

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **015473**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2011.08.30**

(21) Номер заявки  
**200900987**

(22) Дата подачи заявки  
**2007.02.12**

(51) Int. Cl. *A61M 35/00* (2006.01)  
*A45D 40/00* (2006.01)  
*A45D 34/04* (2006.01)  
*B05C 17/00* (2006.01)

---

### (54) ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ НАНЕСЕНИЯ ОБЪЕМА ЖИДКОСТИ НА ОБРАБАТЫВАЕМУЮ ПОВЕРХНОСТЬ, СИСТЕМА И СПОСОБ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА В ОРГАНИЗМ БОЛЬНОГО

---

(31) **60/884,482**

(32) **2007.01.11**

(33) **US**

(43) **2009.12.30**

(86) **PCT/AU2007/000138**

(87) **WO 2008/083423 2008.07.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АКРУКС ДиДиэС ПиТиУай эЛТиДи**  
**(AU)**

(56) **US-A-5772347**  
**US-B1-6945723**  
**DE-A1-19728447**  
**WO-A1-1991018535**  
**WO-A1-2000006464**  
**EP-B1-0549049**  
**DE-A1-2836752**  
**GB-A-1158412**  
**WO-A2-2005051771**

(72) Изобретатель:  
**Бейли Питер, Бейли Марк (AU),**  
**Альстрем Магнус (SE), Уоткинсон**  
**Адам Чарльз (AU)**

(74) Представитель:  
**Попеленский Н.К. (RU)**

(57) Данное изобретение относится к инструменту (1) для нанесения объема жидкости на обрабатываемую поверхность. Инструмент включает основание (3), на котором закрепляют приемник (2), определяющий емкость резервуара (4), который принимает жидкость. Приемник включает стенку (6) с рабочей поверхностью, используемой для распределения жидкости на обрабатываемой поверхности. Стенка (6) является упруго деформируемой, поэтому при использовании рабочая поверхность остается в контакте с обрабатываемой поверхностью во время распределения жидкости. Частным применением устройства является нанесение трансдермального лосьона в подмышечную область пользователя. Изобретение также относится к системе для трансдермального введения физиологически активного вещества из жидкой композиции и к способу его проведения.

**B1****015473****015473****B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Данное изобретение относится к устройству для нанесения жидкости на обрабатываемую поверхность. Используемый в данном описании термин "жидкость" предназначен также для обозначения жидкообразных веществ, таких как флюиды, лосьоны, гели, крема или пасты. Инструмент, в частности, пригоден для нанесения местно действующей или трансдермальной жидкости, и частным его применением является нанесение жидкости, содержащей лекарственное вещество, на область тела пользователя. В данном документе будет удобно описывать изобретение со ссылкой на частное применение, однако следует учитывать, что инструмент может быть пригодным для нанесения жидкостей на другие обрабатываемые поверхности.

### **Сведения о предшествующем уровне техники**

Местно действующие жидкости, такие как солнцезащитные крема или жидкости с лекарственным веществом, ранее приготавливали в сжимающихся контейнерах или в контейнерах, снабженных насосом со стрелочным указателем, посредством которых часть жидкости укладывают на обрабатываемую поверхность или на свободную сторону для последующего нанесения на обрабатываемую поверхность. В любом случае жидкость распределяется по обрабатываемой поверхности со свободной стороны, что приводит к тому, что жидкость наносится на поверхность, отличную от обрабатываемой. Не всегда приемлемо проводить обработку жидкостью, содержащей лекарственное средство, со свободной стороны, поскольку объем, распределяемый из контейнера, может представлять собой предписанную дозу. Это, в частности, представляет собой случай, когда жидкость предназначена для оказания терапевтического действия в предписанной дозе.

Часто необходимо приготовить инструмент, который бы временно удерживал жидкость для нанесения на обрабатываемую поверхность. Инструменты склонны портиться от напряжения между временным удерживанием жидкости и необходимостью в высвобождении жидкости на обрабатываемую поверхность. Инструменты, такие как щетки и губки, эффективны при размазывании жидкости по обрабатываемой поверхности, однако они склонны к удержанию остаточного объема жидкости после применения инструмента на обрабатываемой поверхности. Удерживаемый объем может варьироваться от применения к применению, и, по существу, точное нанесение отмеренной дозы на обрабатываемую поверхность с помощью инструмента, такого как щетка или губка, затруднительно. Более того, инструмент, который может быть загрязнен последующими жидкостями, в частности если он использовался для разных жидкостей, содержащих лекарственное средство, бывает сложно очистить.

Желательно обеспечить инструмент, с помощью которого можно наносить жидкость на обрабатываемую поверхность, минимизировав при этом удерживание остаточной жидкости, и инструмент, который легко очищать после использования.

Вышеизложенное обсуждение действий, материалов, приспособлений, инструментов и т.п. включают в данное описание исключительно с целью предоставления контекста для данного изобретения. Не существует каких-либо намеков или представлений о том, что какие-либо из этих вопросов составляли часть основы предшествующего уровня техники и представляли собой общеизвестные сведения в области, относящейся к настоящему изобретению, в том виде, в каком она существовала в Австралии до даты приоритета данного изобретения.

### **Сущность изобретения**

Согласно одному аспекту изобретения предоставляется инструмент для нанесения объема жидкости на обрабатываемую поверхность, включая опорные элементы, на которых закрепляют приемник, определяющий емкость резервуара, который принимает объем жидкости, при этом приемник имеет основание и стенку; стенка, по существу, расположена поперечно к основанию и имеет рабочую поверхность, используемую для распределения жидкости на обрабатываемой поверхности, по меньшей мере, стенка является упруго деформируемой, так что при использовании рабочая поверхность остается в контакте с обрабатываемой поверхностью во время размазывания жидкости.

Предпочитают, чтобы основание являлось упруго деформируемым. Кроме того, предпочитают, чтобы стенка была сформирована из тонкой гибкой мембраны как целая часть вместе с основанием.

Предпочитают, чтобы приемник включал шарнирное соединение, позволяющее стенке двигаться относительно основания. Кроме того, предпочитают, чтобы шарнирное соединение составлялось как целая часть с основанием и стенкой.

Предпочитают, чтобы опорные элементы были относительно неподвижными, по меньшей мере, в сравнении со стенкой приемника, так чтобы, по меньшей мере, стенка могла двигаться по отношению к опорным элементам при нанесении жидкости. Кроме того, предпочитают, чтобы опорные элементы крепились к приемнику с возможностью их отсоединения. Кроме того, предпочитают, чтобы стенка включала нижнюю часть, нижний край которой прикрепляется к опорным элементам. Также предпочитают, чтобы опорные элементы разъемно соединялись с распределяющими средствами, которые действуют как распределители объема жидкости в приемник.

Предпочитают, чтобы стенка включала внутреннюю часть, которая расположена между нижней частью и основанием. Кроме того, предпочитают, чтобы внутренняя часть удлинялась от основания под углом, равным или превышающим 90°, и простиралась от основания до рабочей поверхности. Предпочитают, чтобы, по меньшей мере, внутренняя часть включала множество каналов, обеспечивающих проход жидкости от емкости резервуара к обрабатываемой поверхности. Кроме того, предпочитают, чтобы стенка была зазубрена между внутренней и нижней частями, при этом выходной конец каждого канала образует промежуток между каждым зубцом. Кроме того, предпочитают, чтобы рабочая поверхность ограничивалась зубцом.

Предпочитают, чтобы рабочая поверхность тянулась вдоль стенки между внутренней частью и нижней частью. Рабочая поверхность может закрывать внутреннюю часть стенки и может также закрывать нижнюю часть стенки. Предпочитают, чтобы рабочая поверхность, по существу, была выпуклой. Предпочитают, чтобы нижняя часть расширялась от опорных элементов к рабочей поверхности. В качестве альтернативы нижняя часть, по существу, параллельна внутренней части.

Предпочитают, чтобы обрабатываемой поверхностью была кожа пользователя.

Кроме того, предпочитают, чтобы обрабатываемой поверхностью являлась подмышечная область кожи пользователя.

Согласно другому аспекту изобретения обеспечивается система для трансдермального введения физиологически активного вещества из жидкой композиции, при этом система включает в себя

контейнер, содержащий жидкую композицию с физиологически активным веществом;

распределяющие вещества для доставки жидкости из контейнера и

аппликатор для нанесения жидкости на область кожи для трансдермального введения; указанный аппликатор включает в себя приемник, определяющий емкость резервуара с открытым верхом, который принимает объем жидкости из контейнера через открытый верх, при этом приемник имеет основание и упруго деформируемую стенку, которая, по существу, расположена поперечно к основанию и имеет рабочую поверхность, используемую для размазывания жидкости по области кожной поверхности.

Согласно еще одному аспекту изобретения обеспечивается способ трансдермального введения физиологически активного вещества в организм больного, включающий в себя

предоставление инструмента, описанного выше;

помещение жидкости, содержащей физиологически активное вещество, в резервуар через открытый верх и

деформирование стенки приемника, содержащей жидкость, вплотную по коже больного и размазывание жидкости по области кожной поверхности, предпочтительно по меньшей мере в одной подмышечной ямке.

Более подробно изобретение удобно описывать в этом документе со ссылкой на сопутствующие чертежи, показывающие четыре примерных варианта осуществления изобретения. Частность чертежей и соответствующего подробного описания не следует понимать как замену общности предшествующего широкого описания изобретения.

#### **Краткий перечень чертежей**

Фиг. 1 - изометрическая проекция инструмента согласно первому предпочтительному варианту осуществления изобретения.

Фиг. 2 - вид устройства на фиг. 1 в поперечном разрезе.

Фиг. 3 - детальное изображение инструмента из области А на фиг. 2.

Фиг. 4 - детальное изображение инструмента в поперечном сечении согласно второму предпочтительному варианту осуществления изобретения.

Фиг. 5 - изометрическая проекция инструмента согласно третьему предпочтительному варианту осуществления изобретения.

Фиг. 6 - вид детали инструмента на фиг. 5 в поперечном разрезе.

Фиг. 7 - изометрическая проекция инструмента согласно четвертому предпочтительному варианту осуществления изобретения.

Фиг. 8 - фронтальная проекция инструмента на фиг. 1, соединенного с распределяющими средствами.

### Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Что касается фиг. 1, то на ней показан первый предпочтительный вариант осуществления инструмента 1, который содержит приемник 2 и опорные элементы 3 для поддержки приемника 2. Приемник 2 определяет емкость резервуара 4 с открытым верхом для приема объема жидкости через открытый верх. При эксплуатации инструмента 1 приемник 2 приводится в контакт с обрабатываемой поверхностью (не показана) так, чтобы обеспечивался перенос жидкости через открытый верх на обрабатываемую поверхность и распределение ее по обрабатываемой поверхности посредством рабочей поверхности приемника 2. Обрабатываемой поверхностью может быть любая поверхность, однако инструмент конструировался с намерением, что обрабатываемой поверхностью будет являться кожа пользователя и, в частности, подмышечная область кожи пользователя.

Что касается фиг. 2, то на ней показан инструмент 1 в поперечном разрезе, и можно отметить, что приемник 2 включает основание 5 и стенку 6. Стенка включает внутреннюю часть 7, которая непрерывно простирается от основания 5 до верхнего конца 8 стенки 6. Юбочная часть 9 стенки непрерывно протягивается от верхнего конца 8 стенки до нижнего края 10, который прикреплен к опорным элементам 3. На фиг. 3 более отчетливо показан нижний край 10, составленной из утолщенного ребра 10, которое располагается в углублении 12, образованном на опорных элементах 3. Очевидно, могут существовать и другие средства для соединения приемника с опорными элементами, однако такое расположение позволяет отсоединять приемник 2 от опорных элементов 3, например, с целью очистки приемника 2.

Предпочтительно, по меньшей мере, верхний конец 8 стенки 6 является упруго деформируемым при использовании, во время соприкосновения с обрабатываемой поверхностью. Часть стенки 6, которая контактирует с обрабатываемой поверхностью, обеспечивает рабочую поверхность, которая используется для распределения жидкости по коже. Соответственно, рабочая поверхность может включать внутреннюю часть 7, верхний конец 8 и/или нижнюю часть 9. В предпочтительном варианте осуществления, показанном на фиг. 2 и 3, приемник 2 составлен из сравнительно гибкой мембраны, которая позволяет изгибаться, по меньшей мере, стенке 6, действующей подобно режущему элементу при распределении жидкости по обрабатываемой поверхности. Относительная гибкость мембраны позволяет стенке 6 раскатываться по обрабатываемой поверхности, при этом жидкость распределяется, а не удаляется с обрабатываемой поверхности.

Во втором предпочтительном варианте осуществления, показанном на фиг. 4, приемник 2 составлен вместе с двумя шарнирными соединениями 13. Шарнирное соединение 13 обеспечивается за счет локализованного снижения толщины мембраны. Это позволяет, например, внутренней части 7 стенки изгибаться намного легче относительно основания 5 приемника. Шарнирная конструкция 13 у верхнего конца 8 стенки позволяет внутренней части 7 стенки изгибаться относительно нижней части 9. Это эффективно приводит к образованию острого края для режущего элемента.

Теперь, что касается третьего предпочтительного варианта осуществления приемника 2, показанного на фиг. 5 и 6, на них показана стенка 6, составленная вместе с зубцами 14 у верхнего ее конца. Каждый зубец 14 разделен каналом 15, который простирается, по существу, от основания 5 до верхнего конца стенки 6. Каждый канал 15 обеспечивает проходное отверстие для выхода жидкости из емкости резервуара 4 по направлению к рабочей поверхности. Зубец 14 у верхнего конца стенки 6 понижает площадь рабочей поверхности, что позволяет переносить жидкость на обрабатываемую поверхность более толстым слоем. Каналы 15 изображены вытянутыми к нижней части 9, однако это несущественно, поскольку каналы 15 тянутся от емкости резервуара 4 к рабочей поверхности стенки, и зубцы занимают рабочую поверхность.

На фиг. 7 показан четвертый предпочтительный вариант осуществления приемника 2. В этом предпочтительном варианте осуществления основание 5 приемника 2 имеет множество выемок 16. На изображении каждая выемка 16 показана в форме шестиугольника, однако это является существенным условием. Положение выемок 16 делает приемник 2 более легко заполняемым, потому что жидкость в таком случае менее склонна к вытеканию из емкости резервуара 4.

Теперь, что касается фиг. 8, предпочтительно, чтобы инструмент 1 разъемно подсоединялся к распределяющим средствам 17 или к какой-либо другой части контейнера 18, который содержит большой объем жидкости. Если распределяющие средства 17 находятся в форме насоса, то инструмент 1 может соединяться с насосом 17 таким способом, чтобы снижалось воздействие выхлопов насоса на воздух. Это понижает вероятность того, что насос будет испытывать проблемы, например потерю первоначальных заводских характеристик. Более того, сравнительно твердый характер опорных элементов 3, окружающих насос 17, будет понижать вероятность непреднамеренных выбросов из насоса 17.

Из вышеуказанного описания будет очевидно, что инструмент 1, включающий изобретение, обеспечивает эффективные и легкие в обращении средства для нанесения и размазывания жидкости по обрабатываемой поверхности. Инструмент 1 менее склонен удерживать остаточную жидкость, чем упоминавшиеся губка или щетка. Емкость резервуара с открытым верхом легко заполняется и освобождается через открытый верх. Зубцы 14 с канальными 15 структурами обеспечивают уникальное преимущество, заключающееся в том, что инструмент может размазывать более толстый слой жидкости по обрабаты-

ваемой поверхности.

В одном наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения жидкость, содержащаяся в контейнере, представляет собой композицию трансдермальной доставки лекарственного вещества, в частности композицию трансдермальной доставки по типу, описанному в патентах США № 6299900 или WO 2006/128255, содержащее каждого из которых включается в этот документ по ссылке. Жидкость может и предпочтительно будет находиться в форме геля, крема, пены или вязкого раствора при поступлении в приемник.

Согласно другому аспекту изобретения обеспечивается система для трансдермального введения физиологически активного вещества из жидкой композиции, при этом система включает в себя контейнер, содержащий жидкую композицию с физиологически активным веществом; распределяющие средства для доставки жидкости из контейнера и аппликатор для нанесения жидкости на область кожи для трансдермального введения, указанный аппликатор включает в себя определяемую приемником емкость резервуара, который принимает объем жидкости из контейнера, при этом приемник имеет основание и стенку, которая, по существу, расположена поперечно к основанию и имеет рабочую поверхность, используемую для размазывания жидкости по области кожной поверхности, где, по меньшей мере, стенка является упруго деформируемой, так что при использовании рабочая поверхность остается в контакте с обрабатываемой поверхностью во время размазывания жидкости.

Аппликатор может подвижно закрепляться на контейнере или крышке контейнера, что позволяет с удобством помещать жидкость в приемник, а также проводить его очистку или замену.

Жидкость будет предпочтительно содержать летучую жидкость, физиологически активное вещество и предпочтительно регулятор вязкости.

Летучая жидкость (также иногда называемая "летучим переносчиком" или "средой-носителем") будет, как правило, присутствовать в высокой концентрации, такой как 80 мас.% или более. Летучей жидкостью может быть любой растворитель, который пригоден фармакологически, и многие такие растворители известны в данной области техники. Одно из преимуществ включения летучего растворителя или летучего носителя заключается в том, что он облегчает быстрое высушивание композиции, способствует поглощению активного вещества и предотвращает проблемы случайного дозирования прочих веществ путем ограниченного введения в небольшую область кожи, предпочтительно в подкожную ямку. Предпочтительно летучей жидкостью является растворитель с давлением насыщенного пара выше 35 мм. рт. ст. при атмосферном давлении и обычной температуре кожи 32°C. Предпочтительно растворителем является низший алкиловый спирт или смесь таких спиртов. К подходящим растворителям относятся этанол, этилацетат, изопропанол, ацетон, этилформиат, метилацетат, метилэтилкетон, пентан и хлороформ или их смесь в количестве от 40 до 99% от объема композиции, предпочтительно более 50, 60, 70 или 80%. Аэрозольный пропеллент, например диметиловый эфир или R134a, может также входить в состав летучей жидкости для цели настоящего изобретения.

Композиция может включать регулятор вязкости. Термин "регулятор вязкости" используется для обозначения компонента композиции, которая изменяет вязкость конечной композиции в целом. Природа регулятора вязкости зависит не только от самого вещества, но также и от его количественного содержания и наличия или отсутствия других компонентов. Например, гелеобразующее вещество может выполнять роль регулятора вязкости при условии, что присутствует активатор для этого гелеобразующего вещества. Например, гидропропилметилцеллюлозу (HPMC) можно использовать в композиции вместе с активатором, в которой летучим растворителем является низший алкиловый спирт, содержащийся в концентрации около 2 мас.%. Подходящим активатором мог бы быть хлорид натрия. Концентрация может иметь важное значение, как в данном примере, когда HPMC в концентрации 0,1 мас.% оказывает различное действие. Загуститель представляет собой вещество, которое повышает вязкость и часто является безводным.

Регулятором вязкости обычно является загуститель или гелеобразующее вещество. Его часто используют для повышения вязкости композиции, содержащей раствор физиологически активного вещества в летучем растворителе. При заданном характере летучих растворителей растворитель, как правило, будет обладать очень низкой вязкостью. Целью добавления регулятора вязкости является повышение вязкости раствора так, чтобы композиция удерживалась вблизи от области нанесения в течение короткого периода времени с целью обеспечения повышенного поглощения физиологически активного вещества на данном участке. Регулятор вязкости предпочтительно повышает вязкость примерно до значения вязкости типичного лосьона (например, солнцезащитного), но не до значения, при котором композиция становится гелем. Как правило, вязкость композиции для трансдермальной доставки лекарства согласно изобретению будет составлять менее 300 Сп и часто около 150 Сп.

Регулятор вязкости должен сохранять свою активность в окружении других компонентов композиции изобретения. В частности, загуститель должен оставаться активным и устойчивым в данной среде. Например, если композиция имеет высокое содержание спирта (например, когда летучий растворитель содержит первичный спирт в концентрации более 80 об.%), загуститель должен быть эффективным в такой среде. С учетом данных требований квалифицированный специалист может выбрать несколько загустителей из тех, что известны в данной области техники.

Желательно, чтобы загуститель также замедлял скорость испарения растворителя из композиции с целью усиления так называемого "растворительного выброса" активного вещества в кожу в области нанесения.

В одном варианте осуществления загустителем является поливинилпирролидон или PVP (Povidone™).

Специалист в данной области техники примет во внимание, что требуемое количество загустителя является вопросом качества и согласия с другими параметрами. Также известно, что многие загустители обладают пиковой активностью при определенной концентрации и что активность может значительно ухудшаться при незначительно более высоком или низком процентном содержании. Например, в одном предпочтительном варианте осуществления, если композиция содержит свыше 80% спирта и используемым загустителем является PVP, то желательная концентрация PVP составляет от 1 до 3%, а его активность существенно снижена при концентрациях, выходящих за указанный диапазон.

Гелеобразующие вещества - это вещества, формирующие матрицу, которые после активации действуют посредством формирования матрицы внутри и вокруг композиции, в которой они находятся. Загустителями обычно являются безводные вещества, которые повышают вязкость композиции.

Физиологически активное вещество может быть выбрано из любого вещества, описанного в патентах США № 6299900 и WO 2006/128255, содержание каждого из которых включают в данный документ по ссылке. Физиологически активные вещества, которые могут использоваться в системе настоящего изобретения, включают любые локально или систематически активные вещества, которые могут быть доставлены через кожу для достижения желаемого эффекта. Эти активные вещества (сгруппированные по терапевтическому действию) могут включать:

- (a) вещества пищеварительной системы, включая антидиарейные препараты;
- (b) вещества сердечно-сосудистой системы, включая:
  - (i) гипотензивные средства,
  - (ii) блокаторы кальциевых каналов,
  - (iii) антиаритмические средства,
  - (iv) противостенокардитические средства,
  - (v) бета-адреноблокирующие средства,
  - (vi) кардиотонические гликозиды,
  - (vii) адренергические стимуляторы,
  - (viii) сосудорасширяющие средства и
  - (ix) противомигреневые препараты;
- (c) лекарства, воздействующие на кровяные и кроветворные ткани, включая:
  - (i) антикоагулянты и тромболитические средства и
  - (ii) кровоостанавливающие средства;
- (d) лекарства, воздействующие на центральную нервную систему, включая:
  - (i) анальгетики,
  - (ii) жаропонижающие средства и
  - (iii) другие препараты, включающие ацетилсалициловую кислоту (аспирин), парацетамол и фензон;
- (e) снотворные и седативные средства;
- (f) успокаивающие средства;
- (g) нейролептические и антипсихотические лекарства;
- (h) антидепрессанты, тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы моноамин оксидазы и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- (i) стимуляторы ЦНС;
- (j) средства против болезни Альцгеймера;
- (k) противопаркинсонические средства и агонисты дофамина-2;
- (l) противосудорожные средства;
- (m) противорвотные, противотошнотные средства и антагонисты рецепторов серотонина 5-HT<sub>3</sub> типа;
- (n) вещества опорно-двигательного аппарата, включая:
  - (i) нестероидные противовоспалительные средства,
  - (ii) дополнительные нестероидные противовоспалительные средства,
  - (iii) противоревматические средства,
  - (iv) миорелаксанты и
  - (v) вещества, используемые при подагре и гиперурикемии;
- (o) гормоны и стероиды, включая:
  - (i) эстрогены и их производные,
  - (ii) прогестероны и другие прогестагены и их производные,
  - (iii) антиандрогены,
  - (iv) антиэстрогены и их производные,
  - (v) андрогены и анаболические средства и их производные,

- (vi) ингибиторы 5-альфа-редуктазы,
- (vii) кортикостероиды,
- (viii) дополнительные стероидные противовоспалительные средства,
- (ix) гормоны гипофиза и их активные производные или аналоги,
- (x) тиреоидные гормоны и
- (xi) другие смешанные гормональные препараты, такие как октреотид;
- (q) гипофизарные ингибиторы;
- (r) стимуляторы овуляции;
- (s) гипогликемические средства;
- (t) вещества мочеполовой системы;
- (u) мочегонные средства, родственные и петлевые диуретики;
- (v) антидиуретические средства, включая их активные производные или аналоги;
- (w) родовспомогательные лекарства, включая средства, воздействующие на матку;
- (x) простагландины;
- (y) противомикробные средства, включая:
  - (i) цефалоспорины,
  - (ii) пенициллины,
  - (iii) тетрациклины и другие антибиотики тетрациклинового типа,
  - (iv) миногликозиды,
  - (v) хинолоны,
  - (vi) сульфонамиды,
  - (vii) сульфоны и
  - (viii) другие смешанные антибиотики;
- (z) противотуберкулезные лекарства;
- (aa) противомаларийные средства;
- (ab) противовирусные средства;
- (ac) глистогонные средства;
- (ad) цитотоксические средства;
- (ae) вещества обмена веществ, включая препараты для снижения аппетита и массы;
- (af) вещества, используемые при гиперкальциемии, и их активные производные или аналоги;
- (ag) вещества дыхательного аппарата, включая:
  - (i) противокашлевые средства,
  - (ii) отхаркивающие средства,
  - (iii) противоотечные средства и
  - (iv) релаксанты и пролекарства бронхоспазма и их производные;
- (ah) вещества иммунной системы и против аллергии, включая (i) противогистаминные средства;
- (ai) местные анестетики;
- (aj) липиды рогового слоя;
- (ak) вещества для блокады нервно-мышечной передачи;
- (al) вещества для отказа от курения;
- (am) инсектициды и другие пестициды, которые подходят для местного или систематического применения;
- (an) дерматологические вещества;
- (ao) аллергены для десенсибилизации;
- (ap) питательные вещества;
- (aq) кератолитические вещества;
- (ar) вещества, возбуждающие психику;
- (as) вещества против угревой сыпи;
- (at) вещества против псориаза;
- (au) вещества против зуда;
- (av) антихолинэргические вещества;
- (aw) другие физиологически активные пептиды и белки, включая пептиды малых-средних размеров.

Особо предпочитают, чтобы активные вещества действовали через большой круг кровообращения, и еще более предпочтительно, когда активные вещества содержат гормоны, в частности, выбранные из группы, состоящей из эстрогенов, прогестиннов и андрогенов, включая пролекарства и их производные. Наиболее предпочтительные активные вещества содержат тестостерон или его производное или пролекарство.

Предпочтительным активным веществом является тестостерон или его производное, которое может быть использовано при лечении дефицита тестостерона недостаточности у мужчин и женщин и для состояний и болезней, возникающих в результате его дефицита. Композиция может, таким образом, содержать тестостерон или его производное. Существует множество близкородственных соединений, которые могут быть получены синтетически из тестостерона и, как известно, обладают такой же или схожей физиологической активностью. К таким соединениям относятся (без ограничений) сложные эфиры тестостерона, такие как ацетат, энантат, ципионат, изобутират, пропионат, ундеканат, ципротерона ацетат, даназол, финастерид, флуоксиместерон, метилтестостерон, нандролона деканат, нандролона фенилпропионат, оксандролон, оксиметолон, станозолол и тестолактон. Вопреки тому что можно было бы ожидать от активности тестостерона, заявитель обнаружил, что изобретение можно использовать для обеспечения быстрой доставки тестостерона для трансдермального введения без оказания побочных эффектов на неприемлемом уровне, которые причиняют неудобства больному, такие как потение и неприятный запах, которые связаны с повышенным уровнем тестостерона.

Выработка тестостерона как у мужчин, так и женщин с возрастом естественно падает. Дефицит тестостерона может возникнуть из-за болезни или поражения гипоталамуса, гипофиза или яичка, которое подавляет секрецию гормона и выработку тестостерона, и также известен под названием гипогонадизм. В зависимости от возраста недостаточная выработка тестостерона может приводить к отклонениям в развитии мышц и скелета, недоразвитым гениталиям и уменьшенной вирильности. Дефицит тестостерона у мужчин (гипогонадизм) может иметься при рождении (врожденный) или может развиваться позже (приобретенный). Его классифицируют по расположению его источника вдоль системы гипоталамус-гипофиз-половые железы:

- первичный, нарушение в яичках;
- вторичный, нарушение в гипофизе;
- третичный, нарушение в гипоталамусе.

Наиболее распространенной врожденной причиной является синдром Клайнфельтера. Это состояние, причиной которого является избыточная X-хромосома, приводит к бесплодию, редким волосам на лице и теле, аномальному увеличению молочной железы (гинекомастия) и малым яичкам. Врожденные гормональные расстройства, такие как дефицит релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) и дефицит гонадотропин-релизинг гормона (GnRH) (например, синдром Каллмана) также может вызывать дефицит тестостерона.

К другим врожденным причинам относятся отсутствие яичек (анорхизм; также может быть приобретенным) и неопущение яичков в мошонку (крипторхизм).

К причинам приобретенного дефицита тестостерона относятся

химиотерапия, поражение, происходящее во время хирургического вмешательства, затрагивающего гипофиз, гипоталамус и яички;

- порок развития желез;
- травма головы, которая оказывает воздействие на гипоталамус;
- инфекция (например, менингит, сифилис, эпидемический паротит);
- изолированная недостаточность LH (например, фертильный синдром евнуха);
- радиация;
- тестикулярная травма и опухоли гипофиза, гипоталамуса и яичек.

Во многих исследованиях дефицит андрогенов у женщин был ассоциирован с повышенным уровнем сексуальных проблем или жалоб. Эти проблемы часто встречаются у женщин с овариэктомией и андрогенной недостаточностью, возникшей из-за других причин. Расстройство, связанное со снижением полового влечения (HSDD) у женщин, заключается в постоянном или периодическом недостатке (или отсутствии) сексуальных фантазий, мыслей и/или влечения или восприимчивости к сексуальной активности, что порождает персональное расстройство. Причина может быть либо физиологической, либо психологической, либо может являться их комбинацией. К обычным физиологическим причинам относятся гормональные недостаточности, медикаментозные лечения и хирургические вмешательства. Любое нарушение женской гормональной среды, вызываемое этими причинами, может приводить к снижению половому влечению. Отсутствие и снижение полового влечения может также являться производным слабого полового возбуждения и реакции или боли, связанной с половой активностью. Другим фактором могут являться трудности, связанные с неспособностью достичь или поддерживать достаточное половое возбуждение, такое состояние известно как женское расстройство полового возбуждения (FSAD).

Изобретение можно использовать при лечении половой дисфункции у мужчин и женщин.

Обычная дневная выработка тестостерона у нормального молодого мужчины может варьироваться от 3-10 мг в день с суточным изменением (максимальный амплитудный спад в течение дня ~7). Целью тестостероновой терапии у мужчин является доставка физиологических количеств тестостерона в большой круг кровообращения, для получения уровня тестостерона в сыворотке в пределах нормального диапазона для здоровых мужчин (например, 300-1000 нг/дл или 10-35 нМ).



В нескольких клинических исследованиях было показано, что при таком расстройстве, как женская половая дисфункция, введение тестостерона, целью которого является восстановление уровня тестостерона для нормальных репродуктивных уровней, эффективно для улучшения половой функции. До настоящего времени исследования говорили о том, что систематическое введение доз в диапазоне от 150 до 300 мкг в день могло бы быть достаточным для возвращения уровня тестостерона до средних-высоких предклимактерических уровней у женщин с дефицитом андрогенов.

В одном варианте осуществления изобретение используют для доставки композиции, содержащей тестостерон в качестве активного вещества, в подкожную ямку пациента, приводящей к тому, что уровень тестостерона в крови равен, по меньшей мере, заранее установленному количеству. В одном варианте осуществления заранее установленное количество находится в нормальном диапазоне. В случае тестостерона достигаемый уровень его в крови составляет по меньшей мере 200 нг/дл, предпочтительно 300-1000 нг/дл.

Изобретение можно использовать при лечении разнообразных состояний, восприимчивых к тестостероновой терапии, таких как СПИД, рант-синдром, микропенис, соматопауза, андропауза, вириализация или андрогенная недостаточность у взрослых мужчин (ADAM), анемия из-за гемодиализа или хронической почечной болезни, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, угревая сыпь, диабет, бесплодие, периодонтальное заболевание, расстройство после злоупотребления анаболическими стероидами, сухость глаз, диабетическая ретинопатия и красная волчанка, пониженная плотность костей (т.е. остеопороз), гиперлипемия, предрасположенность к раку простаты, порок сердца, ангина и гипертония.

В дополнительных вариантах осуществления изобретение можно использовать в способе лечения недостаточности эстрогенов и/или прогестинов, способе лечения хронической боли и способе лечения тревожных расстройств.

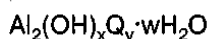
Композиция может обладать свойствами антиперспиранта и/или дезодоранта. Композиция, таким образом, способствует быстрой доставке активного вещества для трансдермального введения, обеспечивая в то же время потоотделение и/или снижение неприятного запаха. Изобретение облегчает доставку композиции в области, такие как подкожная ямка, для трансдермального введения лекарства, не причиняя при этом неудобство пациенту, без использования обычных антиперспирантных и дезодорирующих изделий (что важно для соблюдения больным режима и схемы лечения), которые могут иным образом мешать доставке активного ингредиента. Противопотовые и/или дезодорирующие свойства композиции особенно полезны в том случае, когда физиологически активным веществом является тестостерон или его производное для лечения дефицита тестостерона у больного. Тестостерон ответственен за увеличение потоотделения и выработку пота и связанного с ним запаха в присутствии 5-альфа-редуктазы вследствие превращения тестостерона в дигидротестостерон (DHT). В одном варианте осуществления загустителем может быть антиперспирант и/или обтюрирующее средство для композиции, предназначенной для доставки лекарства. В другом варианте осуществления как дезодорант, так и антиперспирант находятся в композиции, по меньшей мере, вместе с одним активным веществом и усилителем кожного проникновения. К подходящим загустителям относятся поливинилпирролидон или PVP (Povidone™). Антиперспирант может также являться обтюрирующим средством и загустителем, в свою очередь, обтюрирующее средство может оказывать противопотовое действие.

В некоторых вариантах осуществления загуститель является антиперспирантом или композиция вдобавок содержит антиперспирант и/или дезодорант.

Несмотря на присущие композиции противопотовые и/или дезодорирующие свойства, композицию могут необязательно вводить вместе с дезодорирующими и противопотовыми добавками, которые не взаимодействуют с активным веществом. В другой форме жидкость может содержать по меньшей мере одно физиологически активное вещество; по меньшей мере один летучий растворитель и по меньшей мере один антиперспирант или дезодорант.

В одном варианте осуществления композиция содержит средство от пота. Средством от пота может являться любое подходящее вещество, которое снижает или подавляет выработку пота. В некоторых случаях средство от пота может также давать дезодорирующий эффект. Предпочтительно средство от пота выбирают из группы, состоящей из неорганических или органических солей алюминия, циркония, цинка или их смесей.

В одном варианте осуществления средство от пота - это алюминиевая соль с общей формулой



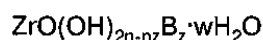
где Q - хлор, бром или йод;

x равно 2-5;

x+y=6, где x и y не обязательно являются целыми числами;

nH<sub>2</sub>O отображает переменное количество молекул воды.

В другом варианте осуществления средство от пота - это циркониевая соль со следующей общей формулой:



где  $z$  - переменная величина от 0,9 до 2,0, так чтобы значение  $2n-nz$  равнялось 0 или было положительным;

$n$  - валентность  $\text{B}$ ;

$\text{B}$  выбирают из группы, состоящей из хлора, других галогенидов, сульфамата, сульфата и их смесей;  $w\text{H}_2\text{O}$  отображает переменное количество молекул воды.

В предпочтительном варианте осуществления средство от пота выбирают из группы, состоящей из хлорида алюминия, хлоргидрата алюминия, алюминий хлоргидрекс полиэтиленгликоля, алюминий хлоргидрекспропиленгликоля, дихлоргидрата алюминия, алюминий дихлоргидрекс полиэтиленгликоля, алюминий дихлоргидрекспропиленгликоля, сесквихлоргидрата алюминия, алюминий сесквихлоргидрекспропиленгликоля, алюминий сесквихлоргидрекспропиленгликоля, алюминий-цирконий октахлоргидрата, алюминий-цирконий октахлоргидрексглицина, алюминий-цирконий пентахлоргидрата, алюминий-цирконий пентахлоргидрексглицина, алюминий-цирконий тетрахлоргидрата, алюминий-цирконий тетрахлоргидрексглицина, алюминий-цирконий трихлоргидрата и алюминий-цирконий трихлоргидрексглицина. Эти противопотовые средства входят в одобренный перечень реестра Администрации по контролю за продуктами питания и лекарствами США.

Предполагается, что также могут использоваться другие средства от пота.

К примерам средств от пота относятся бромгидрат алюминия, хлорид алюминия, цитрат алюминия, сульфат алюминия, алюминиево-аммониевые квасцы, ацетилметионат кобальта, алюмокалиевые квасцы, алюминиево-натриевые квасцы и хлоргидроксилатат натрия алюминия.

В другом варианте осуществления композиция содержит дезодорирующее средство. Дезодорирующим средством может являться любое подходящее вещество, которое обеспечивает эффект приятного запаха путем маскирования или нейтрализации неприятных запахов, которые вырабатываются под действием бактерий. Как правило, дезодорирующие средства не мешают потоотделению.

К характерным примерам дезодорирующих средств относятся (но перечень этим не ограничивается) одно или несколько средств из бромида цетилтриметиламмония, хлорида цетилпиридиния, хлорида бензетония, хлорида диизобутилфеноксизоксиэтилдиметилбензиламмония, натрий  $N$ -лаурилсаркозина, натрий  $N$ -пальмитилсаркозина, лауроилсаткозина,  $N$ -миристилглицина, калий  $N$ -лаурилсаркозина, хлорида стеарилтриметиламмония, хлоргидроксилатата натрия алюминия, хлорида трицетилметиламмония, 2,4,4'-трихлор-2'-гидроксифенилового эфира, диаминоалкиламинов, таких как  $L$ -лизин гексадециламида, цитрата, салицилата и пироктозных солей тяжелых металлов, в особенности солей цинка, и их кислот, пиритионовых солей тяжелых металлов, в особенности пиритиона цинка и фенолсульфата цинка.

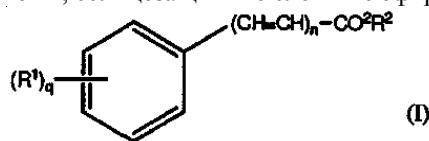
К другим дезодорирующим средствам относятся (без ограничения) материалы, поглощающие запахи, такие как карбонатные и гидрокарбонатные соли, например карбонаты и гидрокарбонаты щелочных металлов, карбонаты и гидрокарбонаты аммония и тетраалкиламмония, в особенности натриевые и калиевые соли, или любая комбинация вышеуказанных веществ.

В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит комбинацию антиперспирантного и дезодорирующего средств.

Антиперспирантные и дезодорирующие средства могут присутствовать в композиции в любом количестве, которое дает полезные противопотовые и/или дезодорирующие эффекты. Средство от пота или дезодорирующее средство может присутствовать в количестве от 0,05 до 60 мас.% и предпочтительно от 1 до 40 мас.%, более предпочтительно от 5 до 30 мас.%, а еще более предпочтительно от 8 до 15 мас.% от массы композиции. Если композиция содержит комбинацию антиперспирантного и дезодорирующего средств, то суммарные количества этих средств предпочтительно находятся в пределах предпочтительного диапазона, указанного выше.

В одном варианте осуществления композиция может содержать промотор проникновения. Усилитель проникновения также иногда называют усилителем "поглощения". Подходящие усилители кожного проникновения описываются в патентах США № 6299900 и WO 2006/128255, содержание каждого из которых включают в этот документ по ссылке.

К предпочтительным усилителям кожного проникновения относятся жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, гликоли и сложные эфиры гликолей, 1,3-диоксоланы и 1,3-диоксаны, макроциклические кетоны, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода, оксазолидиноны и производные оксазолидинонов, сложные эфиры алкил-2-(N,N-дизамещенных аминокислот, (N,N-дизамещенных аминокислот)алканолалканоксидов, солнцезащитные эфиры и их смеси. К ним относятся соединения, безопасные для кожи, солнцезащитные сложные эфиры с формулой



в которой  $R^1$  - водород, низший алкил, низшая алкоксигруппа, галогенид, гидроксигруппа или  $NR^3R^4$ ,

$R^2$  - длинноцепочечный алкил;

каждая из групп  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород, низший алкил или  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5- или 6-членный гетероцикл;

$n$  равно 0 или 1;

$q$  равно 1 или 2.

Наиболее предпочтительно промотор кожного проникновения выбирают из перечня, включающего олеиновую кислоту, олеиловый спирт, цикlopентадеканон (CPE-218™), моноолеат сорбита, моноолеат глицерина, монолаурат пропиленгликоля, монолаурат полиэтиленгликоля, 2-н-нонил-1,3-диоксолан (SEPA™), додецил-2-(N,N-диметиламино)пропионат (DDAIP) или их производные соли, 2-этилгексил-2-этилгексаноат, изопропил мирилат, диметилисорбид, 4-децилоксазолидинон-2-он (SR-38™, TCPI, Inc.), 3-метил-4-децилоксазолидинон-2-он, октилдиметилпарааминобензоат, октилпараметоксициннамат, октилсалицилат и их смеси.

Концентрация усилителя поглощения/проникновения может находиться в диапазоне 10-10000 мас.% в расчете на массу активного ингредиента. Соотношение усилителя проникновения к активному ингредиенту может значительно варьироваться и будет регулироваться насколько возможно в зависимости от фармакологических результатов, которых требуется достигнуть. В принципе, желательно, чтобы использовалось как можно меньшее количество усилителя поглощения. Однако наиболее предпочтительно, чтобы промотор проникновения находился в диапазоне 0,01-15 мас.% от общей массы композиции.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция составляется так, чтобы высыхание ее на коже происходило за 3 мин после нанесения. Таким способом композиция переносится на кожу с образованием на ней хранилища физиологически активного вещества, которое, как обнаружили авторы, является особенно активным при увеличении его содержания в крови без оказания нежелательных эффектов, связанных с высоколокализованным подкожным содержанием в области нанесения.

Фармакодинамически доставка активного ингредиента является, по существу, стационарным состоянием после установки резервуара активного ингредиента на коже.

Время высыхания композиции предпочтительно составляет менее 3 мин. Время высыхания можно определить по *in vitro* или *in vivo* испытаниям. Подходящее *in vitro* испытание включает помещение 10 мкл образца на чистое предметное стекло при комнатной температуре (приблизительно 20°C) и определение времени, за которое носитель перестанет испаряться, с использованием аналитических весов, обладающих точностью до четвертого знака после запятой. Полученное в результате время высыхания из трех повторных испытаний может быть усреднено. Для *in vivo* измерения времени высыхания 10 мкл образца помещают на ладонные предплечья (32°C) трех больных и измеряют время высыхания посредством сенсорного и визуального контроля (по отсутствию видимого на поверхности носителя или блеска).

Предпочтительно композиция не является обтюрирующей, в самом широком смысле, поскольку она не захватывается кожей или кожа не становится закрытой от атмосферы за счет пластыря, закрепленного резервуара, применяемой камеры, ленты, бандаж, лейкопластыря или подобного средства, которое остается на коже в области нанесения в течение продолжительного периода времени. Такие устройства содержат в себе элементы неудобства для носящего его или могут оказывать стеснение или выглядеть неприглядно.

В одном варианте осуществления композиция выглядит подобно лосьону. В данном контексте термин "лосьон" используется в его широком описательном смысле, а не в более конкретном формальном смысле, который относится к смешанной фазе или суспензии активного ингредиента. Композиция часто представляет собой истинный раствор, но имеет повышенную вязкость, так что ее вязкость более похожа на вязкость, обычно ассоциирующуюся с лосьоном. Вязкость композиции предпочтительно превышает вязкость воды, но меньше 300 Сп. Вязкость в различных вариантах осуществления находится в диапазоне 10-200, 20-100 или 30-50 Сп.

Не связывая с какой-либо теорией, заявитель предполагает, что регулятор вязкости и/или промотор проникновения в композиции предназначен для минимизации потоотделения и что летучий растворитель выполняет функцию ингибитора бактерий и тем самым неприятного запаха, возникающего за счет бактерицидной активности в носителе.

В одном варианте осуществления композиция состоит главным образом из одного физиологически активного вещества, одного летучего растворителя и одного регулятора вязкости, каждый из которых описан выше. Предпочтительно она, кроме того, включает промотор проникновения, описанный выше. В одном варианте осуществления регулятор вязкости является антиперспирантом, и композиция необязательно также включает дезодорант. Каждый из этих вариантов осуществления может включать или не включать воду.

В другом варианте осуществления композиция может включать по меньшей мере одно дополнительное активное вещество и/или по меньшей мере одно дополнительное неактивное вещество. В различных вариантах осуществления композиция не включает травяной экстракт (или похожий компонент), будь он либо физиологически активным, либо каким-либо другим веществом.

Композицию можно наносить на кожу, включая подкожную ямку (но не ограничиваясь ею) больного, в любом ассортименте форм. К подходящим формам относятся, например, лосьоны, крема, гели, пены, пасты, растворы, спреи, аэрозоли, эластичные пояса и т.п. Композицию можно наносить герметичным или негерметичным образом. Предпочитают, чтобы композиция наносилась негерметичным образом, и в наиболее предпочтительном варианте осуществления композицию для нанесения составляют в виде лосьона, геля, крема, пены или вязкого раствора. В общем, свойства композиции таковы, что ее можно легко распределять и размазывать инструментом изобретения. Композицию можно составлять добавлением подходящих носителей, наполнителей и тиксотропных средств, которые инертны по отношению к активному ингредиенту, что облегчает распределение и размазывание композиции и таким образом перенос композиции на кожу для трансдермального введения активного вещества. Композиция может, кроме того, содержать дополнительные компоненты, которые облегчают ее приготовление в формы, пригодные для нанесения в подкожную область больного. К примерам дополнительных компонентов относятся (но перечень этим не ограничивается) поверхностно-активные вещества, буферы, растворители и пропелленты.

В одном варианте осуществления композиция содержит летучий растворитель, которым является изопропиловый спирт, промотор проникновения, которым является октилсалицилат, активное вещество, которым является тестостерон, и загуститель, которым является поливинилпирролидон. Они могут содержаться в следующих процентных концентрациях:

- носитель - 30 об.%;
- промотор - 8% по соотношению массы к объему;
- активное вещество - 1% по соотношению массы к объему;
- загуститель - 2% по соотношению массы к объему;
- стерильная вода - 10 об.%;
- этанол занимает оставшееся количество.

В одном варианте осуществления в изобретении используется композиция для доставки трансдермального лекарства, состоящая в основном из этих 6 компонентов в указанных пропорциях.

Другие активные вещества, как отмечено ниже, также рассматриваются для использования в композиции.

В другом варианте осуществления композиция может, кроме того, включать второе активное вещество для обеспечения композиции с дополнительными полезными свойствами. Второе активное вещество может быть выбрано из какого-либо одного активного вещества, перечисленного выше, или травяных экстрактов и/или косметических средств (таких как вещество для удаления старческих пятен и рогового нароста, стабилизаторов, антиоксидантов и оксикислот).

Предпочтительно вторым активным веществом является противогрибковое средство. Грибковые инфекции обычно распространены в областях тела с более высокой выработкой тепла и пота.

В еще одном варианте осуществления композиция может, кроме того, содержать одно или несколько неактивных веществ. Такие неактивные вещества могут обозначаться как "добавки". К примерам таких добавок относятся (но перечень этим не ограничивается) увлажнители, дезодорирующие средства, антиперспиранты, вещества для регулирования pH, предохраняющие средства, эмульгаторы, обтюрирующие средства (включая без ограничения пластыри и пленкообразователи), солубилизаторы, красители и поверхностно-активные вещества (включая без ограничения анионные поверхностно-активные вещества).

В еще одном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ трансдермального введения физиологически активного вещества в организм больного, включающий в себя

предоставление инструмента, описанного выше;

помещение жидкости, включающей физиологически активное вещество, в резервуар;

деформирование стенки приемника, содержащего жидкость, вплотную по коже больного и размазывание жидкости по области кожной поверхности, предпочтительно по меньшей мере в одной подмышечной ямке. Приемник предпочтительно используют так, чтобы рабочая поверхность оставалась в контакте с обрабатываемой поверхностью во время размазывания жидкости.

Способ можно использовать для доставки заданного количества активного вещества и/или достаточно активного для достижения заранее установленного уровня или концентрации активного вещества в кровотоке. Для других активных веществ (например, веществ с коротким периодом полураспада) будут пригодны другие единицы измерения количества доставляемого активного вещества.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает использование физиологически активного вещества при приготовлении лекарственного средства для лечения больного путем его нанесения на кожу больного, по меньшей мере в одну подмышечную ямку с помощью вышеописанного инструмента. Лекарственное средство предназначено предпочтительно для лечения или предотвращения расстройства, излечимого или предотвращаемого активным веществом.

Изобретение описывают со ссылкой на следующий пример. Надо понимать, что пример предоставлен с целью иллюстрации изобретения и не ограничивает объем изобретения.

Пример.

Вышеописанный инструмент, например инструмент, показанный на фиг. 5 и 6, можно использовать для нанесения композиции примера 1 патента WO 2006/128255 по меньшей мере в одну подмышечную ямку мужчины или женщины с целью лечения расстройств, возникающих из-за недостаточного общего уровня тестостерона в крови.

Композиция примера 1 патента WO 2006/128255 содержит следующие компоненты в количествах, указанных по массе.

Компонент	Назначение	Концентрация
Октилсалицилат (фармакопея США)	Усилитель проникновения	8 % по отношению массы к объему
Повидон (фармакопея США)	Загуститель	1-5%
Очищенная вода (фармакопея США)	Переносчик	10 объем. %
Изопропиловый спирт (фармакопея США)	Переносчик	30 объем. %
Спирт (фармакопея США)	Переносчик	До 100 объем. %

Различные изменения, модификации и/или добавления могут быть введены в конструкции или расположение описанных до этого частей без отклонения от сути или объема изобретения. Более конкретно, особенности какого-либо одного варианта осуществления можно добавлять к другим вариантам осуществления, получая в результате инструмент, который сочетает в себе особенности нескольких вариантов осуществления.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Инструмент для нанесения объема жидкости на обрабатываемую поверхность, включающий опорные элементы; открытый сверху приемник объема жидкости, выполненный в виде открытого сверху резервуара, закрепленный на указанных опорных элементах и содержащий основание и упруго деформируемую стенку, расположенную поперечно к основанию и имеющую рабочую поверхность для контактирования с обрабатываемой поверхностью при нанесении жидкости на обрабатываемую поверхность, при этом через открытый верх обеспечивается выход из приемника объема жидкости для размазывания по обрабатываемой поверхности посредством рабочей поверхности.

2. Инструмент по п.1, в котором основание приемника является упруго деформируемым.

3. Инструмент по п.1 или 2, в котором стенка с основанием выполнены из гибкой мембраны за одно целое.

4. Инструмент по любому из пп.1-3, в котором приемник содержит шарнирное соединение, выполненное с возможностью перемещения стенки относительно основания.

5. Инструмент по п.4, в котором шарнирное соединение выполнено за одно целое с основанием и стенкой.

6. Инструмент по любому из пп.1-5, в котором опорные элементы выполнены с возможностью их присоединения к приемнику и отсоединения от приемника.

7. Инструмент по п.6, в котором опорные элементы выполнены сравнительно жесткими, по меньшей мере, по отношению к стенке приемника, при этом стенка выполнена, по меньшей мере, подвижной по отношению к опорным элементам при нанесении жидкости.

8. Инструмент по п.7, в котором стенка содержит нижнюю часть, нижний край которой соединен с опорными элементами.

9. Инструмент по п.8, в котором опорные элементы разъемно присоединены к распределяющим средствам, которые являются распределителями объема жидкости в приемник.

10. Инструмент по п.8 или 9, в котором стенка содержит внутреннюю часть, расположенную между нижней частью и основанием.

11. Инструмент по п.10, в котором внутренняя часть выполнена с возможностью удлинения от основания под углом, равным или превышающим  $90^\circ$ , и распространения от основания до рабочей поверхности.

12. Инструмент по п.10 или 11, в котором, по меньшей мере, внутренняя часть содержит группу каналов, выполненных для прохождения жидкости от емкости резервуара к обрабатываемой поверхности.

13. Инструмент по п.12, в котором стенка выполнена зубчатой.

14. Инструмент по п.13, в котором зубцы расположены между внутренней и нижней частями, при этом выходной конец каждого канала образует промежуток между каждым зубцом.

15. Инструмент по п.13 или 14, в котором рабочая поверхность ограничена зубцом.

16. Инструмент по любому из пп.1-12, в котором рабочая поверхность выполнена протяженной вдоль стенки между ее внутренней и нижней частями.

17. Инструмент по п.16, в котором рабочая поверхность выполнена с возможностью закрывания внутренней части стенки.

18. Инструмент по п.16 или 17, в котором рабочая поверхность выполнена с возможностью закрывания нижней части стенки.

19. Инструмент по любому из пп.1-18, в котором рабочая поверхность выполнена выпуклой.

20. Инструмент по п.7, в котором нижняя часть выполнена расширяющейся от опорных элементов к рабочей поверхности.

21. Инструмент по п.7, в котором нижняя часть, по существу, параллельна внутренней части.

22. Инструмент по любому из пп.1-21, в котором обрабатываемой поверхностью является кожа пользователя.

23. Инструмент по любому из пп.1-22, в котором обрабатываемой поверхностью является подмышечная область кожи пользователя.

24. Система для трансдермального введения физиологически активного вещества из жидкой композиции, включающая контейнер, содержащий жидкую композицию с физиологически активным веществом, распределяющие средства для доставки жидкости из контейнера и аппликатор для нанесения жидкости на область кожи трансдермальным введением, содержащий приемник объема жидкости, выполненный в виде емкости резервуара с открытым верхом, связанный с контейнером через открытый верх и содержащий основание и упруго деформируемую стенку, расположенную поперечно к основанию и имеющую рабочую поверхность, выполненную с возможностью распределения жидкости по участку кожной поверхности.

25. Система по п.24, в которой композиция включает промотор проникновения.

26. Система по п.25, в которой промотор проникновения выбран из группы, включающей жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, гликоли и сложные эфиры гликолей,

1,3-диоксоланов и 1,3-диоксанов, макроциклических кетонов, содержащих по меньшей мере 12 атомов углерода, оксазолидинонов и производных оксазолидинонов, сложных эфиров алкил-2-(N,N-дизамещенных аминокислот)алкановых кислот, (N,N-дизамещенных аминокислот)алканолалканоев, солнцезащитных эфиров и их смеси.

27. Система по п.25, в которой промотор проникновения выбран из группы, включающей октилдиметилпарааминобензоат, октилпараметоксикиннаат и октилалицилат или их смеси.

28. Система по п.25, в которой композиция содержит промотор проникновения в количестве от 1 до 15 мас.% от общей массы композиции.

29. Система по п.24, в которой композиция содержит летучий растворитель в количестве 40-90 мас.%, выбранный из группы, включающей этанол, этилацетат, изопропанол, ацетон, этилформиат, метилацетат, метилэтилкетон, пентан, хлороформ, диметилловый эфир, R134a и их смеси.

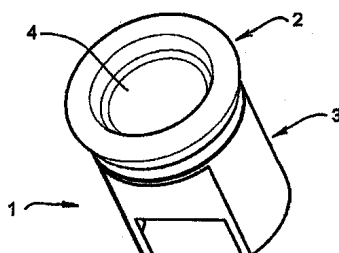
30. Система по п.24, в которой композиция включает регулятор вязкости, обеспечивающий вязкость, превышающую вязкость воды и меньше 300 Сп.

31. Система по п.24, в которой физиологически активное вещество содержит по меньшей мере один гормон, выбранный из группы, включающей эстроген, прогестаген и андроген.

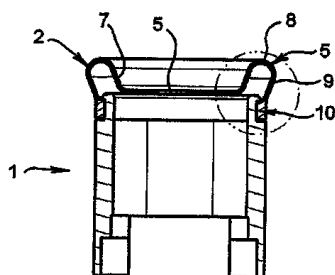
32. Система по п.24, в которой физиологически активное вещество является андрогеном, выбранным из тестостерона и его производных.

33. Система по п.24, в которой композиция содержит антиперспирант и/или дезодорирующее вещество.

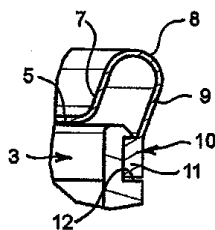
34. Способ трансдермального введения физиологически активного вещества в организм больного посредством инструмента, выполненного по любому из пп.1-23, включающий помещение жидкости, содержащей физиологически активное вещество, в приемник, который выполнен в виде резервуара с открытым верхом, через открытый верх, деформирование стенки приемника, содержащего жидкость, вплотную по коже больного и распределение жидкости по участку кожной поверхности, предпочтительно по меньшей мере в одной подмышечной ямке.



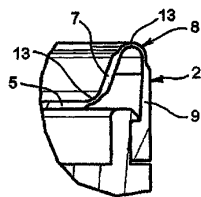
Фиг. 1



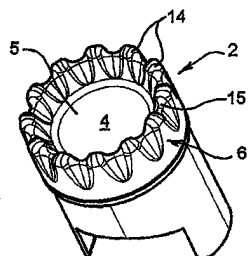
Фиг. 2



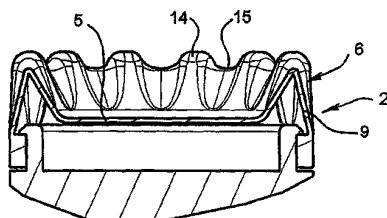
Фиг. 3



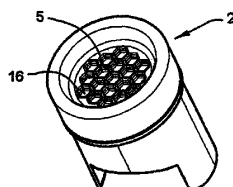
Фиг. 4



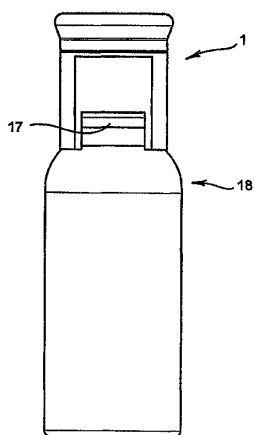
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

