 - line 61	1
A	----	3
X	US 2 309 124 A (KNOTT EMMET K) 26 January 1943 (1943-01-26) page 2, line 53 - line 65; figure 2	1
X	WO 97 46271 A (CAMERON IAN DAVID ;GUNN ANDREW (GB); IATROS LTD (GB); MOWAT DAVID) 11 December 1997 (1997-12-11) page 7, last paragraph; figure 1	1
X	US 5 770 147 A (MUELLER HANS) 23 June 1998 (1998-06-23) abstract; figure 1	1
X	US 6 071 473 A (DARWIN LAWRENCE C) 6 June 2000 (2000-06-06) abstract	3
	-----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11617

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4610782	A	09-09-1986	DE 3115665 A1	04-11-1982
			FR 2504013 A1	22-10-1982
			GB 2097286 A , B	03-11-1982
			IT 1212588 B	30-11-1989
			JP 1866335 C	26-08-1994
			JP 4016184 B	23-03-1992
			JP 57180963 A	08-11-1982
WO 9962573	A	09-12-1999	DE 29809867 U1	24-09-1998
			WO 9962573 A1	09-12-1999
			EP 1001819 A1	24-05-2000
DE 19650118	A	04-06-1998	DE 19650118 A1	04-06-1998
US 3894236	A	08-07-1975	NONE	
US 2309124	A	26-01-1943	NONE	
WO 9746271	A	11-12-1997	AT 222508 T	15-09-2002
			AU 2969397 A	05-01-1998
			DE 69714848 D1	26-09-2002
			DK 910417 T3	11-11-2002
			EP 0910417 A1	28-04-1999
			ES 2180991 T3	16-02-2003
			WO 9746271 A1	11-12-1997
			JP 2000511795 T	12-09-2000
			KR 2000016374 A	25-03-2000
			US 6464936 B1	15-10-2002
US 5770147	A	23-06-1998	DE 19531751 A1	21-11-1996
			CA 2221289 A1	21-11-1996
			WO 9636375 A1	21-11-1996
			EP 0825880 A1	04-03-1998
US 6071473	A	06-06-2000	CA 2311806 A1	10-06-1999
			EP 1035874 A1	20-09-2000
			JP 2001524355 T	04-12-2001
			WO 9927972 A1	10-06-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11617

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 A61M1/16 A61L2/10 C02F1/32

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 A61M A61L C02F A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 610 782 A (TERSTEEGEN BERND ET AL) 9. September 1986 (1986-09-09) Spalte 4, Zeile 7 - Zeile 24; Abbildung 1 ---	1,2,4,5
X	WO 99 62573 A (BUETTNER KLAUS) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) Seite 8, Absätze 2,3; Abbildung 1 ---	1,5
X	DE 196 50 118 A (MUELLER HANS) 4. Juni 1998 (1998-06-04) Spalte 1, Zeile 38 - Zeile 45 Anspruch 1; Abbildung 1 ---	1
A	---	3
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. März 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lakkis, A

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 894 236 A (HAZELRIGG WAYNE K) 8. Juli 1975 (1975-07-08) Spalte 1, Zeile 4 - Zeile 21 Spalte 1, Zeile 53 - Zeile 61	1
A	----	3
X	US 2 309 124 A (KNOTT EMMET K) 26. Januar 1943 (1943-01-26) Seite 2, Zeile 53 - Zeile 65; Abbildung 2	1
X	WO 97 46271 A (CAMERON IAN DAVID ; GUNN ANDREW (GB); IATROS LTD (GB); MOWAT DAVID) 11. Dezember 1997 (1997-12-11) Seite 7, letzter Absatz; Abbildung 1	1
X	US 5 770 147 A (MUELLER HANS) 23. Juni 1998 (1998-06-23) Zusammenfassung; Abbildung 1	1
X	US 6 071 473 A (DARWIN LAWRENCE C) 6. Juni 2000 (2000-06-06) Zusammenfassung	3
	-----	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11617

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4610782	A	09-09-1986	DE	3115665 A1	04-11-1982
			FR	2504013 A1	22-10-1982
			GB	2097286 A , B	03-11-1982
			IT	1212588 B	30-11-1989
			JP	1866335 C	26-08-1994
			JP	4016184 B	23-03-1992
			JP	57180963 A	08-11-1982
WO 9962573	A	09-12-1999	DE	29809867 U1	24-09-1998
			WO	9962573 A1	09-12-1999
			EP	1001819 A1	24-05-2000
DE 19650118	A	04-06-1998	DE	19650118 A1	04-06-1998
US 3894236	A	08-07-1975	KEINE		
US 2309124	A	26-01-1943	KEINE		
WO 9746271	A	11-12-1997	AT	222508 T	15-09-2002
			AU	2969397 A	05-01-1998
			DE	69714848 D1	26-09-2002
			DK	910417 T3	11-11-2002
			EP	0910417 A1	28-04-1999
			ES	2180991 T3	16-02-2003
			WO	9746271 A1	11-12-1997
			JP	2000511795 T	12-09-2000
			KR	2000016374 A	25-03-2000
			US	6464936 B1	15-10-2002
US 5770147	A	23-06-1998	DE	19531751 A1	21-11-1996
			CA	2221289 A1	21-11-1996
			WO	9636375 A1	21-11-1996
			EP	0825880 A1	04-03-1998
US 6071473	A	06-06-2000	CA	2311806 A1	10-06-1999
			EP	1035874 A1	20-09-2000
			JP	2001524355 T	04-12-2001
			WO	9927972 A1	10-06-1999