

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 737**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2012** **PCT/EP2012/066541**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013** **WO13030129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012** **E 12750597 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 2750673**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico para clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico**

30 Prioridad:

31.08.2011 DE 102011111865

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.12.2017

73 Titular/es:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (50.0%)
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE y
PHOTONAMIC GMBH & CO. KG (50.0%)

72 Inventor/es:

JUNG, TOBIAS;
HORSTMANN, MICHAEL y
HOFFMANN, GERD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 646 737 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 para clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico

La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico y a un parche que contiene un ingrediente activo transdérmico para clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico. También se refiere a un sistema de este tipo para uso en el diagnóstico y terapia fotodinámicos.

Hoy en día han encontrado amplia difusión los sistemas terapéuticos transdérmicos como una forma de administración para el tratamiento de numerosas enfermedades porque muestran determinadas ventajas frente a las formas de administración convencionales. Así, los sistemas terapéuticos transdérmicos pueden aumentar el valor terapéutico del ingrediente activo, ya que garantizan un suministro constante del mismo. Las ventajas de los sistemas terapéuticos transdérmicos también residen en que, en comparación con los ungüentos o cremas, pueden aplicarse en el área precisa y por lo tanto en la dosis precisa. Adicionalmente, no hay ningún peligro de retirar accidentalmente el ungüento y contaminar otras áreas de la piel.

Por la publicación EP 1 467 706 A1 se conoce un sistema terapéutico transdérmico para la liberación de ácido 5-aminolevulínico. El ácido 5-aminolevulínico es absorbido selectivamente y acumulado por el tejido tumoral, por lo cual sólo produce una formación y concentración incrementadas de porfirina, mientras que el tejido sano permanece sustancialmente sin afección. El efecto del ácido 5-aminolevulínico está basado en la estimulación de la formación de porfirina por el cuerpo mismo. Como la porfirina presenta gran fluorescencia al irradiarse, la acumulación del ácido 5-aminolevulínico o de la porfirina puede usarse en el tejido enfermo para diagnosticar lesiones precancerosas o cancerosas, y para la terapia fotodinámica de las mismas. En el documento EP 1 303 267 A1 también se describe un sistema similar. Los dos sistemas tienen la desventaja de que el ácido 5-aminolevulínico permea a través de la piel humana sólo de una manera comparablemente mala. La publicación WO 96/06602 divulga preparados con ácido 5-aminolevulínico. La queratosis actínica está designada como una forma temprana del cáncer de piel blanca ya que en el 10 % de los casos, en un lapso de 10 años, puede pasar a un carcinoma espinocelular en la piel (espinolioma). Es un daño crónico en la epidermis córnea causado por la acción intensiva de la luz del sol (radiación UV) durante varios años. Un procedimiento de tratamiento importante de la queratosis actínica es la llamada terapia fotodinámica. En esta, primero se aplica un principio activo sobre la región afectada de la piel y en las células de la piel enferma, de manera creciente se forman determinadas sustancias sensibles a la luz, las llamadas porfirinas. Como resultado, las células se sensibilizan a un tratamiento posterior con luz y se produce oxígeno reactivo (efecto fotodinámico), el cual conduce finalmente a la muerte de las células correspondientes. Con la terapia fotodinámica en términos generales pueden lograrse casi siempre buenos resultados cosméticos. Además, la terapia fotodinámica puede repetirse casi tan frecuentemente como se desee si la queratosis actínica surge nuevamente. Además del efecto terapéutico, la terapia fotodinámica también ofrece un uso para diagnóstico. Usando una luz especial, las regiones afectadas por la queratosis actínica y pretratadas con sustancias correspondientes pueden hacerse visibles de una manera dirigida. De esta manera es posible reconocer la queratosis actínica en una etapa temprana y determinar de modo exacto el tamaño de los sitios afectados (diagnóstico fotodinámico).

El objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema terapéutico transdérmico, que libere lo más rápido posible una cantidad suficiente de una sustancia en lesiones precancerosas y cancerosas, para después realizar la terapia fotodinámica por medio de irradiación. El sistema terapéutico transdérmico deberá ser bien tolerado por la piel, ser flexible y adecuadamente adherible, incluso en las regiones menos accesibles, como el hueso nasal o el pabellón de la oreja. Además, el sistema terapéutico transdérmico deberá ser estable, visualmente discreto, fácil de aplicar y de volver a retirar.

El objetivo anterior se logra por medio de un sistema terapéutico transdérmico o un parche transdérmico que contiene un ingrediente activo, que comprende una capa de respaldo que es impermeable a un ingrediente activo, una matriz polimérica que contiene un ingrediente activo y una capa protectora desprendible, y se caracteriza porque como principio activo se usa clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico, porque el polímero básico de la matriz polimérica es un poliacrilato adhesivo y porque el poliacrilato ha sido obtenido sin agente de reticulación.

El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención, que tiene como ingrediente activo clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico y un poliacrilato adhesivo como polímero básico de la matriz polimérica, es capaz de absorber cantidades suficientemente grandes del agente farmacéutico suspendido, es decir del clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico. Hay una buena compatibilidad entre el poliacrilato adhesivo usado y el clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico. La velocidad de liberación del clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico durante el tiempo de aplicación es extraordinariamente alta. Adicionalmente, el sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención se adhiere en forma suficiente a la piel, pero no la irrita. El sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención puede aplicarse fácilmente, en especial en regiones pequeñas de la piel, como la frente, el pabellón de la oreja o la nariz.

El sistema terapéutico transdérmico según la invención se caracteriza porque es capaz de liberar una cantidad de al menos 3 mg de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico (medido como ácido 5-aminolevulínico mediante el procedimiento denominado "paddle over disk" [paletas sobre disco], tal como se encuentra descrito en la European

Pharmacopoeia 6.0, 2.9.4. "dissolution test for transdermal patches" [pruebas de disolución para parches transdérmicos], 01/2008 : 20904; véase también el ejemplo 4) en el transcurso de aproximadamente cuatro horas, de preferencia en el transcurso de aproximadamente una hora y de manera particularmente preferida en el transcurso de aproximadamente 30 minutos.

- 5 De preferencia el sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención es un sistema monolítico de principio activo en adhesivo (monolithic drug-in-adhesive system). Aquí, el clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico está suspendido o dispersado directamente en la matriz polimérica. La matriz polimérica realiza las tres funciones del depósito de principio activo, del elemento de control y de la capa adhesiva en este caso. Un sistema de este tipo consiste sólo en una capa de respaldo que es impermeable a un principio activo, una matriz polimérica que contiene el ingrediente activo y una capa protectora desprendible. La matriz polimérica influye en la adhesión a la piel, en el depósito del clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico y en su liberación. Al liberarse de sustancias hidrofílicas como clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico, un sistema de este tipo incluye múltiples ventajas. De esta manera pueden evitarse otros materiales de matriz hidrofílica por lo cual mejora la estabilidad microbiológica. También aumenta la estabilidad del principio activo ya que se desactiva químicamente. También es posible controlar la liberación del principio activo por medio del tamaño de partícula.

La capa de respaldo que es impermeable al principio activo es preferentemente inerte y tan flexible como es posible, de manera que el sistema terapéutico transdérmico también puede aplicarse en regiones irregulares de la piel. Para la capa de respaldo puede usarse cualquier material adecuado, como por ejemplo tereftalato de polietileno, polietileno, polibutileno, poliuretano, polyester, etc. La capa de respaldo impermeable al principio activo es de preferencia una película de poliéster opcionalmente aluminizada, de manera particularmente preferida una lámina de polietileno pigmentado y poliéster recubierto con vapor de aluminio, el cual [proporciona] protección contra la radiación de la luz y, por lo tanto, impide la fotosensibilización antes de la propia terapia fotodinámica.

La capa de protectora desprendible puede prepararse de diferentes materiales como, por ejemplo, tereftalato de polietileno, polietileno o polipropileno y es tratada especialmente por el lado que hace contacto con la matriz polimérica para hacerla desprendible de esta tan fácil como sea posible. De manera ventajosa, la capa protectora desprendible es una capa de tereftalato de polietileno.

En una forma preferida de realización, el principio activo clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico se presenta como clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico cristalino. Esto tiene la ventaja de que no tiene que ajustarse la solubilidad del principio activo en la matriz. Además, de esta manera se logra una sobresaturación y una presión de difusión constante.

En una forma preferida de realización, aproximadamente 50 % de los cristales o del clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico cristalino son más grandes que el grosor de capa de la matriz del polímero. El principio activo sobresale, por así decirlo, de la matriz, lo cual tiene la ventaja de que al hacer contacto con la piel, principalmente con el sudor, los cristales sobresalientes se disuelven muy rápidamente y, por lo tanto, pueden absorberse fácil y rápidamente de modo transdérmico.

Más del 99,9 % del clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico cristalino es menor a aproximadamente 250 µm. Si bien al agrandarse el tamaño del cristal se incrementa el flujo epidérmico, no obstante cristales demasiado grandes, es decir tamaños de cristal por encima de aproximadamente 250 µm, conducen a la formación de aglutinaciones y estrías.

Por otra parte se prefiere que la cantidad de cristales que son menores a 90 µm constituyan a lo sumo el 50 %, y la cantidad de cristales que son menores a 50 µm constituyan a lo sumo el 25 % de la masa de principio activo ya que esto asegura un alto flujo de principio activo.

Un sistema terapéutico transdérmico con cristales de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico con un tamaño de partícula de 90 a 160 µm muestra un flujo transepidérmico ostensiblemente mejor que un sistema con partículas de un tamaño de partícula de menos de 90 µm. Esto se debe probablemente a que se disuelve más principio activo y por lo tanto está disponible para la permeación. Por lo tanto, se prefieren tamaños de partícula en el intervalo de 90 a 160 µm.

La matriz polimérica del sistema terapéutico transdérmico según la invención contiene preferiblemente menos de 30 % en peso, preferiblemente menos de 20 % en peso y de modo particularmente preferido menos de 5 % en peso de plastificantes, por ejemplo citratos tales como citrato de acetiltributilo, respecto del poliácrlato. De modo muy particularmente preferido, el contenido de plastificantes en el sistema terapéutico transdérmico según la invención se encuentra por debajo de 5000 ppm.

Preferentemente también puede prescindirse de los llamados mejoradores o promotores de permeación.

El poliácrlato adhesivo se obtiene sin agente de reticulación (crosslinker) como, por ejemplo, acetilacetato de aluminio, titanato de polibutilo o peroxipirrolato de t-amilo, etc.

De preferencia, el poliácrlato adhesivo presenta funcionalidades ácidas (grupos carboxilo) puesto que estos son ventajosos con respecto a la adhesión. Estos son principalmente importantes si los cristales del clorhidrato de ácido

5-aminolevulínico cristalino son más grandes que el grosor de capa de la matriz polimérica ya que entonces no se asegura un contacto en toda el área entre el sistema terapéutico transdérmico y la piel. El poliacrilato adhesivo con funcionalidades ácidas puede obtenerse por ejemplo mediante polimerización de una mezcla de monómeros la cual contiene un ácido carboxílico insaturado como por ejemplo ácido acrílico, ácido metacrílico o ácido maleico.

- 5 Las mezclas de monómeros usadas para la preparación de los poliacrilatos adhesivos también pueden contener derivados de ácido acrílico con grupos epoxi, tales como por ejemplo (met)acrilato de glicidilo.

El poliacrilato se basa preferentemente en ésteres acrílicos como por ejemplo acrilato de 2-etilhexilo. Preferentemente éste se emplea en una cantidad de más de 50 % en peso, principalmente más de 60 % en peso y de modo particularmente preferido en una cantidad de más de 70 % en peso respecto del poliacrilato.

- 10 La viscosidad del poliacrilato se encuentra preferentemente en el intervalo de 500 a 25000, de modo particularmente preferido en el intervalo de 1000 a 20000 y de modo muy particularmente preferido en el intervalo de 1500 a 12000 mPa.s a 25 °C.

- 15 En una forma preferida de realización, en el caso del poliacrilato adhesivo se trata de poliacrilatos a base de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo, a base de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo y acetato de vinilo, a base de ácido acrílico, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de metilo, a base de ácido acrílico, acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo, a base de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo y acrilato de metilo, a base de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo y acrilato de metilo, a base de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, acrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de metilo, a base de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, t-octilacrilamida y acetato de vinilo y a base de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo.

Particularmente se prefieren poliacrilatos adhesivos a base de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo así como poliacrilatos adhesivos a base de ácido acrílico, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de metilo, y esta última proporciona los mejores resultados.

- 25 El poliacrilato adhesivo que se mencionó primero a base de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo se prepara preferiblemente a partir de una mezcla de monómeros que contiene 1 - 10 % en peso, de preferencia 3 - 7 % en peso, y de modo particularmente preferido alrededor de 5 % en peso de ácido acrílico, 5-25 % en peso, de preferencia 10-20 % en peso, y de modo particularmente preferido alrededor de 15 % en peso de acrilato de butilo, 60 - 80 % en peso, de preferencia 70 - 78 % en peso, y de modo particularmente preferido alrededor de 75 % en peso de acrilato de 2-etilhexilo, y 1 - 10 % en peso, de preferencia 2 - 8 % en peso, y de modo particularmente preferido alrededor de 5 % en peso de acetato de vinilo.

- 30 El poliacrilato adhesivo a base de ácido acrílico, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de metilo de preferencia se prepara a partir de una mezcla de monómeros que contiene 1 - 10 % en peso, de preferencia 2 - 8 % en peso, y de modo particularmente preferido alrededor de 5,7 % en peso de ácido acrílico, 50 - 70 % en peso, de preferencia 55 - 65 % en peso, y de modo particularmente preferido alrededor de 62,2 % en peso de acrilato de 2-etilhexilo y 20 - 40 % en peso, de preferencia 30 - 35 % en peso, y de modo particularmente preferido alrededor de 32 % en peso acrilato de metilo. En esta última también pueden estar presentes cantidades bajas de metacrilato de glicidilo, por ejemplo de menos de 1 % en peso, de preferencia menos de 0,05 % en peso, y de modo particularmente preferido alrededor de 0,03 % en peso de metacrilato de glicidilo.

- 40 En una forma preferida de realización, la matriz polimérica del sistema terapéutico transdérmico según la invención contiene más de 10 % en peso y de modo particularmente preferido más de 20 % en peso de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico. Ha sido establecido experimentalmente que la liberación del clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico se incrementa durante la primera hora gracias al incremento de la cantidad de principio activo de 20 % en peso a 30 % en peso aproximadamente en un factor de 6.

- 45 Por otra parte, cantidades demasiado grandes de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico conducen a un empeoramiento de la adhesividad sobre la piel y a problemas en el recubrimiento. Por esto se prefiere que se encuentre presente menos de 35 % en peso y principalmente menos de 30 % en peso de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico. El intervalo entre 25 a 30 % en peso es óptimo.

La cantidad del poliacrilato empleado en el sistema terapéutico transdérmico según la invención de preferencia es de más de 60 % en peso y de modo particularmente preferido más de 70 % en peso.

- 50 En una forma preferida de realización, el sistema terapéutico transdérmico es un sistema monolítico de principio activo-en-adhesivo, más de 99,9 % de los cristales del clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico cristalino son menores a 250 µm, el poliacrilato adhesivo es a base de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo y de modo particularmente preferido en ácido acrílico, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de metilo, y la matriz polimérica contiene 25 a 30 % en peso, de preferencia alrededor de 28 % en peso, de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico y 70 % en peso o más, de preferencia alrededor de 72 % en peso, de poliacrilato. Un sistema de este tipo muestra una liberación muy rápida de una gran cantidad de principio activo y la capacidad de tratamiento es sobresaliente.

La preparación del sistema terapéutico transdérmico según la invención se efectúa de una manera conocida. Primero se prepara una composición adhesiva, a base de un poliacrilato adhesivo, que contiene principio activo. Como disolvente se toman en consideración preferiblemente etanol, acetato de etilo, heptano, hexano, alcohol isopropílico, metanol, tolueno, 2,4-pentadieno así como mezclas de los mismos. Particularmente se prefieren acetato de etilo y hexano. A continuación siguen procedimientos habituales de recubrimiento, secado y laminación, así como corte. El disolvente se retira casi completamente durante el secado. Finalmente siguen la perforación y embalaje.

La presente invención también se refiere al sistema terapéutico transdérmico según la invención para usar en el diagnóstico y la terapia de etapas preliminares de cáncer de piel, como queratosis actínica, y de cáncer de piel o enfermedades oncológicas de piel. La aplicación externa del sistema terapéutico transdérmico conduce a la penetración y acumulación del principio activo en el tejido enfermo. El clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico es un compuesto endógeno y una sustancia precursora en la biosíntesis de porfirinas las cuales son compuestos del ciclo de hemoglobina y de citocromo, por ejemplo. El clorhidrato del ácido 5-aminolevulínico se convierte en el verdadero fotosensibilizador, la protoporfirina IX (PPIX). Después de la acumulación se efectúa una radiación con luz adecuada, por ejemplo con luz de diferentes longitudes de onda como, por ejemplo, de 408 nm, 506 nm, 532 nm, 580 nm y 635 nm. En este caso surgen compuestos reactivos de oxígeno que hacen que el tejido objetivo sea visible durante el diagnóstico o en caso de la terapia conducen a la apoptosis y necrosis.

La presente invención también se refiere a un sistema terapéutico transdérmico, tal como se ha descrito previamente, para usar como producto terapéutico.

Además, se divulga un sistema terapéutico transdérmico, tal como ha sido descrito previamente, para el tratamiento de etapas preliminares de cáncer de piel, como por ejemplo queratosis actínica, y de enfermedades oncológicas de la piel. El sistema terapéutico transdérmico puede emplearse para el tratamiento de queratosis actínica.

Ejemplos

Ejemplo 1

El sistema terapéutico transdérmico preparado contiene los siguientes componentes:

		% (% en peso/% en peso)	mg/parche
Principio activo:	Clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico	19,7	10,2
Polímero ^{a)} :	DURO-TAK 387-2353	49,6	25,8
Capa de respaldo:	3 M ScotchPak 1109	30,7	16,0
Capa protectora:	Capa de tereftalato de polietileno siliconada por un lado (75 µm)	b)	59,0 ^{c)}
^{a)} en acetato de etilo y hexano, los cuales, ambos, se retiran casi completamente durante el secado ^{b)} se retira antes de la aplicación ^{c)} calculado			

Con respecto a la matriz polimérica se presentan por lo tanto 28 % en peso de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico y 72 % en peso de DURO-TAK 387-2353 (poliacrilatos sin agente de reticulación).

Ejemplo 2 (no es según la invención)

La composición de este ejemplo corresponde al ejemplo 1, excepto que en lugar de DURO-TAK 387-2353 fue empleada la misma cantidad de DURO-TAK 387-2052 (poliacrilato con agente de reticulación).

Ejemplo comparativo 3

La composición de este ejemplo corresponde al ejemplo 1, excepto que en lugar de DURO-TAK 387-2353 fue empleada la misma cantidad de Bio-PSA 4301 (un polímero de silicona).

Ejemplo 4

La velocidad de liberación fue medida mediante el procedimiento llamado "paddle over disk", tal como se describe en la European Pharmacopoeia 6.0, 2.9.4. "Dissolution test for transdermal patches", 01/2008 : 20904, en las siguientes condiciones:

- | | | |
|----|----------------------------------|-----------------------------------|
| | Aparato usado: | paleta sobre disco |
| 5 | Medio de liberación: | regulador de pH de citrato pH 3,0 |
| | Volumen del medio de liberación: | 300 ml |
| | Temperatura: | 32 °C ± 0.5 °C |
| | Frecuencia de rotación: | 50 minutos ⁻¹ |
| | Tiempos de retiro de la muestra: | 0,5 h, 2 h y 7 h |
| 10 | Volumen de la muestra: | 10,0 ml |

Los resultados se muestran en la Fig. 1.

- La velocidad de liberación de un sistema terapéutico transdérmico según el ejemplo 1 es más alta que aquellas según el ejemplo 2. Tanto el ejemplo 1 como también el ejemplo 2 muestran una liberación ostensiblemente más rápida en comparación con el ejemplo comparativo 3. Además, la estabilidad del ácido 5-aminolevulínico según el ejemplo 1 después de uno y tres meses es más alta que la del clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico según el ejemplo 2, el cual se descompone más rápido.

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa de respaldo que es impermeable al principio activo, una matriz polimérica y una capa protectora desprendible **caracterizado porque** el principio activo es clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico, porque el polímero de base de la matriz polimérica es un poliacrilato adhesivo y porque el poliacrilato ha sido obtenido sin agente de reticulación.
2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 **caracterizado porque** el sistema terapéutico transdérmico es un sistema monolítico de principio activo-en-adhesivo.
3. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** el clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico es un clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico cristalino.
4. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** el 50 % de los cristales del clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico cristalino son mayores que el grosor de capa de la matriz polimérica.
5. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** más del 99,9 % de los cristales del clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico cristalino son menores de aproximadamente 250 μm y de modo particularmente preferido tienen un tamaño de partícula de 90 a 160 μm .
6. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** la matriz polimérica contiene menos del 30 % en peso, preferiblemente menos del 20 % en peso y de modo particularmente preferido menos del 5 % en peso de plastificantes respecto del poliacrilato.
7. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** el poliacrilato presenta funcionalidades ácidas.
8. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** el poliacrilato es un poliacrilato a base de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo o a base de ácido acrílico, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de metilo.
9. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** la matriz polimérica contiene más del 10 % en peso, preferiblemente más del 20 % en peso y de modo particularmente preferido del 25 al 30 % en peso de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico.
10. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** la matriz polimérica contiene más del 60 % en peso de poliacrilato, preferiblemente más del 65 % en peso y de modo particularmente preferido más del 70 % en peso de poliacrilato.
11. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** el sistema terapéutico transdérmico contiene un sistema monolítico de principio activo-en-adhesivo y porque la matriz polimérica contiene aproximadamente el 28 % en peso de clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico cristalino y alrededor del 72 % en peso de poliacrilato a base de ácido acrílico, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de metilo, el cual ha sido obtenido sin agente de reticulación.
12. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores para usar como producto terapéutico.
13. Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en el diagnóstico y el tratamiento de etapas preliminares de cáncer de piel tales como, por ejemplo, queratosis actínica, y de enfermedades oncológicas de la piel.

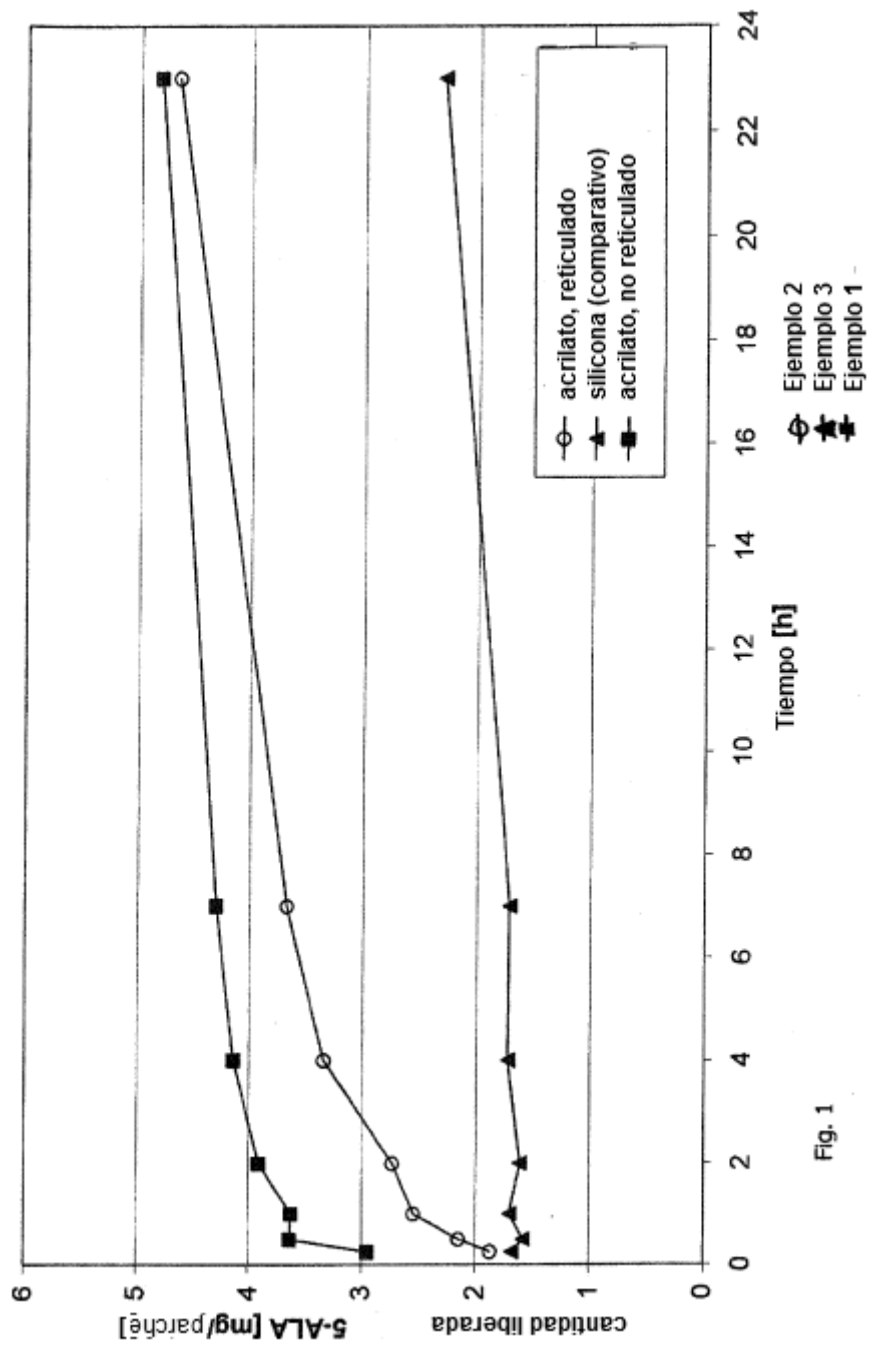


Fig. 1