



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 30 968 T2 2004.10.21**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 854 705 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 30 968.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP96/04261**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 934 493.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/011680**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.09.1996**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **03.04.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.07.1998**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **03.12.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.10.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 9/06**  
B65D 35/00

(30) Unionspriorität:

**535402 28.09.1995 US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

**Schering AG, 13353 Berlin, DE**

(72) Erfinder:

**ELLIESEN, Jörg, D-13467 Berlin, DE; RIEDL, Jutta, D-79594 Inzlingen, DE**

(54) Bezeichnung: **HORMONSPENDER FÜR HORMONERSATZTHERAPIE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Allgemeiner Stand der Technik

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft einen Spender für die Durchführung einer Hormonersatztherapie (HRT).

**[0002]** Die HRT ist heute für Frauen in der Menopause und in der postmenopausalen Phase ihres Lebens eine konventionelle Therapie zur Vermeidung oder doch zumindest Verringerung der unerwünschten physiologischen Wirkungen, die in dieser Zeit auftreten, wie z. B. Knochenverlust und die damit einhergehende strukturelle Deformation. Unabhängig davon, ob die Menopause chirurgisch herbeigeführt wurde oder das Resultat des normalen Alterungsprozesses ist, umfasst die HRT in der Regel entweder die gleichzeitige Verabreichung eines Östrogens und eines Gestagens auf konstanter, z. B. täglicher, Basis oder die konstante Verabreichung eines Östrogens und die intermittierende Verabreichung, z. B. am 10. bis 14. Tag eines 28-Tage-Tyklus, des Gestagens in Dosierungen, die je nach den aktuellen Symptomen der Frau, die durch die Menopause, die HRT oder beides hervorgerufen werden, während der Dauer der HRT häufig verändert werden. Die jeweilige Dosis kann dabei gelegentlich verändert werden, z. B. alle sechs Monate oder in größeren Abständen, wenn die Frau ihren Arzt für eine Routineuntersuchung aufsucht, oder aber auch häufiger, z. B. von Monat zu Monat, oder sogar noch häufiger, wenn die Frau unerwünschte Menstruationssymptome wie z. B. unregelmäßige Blutungen oder Durchbruchblutungen hat, die eine häufige Folge eines Ungleichgewichts zwischen Östrogenen und Gestagenen sind, zu einer definierten digitalen Ausgabemanipulation des Spenders, wodurch optimale Compliance mit einer Kombinations-HRT mit individuell angepassten Dosen von Östrogen und Gestagen ermöglicht wird, zu einer definierten digitalen Ausgabemanipulation des Spenders, wodurch optimale Compliance mit einer Kombinations-HRT mit individuell angepassten Dosen von Östrogen und Gestagen in einem kontinuierlichen kombinierten HRT-Schema ermöglicht wird, extrem starke Blutungen, schwere Menstruationsschmerzen oder Krämpfe oder eine Anzahl anderer Symptome, wenn die Dosis von Östrogen oder Gestagen oder von beiden zu hoch ist und so hormonelle Nebenwirkungen hervorruft, wie z. B. Druckempfindlichkeit der Brust, Übelkeit, Ödem, Menstruationsstörungen usw., oder wenn sie zu niedrig ist und so die Wirksamkeit der HRT einschränkt oder andere Nebenwirkungen hervorruft. Da die Menopause ferner mit einer allmählichen Abnahme der zirkulierenden Östrogen- und Gestagenspiegel im Serum einhergeht, ist es in der Regel wünschenswert, die HRT in der perimenopausalen Phase mit niedrigeren Östrogen- und/oder Gestagendosen einzuleiten und die Dosen dann allmählich im weiteren Verlauf der Menopause zu erhöhen.

**[0003]** Darüber hinaus kann eine volle Ersatzdosis der Östrogene für eine postmenopausale Frau, deren Organismus sich über eine bestimmte Zeit hinweg an den Östrogenmangel gewöhnt hat und die bei Verabreichung der vollen Dosis unter Spannungsgefühlen in der Brust, Übelkeit, Ödem und anderen typischen Nebenwirkungen leiden kann, nicht tolerierbar sein. Bei diesen Frauen kann es wünschenswert sein, mit einer sehr kleinen Dosis zu beginnen und sie dann schrittweise zu erhöhen, bis die Symptome verschwunden sind oder die Plasmaspiegel wieder die prämenopausalen Werte erreicht haben.

**[0004]** Eine Anpassung der Gestagendosis ist während der Menopause ebenfalls häufig notwendig, um Menstruationsstörungen in den Griff zu bekommen.

**[0005]** Daher ist es aus diversen Gründen unmöglich, eine fixe Kombination aus einer Östrogendosis und einer Gestagendosis festzulegen, die für alle Frauen in der Menopause geeignet ist. Ein Grund dafür sind die starken Schwankungen der Absorptionsrate zwischen einzelnen Personen, die bei allen Verabreichungswegen anzutreffen ist, außer bei der intravenösen Verabreichung, die aber bei HRT nicht praktiziert wird. Diese Unterschiede bei der Bioverfügbarkeit können 100% oder mehr erreichen. Die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Östradiol beträgt beispielsweise durchschnittlich 5% der oralen Dosis, was bedeutet, dass sie bei einer Person bei 3% oder aber auch bei 6% liegen kann. Ein weiterer Grund dafür, dass eine fixe Kombination ungeeignet ist, ist die Schwankungsbreite beim Körpergewicht und dem Fettanteil, der eine endokrine Funktion ausübt, da er Enzyme zur Umwandlung der Hormonvorläufer in Östrogene enthält. Ein dritter Grund ist die Wechselwirkung zwischen Östrogenen und Gestagenen, d. h., Gestagene können nur in Anwesenheit von Östrogenen wirksam werden, weil sie die Produktion der Gestagenrezeptoren stimulieren.

**[0006]** Obwohl einige dieser transdermalen Dosierformen für Empfängnisverhütungszwecke kommerzialisiert wurden, sind sie in Bezug auf die Möglichkeiten des Arztes, nur die Östrogendosis oder nur die Gestagendosis zu ändern bzw. die Dosis von beiden nur geringfügig zu ändern, für die HRT noch weniger flexibel als separate Östrogen- und Gestagentabletten.

**[0007]** Daher werden kommerziell für die HRT formulierte Östrogene und Gestagene typischerweise als kombinierte Östrogen/Gestagen-Tabletten in mehreren Dosierstärken verkauft. Aber auch hier unterliegt der Arzt durch die im Handel erhältlichen Dosierungen noch gewissen Einschränkungen hinsichtlich der Größe der Einzeldosis des Östrogens und des Gestagens, die er verordnen kann. Die Bereitstellung einer Östrogen/Gestagen-Kombination in Tablettenform mit mehreren Wirkstärken verteutert überdies die Herstellungskosten für die Produktion einer Kombination aus einem bestimmten Östrogen und einem bestimmten Gestagen und führt zu einer signifikanten Erhöhung des für die Bereitstellung einer handelsüblichen Kombination für die Patienten, denen sie verordnet wurde, erforderlichen Bestands in den Apotheken. Einige Apotheken halten deshalb keinen Vorrat an Östrogen/Gestagenprodukten in Tablettenform in allen handelsüblichen Dosierstärken bereit, wodurch die von den Ärzten gewünschte Flexibilität in einem Dosierprotokoll für eine einzelne Patientin, das im Idealfall an die aktuellen Symptome dieser Patientin angepasst ist, eingeschränkt sein kann.

**[0008]** Aus dem eben erwähnten Grund besteht bei der HRT ein Bedarf nach einem Spender, der aufeinanderfolgende Dosen eines bestimmten Östrogens und eines bestimmten Gestagens liefert, wodurch die Dosis von einem Hormon oder von beiden Hormonen von dem behandelnden Arzt oder, wenn vom Arzt gewünscht, sogar von der Patientin problemlos verändert werden kann, ohne dass die Notwendigkeit besteht, dass die Patientin die physische Form der täglichen Dosis physikalisch verändert, wie z. B. durch Zerschneiden einer Tablette in einzelne Segmente, oder dass der Arzt eine andere Form verschreibt, z. B. Tabletten eines Hormons oder beider Hormone mit einer höheren oder niedrigeren Wirkstärke. Ebenfalls besteht ein Bedarf nach einem Spender für eine HRT-Methode, bei dem der Hersteller nicht mehrere Produkte mit verschiedenen Wirkstärken herstellen muss, um die Methode durchzuführen.

**[0009]** Ferner besteht ein Bedarf nach einem Spender für die Selbstverabreichung der Hormone während der HRT, mit dem die einzelnen Dosen des Östrogens und des Gestagens leicht und preiswert und genau separat oder gleichzeitig zu verschiedenen Zeiten während der Langzeit-HRT verändert werden können, ohne die verordnete Dosierform dieser Patientin zu verändern.

**[0010]** Ferner besteht ein Bedarf nach einem Spender für die verordneten Hormone und einem Set, das den Spender für die HRT enthält, mit dem die Stärke der einzelnen Dosen des Östrogens, des Gestagens oder von beiden so häufig und so präzise geändert werden kann, wie der behandelnde Arzt dies wünscht.

**[0011]** Die erfindungsgemäßen Spender und Sets erfüllen diese Anforderungen durch Abgabe der extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen in dosierten oder abgemessenen extrudierten Segmenten.

**[0012]** Es gibt zahlreiche ältere Patente, die Vorrichtungen zum Abgeben einer Vielzahl von fließfähigen Materialien offenbaren, d. h. eines extrudierbaren Feststoffs oder einer viskosen Flüssigkeit. Als Überblick über den Stand der Technik wird auf US 5.020.694 und die darin erwähnten Literaturstellen verwiesen. Siehe auch US 4.334.787, 4.687.663, 4.826.048, 4.838.457, 5.152.432, 5.240.146 und 5.339.990. Einige dieser Patente, z. B. US 4.240.146, 4.838.457 und 4.826.048, offenbaren Spender mit Mitteln zum Verändern des Verhältnisses und/oder der Menge der jeweiligen fließfähigen Materialien, die in einem einzigen Abgabemanipulator der Vorrichtung ausgegeben werden. In US 5.240.146 kann sowohl die Dosierung von zwei getrennt injizierbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen als auch das Verhältnis der beiden zueinander verändert werden.

**[0013]** "Vidal 1995" 06.04.95, Editions du Vidal, Paris, S. 1065–1066 und 1219 bis 1220, offenbart Spendervorrichtungen, mit denen Östrogen und Gestagen in Form eines Gels durch Dosierung bestimmter Volumen der Gels abgegeben werden können. Diese Vorrichtungen bestehen aus einer Tube, die die Gels enthält, und einem Lineal, mit dem die gewünschte Menge abgemessen werden kann. Das Problem der vorliegenden Erfindung wird in dieser Literaturstelle nicht angesprochen.

**[0014]** Keine der Vorrichtungen des Standes der Technik sind direkt auf die erfindungsgemäße HRT gerichtet, die unter anderem einen oder mehrere der folgenden Punkte umfasst: transdermale Verabreichung, Dosierung und Regulierung und Kontrolle des Östrogen/Gestagen-Verhältnisses; Verabreichung des Östrogens und des Gestagens als extrudierbare, halbfeste Stoffe; eine Vorrichtung oder ein Set für die Verabreichung des Östrogens und des Gestagens, die einfach ist und vorzugsweise eine Sicherung gegen die versehentliche Verabreichung einer falschen Dosis des Östrogens oder Gestagens oder des Verhältnisses der beiden Hormone enthält.

#### Ziele der Erfindung

**[0015]** Ein Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Spenders für eine HRT-Methode zur Verabreichung

einer Kombination eines Östrogens und eines Gestagens, bei der die Dosis des Östrogens oder des Gestagens oder von beiden in regelmäßigen Abständen problemlos verändert werden kann, ohne dass die Notwendigkeit besteht, die verordnete Form der pharmazeutischen Zusammensetzung zu verändern.

**[0016]** Ein weiteres Ziel ist die Bereitstellung eines solchen Spenders, bei dem nur die Östrogendosis oder nur die Gestagendosis oder die Dosis von beiden nur vom behandelnden Arzt verändert wird.

**[0017]** Ein weiteres Ziel ist die Bereitstellung eines solchen Spenders, bei dem nur die Östrogendosis oder nur die Gestagendosis oder die Dosis von beiden von der Patientin, der die Hormone verordnet wurden, gemäß den Anweisungen ihres behandelnden Arztes verändert werden kann.

**[0018]** Ein weiteres Ziel ist die Bereitstellung eines solchen Spenders, der es ermöglicht, die niedrigste wirksame HRT-Dosis (am Anfang der HRT) schrittweise zu finden.

**[0019]** Ein weiteres Ziel ist die Bereitstellung eines Spenders, mit dem die individuelle Anfangsdosis des in den erfindungsgemäßen Methoden zur Anwendung kommenden Östrogens oder des Gestagens oder von beiden problemlos und zuverlässig auf jede gewünschte Höhe eingestellt werden kann und bei dem diese Dosis vom behandelnden Arzt oder vom Apotheker um jeden vom Arzt gewünschten Betrag erhöht oder vermindert werden kann, ohne dass die Notwendigkeit besteht, dass der Arzt eine andere Handelsform verordnet.

**[0020]** Ein weiteres Ziel ist die Bereitstellung eines solchen Spenders, der die individuelle Anpassung der Östrogen- und Gestagendosen ermöglicht und auch die gleichzeitige Verabreichung beider Hormone ähnlich wie bei einer fixen Kombination sicherstellt.

**[0021]** Ein weiteres Ziel ist die Bereitstellung eines Spenders, mit dem die individuelle Anfangsdosis des in den erfindungsgemäßen Methoden zur Anwendung kommenden Östrogens oder des Gestagens oder von beiden problemlos und zuverlässig auf jede gewünschte Höhe eingestellt werden kann und bei dem diese Dosis vom behandelnden Arzt oder vom Apotheker um jeden vom Arzt gewünschten Betrag erhöht oder vermindert werden kann, ohne dass die Notwendigkeit besteht, dass der Arzt eine andere Handelsform verordnet.

**[0022]** Ein weiteres Ziel ist die Bereitstellung eines Spenders, bei dem diese Veränderung der Einzeldosen des in den erfindungsgemäßen Methoden zur Anwendung kommenden Östrogens oder des Gestagens oder von beiden nur vom Arzt oder von der Patientin, der die Hormone verschrieben wurden, nach den Anweisungen ihres behandelnden Arztes problemlos und zuverlässig verändert werden kann.

**[0023]** Weitere Ziele sind für den Fachmann auf dem Gebiet, mit dem sich diese Erfindung befasst, ersichtlich.

#### Kurzdarstellung der Erfindung

**[0024]** In Bezug auf den Herstellungsartikel betrifft diese Erfindung einen Spender für die Ausgabe und Selbstverabreichung mehrerer aufeinanderfolgender Einzeldosen eines Östrogens und eines Gestagens aus einem Spender, der mehrere Dosen dieser Hormone enthält, in separaten, extrudierbaren, pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzungen in dosierten Einzelmengen, die durch mechanische Veränderung des Spenders einfach und genau verändert werden können, umfassend:

a) einen ersten Behälter mit:

(i) einer ersten Kammer mit mehreren Dosen des Östrogens in einer ersten extrudierbaren, halbfesten oder flüssig-viskosen, pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzung;

(ii) einer Ausgabeöffnung, durch die ein Volumen der ersten pharmazeutischen Zusammensetzung in der ersten Kammer beim Aufbringen von Abgabedruck auf den ersten Behälter abgegeben werden kann;

(iii) Mitteln zum Aufbringen von Abgabedruck auf die erste Kammer;

b) einen zweiten Behälter mit:

(i) einer zweiten Kammer mit mehreren Dosen des Gestagens in einer zweiten extrudierbaren, halbfesten oder flüssig-viskosen, pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzung;

(ii) einer Ausgabeöffnung, durch die ein Volumen der zweiten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung in der zweiten Kammer beim Aufbringen von Abgabedruck auf den zweiten Behälter abgegeben werden kann;

(iii) Mitteln zum Aufbringen von Abgabedruck auf die zweite Kammer;

c) ein erstes Dosiermittel, das ein Volumen der ersten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, die aus der ersten Kammer dort hinein extrudiert wurde, aufnehmen und digital reziprokal von einem

Aufnahmemodus, in dem es mit der ersten Kammer durch die erste Öffnung in Verbindung steht und mit einem vorab festgelegten Volumen der ersten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung gefüllt werden kann, in einen Abgabemodus, in dem ein Volumen der ersten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung darin aus ihr und aus dem Spender abgegeben werden kann, umgestellt werden kann, wobei das erste Dosiermittel Folgendes umfasst:

(i) ein erstes Verstellmittel zur Veränderung des Volumens der ersten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, die in das erste Dosiermittel als Einzeldosis des Östrogens extrudiert werden kann; d) ein zweites Dosiermittel, das ein Volumen der zweiten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, die aus der zweiten Kammer dort hinein extrudiert wurde, aufnehmen und das digital reziprokal von einem Aufnahmemodus, in dem es mit der zweiten Kammer durch die zweite Öffnung in Verbindung steht und mit einem Volumen der zweiten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung gefüllt werden kann, in einen Abgabemodus, in dem ein Volumen der zweiten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung darin aus ihr und aus dem Spender abgegeben werden kann, umgestellt werden kann, wobei das zweite Dosiermittel Folgendes umfasst:

(i) ein zweites Verstellmittel zur Veränderung des Volumens der zweiten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, die in das Dosiermittel als Einzeldosis des Gestagens extrudiert werden kann; und e) Spendemittel für die Abgabe eines Volumens der ersten pharmazeutischen Zusammensetzung und eines Volumens der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung aus dem ersten bzw. dem zweiten Dosiermittel des Spenders in Form einer Einzeldosis des Östrogens und des Gestagens.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0025]** Verschiedene andere Ziele, Merkmale und die damit verbundenen Vorteile der vorliegenden Erfindung werden besser ersichtlich, wenn sie in Verbindung mit den beiliegenden Zeichnungen betrachtet werden, in denen gleiche Bezugszeichen die gleichen oder ähnliche Teile in den diversen Ansichten darstellen. In den Zeichnungen zeigen:

**[0026]** **Fig. 1** eine schematische Vorderansicht eines erfindungsgemäßen Salben- oder Cremespenders im Querschnitt;

**[0027]** **Fig. 2** eine schematische Vorderansicht einer ersten alternativen Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Salben- oder Cremespenders im Querschnitt;

**[0028]** **Fig. 3** eine schematische Vorderansicht der ersten alternativen Ausführungsform aus **Fig. 2** im Querschnitt;

**[0029]** **Fig. 3** eine perspektivische Ansicht eines in der Ausführungsform von **Fig. 2** und **3** verwendeten Ventiliroids;

**[0030]** **Fig. 4** eine Seitenansicht einer einzelnen erfindungsgemäß konfigurierten Tube mit einem Paar Kammern und einer Dosier- und Abgabedüse zur Verwendung in einem Set, das Dosiermittel zum Abmessen der Größe der daraus abgegebenen Einzeldosen enthält, wie in **Fig. 9** gezeigt;

**[0031]** **Fig. 5** eine Seitenansicht einer einzelnen Tube ähnlich der in **Fig. 4** gezeigten Tube, aber mit einer anders gestalteten Dosier- und Abgabedüse, wobei die Tube teilweise vom Boden aufgerollt ist, in einer teilweise entleerten Konfiguration;

**[0032]** **Fig. 6** eine Querschnittsansicht entlang Linie 6-6 der Dosier- und Abgabedüse der Ausführungsform aus **Fig. 4**;

**[0033]** **Fig. 7** eine entsprechende Ansicht einer ersten alternativen Ausführungsform der in **Fig. 6** gezeigten Dosier- und Abgabedüse;

**[0034]** **Fig. 8** eine entsprechende Ansicht einer zweiten alternativen Ausführungsform der in **Fig. 6** gezeigten Abgabedüse entlang Linie 8-8 in **Fig. 5**;

**[0035]** **Fig. 9** eine perspektivische Ansicht einer weiteren Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Sets in Form einer Salbentube der in **Fig. 4** und **5** gezeigten Art zur Abgabe eines Gemisches aus zwei Salben als ein Extrudat auf eine mit einer linearen grafischen Darstellung versehene Tabelle,

**[0036]** **Fig.** 10 eine perspektivische Ansicht eines erfindungsgemäßen Sets mit einem Paar Salbentuben zur Abgabe separater Extrudate von zwei Salben auf eine Tabelle mit einem Paar linearer grafischer Darstellungen darauf;

**[0037]** **Fig.** 11 eine auseinandergezogene perspektivische Ansicht eines stiftförmigen Spenders und einer Dosierkappe dafür, bei der die Vorderwand jeweils teilweise entfernt ist, um das Paar pharmazeutische Zusammensetzungen in Stiftform zu zeigen, die in drehbaren lippenstiftartigen Gehäusen im Spender untergebracht sind, und die Anpassung der Dosierkammern; und

**[0038]** **Fig.** 12 eine vertikale Draufsicht, teilweise im Querschnitt, um das Paar aus Doppelspender und Kappe ähnlich wie die stiftförmige Ausführungsform in **Fig.** 11 zu zeigen, wobei diese Ausführungsform ebenfalls über einen Arretiermechanismus verfügt, der verhindert, dass die pharmazeutischen Zusammensetzungen ausgegeben werden, wenn die Dosierkappe nicht auf den Spender aufgesetzt ist.

#### Detaillierte Beschreibung

**[0039]** Wie hierin verwendet umfassen die Begriffe "Menopause" und "menopausal" die perimenopausalen und die postmenopausalen Zustände; "dosiert" bedeutet visuell abgemessen oder mechanisch vorab festgelegt; "gleichzeitig" bedeutet zur selben Zeit oder unmittelbar aufeinanderfolgend; "aufeinanderfolgende Dosen" bedeutet Dosen, die in regelmäßig voneinander beabstandeten Intervallen verabreicht werden; "längerer Zeitraum" bedeutet länger als ein Monat und umfasst Zeiträume zwischen mehreren Monaten und mehreren Jahren; "Abgabefläche" bedeutet eine Fläche, die zur Verabreichung einer Einzeldosis geeignet ist und auf die eine Einzeldosis der pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzungen abgegeben wird und die zum Transport der Einzeldosen an die Verabreichungsstelle verwendet wird; "Verabreichungsstelle" bedeutet den Körperebereich, an dem eine pharmazeutische HRT-Zusammensetzung verabreicht wird, z. B. ein Hautareal oder ein anderer topischer Bereich, wenn die pharmazeutische Zusammensetzung topisch verabreicht werden kann, oder die Mundhöhle oder das Rektum oder die Vagina, wenn die pharmazeutische Zusammensetzung oral oder rektal oder vaginal verabreicht werden kann; "fließfähig" bedeutet abgebbar in nicht diskreter Form; "nicht diskret" bedeutet nicht teilchenförmig; "verteilbar" bedeutet verabreichbar durch Verreiben auf der Haut, ähnlich wie bei einem Deodorantstift; "extrudierbar" bedeutet abgebbar durch mechanische Kraft von einer Multidosis-Quelle in Form eines Extrudats (Strangs) mit einer definierten physischen Gestalt mindestens für den Zeitraum zwischen seiner Abgabe und seiner Überführung zu einer Abgabefläche; ein "starres Extrudat" bedeutet ein Extrudat von stabiler physischer Gestalt; ein "fließfähiges Extrudat" bedeutet ein Extrudat von instabiler physischer Gestalt, d. h. einer Gestalt, die unter dem Einfluss von Schwerkraft wahrnehmbar abflacht; und "Flächenstück" beinhaltet Filme, Vliese und gewebte Stoffe und Papier.

**[0040]** Im breitesten Aspekt verwendet die erfindungsgemäße Methode:

- eine erste Quelle einer ersten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung mit mehreren nicht diskreten Östrogendosen, die daraus in Form aufeinanderfolgend dosierter Einzeldosen abgegeben werden können;
- eine zweite Quelle einer zweiten, extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung mit mehreren nicht diskreten Gestagendosen, die daraus in Form aufeinanderfolgend dosierter Einzeldosen abgegeben werden können;
- eine Abgabefläche für den gleichzeitigen Transport von dosierten Mengen der ersten und der zweiten Zusammensetzung zu einer Verabreichungsstelle, für die die Zusammensetzungen zur Verabreichung aus den jeweiligen Quellen bestimmt sind;
- Mittel zum Abgeben aufeinanderfolgender Mengen der ersten und der zweiten Zusammensetzung aus deren jeweiligen Quellen auf die Abgabefläche als Einzeldosen der Hormone darin;
- Mittel zum Dosieren der Menge der ersten Zusammensetzung, die aus der ersten Quelle als Einzeldosis des Östrogens abgegeben wird; und
- Mittel zum Dosieren der Menge der zweiten Zusammensetzung, die aus der zweiten Quelle als Einzeldosis des Gestagens abgegeben wird.

**[0041]** In verschiedenen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung:

- sind die aufeinanderfolgenden Dosen Tagesdosen;
- sind die pharmazeutischen Zusammensetzungen halbfeste Stoffe, die als starre Extrudate oder viskose Flüssigkeiten, die als fließfähige Extrudate extrudierbar sind, extrudierbar sind;
- sind die pharmazeutischen Zusammensetzungen für die transdermale Verabreichung bestimmt, sie enthalten vorzugsweise eine transdermale Absorption verbessertes Mittel, und sie können durch Einreiben in die Haut oder durch Aufbringen der pharmazeutischen Zusammensetzungen auf eine Fläche eines Haut-

pflasters, das eine Klebefläche aufweist, und anschließendes Aufkleben des Pflasters auf die Haut der Patientin verabreicht werden;

d. sind die pharmazeutischen Zusammensetzungen für die orale Einnahme bestimmt, und (i) die pharmazeutischen Zusammensetzungen sind viskose Flüssigkeiten, und das Abgabemittel ist ein Gerät zur Einführung in den Mund der Frau, oder (ii) die pharmazeutischen Zusammensetzungen sind nicht klebende halbfeste Stoffe, und das Abgabemittel ist eine Hand der Frau;

e. werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen durch eine manuell bediente Pumpe abgegeben;

f. sind die erste und die zweite Quelle der pharmazeutischen Zusammensetzungen separate Abteile eines gemeinsamen Spenders, aus dem individuelle Dosen jeder pharmazeutischen Zusammensetzung gleichzeitig extrudiert werden, entweder als zwei separate Extrudate oder vorzugsweise als einzelnes gemischtes Extrudat;

g. sind die erste und die zweite Quelle jeweils in einem Behälter enthalten, der von dem behandelnden Arzt zum Verändern der Größe der individuellen Dosen des Östrogens oder des Gestagens oder von beiden Hormonen geöffnet werden kann;

h. ist die Abgabefläche die Hand der Frau, und das Östrogen und das Gestagen werden durch Einreiben der abgegebenen Zusammensetzungen auf das Hautareal, auf dem die transdermale Verabreichung der Hormone erfolgen soll, verabreicht;

i. ist die Abgabefläche ein Flächenstück, und die hormonhaltigen Zusammensetzungen werden auf die Haut der Frau aufgebracht, indem die Seite des Flächenstücks darauf aufgebracht wird, die die Östrogen- und Gestagendosen enthält und die optional (i) Indizien zur Identifizierung der jeweiligen Östrogen- und Gestagendosen enthält, die in der auf diese Seite aufgebrachten Extrudatmenge enthalten sind, und (ii) einen Klebebereich um den Bereich, auf den das Extrudat oder die Extrudate aufgebracht werden, der so gestaltet ist, dass das Flächenstück auf die Haut der Frau aufgeklebt werden kann;

j. werden die dosierten Mengen der pharmazeutischen Zusammensetzungen aus einem Spender, in dem sie in dem ersten und dem zweiten Behälter enthalten sind, abgegeben, wobei der Spender ein mechanisches Mittel zum Verändern des Volumens der pharmazeutischen Zusammensetzung enthält, die aus einem oder beiden Behältern als Einzeldosis abgegeben wird, wobei das Mittel dies vorzugsweise durch Verändern des Volumens der pharmazeutischen Zusammensetzung, die aus dem ersten oder dem zweiten Behälter abgegeben wird, durch Verändern der Länge oder des Durchmessers der das Östrogen oder das Gestagen enthaltenden Zusammensetzung tut, die als Einzeldosis aus dem Spender abgegeben wird;

k. erfolgt die Verabreichung der Einzeldosen täglich; die pharmazeutischen Zusammensetzungen sind halbfeste Stoffe oder viskose Flüssigkeiten; die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden von einem Spender abgegeben, in dem der erste und der zweite Behälter in separaten Kammern untergebracht sind, der Spender umfasst ein mechanisches Mittel zum Verändern des Volumens der pharmazeutischen Zusammensetzung, das als Reaktion auf einen manuell ausgelösten Abgabedruck aus einem oder beiden Behältern abgegeben wird.

**[0042]** In seinen verschiedenen Aspekten kann ein erfindungsgemäß hergestellter Artikel einen oder mehrere der folgenden Aspekte umfassen:

- a. eine Abgabefläche in Form eines Flächenstücks, das auf einer Fläche Anweisungen zum Aufbringen ausgewählter Mengen der ersten und der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung darauf enthält, wobei das Flächenstück optional visuelle Indexmittel enthält, die auf einer Fläche des Flächenstücks aufgedruckt sind und die Menge der jeweils auf das Flächenstück aufzubringenden pharmazeutischen Zusammensetzung angeben, wobei die erste und die zweite Zusammensetzung jeweils für die transdermale Adsorption des darin enthaltenen Hormons bestimmt sind, wenn die Zusammensetzungen auf die Haut aufgebracht werden, und das Flächenstück optional auch ein Hautpflaster ist, das auf die Haut aufgeklebt werden kann, so dass die die Einzeldosen des Östrogens und des Gestagens enthaltende Fläche mit der Haut in Berührung kommt, und wobei das visuelle Indexmittel auf die Fläche aufgedruckt ist;
- b. einen Spender mit einer halbfesten ersten und zweiten Zusammensetzung;
- c. einen Spender, aus dem die erste und die zweite Zusammensetzung gleichzeitig abgegeben werden;
- d. einen Spender, aus dem die erste und die zweite Zusammensetzung als gemischtes Extrudat abgegeben werden;
- e. einen Spender mit einem Paar Aufbewahrungskammern, die jeweils eine pharmazeutische Zusammensetzung enthalten, die für die topische Verabreichung bestimmt ist, d. h. einen extrudierbaren halbfesten Stoff oder eine viskose Flüssigkeit oder einen verteilbaren Stift, und von denen eine mehrere nicht diskrete Dosen eines Östrogens und die andere mehrere nicht diskrete Dosen eines Gestagens enthält, wobei die Kammern jeweils eine Ausgangsöffnung für die Abgabe der darin enthaltenen pharmazeutischen Zusammensetzung und Mittel zum Aufbringen von Extrusionsdruck auf die Kammer enthalten;
- f. einen Spender wie in e) oben beschrieben, bei dem die Aufbewahrungskammern Tuben sind, die vom Spender abnehmbar sind;

- g. einen Spender wie in e) oben beschrieben, wobei jede Aufbewahrungskammer oder eine Kappe dafür jeweils eine Dosierkammer zur Aufnahme eines vorab festgelegten Volumens der aus der Aufbewahrungskammer abgegebenen pharmazeutischen Zusammensetzung aufweist;
- h. einen Spender wie in e), f) oder g) oben beschrieben, der Mittel zum Verändern des Volumens der Dosierkammer enthält, in die die pharmazeutische Zusammensetzung aus der Aufbewahrungskammer als Einzeldosis des in der pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltenen Hormons abgegeben wird;
- i. einen Spender wie in e), f) oder g) oben beschrieben, bei dem die Dosiermittel ein Paar Extrusionsdüsen umfassen, die an den Abgabeenden der Aufbewahrungskammern befestigt sind, wobei diese Düsen den Durchmesser der von den Abgabemitteln abgegebenen Extrudate und somit das Verhältnis von Östrogen zur Dosis des Gestagens in den als Einzeldosis extrudierten Extrudaten bestimmen;
- j. einen Spender wie in e), f) oder g) oben beschrieben, bei dem die Dosiermittel ein Paar Dosierleitungen oder -kammern umfassen, deren Länge oder Tiefe das Volumen der von den Aufbewahrungskammern als Einzeldosen des darin enthaltenen Östrogens oder Gestagens abgegebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen bestimmt;
- k. ein Abgabemittel wie in e) bis i) oben beschrieben, bei dem das dosierte Volumen der von einer Aufbewahrungskammer abgegebenen pharmazeutischen Zusammensetzung verändert werden kann;
- l. einen Spender wie in a) bis d) oben beschrieben, bei dem das Dosiermittel verstellbar ist und die Verstellpunkte von einer Reihe von Indexmitteln, die mit den Dosiermitteln in Beziehung stehen, identifiziert werden, wobei die Dosiermittel nacheinander individuell sichtbar werden, wenn die Extrusionsdüse verstellt wird, und die durch den Einstellpunkt bestimmte Menge der pharmazeutischen Zusammensetzung korrelieren, wenn ein Volumen durch die Düse extrudiert wird;
- m. einen Spender wie in a) bis 1) oben beschrieben, bei dem die pharmazeutischen Zusammensetzungen viskose, fließfähige Flüssigkeiten sind und das erste und das zweite Dosiermittel ein Paar Pumpen enthalten, die mit dem ersten und dem zweiten Behälter verbunden sind, wobei jede bei Aktivierung zuerst einen Teil der viskosenflüssigen Zusammensetzung von dem Behälter, mit dem die Pumpe verbunden ist, zu einer Dosierkammer überführt und dann den dosierten Teil von der Dosierkammer und vom Spender abgibt;
- n. ein Set mit einem Spender wie in a) bis f) oben beschrieben und als zweiter Komponente einem Flächenstück als Abgabefläche;
- o. ein Set wie in m) oben beschrieben, das als Dosiermittel eine Reihe von Indexmitteln auf dem als Abgabefläche dienenden Flächenstück aufweist;
- p. ein Set mit einem Spender wie in b) bis 1) oben beschrieben, das mehrere Mittel enthält zum Verändern des Volumens der Leitung oder der Kammer, in die die pharmazeutischen Zusammensetzungen im Spender zum Dosieren einer Einzeldosis abgegeben werden, und bei dem eines dieser Mittel im oder auf dem Spender befestigt ist;
- q. ein Set mit einem Spender wie in a) bis 1) oben beschrieben und als Abgabefläche einem Flächenstück in Form eines Hautpflasters mit Klebstoff auf einer Fläche zum Aufnehmen der ersten und der zweiten Zusammensetzung, die aus dem Spender abgegeben werden, das zur transdermalen Abgabe der darin enthaltenen Hormone auf die Haut aufgeklebt wird, nachdem die erste und zweite Zusammensetzung darauf aufgebracht wurden;
- r. ein Set mit einem Spender wie in e) bis h), j) und k) oben beschrieben, bei dem die pharmazeutischen Zusammensetzungen in Stiftform vorliegen und im Spender in lippensstiftähnlichen Behältern untergebracht sind und durch Drehen des Behälterbodens daraus abgegeben werden können, wobei die Behälter zum Auswechseln vorzugsweise abnehmbar sind, wenn sie leer sind, und das erste und das zweite Dosiermittel Kammern in einer Kappe für den Spender sind, die die Länge der Stifte der pharmazeutischen Zusammensetzung, die vom Spender abgegeben werden kann, wenn die Kappe auf den Spender aufgesetzt ist, und somit auch die Größe der abgegebenen Einzeldosen begrenzt.

#### Das Östrogen und das Gestagen

**[0043]** Die in den erfindungsgemäß hergestellten Gegenständen verwendeten pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten ein Östrogen und Gestagen.

**[0044]** Beispiele für Östrogene, die bei dieser Erfindung verwendet werden können (die gezeigten Dosen sind orale Dosen; transdermale Dosen unterscheiden sich davon je nach Absorptionswirkung des verwendeten Trägers), sind Ethinylöstradiol und Mestranol (5–15 µg/Tag), Östradiol und deren Ester, z. B. Valerat, Acetat, Benzoat und Undecylat (0,5–4 mg/Tag), Östriol, Östriolsuccinat, Polöstriolphosphat (2–8 mg), Östron, Östronsulfat und konjugierte Östrogene (0,3–1,2 mg/Tag). Davon sind Ethinylöstradiol, konjugierte Östrogene, Östron und insbesondere 17β-Östradiol bevorzugt.

**[0045]** Beispiele für Gestagene, die in dieser Erfindung verwendet werden können (die gezeigten Dosen sind

orale Dosen; transdermale Dosen unterscheiden sich davon je nach Adsorptionswirkung des verwendeten Trägers), sind mikronisiertes Gestagen (100–200 mg/Tag), Norethisteron und Ester davon, z. B. Acetat (0,5–2 mg/Tag), Norgestrel (80–250 µg/Tag), Levonorgestrel (40–125 µg/Tag), Chlormadinonacetat (1–2 mg/Tag), Cyproteronacetat (1–2 mg/Tag), Desogestrel, 3-Ketodesogestrel (40–120 µg/Tag), Drospirenon (1–3 mg/Tag), Norgestimat oder Gestoden (20–80 µg/Tag).

**[0046]** Davon werden Gestoden, Levonorgestrel, 3-Ketodesogestrel, Drospirenon und insbesondere Gestoden, Levonorgestrel und 3-Ketodesogestrel bevorzugt.

**[0047]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten beispielsweise  $17\beta$ -Östradiol in einer Konzentration von 2% oder Levonorgestrel in einer Konzentration von beispielsweise 1% oder eine biologisch äquivalente Konzentration eines anderen Östrogens bzw. Gestagens. Mengen von 0,25–1 g jeder der Zusammensetzungen wären ausreichend, um die Freisetzung und Absorption von minimalen therapeutischen Tagesmengen, entsprechend ca. 50 µg  $17\beta$ -Östradiol und ca. 40 µg Levonorgestrel, zu gewährleisten.

#### Die pharmazeutischen Zusammensetzungen

**[0048]** Die in den erfindungsgemäßen Spendern vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten mehrere Dosen des Östrogens oder des Gestagens in nicht diskreter Form, so dass individuelle Dosen jeder gewünschten Größe daraus abgegeben werden können, d. h. sie sind eine extrudierbare viskose Flüssigkeit, z. B. eine Flüssigkeit, die nach Überführung auf die Abgabefläche fließt, oder ein extrudierbarer halbfester Stoff, z. B. ein Gel, eine Salbe oder eine Creme, die während der Zeit zwischen Extrusion und Auftragen auf die Haut auf der Abgabefläche formstabil ist, oder ein verteilbarer Feststoff, ähnlich wie ein Deostift. Wenn die Zusammensetzung eine viskose Flüssigkeit ist, besitzt sie vorzugsweise eine Viskosität von 2.000–100.000 cps, ganz besonders bevorzugt 5.000–50.000 cps, so dass sie von einem Pumpspender für Lotionen abgegeben und durch Verteilen auf der Haut durch Einreiben (topische Verabreichung) verabreicht werden kann. Wenn die Zusammensetzung eine halbfeste Substanz ist, weist sie vorzugsweise eine Viskosität von 50.000–500.000 cps auf, so dass sie als pastenartige Masse extrudiert und oral oder transdermal verabreicht werden kann. Die Zusammensetzungen besitzen vorzugsweise Mikropenetrationswerte von weniger als 1000 mm  $\times$  10<sup>-1</sup>, vorzugsweise mehr als 1000 mm  $\times$  10<sup>-1</sup>. Mit einer anderen Methode gemessen (Extensometertest) liegen die Extensometerwerte im Bereich von 200 mm<sup>2</sup> (viskoser) bis 4000 mm<sup>2</sup> (flüssiger), vorzugsweise bei mehr als 4000 mm<sup>2</sup>. Wie für den Fachmann ersichtlich sein wird, gibt es keinen klaren Unterschied zwischen einer sehr viskosen extrudierbaren Flüssigkeit und einer sehr weichen extrudierbaren halbfesten Substanz. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung sind beide geeignet.

**[0049]** Der Träger, in dem das Östrogen oder Gestagen gelöst oder suspendiert ist, kann wässrig sein, wenn das ausgewählte Hormon darin lagerstabil ist, oder nicht wässrig, z. B. Ethanol oder Methanol, und er kann einen oder mehrere pharmazeutische Träger, Hilfsmittel oder Zusatzstoffe, die herkömmlich in einer Zusammensetzung für die transdermale Wirkstoffverabreichung verwendet werden, und beliebige dieser im Stand der Technik bekannten Materialien enthalten, wie z. B. jede Flüssigkeit, jedes Gel, Lösungsmittel, flüssige Verdünnungsmittel, jeden Löslichkeitsvermittler oder dergleichen, die nicht toxisch sind und nicht mit anderen Bestandteilen der Zusammensetzung nachteilig interagieren. Beispiele für geeignete Hilfsmittel sind Wasser, flüssige Glyceryltriester mit niedermolekularen Fettsäuren oder wachsartigen Estern, niedere Alkanole, natürliche Öle wie Maisöl, Erdnussöl, Sesamöl, Rizinusöl oder deren Kondensationsprodukte mit Ethylenoxid und dergleichen, Kohlenwasserstoffe wie pharmazeutisches Mineralöl, Silikone, Emulgatoren wie z. B. Monoglyceride oder Diglyceride von Fettsäuren, Phospholipinsäurederivate wie z. B. Lecithin oder Cephalin, Polyalkylenglykole wie z. B. Polyethylenglykol, wässrige Phasen, denen ein Quellmittel wie z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon usw. zugefügt wurde und denen zusätzlich Dispergiermittel oder Emulgatoren wie z. B. Lecithin zugefügt werden können, Polyoxyethylenderivate und dergleichen. Die Hilfsmittel können ferner Zusätze wie z. B. Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Emulgatoren usw. enthalten. Die Zusammensetzung enthält vorzugsweise ferner ein Mittel zur Verbesserung der transdermalen Absorption, das auch als Trägerkomponente dienen kann. Wenn die Zusammensetzung eine halbfeste Substanz ist, ist vorzugsweise ein herkömmliches Extrudermittel, das die zur Extrusion der Zusammensetzung erforderliche Energie verringert, anwesend.

**[0050]** Obwohl die vorliegende Erfindung in einer bevorzugten Ausführungsform eine pharmazeutische Zusammensetzung verwendet, die für die transdermale Selbstverabreichung eines Östrogens und eines Gestagens ausgelegt ist, ist es für den Fachmann ersichtlich, dass das Prinzip, auf dem die Erfindung beruht, also die Verwendung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die mehrere Dosen eines Östrogens und eines

Gestagens in nicht einheitlicher Dosierform enthalten, d. h. eine extrudierbare halbfeste Substanz oder eine viskose Flüssigkeit im Gegensatz zu einer Tablette, Pille, einem Dragee oder einem transdermalen Pflaster, die bzw. das eine Einzeldosis des Östrogens und von Gestagen enthält, in Kombination mit einem Abgabemittel, mit dem die individuelle Dosis jedes Hormons und vorzugsweise auch das Verhältnis der Hormone zueinander durch Verstellung des Abgabemittels verändert werden kann, auch in der oralen Therapie durch Verwendung eines entsprechenden Trägers für die Hormone, der eingenommen werden kann, und einer Transportzusammensetzung, die für das Einführen in den Mund geeignet ist, z. B. eines Löffels mit Volumenindexmitteln zum Abmessen der Dosen, eingesetzt werden kann.

#### Topische Zusammensetzungen

**[0051]** Die bei den erfindungsgemäßen Spendern verwendeten pharmazeutischen Zusammensetzungen werden vorzugsweise durch Auftragen auf ein entsprechendes Hautareal (oder Schleimhautareal) verabreicht. Deshalb enthalten sie vorzugsweise eine wirksame Menge eines absorptionsverbessernden Mittels.

**[0052]** Der Begriff "topisch", wie hier verwendet, umfasst dabei die transdermale und die transmukosale Verabreichung.

**[0053]** Der Begriff "wirksame" Menge, wie hier in Bezug auf ein topisches absorptionsverbesserndes (oder permeationsverbesserndes) Mittel verwendet, bedeutet eine Menge, die eine signifikante Erhöhung der Permeabilität des Haut- oder Schleimhautareals, auf das die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen aufgebracht werden, und demnach auch der gewünschten Penetrationstiefe, Verabreichungsgeschwindigkeit und Menge des systemisch verabreichten Arzneimittels bewirkt.

**[0054]** Beispiele für absorptionsverbessernde Mittel sind die in PCT/US90/01469 beschriebenen, d. h. eine Mischung mit einem Diethylenglykolmonoethyl- oder -monomethylether oder beiden als erster Etherkomponente, z. B. das Handelsprodukt Transcutol, und einer Verbindung der Formel  $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}$ , wobei n die ganze Zahl 1 oder 2, m eine ganze Zahl von 10 bis 18 und R ein Niederalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Teil ist, der unsubstituiert oder mit einer oder zwei Hydroxylgruppen substituiert sein kann, als zweiter Esterkomponente, z. B. eine Esterkomponente mit einem oder zwei Caprin-, Laurin-, Myristin-, Palmitin- oder Stearinsäureresten und einem oder mehreren Niederalkanol-, Ethylenglykol- und Propylenglykolteilen, wie z. B. das im Handel erhältliche Material "PGML", das in der Regel ein Gemisch aus Propylenglykolmonolaurat selbst, Propylenglykoldilaurat und entweder Propylenglykol, Methyllaurat oder beiden ist. Das Verhältnis (v/v) des Ethers zu den Esterkomponenten in dieser Verbesserungsmittel-Zusammensetzung reicht von ca. 90 : 10 bis ca. 10 : 90, insbesondere von ca. 90 : 10 bis ca. 40 : 60. Das bevorzugte Verhältnis kann schwanken, je nachdem, ob die verbesserte Zusammensetzung [lakune] ist.

**[0055]** [lakune] der Patientin, mit das Volumen anzeigen den Indexmitteln zum Dosieren der individuellen Dosen des Östrogens und des Gestagens, wenn das Abgabemittel kein Dosiermittel aufweist; es kann die Oberfläche eines Paars Applikatorkugeln sein, die in "Roll-on"-Applikatoren mit Doppelkammern angebracht sind, vergleichbar mit den Deodorantspendern mit einzelnen Applikatorkugeln, die heutzutage weithin verwendet werden, wobei das Volumen der Reservoirs unter der Unterseite der Kugeln das Volumen der jeweiligen Einzeldosen der die Hormone enthaltenden fließfähigen Flüssigkeiten bestimmt, die daraus abgegeben werden können, während der Applikator senkrecht gehalten wird; es kann die Oberseite eines doppelten "stiftartigen" Spenders vom Gewindetyp sein, dessen Kappe Dosierhohlräume enthält, die die Höhe der jeweiligen Einzeldosen eines Paars Tuben mit festen verteilbaren Gels bestimmt, die als Einzeldosen der darin enthaltenen Hormone abgegeben werden können, wenn das Gewindeabgabemittel gedreht wird, bis die jeweiligen Tuben die Dosierhohlräume in der Spenderkappe füllen; oder es kann ein Blatt Papier sein, eine Plastikfolie oder ein gewebtes Tuch oder Vlies mit Indexmitteln, die die Größe des das Östrogen oder Gestagen oder beides enthaltenden Extrudats, das darauf aufgebracht wird, mit der Dosis der darin enthaltenen Hormone korrelieren, wenn die Multidosis-Quelle des darauf aufgebrachten Extrudats keine Vorrichtung zum Dosieren der Größe der individuellen Dosen enthält. Vorzugsweise kann eine pharmazeutische Zusammensetzung transdermal verabreicht werden, und die Abgabefläche ist eine Hand der die HRT erhaltenden Patientin.

**[0056]** Wenn ein Flächenstück oder eine Folie als Abgabefläche für den Transport der pharmazeutischen Zusammensetzungen zum ausgewählten Hautareal für die transdermale Verabreichung der Hormone verwendet wird, kann das Flächenstück oder die Folie zur Verlängerung der Kontaktzeit der Zusammensetzungen mit der Haut auch als transdermales Pflaster verwendet werden, in welchem Fall die Fläche des Flächenstücks oder der Folie mit dem (den) Extrudat(en) darauf entlang des Umfangs des Bereichs mit dem (den) Extrudat(en) vorzugsweise auch einen Klebstoffstreifen aufweist. Wenn der Verabreichungsmodus oral ist, kann die Abga-

befläche essbar sein, beispielsweise ein Blatt Reispapier oder ein Gelatinefilm, damit die Abgabefläche und das (die) Extrudat(e) darauf von der Patientin verzehrt werden können. Dies ist nützlich, wenn das Extrudat eine viskose Flüssigkeit oder eine klebrige, halbfeste Substanz ist.

Die Verabreichungsstelle

**[0057]** Die Verabreichungsstelle hängt natürlich von der Art der das Östrogen oder Gestagen enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen ab, die oral, transdermal oder transmukosal verabreicht werden können. Die transdermale Verabreichung wird bevorzugt.

Die Abgabefläche

**[0058]** Die Abgabefläche (Verabreichungsfläche) kann im Fall einer verteilbaren pharmazeutischen Zusammensetzung für die transdermale oder transmukosale Verabreichung oder im Fall einer halbfesten pharmazeutischen Zusammensetzung für die orale Einnahme oder wenn die pharmazeutische Zusammensetzung eine fließfähige Flüssigkeit zur Einnahme ist die eigene Hand der Patientin sein; sie kann ein Gerät wie z. B. ein Löffel zum Einführen in den Mund der Patientin mit das Volumen angebenden Indexmitteln zum Dosieren der individuellen Dosen des Östrogens und des Gestagens sein; sie kann die Flächen eines Paars eines Paars Applikatorkugeln in "Roll-on"-Applikatoren mit Doppelkammern sein, vergleichbar mit den Deodorantspendern mit einzelnen Applikatorkugeln, wie sie heutzutage weithin verwendet werden, wobei das Volumen der Reservoirs unter der Unterseite der Kugeln das Volumen der jeweiligen Einzeldosen der die Hormone enthaltenden fließfähigen Flüssigkeiten bestimmt, die daraus abgegeben werden können, während der Applikator senkrecht gehalten wird; sie kann die Oberseite eines doppelten "stiftartigen" Spenders vom Gewindetyp sein, dessen Kappe Dosierhohlräume enthält, die die Höhe der jeweiligen Einzeldosen eines Paars Tuben mit festen verteilbaren Gels bestimmt, die als Einzeldosen der darin enthaltenen Hormone abgegeben werden können, wenn das Gewindeabgabemittel gedreht wird, bis die jeweiligen Tuben die Dosierhohlräume in der Spenderkappe füllen; oder sie kann ein Blatt Papier sein, eine Plastikfolie oder ein gewebtes Tuch oder Vlies mit Indexmitteln, die die Größe des das Östrogen oder Gestagen oder beides enthaltenden Extrudats, das darauf aufgebracht wird, mit der Dosis der darin enthaltenen Hormone korrelieren. Vorzugsweise ist die pharmazeutische Zusammensetzung für die transdermale Verabreichung bestimmt, und die Abgabefläche ist eine Hand der die HRT erhaltenden Patientin.

**[0059]** Wenn ein Flächenstück oder eine Folie als Abgabefläche für den Transport der pharmazeutischen Zusammensetzungen zum ausgewählten Hautareal für die transdermale Verabreichung der Hormone verwendet wird, kann das Flächenstück oder die Folie zur Verlängerung der Kontaktzeit der Zusammensetzungen mit der Haut auch als transdermales Pflaster verwendet werden, in welchem Fall die Fläche des Flächenstücks oder der Folie mit dem (den) Extrudat(en) darauf allein des Umfangs des Bereichs mit dem (den) Extrudat(en) vorzugsweise auch einen Klebstoffstreifen aufweist. Wenn der Verabreichungsweg oral ist, kann die Abgabefläche essbar sein, beispielsweise ein Blatt Reispapier oder ein Gelatinefilm, damit die Abgabefläche und das (die) Extrudat(e) darauf vom Patienten verzehrt werden können. Dies ist nützlich, wenn das Extrudat eine viskose Flüssigkeit oder eine klebrige halbfeste Substanz ist.

**[0060]** Die Abgabefläche kann auch die Applikatorfläche eines stiftförmigen Spenders sein, aus dem Einzeldosen des Östrogens und des Gestagens aus dem Innenraum des Spenders abgegeben wurden, z. B. durch Drehen der lippensteinförmigen Halter für pharmazeutische Zusammensetzungen in Stiftform, die das Östrogen und das Gestagen enthalten, bis Einzeldosen der Stifte aus der Oberfläche herausragen, wobei diese Oberfläche eine Oberfläche des Körpers des Spenders sein kann oder die Oberfläche eines Rollapplikators, der über den Stiftenden befestigt ist.

Häufigkeit und Dauer der Verabreichung

**[0061]** Das Östrogen wird gewöhnlich mindestens einmal täglich verabreicht, vorzugsweise ohne Unterbrechung, und vorzugsweise wird auch das Gestagen kontinuierlich verabreicht. Wenn Menstruationsblutungen eintreten sollen, z. B. während der Perimenopause, kann eine sequenzielle Zusatzphase mit Gestagen, in der Regel für 12–14 Tage in einem 28-Tageszyklus, gewählt werden. Dies kann dadurch erreicht werden, dass Mittel bereitgestellt werden, mit denen eine Nulldosis des Gestagens erhalten werden kann. Ein sequenzielles kombiniertes Schema dieser Art kann sogar ein behandlungsfreies Intervall von 3–7 Tagen in jedem Behandlungszyklus nach sequenziellem Entzug des Gestagens beinhalten.

**[0062]** Eine weitere Alternative zur Einleitung von Menstruationsblutungen wäre die kontinuierliche kombi-

nierte Behandlung mit einem erfindungsgemäßen Spender/einer erfindungsgemäßen Behandlung in einem zyklischen Schema mit einem behandlungsfreien Intervall von 3–7 Tagen ca. alle 4 Wochen, wie dies bei der oralen Empfängnisverhütung Standard ist.

**[0063]** Ein Antiprogestin bewirkt die Einleitung von Menstruationsblutungen in einer kontinuierlichen kombinierten Behandlung mit Östrogen plus Gestagen, wie in PCT-Anmeldung US 93/01931 beschrieben. Östrogen und Gestagen können ununterbrochen für bis zu 6 Monate oder länger verabreicht werden, und während dieser Zeit kann die Menstruationsblutung mit einer gewünschten und vorab gewählten Häufigkeit eingeleitet werden, z. B. alle 20, 30, 60, 90, 120, 150 oder 180 Tage, indem 1, 2 und/oder 3 Tage vor dem gewünschten Tag des Auftretens der Menstruationsblutung zusätzlich eine die Menstruationsblutung auslösende Menge des Antiprogestins verabreicht wird. Alternativ kann die Verabreichung von Östrogen oder Gestagen während oder vor der Menstruationsblutung unterbrochen werden, z. B. beginnend am Tag 21–27 des Menstruationszyklus und bis zu ca. 6 Tage danach.

**[0064]** Da sich die vorliegende Erfindung auf die HRT bezieht, werden die individuellen Dosen von Östrogen und Gestagen notwendigerweise über einen längeren Zeitraum hinweg verabreicht, d. h. mehr als einen Monat, in der Regel mindestens mehrere Monate lang und gewöhnlich für ein oder mehr Jahre und oft für zehn Jahre oder mehr. Während dieser Zeit wird die Größe der individuellen Dosis des Östrogens oder des Gestagens oder von beiden mindestens einmal und häufig zweimal oder öfter verändert, in der Regel schrittweise im Fall von Östrogen, bis die therapeutisch wirksame Mindestdosis gefunden ist. Oft kann sie wieder verringert werden, wenn die Patientin von der Peri- in die Postmenopause übertritt, weil die zur Verhinderung von postmenopausalem Knochenschwund erforderliche Östrogendosis in der Regel niedriger ist als die Dosis, die für die wirksame Behandlung klimakterischer Beschwerden benötigt wird.

#### Beschreibung bestimmter Ausführungsformen

##### Die erste Ausführungsform (Fig. 1)

**[0065]** Eine erste bevorzugte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Spenders, die in **Fig. 1** gezeigt ist, ist ein einheitlicher Doppel-Salbenspender **1** mit einem unteren Reservoirkörperabschnitt **2** und einem oberen Abgabekappenabschnitt **4**, der auf dem oberen Körperabschnitt **2** befestigt ist. Der Körperabschnitt **2** besteht aus einem Paar Gehäuse **2a** und **2b**, die miteinander verbunden sind und von einer Abstandsstange **7**, die nur über einen Teil der Höhe der Gehäuse nach oben ragt, auf Abstand gehalten werden, so dass ein Zwischenraum zwischen dem oberen Abschnitt der Gehäuse bleibt, der eine Leitung **5** bildet, die am unteren Ende geschlossen und am oberen Ende offen ist. Als Sicherheitsmechanismus zum Gewährleisten, dass eine volle Einzeldosis in den Dosierkappenabschnitt **4** gegeben wird, nachdem eine Einzeldosis von den Spendergehäusen **2a** und **2b** ausgegeben wurde, weisen beide als optionales Merkmal einen vertikalen, mit Sägezähnen versehenen Streifen **3a** bzw. **3b** an gegenüberliegenden Außenseiten auf, die in eine Innenlippe **4a** und **4b** auf der Innenfläche des Bodens des oberen Körperabschnitts **4** eingreifen. Ein Paar Öffnungen **8a** und **8b**, deren Größe und Gestalt es ermöglicht, dass die mit Gewinde versehenen Schenkel **10a** und **10b** eines Paars Justierschrauben **11a** und **11b** jeweils durch Öffnungen **8a** und **8b** in das Innere des unteren Abschnitts **2** ragen können und die Schraubenköpfe **11a** und **11b** mit der Außenfläche der Unterseite der Gehäuse **2a** und **2b** bündig sitzen können, ist in der Unterseite der Gehäuse **2a** und **2b** enthalten. Im Inneren des unteren Abschnitts **2** ist ein Paar dünner Stützmuttern **12a** und **12b** angeordnet, die jeweils als Stützen für ein Paar zylindrischer Behälter **14a** und **14b** in den Gehäusen **2a** und **2b** dienen und jeweils pharmazeutische Zusammensetzungen **16a** und **16b** in Salbenform enthalten, die mehrere Einzeldosen eines Östrogens und eines Gestagens enthalten, und mit Schrauben **11a** und **11b** verschraubt. Zylindrische Behälter **14a** und **14b** haben dicke Böden **15a** bzw. **15b** mit einem Hohlraum **13a** bzw. **13b**, der von der Außenfläche nach oben ragt und die Gewindeenden der Justierschrauben **11a** und **11b** gleitend aufnehmen kann. Ein Abstandsglied **27a** bzw. **27b**, das gleitend (nur in Aufwärtsrichtung) im Boden der Behälter **14a** bzw. **14b** sitzt und den zwischen ihm und der Oberseite der mit dem Inhalt gefüllten Behälter geformten Hohlraum aufrechterhält, bildet eine Dichtung zwischen den Böden **15a** und **15b** und dem Inhalt **16a** bzw. **16b** der Behälter **14a** und **14b**, während die individuellen Dosen vom Spender **1** abgegeben werden. Eine zylindrische Verlängerung **17a** bzw. **17b** mit kleinerem Durchmesser und offenem Ende in Flüssigkeitsverbindung mit dem Inhalt **16a** bzw. **16b** der Behälter **14a** bzw. **14b** über untere Absperrventile **18a** bzw. **18b**, die einen Rückfluss der pharmazeutischen Zusammensetzungen **16a** und **16b** in den Verlängerungen **17a** und **17b** in die Behälter **14a** und **14b** verhindern, ist an den jeweiligen oberen Enden der Behälter **14a** bzw. **14b** in Flüssigkeitsverbindung mit deren Inhalt über eine Öffnung im oberen Ende des Behälters angeordnet. Hülsen **19a** bzw. **19b**, die am oberen Ende geschlossen sind und in denen eine Feder **20a** bzw. **20b** angebracht ist, die die Hülsen **19a** und **19b** in einem maximalen Abstand von den unteren Ventilen **18a** und **18b** halten, aber gestatten, dass die Hülsen **19a** und **19b** beim Heben und Senken des Kap-

penabschnitts **4** über die Verlängerungen **17a** und **17b** gleiten, sind gleitend an den zylindrischen Verlängerungen **17a** und **17b** befestigt. Die Verlängerungen **17a** und **17b** stehen durch obere Abgabeventile **21a** bzw. **21b** mit (flexiblen) Ausgabekanälen **22a** bzw. **22b** in Flüssigkeitsverbindung, die jeweils in gemeinsamer Flüssigkeitsverbindung mit der Abgaböffnung **23** stehen. Zwischen der Oberseite des unteren Körperabschnitts **2** und der Unterseite des oberen Körperabschnitts **4** ist eine Feder **24** angeordnet, die von einem Führungsbalken **25**, dessen oberes Ende an der Innenseite des Kappenabschnitts **4** befestigt und gleitend in der Leitung **5** angeordnet ist, festgehalten wird. Der Führungsbalken **25** besitzt ein vergrößertes unteres Ende **25a**, an dem das obere Ende der Feder **24** befestigt ist.

**[0066]** Im Betrieb werden die Justierschrauben **11a** und **11b** um einen Betrag gedreht, der die Behälter **2a** und **2b** auf eine Höhe anhebt, die das gewünschte Volumen der pharmazeutischen Zusammensetzungen **16a** und **16b** festlegt, das von den Behältern **2a** bzw. **2b** in die von der zylindrischen Verlängerung **17a** und der Hülse **19a** bzw. von der zylindrischen Verlängerung **17b** und der Hülse **19b** definierten Kammern transportiert werden kann, wobei die Volumen die jeweiligen Einzeldosen des aus dem Behälter **1** abgegebenen Gestagens und Östrogens festlegen, wenn die Kappe **4** vollständig über den unteren Körperabschnitt **2** nach unten gedrückt wird.

**[0067]** Eine abgemessene Einzeldosis eines Gemisches der pharmazeutischen Zusammensetzungen **16a** bzw. **16b** in den Behältern **14a** und **14b** wird aus dem Spender **1** abgegeben, wenn der obere Körperabschnitt **4** gegen den unteren Körperabschnitt **2** gedrückt wird. Die freien Zwischenräume  $\Delta^a$  und  $\Delta^b$ , die von dem Abstand zwischen den oberen Abgabeventilen **21a** bzw. **21b** und der Oberseite des Oberteils des unteren Körperabschnitts **2** definiert werden, definieren die Strecke, über die die Hülsen **19a** und **19b** nach unten auf die Verlängerungen **17a** bzw. **17b** geschoben werden können, und die Entfernung, über die die Behälter **14a** und **14b** von den Schrauben **11a** und **11b** angehoben wurden, bestimmt das Volumen der pharmazeutischen Zusammensetzungen **16a** und **16b**, die von den Behältern **14a** und **14b** in die Verlängerungen **17a** und **17b** und von dort zu den Hülsen **19a** und **19b** überführt werden können, wenn die Kappe **4** nach unten auf den Bodenabschnitt **2** des Spenders **1** gedrückt wird. Die unteren Ventile **18a** und **18b** verhindern, dass die so übertragenen Zusammensetzungen wieder zurück in die Behälter **14a** und **14b** gedrückt werden, und die oberen Ventile **21a** und **21b** ermöglichen, dass die so überführten Zusammensetzungen durch die Ausgaböffnung **23** ausgegeben werden.

**[0068]** Die Kappe **4** wird von der Feder **24** wieder zurück in ihre verlängerte Dosierposition gedrückt. Bei der Rückkehr in diese Position entsteht in den Behältern **2a** und **2b** ein Unterdruck, durch den die darin enthaltenen Zusammensetzungen in die Verlängerungen **17a** und **17b** gezogen werden, wodurch die Zusammensetzungen in den Verlängerungen wiederum in die Hülsen **19a** und **19b** gezogen werden und sie so erneut füllen, so dass eine dosierte Einzeldosis des Gestagens und des Östrogens bereitgestellt wird, die ausgegeben werden kann, wenn die Kappe **4** erneut nach unten auf den unteren Körperabschnitt **2** gedrückt wird.

**[0069]** In der in **Fig. 1** gezeigten Ausführungsform wird die Kappe **4** aus ihrer abgesenkten Position auf dem unteren Körper **2** freigegeben, indem die Seitenwände der Spenderkappe **4**, die die Lippen **4a** und **4b** außer Eingriff mit den mit Sägezähnen versehenen Streifen **3a** und **3b** auf den Seiten der Behälter **2a** und **2b** bringt, zusammengedrückt werden.

**[0070]** In einer alternativen Ausführungsform (nicht gezeigt) mit einem Sicherheitsmechanismus zur Gewährleistung, dass jede abgegebene Dosis des Gestagens und des Östrogens eine volle Dosis ist, sind die Lippen **4a** und **4b** durch federbelastete [Lakune] ersetzt, die an der Innenseite der Seitenwand der Kappe **4** und davon beabstandet befestigt sind, und der obere Abschnitt der Seitenwände der Behälter **2a** und **2b**, an denen mit Sägezähnen versehene Streifen **3a** und **3b** befestigt sind, konvergieren zu deren oberen Enden hin so dass die mit Sägezähnen versehenen Streifen in nicht paralleler Beziehung zu den mit Sägezähnen versehenen Streifen an der Innenseite der Kappe **4** stehen und erstere letztere in eine parallele Position zwingt, weil letztere federbelastet sind, wenn die Kappe zur Abgabe einer Einzeldosis der pharmazeutischen Zusammensetzungen nach unten auf den unteren Körperabschnitt **2** des Spenders **1** bewegt wird. Die nicht parallele Beziehung zwischen den jeweiligen mit Sägezähnen versehenen Streifen gestattet die Abwärtsbewegung der Kappe, verhindert aber eine Aufwärtsbewegung, bis die Kappe vollständig nach unten auf den unteren Körperabschnitt **2** gedrückt wurde, wobei sie sich dann voneinander lösen und eine Aufwärtsbewegung möglich wird. In einer weiteren alternativen Ausführungsform (nicht gezeigt) fehlen sowohl die Lippen **4a** und **4b** als auch die mit Sägezähnen versehenen Streifen **3a** und **3b**, und der Spender enthält Anweisungen, um sicherzustellen, dass eine volle Einzeldosis abgegeben wird, dass die Kappe, nachdem sie auf den unteren Körperabschnitt **2** gedrückt wurde, erst dann losgelassen werden soll, wenn sie so weit wie möglich nach unten gedrückt wurde.

## Die zweite Ausführungsform (Fig. 2, 3 und 3a)

**[0071]** **Fig. 2** und **3** zeigen eine zweite Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Spenders in der Gestalt eines Doppel-Salbenschäfers **30** mit einem Abgabekopf **31** mit einem Ventilkörper **32**, der in **Fig. 3a** perspektivisch gezeigt ist und der auf einem Drehzapfen **33** zwischen zwei Flanschen **34** und **35**, die mit einem Boden **36** einstöckig sind, gedreht wird. Der Boden **36** hat Kanäle **37** und **38**, die mit Ventilleitungen **39** und **40** in einer bogenförmigen Verbindungsfläche **41** des Ventilkörpers **32** kommunizieren, wenn er sich in der in **Fig. 3** mit durchgezogenen Strichen gezeigten Stellung befindet. Wenn sich der Ventilkörper **32** in der in **Fig. 3** mit gepunkteten Linien gezeigten Stellung befindet, liegen die offenen Enden der Ventilleitungen **39** und **40** frei, so dass die darin enthaltene Salbe von der Anordnung **30** abgegeben werden kann.

**[0072]** Im Ventilkörper **32** ist ein Paar Dosier- und Abgabekolben **42** und **44** angeordnet, die in zylindrischen Durchgängen **45** und **46** im Ventilkörper **24** befestigt und mit den Ventilleitungen **33** und **34** ausgerichtet sind. Die Kolben **40** und **42** sind mit Stangen **47** und **48** mit einem Paar Handgriffe **50** und **51** verbunden, die die Kolben nach unten in die zylindrischen Durchgänge **44** und **46** drücken, wenn sie gedrückt werden, während sich der Ventilkörper **24** in der in **Fig. 3** gezeigten Abgabeposition befindet.

**[0073]** Der Boden **30** des Spenders weist ein Paar Einlassöffnungen **53** und **54** mit Gewinde auf, die die Salbentuben **55** und **56** aufnehmen. Erfindungsgemäß ist die Salbentube **55** mit einer gestagenhaltigen Salbe **58** und die Tube **56** mit einer östrogenhaltigen Salbe **59** gefüllt, oder umgekehrt. Beim Drücken der Tube **55** wird die Salbe **58** durch den Durchgang **31** in die Ventilleitung **33** im Ventilkörper **24** gedrückt, um den Ventilkörper zu laden. Die Tube **44** wird auf herkömmliche Weise über eine Entlüftung mit kleinem Durchmesser (nicht gezeigt), die so klein ist, dass Luft aus dem oberen Ende der Ventilleitung **33** austreten kann, die aber zu klein ist, als dass Salbe **58** problemlos durch sie hindurch extrudieren könnte, entlüftet. Analog wird die Salbe **59** aus der Tube **56** abgegeben, indem die Tube **56** gedrückt und Salbe **59** durch den Gang **32** im Boden **30** in die Ventilleitung **34** im Ventilkörper **24** gedrückt wird. Wie in **Fig. 2** und **3** zu sehen, haben die Kolben **40** und **42** Stopfen **40a** und **42a** an ihren jeweiligen Unterenden, wobei letztere länger sind als erstere, so dass das Innenvolumen der Ventilleitung **33** gegenüber dem Innenvolumen der Ventilleitung **34** verringert wird. Demzufolge wird weniger Salbe **58** in den Ventilkörper **24** gedrückt, wenn die Tube **56** gedrückt wird, als Salbe **59** beim Drücken der Tube **55**. Diese Stopfen können durch Entfernen des Stifts **26**, so dass der Ventilkörper **24** gelöst wird, und Ersetzen des entsprechenden Stopfens **40a** oder **42b** durch einen anderen Stopfen unterschiedlicher Länge verändert werden, wodurch die Östrogen- oder Gestagendosis um die gewünschte Menge verringert oder erhöht wird, indem die Menge der Salbe **58** oder **59**, die in die Leitungen **33** bzw. **34** extrudiert werden kann, verringert oder erhöht wird.

**[0074]** Zur Abgabe einer Dosis mit den gewünschten Gestagen- und Östrogenmengen wird der Ventilkörper **24** mit den mit Salbe **58** bzw. **59** gefüllten Ventilleitungen **33** und **34** um den Drehzapfen **26** in die in **Fig. 3** gezeigte Position gedreht, und die Knöpfe oder Tasten **50** und **51** werden gedrückt, um das Gestagen und das Östrogen durch die Öffnungen **33** und **34** beispielsweise in die Hand der Patientin zu drücken, wo die Doppeldosis vermischt und anschließend aufgetragen werden kann.

## Die dritte Ausführungsform (Fig. 4–8)

**[0075]** In der in **Fig. 4** und **5** gezeigten Ausführungsform besitzt eine Doppelkammer-Salbentube **60** eine Innenwand **62**, die die Doppelkamertube **60** in ein erstes Abteil **64** und ein zweites Abteil **66** unterteilt. Die Doppelkammer-Salbentube **60** besitzt einen Hals **68** mit einer Öffnung **70**, durch sich die Innenwand **62** erstreckt.

**[0076]** Eine Spenderdüse **72**, die ebenfalls in **Fig. 6** gezeigt ist, wird durch Eingriff mit einer ringförmigen Rippe **73**, die vom Hals **68** vorsteht, auf den Hals **68** gedrückt, wo sie einrastet. Die Spenderdüse **72** besitzt eine Kerbe **75**, die in eine einzelne Rippe auf dem Gewindehals **68** eingreift, so dass sie stets die gleiche Orientierung aufweist wie die Innenwand **62**.

**[0077]** Die Spenderdüse **72** besitzt eine Trennwand **77**, die mit der Innenwand **62** ausgerichtet ist und in der Spenderdüse **72** eine unterteilte Extrusionsdüse mit einem ersten Hohlraum **76** und einem zweiten Hohlraum **78**, die jeweils Auslassöffnungen **80** bzw. **82** aufweisen, formt. Die Auslassöffnung **80** besitzt einen größeren Querschnitt als die Auslassöffnung **82**, weil der Abschnitt **87** der Außenwand der Spenderdüse **72**, der die Auslassöffnung **80** definiert, dünner ist als der Abschnitt **85**, der die Auslassöffnung **82** definiert. Die Auslassöffnungen **80** und **82** werden von einer Kappe **83**, die in Figur in geschlossener Stellung und in **Fig. 5** in offener Stellung gezeigt ist und an einem Scharnier **84** angelenkt ist, verschlossen.

**[0078]** Beim Aufrollen der Doppelkammer-Salbentube 60 vom Boden, wie in **Fig. 5** gezeigt, werden die in den Abteilen **64** und **66** enthaltenen Salben mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten durch die Hohlräume **76** und **78** gedrückt und in unterschiedlichen Volumen aus der Düse **72** ausgegeben. Wenn der Hohlraum **64** mit einer gestagenhaltigen Zusammensetzung und der Hohlraum **66** mit einer östrogenhaltigen Zusammensetzung gefüllt wird, wird somit eine Doppeldosis unterschiedlicher Volumen der beiden Zusammensetzungen ausgegeben. Das Verhältnis von Östrogen **89** zu Gestagen **88** in einer Einzeldosis wird verändert, indem einfach die Spenderdüse **72** gegen eine Düse ausgewechselt wird, die eine andere Wandkonfiguration **72a** oder **72b** aufweist, wie in **Fig. 7** und **8** gezeigt, so dass die Volumen der Zusammensetzungen in den Hohlräumen **76** und **77** in einem anderen Verhältnis ausgegeben werden. Durch Austauschen der Düse **72** gegen die in **Fig. 7** und **8** gezeigte Düse **72a** oder **72b** wird beispielsweise das Verhältnis von Gestagen zu Östrogen in einer Einzeldosis um eine vorbestimmte Menge erhöht.

**[0079]** Wie in **Fig. 9** gezeigt, ist die dritte Ausführungsform ein Element eines Sets aus einem Abgabe-Flächenstück **106** und einer einzelnen Doppelkammer-Abgabetube **60** der in **Fig. 4** und **5** gezeigten Art, die eine östrogenhaltige Zusammensetzung **101** in einem Abteil und eine gestagenhaltige Zusammensetzung **102** im anderen enthält. Wie in der in **Fig. 9** gezeigten Ausführungsform kann das Flächenstück **106** eines von mehreren Blättern zum Einmalgebrauch in Blockform sein und aus denselben Materialien bestehen wie diese Ausführungsform. Das Flächenstück **106** trägt auf einer Fläche eine einzelne Grafik **104** mit Linien **110** zur Identifizierung unterschiedlicher einzelner Kombinationsdosen des Östrogens und des Gestagens, z. B. einer Standarddosis, die durch die Zahl "1" identifiziert wird, und kleinerer und größerer Dosen, die durch Bruchzahlen identifiziert werden. Ein kombiniertes Extrudat **100** der östrogenhaltigen Zusammensetzung **101** und der gestagenhaltigen Zusammensetzung **102** ist in **Fig. 10** gezeigt, wo es auf dem Flächenstück **106** abgeschieden wird.

**[0080]** Ein Arzt verschreibt die anfängliche Einzeldosis des Östrogens und des Gestagens durch Identifizierung der Länge des Extrudats **100**, das auf der Grafik **104** als Einzeldosis abgeschieden werden soll. Zur Erhöhung oder Verringerung der Dosis von Östrogen und Gestagen unter Aufrechterhaltung des Verhältnisses der beiden Hormone weist der Arzt als Reaktion auf ein oder mehrere Symptome, die die Patientin derzeit unter der HRT hat, die Patientin an, die Länge des Extrudats **100**, das auf dem Flächenstück **106** als Einzeldosis abgeschieden wird, zu verändern. Zur Veränderung nur der Östrogendosis oder nur der Gestagendosis in einer Einzeldosis, die sich die Patientin selbst verabreicht, wird die Spenderdüse **72** vom behandelnden Arzt oder der Patientin gegen eine Düse **72a** oder **72b** wie in **Fig. 7** und **8** gezeigt ausgetauscht, wodurch die Querschnittsfläche des Abschnitts **101** bzw. **102** des Extrudats, das von der Patientin auf dem Flächenstück **106** abgeschieden wird, um einen entsprechenden Betrag verändert wird.

#### Die vierte Ausführungsform (**Fig. 10**)

**[0081]** Die in **Fig. 10** gezeigte vierte Ausführungsform ist ein Set aus einem Paar Abgabetuben **90** und **92** und einem Abgabe-Flächenstück **98**. Die Tube **90** ist mit einer östrogenhaltigen Salbe **91** gefüllt und die Tube **92** mit einer gestagenhaltigen Salbe **93**. Das Flächenstück **98** kann eines von mehreren Blättern zum Einmalgebrauch in Blockform und aus Papier sein oder ein einzelnes Flächenstück zum Mehrfachgebrauch aus einem haltbaren, waschbaren Material, wie z. B. Polyethylen, Polypropylen oder Acrylharz. Das Flächenstück **98** trägt auf einer Seite ein Grafikpaar **96** und **97** mit Linien **100**, die jeweils unterschiedliche Einzeldosen des Östrogens und des Gestagens identifizieren, z. B. eine Standarddosis, die durch die Zahl "1" identifiziert wird, und kleinere und größere Dosen, die durch Bruchzahlen identifiziert werden. Die Extrudate **94** und **95** der östrogenhaltigen Zusammensetzung **91** in der Tube **90** und der gestagenhaltigen Zusammensetzung **93** in der Tube **92** sind in **Fig. 10** gezeigt, wo sie auf den Grafiken **96** bzw. **97** abgeschieden werden.

**[0082]** Ein Arzt verschreibt eine anfängliche Einzeldosis des Östrogens und des Gestagens durch Identifizierung der Länge des Extrudats **94** bzw. **95**, das von der Patientin, die sich die Hormone selbst verabreichen soll, auf der Grafik **96** bzw. **97** als Einzeldosis abgegeben werden sollte. Die Identifizierung kann erleichtert werden, wenn der Arzt den entsprechenden Abschnitt der Grafiken **96** und **97**, wie in **Fig. 7** schraffiert gezeigt, farbig markiert. Zum Verändern dieser Dosis als Reaktion auf ein oder mehrere Symptome, die die Patienten derzeit unter der HRT hat, weist der Arzt die Patientin an, die Länge des eines Extrudats oder beider Extrudate **94** und **95** zu verändern, so dass die Östrogen- und/oder Gestagenmenge in einer Einzeldosis, die sich die Patientin selbst verabreicht, je nach Ermessen des Arztes erhöht oder verringert wird.

#### Die fünfte Ausführungsform (**Fig. 11**)

**[0083]** Die in **Fig. 11** gezeigte fünfte Ausführungsform ist ein Applikator **110** mit doppeltem Stift und Dosier-

kappe **112**. Im Boden des Applikators **110** sind ein Paar lippenstiftartige Spender **114a** und **114b** angeordnet, von denen jeder einen stationären röhrenförmigen Boden **116a** bzw. **116b** aufweist, der starr, aber abnehmbar in ein Loch (nicht gezeigt) in der Bodenwand **119** des Applikators **110** eingesetzt ist. Ein herkömmlicher Spenderknopf **120a** bzw. **120b** vom Drehtyp, der an den zylindrischen Haltern **122a** bzw. **122b** für einen Stift **124a** und **124b** aus fester, verteilbarer, östrogenhaltiger bzw. gestagenhaltiger pharmazeutischer Zusammensetzung befestigt ist, ist drehbar im Boden jedes Spenders angeordnet. Die Halter **122a** und **122b** sind über einen herkömmlichen Schraubengetriebemechanismus (nicht gezeigt) mit den röhrenförmigen Böden **116a** bzw. **116b** verbunden, so dass die Drehknöpfe **120a** bzw. **120b** die Halter **122a** bzw. **122b** und die darin angeordneten Stifte der pharmazeutischen Zusammensetzung heben (oder senken), so dass die Enden **126a** bzw. **126b** der Stifte über die Applikatorfläche **125** des Applikators **110** hinausragen (oder unter ihr sitzen).

**[0084]** Die Kappe **112** weist eine mit Leisten versehene Innenfläche **127** auf, mit deren Hilfe die Kappe auf einen entsprechend mit Leisten versehenen oberen Abschnitt **128** des Applikators **110** aufgesetzt werden kann, und einen gebogenen obere Innenfläche **130**, die der Applikatorfläche **125** des Applikators **110** entspricht. In der oberen Fläche **130** befinden sich vertiefte Abschnitte **132a** und **132b**, die mit den Stiften **124a** und **124b** ausgerichtet sind und Hohlräume liefern, die bei aufgesetzter Kappe **112** auf dem Applikator **110** die maximale Strecke festlegen, über die die Enden **126a** und **126b** der Stifte **124a** und **124b** mit den Drehknöpfen **120a** und **120b** über die Applikatorfläche **125** hinaus ausgegeben werden können, wodurch die maximal abgebare Einzeldosis des Östrogens und des Gestagens festgelegt wird. Ein Einsatz **134a** und **134b** in den vertieften Abschnitten **132a** und **132b** verringert diese maximale Strecke und somit die Größe der Einzeldosen.

**[0085]** In Setform besitzt die Kappe **112** eine Reihe von Einsätzen, identifiziert durch Dosiernummern oder unterschiedliche Farben, ähnlich den Einsätzen **132a** und **132b**, aber von unterschiedlicher Dicke. Der behandelnde Arzt oder der Apotheker steckt den entsprechenden Einsatz bzw. die entsprechenden Einsätze in die vertieften Abschnitte **132a** und **132b**, wodurch die Menge der Stifte **124a** und **124b**, die über die Oberfläche der Applikatorfläche **125** hinaus abgegeben und somit zur transdermalen Verabreichung als Einzeldosis auf die Haut aufgetragen werden kann, festgelegt wird.

#### Die sechste Ausführungsform (Fig. 12)

**[0086]** Die in **Fig. 12** gezeigte sechste Ausführungsform ist ebenfalls ein Applikator **110** mit doppeltem Stift und eine Dosierkappe **112** und die anderen Elemente mit den entsprechenden Nummern, die auf identische Weise funktionieren. Außerdem besitzt diese Ausführungsform ein Sicherheitssystem, das verhindert, dass Stifte **124a** und **124b** ausgegeben werden, wenn die Dosierkappe **112** nicht auf den Applikator **110** aufgesetzt ist, so dass vermieden wird, dass die verabreichende Patientin die Mengen **126a** und **126b** der als Einzeldosis ausgegebenen Stifte **124a** und **124b** nach Augenmaß festlegt. Das Sicherheitssystem benutzt eine Stange **136**, die auf der Innenseite der Kappe **112** befestigt ist, so dass sie nach unten zum Boden **119** des Applikators **110** hin, aber über diesem ragt, zwischen den Spendern **114a** und **114b** und koaxial mit einer Öffnung **137** in der oberen Fläche des Applikators **112**. Eine zweite Stange **138** mit einer Stirnplatte **138a** an dem oberen Ende, die mit der Innenfläche der Applikatorwand **125** in Berührung steht und verhindert, dass sie durch die Öffnung **137** vorsteht, ist vertikal beweglich im Applikator **110** koaxial mit der Stange **136** und zwischen den Spendern **114a** und **114b** angeordnet. Die Stange **138** ragt nach unten und kontaktiert eine Bodenplatte **140**, die koaxial über der Öffnung **144** in der Bodenwand des Applikators **110** angeordnet ist. An der unteren Fläche der Bodenplatte **140** ist eine dritte Stange **142** befestigt, die nach unten ragt und bündig mit der Außenfläche der Bodenwand **119** des Applikators **110** durch die Öffnung **144** ragt. Die Bodenplatte **140** wird nach oben gegen das untere Ende der Stange **138** gedrückt und von einer Feder **142**, die an der Innenfläche der Bodenwand **119** des Applikators **110** befestigt ist und von dieser nach oben ragt, in einer ersten Arretierstellung gehalten, wenn die Kappe **112** nicht auf dem Applikator **110** sitzt. An dem unteren Ende der dritten Stange **142** ist eine Arretierstange **146** befestigt, die zwischen ein Paar der Vielzahl von Rippen **148a** und **148b** im Umfang der Knöpfe **120a** und **120b** passt und von einer Feder **145** nach oben in eine erste Arretierstellung gedrückt wird, die verhindert, dass sich die Knöpfe drehen, wenn die Kappe **112** nicht auf dem Applikator **110** sitzt, und die nach unten gedrückt wird und über die Rippen hinaus in eine zweite nicht arretierende Stellung ragt, in der die Knöpfe gedreht werden können, wenn die Kappe auf dem Applikator sitzt. Die Tagesdosen werden genau wie bei der in **Fig. 11** gezeigten fünften Ausführungsform ausgegeben und verabreicht.

**[0087]** In einer (nicht gezeigten) Abwandlung hat die Kappe zwei Stellungen, in denen sie auf dem Applikator befestigt werden kann, nämlich eine erste Verschlussstellung, die die Applikatorfläche **125** schützt, wenn der Applikator nicht im Gebrauch ist und die Arretierstange **146** in ihrer arretierten Stellung, wie in **Fig. 12** gezeigt, hält (die verhindert, dass die Knöpfe **120a** und **120b** gedreht werden), und eine zweite Dosierstellung wie oben beschrieben, in der die Kappe über ihre Verschlussstellung hinaus auf den Applikator **110** gedrückt werden

muss und die Arretierstange **146** über die Rippen **148a** und **148b** hinaus gedrückt wird, so dass die Knöpfe **120a** und **120b** gedreht werden können.

**[0088]** Obwohl die erste bis vierte Ausführungsform zur Abgabe der hormonhaltigen pharmazeutischen Zusammensetzungen bestimmt sind, die in der erfindungsgemäßen Methode zur Anwendung kommen und in Form von Salben vorliegen, ist es für den Fachmann ersichtlich, dass sie so adaptiert werden können, dass sie auch für viskosere Zusammensetzungen, die oral verabreichbare starre, kugelförmige oder stiftförmige Extrudate bilden, verwendet werden können. Wie ebenfalls für den Fachmann auf dem Gebiet, mit dem sich die Erfindung befasst, ersichtlich ist, können die erfindungsgemäßen Spender und das Set auch für die orale Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen verwendet werden, z. B. wenn wahrscheinlich nur die Östrogendosis oder nur die Gestagendosis geändert werden soll oder wenn gewünscht wird, dass Gestagen nur an wenigen ausgewählten Tagen des Menstruationszyklus verabreicht wird, oder wenn wünschenswert ist, ein Anti-gestagen an ausgewählten Tagen hinzuzufügen, während die Östrogen- und Gestagendosen unverändert bleiben.

**[0089]** Es wird davon ausgegangen, dass der Fachmann anhand der vorhergehenden Beschreibung ohne weitere Ausführungen die vorliegende Erfindung vollständig ausnutzen kann. Die folgenden bevorzugten speziellen Ausführungsformen dienen daher nur der Veranschaulichung und schränken den Rest der Offenbarung auf keinerlei Weise ein.

**[0090]** In den folgenden Beispielen sind Temperaturen unkorrigiert in Grad Celsius angegeben, und, soweit nicht anders angegeben, sind alle Teile und Prozentangaben Gewichtsteile bzw. Gewichtsprozente.

#### Beispiel 1

**[0091]** Eine 55–60 Jahre alte, postmenopausale, weißhäutige Frau, die seit ca. 6–12 Monaten menopausale Symptome aufweist, einschließlich Hitzewallungen und episodische Schweißausbrüche, und die zusätzlich Osteoporose in der Familiengeschichte (bei der Mutter) und zur Zeit einen Östrogenspiegel im Serum von unter 30 pg/ml hat, erhält einen Spender wie in **Fig. 1** und wird angewiesen, jeden Tag eine Einzeldosis aus diesem Spender in ihre Hand zu geben und die abgegebene Dosis in die gewaschene Haut an einem Oberarm einzutreiben.

**[0092]** Die beiden Kammern des Spenders enthalten jeweils 100 ml einer halbfesten (Viskosität 10.000 cps) pharmazeutischen Zusammensetzung, berechnet auf folgenden Träger:

Carbopol 980	1,0 g (= 1%)
NaOH	ca. 0,075 mg
Benzylalkohol	1,0 ml
Propylenglykol	10,0 ml
Gereinigtes Wasser	zu 100 ml

**[0093]** Die pharmazeutische Zusammensetzung wird hergestellt, indem der Wirkstoff in Benzylalkohol, Propylenglykol und einen Teil des Wassers gemischt wird und Carbopol homogen darin dispergiert wird; die resultierende Dispersion wird mit NaOH neutralisiert und mit dem restlichen Wasser vermischt. Der Wirkstoff **14a** ist 200 mg 17 $\beta$ -Östradiol. Der Wirkstoff **14b** ist 100 mg Levonorgestrel. Durch Drücken des oberen Körperabschnitts **4** werden 0,25 ml aus jedem Behälter abgegeben, so dass ein 50 : 50-Gemisch der östrogenhaltigen und der gestagenhaltigen pharmazeutischen Zusammensetzung entsteht, das durch die Öffnung **23** als Einzeldosis auf die Hand der Patientin abgegeben wird, die sie in die gewaschene Haut eines Oberarms einreibt. Dieser Vorgang wird täglich wiederholt.

**[0094]** Nach 4 Wochen wird die Patientin erneut auf Vorliegen menopausaler Symptome und möglicher Nebenwirkungen der Hormonbehandlung untersucht. Wenn festgestellt wird, dass die Patientin zur Zeit weniger menopausale Symptome zeigt, aber noch keine zufriedenstellende Linderung eingetreten ist und keine signifikanten Nebenwirkungen der HRT bestehen, wird ihr Spender so verstellt, dass das Volumen der östrogenhaltigen pharmazeutischen Zusammensetzung, die als Einzeldosis ausgegeben wird, um 25% erhöht wird, indem die Größe der aus dem Spender **1** abgegebenen Einzeldosis verändert wird und das Volumen der gestagenhaltigen pharmazeutischen Zusammensetzung, die gleichzeitig abgegeben wird, unverändert bleibt. Falls die Entscheidung zur Dosisanpassung weiterer Bestätigung bedarf, wird der Östradiolspiegel im Serum gemessen. Ein Blutspiegel weit unter 60 pg/ml rechtfertigt die entsprechende Anpassung der Östrogendosis nach oben. Darüber hinaus rechtfertigen signifikante Durchbruchblutungen im Behandlungsverlauf ebenfalls eine

Erhöhung der täglichen Gestagendosis, z. B. durch Erhöhung des Volumens der gestagenhaltigen pharmazeutischen Zusammensetzung um 50%. Wenn die Patientin nach weiteren 4 Behandlungswochen noch immer Vaginalblutungen hat, ist eine weitere Erhöhung der Gestagendosis gerechtfertigt. Eine Endometriumsbiopsie vor dieser Entscheidung kann dem Arzt dabei helfen, das richtige Gleichgewicht zwischen Östrogendosis und Gestagendosis zu finden, weil die histologische Untersuchung der Biopsieprobe Hinweise auf eine Östrogen-dominanz oder eine Gestagendominanz aufdecken würde.

**[0095]** Dieses Verfahren zur Anpassung der Tagesdosis der von der Patientin unter HRT selbst verabreichten Hormone wird zumindest halbjährlich oder öfter, je nach Ermessen des behandelnden Arztes, während der HRT wiederholt, mit dem Ziel, jeweils die optimale therapeutische Wirkung mit der geringsten Hormonmenge zu erreichen und ggf. einen amenorrhöischen Status aufrechtzuerhalten. Zur Prävention postmenopausaler Osteoporose dürfen die Östradiolwerte im Serum nicht unter 50–60 pg/ml bleiben.

#### Beispiel 2

**[0096]** Dem Verfahren von Beispiel 1 wird gefolgt unter Verwendung eines in **Fig. 2** und **3** gezeigten Spenders, von Tuben **55** und **56**, die dieselben pharmazeutischen Zusammensetzungen wie die Behälter **14a** bzw. **14b** enthalten und Einsätze **42a** und **42b** derselben Dicke, wenn ein 50 : 50-Gemisch der jeweiligen Zusammensetzungen als Tagesdosis ausgegeben werden soll, wobei die Einsätze durch entsprechend dicke oder dünne Einsätze ausgetauscht werden, wenn ein anderes Verhältnis verabreicht werden soll, d. h. wenn die Tagesdosis des Östrogens erhöht oder verringert werden soll und die Tagesdosis des Gestagens gleich bleiben soll, oder umgekehrt.

#### Beispiel 3

**[0097]** Dem Verfahren von Beispiel 1 wird gefolgt unter Verwendung eines wie in **Fig. 4** und **5** gezeigten Spenders, einer Tube **60**, die in Kammern **64** und **66** dieselben pharmazeutischen Zusammensetzungen enthält wie die Behälter **14a** bzw. **14b**, und einer Spenderdüse **72a** wie in **Fig. 7** gezeigt, wenn ein 50 : 50-Gemisch der jeweiligen Zusammensetzungen als Tagesdosis ausgegeben werden soll, wobei die Düse durch eine entsprechende Düse **72** oder **72b** ausgetauscht wird, wenn ein anderes Verhältnis verabreicht werden soll, d. h., wenn die Tagesdosis des Östrogens erhöht oder verringert werden soll und die Tagesdosis des Gestagens gleich bleiben soll, oder umgekehrt.

**[0098]** Die oben aufgeführten Beispiele können mit vergleichbarem Erfolg wiederholt werden, wenn ein biologisches Äquivalent eines anderen speziell beschriebenen Gestagens und/oder Östrogens und/oder ein anderes Dosierprotokoll und/oder andere spezielle Spendervorrichtungen anstelle der in den vorstehenden Beispielen beschriebenen in der erfindungsgemäßen Methode verwendet wird.

#### Patentansprüche

1. Spender für die Ausgabe und Selbstverabreichung mehrerer aufeinanderfolgender Einzeldosen eines Östrogens und eines Gestagens aus einem Spender, der mehrere Dosen dieser Hormone in separat extrudierbaren, pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzungen enthält, in dosierten Einzelmengen, die ohne mechanische Veränderung des Spenders verändert werden können, umfassend:
  - a) einen ersten Behälter mit:
    - (i) einer ersten Kammer mit mehreren Dosen des Östrogens in einer ersten extrudierbaren, pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzung;
    - (ii) einer Ausgabeöffnung, durch die ein Volumen der ersten pharmazeutischen Zusammensetzung in der ersten Kammer beim Aufbringen von Abgabedruck auf den ersten Behälter abgegeben werden kann;
    - (iii) Mitteln zum Aufbringen von Abgabedruck auf die erste Kammer;
  - b) einen zweiten Behälter mit:
    - (i) einer zweiten Kammer mit mehreren Dosen des Gestagens in einer zweiten extrudierbaren, pharmazeutisch annehmbaren, flüssigen, Zusammensetzung;
    - (ii) einer Ausgabeöffnung, durch die ein Volumen der zweiten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung in der zweiten Kammer beim Aufbringen von Abgabedruck auf den zweiten Behälter abgegeben werden kann;
    - (iii) Mitteln zum Aufbringen von Abgabedruck auf die zweite Kammer;
  - c) ein erstes Dosiermittel, das ein Volumen der ersten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, die aus der ersten Kammer dort hinein extrudiert wurde, aufnehmen und digital reziprokal von einem Aufnahmemodus, in dem es mit der ersten Kammer durch die erste Öffnung in Verbindung steht und mit einem Volu-

men der ersten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung gefüllt werden kann, in einen Abgabemodus, in dem ein Volumen der ersten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung darin aus ihr und aus dem Spender abgegeben werden kann, umgestellt werden kann, wobei das erste Dosiermittel Folgendes umfasst:

- (i) ein erstes Verstellmittel zur Veränderung des Volumens der ersten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, das in das erste Dosiermittel hinein extrudiert werden kann;
- d) ein zweites Dosiermittel, das ein Volumen der zweiten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, die aus der zweiten Kammer dort hinein extrudiert wurde, aufnehmen und digital reziprokal von einem Aufnahmemodus, in dem es mit der zweiten Kammer durch die zweite Öffnung in Verbindung steht und mit einem Volumen der zweiten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung gefüllt werden kann, in einen Abgabemodus, in dem ein Volumen der zweiten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung darin aus ihr und aus dem Spender abgegeben werden kann, umgestellt werden kann, wobei das zweite Dosiermittel Folgendes umfasst:
- (i) ein zweites Verstellmittel zur Veränderung des Volumens der zweiten extrudierbaren pharmazeutischen Zusammensetzung, die in das Dosiermittel als Einzeldosis des Gestagens extrudiert werden kann; und
- (e) Spendemittel für die Abgabe eines Volumens der ersten pharmazeutischen Zusammensetzung und eines Volumens der zweiten pharmazeutischen Zusammensetzung aus dem ersten bzw. dem zweiten Dosiermittel des Spenders in Form einer Einzeldosis des Östrogens und des Gestagens.

2. Spender nach Anspruch 1, umfassend Mittel zum Mischen der vom ersten und zweiten Dosiermittel abgegebenen Einzeldosis des Östrogens und der Einzeldosis des Gestagens in ein einzelnes Extrudat vor der Ausgabe aus dem Spender.

3. Spender nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das erste und das zweite Verstellmittel sich im Inneren des Spenders befinden und für eine Person, die Einzeldosen des Östrogens und des Gestagens daraus abgibt, nicht problemlos zugänglich sind.

4. Spender nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Östrogen Ethinylöstradiol oder Östradiol oder ein Ester davon, Östron, Östronsulfat oder konjugierte Östrogene ist und das Gestagen mikronisiertes Progesteron, Norethindron oder Ester davon, Norgestrel, Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Desogestrel, 3-Ketodesogestrel, Dospirenon, Norgestimat, Levonorgestrel oder Gestoden ist.

5. Spender nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Östrogen Ethinylöstradiol oder 17 $\beta$ -Östradiol und das Gestagen Gestoden, Levonorgestrel oder 3-Ketodesogestrel ist.

6. Spender nach Anspruch 1, umfassend Mittel zum Mischen der vom ersten und zweiten Dosiermittel abgegebenen Einzeldosis des Östrogens und der Einzeldosis des Gestagens in ein einzelnes Extrudat vor der Ausgabe aus dem Spender, dadurch gekennzeichnet, dass das Östrogen Ethinylöstradiol oder 17 $\beta$ -Östradiol und das Gestagen Gestoden, Levonorgestrel oder 3-Ketodesogestrel ist.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen

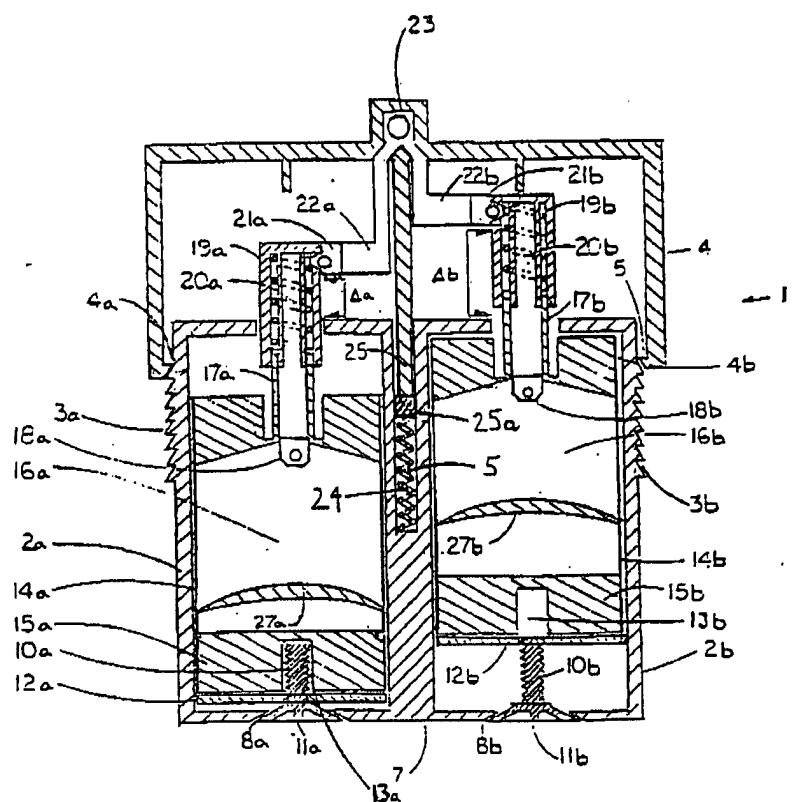


FIG. 1

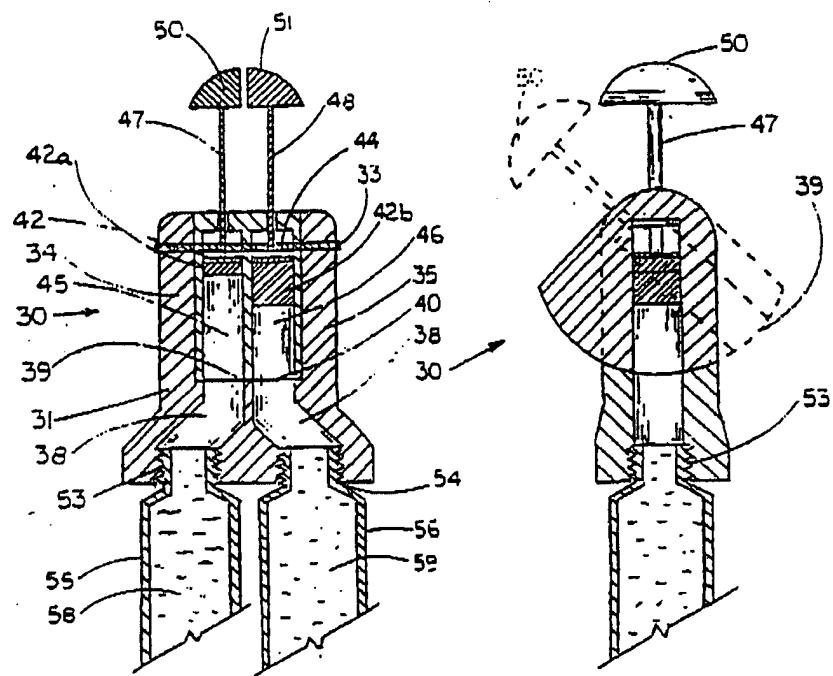


FIG. 2

FIG. 3

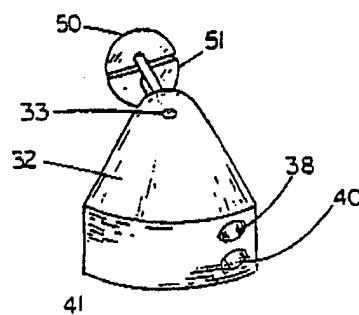


FIG. 3a

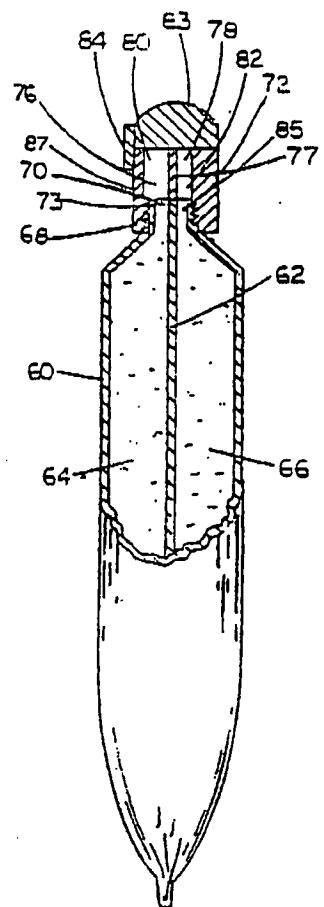


FIG. 4

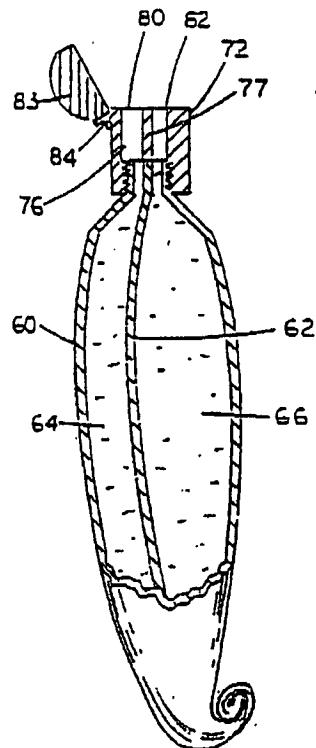


FIG. 5

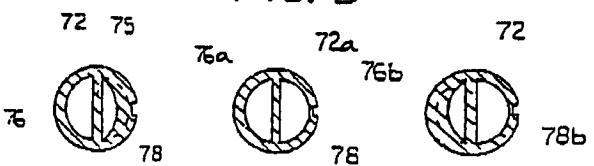


FIG. 6

FIG. 7

FIG. 8

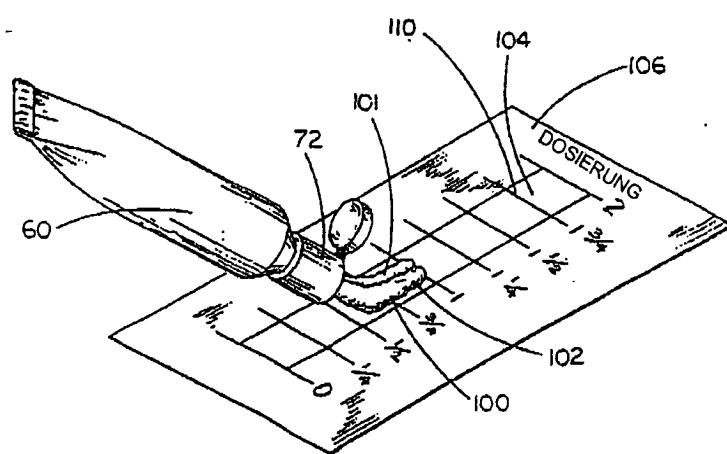


FIG. 9

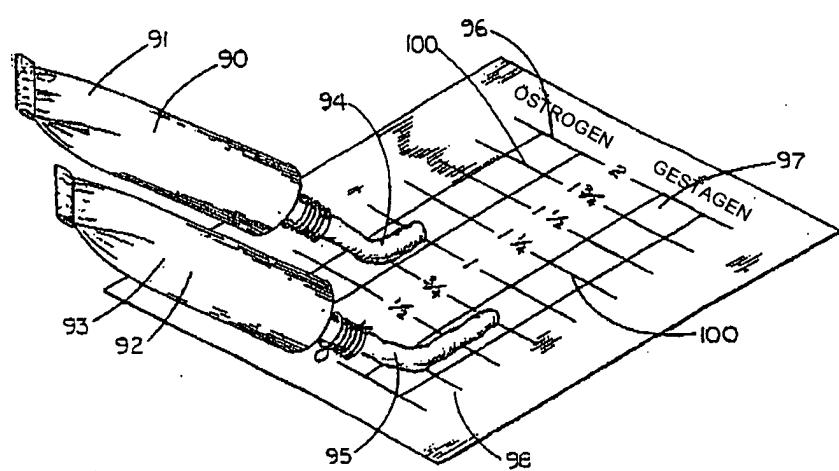


FIG. 10

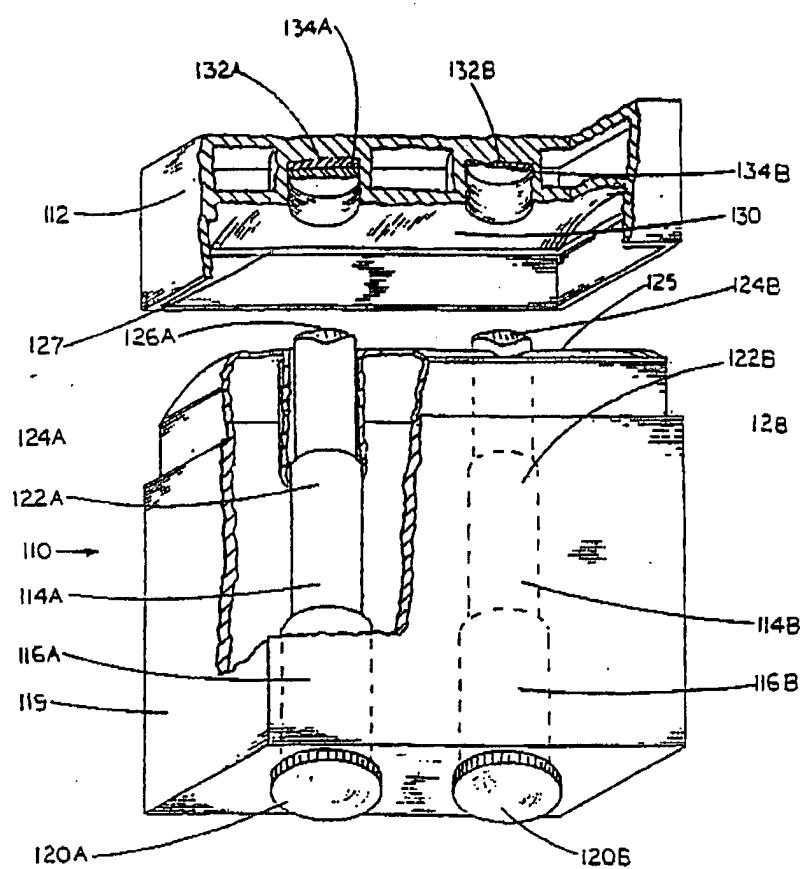


FIG. II

