



(11) Número de Publicação: **PT 1589955 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/70 (2006.01) **A61K 31/4468**
(2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.02.03	(73) Titular(es): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG LOHMANNSTRASSE 2 56626 ANDERNACH DE
(30) Prioridade(s): 2003.02.07 DE 1030498 2004.01.22 DE 1020040	(72) Inventor(es): WALTER MÜLLER DE
(43) Data de publicação do pedido: 2005.11.02	(74) Mandatário: ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA RUA NOVA DO DESTERRO, Nº 7, 1º ANDAR 1169-101 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2006.11.02 001/2007	

(54) Epígrafe: **SISTEMA TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO ADEQUADO A UMA APLICAÇÃO DE CALOR PARA PROMOVER A PERMEAÇÃO DE PRINCÍPIOS ACTIVOS E O SEU USO**

(57) Resumo:

Resumo

"Sistema terapêutico transdérmico adequado a uma aplicação de calor para promover a permeação de princípios activos e o seu uso"

A presente invenção diz respeito a um sistema terapêutico transdérmico (STT) compreendendo pelo menos uma substância farmacologicamente activa que é adequada para aquecer até uma temperatura superior à da pele promovendo deste modo a taxa de permeação do princípio activo. O sistema terapêutico transdérmico compreende pelo menos uma camada não permeável ao princípio activo, pelo menos uma camada contendo o princípio activo e uma camada posterior possível de ser retirada que é caracterizado por a camada que contém o princípio activo consistir principalmente num polisiloxano, em que o princípio activo se encontra parcialmente dissolvido.

Descrição

"Sistema terapêutico transdérmico adequado a uma aplicação de calor para promover a permeação de princípios activos e o seu uso"

Sistemas terapêuticos transdérmicos (STT) tornaram-se entretanto uma boa forma de administração farmacêutica que devido às suas vantagens terapêuticas é também bem aceite pelos doentes. Devido ao efeito de barreira da pele humana, a administração transdérmica de princípios activos com efeito tópico e sistémico encontra-se limitada a substâncias que devido à sua eficácia, mesmo para pequenas doses e às suas propriedades físico-químicas podem permear através de uma superfície aceitável numa quantidade farmacologicamente aceitável através da pele.

Fizeram-se e fazem-se por isso numerosos esforços para influenciar o efeito barreira da pele para deste modo alargar o espectro de princípios activos adequados a uma terapia transdérmica. Um primeiro passo para alcançar esta meta foi a utilização de substâncias especiais, os chamados promotores de permeação que se difundem igualmente na pele para influenciar a estrutura do estrato córneo, a barreira de difusão da pele. A título de exemplo mencionam-se os álcoois gordos, ácidos gordos e ésteres de ácidos gordos, dimetilsulfóxido, derivados de glicerina, álcoois gordos polioxietilados e ácidos gordos.

Para além dos chamados promotores químicos foram também utilizados com êxito processos físicos, tais como corrente eléctrica na chamada iontoforese, ultrasons na chamada sonoforese e calor.

O agente físico mais simples, para aumentar a permeabilidade da pele a substâncias químicas é acção do calor.

Um sistema transdérmico que aproveita este efeito encontra-se descrito na patente de invenção US 4,898,592. O sistema transdérmico aí descrito contém opcionalmente uma camada condutora do calor, para aproveitar o calor do corpo para aumentar a temperatura no local de aplicação do STT.

Enquanto que este sistema trabalha de uma forma puramente passiva é descrito um sistema na patente de invenção US 4,230,105 que após activação com água desenvolve calor activo e deste modo aumenta a taxa de permeação de princípios activos.

Na patente de invenção US 5,919,479 é descrito um princípio que divulga a aplicação de calor controlado em combinação com a utilização de anestésicos locais. O calor é criado através da reacção do oxigénio do ar com ferro pirofórico que se encontra no carvão activado na presença de água.

Na patente de invenção US 6,261,595 são descritos como equipamentos que criam calor podem ser combinados vantajosamente com sistemas transdérmicos convencionais. É indicado que é particularmente vantajoso, quando o sistema transdérmico é criado de tal modo que o elemento gerador de calor ou libertador pode ser aplicado, afastado, ou trocado de cada vez sem prejudicar o sistema transdérmico. A facilidade de troca, ou de separação é especialmente importante quando a libertação de princípio activo tem de ser ajustada às respectivas necessidades do doente. Isto é especialmente desejável, quando o princípio activo é um analgésico. Especialmente para analgésicos com muitos efeitos secundários como os opiáceos, fentanilo e substâncias análogas a fentanilo têm de ser administradas aos doentes quantidades suficientes para ficarem livres de queixas, por outro lado devido aos efeitos secundários só deverá ser administrada não mais do que a quantidade ajustada à respectiva situação. Através da aplicação de

calor, quando surgem as dores, a administração do princípio activo pode ser periodicamente aumentada e pode ser ajustada à necessidade acrescida.

Na WO 89/10108 A é descrito um STT que contém uma camada posterior, uma camada de matriz à base de polisiloxano e uma camada de protecção.

Em nenhuma das patentes de invenção acima não se faz referência aos requisitos especiais das propriedades da matriz, à parte que contém o princípio activo dos sistemas transdérmicos para com aplicação de calor aumentar a taxa de permeação.

É por isso o objectivo desta invenção desenvolver formulações para as partes que contém o princípio activo de um sistema de matriz que sejam especialmente adequados para aumentar a libertação do princípio activo durante todo ou parte do tempo da aplicação, através da aplicação de calor.

No caso mais simples o sistema de matriz consiste unicamente numa camada posterior não permeável a princípios activos uma camada de matriz contendo princípio activo e idealmente autoadesiva e uma camada de protecção eliminável antes do uso. A camada contendo princípio activo é constituída geralmente, para além do princípio activo por polímeros à base de poliacrilatos, poliisobutileno, poliisopreno, polímeros de bloco de estireno- polibutileno-estireno, polisiloxanos, poliuretanos ou hidrogéis. Matrizes especiais à base de poliisobutileno e polímeros de blocos contêm adicionalmente agente adesivo à base de resinas de hidrocarbonetos e/ ou derivados de colofónio. Todas as matrizes podem conter adicionalmente excipientes que influenciam a solubilidade do princípio activo ou promotores da permeação que aumentam a taxa de absorção a partir do sistema.

Em sistemas de matrizes o controlo da absorção de princípio activo é efectuado geralmente menos através do

sistema, mas essencialmente através da própria pele. Além disso, existe a possibilidade de munir a matriz do lado da pele com uma membrana de controlo e eventualmente uma membrana com uma camada adesiva para ancorar o sistema à pele e para deste modo se conseguir um melhor controlo do sistema.

A camada adesiva do lado da pele para ancorar o sistema à pele pode igualmente estar carregada com princípio activo. Esta fracção é então administrada sem o controlo de membrana para por ex. saturar o mais rapidamente possível um possível depósito da pele para o princípio activo.

Para a administração de princípio activo in vivo para sistemas simples de matriz monolítica para além das propriedades físico-químicas do princípio activo e da presença e eficácia dos promotores químicos da permeação, é a actividade termodinâmica do princípio activo que é o parâmetro decisivo e determinante da taxa de libertação. Num sistema estável é atingida a actividade termodinâmica máxima, quando a concentração do princípio activo corresponde à concentração de saturação do princípio activo na formulação de matriz. Um novo aumento da concentração do princípio activo não conduz a um novo aumento da actividade termodinâmica, quando a fracção que ultrapassa a solubilidade de saturação do princípio activo se apresenta na matriz como princípio activo puro. i.e. na forma de cristais, ou no caso de princípios activos de baixo ponto de fusão como uma fase líquida. Quando o princípio activo se encontra dissolvido no sistema numa concentração que ultrapassa a concentração de saturação, fala-se de sistema sobressaturados. Uma vez que o princípio activo nestes sistemas apresenta a tendência de recrystalizar durante o tempo de armazenamento, ou de formar uma fase

própria, tais sistemas têm que ser considerados como metaestáveis, ou instáveis.

As relações esquematizadas acima mostram que existe uma interacção complexa entre a concentração actual do princípio activo e as propriedades de solubilidade da respectiva formulação de matriz. Estas interacções têm que ser respeitadas especialmente em sistemas transdérmicos em que a libertação de princípio activo durante o tempo de aplicação ou pelo menos numa fracção do tempo de aplicação é aumentada através da aplicação de calor.

A um tal sistema são impostos os seguintes requisitos:

1. A actividade termodinâmica do princípio activo deverá permanecer inalterada após aplicação de calor externo.
2. A actividade termodinâmica do princípio activo tem que após a aplicação de calor voltar rapidamente ao nível de partida.
3. O sistema tem de ser concebido de tal forma que também por aplicação de calor e com o aumento temporário da taxa de libertação do princípio activo associado se garante o nível desejado no período completo de aplicação e o sistema não se esgote antes de tempo.

Este objectivo é atingido de acordo com a invenção através de um sistema terapêutico transdérmico de acordo com a reivindicação 1 do presente documento.

É por isso um objectivo da invenção um sistema transdérmico terapêutico (STT) adequado para a administração de pelo menos uma substância farmacologicamente activa numa gama de temperaturas superiores à temperatura da pele, compreendendo uma camada posterior não permeável ao princípio activo, pelo menos uma

camada de matriz contendo princípio activo à base de pelo menos um polisiloxano, uma camada de protecção possível de retirar, assim como um elemento interno e/ ou externo libertador de calor, caracterizado por

- a) a camada contendo princípio activo sem se considerar o princípio activo consiste em pelo menos 80% p. de polisiloxano,
- b) o princípio activo apresenta-se no máximo de 20% p. na forma dissolvida, e
- c) o princípio activo no polisiloxano possui uma solubilidade de saturação de pelo menos 5% p.

Numa concretização o STT de acordo com a invenção contém por ex. na forma de uma camada de matriz um elemento interno libertador de calor.

Uma concretização preferida da presente invenção é um STT que se encontra associado a um elemento externo libertador de calor, um chamado heatpack que pode ser separado ou trocado sem prejudicar o sistema transdérmico. Este sistema pode de acordo com uma outra concretização apresentar-se separado do STT, mas apresenta-se conjuntamente numa embalagem unitária.

É ainda objecto da presente invenção a utilização do STT definido acima para a administração transdérmica de princípios activos a temperaturas superiores à temperatura da pele, caracterizado por após a eliminação da camada de protecção se aplicar sobre a pele a camada da matriz que se encontra revestida com a camada posterior e por a camada da matriz ser aquecida através de um elemento interno libertador de calor , ou através da ligação do STT a um elemento libertador de calor externo (o chamado heatpack) durante um determinado tempo a uma temperatura que é superior à temperatura da pele. Numa concretização

preferida do uso a matriz é aquecida a uma temperatura até 50°C inclusivé.

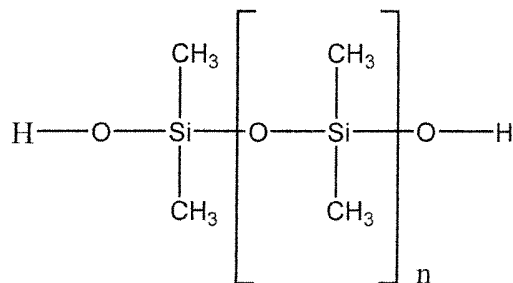
É ainda objecto da presente invenção uma unidade de embalagem em que o STT, assim como o elemento libertador de calor externo (heatpack) são embalados separadamente.

Os elementos libertadores de calor internos ou externos podem ser aqueles por ex. descritos nas patentes de invenção US 5,919,479 ou 6,261,595.

Polisiloxanos (mais precisamente: poliorganosiloxanos) podem ser obtidos na forma de soluções ou como sistemas de dois componentes isento de solvente. Através da variação da parte orgânica dos polisiloxanos existe uma variedade de diferentes polisiloxanos, em que porém em sistemas transdérmicos até agora só foram utilizados polidimetilsiloxanos.

Nos sistemas de dois componentes o polisiloxano possui um peso molecular relativamente inferior e é desde líquido até líquido viscoso à temperatura ambiente. Apenas após a adição dos dois componentes ocorre uma reticulação que conduz então a um produto que pode ser utilizado.

Para a preparação de sistemas transdérmicos são preferidos os polidimetilsiloxanos dissolvidos de acordo com a fórmula estrutural seguinte.



Através da utilização adicional de monometilsiloxano como monómero é conseguido deste modo uma certa reticulação tridimensional que melhora a coesão.

Noutros polisiloxanos de acordo com a invenção os grupos metilo podem encontrar-se substituídos completamente ou parcialmente por outros resíduos alquílicos ou fenílicos.

O peso molecular e o grau de reticulação são parâmetros importantes que determinam a coesão e a aderência do polímero após a eliminação do solvente.

Devido aos grupos OH livres os polisiloxanos de acordo com a forma estrutural acima apresentam tendência para na presença de substâncias básicas, por ex. aminas para sofrerem reacções de condensação que com o decorrer do tempo reduzem a pegajosidade. Numa forma especial deste polímero resistente às aminas todos os grupos com Si-OH livres são por isso convertidos em grupos Si-O-C(CH₃)₃.

Geralmente os polisiloxanos distinguem-se através de uma boa tolerabilidade pela pele, uma capacidade de dissolução mínima para a maior parte dos princípios activos e por coeficientes de difusão extremamente elevados para a fracção dissolvida do princípio activo. No âmbito desta invenção possui uma especial importância a capacidade de dissolução mínima e os elevados coeficientes de difusão.

Devido às capacidades de dissolução mínimas mesmo no caso de uma carga mínima com princípio activo a maior parte do princípio activo não se encontra dissolvido. Através de uma escolha adequada do comportamento do princípio activo em relação aos polisiloxanos pode-se em cada caso procurar que para uma solubilidade do princípio activo de não mais do que 5% p. da matriz pelo menos 80% p. do princípio activo se apresente não dissolvido. Uma vez que apenas uma pequena fracção da quantidade a libertar de princípio activo durante o tempo da aplicação encontra-se na forma

dissolvida na matriz a solubilização posterior do princípio activo e a sua rápida difusão para a superfície de libertação é importante para manter a concentração do princípio activo dissolvido na matriz na proximidade da concentração de saturação e deste modo garantir uma actividade termodinâmica elevada constante do princípio activo durante o tempo de aplicação. Os polisiloxanos preenchem também estas condições de forma ideal devido à sua difusibilidade elevada.

Por aplicação externa de calor o STT e com ele a matriz são aquecidos até temperaturas de 50°C. Parte-se por isso do princípio que sem excepção devido a um aumento de temperatura resulta um aumento da solubilidade de saturação do princípio activo e uma elevação da concentração do princípio activo dissolvido. Uma vez que devido a este motivo aumenta a actividade termodinâmica do princípio activo na matriz e os coeficientes de difusão no extracto córneo aumenta a velocidade de libertação do princípio activo a partir do STT para o organismo.

Uma vez que devido ao restabelecimento das condições normais (i.e.: temperatura da pele) as quantidades de princípio activo dissolvidas permanecem a seguir inalteradas a matriz fica sobressaturada devido à solubilidade de saturação agora novamente mais baixa. Uma vez que este efeito conduz igualmente a actividades termodinâmicas à temperatura da pele igualmente elevadas e consequentemente a um fluxo elevado de princípio activo através da pele é importante que a sobressaturação seja rapidamente destruída. Os polisiloxanos como polímeros de base para matrizes preenchem estas condições de forma ideal devido à sua má solubilidade para princípios activos, uma vez que devido à baixa solubilidade de saturação dos princípios activos em tais matrizes o restabelecimento da concentração do princípio activo dissolvido para a

concentração de saturação, através da libertação do princípio activo no organismo é atingida num curto espaço de tempo. Um regresso à solubilidade de saturação, através de uma recristalização da fracção de princípio activo que ultrapassa a solubilidade de saturação da fracção dissolvida do princípio activo é apenas teoricamente possível, uma vez que em polímeros os princípios activos, ou outras substâncias dissolvidas recristalizam apenas muito dificilmente, ou muito lentamente.

O facto esquematizado acima pode ser tornado visível, através de um cálculo modelo com dois STT típicos. Aqui é comparado um STT que representa um caso mais desfavorável de um STT à base de um adesivo de silicone no sentido desta invenção com um STT típico à base de adesivos de poliacrilatos.

Pressupostos:

Áreas do STT:	10 cm ²
Carga do princípio activo:	20 mg/STT
Solubilidade de saturação em sistema de silicone:	5% (g/g)
Peso do revestimento do sistema de silicone:	80g/m ²
Solubilidade de saturação em sistemas de poliacrilatos:	20%
Peso do revestimento do sistema de poliacrilato:	50 g/m ²
Libertação de princípio activo:	50 µg/h
Aumento de temperatura:	32°C → 40°C
Aumento da solubilidade de saturação a 40°C:	10%

	Silicone- STT	Poliacrilato- STT
Peso da Matriz	16 mg	10 mg
Carga do Princípio activo	4 mg	4 mg
Quantidade solubilizada a 32°C	0,8 mg ¹⁾	2 mg ²⁾
Quantidade solubilizada a 40°C	0,88 mg	2,2 mg
Tempo até ao restabelecimento da concentração de saturação a 32°C ³⁾	1,6 horas	4,0 horas

1) Solubilidade de saturação 5% p.; corresponde a 20% da quantidade de princípio activo total

2) Solubilidade de saturação 20% p.; corresponde a 50% da quantidade de princípio activo total

3) Cálculo:

(mg de princípio activo solubilizado a 40°C - mg de princípio activo dissolvido a 32°C) * 1000/ taxa de libertação [µg/h]

Considerou-se que aproximadamente que a libertação de princípio activo imediatamente após o final da aplicação de calor é de 50 µg/h.

As diferenças qualitativas de comportamento de ambos os STT são visíveis a partir da figura seguinte.

Figura 1: Comportamento de STT- silicone e de STT- de poliacrilato após a aplicação de calor para aumento da taxa de permeação.

Num STT que contém já inicialmente o princípio activo abaixo da concentração de saturação não se pode dissolver nenhum princípio activo, quando como consequência do aumento de temperatura sobe a solubilidade de saturação e a diferença entre a concentração real e a concentração de saturação se torna maior. Deste modo a diminuição da velocidade de permeação diminui mais fracamente em relação a sistemas saturados, em que o aumento do coeficiente de difusão no estrato córneo representa a maior contribuição.

Quando em tais sistemas a velocidade de permeação é aumentada por aquecimento, a libertação de princípio activo reforçada durante a aplicação de calor a concentração de princípio activo é mais rapidamente diminuída. No restabelecimento das condições isto significa que a libertação de princípio activo é reduzida na dependência da quantidade de princípio activo adicionalmente libertado. Por isso tais sistemas subssaturados não são essencialmente utilizáveis associados à aplicação de calor para aumento das taxas de permeação, quando é necessária uma libertação de princípio activo constante durante o tempo de aplicação entre as fases de aplicação de calor. Unicamente os sistemas com uma carga elevada de princípio activo e uma libertação mínima de princípio activo são adequados nestas condições, uma vez que nestas condições a concentração de princípio activo e deste modo a velocidade de libertação durante o tempo de aplicação ou através da libertação aumentada de princípio activo durante uma aplicação de calor é relativamente pouco alterada.

Isto é de resto comprado com um aproveitamento mínimo do princípio activo e para princípios activos caros tais sistemas não são economicamente viáveis.

Podem ser preparados STT no âmbito desta invenção de modo a que o princípio activo é suspenso na solução de polisiloxano, todos os outros excipientes são adicionados e a massa é homogeneizada por agitação. Após o revestimento sobre uma folha adequada o solvente do material adesivo é eliminado e o filme seco é tapado com a camada posterior do STT. A partir deste laminado os STT acabados são estampados. O procedimento completo é apresentado no Exemplo 1 a título de exemplo utilizando fentanilo como base. No Exemplo 2 é descrito a preparação de um STT com uma membrana de controlo adicional.

Como princípios activos para o sistema terapêutico transdérmico de acordo com a invenção são considerados os seguintes:

Analgésicos, como por ex. fentanilo ou uma substância análoga a fentanilo, butorfanol, oxicodon, ketorolac, buprenorfina, morfina, tetracaína, lidocaína, bupivacaína, prilocaína e benzocaína:

Medicamentos anti-parkinson como por ex. biperideno, selegilina, pramipexol
broncolíticos como por ex. salbutamol, tulobuterol

Anti-epilécticos como por ex. clonazepam, tiagabina

Exemplo 1: STT com Fentanilo como Princípio Activo sem Membrana de Controlo

3 g de fentanilo base são adicionados a 138 g de uma solução a 70 por cento de um silicone adesivo em n-heptano (BIO-PSA 4301, Dow Corning) e através de agitação suspensos nesta solução. A suspensão é então utilizada para revestir

uma folha de protecção adequada possível de ser novamente retirada (Scotchpak 1022, 3M) com uma espessura, que após eliminação do solvente resulta num peso de revestimento de 100 g/ m². O filme seco é então tapado com uma folha de poliéster de 23 µm de espessura da camada posterior do STT e a partir deste laminado o STT é estampado. Os STT individuais são embalados numa caixa com um material de embalagem de laminado de selagem a quente.

Exemplo 2: STT com Fentanilo como Princípio Activo com Membrana de Controlo

a. Preparação da Camada de Reservatório

3 g de fentanilo base são adicionados a 138 g de uma solução a 70 por cento de um silicone adesivo em n-heptano (BIO-PSA 4301, Dow Corning) e através de agitação suspensos nesta solução. A suspensão é então utilizada para revestir uma folha de protecção adequada possível de ser novamente retirada (Scotchpak 1022, 3M) com uma espessura, que após eliminação do solvente resulta num peso de revestimento de 100 g/ m². O filme seco é então tapado com uma folha de poliéster de 23 µm de espessura da camada de protecção do STT.

b. Preparação da Camada Aderente à Pele

A solução de um adesivo de silicone com um teor em sólidos de 70% em n-heptano (BIO-PSA 4301, Dow Corning) é utilizada para revestir uma folha de protecção adequada que é possível de retirar novamente (Scotchpak 1022, 3 M) com uma espessura que após a remoção do solvente resulta num peso de revestimento de 30 g/ m². O filme seco é então tapado com a membrana de controlo (50 µm de espessura de um filme EVA com um teor de acetato de vinilo de 19%).

c. Preparação do Laminado Completo

Da camada de reservatório preparada segundo a é retirada a folha de protecção removível e tapada com a membrana preparada de acordo com b da camada aderente à pele. A partir deste laminado completo os STT individuais são estampados e embalados numa caixa com um material de embalagem de laminado de selagem a quente.

Lisboa, 9 de Janeiro de 2007

Reivindicações

1. Sistema terapêutico transdérmico (STT) para uma taxa de libertação temporariamente aumentada de pelo menos uma substância farmacologicamente activa, através do aquecimento do STT a uma temperatura entre a temperatura da pele e 50°C inclusivé e arrefecimento do STT após um determinado tempo até à temperatura da pele, compreendendo pelo menos uma camada posterior não permeável ao princípio activo, pelo menos uma camada de matriz permeável à base de pelo menos um polisiloxano contendo a ou as substâncias os farmacologicamente activas acima mencionadas, uma camada de protecção possível de retirar, assim como um elemento libertador de calor interno e/ ou externo, em que (a) a camada de matriz contendo o princípio activo, sem considerar o princípio activo é constituída pelo menos por 80% p. de um polisiloxano, (b) por o princípio activo se apresentar no máximo em 20% p. na forma dissolvida e (c) o princípio activo neste polisiloxano possuir uma solubilidade de saturação de no máximo de 5% p., caracterizado por após o término do aquecimento do STT a actividade termodinâmica do princípio activo na camada de matriz regressa rapidamente ao nível de partida.

2. STT de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o polisiloxano ser um polidialquilsiloxano, em que um ou vários grupos alquilo se podem encontrar substituídos com resíduos fenílicos.

3. STT de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o polisiloxano ser resistente às aminas.

4. STT de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o polisiloxano possuir propriedades auto-adesivas.

5. STT de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o polisiloxano ser um polidimetilsiloxano.

6. STT de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a camada contendo o princípio activo se encontrar munida do lado da pele com uma membrana de controlo e esta opcionalmente com uma camada aderente para ancorar sobre a pele.

7. STT de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por a camada aderente para ancorar à pele se encontrar igualmente carregado com princípio activo.

8. STT de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a camada contendo o princípio activo conter um excipiente que reduz as propriedades de barreira da pele.

9. STT de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o excipiente que reduz as propriedades de barreira da pele ser ácido oleico.

10. STT de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o princípio activo ser um analgésico eficaz por via tópica, ou sistémica.

11. STT de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o princípio activo ser fentanilo ou uma substância análoga ao fentanilo, butorfanol, oxicodon, ketorolac,

buprenorfina, morfina, tetracaína, lidocaína, bupivacaína, prilocaína e benzocaína.

12. STT de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o princípio activo ser um agente anti-parkinson, um soro de vacinação, um agente broncolítico, um agente anti-epiléctico, ou um agente para desabituação de um vício.

13. STT de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o princípio activo der fentanilo e/ ou uma substância análoga de fentanilo.

14. Unidade de embalagem caracterizada por conter embalado individualmente um

- a) STT de acordo com a reivindicação 1, porém sem o elemento libertador de calor interno e externo e,
- b) um ou vários elementos libertadores de calor externos.

Lisboa, 9 de Janeiro de 2007