

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30015 B1** (51) Cl. internationale : **A61J 1/00; A61K 31/568; B65D 81/26**
(43) Date de publication : **01.12.2008**

(21) N° Dépôt : **30982**

(22) Date de Dépôt : **02.06.2008**

(30) Données de Priorité : **29.12.2005 FR 05 13435**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2006/002873 26.12.2006**

(71) Demandeur(s) : **PIERRE FABRE MEDICAMENT, 45 Place Abel Gance 92100 Boulogne (FR)**

(72) Inventeur(s) : **SOURNAC, Michel ; BOUGARET, Joel**

(74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

(54) Titre : **STABILISATION DE TESTOSTERONE AU SEIN DE DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES**

(57) Abrégé : STABILISATION DE TESTOSTERONE AU SEIN DE DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES Résumé: La présente invention concerne la stabilisation chimique de la testostérone contenue dans des dispositifs transdermiques autoadhésifs via l'association d'un agent dessicant avec ledit dispositif au sein d'un emballage étanche. L'utilisation d'un agent dessicant permet de limiter la dégradation chimique de la testostérone en androstènedione et autres impuretés et assure ainsi une conservation dudit dispositif sur des durées allant jusqu'à trente-six mois.

ABREGE

**STABILISATION DE TESTOSTERONE AU SEIN DE DISPOSITIFS
TRANSDERMIQUES**

Résumé : La présente invention concerne la stabilisation chimique de la testostérone contenue dans des dispositifs transdermiques autoadhésifs via l'association d'un agent dessicant avec ledit dispositif au sein d'un emballage étanche. L'utilisation d'un agent dessicant permet de limiter la dégradation chimique de la testostérone en androstènedione et autres impuretés et assure ainsi une conservation dudit dispositif sur des durées allant jusqu'à trente-six mois.

0111

**STABILISATION DE TESTOSTERONE AU SEIN DE DISPOSITIFS
TRANSDERMIQUES**

La présente invention concerne le domaine des dispositifs transdermiques auto-adhésifs (DTA) pour l'administration de
5 testostérone et/ou d'au moins un dérivé et notamment la stabilisation de la testostérone contenue dans de tels dispositifs, en particulier lorsque la testostérone est présente dans de fortes concentrations.

10 De tels DTA sont des formes pharmaceutiques permettant l'administration percutanée de principes actifs dans le cadre de pathologies chroniques voire à titre préventif. Ainsi, dans le cadre de l'administration d'hormones males existe-t-il des DTA favorisant l'administration de telles
15 hormones, en particulier la testostérone.

La testostérone connue sous la nomenclature systémique en tant que 17-hydroxyandrost-7-ène-3-one est la principale hormone circulante de type androgénique. Sous l'action de
20 la 5 alpha- réductase, elle se transforme en dihydro testostérone , hormone responsable de la différenciation sexuelle.

Il existe parmi les DTA des dispositifs à réservoir et des
25 dispositifs matriciels. Dans les premiers, le principe actif est contenu dans un gel disposé entre un support et une membrane. Dans le second cas, le principe actif est contenu au sein d'une couche matricielle qui est généralement elle-même autoadhésive.

30

Un des problèmes rencontrés avec les DTA est la pénétration lente du principe actif à travers la peau. Dans le cas d'une thérapie de remplacement de testostérone, on peut utiliser des promoteurs d'absorption et/ou créer les

conditions de sursaturation de testostérone de manière à engendrer une diffusion passive forcée.

5 Dans le dernier cas, lorsque l'on a un état de sursaturation de la testostérone au sein de la matrice, on rencontre des problèmes de stabilité de la testostérone dans la dite matrice. En effet, la sursaturation de la testostérone peut entraîner des phénomènes de cristallisation de celle-ci diminuant par conséquent le passage percutané. En outre, lorsque les DTA contenant de 10 la testostérone en état de sursaturation sont stockés sur de longues périodes de temps allant de plusieurs mois à plusieurs années, on peut observer la présence de produits d'hydroxylation de cette testostérone telle que 15 l'androstenedione ainsi que diverses impuretés d'oxydation. En effet, après leur fabrication, les DTA sont usuellement stockés et conservés en attente de leur utilisation par le patient. Il est toujours souhaitable de disposer d'un produit dont la limite d'utilisation est la plus longue 20 possible, tant sur un plan industriel que commercial mais aussi du point de vue du patient ou de celui du pharmacien délivrant ledit produit. Un taux maximum autorisé d'androstenedione de 3 % en poids par rapport à la quantité de testostérone et un taux des autres impuretés de 3% en 25 poids par rapport à la quantité de testostérone, au terme du délai de péremption, sont des prérequis indispensables afin de satisfaire aux conditions d'enregistrement d'un produit commercialement viable .

30 Dans certains cas, et plus particulièrement celui décrit par WO9915156, la stabilité de la testostérone dans un DTA est obtenue par la présence conjointe d'une très faible

quantité d'une autre hormone stéroïdienne, l'estrone dans la couche matricielle autoadhésive . La présence de l'estrone n'est pas souhaitable dans le contexte d'une application médicale d'hormonothérapie .

5 Dans d'autres cas et plus particulièrement W00074933, le DTA est composé de plusieurs couches dont une couche est destinée à absorber l'humidité ambiante, car composée de polymères type PVA, PVP, polyvinylacetate . La fabrication d'un tel dispositif est plus complexe .

10

Il ressort ainsi de ce constat général qu'il est nécessaire de disposer d'un moyen simple et peu onéreux de protéger la testostérone présente au sein de DTA, en particulier les DTA de type matriciel, afin de limiter sa dégradation, par

15 hydroxylation ou par oxydation, ceci sur des temps allant de plusieurs mois à plusieurs années . Des moyens connus pour protéger la testostérone consistent en l'ajout d'antioxydants ; cependant bien que cela limite la quantité d'androstenedione, on a constaté malgré cela l'apparition

20 d'autres impuretés non identifiées. En outre l'ajout d'antioxydants au sein d'une matrice adhésive pose des problèmes quant à la compatibilité physiologique compte tenu des risques de passage transcutané. On a pu envisager l'emballage sous atmosphère inerte assorti d'un matériau

25 imperméable à l'oxygène. Cependant une telle solution n'est que partiellement satisfaisante compte tenu des coûts générés et du fait que sur des durées de stockage allant jusqu'à 36 mois, le matériau, bien qu'imperméable à l'oxygène, finit toujours par en laisser passer. Par

30 expérience, il est par ailleurs difficile d'assurer un taux de substitution en oxygène proche de 100% .

/

C'est ainsi que la présente invention adresse le problème de la stabilité de la testostérone au sein de DTA, et plus particulièrement au sein de DTA de type matriciel. En effet, il été remarqué, et ceci de manière surprenante et
5 complètement inattendue que l'utilisation d'un agent dessicant permet de limiter la formation d'impuretés d'oxydation et d'hydroxylation.

La présente invention concerne donc l'utilisation d'un
10 agent dessicant pour limiter la dégradation de la testostérone présente au sein d'un dispositif transdermique autoadhésif contenu dans un emballage substantiellement étanche.

15 Par agent dessicant, on entend tout produit présentant une forte affinité pour l'eau et capable de fixer l'eau contenue dans l'atmosphère interne de l'emballage ou l'eau susceptible de pénétrer dans ledit emballage.

20 Par dégradation de la testostérone, on entend la formation d'impuretés d'oxydation et / ou d'hydroxylation de la dite testostérone .

On a ainsi pu s'apercevoir que la mise en œuvre d'agent dessicant, capable de déshydrater la matrice adhésive
25 permet de façon surprenante de limiter considérablement la formation de dérivés d'oxydation et d'hydroxylation, lors du stockage prolongé du DTA.

L'utilisation selon la présente invention s'entend par le
30 fait de disposer au sein d'un emballage de type sachet, de préférence étanche à la vapeur d'eau et à l'oxygène,

contenant le DTA comprenant la testostérone, un agent dessicant.

5 Par l'expression « emballage », on entend qu'il s'agit d'un assemblage constitué par l'agencement de matériaux de toute nature destiné à contenir et protéger le DTA lors de sa manutention, de son acheminement et de son stockage.

10 On entend par « substantiellement étanche », le fait que ledit emballage s'oppose de manière substantielle au passage de l'oxygène et de la vapeur d'eau depuis l'atmosphère vers l'intérieur dudit emballage, et ceci tout au long du stockage du DTA emballé.

15 L'agent dessicant est préférentiellement physiquement dissocié du DTA.

20 L'agent dessicant peut être tout type d'agent dessicant connu et utilisé dans l'industrie pharmaceutique tel que ceux utilisés dans les tubes de comprimés. Il peut s'agir de gel de silice ou de tamis moléculaire, par exemple.

25 De préférence il s'agira de tamis moléculaires le plus souvent composés de sels sodiques ou potassiques de silicate d'aluminium, d'oxyde de silice, magnésium, sodium ou d'aluminium, par exemple. Ces produits se présentent sous la forme d'une poudre très fine dont la taille disponible est comprise entre 1 et 10 Å.

30 L'agent dessicant n'est préférentiellement pas destiné à former corps avec le DTA mais à en être plutôt physiquement indépendant. Au même titre, cet agent dessicant peut être associé à l'emballage et former corps avec celui-ci comme

en être physiquement indépendant. L'agent dessicant peut être disposé au sein de l'emballage contenant le DTA sous la forme d'un sachet poreux, libre ou collé, contenant ledit agent dessicant, par exemple. Il pourra aussi s'agir, 5 par exemple, d'une étiquette dessicante, libre ou collable, comprenant l'agent dessicant pris en sandwich entre un support adhésif et une feuille de couverture poreuse, par exemple en non tissé. Une telle étiquette peut ainsi être collée à l'intérieur de l'emballage étanche contenant le 10 DTA. Cette étiquette peut être physiquement indépendante du DTA comme explicité plus au dessus, cependant on peut aussi envisager qu'elle soit collée sur la face externe de la couche support du DTA, par exemple. Ainsi à titre de dessicant particulièrement adapté on peut citer le produit 15 DESIMAX® commercialisé par la société MULTISORB Technologies. Il s'agit d'une étiquette adhésive absorbeur d'humidité, très fine et qui peut donc facilement être disposée à l'intérieur d'un emballage étanche contenant un DTA à la testostérone. Un autre type de dessicant 20 particulièrement adapté consiste en une étiquette constituée de polymères au sein desquels est distribué de manière la plus homogène possible l'agent dessicant proprement dit.

25 Les DTA contenant de la testostérone peuvent également être conditionnés dans un emballage à très faible perméabilité, tel qu'un blister comportant un fond en matière plastique thermoformé et un opercule délamenable sous la forme d'un feuillet alumino-plastique ou préférentiellement tout 30 aluminium, souple thermocollé. Au sein de tels emballages, on peut disposer le produit dessicant sous forme d'étiquette collée de préférence sur une face interne du

blister, soit sur le fond, soit sur l'opercule délamenable. Dans le cas d'emballage de type blister, on préférera l'emploi d'aluminium tant pour le fond que pour l'opercule, ceci pour obtenir une étanchéité à la vapeur d'eau la plus élevée possible.

Les DTA en question peuvent aussi bien être conditionnés dans un sachet étanche, formé par l'assemblage de films multicouches soudés sur leur périphérie. Les films multicouches convenables sont ceux traditionnellement utilisés dans l'industrie pharmaceutique, et l'on peut citer à titre d'exemple, les complexes papier /polyéthylène / aluminium.

Au sein de tels emballages, on peut ainsi disposer soit un sachet poreux contenant un agent dessicant, soit une étiquette dessicante, optionnellement autocollante. La présence de dessicant permet ainsi de stabiliser la testostérone contenue dans le DTA sur des périodes de stockage allant jusqu'à 12 mois, voire 24 mois, voire encore 36 mois et ceci en ne constatant qu'une très faible génération de produits de dégradation de type androstenedione, en comparaison avec un témoin sans dessicant.

Dans un mode particulier de réalisation de la présente invention, l'agent dessicant pourra faire partie intégrante du matériau d'emballage. A ce titre, il pourra ainsi être réparti au niveau de la zone de soudure entre les films multicouches dans le cas d'un sachet ou entre l'opercule délamenable et le fond dans le cas d'un blister.

Les systèmes transdermiques contenant de la testostérone concernés par la présente invention sont tout type de DTA. Cependant, la présente invention concerne plus particulièrement des dispositifs que l'on qualifie de matriciel. Comme exemple de DTA matriciel contenant de la testostérone en tant que principe actif on peut citer le dispositif décrit dans le demande de brevet FR 2793689 au nom de la demanderesse. Cette demande décrit un DTA comprenant dans la couche matrice un polymère de type acrylique ayant une fonctionnalité acide. La fonctionnalité acide résulte de la présence d'acide acrylique parmi les monomères de base ; il faut donc comprendre que ce polymère auto-adhésif utilisé dans le couche matrice présente des groupes latéraux acide carboxylique libre. Compte tenu du caractère acide de ce matériau matriciel, qui a priori n'est pas favorable à une stabilité maximale de la testostérone, l'addition de polyvinylpyrrolidone a permis de stabiliser physiquement ladite testostérone. Cependant, toujours du fait de la présence de ces groupes acides, on s'est aperçu que la stabilité chimique de la testostérone sur le long terme n'est pas optimale. C'est d'ailleurs là l'objet de la présente invention que d'assurer la stabilité chimique sur le long terme de la testostérone contenue dans un DTA matriciel, en particulier dans un DTA de type matriciel au sein duquel la couche matrice comprend un polymère auto-adhésif à fonctionnalité acide.

La présente invention vise donc la stabilisation de la testostérone contenue dans un DTA, en particulier un DTA de type matriciel, de préférence comprenant au moins un polymère à fonctionnalité acide.

Dans la cadre de la présente invention, on entend par testostérone, la testostérone en tant que telle ou un des ses dérivés. Par dérivés de testostérone, on entend selon la présente invention non seulement ses esters, tels que
5 par exemple les formes acétate, enanthate, propionate, isobutyrate, undecanoate et cypionate mais aussi des dérivés tels que ceux ayant un substituant au moins en position 6-a ou 7-a. En particulier, on peut citer la 7-a-methyl testostérone, la 7-a-methyl-19-nortestostérone, la
10 7-a-méthyl-11b-hydroxytestostérone, la 7-a-17-diméthyltestostérone, la 7-a,17-diméthyl-11b-hydroxytestostérone, par exemple.

L'utilisation d'un dessicant en association avec un DTA
15 contenant de la testostérone selon la présente invention a donc permis d'améliorer considérablement la stabilité chimique de la testostérone contenue dans un tel dispositif. Ainsi, par exemple en associant un dessicant du type DESIMAX® à un dispositif transdermique tel que décrit
20 dans la demande de brevet Français FR2793689, on a pu observer une teneur en androstenedione diminuée de moitié et les autres impuretés divisées par un facteur de près de 4, ceci par rapport à un témoin sans dessicant, lors d'un stockage pendant 30 mois à 25°C/60% d'Humidité Relative
25 (HR). Ainsi, corollairement la baisse de la teneur en testostérone due à sa dégradation, en présence d'un agent dessicant au sein de l'emballage durant le stockage, est réduite d'un facteur 2, par rapport au même témoin sans dessicant.

30

La présente invention est particulièrement inattendue et surprenante car en effet, il semble difficile d'expliquer

la limitation de l'oxydation et de l'hydroxylation de la testostérone du fait de la présence d'un dessiccant au sein de l'emballage contenant le DTA à la testostérone. Une hypothèse avancée serait que la déshydratation totale de la

5 matrice adhésive contenant la testostérone permet de réduire significativement l'activité de l'eau résiduelle au niveau de cette matrice et par la même réduit les cinétiques de formation des produits d'oxydation et d'hydroxylation.

10

Comme dit plus avant, la présente invention concerne plus particulièrement la stabilisation chimique de la testostérone contenue dans un dispositif transdermique auto-adhésif de type matriciel contenant au moins un

15 polymère à fonctionnalité acide. La présence de dessiccant semble donc contrecarrer l'effet délétère notamment des fonctions acides du polymère.

C'est enfin un autre objet de la présente invention que de

20 fournir une composition pharmaceutique se présentant sous la forme d'un dispositif transdermique auto-adhésif contenant de la testostérone, étant disposé dans un emballage étanche contenant ensemble un agent dessiccant, ladite composition étant caractérisée en ce qu'après 12

25 mois de stockage à 25°C et 60% d'Humidité Relative, préférentiellement 24 mois, plus préférentiellement encore 36 mois, la quantité d'androsténone contenue dans le dispositif est inférieure à 3% en poids, voire inférieure à 2% en poids de la quantité de testostérone de même que la

30 quantité des autres impuretés de dégradation .

/ . . /

Plus préférentiellement le dispositif transdermique est un dispositif de type matriciel contenant au moins un polymère autoadhésif à fonction acide. Ainsi, de préférence ce dit polymère auto-adhésif à fonction acide est un polymère du monomère acide (meth)acrylique et d'au moins un monomère choisi dans le groupe constitué par les monomères (meth)acrylate d'alkyle en C1-c6, 2-(alkyl en C1-C6)hexyl(meth)acrylate, acétate de vilnyle, (meth)acrylate de glycidyle, et 2-hydroxy(alkyl en C1-C6)(meth)acrylate.

5

10 Plus préférentiellement encore il peut s'agir d'un polymère du monomère acide (meth)acrylique et d'au moins un monomère choisi dans le groupe constitué par les monomères (meth)acrylate de méthyle, (meth)acrylate de butyle, 2-ethylhexyl(meth)acrylate, acétate de vinyle, (meth)acrylate

15 de glycide, et 2-hydroxyéthyl(meth)acrylate. Un tel polymère acrylique est par exemple le DUROTAK® 387-2052 ou 87-2052 de la Société National Starch.

La présente invention permet donc d'assurer le stockage d'un DTA contenant de la testostérone conditionné dans un emballage étanche et ceci grâce à la présence d'un agent dessicant au sein de cet emballage. Cela permet de conserver à une température de l'ordre de 25°C et à une HR de l'ordre de 60%, des DTA contenant de la testostérone

20

25 pendant des périodes allant jusqu'à 12, voire 24, voire encore 36 mois et ceci sans observer de dépassement du seuil de teneur en androstenedione d'environ 3% en poids de la quantité de testostérone.

30 Une telle invention est particulièrement utile et simple à mettre en œuvre. Afin d'illustrer plus davantage les avantages de la présente invention, des exemples de

/ . . /

réalisation et des tests de stabilité sont décrits ci-après.

5 **Exemple 1 : Résultats obtenus avec une étiquette dessicante autocollante (Desimax®) 0.145 g sur des lots pilote de DTA à base de testostérone**

A (% androstenedione, % en poids par rapport à la quantité de testostérone)

10 **O (% autres impuretés, % en poids par rapport à la quantité de testostérone)**

25°C / 60 % HR			mois					
			1	6	12	18	24	30
CM851E01	60 cm ²	A	0,21	0,43	0,54	0,71	1,09	1,16
<i>(avec dessicant)</i>		O	0,15	0,17	0,51	0,49	0,63	0,73
CM852E02	60 cm ²	A	0,18	0,39	0,63	0,75	1,03	1,05
<i>(avec dessicant)</i>		O	0,13	0,17	0,49	0,52	0,59	0,69

30°C / 70 % HR			mois					
			1	6	12	18	24	30
CM851E01	60 cm ²	A	0,21	0,67	1,0	1,62	2,38	2,93
<i>(avec dessicant)</i>		O	0,15	0,73	0,70	0,73	0,99	1,19
CM852E02	60 cm ²	A	0,18	0,65	1,13	1,58	2,16	2,85
<i>(avec dessicant)</i>		O	0,13	0,43	0,73	0,77	0,99	1,15

15

- les compositions CM851E01 et CM852E02 sont 2 lots de DTA à base de testostérone de composition suivante :

20

- o 69% en poids d'un polymère auto adhésif des monomères acide acrylique, 2-éthylhexylacrylate, acétate de vinyle et acrylate de butyle, ce polymère étant réticulé et ayant un indice d'acide compris entre 10 et 70 ainsi qu'une température de transition vitreuse comprise entre -100°C et -10°C (DUROTAK 387-2052)

l . . .

- o 15% en poids du DTA, de polyvinylpyrrolidone de masse moléculaire comprise entre 44000 et 54000,
 - o 11% en poids du DTA, de N,N-diéthyl-m-toluamide,
 - o 5% en poids du DTA, de testostérone
- 5 Les DTA sont emballés dans un sachet étanche constitué de deux feuillets tricouches Papier/Aluminium/PolyEthylène thermoscéllés. L'étiquette dessiccante est disposée sur une face interne du sachet.
- 10
- Selon l'exemple 1, l'utilisation de l'étiquette dessiccante DesiMax® conformément à la présente invention permet de réduire de manière significative l'évolution des impuretés ; par exemple, à 12 mois 30°C / 65% RH, et en
- 15 l'absence de Desimax, les valeurs moyennes en androstènedione et autres impuretés sont respectivement de 1,9% et 2,17%, en poids de la quantité de testostérone. Dans les mêmes conditions de conservation et à la même échéance de temps, les quantités d'androstènedione sont
- 20 réduites de moitié et les autres impuretés d'environ 70%, en présence de l'étiquette dessiccante DesiMax®.

25

30

10-1

Exemple 2 : Résultats obtenus avec une étiquette dessicante autocollante type Desimax® 0.145 g sur des lots industriels de DTA à base de testostérone

5 **A (% androstenedione, en % en poids de la quantité de testostérone)**

O (% autres impuretés, en % en poids de la quantité de testostérone)

25°C / 60 % HR			mois			
			0	3	6	9
7043524 45 cm ² (sans dessicant)	A		0,36	0,73	0,97	1,15
	O		0,56	1,21	1,09	1,84
7043534 60 cm ² (sans dessicant)	A		0,38	0,58	0,74	1,35
	O		0,58	1,04	1,12	2,05
7043554 45 cm ² (avec dessicant)	A		0,37	0,53	0,65	0,68
	O		0,52	0,7	0,75	0,86
7043564 60 cm ² (avec dessicant)	A		0,4	0,49	0,56	0,62
	O		0,67	0,72	0,72	0,85

30°C / 65 % HR			mois			
			0	3	6	9
7043524 45 cm ² (sans dessicant)	A		0,36	0,79	0,97	1,15
	O		0,56	1,28	1,15	1,89
7043534 60 cm ² (sans dessicant)	A		0,38	0,49	1,62	0,62
	O		0,58	0,99	1,57	1,37
7043554 45 cm ² (avec dessicant)	A		0,37	0,60	0,76	0,85
	O		0,52	0,77	0,80	0,99
7043564 60 cm ² (avec dessicant)	A		0,4	0,49	0,63	0,79
	O		0,67	0,78	0,84	0,98

- 10 • les compositions 7043524 , 7043534, 7043554 et 7043564 sont des DTA à base de testostérone répondant aux compositions décrites selon l'exemple 1 et emballés de manière identique à ce qui est décrit dans l'exemple 1.

Selon l'exemple 2, l'utilisation de l'étiquette dessicante DesiMax® selon l'invention permet aussi d'améliorer la stabilité de DTA fabriqués à l'échelle industrielle . Par exemple, au cours des 9 premiers mois de stabilité à 25°C / 60% RH , la présence de cette étiquette permet de freiner l'évolution des produits de dégradation ; les quantités d'androsténone et autres impuretés diminuent de moitié ; la stabilité physique des DTA est excellente .

10

Exemple 3 : Résultats obtenus avec une étiquette dessicante type Desimax® 0.145 g sur des lots pilote de DTA à base de testostérone ; comparaison des teneurs en eau, en % en poids du DTA.

15

25°C / 60 % HR		Teneur en eau	1	12	18	24	30
CM851E01 60 cm ² (avec dessicant)	dans le DTA	0,16	0,12	0,09	0,05	0,12	
	dans Desimax	7,50	8,85	8,15	8,86	9,14	
CM852E02 60 cm ² (avec dessicant)	dans le DTA	0,19	0,07	0,06	0,10	0,09	
	dans Desimax	7,30	8,76	6,44	7,42	5,85	

30°C / 70 % HR		Teneur en eau	1	12	18	24	30
CM851E01 60 cm ² (avec dessicant)	dans le DTA	0,16	0,12	0,12	0,09	0,07	
	dans Desimax	7,50	6,79	6,25	6,84	8,32	
CM852E02 60 cm ² (avec dessicant)	dans le DTA	0,19	0,07	0,07	0,09	0,13	
	dans Desimax	7,30	8,36	7,83	7,80	8,82	

20 Selon l'exemple 3, l'utilisation de l'étiquette DesiMax® selon l'invention permet de déshydrater presque totalement le DTA : la teneur moyenne initiale en eau avant emballage (0,8%) chute rapidement pour atteindre un seuil inférieur à 0,1% .

25

111

REVENDEICATIONS

- 5 1. Utilisation d'un agent dessicant pour limiter la dégradation de la testostérone présente au sein d'un dispositif transdermique autoadhésif contenu dans un emballage substantiellement étanche.
- 10 2. utilisation selon 1, caractérisée en ce que l'agent dessicant est physiquement indépendant du dispositif transdermique autoadhésif.
3. Utilisation selon 1, caractérisée en ce que l'agent dessicant est physiquement dissocié de l'emballage.
4. Utilisation selon 1, caractérisée en ce que l'agent dessicant est associé à l'emballage.
- 15 5. Utilisation selon 1, caractérisée en ce que l'agent dessicant est collé sur une face interne de l'emballage.
- 20 6. Utilisation selon 1, caractérisée en ce que l'agent dessicant est choisi dans le groupe comprenant les tamis moléculaires et les gels de silice.
- 25 7. Utilisation selon 1, caractérisée en ce que les tamis moléculaires sont choisis dans le groupe comprenant les sels sodiques ou potassiques de silicate d'aluminium, les oxydes de silice, de magnésium, de sodium ou d'aluminium.
8. Utilisation selon 1, caractérisée en ce que l'agent dessicant est compris dans un sachet poreux.
9. Utilisation selon 1, caractérisée en ce que l'agent dessicant est compris dans une étiquette, optionnellement autocollante.
- 30 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'étiquette adhésive comprend un agent

P 111

dessicant pris en sandwich entre un support adhésif et une feuille de couverture poreuse.

- 5 11. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'étiquette comprend au moins un polymère au sein duquel est distribuée un agent dessicant.

1111