

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 830**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/70**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02716736 .0**

96 Fecha de presentación: **07.02.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1361869**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2003**

54 Título: **SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO QUE CONTIENE TESTOSTERONA Y  
PROCEDIMIENTO PARA SU PRODUCCIÓN.**

30 Prioridad:  
**19.02.2001 DE 10107663**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.11.2011**

73 Titular/es:  
**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
LOHMANNSTRASSE 2  
56626 ANDERNACH, DE**

72 Inventor/es:  
**THEOBALD, Frank**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 368 830 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico que contiene testosterona y procedimiento para su producción

5 El invento se refiere a unos sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS acrónimo de Transdermales Therapeutische System) destinados a la administración de hormonas sexuales, que contienen testosterona y una mezcla de sustancias que mejoran la penetración a través de la piel. El invento se refiere además a unos procedimientos para la producción de tales TTS.

10 La testosterona pertenece al conjunto de las hormonas sexuales; es el andrógeno natural más fuerte. La producción diaria de testosterona en el caso de un varón es de aproximadamente 7 mg (correspondientes a 24  $\mu\text{mol}$ ) y en el caso de mujeres de aproximadamente un 10 % de esta cantidad. En la sangre, la testosterona está fijada en un 98 % a proteínas de transporte. Las concentraciones de testosterona en suero son, en el caso de varones, de 3 a 10  $\mu\text{g/l}$ , correspondientes a 10 hasta 35  $\text{nmol/l}$ . Si la concentración en suero de la testosterona en el caso de varones disminuye por debajo de un valor de 10  $\text{nmol/l}$ , entonces se habla del cuadro patológico del hipogonadismo, que está caracterizado sobre todo por una formación incompleta o ausente o una regresión secundaria de las características sexuales primarias o secundarias. La terapia del hipogonadismo debido a un defecto de testosterona  
15 consiste en la sustitución de testosterona.

A causa de su corto periodo de tiempo de semidescomposición en plasma (de aproximadamente 80 min) y de la intensa metabolización en la primera pasada (en inglés "first pass"), no es posible una aplicación por vía oral de testosterona. Por regla general, ésta se administra en forma de un apropiado compuesto de éster por inyección intramuscular.

20 Por otro lado, la testosterona, a causa de sus propiedades físico-químicas, parece ser apropiada para la aplicación por vía transdérmica. No obstante, en este caso hay que tener en cuenta que la terapia puede efectuarse de la manera lo más poco llamativa y discreta que sea posible, puesto que el hipogonadismo constituye una enfermedad que grava mucho a la persona afectada y puede conducir a una exclusión social de esta persona afectada o al repliegue desde el entorno social. Esto se ha de tomar en cuenta también al realizar la estructuración de un sistema terapéutico transdérmico, con el fin de asegurar la capacidad de distensión (en inglés compliance) y por consiguiente el éxito de la terapia.  
25

Por ejemplo, se conocen unos sistemas terapéuticos transdérmicos, que están destinados a la aplicación sobre el escroto. En este caso, con frecuencia se necesita un tratamiento previo del escroto por eliminación de la velloidad, con lo cual se perjudican el carácter agradable para los usuarios y la aceptación de tales sistemas.

30 Alternativamente a esto existen unos sistemas terapéuticos transdérmicos, que están concebidos como sistemas de reservorio. En el caso de tales sistemas, la testosterona se presenta disuelta en un disolvente, por ejemplo un alcohol. La entrega de la testosterona a la piel se regula mediante una membrana de control. Tales sistemas regulados por membranas tienen la ventaja de que ellos pueden ser aplicados sobre la piel, igual que otros TTS conocidos a partir del estado de la técnica. Ellos, no obstante, están afectados por la desventaja de que en el caso de un perjuicio de la membrana se puede llegar a una descarga rápida (en inglés "dose dumping"), es decir que el contenido del reservorio de sustancia activa es entregado en el transcurso de un breve período de tiempo a la piel a través de la membrana perjudicada, con lo cual se puede llegar a una sobredosisificación transitoria. Además de esto, los disolventes utilizados usualmente para el reservorio de sustancia activa, tales como p.ej. alcoholes, en las altas concentraciones allí utilizadas actúan con frecuencia irritando a la piel y provocan enrojecimientos y prurito en el sitio de la aplicación.  
35  
40

A partir del documento de solicitud de patente internacional WO 98/32465 se conoce un sistema terapéutico transdérmico destinado a la administración de testosterona o de un éster de la testosterona, que tiene una matriz polimérica, la cual, junto a la hormona sexual que se ha de administrar, contiene una mezcla que favorece la penetración de testosterona a través de la piel, constituida a base de (A) monolaurato de sorbitán o monooleato de sorbitán, con (B) el éter monoetilico de di(etilenglicol) o éter monometílico de di(etilenglicol).  
45

Una misión del presente invento fue por lo tanto poner a disposición un sistema terapéutico transdérmico, que haga posible la entrega continua de testosterona a la piel, y que no esté afectado por las desventajas precedentemente descritas.

50 El problema planteado por esta misión se resuelve mediante un sistema terapéutico transdérmico (TTS) con las características mencionadas en el prefacio de la reivindicación 1, cuya matriz polimérica adhesiva por contacto contiene testosterona y adicionalmente una mezcla de por lo menos dos sustancias que mejoran la penetración a través de la piel, a saber por lo menos una sustancia que favorece la penetración tomada del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos y por lo menos una sustancia fácilmente volátil que favorece la penetración, tomada del conjunto que comprende isopropiliden-glicerol, DEET (= N,N dietil-m-toluamida), Solketal, etanol, 1,2-propanodiol, alcoholes de cadena corta, mentol, aceites esenciales y componentes  
55

de aceites esenciales. De acuerdo con una forma preferida de realización, tanto la hormona como también las sustancias aditivas favorecedoras de la penetración se distribuyen homogéneamente en la matriz polimérica adhesiva por contacto.

5 En el marco de las investigaciones en las que se basa el invento, se ha mostrado que determinadas mezclas intensificadores de la permeación [en inglés permeation enhancer] (= sustancias favorecedoras de la penetración a través de la piel) dan lugar a un óptimo efecto favorecedor de la penetración para la testosterona. En este caso se trata de mezclas de por lo menos un éster de alcohol graso y/o un éster de ácido graso, y de una o varias sustancia(s) fácilmente volátil(es). En el casos de las sustancias intensificadoras fácilmente volátiles se trata de isopropiliden-glicerol, DEET (= N,N-dietil-m-toluamida), Solketal, etanol, 1,2-propanodiol y otros alcoholes de cadena corta (es decir, alcoholes con hasta 6 átomos de C), así como mentol y otros aceites esenciales y componentes de aceites esenciales.

15 Como ésteres de alcoholes grasos se utiliza preferiblemente oleato de etilo, o un éster de alcohol graso, que está seleccionado entre la serie de compuestos que comprende laurato de etilo, palmitato de etilo, lactato de etilo, lactato de propilo, palmitato de propilo, laurato de propilo, oleato de propilo, etc..  
Como ésteres de ácidos grasos se utilizan de manera preferida los que están seleccionados entre la serie de compuestos que comprende éster etílico de ácido oleico, éster metílico de ácido oleico, éster metílico de ácido láurico, éster etílico de ácido láurico, éster metílico de ácido adípico, éster etílico de ácido adípico, etc..

20 Se han manifestado como especialmente apropiadas unas mezclas favorecedoras de penetración del tipo mencionado, en las cuales la/las sustancia(s) tomada(s) del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos y la/las sustancia(s) fácilmente volátil(es) se presentan en una relación cuantitativa relativa de 1:2 hasta 2:1. La proporción de la/las sustancia(s) fácilmente volátil(es) que favorece(n) la penetración es en este caso de manera preferida de 10 a 20 % en peso, de manera especialmente preferida de 15 a 20 % en peso, en cada caso referida a la matriz de sustancia activa. La proporción de la/las sustancia(s) que favorece(n) la penetración, tomada(s) del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos es de manera preferida de 5 a 20 % en peso, de manera especialmente preferida de 6 a 10 % en peso, en cada caso referida a la matriz (sin tomar en consideración el velo, la capa trasera ni la capa protectora desprendible).

25 Además, se ha puesto de manifiesto que por adición de la amida de ácido nicotínico al TTS de acuerdo con el invento se puede dar lugar a un aumento adicional de la velocidad de permeación a través de la piel. La concentración de la amida de ácido nicotínico está situada en este caso de manera preferida en el intervalo de 2 a 10 % en peso, de manera especialmente preferida en el intervalo de 3 a 5 % en peso, en cada caso referida a la matriz que contiene la sustancia activa.

30 De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida, los TTS que contienen testosterona conformes al invento contienen por lo menos una sustancia favorecedora de la penetración tomada del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos en una concentración total de 5 a 20 % en peso, de manera preferida de 6 a 10 % en peso, así como por lo menos una sustancia seleccionada entre el conjunto que comprende isopropiliden-glicerol, DEET y alcoholes de cadena corta en una concentración total de 10 a 20 % en peso, de manera preferida de 15 a 20 % en peso, y adicionalmente la amida de ácido nicotínico en una concentración de 2 a 10 % en peso, de manera preferida de 3 a 5 % en peso. Los datos porcentuales indicados se refieren a la matriz.

35 El contenido de testosterona está situado, en el caso de los sistemas conformes al invento, de manera preferida en el intervalo de 0,1 a 10 % en peso, de manera especialmente preferida en el intervalo de 1 a 5 % en peso, en cada caso referido a la matriz. Por el concepto de "testosterona" se entienden también los ésteres de testosterona. Como ésteres de testosterona entran en consideración en particular acetato de testosterona y propionato de testosterona.

40 Como matriz adhesiva por contacto se utiliza preferiblemente una capa polimérica, que se produce sobre la base de polímeros adhesivos por contacto tomados del conjunto de los poliácridatos. Además de esto, se pueden utilizar como matriz adhesiva por contacto también unos revestimientos producidos sobre la base de pegamentos fusibles adhesivos por contacto.

45 La matriz polimérica adhesiva por contacto, junto al/los polímero(s), la sustancia activa y las sustancias intensificadoras, puede contener todavía otras sustancias auxiliares, que son conocidas para un experto en la especialidad. Por lo demás, la matriz se compone en lo esencial de polímeros adhesivos por contacto.

50 Otra ventajosa forma de realización prevé que los TTS que contienen testosterona conformes al invento contengan un agente antioxidante o una combinación de agentes antioxidantes, siendo la proporción de estas sustancias de manera preferida de 0,1 a 5 % en peso, de manera especialmente preferida de 0,3 a 1 % en peso, en cada caso referida a la matriz que contiene la sustancia activa. Como agentes antioxidantes para los TTS que contienen testosterona se adecuan de manera preferida tocoferol y palmitato de ascorbilo.

55 Por la cara apartada de la piel, la matriz polimérica que contiene la sustancia activa está cubierta con una capa trasera impermeable para la sustancia activa, la cual está unida con la matriz. Como materiales para la capa trasera

son apropiados sobre todo unos poliésteres, que se distinguen por una resistencia mecánica especial, tales como p.ej. un poli(tereftalato de etileno) y un poli(tereftalato de butileno), pero, además de ellos, casi cualesquiera otros materiales sintéticos compatibles con la piel, tales como un poli(cloruro de vinilo), copolímeros de etileno y acetato de vinilo, un poli(acetato de vinilo), un polietileno, un polipropileno, poliuretanos, derivados de celulosa y muchos otros más. En un caso individual, la capa trasera puede ser provista de una capa aplicada adicional, p.ej. mediante aplicación desde la fase de vapor (= evaporación) de metales, en particular aluminio.

Para la capa protectora desprendible se pueden utilizar fundamentalmente los mismos materiales que se utilizan para la capa trasera, presuponiendo que ella sea aprestada de manera desprendible mediante un tratamiento superficial apropiado, tal como p.ej. una siliconización. Sin embargo, se pueden utilizar también otras capas protectoras desprendibles tales como p.ej. un papel o Cellophan® (celofán = hidrato de celulosa) tratado con un poli(tetrafluoroetileno).

En el caso de la producción de unos TTS, que tienen una capa de matriz que contiene la sustancia activa, de acuerdo con el estado de la técnica se procederá usualmente produciendo una solución o suspensión de la sustancia activa en un polímero pegajoso o no pegajoso. Esta solución o suspensión es aplicada como revestimiento mediante un dispositivo aplicador apropiado sobre un material de soporte y a continuación el disolvente presente es eliminado por desecación. Cuando los sistemas con matriz que se han de producir, tal como en el presente caso, contienen un componente fácilmente volátil, no es posible el modo de proceder que se ha descrito, puesto que en caso contrario se llegaría a una evaporación del componente fácilmente volátil. En el caso de la producción de la matriz polimérica a partir de una masa fundida (procedimiento hot-melt = fusión en caliente) aparecen los mismos problemas.

Conforme al invento, este problema se resuelve mediante el recurso de que la mezcla líquida de agentes intensificadores, que facultativamente puede contener de manera adicional la sustancia activa, es aplicada en una cantidad definida sobre un velo o un tejido de telar (p.ej. un tejido textil) o sobre una lámina de soporte. Este velo o tejido de telar o esta lámina de soporte no se somete a la desecación. En vez de esto, el velo o tejido de telar tratado previamente de este modo, o respectivamente la lámina de soporte tratada previamente de este modo, se aplica por forrado sobre una capa de matriz polimérica ya producida de antemano y secada. El velo o tejido de telar es unido entonces con la capa de matriz y preferiblemente es empotrado en ésta, es decir se ha convertido en una parte componente de la matriz. Durante el subsiguiente almacenamiento se llega en este caso a la difusión y por consiguiente a la distribución homogénea y uniforme de la sustancia activa y de las sustancias intensificadoras en la matriz polimérica.

La mezcla de las sustancias favorecedoras de la penetración, también designada como solución intensificadora, se puede reunir con agentes espesantes o agentes formadores de geles con el fin de ajustar una viscosidad que sea apropiada para la realización del procedimiento conforme al invento precedentemente descrito. Para esto, son apropiadas de manera preferida las sustancias tomadas del conjunto que comprende poli(acrilatos), un poli(etilenglicol), una poli(vinil-pirrolidona), un poli(alcohol vinílico), una celulosa y derivados de celulosa.

Una forma preferida de realización del procedimiento de producción conforme al invento prevé, por lo tanto, que la producción del TTS que contiene testosterona conforme al invento se efectúe de tal manera que en primer lugar por aplicación como revestimiento de una solución de un polímero o de una mezcla de polímeros adhesivo/a por contacto sobre un substrato en forma de lámina, y por subsiguiente desecación se produce una matriz polimérica. Además, se produce una mezcla de por lo menos una sustancia favorecedora de la penetración, tomada del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos y de por lo menos una sustancia fácilmente volátil, favorecedora de la penetración. A continuación, se añade testosterona a la mezcla antes mencionada, disolviéndose la testosterona en la mezcla. Puede prescindirse de la adición de testosterona, cuando la hormona ya hubo sido añadida a la solución del polímero de matriz adhesivo por contacto.

La viscosidad de esta mezcla líquida de agentes intensificadores se puede ajustar opcionalmente del modo que más arriba se ha descrito.

A continuación, la mezcla que contiene las sustancias favorecedoras de la penetración (y eventualmente testosterona) se aplica sobre un velo o tejido de telar o una lámina de soporte. Este velo o tejido de telar o esta lámina de soporte, que se ha impregnado con la mezcla de agentes intensificadores y eventualmente testosterona, se aplica por forrado sobre la matriz polimérica secada, de manera tal que él/ella se une con ésta o se empotra en ésta. Por regla general, el velo se encuentra empotrado entre dos capas poliméricas (en inglés "sandwich" = emparedado).

La testosterona se puede utilizar, en el caso del procedimiento de producción precedentemente descrito, también en forma de sus ésteres. Como ésteres de testosterona entran en consideración en particular acetato de testosterona y propionato de testosterona.

Como lámina de soporte puede servir la capa trasera mencionada, o un material laminar apropiado para la capa trasera, tal como se indica más arriba.

El velo o tejido de telar se produce preferiblemente a partir de una viscosa, un poliéster, un polipropileno, un polietileno, una poliamida, una celulosa o de una combinación de estos materiales.  
El invento es explicado mediante los siguientes Ejemplos sin limitarlo de ninguna de las maneras.

Ejemplo 1:

Matriz de acrilato:	
1. Testosterona	2,00 %
2. Durotak <sup>(1)</sup>	90,70 %
3. Acetilacetato de Al	0,80 %
4. Amida de ácido nicotínico	5,00 %
5. Tocoferol	0,75 %
6. Palmitato de ascorbilo	0,75 %
Solución intensificadora espesada	
1. Oleato de etilo	21,70 %
2. Solketal	43,40 %
3. Plastoid B <sup>(2)</sup>	27,90 %
4. Testosterona	7,00 %

5 La matriz de acrilato posee un peso por unidad de superficie de 120 g/m<sup>2</sup>. La solución intensificadora espesada posee un peso por unidad de superficie de 60 g/m<sup>2</sup>.

<sup>(1)</sup> Adhesivo por contacto de poliacrilato (de la entidad National Starch)

<sup>(2)</sup> Copolímero sobre la base de ácido metacrílico y ésteres metílicos de ácido metacrílico (fabricante: Röhm GmbH).

10 Ejemplo 2

Se ha manifestado como especialmente apropiada además una formulación que tiene la siguiente composición de la capa de matriz:

Testosterona ..... 3,5 % en peso  
Amida de ácido nicotínico ..... 3,5 % en peso  
Un poliacrilato ..... 63,0 % en peso  
Oleato de etilo ..... 10,0 % en peso  
Isopropiliden-glicerol ..... 20,0 % en peso

(Los datos porcentuales se refieren a la matriz polimérica adhesiva por contacto).

15 Los TTS que contienen testosterona de acuerdo con el invento se pueden emplear de manera ventajosa para el tratamiento por sustitución del hipogonadismo masculino.

Además de esto, ellos son apropiados para el tratamiento de otros cuadros patológicos y síntomas debidos a un defecto de testosterona, p.ej. para el tratamiento de síntomas climatéricos masculinos ("hormone replacement therapy / HRT" = terapia de reemplazo de hormonas para varones), el tratamiento de la esterilidad masculina o de la osteoporosis debida a un defecto de andrógenos.

20 Con aprovechamiento de los efectos anabólicos mediados por la testosterona, los TTS de acuerdo con el invento se pueden emplear también para el tratamiento de apoyo de pacientes con VIH (SIDA) o de pacientes con tumores, y además de esto en el caso de otras enfermedades consumidoras crónicamente, o estados patológicos con una situación metabólica catabólica. Otro preferido sector de indicación de los TTS que contienen testosterona  
25 conformes al invento corresponde al tratamiento del síndrome premenstrual (PMS) de una mujer.

## REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración de hormonas sexuales, que contiene una capa trasera impermeable para la sustancia activa, una matriz polimérica adhesiva por contacto unida con ella, la cual contiene una hormona sexual así como sustancias favorecedoras de la penetración a través de la piel, y una capa protectora desprendible antes de la aplicación, caracterizado porque la matriz polimérica contiene
- 5 - la hormona sexual testosterona así como una mezcla de  
 - por lo menos una sustancia favorecedora de la penetración tomada del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos, y  
 10 - por lo menos una sustancia fácilmente volátil, favorecedora de la penetración, tomada del conjunto que comprende isopropiliden-glicerol, DEET (= N,N-dietil-m-toluamida), Solketal, etanol, 1,2-propanodiol, alcoholes de cadena corta, mentol, aceites esenciales y componentes de aceites esenciales.
2. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la/las sustancia(s) tomada(s) del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos, por un lado, y la/las sustancia(s) tomada(s) del conjunto de las sustancias fácilmente volátiles, por otro lado, se presentan en la mezcla mencionada en una relación cuantitativa relativa de 1:2 hasta 2:1.
- 15 3. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque la proporción de la/las sustancia(s) fácilmente volátil(es) favorecedora(s) de la penetración es de 10 a 20 % en peso, de manera preferida de 15 a 20 % en peso, en cada caso referida a la matriz.
4. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque la proporción de la/las sustancia(s) favorecedora(s) de la penetración tomadas del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos es de 5 a 20 % en peso, de manera preferida de 6 a 10 % en peso, en cada caso referida a la matriz.
- 20 5. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado porque como otro componente favorecedor de la penetración contiene la amida de ácido nicotínico, de manera preferida en una concentración de 2 a 10 % en peso, de manera especialmente preferida en una concentración de 3 a 5 % en peso, en cada caso referida a la matriz.
- 25 6. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia favorecedora de la penetración tomada del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos es oleato de etilo.
- 30 7. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado porque la matriz polimérica es una matriz constituida sobre la base de poliacrilatos.
8. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado porque la matriz polimérica es una matriz constituida sobre la base de pegamentos fusibles adhesivos por contacto.
- 35 9. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8, caracterizado porque la matriz polimérica contiene un velo o un tejido de telar o una lámina de soporte, el/la cual se ha impregnado con las mencionadas sustancias favorecedoras de la penetración, o con las mencionadas sustancias favorecedoras de la penetración y con testosterona, estando el velo o el tejido de telar o la lámina de soporte unido/a con la matriz polimérica, preferiblemente estando empotrado/a en la matriz polimérica.
- 40 10. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizado porque la testosterona se presenta en forma de un éster, de manera preferida como acetato de testosterona o propionato de testosterona.
11. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 10, caracterizado porque el contenido de testosterona es de 1 a 10 % en peso, de manera preferida de 1 a 5 % en peso, referido a la matriz.
- 45 12. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11, caracterizado porque contiene un agente antioxidante o una combinación de agentes antioxidantes, de manera preferida una combinación de tocoferol y palmitato de ascorbilo, siendo el contenido del agente antioxidante o de los agentes antioxidantes de 0,1 a 5 % en peso, de manera preferida de 0,3 a 1 % en peso, en cada caso referido a la matriz.
- 50 13. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 12, caracterizado porque contiene una cierta proporción de sustancias aditivas tomadas del conjunto de los agentes espesantes y agentes formadores de geles, seleccionados de manera preferida a partir del conjunto de poliacrilatos, un poli(etilenglicol), una poli(vinil-pirrolidona), un poli(alcohol vinílico), una celulosa y derivados de celulosas.

14. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 13, caracterizado porque la sustancia activa y las sustancias favorecedoras de la penetración se presentan totalmente disueltas y distribuidas homogéneamente en el sistema.

5 15. Procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdérmico que contiene testosterona y aditivos favorecedores de la penetración, caracterizado porque

- por aplicación como revestimiento de una solución o masa fundida de un polímero o una mezcla de polímeros adhesivo/a por contacto sobre un sustrato en forma de lámina y por subsiguiente desecación se produce una matriz polimérica;

10 - se produce una mezcla de por lo menos una sustancia favorecedora de la penetración tomada del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos y de por lo menos una sustancia fácilmente volátil, favorecedora de la penetración;

- se añade testosterona a la mezcla antes mencionada, disolviéndose la testosterona en la mezcla;

- la mezcla que contiene testosterona y sustancias favorecedoras de la penetración se aplica sobre un velo o tejido de telar o una lámina de soporte;

15 - este velo o tejido de telar o esta lámina de soporte se aplica por forrado sobre la matriz polimérica secada.

16. Procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdérmico que contiene testosterona y aditivos favorecedores de la penetración, caracterizado porque

20 - por aplicación como revestimiento de una solución o masa fundida, que contiene testosterona, de un polímero o de una mezcla de polímeros adhesivo/a por contacto sobre un sustrato en forma de lámina y por subsiguiente desecación se produce una matriz polimérica;

- se produce una mezcla de por lo menos una sustancia favorecedora de la penetración tomada del conjunto que comprende ésteres de alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos y de por lo menos una sustancia fácilmente volátil, favorecedora de la penetración;

25 - la mezcla que contiene sustancias favorecedoras de la penetración se aplica sobre un velo o tejido de telar o una lámina de soporte;

- este velo o tejido de telar o esta lámina de soporte se aplica por forrado sobre la matriz polimérica secada.

30 17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, caracterizado porque a la mezcla líquida que favorece la penetración se le añade por lo menos un componente destinado al ajuste de la viscosidad, siendo seleccionado este componente de manera preferida entre el conjunto formado por los agentes espesantes y los agentes formadores de geles, de manera especialmente preferida entre el conjunto formado por poliácridatos, un poli(etilenglicol), una poli(vinil-pirrolidona), un poli(alcohol vinílico), una celulosa y derivados de celulosa.