(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
15. September 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/084731 A2

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61M 5/00, 15/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001745

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Februar 2005 (19.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 010 516.2 4. März 2004 (04.03.2004) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **WILLMANN, Stefan** [DE/DE]; Am Broichgraben 9, 40589 Düsseldorf (DE). **SCHMITT, Walter** [DE/DE]; Am Römerweg 19, 41470 Neuss (DE). **LIPPERT, Jörg** [DE/DE]; Carl-Leverkus-Str. 41, 51373 Leverkusen (DE). **DORN, Ingmar** [DE/DE]; Ursulagartenstr. 29, 50668 Köln (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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.

(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, 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).

Veröffentlicht:

— *mit einer Erklärung gemäss Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a; ohne Zusammenfassung; Bezeichnung von der Internationalen Recherchenbehörde nicht überprüft*

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.

(54) **Title:** IMPROVED METHOD FOR THE TIMED DOSAGE OF MEDICAMENTS

(54) **Bezeichnung:** VERBESSERTES VERFAHREN ZUR ZEITLICHEN DOSIERUNG VON ARZNEISTOFFEN

(57) **Abstract:**

(57) **Zusammenfassung:**

WO 2005/084731 A2

Verbessertes Verfahren zur zeitlichen Dosierung von Arzneistoffen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur zeitlich gesteuerten Dosierung von Arzneistoffen mittels eines Verfahrens zur Bestimmungen eines entsprechenden Dosierungsprofils und entsprechender Steuerung einer Dosiereinrichtung.

Computergesteuerte Infusionspumpen, deren Eingabefunktion mittels eines pharmakokinetischen Modells ermittelt werden, sind nach dem Stand der Technik unter dem Stichwort "TCI" (= Target Controlled Infusion) bekannt und kommerziell erhältlich. Hauptanwendungsgebiet von TCI ist die Steuerung von intravenös verabreichten Narkosemitteln (z. B. Propofol, vermarktet als Diprifusor™ von AstraZeneca (Produktin-formation "Diprifusor™: Target Controlled Infusion (TCI) in anaesthetic practice", AstraZeneca Anaesthesia, New Edition (1998)). Nachteilig bei diesen bekannten Verfahren ist, dass das pharmakokinetische Modell ein an experimentellen Plasma-Daten gefittetes Drei-Kompartiment-Modell ist. Bei einem solchen "Black-Box" Verfahren besteht keine Möglichkeit, individuelle physiologische Faktoren des Patienten im pharmakokinetischen Modell zu berücksichtigen. Im Gegensatz hierzu erlauben physiologie-basierte PK/PD Modelle wie das von Bayer Technology Services GmbH entwickelte PK-Sim® (www.PK-Sim.com; S. Willmann, J. Lippert, M. Sevestre, J. Solodenko, F. Fois, W. Schmitt: "PK-Sim®: a physiologically based pharmacokinetic 'whole-body' model", *Biosilico* **1**, 121-124 (2003)), den Einfluss von individuellen physiologischen und anatomischen Parametern wie z. B. Organgröße und -zusammensetzung, Blutflussraten, etc. auf das zeitliche pharmakokinetische Verhalten von Arzneistoffen zu beschreiben (z.B. DE Anm. Nr. 10160270 und DE Anm. Nr. 10345836). Diese physiologischen und anatomischen Parameter lassen sich wiederum auf einige wenige leicht messbare Größen wie z.B. Körpergewicht und Body Mass Index zurückführen. In DE Anm. Nr. 10345837 wurde darüber hinaus beschrieben, wie auch biochemische und genetische Informationen wie z.B. Expressionsdaten metabolisch aktiver Enzyme oder aktiver Transporter zur Bestimmung einer individuell an den Patienten angepassten Dosierung herangezogen werden können. Diese Systeme sind jedoch reine Simulationsmodelle, die keine direkte Unterstützung einer Anwendung am Patienten oder von klinischen Anwendungen zulassen.

Der Erfindung liegt ausgehend vom genannten Stand der Technik die Aufgabe zu Grunde, ein verbessertes Verfahren zu entwickeln, welches eine exakte zeitliche Dosierung eines Medikaments unter Berücksichtigung individueller physiologischer, anatomischer, biochemischer und genetischer Faktoren des Patienten ermöglicht.

Der exakte zeitliche Verlauf der Dosierung eines Medikamentes ist in vielen Indikationsgebieten (z. B. Anästhesie, Diabetes, Schock, Sepsis, Herz-Kreislauf-Versagen, Asthma, Krebs) ausschlag-

gebend für die Sicherheit und den Erfolg der Behandlung. Mithilfe von elektronisch gesteuerten Infusionspumpen können Arzneistoffe mit einer beliebig vorgegebenen zeitlich variablen Rate verabreicht werden. Das resultierende Konzentrations-Zeit-Profil und Effekt-Zeit-Profil hängt aber nicht nur von dem Dosierungsprofil ab, sondern es ist wesentlich durch die pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Eigenschaften der jeweiligen Substanz bestimmt. Physiologiebasierte pharmakokinetische (PBPK) und pharmakodynamische Computermodelle sind prinzipiell in der Lage, das Konzentrations-Zeit-Profil sowie das Effekt-Zeit-Profil einer chemischen Substanz im Körper eines Patienten unter Berücksichtigung individueller physiologischer, anatomischer, biochemischer und genetischer Parameter zu simulieren.

Die Erfindung betrifft daher ein Verfahren in welchem ein PBPK/PD Modell verwendet wird, um einen für den individuellen Patienten optimalen zeitlichen Verlauf der Dosierung durch iterative Anpassung entweder des Konzentration-Zeit-Verlaufs im Plasma oder am Zielort (Target) oder des pharmakodynamischen Effekt-Zeit-Verlaufs an ein vorgegebenes zeitliches Zielprofil zu ermitteln. Dieser optimierte zeitliche Verlauf der Verabreichung dient dann als Eingangsfunktion für eine Dosierungsvorrichtung. In Kombination mit Echtzeit-Messungen physiologischer Parameter lässt sich ein geschlossener Regelkreis verwirklichen, der den im Stand der Technik genannten Black-box-Verfahren, die auf die Nutzung physiologischen Wissens verzichten, deutlich überlegen ist.

Besonders vorteilhaft ist die weitere Kombination des Verfahrens mit einer Echtzeit-Messung von physiologischen Parametern, die zeitlichen Schwankungen unterliegen können, wie es z.B. im Falle der Expression von metabolisch aktiven Enzymen der Fall ist.

Das wesentliche Merkmal der Erfindung besteht in der Kombination eines physiologie-basierten Pharmakokinetik- und/oder Pharmakodynamik-Modells (PBPK/PD) mit einer automatisierten Dosiervorrichtung wie z. B. einer elektronisch gesteuerten Infusionspumpe. PBPK/PD-Modelle sind gegenüber nicht-physiologischen Kompartimentmodellen vorteilhaft, da sie in der Lage sind, den Einfluss individueller physiologischer, anatomischer, biochemischer und genetischer Faktoren auf die Pharmakokinetik und -dynamik detailliert zu beschreiben.

Durch Verwendung der PBK/PD Modelle ist es überraschenderweise nun möglich sehr individuelle, an den Patienten angepasste Dosierraten zu bestimmen.

Eine schematische Darstellung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist in Abbildung 1 gezeigt. Hauptbestandteil ist ein PBPK/PD-Modell (101), welches eine bestimmte Art von Organismus, besonders bevorzugt den eines Säugetieres, beschreibt und als Eingangsgrößen eine Reihe unterschiedlicher Parameter benötigt:

1.) Substanzspezifische Parameter des zu verabreichenden Arzneistoffes (102). Typische substanzspezifische Parameter sind z. B. physikochemische Parameter wie Lipophilie, Bindungskonstante an humanes Serumalbumin und/oder weitere Plasmaproteine, ungebundene Plasmafraktion, Löslichkeit in wässriger Pufferlösung oder in intestinaler Flüssigkeit, Größe des Moleküls (ausgedrückt durch das Molekülgewicht oder Molvolumen), hepatische und/oder renale Clearance, Permeabilitätskoeffizienten, bspw. über künstliche oder biologische Membranen, und Gleichgewichtsverteilungskoeffizienten zwischen Plasma (oder Blut) und den diversen Organen.

2.) Spezies-spezifische physiologische, anatomische, biochemische und/oder genetische Eingangsparameter, die charakteristisch für den betrachteten Patienten sind (103). Zu dieser Sorte von Parametern zählen insbesondere Körpergewicht, Volumenanteile einzelner Organe am gesamten Körpervolumen, Blutflussraten einzelner Organe, Wasser-, Fett- und Lipidanteil der einzelnen Organe, sowie Parameter, die die Expression und Funktion von metabolisch aktiven Enzymen (insbesondere in Leber und Darm) oder die Expression und Funktion von Proteinen für den aktiven Transport von Molekülen durch Zellmembranen charakterisieren. Diese Parameter können entweder direkt gemessen werden oder sind für bestimmte Populationen mit einfach bestimmbaren Patientenparametern wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Lean Body Mass korreliert (P. S. Price, R. B. Conolly, C. F. Chaisson, E. A. Gross, J. S. Young, E. T. Mathis, D. R. Tedder: "Modeling interindividual variation in physiological factors used in PBPK models of humans", *Crit. Rev. Toxicol.* **33**, 469-503 (2003)). Es können einzelne oder mehrere dieser Parameter im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden.

3.) Ein Dosierungsprofil, dass die verabreichte Dosis als Funktion der Zeit beschreibt (104).

Weiter wird vorgegeben:

4.) Ein Zielprofil, das den gewünschten Konzentrations-Zeit-Verlauf des zu verabreichenden Arzneistoffs im Plasma, Blut, oder direkt am biochemischen Target im Zielorgan oder den gewünschten Effekt-Zeit-Verlauf angibt ("SOLL-Profil", 105). Dieses Zielprofil ist indikationsspezifisch und abhängig von dem betrachteten Arzneistoff. In vielen klinisch relevanten Fällen wie beispielsweise bei der Verabreichung von Narkosemitteln wird ein rechteckiges Effekt-Profil mit möglichst steilen Flanken angestrebt, d. h. die gewünschte Wirkung (hier: Narkose) soll spontan einsetzen, dann über einen definierten Zeitraum möglichst konstant bleiben, und am Ende der Behandlung wieder rasch abklingen. Das Zielprofil kann entweder eine einfache zeitliche Funktion Z(t) sein oder auch alternativ

oder zusätzlich als Toleranzbereich (definiert als Intervall über einen Maximalwert und einen Minimalwert $[Z_{min}(t)..Z_{max}(t)]$) vorgegeben sein.

Ausgehend von einer sinnvoll zu wählenden Startfunktion für das Dosierungsprofil, errechnet das PBPK/PD-Modell anhand der Informationen aus 1.) - 2.) das individuelle Konzentrations-Zeit-Profil bzw. Effekt-Zeit-Profil für die betrachtete Substanz ("IST-Profil", 106).

Dabei sind grundsätzlich verschiedene Routen der Administration des Arzneistoffs im PBPK/PD-Modell denkbar. Der Arzneistoff kann intravenös, intraarteriell, intraperitoneal, intramuskulär, subkutan, topikal, oral oder inhalativ über die oberen Atemwege und/oder die Lunge verabreicht werden. Besonders wichtig und bevorzugt ist die intravenöse Applikation.

Der nächste Schritt des Verfahrens besteht aus einem iterativen Optimierungsprozess, in dem das Dosierungsprofil solange variiert wird, bis das simulierte Konzentrations-Zeit-Profil bzw. Effekt-Zeit-Profil mit dem SOLL-Profil übereinstimmt (107, 108). Als Resultat dieser numerischen Optimierung wird dasjenige zeitliche Dosierungsprofil erhalten, welches den gewünschten Konzentrations-Zeit- bzw. Effekt-Zeit-Verlauf für die betrachtete Substanz bei dem individuellen Patienten bewirkt oder von diesem die geringste Abweichung zeigt. Als numerische Optimierungsverfahren kommen zum Beispiel Gradientenverfahren, gradientenfreie Verfahren, stochastische Verfahren oder evolutionäre Verfahren in Betracht. Besonders bevorzugt sind bei den Gradientenverfahren das Quasi-Newton- oder Newton-Verfahren und insbesondere das Intervallschachtelungsverfahren bei den gradientenfreien Verfahren. Bei den stochastischen Methoden ist insbesondere das Monte-Carlo-Verfahren bevorzugt, die Methode der genetischen Optimierung stellt eine besonders bevorzugte Form eines evolutionären Verfahrens dar.

Dieses Dosierungsprofil wird im letzten Schritt zur Steuerung einer automatischen Dosierungsvorrichtung herangezogen.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung also ein Verfahren zur zeitlich gesteuerten Dosierung eines Arzneistoffs bestehend aus den folgenden Schritten:

a) Vorgabe eines indikations- und substanzabhängigen Zielprofils, welches einen gewünschten Konzentrations-Zeit-Verlauf oder einen gewünschten Effekt-Zeitverlauf angibt,

b) Physiologie-basierte pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Simulation mit zeitlich variablem Applikationsprofil unter Berücksichtigung individueller Parameter des Patienten und substanzspezifischer Inputparameter des zu verabreichenden Arzneistoffes,

c) Iterative numerische Anpassung des Applikationsprofils, bis das simulierte zeitliche Profil mit dem vorgegebenen Zielprofil übereinstimmt oder mit diesem die maximal erreichbare Übereinstimmung zeigt,

d) Steuerung einer Dosierungsvorrichtung auf Basis des Ergebnisses unter c).

Besonders vorteilhaft ist das erfindungsgemäße Verfahren, wenn physiologische Parameter, die einen Einfluss auf das pharmakokinetische oder pharmakodynamische Verhalten des Arzneistoffes haben, zeitlich variabel sind. Zu den physiologischen Parametern, die sich während des Therapieverfahrens ändern, zählen beispielsweise die Blutflüsse des Magen-Darm-Trakts und der Leber, die unter anderem durch die Aufnahme von Nahrung beeinflusst und verändert werden, oder (auf einer längeren Zeitskala) auch die Exprimierungsraten von Transportern oder metabolisch aktiven Enzymen. Sofern solche Parameter in Echtzeit während der Therapie gemessen werden, kann deren zeitlich veränderlicher Einfluss bei der Optimierung des Dosierungsprofils mit dem erfindungsgemäßen Verfahren mitberücksichtigt werden.

In bestimmten Fällen wie z. B. in der Anästhesie kann es sinnvoll sein, die Regelung der Dosierungsvorrichtung nicht alleine auf das gewünschte pharmakokinetische oder pharmakodynamische Zielprofil hin vorzunehmen, sondern eine externe Messgröße als weiteren Eingangsparameter heranzuziehen.

In einer besonderen Ausführungsform wird der Therapieerfolg zusätzlich durch eine oder mehrere geeignete Messsonden, die z. B. die Narkosetiefe bei einer Anästhesie messen, online überwacht und die Messsignale als zusätzliche Eingangsgrößen in das Verfahren integriert. Die Steuerung der Dosierungsvorrichtung wird dann nicht rein durch das pharmakodynamische oder pharmakokinetische Zeitprofil geregelt, sondern bezieht externe Messsignale mit ein. So kann beispielsweise die Zufuhr eines Narkosemittels erhöht werden, wenn die gemessene Narkosetiefe einen kritischen Wert unterschreitet. Auf diese Weise lässt sich ein geschlossener Regelkreis verwirklichen, der unter Einbeziehung von online Messwerten und physiologischen Simulationen in Echtzeit die zeitliche Dosierung des Arzneimittels optimiert. In dieser Ausführungsform wird die aus der physiologischen Simulation bekannte Response des pharmakodynamischen bzw. pharmakokinetischen Profils auf Änderungen in der Applikationsrate benutzt, um die Rate der Arzneistoffzufuhr den durch die Messsonde angezeigten Bedürfnissen des Patienten neu anzupassen. In einer weiteren besonderen Ausführungsform wird kurzzeitig alleine das Signal der Messsonde zur Regelung herangezogen, sofern ein kritischer Zustand vorliegt (z. B. wenn der Patient vorzeitig aus der Narkose zu erwachen droht).

Als Simulationsverfahren sind grundsätzlich alle auf den genannten Parametern basierenden Verfahren geeignet, besonders geeignet und erfindungsgemäß bevorzugt sind die in DE Anm. Nr. 10160270 und DE Anm. Nr. 10345836 beanspruchten Verfahren.

Neben der Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens als Hilfsmittel zur Durchführung einer medizinischen Therapie lässt sich das erfindungsgemäße Verfahren auch bereits in klinischen Versuchen oder Tierversuchen als Hilfsmittel einsetzen, bspw. um in die Testreihen mit klinisch „sinnvollen" Dosierungen einzusteigen und das typische „Einpendeln" der Dosierung, also die empirisch-iterative Annäherung von zu großen über zu kleine Dosierungen, die sich abwechselnd an das Optimum annähern, auf ein Minimum zu reduzieren und damit die Belastung der behandelten Organismen zu minimieren und die Wahrscheinlichkeit eines Erfolgs des Experiments zu maximieren.

Als Zielgruppe für die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen dementsprechend Menschen und Tiere, insbesondere Menschen sowie Nutz-, Zucht-, Labor-, Versuchs- und Hobbytiere in Frage. Ganz besonders bevorzugt wird das Verfahren als Hilfsmittel für die therapeutische Behandlung von Menschen oder klinischen Versuchen an Menschen eingesetzt.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, Vogelarten für Heim- und Zoohaltung.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Hamster, Kaninchen, Hunde, Katzen, Schweine und Affen jeweils in allen Arten, Unterarten und Rassen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Als elektronisch gesteuerte Dosierungsvorrichtung kommen elektronisch gesteuerte Infusionspumpen, Inhalatoren oder elektronisch gesteuerte Freisetzungskapseln für die orale Applikation in Frage. Besonders geeignet sind elektronisch gesteuerte Infusionspumpen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist besonders vorteilhaft bei solchen Indikationen und Wirkstoffen, die nur über ein schmales "therapeutisches Fenster" verfügen. Ein schmales therapeutisches Fenster bedeutet, dass nur ein kleiner Konzentrationsbereich existiert, bei dem zwar die erwünschten pharmakologischen Effekte auftreten, aber gleichzeitig noch keine unerwünschten Nebenwirkungen zu beobachten sind. Beispiele für Indikationsgebiete mit schmalem therapeutischen Fenster sind alle Arten von Krebserkrankungen, Infektionskrankheiten, insbesondere bakterielle und virale Infektionen, Herz-Kreislauferkrankungen, insbesondere Bluthochdruck,

Lipidämie, Angina Pectoris und Herzinfarkt, Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Morbus Alzheimer, Schizophrenie, Epilepsie, chronische Kopfschmerzen (Migräne), Schmerztherapie und Anästhesie, psychische Erkrankungen, insbesondere Depressionen und Angstzustände, Stoffwechselerkrankungen wie z. B. Diabetes und Störungen des Fettstoffwechsels (Adipositas), Atemwegserkrankungen wie Asthma und Bronchitis, Immunerkrankungen, insbesondere Allergien, Rheuma und Multiple Sklerose, Erkrankungen des Magen-Darm Traktes, insbesondere Geschwüre des Magens und des Zwölffingerdarms und Morbus Crohn, sowie Erkrankungen der Gefäße, insbesondere solche, die zur erektalen Dysfunktion führen, und akute Schockzustände.

Beispiel

Die Erfindung wird im Folgenden anhand eines Beispiels näher erläutert, dieses Beispiel illustriert die vorliegende Erfindung ist jedoch keinesfalls als Einschränkung zu betrachten.

Dem Beispiel liegen Simulationen mit dem bei Bayer Technology Services entwickelten physiologie-basierten Pharmakokinetik-Modell PK-Sim® zu Grunde.

Als Beispielsubstanz wurde Theophyllin, ein Arzneistoff zur Therapie von Asthma, gewählt. Das besondere an dieser Substanz ist, dass sie nur über einen sehr schmalen Konzentrationsbereich verfügt, in dem die Substanz therapeutisch wirksam ist. Dieses sog. "therapeutische Fenster" wird in der Literatur mit 5-10 bis 20 mg/L (Plasma-Konzentration) angegeben (A. Ohnishi: "A Review of Clinical Use of Theophylline in Acute Asthma: Factors Influencing Kinetic Disposition and Drug Interactions", *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **22**, 253-258 (2000)). Bei Plasma-Konzentrationen unterhalb von 5 mg/L wird im allgemeinen keine ausreichende anti-asthmatische Wirkung erzielt, oberhalb einer Plasma-Konzentration von 20 mg/L steigt das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen wie Übelkeit, Zittern und beschleunigter Herzschlag stark an (A. Ohnishi: "A Review of Clinical Use of Theophylline in Acute Asthma: Factors Influencing Kinetic Disposition and Drug Interactions", *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **22**, 253-258 (2000)). Erschwerend kommt beim therapeutischen Einsatz von Theophyllin der bekannte Umstand hinzu, dass die Pharmakokinetik dieses Arzneistoffs stark von individuellen Faktoren des Patienten wie z. B. Alter, Geschlecht, oder Körperfettanteil abhängt. Besonders die Metabolisierungsrate (P. A. Mitenko, R. I. Ogilvie: "Pharmacokinetics of intravenous Theophylline", Clin. Pharm. Therap. 14, 509-513 (1973); J. P. Jameson, A. Munyika: "Theophylline Pharmacokinetics in Black Zimbabwean Males", Therap. Drug Monitoring 12, 54-58 (1990); P. Gal, W. J. Jusko, A. M. Yurchak, B. A. Franklin: " Theophylline disposition in obesity", Clin. Pharmacol. Ther. 23, 438-44 (1978); S. H. D. Jackson, A. Johnston, R. Woollard, P. Turner: "The Relationship between Theophylline Clearance and Age in Adult Life", Eur. J. Clin. Pharmacol. 36, 29-34 (1989)), sowie die freie Plasmafraktion (Z. Trnavska: "Theophylline Protein Binding", Arzneim.-Forsch. 40, 166-170 (1990); Z. Kato, O. Fukutomi, N. Kondo: "Developmental Changes of unbound Theophylline", Ann Allergy Asthma Immunol. 80, 517 (1998)), sind individuell unterschiedlich und führen folglich zu individuell unterschiedlichen Plasma-Konzentrationsverläufen. Im klinischen Einsatz wird man diesem Problem dadurch gerecht, dass die Plasma-Konzentration von Theophyllin experimentell überwacht wird (A. Ohnishi: "A Review of Clinical Use of Theophylline in Acute Asthma: Factors Influencing Kinetic Disposition and Drug Interactions", *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **22**, 253-258 (2000)). Dieses Verfahren ist vergleichsweise aufwändig, es erfordert wieder-

holte Entnahmen von Blutproben beim Patienten und ist darüber hinaus nur bei der Langzeittherapie mit Theophyllin sinnvoll anzuwenden.

Wie das Problem einer individuell auf den Patienten zugeschnittenen, optimalen Dosierung von Theophyllin mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gelöst werden kann, wird im folgenden beschrieben:

Als substanzabhängige Inputparameter werden die folgenden Werte für Theophyllin verwendet (Tabelle 1):

Tabelle 1

PARAMETER	WERT
Lipophilie (LogMA)	-0.2
Freie Plasmafraktion	59 %
Löslichkeit	2800 mg/L
Molgewicht	180 Dalton
Intestinale Permeabilität (nur bei oraler Aufnahme, Abb. 2c)	2.97×10^{-6} cm/s

Der verwendete Wert von 59 % für die freie Plasmafraktion stellt einen mittleren Wert für einen erwachsenen Menschen dar (Z. Trnavska: "Theophylline Protein Binding", Arzneim.-Forsch. 40, 166-170 (1990); Z. Kato, O. Fukutomi, N. Kondo: "Developmental Changes of unbound Theophylline", Ann Allergy Asthma Immunol. 80, 517 (1998)). Weiterhin wurden die folgenden physiologischen und anatomischen Parameter bei den Berechnungen mit PK-Sim® zugrunde gelegt (Default-Parameter für den Menschen, Tabelle 2):

Tabelle 2

Organ / Kompartiment	Volumina [ml]	Blutflussraten [ml/min]
venöser Blutpool	250	-/-
arterieller Blutpool	140	-/-
Lunge	670	4670
Magen	150	60
Dünndarm	640	600
Dickdarm	370	240

Organ / Kompartiment	Volumina [ml]	Blutflussraten [ml/min]
Pankreas	100	60
Milz	180	180
Leber	1710	390
Gallenblase	20	0
Niere	720	1133
Gehirn	1486	700
Herz	330	240
Muskel	30200	550
Knochen	12060	167
Haut	3020	50
Fett	10060	300
Hoden	35	2.6

Zunächst wird gezeigt, dass es grundsätzlich auf der Basis der vorgenannten Werte möglich ist, mit PK-Sim® den Plasma-Konzentrations-Zeitverlauf von Theophyllin korrekt zu beschreiben. Dazu wurden Simulationsergebnisse mit experimentell gemessenen Plasma-Konzentrations-Zeitverläufen (S. Valenti, P. Crimi, V. Brusasco: "Bioavailability and Pharmacokinetics of a New Controlled Release Theophylline Preparation in the Form of Capsules Containing Pellets", Respiration 52, 195-200 (1987); M.Müller, B. v. Osten, R. Schmid, E. Piegler, I. Gerngross, H. Buchegger, H. G. Eichler: "Theophylline kinetics in peripheral tissues in vivo in humans", Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 352, 438-441 (1995); M. C. Meyer, E. J. Jarvi, A. B. Straughn, F. R: Pelsor, R. L. Williams, V. P. Shah: "Bioequivalence of Immediate-release Theophylline Capsules", Biopharm. Drug Dispos. 20, 417-419 (1999)) und einem Muskel-Konzentrations-Zeitverlauf aus der Literatur (M.Müller, B. v. Osten, R. Schmid, E. Piegler, I. Gerngross, H. Buchegger, H. G. Eichler: "Theophylline kinetics in peripheral tissues in vivo in humans", *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **352**, 438-441 (1995)) verglichen (Abbildung 2). Wie in Abbildung 2 zu sehen ist, ist die Übereinstimmung der simulierten Kurven mit den experimentell bestimmten Kurven sehr gut.

Zur Optimierung von individuellen Dosierungsprofilen werden im folgenden zwei virtuelle Individuen betrachtet, die sich beispielhaft in ihrer gesamten Metabolisierungsrate ("Clearance") unterscheiden. Individuum A weist eine totale Plasma Clearance (CL) von 0.4 ml/min/kg, Individuum B von 1.0 ml/min/kg auf. Diese Werte liegen innerhalb der typischen Schwankungsbreite der Plasma-Clearance von Theophyllin im Menschen (P. A. Mitenko, R. I. Ogilvie: "Pharmacokinetics of

intravenous Theophylline", Clin. Pharm. Therap. 14, 509-513 (1973); J. P. Jameson, A. Munyika: "Theophylline Pharmacokinetics in Black Zimbabwean Males", Therap. Drug Monitoring 12, 54-58 (1990); P. Gal, W. J. Jusko, A. M. Yurchak, B. A. Franklin: " Theophylline disposition in obesity", Clin. Pharmacol. Ther. 23, 438-44 (1978); S. H. D. Jackson, A. Johnston, R. Woollard, P. Turner: "The Relationship between Theophylline Clearance and Age in Adult Life", Eur. J. Clin. Pharmacol. 36, 29-34 (1989)). Die übrigen relevanten, physiologischen und anatomischen Parameter, die in den folgenden Simulationen verwendet werden, sind für beide Individuen gleich angenommen und identisch mit den in Tabelle 2 zusammengefassten Werten. Denkbar ist an dieser Stelle natürlich auch die Berücksichtigung von einer Vielzahl weiterer individueller Unterschiede wie z. B. in der freien Plasmafraktion, im Körpergewicht, im Fettanteil des Körpers, oder in der Blutflussrate in einem oder mehreren Organen.

Als SOLL-Profil wird in diesem Beispiel eine Plasma-Konzentration von 15 mg/L gewählt, die über einen Zeitraum von 12 Stunden konstant gehalten werden soll. Der gewählte Toleranzbereich beträgt ± 1 mg/L (dargestellt in Abbildung 3), d. h. es gilt

$$Z(t)=\begin{cases} 0 & , t<0 \\ 15\,\mathrm{mg/L} & , 0\le t\le 12\,\mathrm{h} \\ 0 & , t>12\,\mathrm{h} \end{cases} \quad \text{sowie} \tag{1}$$

$$Z_{min}(t)=\begin{cases} 0 & , t<0 \\ 14\,\mathrm{mg/L} & , 0\le t\le 12\,\mathrm{h} \\ 0 & , t>12\,\mathrm{h} \end{cases} \quad \text{und} \quad Z_{max}(t)=\begin{cases} 0 & , t<0 \\ 16\,\mathrm{mg/L} & , 0\le t\le 12\,\mathrm{h} \\ 0 & , t>12\,\mathrm{h} \end{cases}.$$

In Abbildung 4 sind die mit PK-Sim® simulierten Plasma-Konzentrations-Zeitverläufe für die beiden Individuen nach einer intravenösen Bolus-Administration von 1 mg/kg Theophyllin gezeigt. Diese Kurven dienen als Startpunkt für die Optimierung des Dosierungsprofils.

Im nächsten Schritt wird nun iterativ die Infusionsrate, d. h. die intravenös applizierte Dosis pro Zeitintervall, variiert. Die Schrittweite des Dosierungsintervalls beträgt in diesem Beispiel 0.1 Stunde = 6 Minuten. Diese Größe ist sinnvollerweise so zu wählen, dass sie an die Verteilungs- und Eliminationskinetik der Substanz angepasst wird.

Das erhaltene Simulationsergebnis (= IST-Profil) wird dann mit dem SOLL-Profil verglichen. Im Falle einer Abweichung des IST-Profils vom SOLL-Profil, die außerhalb des gültigen Toleranzbereichs liegt, wird die im entsprechenden Zeitschritt applizierte Menge variiert, bis insgesamt das IST-Profil im Rahmen des Toleranzbereichs mit dem SOLL-Profil übereinstimmt. Im vorliegenden Beispiel wurde die Optimierung des Applikationsprofils durch manuelle Iteration vorgenommen.

Im Rahmen einer echten Therapieoptimierung sind an dieser Stelle geeignete numerische Optimierungsverfahren einzusetzen. Als geeignete Optimierungsverfahren kommen hier beispielsweise Gradientenverfahren, insbesondere Quasi-Newton- oder Newton-Verfahren, sowie gradientenfreie Verfahren wie Intervallschachtelung und stochastische Verfahren wie Monte-Carlo-Verfahren in Betracht.

Ein jeweiliges Ergebnis eines solchen manuellen iterativen Optimierungsprozesses ist in den Abbildungen 5 (a) und (b) dargestellt. Die zu diesen IST-Profilen gehörenden Dosierungsprofile sind in den Abbildungen 6 (a) und (b) gezeigt. Diese so ermittelten Dosierungsprofile dienen im letzten Schritt des Verfahrens als Eingabefunktion zur Steuerung eines herkömmlichen Dosierungsautomaten, z. B. einer elektronisch gesteuerten Infusionspumpe.

Beschreibung der Abbildungen

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Verfahrens zur zeitlichen Dosierung von Arzneistoffen.

Abbildung 2: Vergleich zwischen experimentellen Konzentrations-Zeitverläufen von Theophyllin aus der Literatur mit Simulationsergebnissen von PK-Sim® mit an die jeweiligen experimentellen Daten angepassten Metabolisierungsraten:

a) Intravenöse Infusion von 5.58 mg/kg über 20 Minuten. Die Plasma-Clearance beträgt hier CL = 0.40 ml/min/kg. (Quelle: [12])

b) Intravenöse Infusion von 240 mg über 10 Minuten. Die Plasma-Clearance beträgt hier CL = 0.25 ml/min/kg. (Quelle: [13])

c) Perorale Administration von 200 mg einer sofort freisetzenden Formulierung (Mittelwert und Standardabweichung dreier bioäquivalenter *immediate release*-Kapseln [14]). Die Plasma-Clearance beträgt hier CL = 0.50 ml/min/kg.

Abbildung 3: Vorgabe des Zielprofils (= SOLL-Profil)

Abbildung 4: Simulationsergebnis für die intravenöse Bolus-Administration von 1 mg/kg Theophyllin im Individuum A (CL = 0.4 ml/min/kg) und B (CL = 1.0 ml/min/kg).

Abbildung 5: Simuliertes Plasma-Konzentrations-Zeitprofil (IST-Profil) nach iterativer Anpassung des Dosierungsprofils für Individuum A **(a)** und B **(b)**.

Abbildung 6: Optimiertes Dosierungsprofil für Individuum A **(a)** und B **(b)**.

Patentansprüche

1. Verfahren zur zeitlich gesteuerten Dosierung eines Arzneistoffs bestehend aus den folgenden Schritten:

   a) Vorgabe eines indikations- und substanzabhängigen Zielprofils, welches einen gewünschten Konzentrations-Zeit-Verlauf oder einen gewünschten Effekt-Zeitverlauf angibt,

   b) Physiologie-basierte pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Simulation mit zeitlich variablem Applikationsprofil unter Berücksichtigung individueller anatomischer, physiologischer und/oder genetischer Parameter des zu behandelnden Organismus und substanzspezifischer Inputparameter des zu verabreichenden Arzneistoffes

   c) Iterative numerische Anpassung des Applikationsprofils, bis das simulierte zeitliche Profil mit dem vorgegebenen Zielprofil übereinstimmt,

   d) Steuerung einer Dosierungsvorrichtung auf Basis des Ergebnisses unter c).

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Dosierung des Arzneimittels an Menschen oder Tiere erfolgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Art der Applikation um eine der folgenden Arten handelt: Intravenöse Applikation, intraarterielle Applikation, intraperitoneale Applikation, intramuskuläre Applikation, subkutane Applikation, topikale Applikation, orale Applikation oder inhalative Applikation.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei es sich bei den zu berücksichtigenden individuellen Parametern des Patienten um eine Auswahl aus den folgenden handelt: Blutflussraten, Volumina und Zusammensetzung (Wasser-, Fett-, und Proteinanteil) einzelner Organe, Genexpressionsdaten von metabolisch aktiven Enzymen oder aktiven Transportern.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei es sich bei den zu berücksichtigenden substanzspezifischen Parametern um eine Auswahl aus den folgenden handelt: Lipophilie, Bindungskonstante an Plasmaproteine, freie Fraktion im Plasma, Löslichkeit (im wässrigen System oder in künstlicher intestinaler Flüssigkeit), Permeabilitätskoeffizient, Molgewicht, Molvolumen, Organ/Plasma- bzw. Organ/Blut-Verteilungskoeffizient.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei als Methode zur Anpassung des Applikationsprofils eines der folgenden numerischen Optimierungsverfahren zum Einsatz kommt: Gradientenverfahren, insbesondere Quasi-Newton- oder Newton-Verfahren; Gradientenfreie Verfahren wie Intervallschachtelung; stochastische Verfahren wie Monte-Carlo-Verfahren

7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Dosierungsvorrichtung um eine elektronisch gesteuerte Infusionspumpe, einen Inhalator oder eine elektronisch gesteuerte Freisetzungskapsel für die orale Applikation handelt.

8. Verfahren nach Anspruch 4, wobei einer oder mehrere der anatomischen, physiologischen und/oder genetischen Parameter zeitlich variabel sein können.

9. Verfahren nach Anspruch 4, wobei einer oder mehrere der anatomischen, physiologischen und/oder genetischen Parameter in Echtzeit während der Applikation gemessen werden.

10. Verfahren nach Anspruch 1, wobei zusätzlich der Therapieerfolg online durch eine oder mehrere geeignete Messsonden überwacht wird und deren Messsignal bzw. Messsignale mit zur Steuerung der Dosierungsvorrichtung herangezogen werden.

ABBILDUNG 1

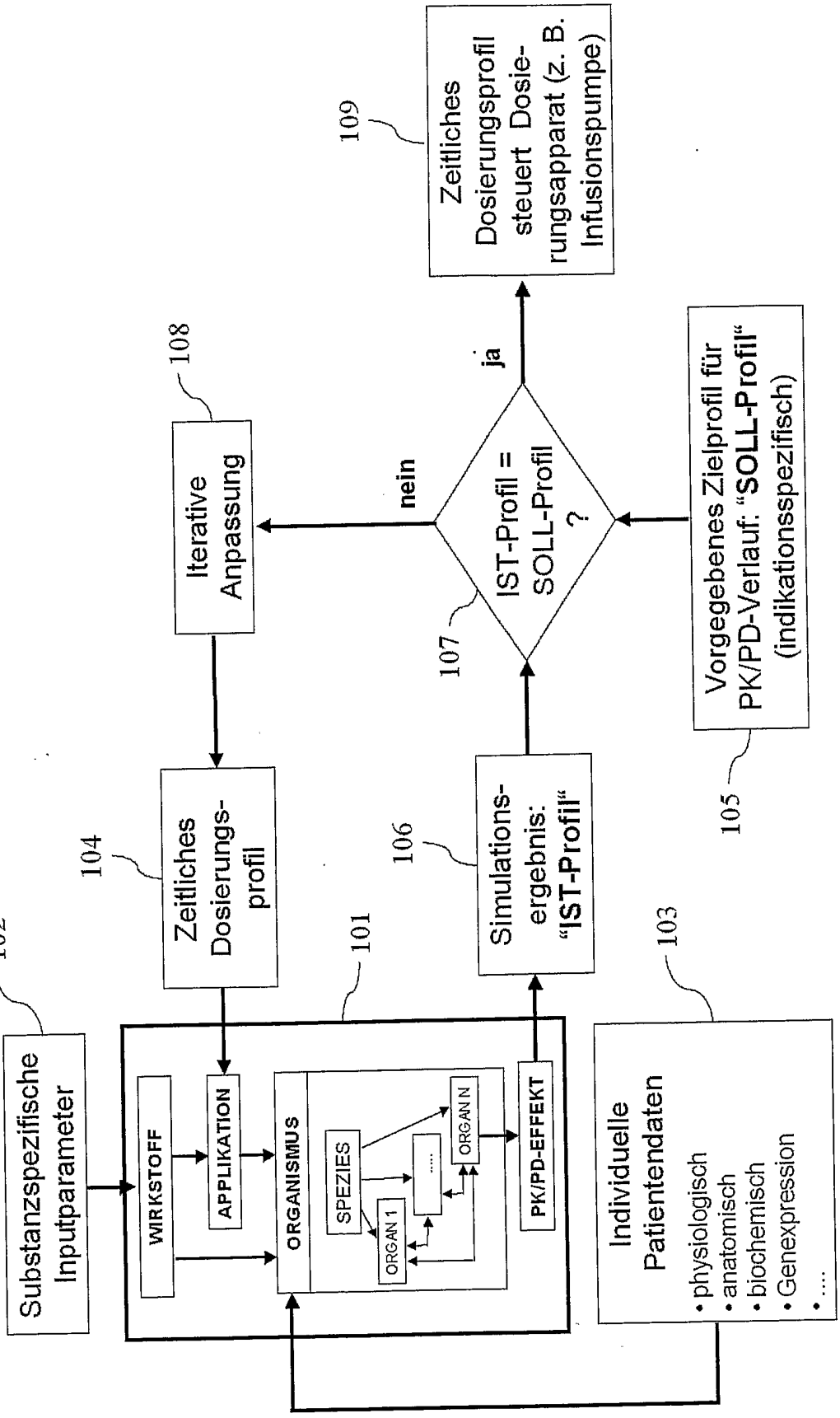

Zeitliches Dosierungsprofil steuert Dosierungsapparat (z. B. Infusionspumpe)
109
ja
nein
Iterative Anpassung
108
IST-Profil = SOLL-Profil ?
107
Vorgegebenes Zielprofil für PK/PD-Verlauf: "SOLL-Profil" (indikationsspezifisch)
105
Zeitliches Dosierungs-profil
104
Simulations-ergebnis: "IST-Profil"
106
Substanzspezifische Inputparameter
102
101
WIRKSTOFF
APPLIKATION
ORGANISMUS
SPEZIES
ORGAN 1
.....
ORGAN N
PK/PD-EFFEKT
Individuelle Patientendaten
• physiologisch
• anatomisch
• biochemisch
• Genexpression
• ....
103

ABBILDUNG 2 (a)

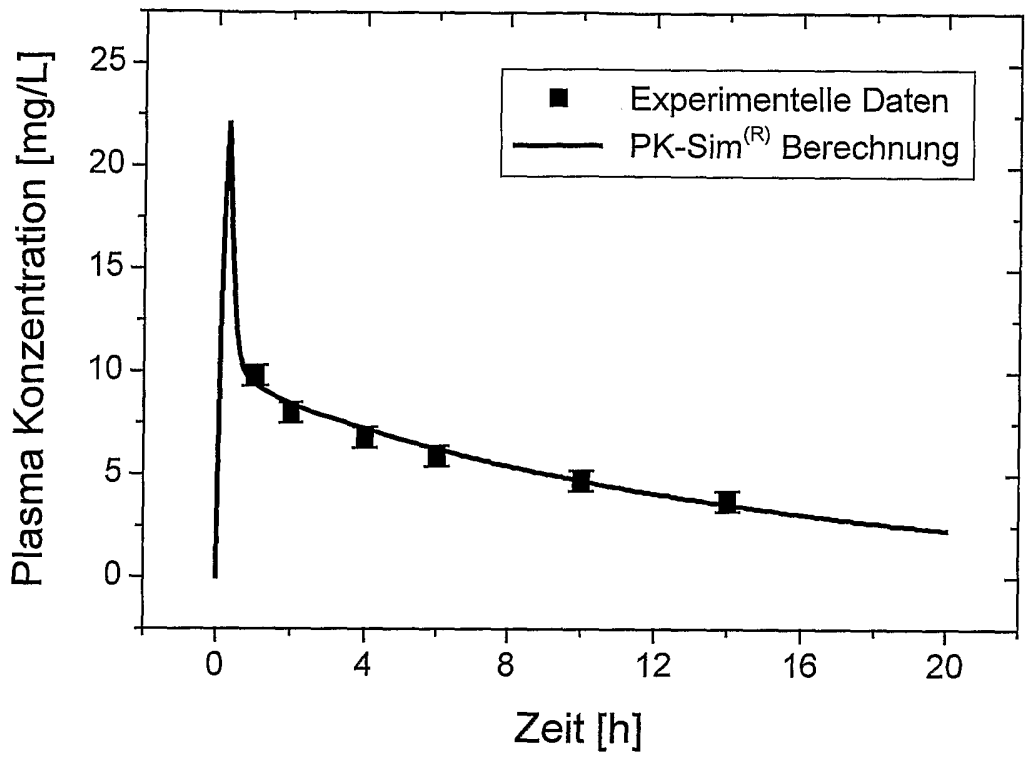


ABBILDUNG 2 (b)

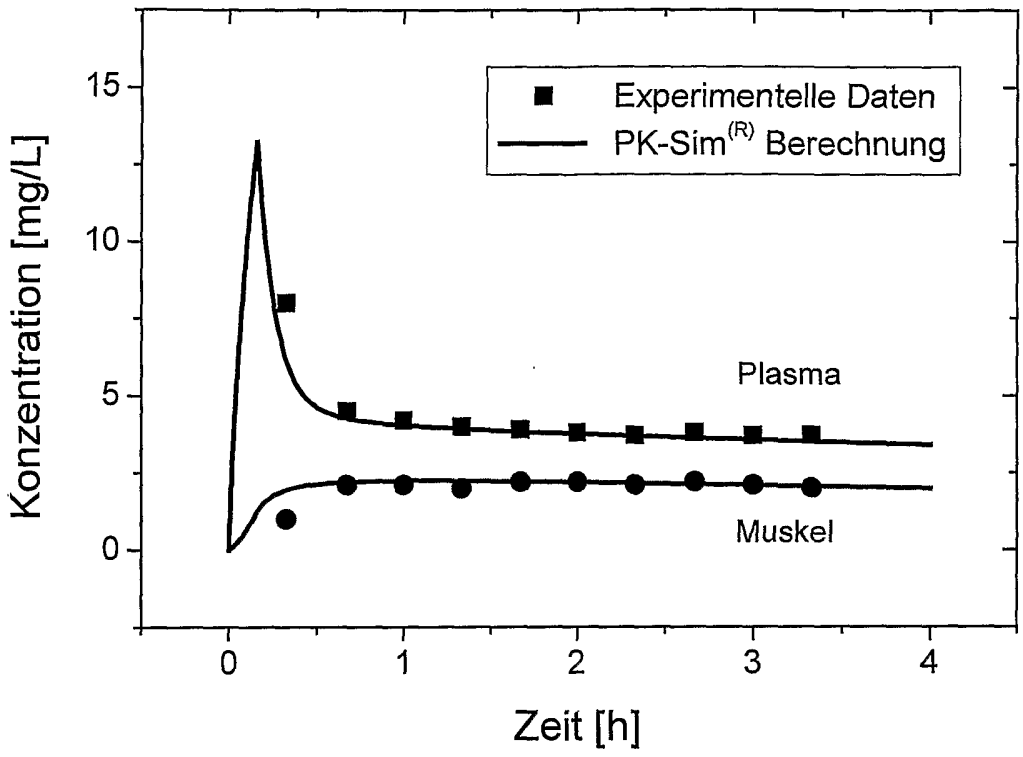


ABBILDUNG 2 (c)

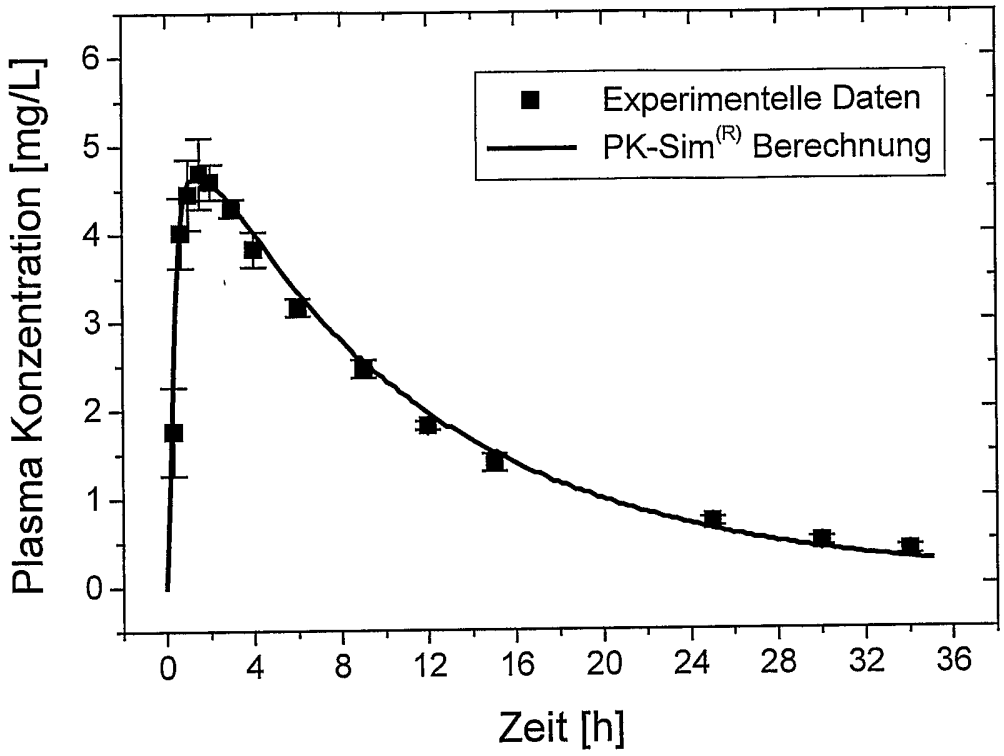


ABBILDUNG 3

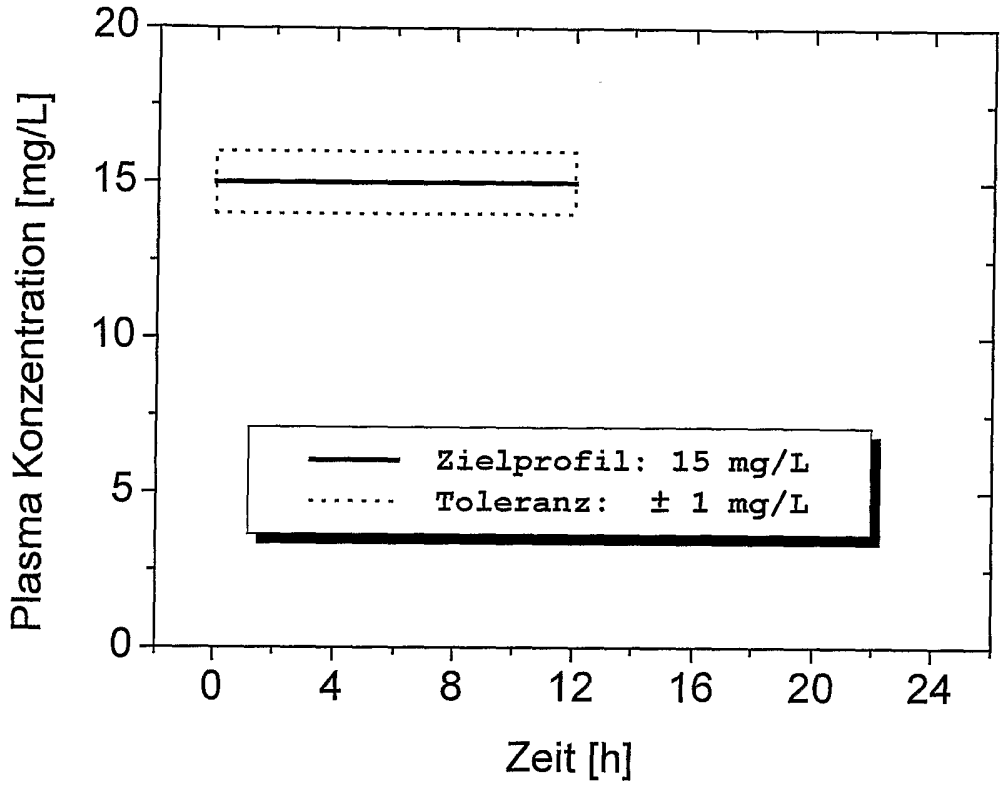

Plasma Konzentration [mg/L]
20
15
10
5
0
0
4
8
12
16
20
24
Zeit [h]
Zielprofil: 15 mg/L
Toleranz: ± 1 mg/L

ABBILDUNG 4

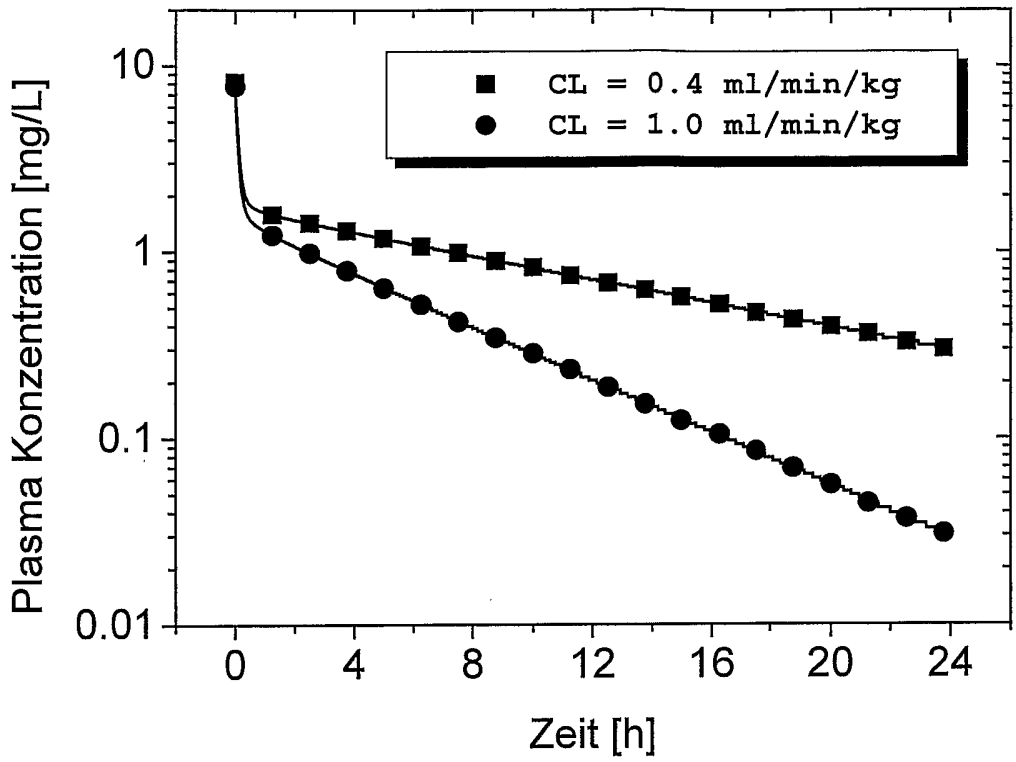

Plasma Konzentration [mg/L]
10
1
0.1
0.01
0
4
8
12
16
20
24
Zeit [h]
CL = 0.4 ml/min/kg
CL = 1.0 ml/min/kg

ABBILDUNG 5 (a)

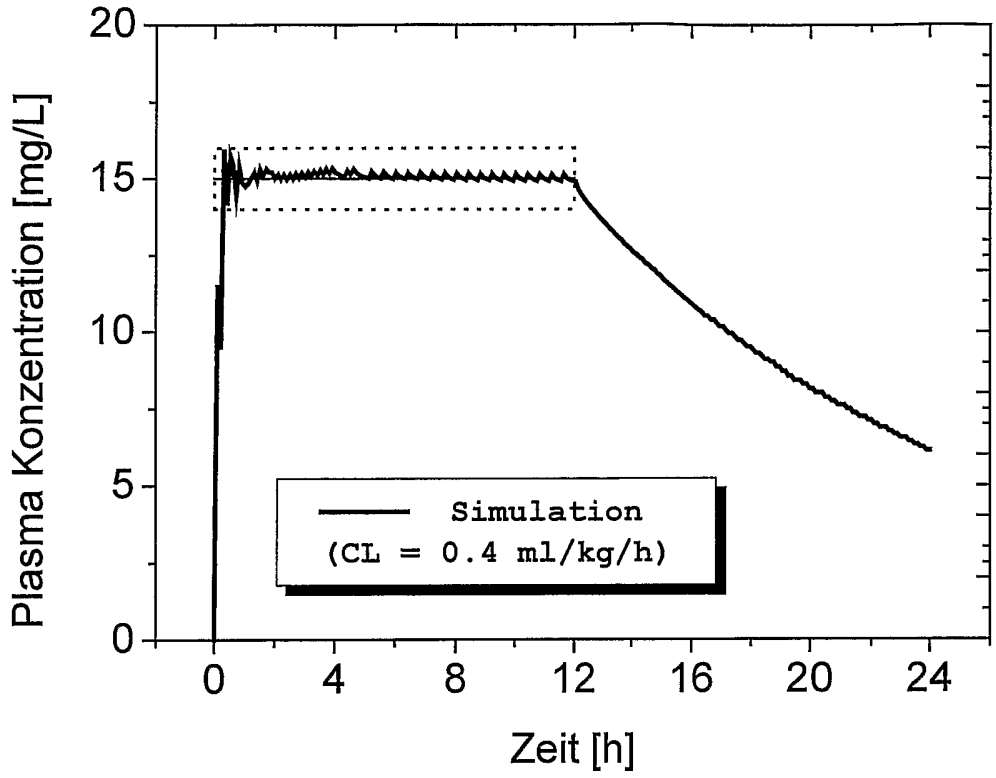


ABBILDUNG 5 (b)

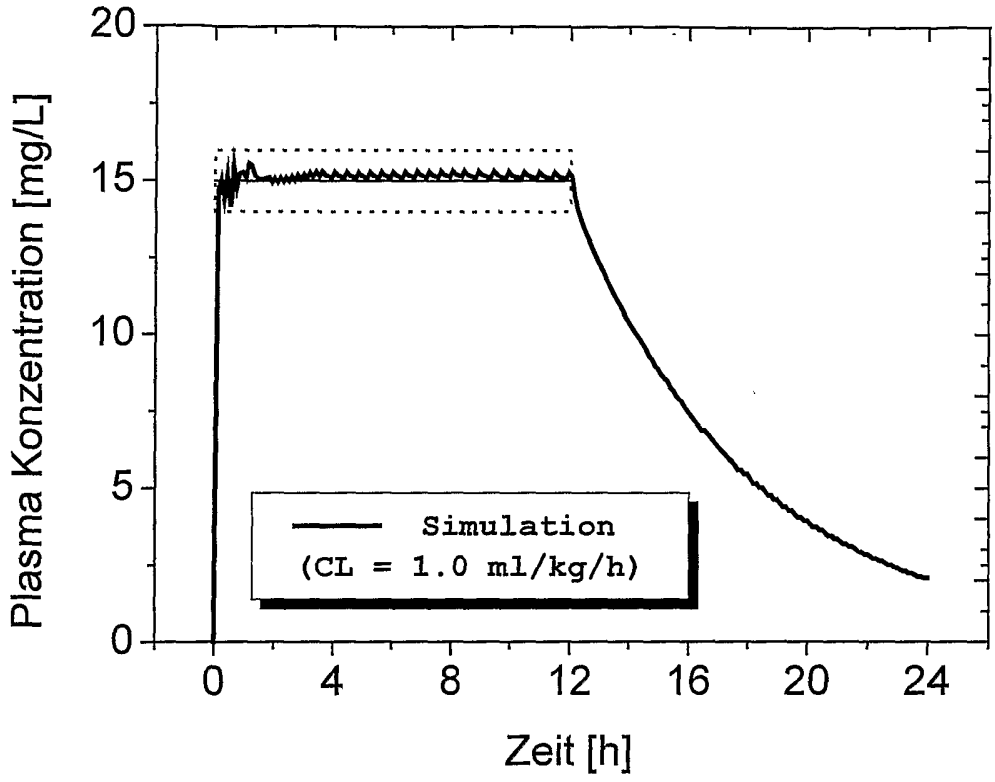


ABBILDUNG 6 (a)

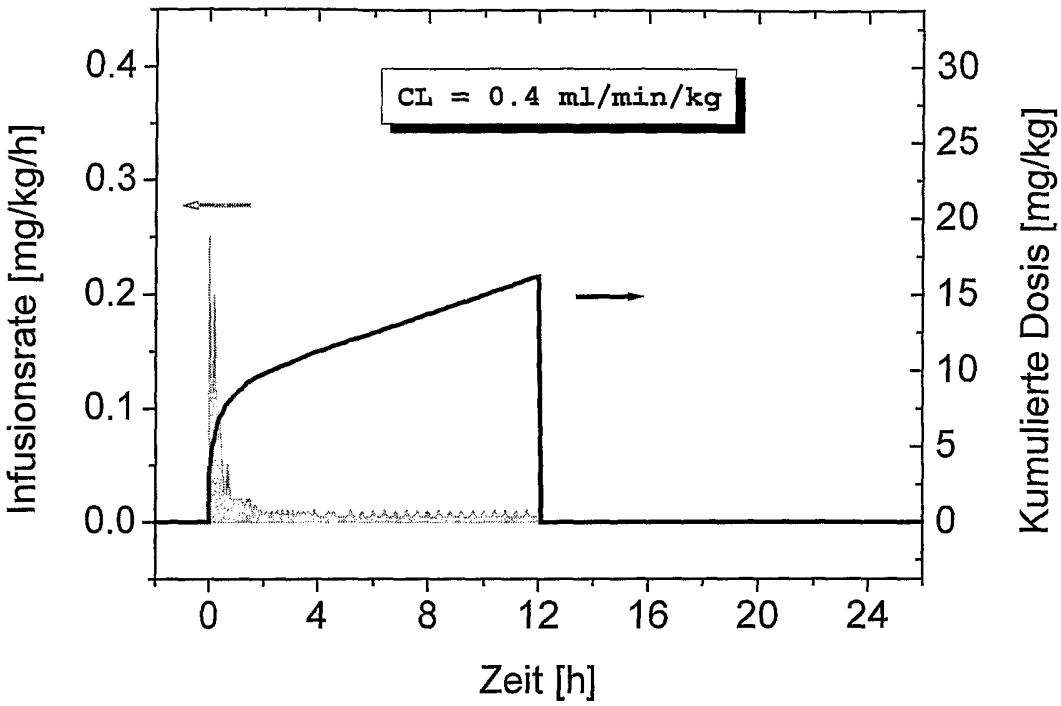
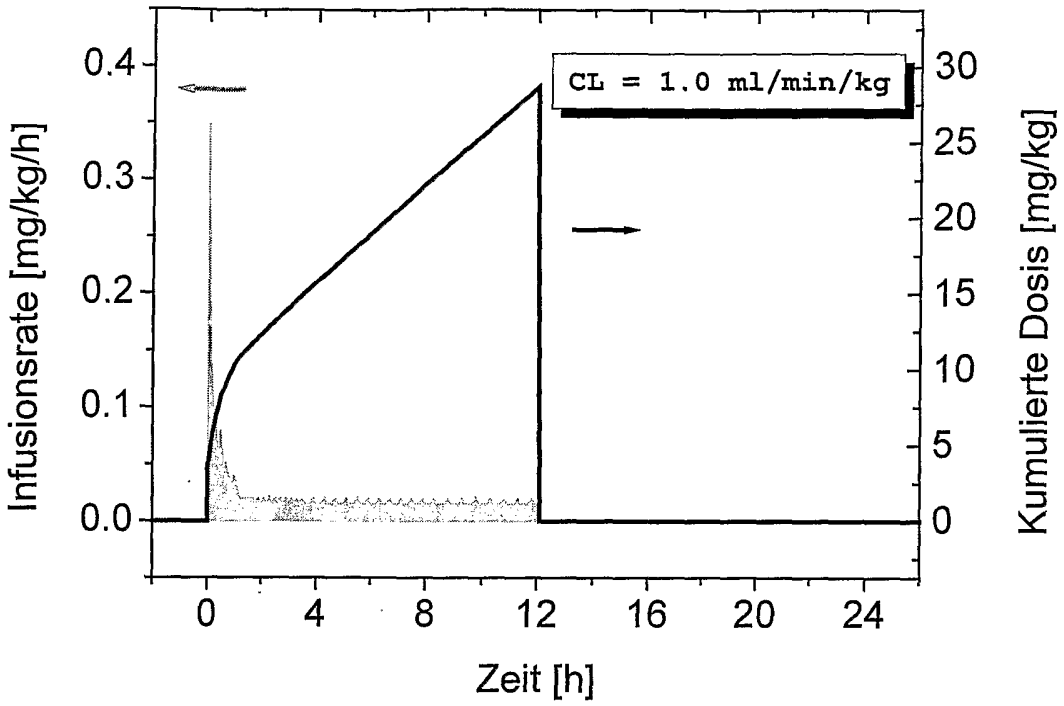


ABBILDUNG 6 (b)



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT
(PCT Article 17(2)(a), Rules 13*ter*.1(c) and 39)

Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT DECLARATION**	Date of mailing *(day/month/year)*
LEA36952-WO		29/06/2005
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2005/001745	19/02/2005	04/03/2004
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC		
A61M5/00, A61M15/00		
Applicant		
BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH		

This International Searching Authority hereby declares, according to Article 17(2)(a), that **no international search report will be established** on the international application for the reasons indicated below.

1. [X] The subject matter of the international application relates to:
   - a. [ ] scientific theories.
   - b. [ ] mathematical theories.
   - c. [ ] plant varieties.
   - d. [ ] animal varieties.
   - e. [ ] essentially biological processes for the production of plants and animals, other than microbiological processes and the products of such processes.
   - f. [ ] schemes, rules or methods of doing business.
   - g. [ ] schemes, rules or methods of performing purely mental acts.
   - h. [ ] schemes, rules or methods of playing games.
   - i. [X] methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
   - j. [X] methods for treatment of the animal body by surgery or therapy.
   - k. [ ] diagnostic methods practised on the human or animal body.
   - l. [ ] mere presentations of information.
   - m. [ ] computer programs for which this International Searching Authority is not equipped to search prior art.

2. [X] The failure of the following parts of the international application to comply with prescribed requirements prevents a meaningful search from being carried out:
   [ ] the description [X] the claims [ ] the drawings

3. [ ] The failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions prevents a meaningful search from being carried out:
   - [ ] the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
   - [ ] the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

4. Further comments:

Name and mailing address of the ISA/
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Facsimile No.

Authorized officer
Vera Schertl

Telephone No.

Further information PCT/ISA/ 203

It is not possible to carry out a meaningful search of all the claims, since the claims relate to methods for treating the human or animal body by therapy (PCT Rule 39.1(iv)): a method for dosing a medicament to humans or animals.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.
After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

ERKLÄRUNG ÜBER DIE NICHTERSTELLUNG EINES INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS

(Artikel 17 (2) a) und Regeln 13*ter*. 1 c) und 39 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LEA36952-WO	WICHTIGE ERKLÄRUNG	Absendedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 29/06/2005
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/001745	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 19/02/2005	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 04/03/2004
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC A61M5/00, A61M15/00		
Anmelder BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH		

Die Internationale Recherchenbehörde erklärt gemäß Artikel 17(2)a), daß für die internationale Anmeldung aus den nachstehend aufgeführten Gründen **kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird.**

1. [X] Der Gegenstand der internationalen Anmeldung betrifft folgende Gebiete:
   - a) [ ] wissenschaftliche Theorien.
   - b) [ ] mathematische Theorien.
   - c) [ ] Pflanzensorten.
   - d) [ ] Tierarten.
   - e) [ ] im wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Pflanzen und Tieren mit Ausnahme mikrobiologischer Verfahren und der mit Hilfe dieser Verfahren gewonnenen Erzeugnisse.
   - f) [ ] Pläne, Regeln und Verfahren für eine geschäftliche Tätigkeit.
   - g) [ ] Pläne, Regeln und Verfahren für rein gedankliche Tätigkeiten.
   - h) [ ] Pläne, Regeln und Verfahren für Spiele.
   - i) [X] Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen Körpers.
   - j) [X] Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des tierischen Körpers.
   - k) [ ] Diagnostizierverfahren zur Anwendung am menschlichen oder tierischen Körper.
   - l) [ ] bloße Wiedergabe von Informationen.
   - m) [ ] Programme von Datenverarbeitungsanlagen, in bezug auf die die Internationale Recherchenbehörde nicht für die Durchführung einer Recherche über den Stand der Technik ausgerüstet ist.
2. [X] Die folgenden Teile der internationalen Anmeldung entsprechen nicht den vorgeschriebenen Anforderungen, so daß eine sinnvolle Recherche nicht durchgeführt werden kann:

   [ ] die Beschreibung [X] die Ansprüche [ ] die Zeichnungen
3. [ ] Das Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, so daß eine sinnvolle Recherche nicht durchgeführt werden kann.
   - [ ] Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
   - [ ] Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
4. [ ] Die zum Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen gehörenden Tabellen entsprechen nicht den in Anhang C-*bis* zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen, so daß eine sinnvolle Recherche nicht durchgeführt werden kann.
   - [ ] Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht.
   - [ ] Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem technischen Anforderungen.
5. Weitere Bemerkungen:

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Vera Schertl

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 203

Eine sinnvolle Recherche auf der Grundlage aller Ansprüche ist nicht möglich, da diese sich beziehen auf - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers - Regel 39.1(iv) PCT: ein Verfahren zur Dosierung eines Arzneistoffs an Menschen oder Tiere.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT).
In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.
Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.