

(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
29. Dezember 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/124300 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01J 3/42**,
G01N 21/15, 1/40, 21/55

GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAF-
TUNG [AT/AT]; Ungargasse 37, A-1030 Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2005/000217

(71) Anmelder und

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. Juni 2005 (20.06.2005)

(72) Erfinder: **LENDL, Bernhard** [AT/AT]; Liebhartsstrasse
43, A-1160 Wien (AT). **SCHNÖLLER, Johannes**
[AT/AT]; Stauraczgasse 6, A-1050 Wien (AT). **RADEL,**
Stefan [AT/AT]; Baumgartenstrasse 87, A-1140 Wien
(AT). **BENES, Ewald** [AT/AT]; Klosterstrasse 23, A-2362
Biedermannsdorf (AT).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 1041/2004 18. Juni 2004 (18.06.2004) AT

(74) Anwalt: **SONN & PARTNER PATENTANWÄLTE**;
Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).

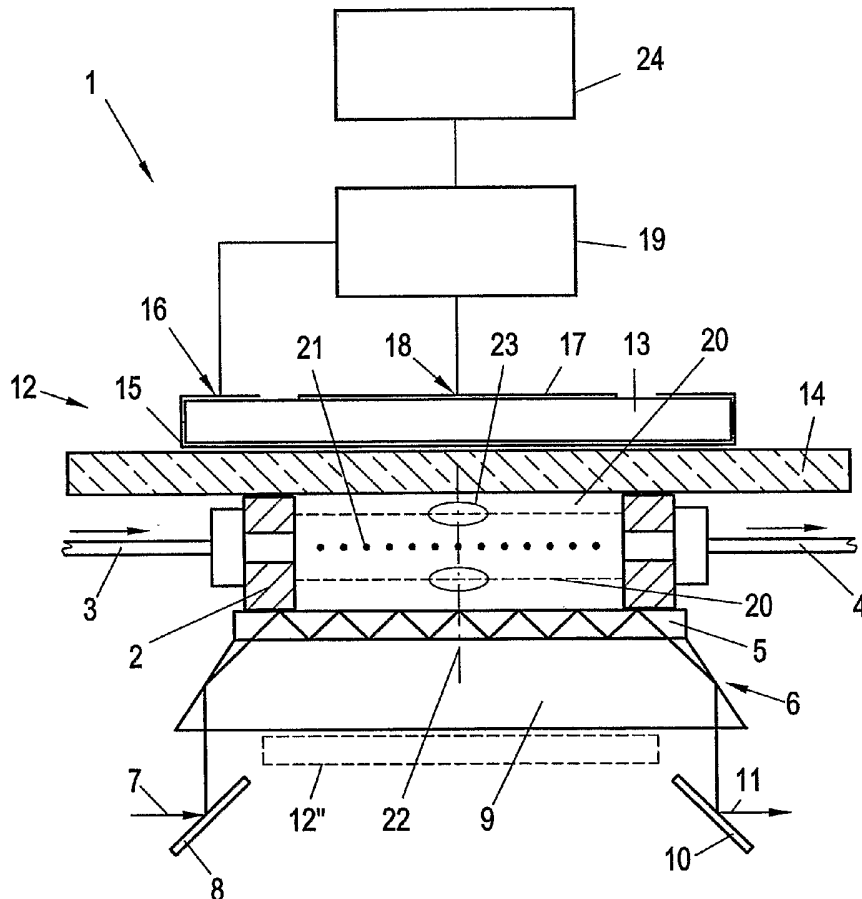
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **AUSTRIA WIRTSCHAFTSSERVICE**

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ABSORPTION SPECTROSCOPY METHOD AND DEVICE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND EINRICHTUNG ZUR ABSORPTIONSSPEKTROSKOPIE



(57) Abstract: When carrying out absorption spectroscopy while using a flow cell (1), preferably an FTIR-ATR flow cell, for example, in the course of process monitoring of biotechnological processes, an ultrasonic field is generated in the form of a standing wave in the flow cell (1) with the aid of a piezo transducer (12). Particles present in the flow cell (1), e.g. on a sensor surface, are pushed in the direction of the pressure node planes (20) of the ultrasonic standing wave field as well as, inside these planes, in the direction of an axis (22) of the flow cell (1) where they are collected to form particle agglomerates (23). The ultrasonic field can then be deactivated, and the particle agglomerates (23) can precipitate or can be evacuated from the flow cell with the aid of liquid flowing through the flow cell (1).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

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.

(57) Zusammenfassung: Bei Durchführung einer Absorptionsspektroskopie unter Verwendung einer Durchflusszelle (1), vorzugsweise einer FTIR-ATR-Durchflusszelle, beispielsweise im Zuge der Prozessüberwachung von biotechnologischen Prozessen, wird in der Durchflusszelle (1) mit Hilfe eines Piezo-Transducers (12) ein Ultraschallfeld in der Art einer Stehwelle erzeugt, wobei in der Durchflusszelle (1), beispielsweise auf einer Sensorfläche, vorliegende Teilchen in Richtung der Druckknoten-Ebenen (20) des Ultraschall-Stehwellenfeldes sowie in diesen Ebenen in Richtung einer Achse (22) der Durchflusszelle (1) gedrängt und dort zu Teilchenagglomeraten (23) gesammelt werden; das Ultraschallfeld kann dann abgeschaltet werden, und die Teilchenagglomerate (23) können sedimentieren oder aber mit Hilfe von durch die Durchflusszelle (1) strömender Flüssigkeit aus der Durchflusszelle abtransportiert werden.

Verfahren und Einrichtung zur Absorptionsspektroskopie

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Durchführung von Messungen durch Absorptionsspektroskopie unter Verwendung einer Durchflusszelle mit einem Sensor, insbesondere einer IR-Spektroskopie-Durchflusszelle, vorzugsweise einer FTIR-ATR-Durchflusszelle, beispielsweise im Zuge der Prozessüberwachung von biotechnologischen Prozessen.

Weiters bezieht sich die Erfindung auf eine Einrichtung zur Durchführung eines solchen Verfahrens.

Absorptionsspektroskopie, insbesondere mit Hilfe von Infrarot, wird vielfach zur Feststellung bestimmter Substanzen, insbesondere im Zuge der Überwachung von Prozessen, eingesetzt. Hierzu werden Durchflusszellen verwendet, durch die die zu detektierenden Substanzen mit Hilfe von Trägerflüssigkeiten hindurch geleitet werden. Ein Problem kann dabei die Verunreinigung des in der Durchflusszelle verwendeten Sensors durch die Substanzen verursachen, und dies insbesondere dann, wenn es sich um biotechnologische Prozesse bzw. Fermentationsprozesse handelt, die zu überwachen sind, wobei die in einem Fermentationsmedium produzierten Substanzen und deren Gehalt, aber auch Mikroorganismen und deren physiologischer Status überwacht werden können. Für eine derartige Prozessüberwachung ist in der WO 02/082061 A bereits der Einsatz einer FTIR-ATR-Durchflusszelle vorgeschlagen worden (FTIR-Fouriertransformations-Infrarot; ATR-attenuierte Totalreflexion), wobei ein Sensorelement in Form eines ATR-Kristalls, etwa ein Diamant, verwendet wird, in dem eine Totalreflexion von eingeleiteter Infrarotstrahlung im Zuge der Spektroskopie stattfindet, wobei die Totalreflexion an den Grenzflächen des ATR-Kristalls abhängig von der Anlagerung der zu detektierenden Substanzen (Teilchen) abgeschwächt („attenuiert“) wird.

Zur Reinigung des ATR-Kristalls oder allgemein der Durchflusszelle wird hier ein chemisches Reinigungsverfahren angeführt, wobei die Durchflusszelle mit entsprechenden Reinigungssubstanzen gespült wird. Die Beseitigung von derartigen polymeren oder organischen Ablagerungen (häufig auch als Biofilm bezeichnet)

vom optischen Sensor, also insbesondere vom Diamantfenster eines ATR-Elements, ist jedoch durch den Einsatz von Waschlösungen nur in relativ langen Reinigungszeiten zu bewerkstelligen. Dieses Problem der Filmbildung auf der Sensorfläche ist auch bereits in der US 5 604 132 A angesprochen, wobei dort eine physikalische Reinigung in Form eines Abstreifens angedeutet ist, was aber ebenfalls aufwendig und im Hinblick auf die empfindlichen Kristallflächen problematisch ist.

Es ist somit Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren sowie eine Einrichtung der eingangs angeführten Art vorzuschlagen, mit dem bzw. mit der eine Verbesserung der Messung hinsichtlich Messzeit und Langzeitstabilität und insbesondere eine effiziente, rasche, automatische und auch eine reproduzierbare Qualität aufweisende Reinigung der Durchflussszelle möglich wird, wobei weiters angestrebt wird, die Bildung von Biofilmen in der Durchflussszelle zu verlangsamen oder zu verhindern, ohne manuell in Überwachungszyklen eingreifen zu müssen.

Zur Lösung dieser Aufgabe sieht die Erfindung ein Verfahren sowie eine Einrichtung wie in den anliegenden unabhängigen Ansprüchen 1 und 11 definiert vor. Vorteilhafte Ausführungsformen und Weiterbildungen sind in den jeweiligen Unteransprüchen gekennzeichnet.

Die erfindungsgemäße Technologie setzt somit zur Verbesserung der Messung bzw. zur Reinigung der Durchflussszellen, insbesondere der darin befindlichen Sensorflächen, Ultraschall ein, wobei ebene Ultraschallfelder zur Teilchenmanipulation erzeugt werden.

Derartige Ultraschallfelder in Form von sogenannten „Quasi-Stehwellen“ sind gut kontrollierbar, wobei das Ultraschallfeld im Fall des Einsatzes von Piezowandlern (Piezo-Transducer), wie dies bevorzugt wird, einfach durch entsprechende Einstellung des den jeweiligen Piezowandler ansteuernden elektrischen Signals (hinsichtlich Frequenz und Amplitude) gesteuert werden kann. Um die gewünschte - räumliche - Stehwelle zu erhalten, kann die emittierte Ultraschallwelle auf der gegenüberliegenden Seite der Durchflussszelle, etwa an einem ATR-Sensor, reflektiert werden, wobei die rücklaufende Welle dann der abgestrahlten Welle über-

lagert wird, so dass sich die Stehwelle ausbildet. Bei dieser Stehwelle ist die Hüllkurve der Amplitude in Richtung der Schallausbreitungsrichtung stationär, also zeitlich konstant.

Bei einer solchen Ultraschall-Stehwelle wirken auf in der Durchflusszelle vorhandene, insbesondere auf an der Sensorfläche abgelagerte, Teilchen axiale (primäre) Schallstrahlungskräfte, wobei die Wirkung auf die Teilchen, z.B. Zellen, etwa Hefezellen, derart ist, dass diese Teilchen in Richtung der Druckknoten des Stehwellenfeldes gedrängt werden. Demgemäß werden die in der Trägerflüssigkeit suspendierten Teilchen in der Durchflusszelle in Ebenen parallel zur Piezo-Transducer-Oberfläche konzentriert, nämlich in der oder den Druckknoten-Ebenen. Da weiters in der Regel das Ultraschallfeld aufgrund der nicht ganz homogenen Ultraschallerzeugung im Piezo-Transducer z.B. in der Mitte stärker ist als am Rand, wirken auf die Teilchen auch transversale primäre Schallstrahlungskräfte, was nach der Konzentration der Teilchen in den Druckknoten-Ebenen dazu führt, dass innerhalb dieser Ebenen auf die Teilchen Kräfte in Richtung einer (Mitten-)Achse der Durchflusszelle ausgeübt werden, so dass es zu einer verstärkten Agglomeration der Teilchen an den Schnittstellen dieser Achse mit den Druckknoten-Ebenen kommt; als Resultat wird im Fall von mehreren Druckknoten-Ebenen eine Art Kette von Teilchenagglomeraten in der Durchflusszelle erhalten. Diese Konzentration der Teilchen bzw. diese Agglomerate bleibt bzw. bleiben so lange bestehen, so lange das Ultraschallfeld aktiv ist. Beim Deaktivieren des Ultraschallfeldes werden die Teilchen, im Falle eines Flüssigkeitsflusses durch die Durchflusszelle durch diesen „Flow“ aus dieser Zelle transportiert. Es sei aber erwähnt, dass die Spektroskopiemessung im Prinzip auch ohne Abschaltung des Ultraschall-Stehwellenfeldes denkbar ist, und zwar dann, wenn die (unterste) Druckknoten-Ebene direkt an der Sensoroberfläche liegt, so dass dort die Teilchen gesammelt (und der Messung zugrunde gelegt) werden.

Für die Durchführung der Spektroskopie ist weiters auch von Vorteil, dass die Teilchenagglomerate eine kürzere Sedimentationszeit aufweisen als einzelne Zellen, so dass durch die Verkürzung der Sedimentationszeit raschere Messungen, in kürzeren Intervallen hintereinander, möglich werden; hierbei wird andererseits

auch der störenden Ablagerung von Teilchen auf der Sensorfläche, der Biofilmbildung, entgegengewirkt. Untersuchungen haben gezeigt, dass dann, wenn die Teilchen vor dem Absinken auf die Sensorfläche durch Aktivieren des Ultraschallfeldes eine Zeitdauer von beispielsweise 30 s schwebend über dem Sensorelement festgehalten und agglomeriert werden, das so geschaffene Teilchenagglomerat wesentlich schneller sedimentiert als einzelne Teilchen, nämlich in einem Viertel der Zeit bei normaler Sedimentation, wenn eine gleiche IR-Absorptionsintensität vorausgesetzt wird.

Die Durchflussszelle kann beispielsweise zylindrisch sein, wobei an den einander gegenüberliegenden Stirnseiten zum einen der IR-Sensor, insbesondere ein FTIR-ATR-Detektor, und auf der anderen Seite der Piezo-Transducer, allgemein Ultraschallsender, angeordnet wird. In der zylinderförmigen Wand der Durchflussszelle sind Öffnungen zum Anschließen eines herkömmlichen, z.B. automatischen Fließsystems aus einem Bioreaktor vorgesehen. Die Durchflussszelle kann jedoch außer zylindrisch auch anders, z.B. allgemein quaderförmig, mit einem rechteckigen, insbesondere quadratischen Grundriss, ausgebildet sein.

Weiters ist es auch denkbar, den Ultraschallsender bzw. Piezowandler unterhalb des IR-Sensors anzubringen und den Ultraschall durch diesen Sensor hindurch in die Durchflussszelle abzustrahlen. Es kann dann auf der Oberseite der Durchflussszelle ein Reflektor für den Ultraschall vorgesehen sein. Denkbar ist es aber auch, dort einen zweiten Ultraschallsender anzubringen, dessen Abstrahlrichtung bevorzugt entgegengesetzt zu jener des erstgenannten Ultraschallsenders ist, und dessen Ultraschall zumindest im Wesentlichen dieselbe Frequenz und dieselbe Amplitude wie die Ultraschallwelle des ersten Ultraschallsenders aufweist. Auch auf diese Weise kann eine stehende Welle in der Durchflussszelle erzeugt werden. Wenn ein unterer Piezowandler vorgesehen ist, der den Ultraschall durch den Sensor hindurch abstrahlt, ist die Steuerung der untersten Knotenebene in ihrem Abstand von der Sensorfläche leichter möglich als in dem Fall, dass der Sensor den Ultraschall-Reflektor bildet und der Piezo-Transducer gegenüber, an der Oberseite der Durchflussszelle, angeordnet wird. Hierzu kann die Frequenz des Ultraschallfeldes geeignet

geregelt und eingestellt werden.

Die Höhe der Durchflusszelle kann im Millimeterbereich liegen, wobei sie beispielsweise wertemäßig zwischen dem Wert von etwa einer halben Wellenlänge und ungefähr hundert Wellenlängen des angewandten Ultraschalls liegen kann.

Bevorzugt wird Ultraschall mit einer Frequenz in der Größenordnung von mehreren Hundert kHz bis zu einem oder einigen MHz eingesetzt, wie etwa einer Frequenz zwischen 1 oder 1,5 MHz und 2 MHz, insbesondere 1,8 bis 1,9 MHz. Für ein verbessertes Lösen eines störenden Biofilms auf der Sensoroberfläche kann es auch zweckmäßig sein, das bzw. ein Ultraschallfeld schräg zur Durchflussrichtung der Durchflusszelle zu erzeugen. Bevorzugt werden bei diesem Fall zwei benachbarte Piezowandler an der Durchflusszelle angeordnet, von denen der eine ein Ultraschallfeld im Wesentlichen senkrecht zur Durchflussrichtung erzeugt, wogegen der andere ein schräg zur Durchflussrichtung laufendes Ultraschallfeld abgibt. Die beiden Piezowandler werden dabei bevorzugt alternierend zum Ablösen und Anheben von Teilchen von der Sensorfläche aktiviert.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Technologie ist auch, dass die industrielle Einsetzbarkeit der FTIR-ATR-Spektroskopie, wie in der WO 02/082061 A beschrieben, vor allem hinsichtlich Wartungsfreundlichkeit und Langzeitstabilität wesentlich verbessert wird. Ein Vorteil der vorliegenden Reinigungstechnik mit Hilfe von Ultraschall liegt ferner darin, dass auch keine Reagenzien, d.h. keine Waschlösung etc., benötigt werden bzw. wird, und dass auch eine Verfälschung der Messergebnisse durch derartige Reagenzien vermieden wird.

Es sei noch erwähnt, dass an sich aus der US 6 324 900 B die Anwendung von Ultraschall zu Reinigungszwecken bereits bekannt ist, jedoch ist dort eine spezielle Reinigung von Grenzflächen von Durchleuchtungselementen betroffen, welche zur Messung der Trübung einer Flüssigkeit verwendet werden. Im Einzelnen wird mit Hilfe eines Ultraschallsenders ein niederfrequentes Ultraschallfeld (im Bereich von einigen 10 kHz) abgestrahlt, wodurch in der Flüssigkeit gasförmige Mikrokavitäten erzeugt werden,

welche durch Implodieren eine Reinigung der genannten optischen Elemente bewirken sollen. Es handelt sich somit um eine andersartige Reinigungstechnik, wenn auch mit Ultraschall, bei andersartigen optischen Messeinrichtungen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von bevorzugten Ausführungsbeispielen, auf die sie jedoch nicht beschränkt sein soll, und unter Bezugnahme auf die Zeichnung noch weiter erläutert. In der Zeichnung zeigen im Einzelnen:

Fig. 1 schematisch einen Aufbau einer (Diamant)-FTIR-ATR-Durchflusszelle mit einer erfindungsgemäßen Ultraschall-Reinigungs-Einrichtung, wobei eine zusätzliche Modifikation in Fig. 1 im unteren Bereich mit strichlierten Linien veranschaulicht ist;

Fig. 2 eine andere Ausführungsform einer solchen FTIR-ATR-Durchflusszelle, wobei oberseitig zwei Piezo-Transducer als Ultraschallsender vorgesehen sind;

Fig. 3 ein Diagramm: Absorption über Wellenzahl, zur Veranschaulichung der Reinigungsleistung bei der erfindungsgemäßen Reinigungstechnik im Vergleich zu einem herkömmlichen chemischen Reinigungsverfahren sowie zu dem Fall, dass überhaupt keine Reinigung vorgenommen wird; und

Fig. 4 in einem Diagramm: Absorption/Wellenzahl einen Vergleich der auf Basis der erfindungsgemäßen Ultraschall-Reinigung ermöglichten beschleunigten Sedimentation mit einer herkömmlichen Sedimentation (Schwerkraftsedimentation), wobei ersichtlich ist, dass bei Messungen in gleichen Zeitabständen im Fall der Anwendung der Reinigung nach der erfindungsgemäßen Technik zu Folge der beschleunigten Sedimentation größere Abstände der Messkurven erhalten werden als im Fall einer normalen Sedimentation.

In Fig. 1 ist schematisch eine Durchflusszelle 1 veranschaulicht, wie sie für IR-Spektroskopie, insbesondere für FTIR-ATR-Spektroskopie, verwendet wird. Diese Durchflusszelle 1 weist beispielsweise eine zylindrische Wand 2 auf, der ein automatisches Fließsystem zur Durchführung der gewünschten Messungen

zugeordnet ist; von diesem Fließsystem sind eine Zuleitung 3 sowie eine Ableitung 4 ersichtlich, wobei eine an sich herkömmliche Befestigung an der Zellenwand 2 vorgesehen ist. Auf diese Weise können die zu untersuchenden Substanzen, insbesondere Mikroorganismen, z.B. Hefezellen, bei der Überwachung von biotechnologischen Prozessen, in einer Trägerflüssigkeit der Durchflussszelle 1 zugeführt und von ihr wieder abgeführt werden.

An der Unterseite der Durchflussszelle 1 befindet sich das eigentliche Sensorelement 5, nämlich das Diamantfenster eines horizontal angebrachten ATR-Elements 6. Dabei wird beispielsweise, siehe Pfeil 7, von einem Interferometer kommende Infrarotstrahlung über einen Spiegel 8 und über ein Zink-Selen-Element 9 dem Diamant-Sensor 5 zugeführt und von diesem wiederum über einen Spiegel 10 in Richtung des Pfeiles 11 zu einem nicht näher veranschaulichten Detektor weggeleitet. Der Diamant-Sensor 5 bildet ein ATR-Kristallelement für die FTIR-ATR-Spektroskopie, wobei sich hierzu, da es sich um eine an sich herkömmliche Technik handelt, nähere Erläuterungen erübrigen können; es kann diesbezüglich insbesondere auf die WO 02/082061 A verwiesen werden, deren Offenbarung hier durch Bezugnahme als mit eingeschlossen angesehen wird.

An der Oberseite der Durchflussszelle 1 befindet sich ein Ultraschall-Transducer oder -Wandler 12, der beispielsweise ein keramisches Piezoelement 13 enthält, welches auf einem plättchenförmigen Glasträger 14 aufgeklebt ist. Das Piezoelement 13 hat z.B. einen Durchmesser von 20 mm und eine Dicke von 1 mm, und es weist eine untere flächige Elektrode 15, z.B. aus Silber, auf, welche über die Schmalseiten des Piezoelements 13 zur Oberseite gezogen ist und dort bei 16 elektrisch kontaktiert ist. Eine zweite kreisförmige Elektrode 17 befindet sich an der Oberseite des Piezoelements 13 und ist direkt bei 18 kontaktiert. Die beiden Kontakte 16, 18 sind mit einem Frequenzgenerator 19, etwa einem Frequenzleistungs-Synthesizer FPS 4025, verbunden, um eine Schwingung beispielsweise im Bereich von 1,8 MHz bis 1,9 MHz zu erzeugen. Das elektrische Signal mit dieser Frequenz wird über die Kontakte 16, 18 an das Piezoelement 13, d.h. an dessen Elektroden 15, 17, angelegt, so dass dieses eine entsprechende Ultraschallwelle mit der Frequenz von 1,8 MHz bis 1,9 MHz emit-

tiert. Diese Ultraschallwelle wird gemäß der Darstellung in Fig. 1 vertikal nach unten durch die Durchflusszelle 1 hindurch, also quer zur Durchflussrichtung zwischen den Leitungen 3, 4, zum Sensor 5 abgestrahlt, wobei der Sensor 5 einen Ultraschall-Reflektor bildet und die Ultraschallwelle wiederum vertikal nach oben reflektiert, so dass eine stehende Ultraschallwelle im Inneren der Durchflusszelle 1 erhalten wird. Das so gebildete Ultraschall-Stehwellenfeld in der Durchflusszelle 1 hat Druckknoten-Ebenen bzw. Druckbauchebenen, welche um eine Viertel-Wellenlänge zueinander beabstandet sind (wobei in einem Stehwellenfeld weiters bekanntlich Druckknoten den Schallwellenbäuchen und umgekehrt Druckbauchstellen den Schallknotenstellen entsprechen). In Fig. 1 ist schematisch mit strichlierten Linien das Vorliegen von Druckknoten-Ebenen 20 und von einer Druckbauchebene 21 veranschaulicht; selbstverständlich kann die Anzahl der Druckknoten-Ebenen bzw. Druckbauchebenen variieren, wobei die Anzahl dieser Knotenebenen bzw. Bauchebenen von der Schallgeschwindigkeit in der Durchflusszelle 1, d.h. vom darin enthaltenen Medium, sowie insbesondere von der Höhe der Durchflusszelle 1 und von der Frequenz abhängt. Beispielsweise kann die Durchflusszelle 1 eine Höhe von 4,05 mm sowie weiters einen Innendurchmesser von 5,25 mm und eine Wandstärke von 2,35 mm aufweisen. Die halbe Wellenlänge als Distanz zwischen beispielsweise zwei benachbarten Knotenebenen 20 kann beispielsweise in der Größenordnung von 0,3 mm oder 0,4 mm liegen. Dies würde bedeuten, dass gut zehn Knotenebenen innerhalb der Durchflusszelle 1 gebildet werden. Denkbar sind jedoch selbstverständlich weniger Knotenebenen, z.B. bloß eine, bloß zwei oder bloß drei, ebenso wie mehr Knotenebenen, z.B. bis zu 100 Knotenebenen.

In Fig. 1 ist weiters beispielhaft eine Mittenachse 22, im Fall einer zylindrischen Durchflusszelle 1 die Zylinderachse, angedeutet, und es ist auch ersichtlich, dass an den Schnittstellen dieser Mittenachse 22 mit den Druckknoten-Ebenen 20 im Betrieb Teilchen agglomeriert werden, wobei derartige Agglomerate mit 23 bezeichnet sind. Die Bildung dieser Teilchen-Agglomerate kommt dadurch zustande, dass zunächst im Ultraschall-Stehwellenfeld in den Druckknoten-Ebenen 20 die Teilchen konzentriert werden, und zwar aufgrund der Wirkung der axialen primären Schallstrahlungskräfte, die auf die Teilchen einwirken. Sodann werden im gezeig-

ten Ausführungsbeispiel die Teilchen innerhalb dieser Ebenen 20 parallel zur Piezowandlerfläche in Richtung zur Mittenachse 22 aufgrund von transversalen primären Schallstrahlungskräften bewegt, die darauf zurückzuführen sind, dass beim gezeigten Ultraschallwandler 12 das Ultraschallfeld in der Mitte in der Regel stärker ist als in den Randbereichen. Dadurch bildet sich eine Art Kette von Teilchenagglomeraten 23 in der Mitte der Durchflusszelle 1. Denkbar wäre es aber auch, die Teilchen nur in den Knotenebenen 20 zu konzentrieren, gegebenenfalls innerhalb von diesen an außermittigen Stellen.

Diese Agglomerate 23 enthalten insbesondere auch Teilchen, die von der Oberfläche des Sensors 5 abgehoben werden, wenn das Ultraschallfeld aktiviert wird, und die Agglomerate 23 sinken beim Deaktivieren des Ultraschallfeldes auf die Oberfläche des ATR-Sensors 5 ab. Diese Sedimentation ist im Vergleich zu einer herkömmlichen Sedimentation von einzelnen Teilchen in einer wesentlich kürzeren Zeit erzielbar, so dass die gewünschten Messungen bei auf dem ATR-Sensor 5 sedimentiertem Material bei gleicher IR-Absorptionsintensität in wesentlich kürzeren Zeitabständen hintereinander durchgeführt werden können. Die Zeitintervalle können beispielsweise ein Viertel so groß sein im Vergleich zur Teilchen-Sedimentation gemäß Stand der Technik.

Vor dem Absinken werden die Teilchen bzw. Agglomerate 23 durch Aktivieren des erwähnten Ultraschallfeldes beispielsweise bis zu 30 s lang oberhalb des ATR-Sensors 5 festgehalten (und wie beschrieben agglomeriert).

Durch diese Beschleunigung der Sedimentationszeit wird im Fall von biologischen Zellen auch ein Verlangsamen der unerwünschten Biofilmbildung auf der Sensoroberfläche erzielt, abgesehen von der höheren Frequenz der Messdatengewinnung.

Bei der Durchführung der Reinigung der Durchflusszelle 1 bzw. insbesondere von deren ATR-Sensoren 5 nach erfolgter Spektroskopie der abgesetzten Teilchen (biologischen Zellen etc.) wird das Ultraschallfeld mehrmals hintereinander aktiviert (wobei die Teilchen vom ATR-Sensor 5 abgehoben werden) und deaktiviert (wobei die Teilchen durch den Flüssigkeitsfluss, z.B. mit einer

Rate von 7 ml/min, aus der Durchflusszelle 1 abtransportiert werden). Die Intervalle für das Aktivieren und Deaktivieren des Ultraschallfeldes betragen jeweils beispielsweise 10 s. Das erzielte Reinigungsergebnis nach einem Zeitraum von beispielsweise 100 s stellt eine deutliche Verbesserung gegenüber der herkömmlichen chemischen Reinigung, etwa mit 2% H_2O_2 -Lösung, mit einer Dauer von 1200 s, dar.

Um das Ultraschallfeld in dieser oder in einer vergleichbaren Weise steuern zu können, ist dem Frequenzgenerator 19 eine in Fig. 1 nur ganz allgemein veranschaulichte Steuereinheit 24 zugeordnet, die mit händischen Eingabemöglichkeiten ebenso versehen sein kann wie mit einer Verbindung zu einem automatischen Prozessüberwachungssystem und Fließsystem (nicht dargestellt), um so automatisch während des Betriebes das Ultraschallfeld in der gegebenen Abfolge, mit der gewünschten Frequenz und Intensität, zu erzeugen und abzuschalten. Dabei ist es auch denkbar, den Frequenzgenerator 19 derart anzusteuern, dass die abgegebene Signalfrequenz variiert wird, um so auch die Frequenz des Ultraschallfeldes zu ändern, etwa um besondere Reinigungseffekte zu erzielen oder die Reinigung je nach den Substanzen zu optimieren.

Bei der Ausbildung gemäß Fig. 1 wird das Ultraschall-Stehwellenfeld in senkrechter Richtung, bezogen auf die Durchflussrichtung (siehe die Pfeile bei den Anschlussleitungen 3, 4), erzeugt. Der Glasplättchen-Träger 14 kann dabei außen über die Durchflusszelle 1 vorstehen, wobei dieser Träger im vorstehend bereits angedeuteten Ausführungsbeispiel beispielsweise kreisrund ist, mit einem Durchmesser von 30 mm und mit einer Dicke von 2,85 mm.

An sich ist es aber auch denkbar, ein Ultraschallfeld auch in einer Richtung schräg zur Durchflussrichtung der Durchflusszelle 2 zu emittieren; eine hierfür geeignete Anordnung ist in Fig. 2 schematisch veranschaulicht, wobei dort zusätzlich zu einem Ultraschallsender 12 wie anhand der Fig. 1 beschrieben ein schräg angeordneter Ultraschallsender 12' vorgesehen ist, der Ultraschall schräg in die entsprechend gestaltete Durchflusszelle 1' abstrahlt. Die beiden Ultraschallemitter 12, 12' können im Prinzip so wie vorstehend anhand der Fig. 1 erläutert aufge-

baut sein, so dass sich eine weitere Erläuterung erübrigen kann. Ebenso ist bei der Anordnung gemäß Fig. 2 an der Unterseite der Durchflusszelle 1' wiederum eine ATR-Sensoranordnung 5 vorgesehen, wobei der Einfachheit halber in Fig. 2 die Infrarot-Zu- und -Ableitungen ebenso wie die elektronischen Komponenten weggelassen wurden. Das vom Ultraschallsender 12' emittierte Ultraschallfeld kann insbesondere für eine optimierte Reinigung eingesetzt werden, und das Feld des Ultraschallsenders 12 kann die vorstehend beschriebene Funktion des Anhebens und Agglomerierens von Teilchen haben.

In Abwandlung der beschriebenen Ausführungsformen ist es auch denkbar, an der Unterseite der Durchflusszelle 1 bzw. 1' einen Ultraschallsender anzubringen, wie der Einfachheit halber schematisch in Fig. 1 mit strichlierten Linien 12'' veranschaulicht ist. Dieser Ultraschallsender 12'' kann ebenfalls so wie vorstehend in Zusammenhang mit dem Ultraschallsender 12 beschrieben aufgebaut sein, und er kann anstatt des Ultraschallsenders 12 vorgesehen sein, wobei dann die Durchflusszelle 1 an ihrer Oberseite anstatt mit dem Ultraschallsender 12 mit einem Ultraschall-Reflektor, also mit einer entsprechenden Glasdecke oder dgl., abgeschlossen sein kann, um so von unten her das Ultraschall-Stehwellenfeld - durch den ATR-Sensor 5 hindurch - zu erzeugen. Weiters ist es auch denkbar, an beiden Seiten Ultraschallsender 12, 12'' vorzusehen, die somit Ultraschall in in Fig. 1 gezeigten Beispiel in entgegengesetzten Richtungen in das Innere der Durchflusszelle 1 abstrahlen; wenn diese Ultraschallfelder dann bezüglich Frequenz und Intensität entsprechend geregelt werden, d.h. dieselbe Frequenz und dieselbe Amplitude aufweisen, kann so wiederum durch die beiden emittierten Ultraschallfelder ein Stehwellenfeld erhalten werden.

Im Falle der Verwendung eines unteren Ultraschallsenders 12' kann auch relativ einfach durch Regelung der Ultraschall-Frequenz der Abstand der untersten Knotenebene 20 von der Sensor-Oberfläche eingestellt werden, wobei es insbesondere möglich ist, im Betrieb die unterste Knotenebene in der Durchflusszelle 1 bis in die Ebene der Oberfläche des Sensors 5 zu verschieben.

In Fig. 3 ist in einem Diagramm mit verschiedenen Absorptions-

kurven (Absorption A in beliebiger Einheit über der Wellenzahl in cm^{-1}) das Ergebnis verschiedener Reinigungstechniken vergleichend veranschaulicht, wobei im Bereich der Wellenzahl 1000 cm^{-1} dann noch merklich eine Substanz feststellbar ist, wenn keine Reinigung durchgeführt wurde (Kurven A1, A2 und A3), wogegen gemäß Kurven A4, A5 und A6 ein etwas besseres Ergebnis erzielt wurde, wenn eine chemische Reinigung gemäß Stand der Technik eingesetzt wurde. Wie dabei ersichtlich ist, ergibt sich aber immer noch aufgrund der IR-Spektroskopie das mögliche Vorhandensein einer Substanz bei einer Wellenzahl von 1000 cm^{-1} . Schließlich zeigen die drei knapp beieinanderliegenden unteren Kurven, die gebündelt bei A7 veranschaulicht sind, dass nach der durchgeführten Ultraschall-Reinigung praktisch keine Substanz mehr feststellbar ist, was auf die optimale Reinigungswirkung aufgrund der vorliegenden Reinigungstechniken mit Ultraschall hinweist. Die drei Kurven A1, A2, A3 bzw. A4, A5, A6 bzw. A7 (3x) stellen jeweils den Hintergrund nach einer ersten (A1/A4), nach einer zweiten (A2/A5) und nach einer dritten (A3/A6) Messung dar und es wird in Fig. 3 ersichtlich, dass die Erfindung - siehe die drei Kurven A7 - die Langzeitstabilität erhöht.

In Fig. 4 ist vergleichend für den Fall einer normalen Sedimentation sowie für die erfindungsgemäß verbesserte Agglomerat-Sedimentation ein Diagramm Absorption A (in beliebiger Einheit) über der Wellenzahl (in cm^{-1}) gezeigt, wobei wiederum im Bereich benachbart der Wellenzahl 1050 cm^{-1} entsprechende Peaks gemessen wurden, was auf das Vorhandensein beispielsweise von Hefezellen in der Durchflussszelle 1 hindeutet. Mit den in Fig. 4 stärker gezeichneten Kurven $A_i(\text{US})$ (US - Ultraschall) sind die Messergebnisse bei der Anwendung von Ultraschall zur Agglomeration der Teilchen, mit der danach sich ergebenden schnelleren Sedimentation, veranschaulicht; die einzelnen Messkurven wurden dabei in Zeitabständen von 5 s aufgenommen. In den gleichen Zeitabständen wurden andererseits Messkurven A_n - mit derselben Durchflussszelle 1 - mit üblicher Sedimentation der Teilchen, nämlich Hefezellen, aufgenommen, also ohne Anwendung von Ultraschall. Die erhaltenen Messkurven A_n haben einen viel geringeren gegenseitigen Abstand, was unmittelbar auf die geringere Sedimentation der Teilchen in der zur Verfügung stehenden (selben) Zeit (von 5 s) hinweist.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Durchführung von Messungen durch Absorptionsspektroskopie unter Verwendung einer Durchflusszelle (1; 1') mit einem Sensor (5), insbesondere einer IR-Spektroskopie-Durchflusszelle, vorzugsweise einer FTIR-ATR-Durchflusszelle, beispielsweise im Zuge der Prozessüberwachung von biotechnologischen Prozessen, dadurch gekennzeichnet, dass in der Durchflusszelle (1; 1') ein Ultraschallfeld in der Art einer Stehwelle mit zumindest einer Druckknoten-Ebene (20) erzeugt wird, wobei in der Durchflusszelle vorliegende Teilchen in Richtung der Druckknoten-Ebene des Ultraschall-Stehwellenfeldes sowie in dieser Ebene in Richtung einer Mittelachse (22) der Durchflusszelle gedrängt und dort zu Teilchenagglomeraten (23) gesammelt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Ultraschall-Stehwellenfeld zwischen Messungen erzeugt und das Ultraschallfeld nach dem Sammeln der Teilchenagglomerate abgeschaltet wird, wonach die Teilchenagglomerate (23) gegebenenfalls mit Hilfe von durch die Durchflusszelle (1; 1') strömender Flüssigkeit aus der Durchflusszelle abtransportiert werden.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilchenagglomerate (23) vor ihrem Abtransport aus der Durchflusszelle zur Durchführung einer Spektroskopie auf einer unteren Begrenzung der Durchflusszelle bildenden Sensor sedimentieren gelassen werden.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Ultraschall-Stehwellenfeld durch Überlagerung einer von einem Ultraschallsender (12) abgestrahlten Ultraschallwelle mit einer reflektierten Ultraschallwelle erzeugt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Ultraschall-Stehwellenfeld durch Überlagerung von mehreren gesondert erzeugten Ultraschallwellen erzeugt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass während der Reinigung das Ultraschallfeld zy-

klisch, z.B. alle 10 s, aktiviert und deaktiviert wird, während der Durchfluss durch die Durchflusszelle aufrecht erhalten wird, wobei während der Aktivierung des Ultraschallfeldes Teilchen und gegebenenfalls Biofilm angehoben und agglomeriert werden und während der Deaktivierung die Agglomerate aus der Durchflusszelle abtransportiert werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Ultraschallfeld im Wesentlichen senkrecht zur Durchflussrichtung der Durchflusszelle erzeugt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Ultraschallfeld, gegebenenfalls ein alternatives Ultraschallfeld, schräg zur Durchflussrichtung der Durchflusszelle erzeugt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass ein Ultraschallfeld mit einer Frequenz in der Größenordnung von mehreren Hundert kHz bis zu einigen wenigen MHz, vorzugsweise im Bereich von 1,5 bis 2,0 MHz, insbesondere im Bereich von 1,8 bis 1,9 MHz, erzeugt wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Ultraschall-Frequenz während der Reinigung variiert wird.

11. Einrichtung zur Durchführung von Messungen durch Absorptionsspektroskopie mit einer Durchflusszelle (1; 1') mit einem Sensor, insbesondere einer IR-Spektroskopie-Durchflusszelle, vorzugsweise einer FTIR-ATR-Durchflusszelle, beispielsweise im Zuge der Prozessüberwachung von biotechnologischen Prozessen, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest an einer Wand der Durchflusszelle (1; 1') ein Ultraschallsender (12; 12', 12'') zur Erzeugung eines Ultraschallfeldes in der Art einer Stehwelle mit zumindest einer Druckknoten-Ebene (20) in der Durchflusszelle vorgesehen ist, wobei in der Durchflusszelle vorliegende Teilchen in Richtung der Druckknoten-Ebene des Ultraschall-Stehwellenfeldes sowie in dieser Ebene in Richtung einer Mittelachse (22) der Durchflusszelle gedrängt und dort zu Teilchenagglomeraten (23) gesammelt werden.

12. Einrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass dem Ultraschallsender (12; 12'; 12'') eine Steuereinheit (24) zum Ein- und Ausschalten, zur Erzeugung eines Ultraschallfeldes in der Art einer Stehwelle in der Durchflusszelle (12, 12', 12''), zugeordnet ist.

13. Einrichtung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Ultraschallsender (12) durch einen Piezowandler gebildet ist.

14. Einrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Piezowandler ein auf einem Glasplättchen (14) angeordnetes Piezoelement (13) aufweist.

15. Einrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Glasplättchen (14) mit seiner vom Piezoelement (13) abgewandten Seite eine Begrenzung der Durchflusszelle (1) bildet.

16. Einrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Ultraschallsender (12'') an der Außenseite des Sensors (5) angeordnet ist und im Betrieb den Ultraschall durch den Sensor (5) hindurch abstrahlt.

17. Einrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass dem Ultraschallsender (12) ein Ultraschallreflektor gegenüberliegt.

18. Einrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass zwei Ultraschallsender (12, 12''), insbesondere Piezowandler, einander gegenüberliegend, mit der Durchflusszelle (1) zwischen ihnen, angeordnet und zur Abstrahlung von Ultraschallwellen gleicher Frequenz und Amplitude eingerichtet sind.

19. Einrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Ultraschallsender (12'), insbesondere Piezowandler, mit seiner Ultraschall-Abgaberrichtung schräg zur Durchflussrichtung der Durchflusszelle (1) ausgerichtet angeordnet ist.

2 / 3

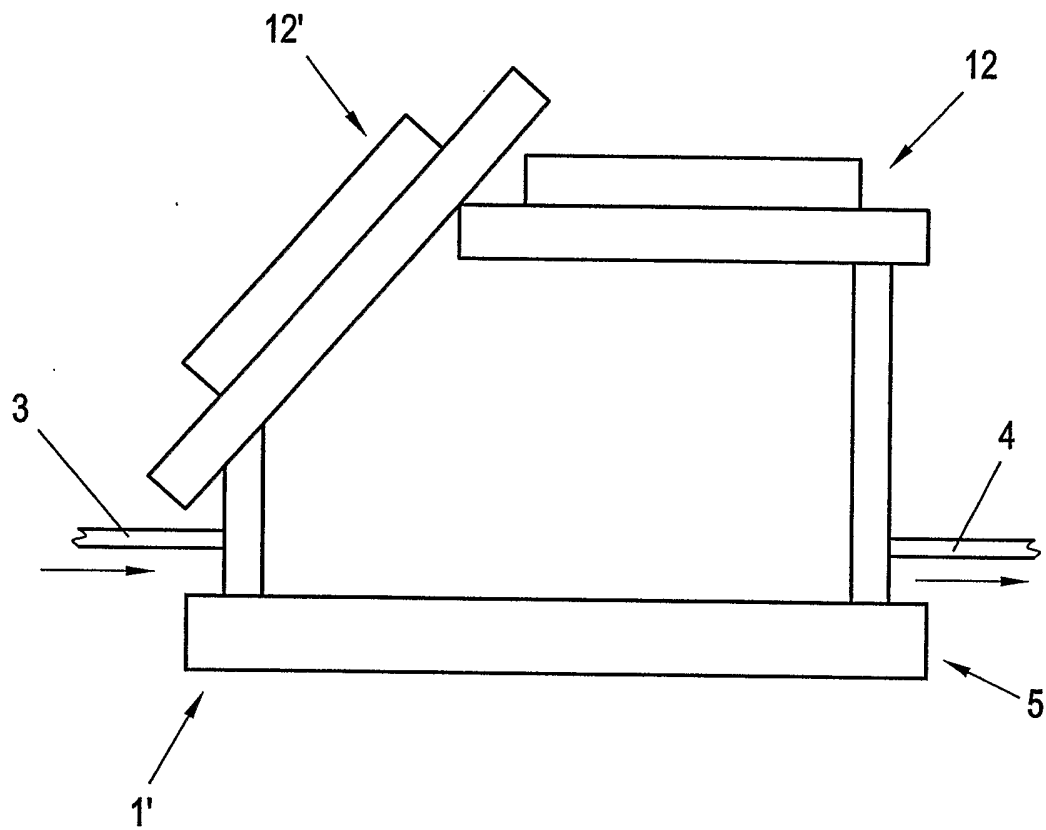


FIG. 2

3 / 3

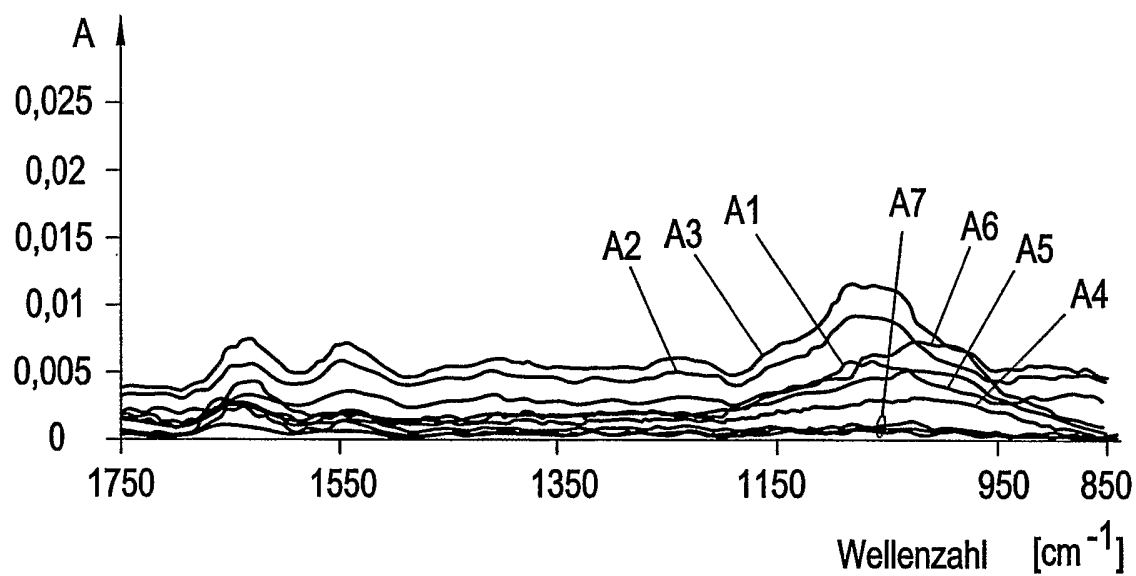


FIG. 3

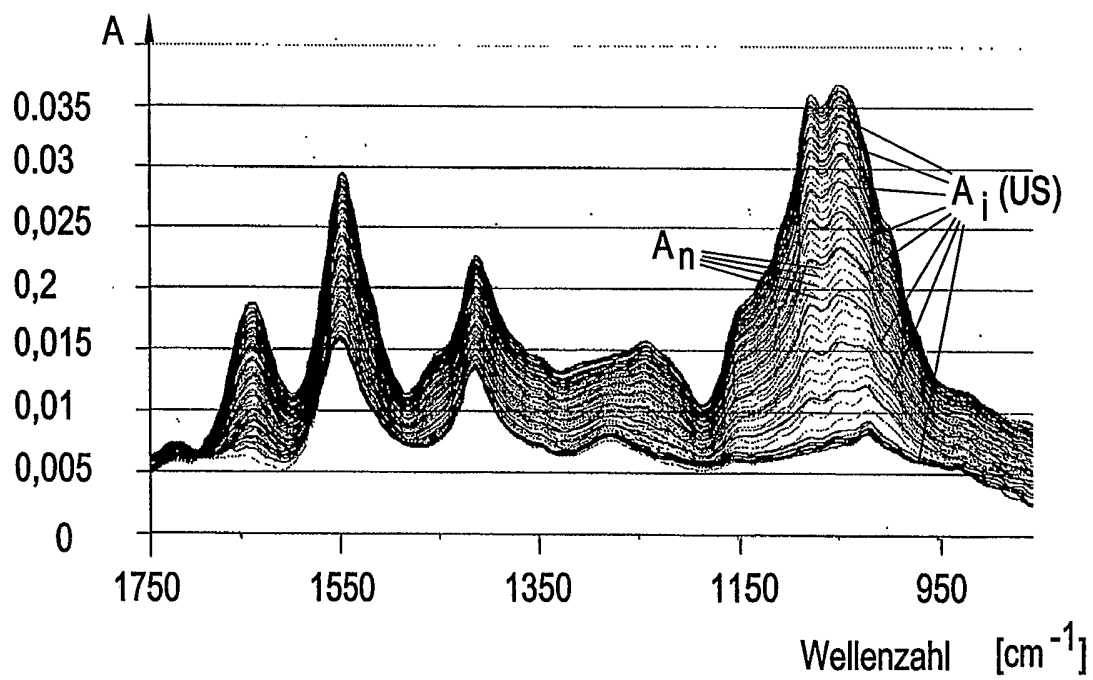


FIG. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/AT2005/000217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01J3/42 G01N21/15 G01N1/40 G01N21/55

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 G01J G01N

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 43 33 560 A1 (BAYER AG, 51373 LEVERKUSEN, DE) 6 April 1995 (1995-04-06) abstract column 2, line 61 - column 3, line 53 column 5, line 3 - line 64 figures 1,4	1-4,6,7, 9-17
Y	----- -/--	5,8,18, 19

☒ 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2005

Date of mailing of the international search report

04/10/2005

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

Haller, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter al Application No

PCT/H1 2005/000217

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BENES E ET AL INSTITUTE OF ELECTRICAL AND ELECTRONICS ENGINEERS: "Ultrasonic separation of suspended particles" 2001 IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM PROCEEDINGS. ATLANTA, GA, OCT. 7 - 10, 2001, IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM PROCEEDINGS, NEW YORK, NY : IEEE, US, vol. VOL. 2 OF 2, 7 October 2001 (2001-10-07), pages 649-659, XP010584603 ISBN: 0-7803-7177-1 page 649, paragraph 1 - page 650, paragraph 2 page 656, paragraph 1 - paragraph 3 -----	5,8,18, 19
A	EP 1 134 577 A (WYATT TECHNOLOGY CORPORATION) 19 September 2001 (2001-09-19) abstract paragraphs '0007! - '0031! -----	9,10
A	DE 198 11 876 A1 (WTW WISSENSCHAFTLICH-TECHNISCHE WERKSTAETTEN GMBH) 23 September 1999 (1999-09-23) abstract the whole document -----	14,15
P,X	RADEL S ET AL: "Ultrasonic standing wave accelerates on-line measurement and prevents coating of a FTIR ATR flow cell" SENSORS, 2004. PROCEEDINGS OF IEEE VIENNA, AUSTRIA OCT. 24 - 27, 2004, PISCATAWAY, NJ, USA, IEEE, 24 October 2004 (2004-10-24), pages 757-759, XP010793513 ISBN: 0-7803-8692-2 the whole document -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/AT2005/000217

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4333560	A1	06-04-1995	NONE
EP 1134577	A	19-09-2001	JP 2001296241 A 26-10-2001 US 6452672 B1 17-09-2002 US 6426794 B1 30-07-2002
DE 19811876	A1	23-09-1999	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PC 1/11 2005/000217

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01J3/42 G01N21/15 G01N1/40 G01N21/55

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01J G01N

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 43 33 560 A1 (BAYER AG, 51373 LEVERKUSEN, DE) 6. April 1995 (1995-04-06) Zusammenfassung Spalte 2, Zeile 61 - Spalte 3, Zeile 53 Spalte 5, Zeile 3 - Zeile 64 Abbildungen 1,4	1-4,6,7, 9-17
Y	----- -/--	5,8,18, 19



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

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. September 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/10/2005

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

Haller, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BENES E ET AL INSTITUTE OF ELECTRICAL AND ELECTRONICS ENGINEERS: "Ultrasonic separation of suspended particles" 2001 IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM PROCEEDINGS. ATLANTA, GA, OCT. 7 - 10, 2001, IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM PROCEEDINGS, NEW YORK, NY : IEEE, US, Bd. VOL. 2 OF 2, 7. Oktober 2001 (2001-10-07), Seiten 649-659, XP010584603 ISBN: 0-7803-7177-1 Seite 649, Absatz 1 - Seite 650, Absatz 2 Seite 656, Absatz 1 - Absatz 3 -----	5,8,18,19
A	EP 1 134 577 A (WYATT TECHNOLOGY CORPORATION) 19. September 2001 (2001-09-19) Zusammenfassung Absätze '0007! - '0031! -----	9,10
A	DE 198 11 876 A1 (WTW WISSENSCHAFTLICH-TECHNISCHE WERKSTAETTEN GMBH) 23. September 1999 (1999-09-23) Zusammenfassung das ganze Dokument -----	14,15
P,X	RADEL S ET AL: "Ultrasonic standing wave accelerates on-line measurement and prevents coating of a FTIR ATR flow cell" SENSORS, 2004. PROCEEDINGS OF IEEE VIENNA, AUSTRIA OCT. 24 - 27, 2004, PISCATAWAY, NJ, USA, IEEE, 24. Oktober 2004 (2004-10-24), Seiten 757-759, XP010793513 ISBN: 0-7803-8692-2 das ganze Dokument -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ntern les Aktenzeichen

PCT/RI 2005/000217

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4333560	A1	06-04-1995	KEINE
EP 1134577	A	19-09-2001	JP 2001296241 A 26-10-2001
		US 6452672 B1	17-09-2002
		US 6426794 B1	30-07-2002
DE 19811876	A1	23-09-1999	KEINE