



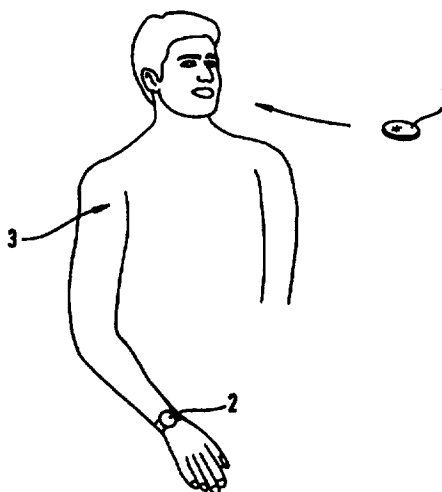
**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61B 5/00, G01N 33/58</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/07364</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Februar 1998 (26.02.98)
---	-----------	---

<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/01653</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1997 (01.08.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 33 025.4      16. August 1996 (16.08.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BATZ, Hans-Georg [DE/DE]; Traubinger Strasse 63, D-82327 Tutzing (DE).</p> <p>(74) Anwälte: PFEIFER, Hans-Peter usw.; Beiertheimer Allee 19, D-76137 Karlsruhe (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: DE, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
---	--

(54) Title: MONITORING SYSTEM FOR THE REGULAR INTAKE OF A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: KONTROLLSYSTEM FÜR DIE ÜBERWACHUNG DER REGELMÄSSIGEN EINNAHME EINES MEDIKAMENTES



(57) Abstract

A monitoring system that checks the regular intake of a medicament by a patient. The system presents, as inter-coordinated components, a presentation form (1) of the medicament and a detector device (2) for non-invasive detection of a substance to be detected contained in the presentation form in the body of the patient (3). The detection device (2) is designed to enable direct reagent-free measurement of a physically measurable parameter correlating to the presence of the substance to be detected in the body of the patient.

**(57) Zusammenfassung**

Kontrollsystem für die Überwachung der regelmäßigen Einnahme eines Medikamentes bei einem Patienten. Es weist als aufeinander abgestimmte Systembestandteile eine Darreichungsform (1) des Medikamentes und ein Detektionsgerät (2) zum nichtinvasiven Nachweis einer in der Darreichungsform enthaltenen Nachweissubstanz im Körper des Patienten (3) auf. Das Detektionsgerät (2) ist zur reagenzienfreien unmittelbaren Messung eines mit der Gegenwart der Nachweissubstanz in dem Körper des Patienten korrelierenden physikalisch meßbaren Parameters ausgebildet.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidtschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Kontrollsystem für die Überwachung der regelmäßigen  
Einnahme eines Medikamentes

Die Erfindung betrifft ein Kontrollsystem für die Überwachung der regelmäßigen Einnahme eines Medikamentes bei einem Patienten sowie eine Arzneimittel-Darreichungsform für ein solches Kontrollsystem.

Die regelmäßige Einnahme eines Medikamentes ist häufig von großer Bedeutung für dessen Wirksamkeit. Bei Antibiotika zum Beispiel führt ein zu früher Abbruch zu einem neuen Ausbruch der Krankheit bzw. zur Resistenzbildung. Dennoch kommt es oft vor, daß Arzneimittel nicht gleichmäßig nach Verordnung eingenommen werden oder die Einnahme zu früh eingestellt wird. Aus diesem Grund müssen die Patienten bei manchen Therapien, bei denen es ganz besonders auf die regelmäßige Einnahme der Medikamente ankommt (beispielsweise TBC, HIV und andere schwere Infektionskrankheiten) im Krankenhaus stationär behandelt werden, um durch persönlich Überwachung die regelmäßige Verabreichung des Arzneimittels sicherzustellen. Eine

solche nur zur Kontrolle der Medikamenteneinnahme erfolgende stationäre Behandlung kann Nachteile für den Gesundheitsprozeß haben und führt zu sehr hohen Kosten.

Es besteht deshalb ein dringendes Bedürfnis nach einer Möglichkeit zur zuverlässigen Kontrolle der regelmäßigen Einnahme von Medikamenten mit einem vertretbaren Aufwand. Eine Lösung für dieses Problem ist bisher nicht bekannt. Zwar werden bei manchen medikamentösen Therapien zur Einstellung der optimalen Wirkkonzentration gelegentlich analytische Untersuchungen der Konzentration des Arzneimittels im Blut (sogenannte "Drug-Tests") durchgeführt. Solche analytische Verfahren sind jedoch nur für einige wenige Medikamente verfügbar und erfordern für jede Untersuchung eine Blutentnahme sowie die Durchführung eines verhältnismäßig aufwendigen Analyseverfahrens. Eine Kontrolle in dem Sinne, daß der Patient sich selbst überwacht bzw. der Arzt die regelmäßige Medikamenteneinnahme ohne Mitwirkung des Patienten prüfen kann, wird mit Drug-Tests nicht erreicht.

Zur Lösung dieses Problems schlägt die Erfindung ein Kontrollsystem vor, welches als aufeinander abgestimmte Systembestandteile eine Darreichungsform des Medikamentes und ein Detektionsgerät zum nichtinvasiven Nachweis einer in der Darreichungsform enthaltenen Substanz (nachfolgend "Nachweissubstanz") im Körper des Patienten umfaßt. Das Detektionsgerät ist dabei zur reagenzienfreien unmittelbaren Messung einer mit der Gegenwart der Nachweissubstanz in dem Körper des Patienten korrelierenden Meßgröße ausgebildet.

In der allgemeinsten Form der Erfindung kann die Nachweissubstanz von dem Medikament selbst, d.h. dem therapeutisch wirksamen Wirkstoff gebildet werden. Dies ist

jedoch auf Fälle beschränkt, bei denen der Wirkstoff nichtinvasiv nachweisbar ist. So haben fast alle Chemotherapeutica charakteristische IR-Banden, die für eine Bestimmung genutzt werden können. Als Beispiele seien genannt: Antibiotika, wie Tetracycline, Nitrofurone und Nalidixinsäure, die Tuberkulosemittel Rifampicin und Isonicotinsäurehydrazid, das Malariamittel Chloroquin, aber auch Gerinnungshemmer wie Maramar und Herz-/Kreislaufmittel wie Nitroglycerin und Digoxin, die einen nichtinvasiven Nachweis ermöglichen.

In anderen Fällen werden die typischen IR-Banden durch die Banden von körpereigenen Substanzen überlagert. In solchen Fällen oder wenn die Konzentration der Wirksubstanz zu niedrig ist, kommt eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung zur Anwendung, bei der die in der Darreichungsform enthaltene nichtinvasiv nachweisbare Substanz eine von dem Medikament (Wirkstoff) verschiedene nichttoxische Markierungssubstanz ist. Die Markierungssubstanz wird speziell so gewählt, daß sie einerseits die pharmazeutische Wirksamkeit des Medikamenten-Wirkstoffes nicht beeinträchtigt und auch im übrigen keine negativen Wirkungen im Körper des Patienten verursacht (vorzugsweise verhält sie sich im Körper inert), andererseits ihre Gegenwart im Körper des Patienten leicht nachweisbar ist. Dabei ist es möglich, die Markierungssubstanz insbesondere unter dem Gesichtspunkt der leichten Nachweisbarkeit zu optimieren. Eine für den Körper schädliche toxische Wirksamkeit kann erforderlichenfalls gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung durch Umhüllung oder Einbindung in eine makromolekulare Schutzmolekülstruktur, insbesondere ein Schutzmolekül aus der Gruppe der Dendrimere oder Fullvalene beseitigt werden.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand der Verwendung einer gesonderten Markierungssubstanz näher erläutert. Hierdurch soll jedoch die Allgemeinheit - für Fälle, bei denen der Wirkstoff selbst die Eigenschaften einer geeigneten Nachweissubstanz hat - nicht beschränkt werden.

Ganz unterschiedliche physikalisch meßbare Größen können als Meßgröße dienen. Beispiele sind die Intensität, die Frequenz oder die Phasenlage einer elektromagnetischen Strahlung (insbesondere von Licht im IR-Bereich oder auch im sichtbaren Bereich), die Intensität, Frequenz oder Phasenlage eines Schallsignales oder auch die Intensität oder Polarität eines magnetischen Feldes. Entscheidend ist, daß die Meßgröße von der Gegenwart der Markierungssubstanz im Körper des Patienten in meßbarer Weise beeinflußt wird, so daß eine mit der Einnahme des Medikamentes verbundene Änderung der Konzentration der Markierungssubstanz mit Hilfe der Messung der Meßgröße durch das Detektionsgerät detektiert werden kann. Eine solche Meßgröße wird entsprechend einer in der englischen Sprache gebräuchlichen Bezeichnung ("quantifiable parameter") nachfolgend als "Parameter" bezeichnet.

Bei der Erfindung ist es im Regelfall nicht erforderlich, die Konzentration der Markierungssubstanz im Körper des Patienten quantitativ zu bestimmen. Vielmehr weist das Detektionsgerät bevorzugt Mittel zur Bestimmung der zeitlichen Änderung des Parameters auf. Derartige elektronische Mittel zum Differenzieren bzw. zur Bildung von Differenzenquotienten aus einem Meßsignal sind bekannt. Bevorzugt wird ein Anstieg oder Abfall des Parameter-Meßsignals als Indiz für die Einnahme des Medikamentes verwendet, d.h. ein dem "Nachweis" der Markierungssubstanz entsprechendes Ausgangssignal wird erzeugt, wenn das Pa-

parameter-Meßsignal mit einer als Grenzwert vorbestimmten Mindest-Änderungsrate steigt oder fällt.

Die Erfindung eignet sich für die unterschiedlichsten pharmazeutischen Darreichungsformen. Von besonderer Bedeutung ist sie für die orale Applikation (Tabletten, Kapseln und dergleichen), jedoch ist sie auch für andere Darreichungsformen wie beispielsweise Zäpfchen oder auch Injektionen anwendbar, soweit eine Überwachung der regelmäßigen Applikation des Medikamentes erforderlich ist. Selbstverständlich muß dabei die Markierungssubstanz in eine für die jeweilige Darreichungsform geeignete galenische Form gebracht werden.

Wie erwähnt, kann die Erfindung mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen, d.h. auf Basis ganz unterschiedlicher Wechselwirkungen zwischen der Markierungssubstanz und dem Detektionsgerät realisiert werden. Nachfolgend werden einige bevorzugte Beispiele erläutert.

Bei einer ersten Ausführungsform hat die Markierungssubstanz Farbstoffeigenschaften, vorzugsweise im IR-Bereich des Lichtspektrums. Ein hierauf abgestimmtes Detektionsgerät strahlt Licht entsprechender Wellenlänge durch die Haut in den Körper des Patienten ein und mißt das aus dem Körper nach Wechselwirkung mit den darin enthaltenen Bestandteilen (und damit auch der Markierungssubstanz) austretende Licht. Zweckmäßigerweise sind die Systembestandteile dabei so aufeinander abgestimmt, daß eine mögliche hohe Intensität des eingestrahltten Lichtes in einem Spektralbereich liegt, in dem die Markierungssubstanz ein Absorptionsmaximum hat. Diese Wellenlänge wird vorzugsweise so gewählt, daß sie außerhalb der Absorptionsmaxima von in dem Körper des Patienten (insbesondere in dessen Haut) in hoher Konzentration enthaltenen optisch absorbierenden

Substanzen liegt, insbesondere außerhalb der Absorptionsbanden von Wasser und Hämoglobin.

Abgesehen von der Wahl der Markierungssubstanz und der damit zusammenhängenden Detektionswellenlänge können vorbekannte Verfahren zur Detektion von Komponenten im Körper, insbesondere in der menschlichen Haut, verwendet werden. Solche Verfahren sind insbesondere zur nichtinvasiven Analyse der für den Oxigenierungshaushalt des Menschen wesentlichen Analyten (Hämoglobin, Desoxihämoglobin und Cytochrom a und a<sub>3</sub>) bekannt. Hierzu sei beispielsweise auf das US-Patent 5,028,787 (Rosenthal et al.) mit zahlreichen Hinweisen auf vorausgehende Publikationen und das US-Patent 5,285,783 (Secker) verwiesen.

Bei solchen IR-Nachweisverfahren wird das Licht meist in mehreren Wellenlängen eingestrahlt und die spektrale Abhängigkeit des gemessenen Parameters des Lichts zum Nachweis der gesuchten Substanz verwendet. Auch im Fall der vorliegenden Erfindung wird vorzugsweise mit mehreren Wellenlängen gearbeitet, um die Markierungssubstanz spektroskopisch nachzuweisen.

Ein besonders geeigneter Wirkungsmechanismus basiert auf der Verwendung eines Fluoreszenzfarbstoffes als Markierungssubstanz, wobei das Detektionsgerät zur in vivo-Detektion der Fluoreszenz ausgebildet ist. Zu diesem Zweck strahlt es Licht, dessen Wellenlänge der Absorptionswellenlänge des Fluoreszenzfarbstoffes entspricht, in den Körper des Patienten ein. Als Lichtquelle hierfür sind insbesondere Laser geeignet. Die resultierende Fluoreszenzstrahlung wird wellenlängenselektiv detektiert. Bevorzugt werden Fluoreszenzfarbstoffe eingesetzt, die im langwelligsten Bereich des sichtbaren Lichts und im nahen Infrarot emittieren. Besonders bevorzugt sind Wellen-

längen zwischen etwa 600 nm und etwa 800 nm. Trotz der geringen Intensität des emittierten Fluoreszenzlichts erweist sich dieser Wirkungsmechanismus für die Zwecke der Erfindung als besonders geeignet, weil die Überlagerung des Nutzsignales mit Störsignales verhältnismäßig gering ist und deswegen im Vergleich zu anderen Verfahren ein gutes Signal/Rausch-Verhältnis resultiert.

Bei einigen ebenfalls für die vorliegende Erfindung geeignete vorbekannten Verfahren zum nichtinvasiven Nachweis des Analyten im menschlichen Körper wird Licht an unterschiedlichen Einstrahlungsorten durch die Haut in den Körper eingestrahlt und/oder an unterschiedlichen Detektionsorten aus der Haut austretendes Licht detektiert, so daß das Licht auf unterschiedlichen Wegen von dem jeweiligen Einstrahlungsort zu dem Detektionsort gelangt. Dabei werden die für die unterschiedlichen Lichtwege gemessenen Meßsignale zu der gewünschten analytischen Information weiterverarbeitet. Ziel dieses Verfahrens ist es, die Analyse gezielt auf bestimmte Schichten innerhalb des Hautgewebes auszurichten. Ein solches Verfahren ist beispielsweise in der US-Patentschrift 4,867,557 (Takatani) und in dem US-Patent 5,057,695 (Hirao) beschrieben.

Bei einer weiteren vorbekannten Verfahrensweise der nichtinvasiven Analytik werden sogenannte "Frequenzdomänen-spektroskopische Messungen" durchgeführt, bei denen das eingestrahlte Licht mit einer Radiofrequenz moduliert wird. Dabei wird die Frequenzverschiebung oder der Modulationsgrad des detektierten Lichts in Relation zu dem eingestrahlichten Licht als mit der Gegenwart des Analyten korrelierender Parameter verwendet. Verwiesen sei hierzu auf das US-Patent 5,187,672 von Chance, die darin zitierten Publikationen, sowie auf die

WO 95/32 416. Auch eine solche Verfahrensweise läßt sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung vorteilhaft einsetzen.

Geeignete Markierungssubstanzen können beispielsweise Moleküle sein, die als Markermoleküle für diagnostische Zwecke entwickelt wurden. Beispielhaft genannt seien:

- Fluoreszierende Markierungssubstanzen, insbesondere Fluorescein und fluoreszierende Metallkomplex-Verbindungen, wie sie in der WO 96/03410 genannt sind.
- Für immunologische Nachweisverfahren und die DNA-Diagnostik entwickelte Nachweissubstanzen, wie sie in der WO 96/03650 genannt sind.
- Absorptions- oder Fluoreszenzfarbstoffe, beispielsweise gemäß EP-B-0567 622.

Unter Umständen können auch ferromagnetische Mikropartikel, deren magnetische Wirkung durch die Haut nachweisbar ist, als Markierungssubstanz verwendet werden.

Auch elektromagnetische Strahlung mit einer Wellenlänge außerhalb des Spektrums von Licht, vorzugsweise im Bereich der Radio- und Mikrowellen, kann als Sonde zum Nachweis der Gegenwart einer Markierungssubstanz im Körper des Patienten verwendet werden. In diesem Fall können als Markierungssubstanz insbesondere Substanzen mit Diodeneigenschaften verwendet werden. In der WO 92/15 013 sind Einzelheiten hierzu beschrieben. Die Markierungssubstanz hat hierbei einen p-n-Übergang, der ein Diodenverhalten bewirkt, d.h. im elektrischen Feld ist die Substanz in der einen Feldrichtung leitend, während sie in der anderen Feldrichtung einen hohen Widerstand hat. Solche Halbleiterdioden können in mikro-miniaturisierter Form hergestellt werden, so daß sie als Markierungssub-

stanz in einem Medikament grundsätzlich geeignet sind. Der Nachweis erfolgt über die Beeinflussung eines Hochfrequenz-Signales, vorzugsweise im MHz-Bereich, wie in der erwähnten WO 92/15 013 erläutert wird.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Figuren näher erläutert, in denen eine Ausführungsform der Erfindung dargestellt ist; es zeigen:

- Fig. 1 eine schematische Darstellung der Systembestandteile,
- Fig. 2 ein Blockschaltbild eines Detektionsgerätes und einer externen Abfrageeinheit und
- Fig. 3 eine graphische Darstellung eines Spektrums bei einem Ausführungsbeispiel der Erfindung.

Das Kontrollsystem besteht aus einer Arzneimittel-Darreichungsform 1 (hier einer Tablette), die eine symbolisch durch einen Stern gekennzeichnete Markierungssubstanz enthält und einem Detektionsgerät 2, welches in der dargestellten bevorzugten Ausführungsform als von dem Patienten 3 getragene Armbanduhr ausgebildet ist. Ein solches in Form einer üblicherweise am Körper getragenen Vorrichtung ausgebildetes Detektionsgerät erfüllt seine Kontrollfunktion in unauffälliger und für den Patienten nicht belastender Weise. Generell sollte das Kontrollgerät so klein und leicht sein, daß es problemlos tragbar ist.

Die wesentlichen Komponenten des Detektionsgerätes 2 sind in Form eines Blockschaltbildes in Figur 2 dargestellt. Es enthält Einstrahlungs- und Detektionsmittel 4 und 5, beispielsweise in Form von Leuchtdioden und Halbleiter-Lichtempfängern. Die Signale der Detektionsmittel werden durch eine Meß- und Auswerteschaltung 6 (beispielsweise

mittels eines der in den zitierten Publikationen beschriebenen Verfahren) zu Daten über die Gegenwart der Markierungssubstanz im Körper des Patienten 3 verarbeitet. Diese Daten werden in einem Speicher 8 des Gerätes 2 gespeichert. Eine Zeitmeßeinrichtung 9 ist vorgesehen, um jeweils die Meßzeit abzufragen und ebenfalls in dem Speicher 8 abzuspeichern.

Im Vergleich zu den oben erläuterten vorbekannten Verfahren zur nichtinvasiven Analyse von Substanzen im menschlichen Körper kann das Detektionsgerät verhältnismäßig einfach aufgebaut sein, weil keine Absolut-Konzentration bestimmt werden muß. Es genügt, den mit der Medikamenteneinnahme verbundenen Anstieg der Konzentration der Markierungssubstanz nachzuweisen. Dies kann meßtechnisch zum Beispiel mittels eines Schwellwertes oder (bevorzugt) durch Bestimmung der zeitlichen Änderung des Parameters (d.h. Bildung der ersten Ableitung des Meßsignales) geschehen. Aufwendige Kalibrationsverfahren sind nicht erforderlich.

Die in dem Speicher 8 gespeicherten Daten können in üblicher Weise von der mikroprozessor-gesteuerten Meß- und Auswerteeinheit weiterverarbeitet werden. Insbesondere kann diese ein Programm enthalten, durch das zu bestimmten vorgegebenen Zeitpunkten (beispielsweise einmal täglich) Kontrollmessungen eingeleitet werden, um zu prüfen, ob der Patient das Medikament eingenommen hat und demzufolge ein Nachweis des Medikamentes möglich ist. Das Programm kann auch vorsehen, daß im Fall eines negativen Ergebnisses der Überprüfung ein Warnsignal erzeugt wird, durch das ein akustischer Signalgeber 11 angesteuert wird, um den Patienten auf die Einnahme des Medikamentes hinzuweisen. Dies kann in unterschiedlicher Weise variiert werden. Beispielsweise kann vorgesehen sein, dem Pa-

tienten ohne vorherige Überprüfung jeweils durch einen Ton an die Einnahme des Medikamentes zu erinnern und innerhalb eines definierten Zeitraumes danach die erfolgte Einnahme durch Nachweis der Markierungssubstanz mit Hilfe des Detektionsgerätes 2 zu kontrollieren.

Um eine langfristige Kontrolle der regelmäßigen Einnahme durch den Patienten selbst und/oder durch den behandelnden Arzt zu erleichtern, ist vorgesehen, daß die Daten über den Nachweis der Markierungssubstanz und über die Meßzeitpunkte von dem Detektionsgerät 2 an eine externe Abfrageeinheit 12 übermittelt werden. Diese externe Abfrageeinheit kann bei dem Patienten selbst oder bei dem Arzt stehen. Selbstverständlich können gleiche oder unterschiedliche Abfrageeinheiten auch dem Arzt und dem Patienten zur Verfügung stehen. Im allgemeinen sollte das Detektionsgerät 2 und die Abfrageeinheit 12 so ausgebildet sein, daß der Patient die Daten über den Nachweis der Markierungssubstanz nicht löschen oder manipulieren kann.

Die Übertragung der Daten von dem Detektionsgerät 2 zu der externen Abfrageeinheit 12 erfolgt in der dargestellten bevorzugten Ausführungsform drahtlos, wobei das Detektionsgerät 2 einen Sender 13 und die Abfrageeinheit 12 einen Empfänger 14 aufweist und die Übertragung beispielsweise mit Infrarotstrahlen oder mit FM-Radiosignalen geschieht. Alternativ kann auch eine Datenschnittstelle zur drahtgebundenen Übertragung an dem Detektionsgerät 2 vorgesehen sein, an die von Zeit zu Zeit die externe Abfrageeinheit 12 mittels Kabel angeschlossen wird.

Zur Erprobung der Nachweisbarkeit einer geeigneten Markierungssubstanz in vivo wurde ein Tierexperiment durchgeführt. Dabei wurde Mäusen der von der FDA zugelassene Lebensmittelfarbstoff Brilliant Blue FCF gefüttert. Die

Fluoreszenz dieses Fluoreszenzfarbstoffs wurde in vivo an den Ohren der Mäuse gemessen. Die Anregung erfolgte mittels eines Helium-Neon-Lasers mit etwa 1,5 mW Leistung und einer Wellenlänge von 632,8 nm. Die Fluoreszenzstrahlung wurde mit einer Faseroptik am Ohr der Mäuse erfaßt und auf den Emissionsmonochromator eines Fluoreszenzspektrometers fokussiert. Das resultierende, auf den Maximalwert normalisierte Spektrum ist in Figur 3 dargestellt, wobei die Intensität  $I$  (jeweils bezogen auf den Maximalwert) gegen die Wellenlänge in nm aufgetragen ist. Die Meßkurve 16 zeigt das Resultat der in vivo-Messungen am Ohr (Meßpunkte als Dreiecke). Die Meßkurve 17 zeigt zum Vergleich die ebenfalls auf den Maximalwert normierten Resultate einer in vitro-Messung des Spektrums des Farbstoffes mit dem gleichen Spektrometer. Es zeigt sich, daß die in vivo-Messung sehr gut mit der in vitro-Messung übereinstimmt. Daraus läßt sich schließen, daß es möglich ist, bei einer geeigneten Wellenlänge (insbesondere im Bereich des Maximums des Emissionsspektrums) Änderungen der Konzentration eines physiologisch unbedenklichen Farbstoffes mit verhältnismäßig einfachen Mitteln in vivo zuverlässig nachzuweisen.

## Patentansprüche

1. Kontrollsystem für die Überwachung der regelmäßigen Einnahme eines Medikamentes bei einem Patienten, **dadurch gekennzeichnet**, daß  
es als aufeinander abgestimmte Systembestandteile eine Darreichungsform (1) des Medikamentes und ein Detektionsgerät (2) zum nichtinvasiven Nachweis einer in der Darreichungsform enthaltenen Substanz im Körper des Patienten (3) umfaßt,  
wobei das Detektionsgerät (2) zur reagenzienfreien unmittelbaren Messung eines mit der Gegenwart der Substanz in dem Körper des Patienten korrelierenden physikalisch meßbaren Parameters ausgebildet ist.
2. Kontrollsystem nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die in der Darreichungsform enthaltene nichtinvasiv nachweisbare Substanz eine von dem Medikament verschiedene nichttoxische Markierungssubstanz ist.
3. Kontrollsystem nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Medikament oder die Markierungssubstanz eine in den Körper eingestrahlte elektromagnetische Strahlung meßbar beeinflusst und das Detektionsgerät Einstrahlungsmittel (4) zum Einstrahlen von elektromagnetischer Strahlung in den Körper des Patienten und Detektionsmittel (5) zum Messen einer Meßgröße der nach Wechselwirkung der elektromagnetischen Strahlung mit dem Medikament bzw.

der Markierungssubstanz austretenden Strahlung als mit deren Gegenwart in dem Körper korrelierenden Parameter aufweist.

4. Kontrollsystem nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die elektromagnetische Strahlung Licht, insbesondere im sichtbaren oder infraroten Bereich des Lichtspektrums ist.
5. Kontrollsystem nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Einstrahlungsmittel (4) zum Einstrahlen von mehreren Wellenlängen der elektromagnetischen Strahlung ausgebildet sind und die spektrale Abhängigkeit des Parameters zum Nachweis der Markierungssubstanz verwendet wird.
6. Kontrollsystem nach einem der Ansprüche 3 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Detektionsgerät Einstrahlungsmittel (4) zum Einstrahlen der elektromagnetischen Strahlung an mehreren unterschiedlichen Einstrahlungsorten und/oder Detektionsmittel zum Detektieren der elektromagnetischen Strahlung an mehreren unterschiedlichen Detektionsorten aufweist und die Abhängigkeit des detektierten Parameters von dem Meßabstand zwischen dem jeweiligen Einstrahlungsort und dem jeweiligen Detektionsort zum Nachweis der Markierungssubstanz verwendet wird.
7. Kontrollsystem nach einem der Ansprüche 3 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Medikament bzw. die Markierungssubstanz einen Fluoreszenzfarbstoff enthält und das Detektionsgerät zur in vivo-Detektion der Fluoreszenz als mit der Gegenwart der Markierungssubstanz in dem Körper korrelierenden Parameter ausgebildet ist.

8. Kontrollsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Detektionsgerät Mittel zur Bestimmung der zeitlichen Änderung der Parameters aufweist und ein Anstieg oder Abfall des Parameters zur Detektion der Einnahme des Medikamentes verwendet wird.
9. Kontrollsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Detektionsgerät (2) eine am Körper tragbare Sensoreinheit aufweist.
10. Kontrollsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Detektionsgerät (2) in Form einer üblicherweise am Körper getragenen Vorrichtung, wie insbesondere einer Armbanduhr, ausgebildet ist.
11. Kontrollsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Detektionsgerät eine Zeitmeßeinrichtung (9) und einen Speicher (8) zum Speichern von Daten über den Nachweis der Markierungssubstanz aufweist.
12. Kontrollsystem nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Detektionsgerät (2) ein Warnsignal erzeugt, falls innerhalb eines vorgegebenen Zeitraumes keine Markierungssubstanz in dem Körper des Patienten (3) nachweisbar ist.
13. Kontrollsystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Detektionsgerät eine Schnittstelle zum Übertragen der Daten an eine externe Abfrageeinheit aufweist.

14. Kontrollsystem nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Detektionsgerät einen Sender (13) zum drahtlosen Übertragen der Daten an eine externe Abfrageeinheit aufweist.
15. Arzneimittel-Darreichungsform für ein Kontrollsystem nach einem der Ansprüche 2 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie zusätzlich zu einem Wirkstoff eine nichttoxische Markierungssubstanz enthält, deren Gegenwart im Körper des Patienten mit dem Detektionsgerät nichtinvasiv meßbar ist.
16. Arzneimittel-Darreichungsform nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Markierungssubstanz einen Fluoreszenzfarbstoff enthält.
17. Arzneimittel-Darreichungsform nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Markierungssubstanz durch Umhüllung oder Einbindung in eine makromolekulare Schutzmolekülstruktur nichttoxisch gemacht ist.
18. Arzneimittel-Darreichungsform nach Anspruch 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß die makromolekulare Schutzmolekülstruktur zur Gruppe der Dendrimere oder der Fullvalene gehört.

1 / 2

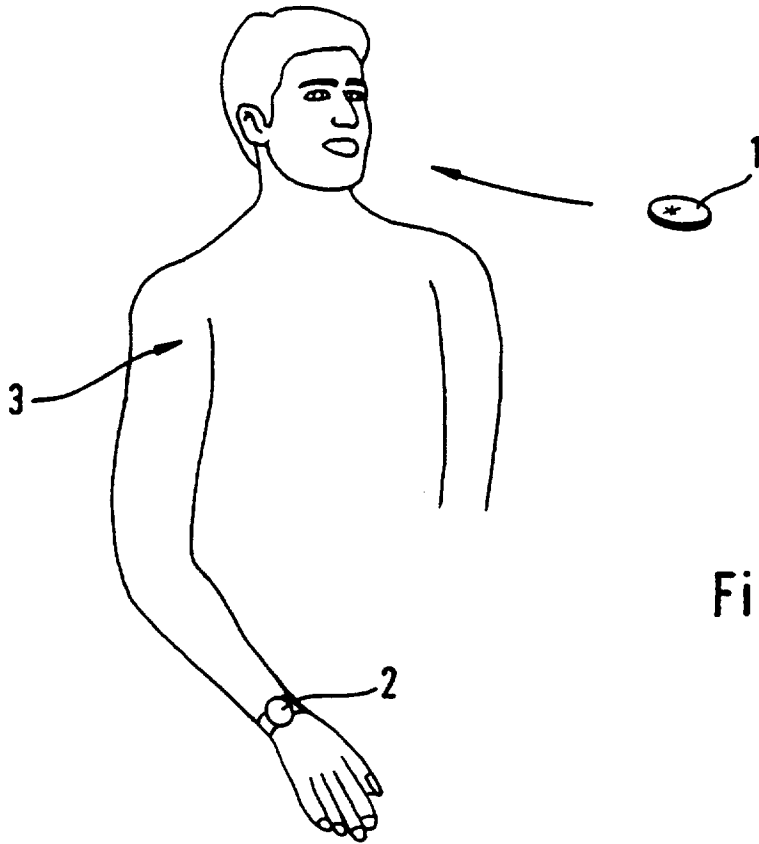


Fig. 1

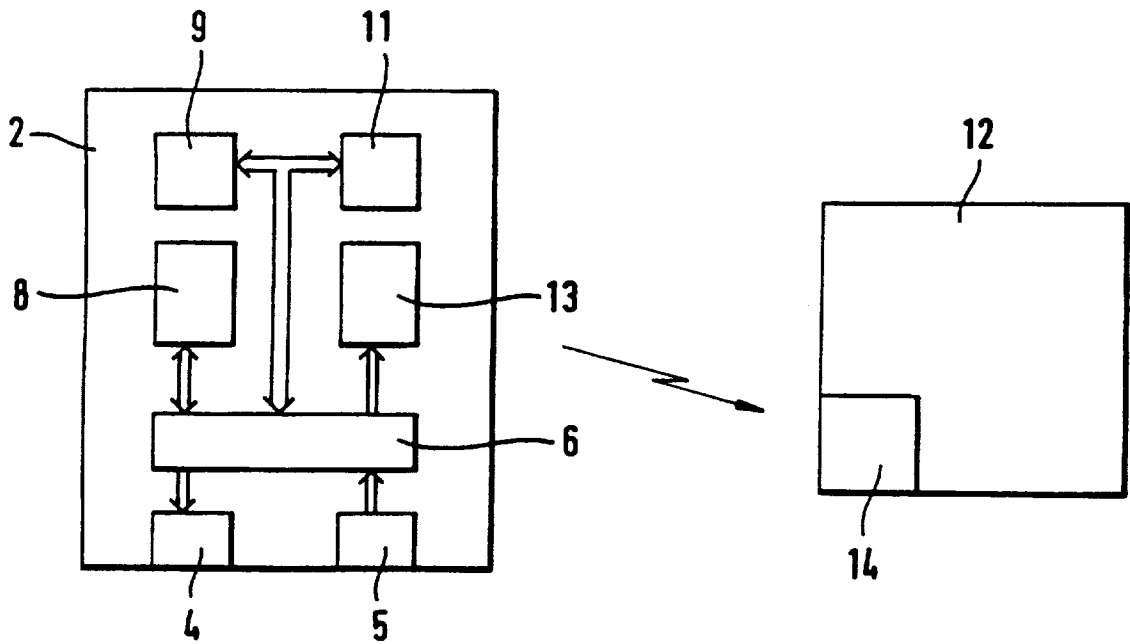
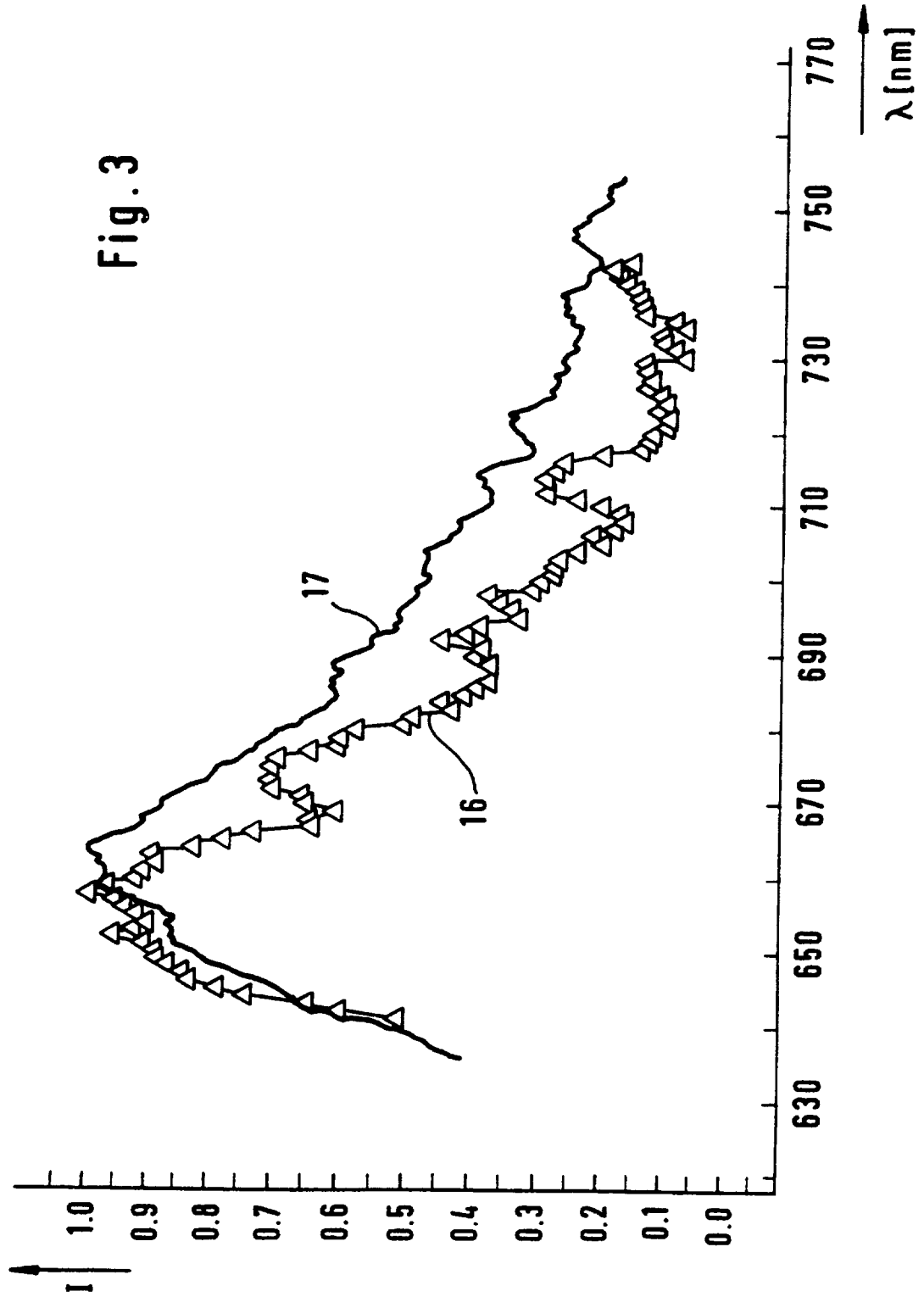


Fig. 2

Fig. 3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 97/01653

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61B5/00 G01N33/58

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 6 A61B 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)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 689 848 A (CEA) 3 January 1996	1,8-12
X	see column 3, line 22 - column 4, line 4 see column 6, line 2 - column 7, line 20 ---	14
A	US 5 487 384 A (J.J. LEE) 30 January 1996 see column 1, line 1 - line 34 see column 4, line 17 - line 63 ---	1-4,8
A	WO 92 17108 A (CEDARS SINAI MEDICAL CENTER) 15 October 1992 see page 6, line 1 - page 7, line 6 see page 8, line 13 - page 9, line 10 ---	1-5,7, 11,15,16
A	WO 94 00602 A (SENSOR TECHNOLOGIES, INC.) 6 January 1994	1,3,4,7
A	see page 3, line 15 - page 4, line 16 see page 9, line 25 - page 10, line 8 see page 31, line 13 - page 33, line 25 ---	9,15-17
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.       Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 November 1997	24/11/1997

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  Rieb, K.D.
--	--------------------------------------

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 97/01653

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A A	DE 39 35 257 A (H. LANGHALS) 25 April 1991 see page 2, line 32 - line 52 see page 3, line 16 - line 48 see claims 1,3,9 -----	1-4,7 15,16
A,P A,P	GB 2 309 166 A (CLEANSHARP LTD.) 23 July 1997 see page 1, line 10 - page 3, line 22; claims 1,9,10 -----	1-3,7 15,16

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 97/01653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 689848 A	03-01-96	FR 2721521 A	29-12-95
US 5487384 A	30-01-96	NONE	
WO 9217108 A	15-10-92	US 5318023 A	07-06-94
		AT 124227 T	15-07-95
		AU 1400892 A	08-10-92
		AU 654914 B	24-11-94
		AU 3995793 A	12-08-93
		CA 2063651 A	04-10-92
		DE 69203153 D	03-08-95
		DE 69203153 T	02-11-95
		EP 0513986 A	19-11-92
		US 5377676 A	03-01-95
WO 9400602 A	06-01-94	EP 0649476 A	26-04-95
DE 3935257 A	25-04-91	NONE	
GB 2309166 A	23-07-97	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/01653

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61B5/00 G01N33/58

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

## B. RECHERCHIERTER GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61B 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)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 689 848 A (CEA) 3. Januar 1996	1,8-12
X	siehe Spalte 3, Zeile 22 - Spalte 4, Zeile 4 siehe Spalte 6, Zeile 2 - Spalte 7, Zeile 20	14
	---	
A	US 5 487 384 A (J.J. LEE) 30. Januar 1996 siehe Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 34 siehe Spalte 4, Zeile 17 - Zeile 63	1-4,8
	---	
A	WO 92 17108 A (CEDARS SINAI MEDICAL CENTER) 15. Oktober 1992 siehe Seite 6, Zeile 1 - Seite 7, Zeile 6 siehe Seite 8, Zeile 13 - Seite 9, Zeile 10	1-5,7, 11,15,16
	---	
	--- -/--	

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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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

17. November 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/11/1997

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

Rieb, K.D.

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 00602 A (SENSOR TECHNOLOGIES, INC.) 6. Januar 1994	1,3,4,7
A	siehe Seite 3, Zeile 15 - Seite 4, Zeile 16 siehe Seite 9, Zeile 25 - Seite 10, Zeile 8 siehe Seite 31, Zeile 13 - Seite 33, Zeile 25 -----	9,15-17
A	DE 39 35 257 A (H. LANGHALS) 25. April 1991	1-4,7
A	siehe Seite 2, Zeile 32 - Zeile 52 siehe Seite 3, Zeile 16 - Zeile 48 siehe Ansprüche 1,3,9 -----	15,16
A,P	GB 2 309 166 A (CLEANSHARP LTD.) 23. Juli 1997	1-3,7
A,P	siehe Seite 1, Zeile 10 - Seite 3, Zeile 22; Ansprüche 1,9,10 -----	15,16

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/01653

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 689848 A	03-01-96	FR 2721521 A	29-12-95
US 5487384 A	30-01-96	KEINE	
WO 9217108 A	15-10-92	US 5318023 A	07-06-94
		AT 124227 T	15-07-95
		AU 1400892 A	08-10-92
		AU 654914 B	24-11-94
		AU 3995793 A	12-08-93
		CA 2063651 A	04-10-92
		DE 69203153 D	03-08-95
		DE 69203153 T	02-11-95
		EP 0513986 A	19-11-92
		US 5377676 A	03-01-95
WO 9400602 A	06-01-94	EP 0649476 A	26-04-95
DE 3935257 A	25-04-91	KEINE	
GB 2309166 A	23-07-97	KEINE	