

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 8349
Bogotá - COLOMBIA

125
134

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

--- SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01003045 00000004 Folios: 2
Fecha (ANO): 2003-11-14 14:19:28
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 539 PETICIÓN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Expediente No. 01.003.045

Solicitud del examen de patentabilidad correspondiente a la Patente de Invención para:

"DROSPIRENONA PARA TERAPIA DE REEMPLAZO DE HORMONAS"

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante, atentamente me permito solicitar a Ud. que se realice el examen de patentabilidad de la invención arriba citada, para lo cual anexo el comprobante de pago No. 03 - 83425 de Noviembre 13 de 2003, correspondiente a la tasa establecida para dicha solicitud.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe este memorial junto con el comprobante de pago al expediente correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención, y se continúe con su tramitación.

Señor Jefe,

Margarita Castellanos Abondano
Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 del Cons. Sup. de la Judicatura
Carrera 9ª. No. 93-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 6107420 - 6107480

Bogotá,
MCA/gcb/4802

14 NOV. 2003

126
175

Radicación : 01003045 00000004 Folios: 2
Fecha (AMD): 2003-11-14 14:19:28
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 536 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 83,423
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
TERESA ESPINOSA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4944453	13/11/2003	1,849,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
	TOTAL 1	\$ 335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

127 

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 01-3045

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 528, DE
FECHA 30 DE MAYO DE 2003, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY
EXPIRA EL 29 DE AGOSTO DE 2003.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud calga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X _____

128 137

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Margarita Castellanos
Apoderada

Oficio N° 07380.

REFERENCIA	Radicación	01 03045
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	012

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 01 3045, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 5-29
- . Ejemplos: folios 29-37
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 38-52
- . Se reivindica prioridad, presentada en Europa el 18.01.00, bajo el número 00200183.2

Objeto de la Invención

Según las reivindicaciones 1 a 76 de la presente solicitud, se refiere a una composición farmacéutica que comprende un estrógeno como estradiol , y drospirenona (DRSP). Esta composición puede ser usada para terapia de reemplazo de hormonas.

Clasificación Internacional de patentes A 61 K 31/56

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la decisión 486 contempla que *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*

129 #58

Las reivindicaciones 65-74 mencionan "una preparación farmacéutica multi-fásica", esto no es claro, debido a que este término se relaciona con formulaciones sólidas unitarias que presentan diferentes capas o fases de disolución, mientras en la presente solicitud se relaciona con dos composiciones diferentes que se encuentran dentro de un único empaque, es decir un método de tratamiento.

El término "en cantidades suficientes" de la reivindicación 1 no delimita de manera clara la materia técnica que se desea proteger.

Las reivindicaciones 2-4 caracterizan una composición por la enfermedad a tratar, lo cual no es claro.

Favor hacer las aclaraciones y correcciones del caso.

Excepciones a la patentabilidad

El art. 20d de la decisión 486 establece que *"No serán patentables los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Teniendo en cuenta lo anterior, el contenido de las reivindicaciones 32-64, que trata de "un método para tratar o prevenir enfermedades...", no es patentable

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

El contenido de las reivindicaciones 14-31 y 75-76, que trata de "Uso de...", no es patentable, debido a que la legislación vigente únicamente contempla los productos y procedimientos como objeto de patente.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 18.01.00-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9507081	"Preparación para terapia de sustitución que contiene progestágeno y por lo menos un estrógeno"	16.03.95
2	WO 9827929	"Gestágenos terapéuticos para el tratamiento del desorden disfórico premenstrual"	02.07.98

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

139
130

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 contempla que *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*

La publicación WO 9507081 se relaciona con preparaciones para terapia de sustitución para aliviar los efectos que ocurren durante la menopausia y comprenden:

- un estrógeno, como estradiol
- un progestágeno, como drospirenona

en donde la preparación se encuentra en forma oral, trasdermal, parenteral o implacable

La solicitud WO 9822979 se refiere a composiciones que comprenden:

- drospirenona
- un estrógeno, como estradiol

La presente solicitud revela composiciones que contienen

- un estrógeno
- drospirenona

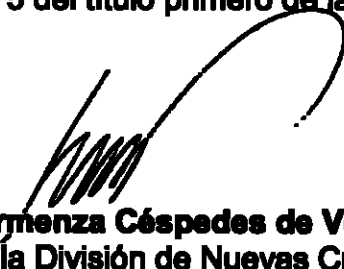
Comparando elemento por elemento, las anterioridades citadas revelan por completo las composiciones que se pretenden proteger y puede afectar la novedad de las reivindicaciones 1-13 de la presente solicitud.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 9507081	1-13	Novedad
2	WO 9827929	1-13	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álex Carmona Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 13 JUL 2006

CONCEPTO TÉCNICO Número 1059	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6: A61K 31/57, 31/565	A1	(11) International Publication Number: WO 95/07081 (43) International Publication Date: 16 March 1995 (16.03.95)
(21) International Application Number: PCT/EP94/02897 (22) International Filing Date: 8 September 1994 (08.09.94) (30) Priority Date: 9301582 9 September 1993 (09.09.93) NL (71) Applicant (for all designated States except US): SATURNUS AG [LU/LU]; 11, rue Aldringen, L-2960 Luxembourg (LU). (72) Inventor; and (73) Inventor/Applicant (for US only): KONINCKX, Philippe, Robert, Maria, Wilhelmina, Ghislain [BE/BE]; Volkseisen 2, B-3360 Bieboek (BE). (74) Agent: FRINS, Hendrik, Willem; Arnold & Siedema, Sweelinkseplein 1, NL-2517 GK The Hague (NL).	(51) Designated States: AM, AT, AU, BE, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, GR, JP, KR, KG, KP, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: PREPARATION FOR SUBSTITUTION THERAPY, CONTAINING AT LEAST ONE PROGESTOGEN AND AT LEAST ONE ESTROGEN (57) Abstract The invention relates to a preparation for substitution therapy and oral contraception comprising at least one progestogen and at least one estrogen in which the estrogen dose varies with a periodicity such that blood loss is substantially avoided, wherein the periodicity is preferably less than 10 days, more preferably less than 7 days, such as preparations containing the progestogen and/or estrogen in an oral, transdermal, parenteral and/or implantable application form.		

131

del

132

PREPARATION FOR SUBSTITUTION THERAPY, CONTAINING AT LEAST ONE PROGESTOGEN AND AT LEAST ONE ESTROGEN.

The present invention relates to a preparation for substitution therapy and for oral contraception. More particularly the present invention on the one hand relates to relieving the effects which occur because the ovaries
5 decrease or stop production of female hormones, for instance during the menopause. The substitution therapy is mainly intended to induce amenorrhoea with negligible blood loss.

During and after the menopause these effects comprise hot flushes and nocturnal sweating, atrophy of the vagina
10 which can result in sexual difficulties, bone decalcification, increase in heart and blood vessel disorders and psychic symptoms with a causal connection that is usually difficult to demonstrate.

Up to the present different types of substitution
15 therapy have been applied comprising a hormone treatment with one or more oestrogens and one or more progestogens.

According to a first therapy, low doses of oestrogens and progestogens are administered, but such a treatment is ineffective in respect of the decalcification and heart and
20 blood vessel disorders.

In another therapy the natural cycle of oestrogen and progestogen is followed as closely as possible. This treatment inevitably results in menstruation and has the advantage of a reduced risk of cancer of the uterus.

25 According to yet another therapy only oestrogens are administered in a dose which lies below the threshold for menstrual bleeding. This treatment has the drawback however of an increased risk of cancer of the uterus.

According to a most recently known therapy oestrogens
30 and progestogens are administered continuousl, such that the endometrium does not proliferate. This therapy has the drawback however of an unacceptably high incidence of slight, irregular blood loss.

CONFIRMATION COPY

442
133

The present invention has for its object to provide a substitution therapy wherein the above described drawbacks occur to a much lesser extent, with the objective of inducing amenorrhoea with negligible blood loss over a long period
5 (many months to years).

On the other hand, the present invention relates to preparations designed for oral contraception with substantially continuous application.

In continuous application of oral contraceptive
10 frequently intermediate bleedings occur. The preparations according to the present invention are designed to induce menstrual bleeding with a regular menstrual bleeding, with an extended cycle or eventually a constant amenorrhoea, but characterized by an optimal (cycle) control and/or by a
15 substantially reduced occurrence of intermediate bleeding.

EP-A-559 240 discloses preparations for substitution therapy and oral contraception in which the estrogen dose is constant and the progestagen dose is periodically alternated.

However, the improvement in inhibiting endometrium
20 bleeding is minor. Above that, since the use of higher progestagen doses provided better results than lower doses it appears illogical to use periodically varying estrogen doses.

The present invention is based on the finding that surprisingly when using periodically varying estrogen doses
25 the occurrence of blood loss and intermediate bleeding is substantially avoided. The estrogen dose is herein oscillated such that estrogen-dominant and progestogen-dominant periods occur alternately with a sufficiently short periodicity. This short periodicity in the estrogen dose is necessary to
30 avoid blood loss.

Purely by administering a dose of progestogen or estrogen substantially constant in time and an estrogen or progestogen varying in time between at least two dose levels, it was possible to induce the desired amenorrhoea while no
35 blood loss occurred over a longer period.

The invention therefore relates to a preparation for substitution therapy and for oral contraception comprising at least one progestogen and at least one estrogen in which the

~~(13)~~
134

CLAIMS

1. Preparation for substitution therapy and for oral contraception comprising at least one progestogen and at least one estrogen in which the estrogen dose varies with a periodicity such that blood loss is substantially avoided.

5 2. Preparation as claimed in claim 1, wherein the periodicity is less than 10 days, preferably less than 7 days.

3. Preparation as claimed in claim 1 or 2, wherein the periodicity amounts to 2-9 days, preferably 2-6 days.

10 4. Preparation as claimed in claims 1-3, wherein the dose of progestogen is substantially constant and the dose of oestrogen oscillates.

15 5. Preparation as claimed in claims 1-3, wherein the dose of progestogen and the dose of estrogen oscillate in such a dose ratio, that blood loss is substantially avoided.

6. Preparation as claimed in claims 1-5, wherein the progestogen comprises

	progesterone	300-900 mg/day
	norethisterone acetate	0.2-5 mg/day
20	medroxyprogesterone acetate	1-5 mg/day
	d-norgestrel	30-150 µgr/day
	desogestrel	30-150 µgr/day
	norgestimate	30-150 µgr/day
	cyproterone acetate	0.2-2 mg/day,
25	gestodene	10-150 µg/day
	3-ketodemogestrel	10-150 µg/day
	drospirenon	0.2-3.0 mg/day

or combinations thereof.

30 7. Preparation as claimed in claims 1-6, wherein the oestrogen comprises

	aethinylestradiol	5-15 gamma/day
	oestradiol valerianate	1-4 mg/day
	oestradiol	1-2 mg/day
	conjugated oestrogen	0.3-1.25 mg/day

249

135

oestriol 1-4 mg/day,
or combinations thereof.

8. Preparation as claimed in claims 1-7, comprising anti-progestogen.

5 9. Preparation as claimed in claim 1-8, comprising anti-estrogen.

10. Preparation as claimed in claims 1-9, containing the progestogen and/or estrogen in an oral, transdermal, parenteral and/or implantable application form.

136

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 Patentschiffkategorie 6 : A61K	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27929 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/03032 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1997 (22.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 54 609.5 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten außer US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (73) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Norman [FR/DE]; Margueritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE). </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, HU, IL, IE, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), samisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/03032 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1997 (22.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 54 609.5 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten außer US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (73) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Norman [FR/DE]; Margueritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, HU, IL, IE, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), samisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/03032 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1997 (22.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 54 609.5 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten außer US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (73) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Norman [FR/DE]; Margueritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GH, HU, IL, IE, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), samisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: THERAPEUTIC GESTAGENS FOR THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER (54) Beschreibung: THERAPEUTISCHE GESTAGENE ZUR BEHANDLUNG VON PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER (57) Abstract The invention relates to the use of a therapeutic gestagen (for example drospirenon, cyproteron acetate, dianogest) for the production of a medicament for the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), possibly in combination with a natural or synthetic oestrogen (for example estradiol or ethinyl estradiol). (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung eines therapeutischen Gestagens (z.B. Drospirenon, Cyproteronacetat, Dianogest) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), gegebenenfalls in Kombination mit einem natürlichen oder synthetischen Östrogen (z.B. Estradiol bzw. Ethinylestradiol).				

137

Therapeutische Gestagene zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorder

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von therapeutischen Gestagenen zur
5 Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD).

Eine akurate Diagnose und eine effektive Behandlung sind wesentlich, um diese Störung
zu behandeln beziehungsweise zu lindern. Nur bei etwa 25 % der Frauen, die über PMDD
berichten, wird die Diagnose bestätigt, wenn die Symptome über einen weiteren Cyclus
10 beobachtet werden. Die wichtigsten Symptome sind eine gedrückte Stimmungslage,
Reizbarkeit, Unmut und das Gefühl, außer Kontrolle zu sein. Gewöhnlich liegt das erste
Auftreten von PMDD bei Ende 20, obwohl die Patientinnen gewöhnlicherweise nicht vor
Mitte 30 in Erscheinung treten.

15 PMDD manifestiert sich durch das Auftreten von mindestens 5 der unten aufgeführten 11
Symptome, diese müssen premenstruell schwerwiegend auftreten und postmenstruell
nachlassen. Diese 5 Symptome müssen mindestens ein dysphorisches Symptom
(Reizbarkeit, Gemütschwankungen, Angstzustände oder Depressionen) umfassen.
Mehrere physische Symptome werden als ein Symptom gezählt.

20

Kriterien für das Vorliegen von Premenstrual Dysphoric Disorder

Bei der prospektiven Evaluierung durch Aufzeichnung der Symptome durch die Patientin
über 2 oder 3 Menstruationscyclen treten 5 (oder mehr) der nachfolgend aufgezählten
Symptome während der letzten Woche der Lutealphase auf, treten aber postmenstruell
25 nicht mehr auf. Mindestens eines der Symptome muß das 1., 2., 3. oder 4. nachstehende
Symptom sein.

1. Merklich gedrückte Gemütslage, Gefühle von Hoffnungslosigkeit oder
Selbstzweifel
- 30 2. Merkliche Angstgefühle, Anspannung, Gefühl des "auf der Kippe stehen"
3. Merkliche gefühlbetonte Neigungen (z.B. plötzliches sich traurig oder weinerlich
fühlen oder erhöhte Empfindlichkeit für Zurückweisungen)
4. Anhaltende und merkliche Unmutgefühle oder Reizbarkeit oder Zunahme von
interpersonelle Konflikten
- 35 5. Abnehmendes Interesse an den üblichen Aktivitäten (z.B. Arbeit, Schule, Freunde,
Hobbies)
6. Subjektive Wahrnehmung von Konzentrationschwierigkeiten
7. Lethargie, leichte Erschöpfbarkeit oder merklicher Mangel an Energie

138

-2-

8. Merkliche Änderung des Appetits, Übereassen oder spezielle Eßbegierden
9. Schlafsucht oder Schlaflosigkeit
10. Subjektives Gefühl des Überwältigtseins oder des außer Kontrolleseins
11. Andere physische Symptome, wie Brustspannen oder Aufgetriebensein,
- 5 Kopfachmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Schwebefühl, Gewichtszunahme.

Die aufgezählten Störungen müssen merklich arbeitsmäßige oder schulische oder die üblichen sozialen Aktivitäten und die Beziehungen zu Anderen beeinträchtigen. Die

10 Störungen dürfen nicht eine Verschlimmerung der Symptome anderer Störungen sein (z.B. größere depressive Störung, panische Störung, dysthyme Störung der Persönlichkeitstörung).

Im übrigen wird auf die in DSM-IV, American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Washington, DC. American

15 Psychiatric Association, 1994, S. 715 ff, "Premenstrual Dysphoric Disorder", verwiesen.

Weil die Symptome von PMDD mit dem Progesteroncyclus zusammenzuhängen scheinen, bestand die Hoffnung, daß hormonale Therapien zur Behandlung der PMDD

20 hilfreich sein könnten. Diese Hoffnung hat sich nicht bestätigt; Hormontherapien führen lediglich zu gemischten Ergebnissen. Hormonantagonisten sind eher für die Behandlung somatischer Symptome des premenstruellen Symptoms (PMS) als von PMDD angezeigt.

Bisher werden selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs; z.B. Fluoxetine, Sertraline) sowie andere psychotrope Wirkstoffe (z.B. Alprazolam) als am wirksamsten

25 zur symptomatischen Behandlung von PMDD angesehen.

Eine Behandlung mit diesen Verbindungen kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen; außerdem können mit psychotropen Wirkstoffen nur ein Teil der das

30 Krankheitsbild PMDD ausmachenden Symptome gelindert werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von PMDD anzugeben, das die Nachteile der bisher verwendeten Arzneimittel vermeidet.

Es wurde gefunden, daß therapeutische Gestagene zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von PMDD verwendet werden können. Dies ist sehr überraschend, da

35 hormonelle Behandlungen zwar schon in Betracht gezogen worden waren, sich aber als nicht hilfreich herausstellten.

f-08
139

Mit cyclischer Verabreichung ist die Verabreichung beider Wirkstoffe ab dem ersten Cyclustag bis zu einem vor dem letzten Cyclustag, vorzugsweise Tag 21 bis Tag 23, liegenden Zeitpunkt gemeint.

- 5
- Aufgrund der ovulationshemmenden Eigenschaften des therapeutischen Gestagens bzw. der Kombinationspräparate aus Gestagen und Estrogen sind diese Präparate auch zur Kontrazeption geeignet, wenn die aktiven Bestandteile in hierfür ausreichender Menge enthalten sind. Diese Präparate werden daher vorzugsweise zur symptomatischen
- 10 Behandlung von Frauen im reproduktionsfähigen Alter mit mittleren bis schwerwiegenden Symptomen von PMDD eingesetzt. In diesem Fall findet die Verwendung des therapeutischen Gestagens vorzugsweise mit einem synthetischen Estrogen, wie Ethinylestradiol, statt.
- 15 Kombinationspräparate eines therapeutischen Gestagens mit einem natürlichen Estrogen, insbesondere Estradiol, können vorzugsweise zur symptomatischen Behandlung mittlerer bis schwerwiegender Symptome von PMDD bei perimenopausalen Frauen zum Einsatz kommen. Die Perimenopause beginnt mit dem Auftreten der klimakterischen Symptome und endet ein Jahr nach der Menopause, der letzten Menstruation.
- 20 In besonders schwerwiegenden Fällen von PMDD kann das erfindungsgemäße Arzneimittel auch in Verbindung mit einem psychotropen Medikament der eingangs erwähnten Art verwendet werden.
- 25 Das nachfolgende Beispiel dient der näheren Erläuterung der Erfindung:
- Fertile Frauen, die gemäß den oben angeführten Kriterien 1. bis 11. als PMDD-Patientinnen eingestuft wurden, werden über mindestens 4 Cyclen, jeweils vom Tag 1 bis Tag 21 des Cyclus täglich oral mit einer Menge von 3 mg Drospirenon gemeinsam mit
- 30 30 µg Ethinylestradiol behandelt. Daran schließen sich 7 Tage ohne Einnahme oder 7 tägliche Placebos an. Nach einer Behandlung über 4 bis 6 Cyclen werden die zu den Kriterien 1. bis 11. gehörenden Symptome erneut sorgfältig bewertet. Bei allen behandelten Frauen wird eine signifikante Besserung bezüglich mindestens eines der vor Beginn der Behandlung aufgetretenen Symptome, aber nicht nur des 11. Symptoms,
- 35 beobachtet.