

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-536953

(P2020-536953A)

(43) 公表日 令和2年12月17日(2020.12.17)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/4748 (2006.01)**  
**A61P 25/00 (2006.01)**  
**A61P 25/24 (2006.01)**  
**A61P 25/28 (2006.01)**  
**A61P 25/04 (2006.01)**

F 1

A 61 K 31/4748  
A 61 P 25/00  
A 61 P 25/24  
A 61 P 25/28  
A 61 P 25/04

テーマコード(参考)

4 C 076  
4 C 086  
4 C 206

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-540680 (P2020-540680)  
(86) (22) 出願日 平成30年10月3日 (2018.10.3)  
(85) 翻訳文提出日 令和2年5月13日 (2020.5.13)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2018/054178  
(87) 國際公開番号 WO2019/070864  
(87) 國際公開日 平成31年4月11日 (2019.4.11)  
(31) 優先権主張番号 62/568,028  
(32) 優先日 平成29年10月4日 (2017.10.4)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)  
(31) 優先権主張番号 62/680,182  
(32) 優先日 平成30年6月4日 (2018.6.4)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(71) 出願人 520118717  
シンケイ セラピューティクス リミテッド ライアビリティ カンパニー  
アメリカ合衆国 08540 ニュージャージー州 プリンストン カレッジ ロード イースト 303エイ  
(74) 代理人 100102978  
弁理士 清水 初志  
(74) 代理人 100102118  
弁理士 春名 雅夫  
(74) 代理人 100160923  
弁理士 山口 裕孝  
(74) 代理人 100119507  
弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】デキストロメトルファン経皮送達デバイス

## (57) 【要約】

本明細書において、デキストロメトルファンを含む経皮送達デバイスを提供する。経皮送達デバイスは、例えば、接着剤層及びリザーバ層を有する、2つの接着剤の混合物を含む接着剤層を有する、及び/または例えば、デキストロメトルファンのフラックスを大幅に高めることができる量の皮膚透過促進剤を有する、新規な設計を特徴とすることができる。経皮送達デバイスはまた、例えば、本明細書に記載の所望の薬物動態プロファイルを提供することができる、そのインピトロ及び/またはインピボ放出プロファイルを特徴とすることができる。本明細書において、本明細書の経皮送達デバイスを使用して、デキストロメトルファンを投与する方法、及び本明細書に記載の疾患または障害を処置する方法もまた提供する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

その必要があるヒト対象における神経疾患または神経障害を処置する方法であって、前記神経疾患または前記神経障害が、情動調節障害、うつ病、脳卒中、外傷性脳損傷、発作、疼痛、メトトレキサート神経毒性、パーキンソン病、自閉症、またはそれらの組合せであり、デキストロメトルファンを含む経皮送達デバイスを前記対象の皮膚に適用することを含み、前記適用により、前記ヒト対象における以下の薬物動態プロファイル：

a. 適用 1 日後で、少なくとも約 3 ng / ml ( 例えば、約 3 ng / ml ~ 約 12 ng / ml ) のデキストロメトルファンの平均  $C_{max}$  ;

b. 適用 1 日後で、少なくとも約 40 ng \* h / ml ( 例えば、約 40 ng \* h / ml ~ 約 150 ng \* h / ml ) のデキストロメトルファンの平均  $AUC_{0-24}$  ; 10

c. 適用 1 日後で、約 1.5 以下 ( 例えば、約 1 ~ 約 1.5 ) のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{12h}$  の平均比 ;

d. 適用 1 日後で、少なくとも約 1.2 ( 例えば、約 1.5 ~ 約 2.5 ) のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{6h}$  の平均比 ;

e. 適用 1 日後で、約 0.85 ~ 約 1.3 のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{18h}$  の平均比 ;

f. 適用 1 日後で、2 ng / ml 以下 ( 例えば、2 ng / ml 以下、1 ng / ml 以下、または 0.5 ng / ml 以下 ) のデキストロルファンの平均  $C_{max}$  ;

g. 適用 1 日後で、10 ng \* h / ml 以下 ( 例えば、10 ng \* h / ml 以下、または 5 ng \* h / ml 以下 ) のデキストロルファンの平均  $AUC_{0-24}$  ; 20

h. 適用 1 日後で、少なくとも約 5 ( 少なくとも約 10、少なくとも約 15、少なくとも約 20 ) の、デキストロルファンの  $C_{max}$  に対するデキストロメトルファンの  $C_{max}$  の平均比 ;

i. 適用 1 日後で、少なくとも約 5 ( 少なくとも約 10、少なくとも約 15、少なくとも約 20、または少なくとも約 25 ) の、デキストロルファンの  $AUC_{0-24}$  に対するデキストロメトルファンの  $AUC_{0-24}$  の平均比

のうちの 1 つまたは複数がもたらされる、前記方法。

## 【請求項 2】

前記経皮送達デバイスを、1 日 1 回適用する、請求項 1 に記載の方法。 30

## 【請求項 3】

前記経皮送達デバイスが、約 5 mg ~ 約 100 mg のデキストロメトルファンを含む、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記適用により、

a) . 適用 1 日後で、約 3 ng / ml ~ 約 12 ng / ml のデキストロメトルファンの平均  $C_{max}$  ; 及び / または

b) . 適用 1 日後で、約 40 ng \* h / ml ~ 約 150 ng \* h / ml のデキストロメトルファンの平均  $AUC_{0-24}$

を含む PK プロファイルがもたらされる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

## 【請求項 5】

前記適用により、

c) . 適用 1 日後で、約 1 ~ 約 1.5 のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{12h}$  の平均比 ;

d) . 適用 1 日後で、約 1.5 ~ 約 2.5 のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{6h}$  の平均比 ; 及び / または

e) . 適用 1 日後で、約 0.85 ~ 約 1.3 のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{18h}$  の平均比

を含む PK プロファイルがもたらされる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記適用により、

f) . 適用 1 日後で、 $2 \text{ ng} / \text{mL}$  以下のデキストロルファンの平均  $C_{\text{max}}$ ；及び／または

g) . 適用 1 日後で、 $10 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$  以下のデキストロルファンの平均  $AUC_{0-24}$ 。

を含む PK プロファイルがもたらされる、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 7】

前記適用により、

h) . 適用 1 日後で、少なくとも約 5 の、デキストロルファンの  $C_{\text{max}}$  に対するデキストロメトルファンの  $C_{\text{max}}$  の平均比；及び／または

i) . 適用 1 日後で、少なくとも約 5 の、デキストロルファンの  $AUC_{0-24}$  に対するデキストロメトルファンの  $AUC_{0-24}$  の平均比

を含む PK プロファイルがもたらされる、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 8】

前記適用により、

1) 適用 1 日後に測定した場合、 $20 \text{ mg}$  のデキストロメトルファンと  $10 \text{ mg}$  のキニジンとの組合せを 1 日に 2 回、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均  $C_{\text{max}}$  の少なくとも約 30 % ( 例えば、約 30 %～約 80 % ) のデキストロメトルファンの平均  $C_{\text{max}}$ ；及び／または

2) 適用 1 日後に測定した場合、 $20 \text{ mg}$  のデキストロメトルファンと  $10 \text{ mg}$  のキニジンとの組合せを 1 日に 2 回、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均  $AUC_{0-24}$  の少なくとも約 30 % ( 例えば、約 30 %～約 80 % ) のデキストロメトルファンの平均  $AUC_{0-24}$

がもたらされる、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 9】

前記適用により、

1) 適用 1 日後に測定した場合、 $20 \text{ mg}$  のデキストロメトルファンと  $10 \text{ mg}$  のキニジンとの組合せを 1 日に 2 回、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロルファンの平均  $C_{\text{max}}$  の約 50 % 以下 ( 例えば、約 10 %～約 30 % ) のデキストロルファンの平均  $C_{\text{max}}$ ；及び／または

2) 適用 1 日後に測定した場合、 $20 \text{ mg}$  のデキストロメトルファンと  $10 \text{ mg}$  のキニジンとの組合せを 1 日に 2 回、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロルファンの平均  $AUC_{0-24}$  の約 50 % 以下 ( 例えば、約 10 %～約 30 % ) のデキストロルファンの平均  $AUC_{0-24}$

がもたらされる、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 10】

前記経皮送達デバイスを、最長 7 日間の期間または少なくとも 7 日間または任意の所望の期間、1 日に 1 回適用することを含み、前記適用により、前記ヒト対象における以下の薬物動態プロファイル：

a . 適用 7 日後で、少なくとも約  $8 \text{ ng} / \text{mL}$  ( 例えば、約  $8 \text{ ng} / \text{mL}$ ～約  $20 \text{ ng} / \text{mL}$  ) のデキストロメトルファンの平均  $C_{\text{max}}$ ；及び

b . 適用 7 日後で、 $2 \text{ ng} / \text{mL}$  以下 ( 例えば、 $2 \text{ ng} / \text{mL}$  以下、 $1 \text{ ng} / \text{mL}$  以下、または  $0.5 \text{ ng} / \text{mL}$  以下 ) のデキストロルファンの平均  $C_{\text{max}}$  のうちの一方または両方がもたらされる、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 11】

前記経皮送達デバイスを、週に 1 回、週に 2 回、週に 3 回、週に 4 回、週に 5 回、または週に 6 回適用する、請求項 1 に記載の方法。

#### 【請求項 12】

前記経皮送達デバイスが、約  $50 \text{ mg}$ ～約  $700 \text{ mg}$  のデキストロメトルファンを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 3】

前記適用により、

a) 適用 1 日後で、約 3 ng / ml ~ 約 12 ng / ml のデキストロメトルファンの平均  $C_{max}$  ; 及び / または

b) 適用 1 日後で、約 40 ng \* h / ml ~ 約 150 ng \* h / ml のデキストロメトルファンの平均  $AUC_{0-24}$

を含む PK プロファイルがもたらされる、請求項 1 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

前記適用により、

c) 適用 1 日後で、約 1 ~ 約 1.5 のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{12h}$  の平均比;

d) 適用 1 日後で、約 1.5 ~ 約 2.5 のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{6h}$  の平均比; 及び / または

e) 適用 1 日後で、約 0.85 ~ 約 1.3 のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{18h}$  の平均比

を含む PK プロファイルがもたらされる、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 5】

前記適用により、

f) 適用 1 日後で、2 ng / ml 以下のデキストロルファンの平均  $C_{max}$  ; 及び / または

g) 適用 1 日後で、10 ng \* h / ml 以下のデキストロルファンの平均  $AUC_{0-24}$

を含む PK プロファイルがもたらされる、請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 6】

前記適用により、

h) 適用 1 日後で、少なくとも約 5 の、デキストロルファンの  $C_{max}$  に対するデキストロメトルファンの  $C_{max}$  の平均比; 及び / または

i) 適用 1 日後で、少なくとも約 5 の、デキストロルファンの  $AUC_{0-24}$  に対するデキストロメトルファンの  $AUC_{0-24}$  の平均比

を含む PK プロファイルがもたらされる、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 7】

前記適用により、前記ヒト対象における以下の薬物動態プロファイル:

a. 適用 7 日後で、少なくとも約 8 ng / ml ( 例えば、約 8 ng / ml ~ 約 20 ng / ml ) のデキストロメトルファンの平均  $C_{max}$  ; 及び

b. 適用 7 日後で、2 ng / ml 以下 ( 例えば、2 ng / ml 以下、1 ng / ml 以下、または 0.5 ng / ml 以下 ) のデキストロルファンの平均  $C_{max}$

のうちの一方または両方がさらにもたらされる、請求項 1 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 8】

前記適用により、

1) 適用 7 日後に測定した場合、20 mg のデキストロメトルファンと 10 mg のキニジンとの組合せを 1 日に 2 回、7 日間、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均  $C_{max}$  の少なくとも約 30 % ( 例えば、約 30 % ~ 約 80 % ) のデキストロメトルファンの平均  $C_{max}$  ; 及び / または

適用 7 日後に測定した場合、20 mg のデキストロメトルファンと 10 mg のキニジンとの組合せを 1 日に 2 回、7 日間、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキ

10

20

30

40

50

ストロメトルファンの平均  $AUC_{0-24}$  の少なくとも約 30% ( 例えば、約 30% ~ 約 80% ) のデキストロメトルファンの平均  $AUC_{0-24}$  がもたらされる、請求項 11 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 19】

前記適用により、

1 ) 適用 7 日後に測定した場合、20mg のデキストロメトルファンと 10mg のキニジンとの組合せを 1 日に 2 回、7 日間、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロルファンの平均  $C_{max}$  の約 50% 以下 ( 例えば、約 10% ~ 約 30% ) のデキストロルファンの平均  $C_{max}$  ; 及び / または

2 ) 適用 7 日後に測定した場合、20mg のデキストロメトルファンと 10mg のキニジンとの組合せを 1 日に 2 回、7 日間、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロルファンの平均  $AUC_{0-24}$  の約 50% 以下 ( 例えば、約 10% ~ 約 30% ) のデキストロルファンの平均  $AUC_{0-24}$  がもたらされる、請求項 11 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

#### 【請求項 20】

前記ヒト対象が咳に罹患しておらず、及び / または鎮咳薬を必要としていない、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 21】

前記ヒト対象が、高代謝群として特徴付けられる、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

#### 【請求項 22】

前記ヒト対象にキニジンを投与しない、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 23】

前記ヒト対象に、デシプラミン、パロキセチン、チオリダジン、ピモジド、ジゴキシン、アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、及びそれらの組合せのいずれも投与しない、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【請求項 24】

前記ヒト対象に、ブプロピオン、ヒドロキシプロピオン、エリスロヒドロキシプロピオン、トレオヒドロキシプロピオン、これらの化合物のいずれかの代謝物またはプロドラッグ、及びそれらの組合せから選択される、抗うつ薬をさらに投与する、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

#### 【請求項 25】

接着剤を含む接着剤層であって、前記接着剤層の約 2 重量 % ~ 約 12 重量 % の量で前記接着剤に分散したデキストロメトルファンを任意に含む、前記接着剤層と；

リザーバ層であって、前記リザーバ層の少なくとも 10 重量 % ( 例えば、約 20% ~ 約 60% ) の量のデキストロメトルファンを含む、前記リザーバ層とを含む、経皮送達デバイス。

#### 【請求項 26】

アクリレート接着剤及びシリコーン接着剤を含む接着剤中に分散したデキストロメトルファンを含む接着剤層を含む経皮送達デバイスであって、前記アクリレート接着剤対前記シリコーン接着剤の重量比は、約 20 : 1 ~ 約 1 : 20 の範囲である、前記経皮送達デバイス。

40

#### 【請求項 27】

接着剤中に分散したデキストロメトルファンを含む接着剤層を含む経皮送達デバイスであって、前記接着剤層は、ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスの平均累積デキストロメトルファンよりも、少なくとも約 25% ( 例えば、約 25% 、約 50% 、約 100% 、約 150% 、約 200% 、または記載値間の任意の範囲 ) 高い、適用 24 時間後に透過した平均累積デキストロメトルファンを提供する量で、前記皮膚透過促進剤を含む、前記経皮送達デバイス。

50

バイス。

【請求項 2 8】

デキストロメトルファンを、それを必要とする対象に投与する方法であって、  
経皮送達デバイスを、前記対象の皮膚に適用することを含み、  
前記経皮送達デバイスは接着剤層を含み、前記接着剤層は、接着剤中に分散したデキストロメトルファンと、皮膚透過促進剤とを含み、

前記皮膚透過促進剤は、前記適用により、前記皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスを適用してもたらされる平均累積デキストロメトルファンよりも、少なくとも約 25% ( 例えば、約 25%、約 50%、約 100%、約 150%、約 200%、または記載値間の任意の範囲 ) 高い、適用 24 時間後に透過した平均累積デキストロメトルファンがもたらされる量である、

前記方法。

【請求項 2 9】

デキストロメトルファンを、それを必要とする対象に投与する方法であって、  
経皮送達デバイスを、前記対象の皮膚に適用することを含み、  
前記経皮送達デバイスは、前記適用により、約 2 mg / 日 ~ 約 50 mg / 日のデキストロメトルファンを前記対象に経皮送達するようなフラックス特性を有するように構成される、

前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年10月4日出願の米国仮出願第 62/568,028 号及び 2018 年 6 月 4 日出願の同第 62/680,182 号の利益を主張するものであり、そのそれとの内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

技術分野

種々の実施形態では、本発明は一般に、例えば神経疾患などの疾患または障害の処置に使用するための、デキストロメトルファンを含む経皮送達デバイス、及びその調製方法及び使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

N U E D E X T A ( 登録商標 ) ( 臭化水素酸デキストロメトルファン及び硫酸キニジン ) カプセル、20 mg / 10 mg は、臭化水素酸デキストロメトルファン ( 非競合的 N - メチル - D - アスパラギン酸 [ N M D A ] 受容体拮抗薬及びシグマ - 1 作動薬 ) 及び硫酸キニジン ( C Y P 4 5 0 2 D 6 阻害剤 ) を含む組合せ製品である。この製品は、情動調節障害 ( P B A ) の処置用に示される。臭化水素酸デキストロメトルファンは、中枢神経系 ( C N S ) に作用する N U E D E X T A ( 登録商標 ) の薬理活性成分である。硫酸キニジンは、デキストロメトルファンの全身生物学的利用能を高めるために N U E D E X T A ( 登録商標 ) において使用されている、 C Y P 2 D 6 依存性酸化的代謝の特異的阻害剤である。

【0 0 0 4】

N U E D E X T A ( 登録商標 ) ( 臭化水素酸デキストロメトルファン及び硫酸キニジン ) カプセルの推奨開始用量である 20 mg / 10 mg は、治療の最初の 7 日間、1 日 1 カプセル経口投与である。治療の 8 日目以降では、1 日用量は、1 日合計 2 カプセルで 12 時間ごとに 1 カプセルとすべきである。一部の患者においては、自然に P B A が改善するため、継続的な処置の必要性を定期的に再評価する必要がある。

【0 0 0 5】

N U E D E X T A ( 登録商標 ) を服用する患者における最も一般的な副作用 ( 3 % の

10

20

30

40

50

発生率及びプラセボよりも2倍大きい)は、頻度の高い順に、下痢、めまい、咳、嘔吐、無力症、末梢浮腫、尿路感染症、インフルエンザ、ガンマグルタミルトランスフェラーゼの増加、及び鼓腸である。デキストロメトルファン個別成分の使用に伴う以下の副作用、すなわち、眠気、めまい、緊張または情動不安、吐き気、嘔吐、及び胃痛が報告されている。

#### 【発明の概要】

#### 【0006】

種々の実施形態では、本発明は、デキストロメトルファンを含む新規経皮送達デバイス、デキストロメトルファンを含む医薬組成物、及びデキストロメトルファンを経皮投与する方法を目的とする。本明細書の経皮送達デバイス、医薬組成物、及び方法は、神経疾患または神経障害(例えば、PBA)などの種々の疾患及び障害の処置に有用である。

10

#### 【0007】

本明細書の経皮送達デバイスは、種々の態様において新規である。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、例えば、接着剤層及びリザーバ層を有するパッチ設計を特徴とすることができます。典型的には、リザーバ層は、リザーバ層の少なくとも10重量%の濃度のデキストロメトルファンを含むことができる。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、アクリレート接着剤とシリコーン接着剤との混合物などの、2つの接着剤の混合物を含む接着剤層を特徴とすることができます。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、例えば、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスと比較して、より高いフラックスを提供することができる皮膚透過促進剤を有することを特徴とすることができます。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、ヒトの死体皮膚を使用して試験した場合のインビトロフラックスプロファイル及び/またはインビボ放出プロファイルなどの、ある種の特定の放出プロファイルを有することを特徴とすることができます。本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、経皮送達デバイスを、本明細書に記載の1つまたは複数のインビトロ放出プロファイル及び/または1つまたは複数のPKプロファイルを使用者に提供するように構成することができる。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスを、デキストロメトルファンの薬学的に有効な血漿濃度の薬物動態(「PK」)プロファイルを、それを必要とする対象(例えば、PBAを有する対象)において、所望の期間提供することができる。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスを、1日1回使用して、例えば約2mg~約50mgのデキストロメトルファンの1日用量を提供するように構成することができる。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスを、少なくとも1日に1回、例えば2日以上に1回(例えば週に1回)、または週に1、2、3、4、5、または6回使用して、例えば、約2mg~約50mgのデキストロメトルファンの1日用量を提供するように構成することができる。これらの特徴/態様のいずれかを他のものと組み合わせることができ、そのような組合せが、本開示により具体的に企図される。

20

#### 【0008】

いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、接着剤を含む接着剤層であって、接着剤層の約2重量%~約12重量%の量で接着剤中に分散したデキストロメトルファンを任意に含む接着剤層と、リザーバ層の少なくとも10重量%(例えば、約20%~約60%)の量のデキストロメトルファンを含むリザーバ層とを含むことができる。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、アクリレート接着剤及びシリコーン接着剤を含む接着剤中に分散したデキストロメトルファンを含む接着剤層を含むことができ、アクリレート接着剤対シリコーン接着剤の重量比は、例えば約20:1~約1:20の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、接着剤中に分散したデキストロメトルファンを含む接着剤層を含むことができ、接着剤層は、例えば、ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスの平均累積デキストロメトルファンよりも、少なくとも約25%(例えば、約25%、約50%、約100%、約150%、約200%、または記載値間の任意の範囲)高い、適用24時間後に透過した平均累積デキストロメトルファンを提供する量で、皮膚透

30

40

50

過促進剤を含む。

【0009】

いくつかの実施形態では、本開示は、デキストロメトルファンを、それを必要とする対象（例えば、ヒト対象）に投与する方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、経皮送達デバイスを対象の皮膚に適用することを含む。いくつかの実施形態では、適用により、本明細書に記載の1つまたは複数のPKプロファイルがもたらされる。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、適用により、約2mg/日～約50mg/日のデキストロメトルファンを対象に経皮的に送達するようなフラックス特性を有するように構成される。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは接着剤層を含み、接着剤層は、接着剤中に分散したデキストロメトルファンと、皮膚透過促進剤とを含み、皮膚透過促進剤は、適用により、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスを適用してもたらされる平均累積デキストロメトルファンよりも、少なくとも約25%（例えば、約25%、約50%、約100%、約150%、約200%、または記載値間の任意の範囲）高い、適用24時間後に透過した平均累積デキストロメトルファンがもたらされる量である。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、1日1回適用される。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、少なくとも1日に1回、例えば、週に1回、週に2回、または週に3回適用される。

10

【0010】

いくつかの実施形態では、本開示は、疾患または障害（例えば、PBAなどの神経疾患または神経障害）の処置を必要とする対象（例えば、ヒト対象）における疾患または障害を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、デキストロメトルファンを含む経皮送達デバイスを対象の皮膚に適用することを含み、適用により、本明細書に記載の1つまたは複数のPKプロファイルがもたらされる。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、1日1回適用される。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、少なくとも1日に1回、例えば、週に1回、週に2回、または週に3回適用される。

20

【0011】

本明細書の方法は、特定の対象または特定のクラスの対象に限定されない。いくつかの実施形態では、対象は高代謝群として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、対象は低代謝群として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、対象には、CYP2D6阻害剤が同時投与されない。いくつかの実施形態では、対象には、キニジンが同時投与されない。いくつかの実施形態では、対象には、キニジン、ブプロピオンなどのCYP2D6阻害剤が同時投与される。しかし、本明細書に記載された実施形態のいずれかにおいて、対象は咳に罹患しておらず、及び/または鎮咳剤を必要としていない。

30

【0012】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、デキストロメトルファン以外の活性剤を対象に投与することをさらに含むことができる。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、対象に抗うつ薬を投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、アムロジピン、カプサイシノイド（例えば、カプサイシンまたはそのエステル）、オピオイド作動薬（例えば、 $\mu$ -オピエート鎮痛剤（例えば、トラマドール））、アデノシン作動性（adenosinergic）作動薬、3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フェノール、ガバペンチン、及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される1つまたは複数の追加の活性剤を対象に投与することをさらに含む。これらの追加の薬剤を、同じかまたは異なる経路を介して、同時にまたは順次に投与することができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】異なる接着剤を含む製剤A及びBを有する経皮送達デバイスのインピトロフラックス試験結果を示すグラフを示しており、製剤A（アクリレート接着剤）を含むパッチからのデキストロメトルファン（DXM）のフラックスは、製剤B（シリコーン接着剤）を含むパッチより速いフラックスで上部に示されている。

50

【図2】シリコーン接着剤対アクリル接着剤の異なる比率、54:46(中央)、18:92(下)、及び9:91(上)を含む、製剤C1~C3を用いたパッチのインビトロフラックス試験結果を示すグラフである。

【図3】インビトロフラックスに対する皮膚透過促進剤(ミリスチン酸イソプロピル、IPM)の効果を示すグラフである。10%IPM(上)、7.7%IPM(中央)、及び0%IPM(下)。

【図4】図4Aは、DXM経皮パッチの24時間投与(試験A)と、1日に2回のNeudexta(20mg DXM/10mg キニジン)の経口投与(参照B)の効果を比較する、ヒト臨床試験の96時間にわたるデキストロメトルファン血漿濃度を示す。図4Bは、同じ試験において、96時間にわたる代謝産物であるデキストロルファンの血漿濃度を示す。図4A及び4Bでは、試験投与及び参照投与の両方を、絶食状態下における対象に対して実施した。血漿濃度は、N=16での平均血漿濃度を指す。

【図5】多層パッチ設計を示す。上層は皮膚接触接着剤層であり、中間層はリザーバ層であり、下層はパッキング層または接着剤層であり、これは上層と同じでも異なっていてよい。

【図6A】図6A及び6Bは、DXM経皮パッチ、45cm<sup>2</sup>(図6A)、60cm<sup>2</sup>(図6B)、または90cm<sup>2</sup>パッチ(図6B)を7日間1日1回投与した後の、デキストロメトルファンのシミュレートされた経時的血漿濃度を示す。比較のために、7日間1日2回のNeudexta(20mg DXM/10mg キニジン)の経口投与後の、デキストロメトルファン(DM)の経時的血漿濃度も示す。

【図6B】図6A及び6Bは、DXM経皮パッチ、45cm<sup>2</sup>(図6A)、60cm<sup>2</sup>(図6B)、または90cm<sup>2</sup>パッチ(図6B)を7日間1日1回投与した後の、デキストロメトルファンのシミュレートされた経時的血漿濃度を示す。比較のために、7日間1日2回のNeudexta(20mg DXM/10mg キニジン)の経口投与後の、デキストロメトルファン(DM)の経時的血漿濃度も示す。

【図6C】図6C及び6Dは、DXM経皮パッチ、45cm<sup>2</sup>(図6C)、60cm<sup>2</sup>(図6D)、または90cm<sup>2</sup>パッチ(図6D)を7日間1日1回投与した後の、デキストロルファン(Dor)のシミュレートされた経時的血漿濃度を示す。比較のために、7日間1日に2回のNeudexta(20mg DXM/10mg キニジン)の経口投与後の、デキストロルファンの経時的血漿濃度も示す。

【図6D】図6C及び6Dは、DXM経皮パッチ、45cm<sup>2</sup>(図6C)、60cm<sup>2</sup>(図6D)、または90cm<sup>2</sup>パッチ(図6D)を7日間1日1回投与した後の、デキストロルファン(Dor)のシミュレートされた経時的血漿濃度を示す。比較のために、7日間1日に2回のNeudexta(20mg DXM/10mg キニジン)の経口投与後の、デキストロルファンの経時的血漿濃度も示す。

【図7】2ゾーンパッチ設計を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

発明の詳細な説明

経皮投与の予測不可能性は、悪評が高い。発明者の経験では、テストステロンは、促進剤なしで、ベータエストラジオールよりも3桁高い速度で経皮的に送達することができる。構造上及び計算されたLogPにより、これらの化合物は非常に類似しているため、この違いを予測することはできなかった。2017年10月4日出願の米国仮出願第62/568,028号を参照のこと、その内容は、参照によりその全体が組み込まれている。

【0015】

デキストロメトルファン(DXM)は、神経障害、例えば情動調節障害(PBA)、情緒不安定、アルツハイマー病の激越、大鬱病性障害、治療抵抗性障害、疼痛管理、その他の中枢神経系障害などの処置に、経口で使用されている。しかし、有効であるためには、肝臓の酵素であるチトクロームP450 2D6(CYP2D6)を競合的に阻害する物質とともに、DXMを送達しなければならない。特に、このことは、デキストロメトルファン

10

20

30

40

50

アンがキニジンと同時投与されることを意味している。それ以外の場合は、デキストロメトルファンが少なすぎて、デキストロメトルファンは肝臓による消化食物の代謝を通過してしまう。米国特許第6,335,030 B1号には、デキストロメトルファンパッチのいくつかの例が記載されている。デキストロメトルファンの経皮投与に関する薬物動態データは知られていなかった。

#### 【0016】

本明細書で詳述されるように、本開示は、デキストロメトルファンを、治療有効量で経皮的に送達することができる最初に示す。デキストロメトルファンを経皮的に送達することは、多くの異なる態様において有利であり得る。例えば、経皮経路は初回通過代謝を回避するので、本明細書の経皮送達デバイスを投与して、キニジンなどのCYP2D6阻害剤を同時投与するかどうかに関係なく、治療有効血漿濃度を達成することができる。したがって、本明細書の経皮送達デバイス及び方法を投与して、例えばキニーネなどのCYP2D6阻害剤に対して感受性または不耐性の対象（例えば、キニジンに関連する1つまたは複数の副作用を有する、または代謝がキニジンなどのCYP2D6阻害剤の影響を受ける薬物が同時投与される）に、デキストロメトルファンを経皮的に送達することができる。さらに、本明細書の経皮送達デバイス及び方法を、例えば、対象がデキストロメトルファンの低代謝群、中間代謝群、または高代謝群であるかどうかに関係なく、例えばこのことを最初に決定して／決定せずに簡便に投与して、デキストロメトルファンを対象に経皮的に送達することができる。簡潔にするために、本明細書で使用する場合、文脈からそうでないことが明らかでない限り、低代謝群（PM）、中間代謝群（IM）、または高代謝群（EM）は、デキストロメトルファンを代謝する対象の能力を指す。PM、IM、またはEM（あるいは超高代謝群または超迅速代謝群またはUMとラベル付けされた）としての対象の分類は、当技術分野において知られている。例えば、T. Reducu A. L. D. et al. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, Article 305 (April 2018)を参照のこと。この中で、「正常機能遺伝子コピーが3つ以上」含まれている場合、遺伝子型に基づいて対象をUMとして割り当てている。

#### 【0017】

さらに、予想外に、Neudextaの経口投与から観察された対応するパラメータと比較して、本明細書の経皮送達デバイスの投与により、デキストロメトルファンのより長いT<sub>1/2</sub>、代謝産物の量の減少（デキストロメトルファンに対するデキストロメトルファンのより高い比によって証明される）、及び／またはより低いピーク対トラフ比を提供することができる。これらの特性は、例えば、より正確な投薬、投薬頻度の低下、及び副作用の可能性の低減など、Neudextaと比較して優れた臨床経験を提供することができる。本明細書の経皮送達デバイスは、1日パッチ、2日パッチ、3日パッチ、4日パッチ、5日パッチ、6日パッチ、または7日パッチとして構成することもでき、これは1日に1回～週に1回の範囲の投薬頻度、たとえば、24時間超、36時間超、48時間超に1回など、または週に1、2、3、4、5、または6回の投薬頻度に、好適である。したがって、本明細書の経皮送達デバイスを使用することにより、少なくともNeudextaの1日2回の投薬レジメンを回避することにより、患者のコンプライアンスを改善することができる。

#### 【0018】

##### デキストロメトルファンを含む経皮送達デバイス

本開示のある種の実施形態は、デキストロメトルファンを含む新規経皮送達デバイスを目的とする。

#### 【0019】

本明細書の経皮送達デバイスには、種々のパッチ設計を使用することができる。本明細書の経皮送達デバイスは、典型的には、バッキング層、使用中の皮膚接触層である接着剤層（例えば、薬物含有接着剤層（drug-in-adhesive layer））、及び任意にリザーバ層を含む。接着剤層は、典型的には、接着剤、好ましくは感圧接着剤

10

20

30

40

50

中に分散した（例えば、溶解も含み、均一に分散した）デキストロメトルファンを含む。本明細書の経皮送達デバイスには、複数の接着剤層を使用することができる。接着剤層を、典型的には、経皮送達デバイスが所望の期間、使用者の皮膚に接着することができるよう処方する。例えば、いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約8時間、約12時間、約18時間、約24時間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、もしくは約7日、またはそれ以上の間、使用者の皮膚に連続的に接着することができる。

#### 【0020】

いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、薬物含有接着剤（drug-in-a-dhesive）（DIA）パッチであり得る。いくつかの実施形態では、DIAパッチは単層パッチであり、例えば、単層は接着剤に均一に分散したデキストロメトルファンを含む。いくつかの実施形態では、DIAパッチは多層パッチである。例えば、2つの薬物含有接着剤層をパッチに含めることができ、これを、膜によって、例えば速度制御膜、またはリザーバ層によって任意に分離させる。いくつかの実施形態では、薬物含有接着剤層のうちの1つは、例えば、他の層よりも高いデキストロメトルファン濃度を含むリザーバ層であり得る。いくつかの実施形態では、2つの薬物含有接着剤層は、リザーバ層を挟むことができる。

#### 【0021】

本明細書の経皮送達デバイスには、薬物含有リザーバ（DIR）設計も使用することができる。いくつかの実施形態では、リザーバ層及び接着剤層を、例えば、速度制御膜によって互いに積層させるか、または分離させることができる。例えば、いくつかの実施形態では、薬物マトリックスなどのリザーバ層には、接着剤層を積層させることができる。当業者は、そのような接着剤層はまた、例えば平衡により、一定量の薬物を含むことができることを理解するであろう。

#### 【0022】

本明細書の経皮送達デバイスには、他のパッチ設計も使用することができる。例えば、いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、イオン導入パッチなどの能動パッチであり得る。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、マイクロニードル系パッチなどの低侵襲性パッチであり得る。

#### 【0023】

経皮送達デバイスは、デキストロメトルファンを、唯一の薬物として、または別の薬物と組み合わせて含むことができる。明らかに矛盾しない限り、本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、デキストロメトルファンは経皮送達デバイス内の唯一の薬物であり得る。デキストロメトルファンは、種々の形態で、例えば、遊離塩基または薬学的に許容される塩として存在することができる。本発明で使用する場合、デキストロメトルファンに関する重量百分率、濃度、フラックスなどは、デキストロメトルファンの総量として測定及び/または計算され、値は、デキストロメトルファン塩基に対し等価値で表されると理解されるべきである。さらに、文脈からそうでないことが明らかでない限り、すべての重量百分率は、適宜、最終処方（例えば、最終接着剤層もしくはリザーバ層など）または経皮送達デバイスに基づく重量百分率を指すべきである。本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、デキストロメトルファンは、他の成分との平衡を通じてプロトン化され得ることを除いて、その遊離塩基形態で存在することができる。例えば、本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、本明細書に記載の経皮送達デバイスまたは医薬組成物を、記載量のデキストロメトルファン塩基を他の成分と直接的にまたは間接的に混合することにより、調製することができる。

#### 【0024】

本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、経皮送達デバイス中のデキストロメトルファンは、重水素化デキストロメトルファン、例えばd3類似体（O-CD<sub>3</sub>、またはN-CD<sub>3</sub>）またはd6類似体（N-CD<sub>3</sub>、O-CD<sub>3</sub>）で部分的にまたは完全に置き換えることができ、例えば、米国特許第7,973,049号の請求項1及び17を参照

10

20

30

40

50

のこと、その内容は、参照によりその全体が組み込まれている。明らかに、そのような実施形態では、重水素化デキストロメトルファンパッチを使用する方法は、重水素化デキストロメトルファンを使用者に提供するであろう。本発明で使用する場合、重水素化デキストロメトルファンとは、デキストロメトルファンの1つまたは複数の水素原子が重水素で置換されることから生じる化合物を指し、各置換位置が天然存在量を超える重水素含量を有する、すなわち、置換位置に重水素が富化している。いくつかの実施形態では、重水素化デキストロメトルファンは、少なくとも10%の重水素、少なくとも50%の重水素、少なくとも90%の重水素、少なくとも95%の重水素、または少なくとも98%の重水素に富化された重水素を有する少なくとも1つの位置を有する。本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、経皮送達デバイス内のデキストロメトルファンは、フッ素化デキストロメトルファンまたはデキストロメトルファンの皮膚透過性プロドラッグなどのデキストロメトルファン類似体で部分的にまたは完全に置き換えることもできる。

10

## 【0025】

接着剤層は、典型的には、感圧接着剤(PSA)を含む。感圧接着剤の有用な機能としては、適切な粘着性、良好な接着性及び凝集力が挙げられる。さらに有用な属性としては、生体適合性(例えば、非刺激性、非感作性、非毒性)、処方適合性、及び送達システム適合性などが挙げられる。有用な感圧接着剤としては、例えば、ポリアクリレート、ポリアクリル酸エステル、シリコーン、ポリイソブチレンなどが挙げられる。

## 【0026】

PSAは一般に、当技術分野において知られている。例えば、Tanner et al., Pharm Sci & Tech Today, 2:60-69 (1999)を参考のこと。非限定的である有用なPSAとしては、ポリイソブチレン(PIB)、シリコーンポリマー、アクリレートコポリマー、及びそれらの組合せが挙げられる。いくつかの実施形態では、感圧接着剤は、ポリイソブチレン接着剤、シリコーンポリマー接着剤、アクリレートコポリマー接着剤、またはそれらの組合せを含む。いくつかの実施形態では、感圧接着剤は、アクリレートコポリマー接着剤を含む。非限定的である有用なアクリレートコポリマーとしては、例えば、ポリ(アクリレート/ビニルアセテート)コポリマー、例えば、Henkel Adhesivesにより製造されているDuro-Tak 87-2287、Duro-Tak 87-4098、Duro-Tak 87-4287、またはDuro-Tak 87-2516、Duro-Tak 87-2852、またはDuro-Tak 87-2194などのアクリル感圧接着剤が挙げられる。PIBは、PSAにおいて、一次ベースポリマー及び粘着付与剤の両方として一般的に使用されるエラストマー系ポリマーである。PIBはイソブチレンのホモポリマーであり、末端のみ不飽和の、炭素水素骨格の規則的な構造を特徴とする。非限定的である有用なPIBとしては、BASFにより商標名Oppanolにて販売されているようなものが挙げられる。シリコーンポリマーはポリマー鎖の末端部に残留シラノール官能基(SiOH)を含む高分子量ポリジメチルシロキサンである。医薬用途において使用するための非限定的である有用なシリコーンPSAとしては、例えば商標名BIO-PSA、例えばBIO-7-4202にてDow Corning Corporationから入手可能なようなものが挙げられる。いくつかの実施形態では、接着剤層は、約0.1mil～約10mil、例えば、約1.5mil～約10mil(例えば、約1.5mil～約2mil)の厚さである。

20

30

40

## 【0027】

いくつかの実施形態では、好適な接着剤としては、例えば、Dow Corning製の以下のシリコーン接着剤、すなわちBIO-PSA 7-410X、BIO-PSA 7-420X、BIO-PSA 7-430X、BIO-PSA 7-440X、BIO-PSA 7-450X、BIO-PSA 7-460X、及びBIO-PSAホットマルト接着剤、が挙げられる。いくつかの実施形態では、好適な接着剤としては、例えば、Henkel Adhesives製の以下のポリアクリレート/ポリアクリル酸エステル接着剤、すなわちDuro-Tak 87-900A、87-9301、87-409

50

8、87-2510、87-2287、87-4287、87-2516、87-207  
 4、87-235A、87-2353、87-2852、87-2051、87-205  
 2、87-2054、87-2194、87-2196、87-6908、387-25  
 10、387-2287、387-2516、387-2353、387-2051、3  
 87-2051及び387-2054、GELVA GMS 3083、3253、78  
 8及び9073、が挙げられる。これらは、例えば、ヒドロキシ官能基、カルボキシル基、ヒドロキシ基及びカルボキシル基を有していても、(前述のような活性物質としての)官能基を有していないなくてもよい。これらには、例えば、酢酸ビニルモノマーが含まれても含まれていなくてもよい。

## 【0028】

10

典型的には、経皮送達デバイス(例えば、DIAパッチ)は、不透過性パッキングフィルムなどのパッキング層によって支持され、接着面は、使用前に剥離ライナーによって保護されている。本明細書の経皮送達デバイスのパッキング層として、種々の材料を使用することができる。典型的には、パッキング層は不透過性である。例えば、パッキング層を、ポリエステル(PET)フィルムまたはポリエチレン(PE)フィルムなどの不透過性ポリマーフィルムで構成することができる。いくつかの実施形態では、パッキング層は、Scotch Pak 9736またはScotch Pak 1012などのポリエステル、Scotch Pak 9701などのポリウレタンフィルム、またはCoTran 9720などのポリエチレンフィルムを含むことができる。いくつかの実施形態では、パッキングはオーバーレイの一部であり、不織布、ポリウレタンフィルム、または柔軟性及びより良好な摩耗を提供する他の柔軟な材料であり得る。

20

## 【0029】

剥離ライナーは、本発明の所望のサイズで製造することができる。剥離ライナーを、シリコーンまたはフルオロポリマーコーティングポリエステルフィルムで構成することができる。剥離ライナーは、保管中に経皮送達デバイスを保護し、使用前に取り外される。シリコーンコーティング剥離ライナーとしては、Mylan Corporation、Loparex Corporation、及び3M's Drug Delivery Systemsによって製造されたようなものが挙げられる。フルオロポリマーコーティング剥離ライナーとしては、3M's Drug Delivery Systems及びLoparexによって製造され供給されているようなものが挙げられる。いくつかの実施形態では、剥離ライナーは、3MのScotch Pak 9744またはScotch Pak 1022を含む。

30

## 【0030】

本明細書の経皮送達デバイスは、湿潤剤、可塑剤、抗酸化剤、抗刺激剤、ゲル形成剤、結晶化阻害剤、薬物放出調整剤などの他の好適な賦形剤を任意に含むこともできる。これらの賦形剤は、当業者の知識の範囲内であり、例えば、the Handbook of Pharmaceutical Excipients, (7<sup>th</sup> ed. 2012)中に見出すことができ、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、追加の活性成分(複数可)も本明細書の経皮送達デバイスに含めることができる。

40

## 【0031】

本明細書の経皮送達デバイス(例えば、DIAパッチ)は、その用途に応じて異なるサイズ(パッチサイズ)を有することができる。典型的には、パッチサイズは、約5cm<sup>2</sup>～約300cm<sup>2</sup>(例えば、約5cm<sup>2</sup>、約10cm<sup>2</sup>、約20cm<sup>2</sup>、約30cm<sup>2</sup>、約40cm<sup>2</sup>、約50cm<sup>2</sup>、約60cm<sup>2</sup>、約80cm<sup>2</sup>、約100cm<sup>2</sup>、約120cm<sup>2</sup>、約150cm<sup>2</sup>、約200cm<sup>2</sup>または指定値の間の任意の範囲)、例えば、約10cm<sup>2</sup>～約100cm<sup>2</sup>であり得る。

## 【0032】

本明細書の経皮送達デバイス(例えば、DIAパッチ)を対象の皮膚に適用する場合、理論的には接着面のすべてが皮膚と接触するようになる可能性がある。したがって、接着

50

面の面積は、皮膚接触面積を画定し、これは本明細書では活性表面積とも呼ばれる。いくつかの実施形態では、接着面は、適用時に皮膚と接触する経皮送達デバイスの唯一の表面であり、活性表面積は接着面の面積と同じである。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスの接着面及び1つまたは複数の他の表面は、適用時に皮膚と接触しており、皮膚接触面積全体が活性表面積である。典型的なDIAパッチでは、パッチサイズは、活性表面積と同じである。文脈からそうでないことが明らかでない限り、単位「/cm<sup>2</sup>」は、本明細書で定義される活性表面積の平方センチメートルあたりとして理解されるべきである。

#### 【0033】

活性表面積は、送達される薬物の用量を決定することができる。典型的には、活性表面積は、約5cm<sup>2</sup>～約300cm<sup>2</sup>（例えば、約5cm<sup>2</sup>、約10cm<sup>2</sup>、約20cm<sup>2</sup>、約30cm<sup>2</sup>、約40cm<sup>2</sup>、約50cm<sup>2</sup>、約60cm<sup>2</sup>、約80cm<sup>2</sup>、約100cm<sup>2</sup>、約120cm<sup>2</sup>、約150cm<sup>2</sup>、約200cm<sup>2</sup>または指定値の間の任意の範囲）、例えば、約10cm<sup>2</sup>～約100cm<sup>2</sup>であり得る。

10

#### 【0034】

いくつかの実施形態では、本明細書の経皮送達デバイスを、1日以上、例えば、2日、3日、4日、5日、6日、または7日の期間、少なくとも約2mg/日（例えば、約2mg/日～約50mg/日）のデキストロメトルファンを使用者に提供するように構成することができる。例えば、いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、デキストロメトルファンを、約5mg/日～約50mg/日（例えば、約5mg/日、約10mg/日、約20mg/日、約30mg/日、約40mg/日、約50mg/日、または記載値間の任意の範囲）で、1日以上（たとえば、1・5日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、または記載値間の任意の範囲）の間、使用者に経皮的に送達するように構成される。

20

#### 【0035】

経皮送達デバイスの総デキストロメトルファン担持量は、所望の総用量に基づいて調整することができる。典型的には、総デキストロメトルファン担持量は、0.5mg/cm<sup>2</sup>を超える（例えば、少なくとも2mg/cm<sup>2</sup>、少なくとも3mg/cm<sup>2</sup>、少なくとも4mg/cm<sup>2</sup>、少なくとも5mg/cm<sup>2</sup>、少なくとも6mg/cm<sup>2</sup>、など）。例えば、いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約0.5mg/cm<sup>2</sup>～約8mg/cm<sup>2</sup>、例えば、約2mg/cm<sup>2</sup>～約6mg/cm<sup>2</sup>（例えば、約2mg/cm<sup>2</sup>、約3mg/cm<sup>2</sup>、約4mg/cm<sup>2</sup>、約5mg/cm<sup>2</sup>、約6mg/cm<sup>2</sup>、または記載値間の任意の範囲）の総デキストロメトルファン担持量を有することができる。本発明で使用する場合、パッチの総デキストロメトルファン担持量は、パッチ中のデキストロメトルファンの総量をパッチの活性表面積で割ることにより計算することができる。

30

#### 【0036】

##### リザーバ層を含むTDD

いくつかの実施形態では、リザーバ層を、本明細書の経皮送達デバイスに任意に含めることができる。例えば、高い1日用量及び/または長期間（例えば、1日以上）の適用のために、リザーバ層は、使用者にデキストロメトルファンのより持続的なフラックスを提供することができる。

40

#### 【0037】

いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、接着剤を含む接着剤層とデキストロメトルファンを含むリザーバ層とを含む。いくつかの実施形態では、接着剤層は、接着剤中に分散したデキストロメトルファンを任意に含む。いくつかの実施形態では、接着剤層は、リザーバ層との平衡を介することを除いて、デキストロメトルファンを含まない。いくつかの実施形態では、接着剤層は、接着剤中に分散したデキストロメトルファンを含む。いくつかの実施形態では、リザーバ層は、接着剤中にデキストロメトルファンを含む。いくつかの実施形態では、リザーバ層と接着剤層とは、同じ層である。いくつかの実施形態では、リザーバ層は、接着剤層とバッキング層との間に挟まれている。いくつかの実施形態では、リザーバ層は、同じであっても異なっていてもよい2つの接着剤層の間に挟まれ

50

ている場合がある。例えば、いくつかの実施形態では、2つの接着剤層は、同じ濃度の同じ成分を有することができ、いくつかの実施形態では、同じ厚さを有することができる。しかし、いくつかの実施形態では、2つの接着剤層は、異なる成分、異なる濃度の同じ成分、または異なる厚さなどを有することができる。例示的な構成は、図3において見ることができ、ここで、接着剤層は上層であり、バッキング層または接着剤層は、上層と同じでも異なっていてもよく、下層であり、リザーバ層は中間層である。

#### 【0038】

いくつかの実施形態では、リザーバ層は、膜、例えば、微孔性膜などの速度制御膜によって接着剤層から分離している。リザーバ層は、好ましくは接着剤を含む。しかし、接着剤層及びバッキング層と適合性がある場合、リザーバ層の他の設計も好適である。例えば、いくつかの実施形態では、リザーバ層は、デキストロメトルファンで飽和したスクリム／不織布、または他の好適な支持体／基材にデキストロメトルファンを分散させたものであり得る。

10

#### 【0039】

デキストロメトルファンは、接着剤層及びリザーバ層中に、種々の濃度で含めることができる。典型的には、リザーバ層中のデキストロメトルファンの濃度は、接着剤層中のデキストロメトルファンの濃度よりも高い。例えば、いくつかの実施形態では、接着剤層は、接着剤層の約2重量%～約12重量%（例えば、約2重量%、約4重量%、約6重量%、約8重量%、約10重量%、約12重量%、または記載値間の任意の範囲）の量のデキストロメトルファンを含むことができ；一方、リザーバ層は、リザーバ層の約20重量%以上、例えば約30重量%以上、約40重量%以上、約50重量%以上、例えば約20重量%～約60重量%、約30重量%～約50重量%の量のデキストロメトルファンを含むことができる。いくつかの実施形態では、接着剤層は、接着剤層の約6重量%～約12重量%（例えば、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、または記載値間の任意の範囲）の量のデキストロメトルファンを含むことができる。いくつかの実施形態では、接着剤層は、接着剤中での飽和濃度またはほぼ飽和濃度で、例えばアクリレート接着剤中で約10重量%のデキストロメトルファンを含む。いくつかの実施形態では、リザーバ層は、接着剤中での飽和濃度を超えるデキストロメトルファンを含む。換言すれば、リザーバ層中においてデキストロメトルファンは過飽和状態であり、したがって固体デキストロメトルファンを含み得、これは薬物デポーとして機能し得る。

20

#### 【0040】

該当する場合、接着剤層及びリザーバ層に好適な接着剤としては、本明細書に記載されるもののいずれか、好ましくは感圧接着剤が挙げられる。接着剤層及びリザーバ層に含まれる接着剤は同じであっても異なっていてもよい。いくつかの実施形態では、接着剤層及びリザーバ層中に含まれる接着剤は同じであり、例えば、アクリレート系接着剤である。他の好適な接着剤としては、ポリイソブチレン接着剤、シリコーンポリマー接着剤、アクリレートコポリマー接着剤（例えば、Duro-Tak 87-2287などのポリ（アクリレート／ビニルアセテート）コポリマー）、またはそれらの組合せが挙げられる。本明細書に記載の実施形態のいずれかにおいて、接着剤層は、少なくとも1日間（例えば、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間）、連続して使用者の皮膚に接着するように構成することができる。

30

#### 【0041】

接着剤（例えば、感圧接着剤）は、典型的に、接着剤層及びリザーバ層（該当する場合）の主要成分である。例えば、いくつかの実施形態では、接着剤層は、接着剤層の約50重量%～約90重量%の量の感圧接着剤を含む。いくつかの実施形態では、感圧接着剤は、接着剤層の約60重量%～約85重量%（例えば、約60重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%、または記載値間の任意の範囲）の量で存在する。いくつかの実施形態では、リザーバ層は、リザーバ層の約20重量%～約80重量%の

40

50

量で感圧接着剤を含むことができる。例えば、いくつかの実施形態では、感圧接着剤は、リザーバ層の約20重量%～約65重量%（例えば、約20重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約50重量%、約60重量%、約65重量%、または記載値間の任意の範囲）の量で存在する。

【0042】

経皮送達デバイスの好適なサイズは、本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約5cm<sup>2</sup>～約200cm<sup>2</sup>の活性表面積を有する。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約10cm<sup>2</sup>～約150cm<sup>2</sup>の活性表面積を有する。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約30cm<sup>2</sup>～約100cm<sup>2</sup>（例えば、約30cm<sup>2</sup>、約40cm<sup>2</sup>、約50cm<sup>2</sup>、約60cm<sup>2</sup>、約70cm<sup>2</sup>、約80cm<sup>2</sup>、約90cm<sup>2</sup>、約100cm<sup>2</sup>、または記載値間の任意の範囲）の活性表面積を有する。  
10

【0043】

接着剤層及びリザーバ層は、種々の厚さであり得る。例えば、いくつかの実施形態では、接着剤層は、約0.1mil～約10mil厚さ（例えば、約0.5mil～約10mil、約1mil～10mil）である。いくつかの実施形態では、リザーバ層も、約0.1mil～約10mil厚さ（例えば、約0.5mil～約10mil、約1mil～10mil）であり得る。

【0044】

皮膚透過促進剤も、接着剤層及びリザーバ層中に含めることができる。例えば、いくつかの実施形態では、接着剤層は、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸、モノオレイン酸グリセロール、炭素鎖長がC<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>の他の脂肪酸及び脂肪酸エステル、ならびにそれらの組合せから選択される皮膚透過促進剤を含む。いくつかの実施形態では、接着剤層は、ミリスチン酸イソプロピルを含む。同様に、いくつかの実施形態では、リザーバ層は、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸、モノオレイン酸グリセロール、炭素鎖長がC<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>の他の脂肪酸及び脂肪酸エステル、ならびにそれらの組合せから選択される皮膚透過促進剤を含む。いくつかの実施形態では、リザーバ層は、ミリスチン酸イソプロピルを含む。  
20

【0045】

種々の量の皮膚透過促進剤を、接着剤層及びリザーバ層に使用することができる。典型的には、皮膚透過促進剤は、接着剤層またはリザーバ層の約2重量%～約15重量%の量で存在することができる。例えば、いくつかの実施形態では、皮膚透過促進剤は、接着剤層の約6重量%～約12重量%（例えば、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、または記載値間の任意の範囲）の量で存在する。いくつかの実施形態では、皮膚透過促進剤は、リザーバ層の約6重量%～約12重量%（例えば、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、または記載値間の任意の範囲）の量で存在する。しかし、いくつかの実施形態では、接着剤層及び/またはリザーバ層はまた、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸、モノオレイン酸グリセロール、炭素鎖長がC<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>の他の脂肪酸及び脂肪酸エステル、ならびにそれらの組合せから選択される皮膚透過促進剤を実質的に含まなくてもよい。  
30  
40

【0046】

いくつかの実施形態では、接着剤層及び/またはリザーバ層は、ビニルピロリドンポリマー（例えば、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー）、Ko11idon（例えば、Ko11idon 30 LP、Ko11idon 90、またはKo11idon VA64）、二酸化ケイ素、二酸化チタン、及びそれらの組合せから選択される薬剤を含み得る。いくつかの実施形態では、薬剤は、接着剤層またはリザーバ層の約2重量%～約20重量%（例えば、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、または記載値間の任意の範囲）の量で存在することができる。理論に拘束されることを望むものではないが、その  
50

のような薬剤は、接着剤層またはリザーバ層の凝集力を改善することができると考えられている。さらに、そのような薬剤は、結晶化を阻害するなどの他の機能を有することができる。いくつかの実施形態では、接着剤層は、接着剤層の凝集力を改善するのに有効な薬剤を含む。いくつかの実施形態では、リザーバ層は、リザーバ層の凝集力を改善するのに有効な薬剤を含む。

#### 【0047】

接着剤層及びリザーバ層のための接着剤、皮膚透過促進剤、薬剤などの成分の固有性、及びそれらの量は、独立して選択され、同じであっても異なっていてもよいという点に留意すべきである。典型的には、固有性は同じであり得ても、量は変えることができる。接着剤層及びリザーバ層の厚さもまた、同じであっても異なっていてもよい。

10

#### 【0048】

##### 接着剤の混合物を含むTDD

実施例セクションにおいて詳述されるように、接着剤成分を変えることは、デキストロメトルファンを含む経皮送達デバイスのフラックス特性に影響を与え得る。したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、接着剤層を含み、接着剤層が2つ以上の接着剤を含む経皮送達デバイスも提供する。典型的には、接着剤層は、2つ以上の接着剤中に分散したデキストロメトルファンを含む。

#### 【0049】

いくつかの実施形態では、接着剤層は、種々の比率（例えば、約1:20～約20:1の範囲の、アクリレート接着剤対シリコーン接着剤の重量比）で、アクリレートコポリマー接着剤（例えば、Durotak 87-2287）とシリコーン接着剤（例えばBIO-7-4202）との混合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、アクリレート接着剤対シリコーン接着剤の重量比は、約10:1～約1:10の範囲（例えば、約10:1、約4:1、約1:1、約1:4、または記載値間の任意の範囲）である。皮膚透過促進剤などの、接着剤層中に任意に含めることができる他の成分及び好適な量には、本明細書に記載されているものが含まれる。

20

#### 【0050】

2つ以上の接着剤を有する接着剤層は、本明細書の経皮送達デバイスのいずれかに含まれ得る/使用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載のリザーバ層を含む経皮送達デバイスは、種々の比率で、アクリレートコポリマー接着剤（例えば、Durotak 87-2287）とシリコーン接着剤（例えばBIO-7-4202）との混合物を含む接着剤層を有することができる。

30

#### 【0051】

##### 皮膚透過促進剤を含むTDD

皮膚透過促進剤（経皮促進剤）は、皮膚を通るデキストロメトルファンの皮膚透過性を増強することができ、本明細書の経皮送達デバイス中に任意に含めることができる。種々の皮膚透過促進剤を挙げることができる。非限定的であり有用な皮膚透過促進剤としては、例えば、スルホキシド（例えば、ジメチルスルホキシド、DMSO）、アゾン（Azone）（例えば、ラウロカラム）、ピロリドン（例えば、2-ピロリドン、2P）、アルコール及びアルカノール（例えば、エタノールまたはデカノール）、エステル、グリコール（例えば、プロピレングリコール（PG））、界面活性剤（例えば、Tween 80）、テルペン、ならびにそれらの組合せが挙げられる。例えば、Williams et al., Adv Drug Deliv Rev. 27; 56(5): 603-18 (2004)を参照のこと。いくつかの実施形態では、透過促進剤は、スルホキシド、アルコール、アルカノール、エステル、グリコール、及び界面活性剤から選択される1つまたは複数の化合物を含む。いくつかの実施形態では、透過促進剤は、ジメチルスルホキシド（DMSO）、オレイン酸アルコール、オレイン酸オレイル、オレイン酸、レブリン酸、他の脂肪酸及び脂肪酸エステル、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、エタノール、ならびにTween 80などの界面活性剤から選択される1つまたは複数の化合物を含む。いくつかの実施形態では、経皮デバイスは、DMSO、N-メチル

40

50

- 2 - ピロリドン、アゾン、ミリスチン酸、セスキテルペン油、4 - デシルオキサゾリジン - 2 - オン、尿素などから選択される1つまたは複数の化合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、皮膚透過促進剤は、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸、モノオレイン酸グリセロール、炭素鎖長がC<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>の他の脂肪酸及び脂肪酸エステル、ならびにそれらの組合せから選択される。いくつかの特定の実施形態では、皮膚透過促進剤はミリスチン酸イソプロピルである。

【0052】

皮膚透過促進剤は、接着剤層の約1重量%～約25重量%、例えば、接着剤層の約2重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、または記載値間の任意の範囲の量で含まれる。いくつかの実施形態では、経皮デバイスは、経皮促進剤を実質的に含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、経皮デバイスは、潜在的なそのような促進剤の量が、経皮フラックスを約50%以上増強することが示されている最小量の約20%以下である場合、経皮促進剤を実質的に含まない。

10

【0053】

いくつかの実施形態では、皮膚透過促進剤及びその量は、ある種の改善されたフラックス特性を提供するように選択される。例えば、いくつかの実施形態では、本開示は、接着剤中に分散したデキストロメトルファンを含む接着剤層を含む経皮送達デバイスを提供し、接着剤層は、ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスよりも、少なくとも約25%（例えば、約25%、約50%、約100%、約150%、約200%、または記載値間の任意の範囲）高い、適用24時間後に透過した平均累積デキストロメトルファンを提供する量で、皮膚透過促進剤を含む。「皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイス」という用語は、接着剤層中の皮膚透過促進剤の内容物が、他のすべての態様は同じである接着剤で置き換えられている、対照の経皮送達デバイスとして理解されるべきである。例えば、経皮送達デバイスは、80重量%のアクリレート接着剤中に分散した10重量%の皮膚透過促進剤及び10重量%のデキストロメトルファンを含む接着剤層を含み、他の点では同等のデバイスは、90重量%の同じアクリレート接着剤中に分散した10重量%のデキストロメトルファンを含む対応する接着剤層を含み、2つのデバイスの他のすべての態様は同じである。

20

【0054】

皮膚透過促進剤とその量を調整して、適用後の異なる時点でフラックスを強化することもできる。例えば、いくつかの実施形態では、透過促進剤は、以下の1)皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスのデキストロメトルファンの平均フラックスよりも、少なくとも約25%（例えば、約25%、約50%、約100%、約150%、約200%、または記載値間の任意の範囲）高い、適用8時間～24時間後のデキストロメトルファンの平均フラックス；2)皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスのデキストロメトルファンの平均フラックスの、少なくとも約2倍（例えば、約3倍、約4倍、約5倍、約8倍、約10倍、または記載値間の任意の範囲）である、適用4時間～8時間後のデキストロメトルファンの平均フラックス；及び3)ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスのデキストロメトルファンの平均フラックスの、少なくとも約5倍（例えば、約5倍、約8倍、約10倍、約20倍、または記載値間の任意の範囲）である、適用0時間～4時間後のデキストロメトルファンの平均フラックス、のうちの1つまたは複数を提供する量である。実施例において詳述するように、一例では、透過促進剤であるミリスチン酸イソプロピルの量を約10重量%に増加させると、適用4時間後でもまたは適用後4時間前でもフラックスの有意な増強が観察された。

30

40

【0055】

皮膚透過促進剤を含む接着剤層は、本明細書の経皮送達デバイスのいずれかに含める/使用することができる。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載のリザーバ層を含む経皮送達デバイスは、皮膚透過促進剤を含む接着剤層を有することができる。接着

50

剤層中に任意に含めることができる他の成分及び好適な量には、本明細書に記載されているものが含まれる。

【0056】

いくつかの特定の実施形態では、経皮送達デバイスは、接着剤層及びリザーバ層を含むことができ、接着剤層及びリザーバ層は、例えば、以下の表に示される成分及び量を有することができる。

接着剤層成分			
	例	典型的な量	好ましい量
接着剤	Duro-Tak 287-2287	約 65%～約 85%	約 75%～約 77.5%
薬物	デキストロメトルファン塩基	約 2%～約 12%	約 10%
透過促進剤	ミリスチン酸イソプロピル	約 6%～約 12%	約 10%
その他	Kollidon, 例えば, Kollidon VA64	約 1%～約 20%	約 2.5%～約 5%
リザーバ層成分			
接着剤	Duro-Tak 287-2287	約 20%～約 70%	約 20%～約 57.5%
薬物	デキストロメトルファン塩基	約 20%～約 60%	約 30%～約 50%
透過促進剤	ミリスチン酸イソプロピル	約 6%～約 12%	約 10%
その他	Kollidon, 例えば, Kollidon VA64	約 1%～約 20%	約 2.5%～約 20%

【0057】

表中のすべての量は、各層の総量を 100% として、(最終処方に基づく) 各層の重量百分率を指す。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約  $60 \text{ cm}^2$  以上、例えば約  $70 \text{ cm}^2$  の活性表面積を有することができる。例えば、いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、デキストロメトルファンを、約 15 mg / 日～約 40 mg / 日で、例えば、約 15 mg / 日、約 20 mg / 日、約 25 mg / 日、約 30 mg / 日、約 35 mg / 日、約 40 mg / 日、または記載値間の任意の範囲) で、使用者に提供するように構成される。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約 50 mg～約 700 mg (例えば、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、または記載値間の任意の範囲) のデキストロメトルファンを含む。いくつかの実施形態では、リザーバ層は、同じであっても異なっていてもよい 2 つの接着剤層の間に挟まれている場合がある。典型的には、そのような経皮送達デバイスはまた、パッキング層及び使用前に接着剤表面を保護する剥離ライナーを含む。典型的には、これらのパッチは、1 日に 1 回未満、例えば 1 日に 1 回、または 2 日以上に 1 回、例えば週に 1 回、または週に 2、3、4、5、もしくは 6 回、例えば、週に 2 回などの投薬頻度で使用することができる。

【0058】

いくつかの特定の実施形態では、経皮送達デバイスは、接着剤層を含むことができ、接着剤層は、例えば、以下の表に示される成分及び量を有することができる。

10

20

30

40

接着剤層成分			
	例	典型的な量	好ましい量
接着剤	Duro-Tak 287-2287	約 65%～約 85%	約 80%, または約 75%～約 77.5%
薬物	デキストロメトルファン塩基	約 2%～約 12%	約 10%
透過促進剤	ミリスチン酸イソプロピル	約 6%～約 12%	約 10%
その他	Kollidon, 例えば, Kollidon VA64	0%～約 20%	0%, または約 2.5%～約 5%

## 【0059】

10

表中のすべての量は、総量を 100 % として、最終接着剤層の重量百分率を指す。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約 10 cm<sup>2</sup> 以上、例えば約 30 cm<sup>2</sup>、約 45 cm<sup>2</sup>、約 60 cm<sup>2</sup>、約 75 cm<sup>2</sup>、約 90 cm<sup>2</sup> の活性表面積を有することができる。例えば、いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約 15 mg / 日～約 40 mg / 日で、例えば、約 15 mg / 日、約 20 mg / 日、約 25 mg / 日、約 30 mg / 日、約 35 mg / 日、約 40 mg / 日、または記載値間の任意の範囲のデキストロメトルファンを、使用者に提供するように構成される。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約 5 mg～約 100 mg ( 例えば、約 15 mg、約 30 mg、約 45 mg、約 60 mg、約 90 mg、または記載値間の任意の範囲 ) のデキストロメトルファンを含む。典型的には、そのような経皮送達デバイスはまた、パッキング層及び使用前に接着剤表面を保護する剥離ライナーを含む。典型的には、これらのパッチは、1 日に 1 回以上、例えば 1 日 1 回、または 12 時間に 1 回などの投薬頻度で使用することができる。

20

## 【0060】

## インビトロフラックス特性

いくつかの実施形態では、本明細書の経皮送達デバイスは、例えば、ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、ある種のインビトロデキストロメトルファンフラックスプロファイルを提供するように構成される。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書の経皮送達デバイスのいずれかは、ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、1) 適用 24 時間後に、少なくとも約 200 ug / cm<sup>2</sup> ( ug はマイクログラムを指す ) ( 例えば、約 200 ug / cm<sup>2</sup>～約 2000 ug / cm<sup>2</sup> ) の透過した平均累積デキストロメトルファン ; 及び / または、2) ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、適用 8 時間～24 時間後に、少なくとも約 5 ug / cm<sup>2</sup> \* h ( 例えば、約 5 ug / cm<sup>2</sup> \* h～約 20 ug / cm<sup>2</sup> \* h、約 10 ug / cm<sup>2</sup> \* h～約 18 ug / cm<sup>2</sup> \* h ) のデキストロメトルファンの平均フラックス、を提供するように構成され得る。

30

## 【0061】

いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスを、それを必要とする対象に、1 日あたり少なくとも約 200 ug / cm<sup>2</sup> ( 例えば、約 200 ug / cm<sup>2</sup>～約 2000 ug / cm<sup>2</sup> ) で経皮送達することができる。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、経皮送達デバイスを、それを必要とする対象に適用することにより、約 2 mg / 日～約 50 mg / 日のデキストロメトルファンを、対象に経皮的に送達するようなフラックス特性を有するように構成される。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスを対象に、約 5 mg / 日～約 50 mg / 日 ( 例えば、約 5 mg / 日、約 10 mg / 日、約 20 mg / 日、約 30 mg / 日、約 40 mg / 日、約 50 mg / 日、または記載値間の任意の範囲 ) で、1 日以上 ( 例えば、1.5 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、または記載値間の任意の範囲 ) の間、対象に経皮的に送達することができる。経皮送達デバイスのサイズは、典型的には、約 5 cm<sup>2</sup>～約 200 cm<sup>2</sup> 、例えば、約 10 cm<sup>2</sup>～約 100 cm<sup>2</sup> である。

40

## 【0062】

上記のフラックス特性を有する経皮送達デバイスは、本開示を考慮して当業者によって

50

調製され得る。若干の経皮送達デバイスの調製も、実施例のセクションに例示されている。透過する累積薬物（デキストロメトルファン、重水素化デキストロメトルファン、またはそれらの組合せ）は、例えば、接着剤層の組成（例えば、薬物濃度、透過促進剤、薬物担持量、接着剤のタイプなど）を変えることによって調整することができる。

【0063】

本明細書に記載の接着剤層及び／またはリザーバ層のために処方された医薬組成物もまた、本開示の新規な態様であるという点に留意すべきである。

【0064】

本明細書の経皮送達デバイスはまた、例えば、所望の薬物動態（PK）プロファイル、例えば、本明細書に記載されたもののいずれかを提供するための、ある種のインビポ放出プロファイルを特徴とすることもできる。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、それを必要とする対象において、PKプロファイル、例えば、本明細書に記載のPKプロファイルのいずれかを提供するように構成することができる。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、例えば、対象における疾患または障害（例えば、本明細書に記載される、PBAなど）を処置するために有効なPKプロファイルを提供するように構成される。

10

【0065】

2つの異なるゾーンを含むTDD

いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、異なる放出速度を有する2つの異なるゾーンを含むことができる。

20

【0066】

図7に示されているのは、マトリックス経皮デバイス100の図である。中心マトリックス20は、例えば、（選択された薬物量及び接着剤または接着剤混合物が）より迅速な開始を提供するように構成され得る。例示的実施例では、中心マトリックス20に添加された医薬活性物質の量は、接着力を低下させる可能性がある。それにもかかわらず、周囲マトリックス30からの接着力により、デバイスは所定位置に保持される。周囲マトリックス30は、例えば、医薬品活性物質のより長期の送達を提供するように構成され得る。

【0067】

2つの異なるゾーンを有する実施形態では、デバイスの急速放出部分は、例えば、約5cm<sup>2</sup>～約150cm<sup>2</sup>、例えば、約5cm<sup>2</sup>～約100cm<sup>2</sup>、または約5cm<sup>2</sup>～約40cm<sup>2</sup>、などの面積であり得る。より遅い放出部分は、例えば、約5cm<sup>2</sup>～約150cm<sup>2</sup>、例えば、約5cm<sup>2</sup>～約100cm<sup>2</sup>、または約7.5cm<sup>2</sup>～約55cm<sup>2</sup>の面積であり得る。

30

【0068】

デキストロメトルファンの投与方法及びPKプロファイル

種々の実施形態では、本発明は、例えば、デキストロメトルファンを、それを必要とする対象、例えば、本明細書に記載の疾患または障害に罹患している対象に投与するために、本明細書に記載の経皮送達デバイスまたは医薬組成物を使用する方法を提供する。

【0069】

いくつかの実施形態は、デキストロメトルファンを、それを必要とする対象（例えば、ヒト対象）に投与する方法を目的とする。いくつかの実施形態では、対象は、例えばQTc延長を伴い、キニジンに対して感受性であるか、またはそうでなければ不耐性である。いくつかの実施形態では、方法は、経皮送達デバイスまたは医薬組成物のいずれかを、対象、例えば対象の皮膚に適用することを含む。いくつかの実施形態では、対象には、別の供給源を介して、例えば経口投与を介してデキストロメトルファンが投与されない。しかし、いくつかの実施形態では、例えば、デキストロメトルファンの経口製剤を対象に同時投与することにより、対象に別のデキストロメトルファンの供給源を補充することもできる。いくつかの実施形態では、使用者は高代謝群として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、使用者は低代謝群として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、使用者には、CYPP2D6阻害剤が同時投与されない。いくつかの実施形態では、使用者には、キ

40

50

ニジンが同時投与されない。いくつかの実施形態では、使用者には、キニジン、ブプロピオンなどのC Y P 2 D 6 阻害剤が同時投与される。

#### 【0070】

種々の投薬レジメンが、本明細書の方法に好適である。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、(例えば、本明細書に記載の)経皮送達デバイスを、所望の期間、1日1回、対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約5mg～約100mgのデキストロメトルファンを含む。いくつかの実施形態では、方法はまた、(例えば、本明細書に記載の)経皮送達デバイスを、所望の期間、2日以上に1回(例えば、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、1週間に1回など)、対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、(例えば、本明細書に記載の)経皮送達デバイスを、所望の期間、少なくとも1日に1回、例えば2日以上に1回(例えば週に1回)、または週に1、2、3、4、5、または6回、対象に投与することも含み得る。いくつかの実施形態では、方法は、(例えば、本明細書に記載の)経皮送達デバイスを、週に1回、対象に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約50mg～約700mgのデキストロメトルファンを含む。本明細書の方法では、典型的には、経皮送達デバイスを、1日に1回または1日超につき1回の頻度で対象に適用するが、いくつかの実施形態では、この方法では、経皮送達デバイスを、対象に1日未満につき1回、例えば、1日に2回または1日に3回などの頻度で適用することもできる。

10

#### 【0071】

本明細書においてデキストロメトルファンを投与する方法は、典型的には、それを必要とする対象(例えば、ヒト対象)において、例えば、疾患または障害(例えば、P B Aなどの本明細書に記載されるもののいずれか)の処置に好適な(例えば、有効な)ある種の薬物動態プロファイルを提供する。

20

#### 【0072】

いくつかの実施形態では、方法は、本明細書の経皮送達デバイスを対象に投与して、約6ng/mL～約21ng/mL(例えば、約8ng/mL～約17ng/mL、または約10ng/mL～約15ng/mL)のデキストロメトルファンの平均血中C<sub>max</sub>を達成することを含み、12時間以上の期間にわたり、デキストロメトルファンのAUCは、約52ng·h/mL～約144ng·h/mL(たとえば、約65ng·h/mL～約125ng·h/mL、または約75ng·h/mL～約110ng·h/mL)の12時間値とほぼ同等値(測定期間に正規化して)である。

30

#### 【0073】

実施例セクションに詳細に記載されているように、45cm<sup>2</sup>のサイズの約35mgのデキストロメトルファンを含み、1日あたり15mgを経皮的に送達するように設計されており、接着剤層(薬物含有接着剤層)に、約80重量%の接着剤(Duro-Tak 87-2287)、約10重量%のデキストロメトルファン塩基、及び約10重量%の透過促進剤ミリスチン酸イソプロピルが含まれている、例示的なパッチを、約24時間、健康なヒトに適用することにより、とりわけ、約6ng/mLの平均C<sub>max</sub>及び約92h·ng/mLの平均AUC<sub>0-24h</sub>を達成し、これは、20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、ヒト対象に経口投与することから観察されるものに近づいている。これは、キニジンを使用しないデキストロメトルファンの経皮送達により、ヒトにおいてデキストロメトルファンの有意な血中レベルを提供することができることを初めて示している。さらに、ヒトのPKデータにより、当業者がパッチ設計を調整して所望のPKプロファイルを達成することが可能になる。

40

#### 【0074】

例えば、いくつかの実施形態では、方法は、デキストロメトルファンを含む(例えば、本明細書に記載の)経皮送達デバイスを、1日1回(例えば、最大7日以上、または少なくとも7日間または任意の期間)、対象(例えば、ヒト対象)の皮膚に適用することから本質的になり、またはなり、適用により、対象における以下の薬物動態プロファイル: 1

50

) 適用 1 日後で ( すなわち、塗布 0 ~ 24 時間後の期間で測定して ) 、少なくとも約 3 ng / ml ( 例えば、約 3 ng / ml ~ 約 12 ng / ml ) のデキストロメトルファンの平均  $C_{max}$  ; 2 ) 適用 1 日後で、少なくとも約 40 ng \* h / ml ( 例えば、約 40 ng \* h / ml ~ 約 150 ng \* h / ml ) のデキストロメトルファンの平均  $AUC_{0-24}$  ; 3 ) 適用 1 日後で、約 1.5 以下 ( 例えば、約 1 ~ 約 1.5 ) のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{12h}$  の平均比 ; 4 ) 適用 1 日後で、少なくとも約 1.2 ( 例えば、約 1.5 ~ 約 2.5 ) のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{6h}$  の平均比 ; 5 ) 適用 1 日後で、約 0.85 ~ 約 1.3 のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{18h}$  の平均比 ; 6 ) 適用 1 日後で、2 ng / ml 以下 ( 例えば、2 ng / ml 以下、1 ng / ml 以下、または 0.5 ng / ml 以下 ) のデキストロルファンの平均  $C_{max}$  ; 7 ) 適用 1 日後で、10 ng \* h / ml 以下 ( 例えば、10 ng \* h / ml 以下、または 5 ng \* h / ml 以下 ) のデキストロルファンの平均  $AUC_{0-24}$  ; 8 ) 適用 1 日後で、少なくとも約 5 ( 少なくとも約 10 、少なくとも約 15 、少なくとも約 20 ) の、デキストロルファンの  $C_{max}$  に対するデキストロメトルファンの  $C_{max}$  の平均比 ; 及び 9 ) 適用 1 日後で、少なくとも約 5 ( 少なくとも約 10 、少なくとも約 15 、少なくとも約 20 、または少なくとも約 25 ) の、デキストロルファンの  $AUC_{0-24}$  に対するデキストロメトルファンの  $AUC_{0-24}$  の平均比、のうちの 1 つまたは複数 ( 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、またはすべて ) が、任意の組合せでもたらされる。いくつかの実施形態では、適用により、 a ) . 1 ) 及び / または 2 ) ; b ) . 3 ) 、 4 ) 、及び / または 5 ) ; c ) . 6 ) 及び / または 7 ) ; d ) . 8 ) 及び / または 9 ) ; または e ) . a ) 、 b ) 、 c ) 、及び d ) の任意の組合せ、を含む対象における PK プロファイルがもたらされる。  
10 20 30 40 50

### 【 0075 】

いくつかの実施形態では、方法は、デキストロメトルファンを含む ( 例えば、本明細書に記載の ) 経皮送達デバイスを、( 例えば、最大 7 日間以上、または少なくとも 7 日間または任意の期間 ) 、少なくとも 1 日 1 回、( 例えば、2 日以上に 1 回 ( 例えば、2 日に 1 回、3 日に 1 回、4 日に 1 回、5 日に 1 回、6 日に 1 回、1 週間に 1 回など ) 、対象 ( 例えば、ヒト対象 ) の皮膚に適用することを含み得、本質的にそれからなり得、またはそれからなり得、適用により、対象における以下の薬物動態プロファイル : 1 ) 適用 1 日後で、少なくとも約 3 ng / ml ( 例えば、約 3 ng / ml ~ 約 12 ng / ml ) のデキストロメトルファンの平均  $C_{max}$  ; 2 ) 適用 1 日後で、少なくとも約 40 ng \* h / ml ( 例えば、約 40 ng \* h / ml ~ 約 150 ng \* h / ml ) のデキストロメトルファンの平均  $AUC_{0-24}$  ; 3 ) 適用 1 日後で、約 1.5 以下 ( 例えば、約 1 ~ 約 1.5 ) のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{12h}$  の平均比 ; 4 ) 適用 1 日後で、少なくとも約 1.2 ( 例えば、約 1.5 ~ 約 2.5 ) のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{6h}$  の平均比 ; 5 ) 適用 1 日後で、約 0.85 ~ 約 1.3 のデキストロメトルファンの  $C_{24h} / C_{18h}$  の平均比 ; 6 ) 適用 1 日後で、2 ng / ml 以下 ( 例えば、2 ng / ml 以下、1 ng / ml 以下、または 0.5 ng / ml 以下 ) のデキストロルファンの平均  $C_{max}$  ; 7 ) 適用 1 日後で、10 ng \* h / ml 以下 ( 例えば、10 ng \* h / ml 以下、または 5 ng \* h / ml 以下 ) のデキストロルファンの平均  $AUC_{0-24}$  ; 8 ) 適用 1 日後で、少なくとも約 5 ( 少なくとも約 10 、少なくとも約 15 、少なくとも約 20 ) の、デキストロルファンの  $C_{max}$  に対するデキストロメトルファンの  $C_{max}$  の平均比 ; 9 ) 適用 1 日後で、少なくとも約 5 ( 少なくとも約 10 、少なくとも約 15 、少なくとも約 20 、または少なくとも約 25 ) の、デキストロルファンの  $AUC_{0-24}$  に対するデキストロメトルファンの  $AUC_{0-24}$  の平均比、のうちの 1 つまたは複数 ( 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、またはすべて ) が、任意の組合せでもたらされる。いくつかの実施形態では、適用により、 a ) . 1 ) 及び / または 2 ) ; b ) . 3 ) 、 4 ) 、及び / または 5 ) ; c ) . 6 ) 及び / または 7 ) ; d ) . 8 ) 及び / または 9 ) ; または e ) . a ) 、 b ) 、 c ) 、及び d ) の任意の組合せ、を含む対象における PK プロファイルがもたらされる。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 日 1 回の適用を伴う方法は、本明細書に記載の 1 日 1 回の方法により観察されるものと実質的に同じ、適用 1 日後の PK プロファイル  
50

ルをもたらす。

【0076】

本明細書の経皮送達デバイスからの血漿濃度は、実質的に一定に維持することができ、ピーク対トラフ比は、典型的には、1日に2回Neudextaを経口投与することから観察されるものよりも低い。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、週に1回、経皮送達デバイスを対象（例えば、ヒト対象）の皮膚に適用することを含み、適用により、i) 適用7日後で、2以下（例えば、約0.85～約1.3）のデキストロメトルファンのC<sub>24h</sub> / C<sub>12h</sub>の平均比；ii) 適用7日後で、2以下（例えば、約0.85～約1.3）のデキストロメトルファンのC<sub>24h</sub> / C<sub>6h</sub>の平均比；及び/または、iii) 適用7日後で、2以下（例えば、約0.85～約1.3）のデキストロメトルファンのC<sub>24h</sub> / C<sub>18h</sub>の平均比；がもたらされる。いくつかの実施形態では、適用により、i)～iii)のうちの少なくとも2つがもたらされる。いくつかの実施形態では、適用により、i)～iii)のすべてがもたらされる。本明細書に記載された1日1回の方法はまた、比較的低いピーク対トラフ比をもたらす可能性があり、これは、例えば定常状態に達した後の期間に測定した場合、Neudextaを1日に2回経口投与することから観察される対応する比率よりも典型的に低い。

10

【0077】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、異なる必要性に従って、例えば、20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回経口投与する場合に観察されるものに一致するような（または近づくような）、デキストロメトルファンのC<sub>max</sub>及び/またはAUCを達成するように調整することができる。

20

【0078】

例えば、いくつかの実施形態では、方法は、本明細書の経皮送達デバイスを、対象（例えば、ヒト対象）に、最長7日間以上または少なくとも7日間または任意の所望の期間、1日1回または週に1回適用することを含み、適用により、i) 適用7日後で、少なくとも約8ng/ml（例えば、約8ng/ml～約20ng/ml）のデキストロメトルファンの平均C<sub>max</sub>；及び/またはii) 適用7日後で、2ng/ml以下（例えば、2ng/ml以下、1ng/ml以下、または0.5ng/ml以下）のデキストロメトルファンの平均C<sub>max</sub>、がもたらされる。いくつかの実施形態では、適用7日後に測定した場合、適用することにより、以下のPKプロファイル：a) 20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、7日間、対象（例えば、ヒト対象）に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均C<sub>max</sub>の少なくとも約30%（例えば、約30%～約80%）のデキストロメトルファンの平均C<sub>max</sub>と；b) 20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、7日間、対象（例えば、ヒト対象）に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均AUC<sub>0-24</sub>の少なくとも約30%（例えば、約30%～約80%）のデキストロメトルファンの平均AUC<sub>0-24</sub>と；c) 20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、7日間、対象（例えば、ヒト対象）に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均C<sub>max</sub>の約50%以下（例えば、約10%～約30%）のデキストロメトルファンの平均C<sub>max</sub>と；d) 20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、7日間、対象（例えば、ヒト対象）に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均AUC<sub>0-24</sub>の約50%以下（例えば、約10%～約30%）のデキストロメトルファンの平均AUC<sub>0-24</sub>、のうちの、1つまたは複数がもたらされる。

30

【0079】

本明細書の方法は、特定の対象または特定のクラスの対象に限定されない。いくつかの実施形態では、対象は高代謝群として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、対象は低代謝群として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、対象には、CYPP2D6阻害剤が同時投与されない。いくつかの実施形態では、対象には、キニジンが同時投与されない。いくつかの実施形態では、対象には、キニジン、ブプロピオンなどのCYPP2D6阻

40

50

害剤が同時投与される。しかし、本明細書に記載された実施形態のいずれかにおいて、対象は咳に罹患しておらず、及び／または鎮咳剤を必要としていない。

#### 【0080】

いくつかの実施形態では、対象（例えば、ヒト対象）は、神経疾患または神経障害を有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、対象（例えば、ヒト対象）は、情動障害、精神障害、脳機能障害、運動障害、認知症、運動ニューロン疾患、神経変性疾患、発作障害、及び頭痛から選択される1つもしくは複数の疾患または障害を有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、対象は、うつ病、大うつ病、治療抵抗性うつ病、治療抵抗性双極性うつ病、気分循環症を含む双極性障害、季節性情動障害、気分障害、慢性うつ病（気分変調症）、精神病性うつ病、産後うつ病、月経前不快気分障害（PMDD）、適応障害、非定型うつ病、躁病、不安障害、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥・多動性障害（ADHD）、注意欠陥／多動性障害（ADHD）、双極性及び躁状態、強迫性障害、過食症、肥満または体重増加、ナルコレプシー、慢性疲労症候群、月経前症候群、薬物嗜癖または乱用、ニコチン嗜癖、心理的性機能不全、情動調節障害、及び情緒不安定、から選択される1つもしくは複数の疾患または障害に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、アルツハイマー病、ブリオン関連疾患、小脳性失調症、脊髄小脳変性症（SCA）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、延髄性筋萎縮、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALSまたはルーゲーリック病）、多発性硬化症（MS）、多系統萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、ウィルソン病、メンケス病、副腎白質ジストロフィー、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）、筋ジストロフィー、シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）、家族性痙性対麻痺、神経線維腫症、オリーブ橋小脳萎縮症または変性、線条体黒質変性症、ギラン・バレー症候群、及び痙性対麻痺、から選択される1つもしくは複数の疾患または障害に罹患している。本明細書の実施形態のいずれかにおいて、対象は、情動調節障害、うつ病、脳卒中、外傷性脳損傷、発作、疼痛（例えば、術後疼痛、神経因性疼痛）、メトトレキサート神経毒性、パーキンソン病、自閉症、またはそれらの組合せに罹患し得る。本明細書の実施形態のいずれかにおいて、対象は、情動調節障害に罹患し得る。

#### 【0081】

##### 処置方法

デキストロメトルファンは、様々な疾患または障害の処置に有用であることが知られている。例えば、Nguyen, L. et al., Pharmacology & Therapeutics 159:1022 (2016) を参照のこと。したがって、いくつかの実施形態では、本開示はまた、疾患または障害の処置を必要とする対象における疾患または障害を処置する方法を目的とする。いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量のデキストロメトルファンを対象に経皮投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与は、経皮送達デバイスを対象の皮膚に適用することを含む。いくつかの実施形態では、投与により、本明細書に記載のPKプロファイルがもたらされる。いくつかの実施形態では、対象は咳に罹患しておらず、及び／または鎮咳剤を必要としていない。いくつかの実施形態では、対象はデキストロメトルファンの高代謝群である。いくつかの実施形態では、対象はデキストロメトルファンの低代謝群である。いくつかの実施形態では、対象は、例えばQTc延長を伴い、キニジンに対して感受性であるか、またはそうでなければ不耐性である。

#### 【0082】

種々の疾患及び障害が、本明細書の方法により処置されるのに好適である。いくつかの実施形態では、神経疾患または神経障害は、神経障害である。非限定的な例示的神経疾患または神経障害としては、情動障害、精神障害、脳機能障害、運動障害、認知症、運動ニューロン疾患、神経変性疾患、発作障害、及び頭痛が挙げられる。

#### 【0083】

本明細書の方法により処置することができる情動障害としては、うつ病、大うつ病、治

10

20

30

40

50

療抵抗性うつ病及び治療抵抗性双極性うつ病、気分循環症を含む双極性障害、季節性情動障害、気分障害、慢性うつ病（気分変調症）、精神病性うつ病、産後うつ病、月経前不快気分障害（P M D D）、適応障害、非定型うつ病、躁病、不安障害、注意欠陥障害（A D D）、注意欠陥・多動性障害（A D D H）及び注意欠陥／多動性障害（A D / H D）、双極性及び躁状態、強迫性障害、過食症、肥満または体重増加、ナルコレプシー、慢性疲労症候群、月経前症候群、薬物嗜癖または乱用、ニコチン嗜癖、心理的性機能不全、情動調節障害、及び情緒不安定、が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0084】

本明細書の方法により処置することができる精神障害としては、恐怖症、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害、広場恐怖症、強迫性障害、及び心的外傷後ストレス障害（P T S D）を含むがこれらに限定されない不安障害；躁病、躁うつ病、軽躁病、単極性うつ病、うつ病、ストレス障害、身体表現性障害、人格障害、精神病、統合失調症、妄想障害、統合失調感情障害、統合失調症傾向、攻撃性、アルツハイマー病における攻撃性、激越、及びアルツハイマー病における激越、が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0085】

本明細書の方法により処置することができる薬物嗜癖乱用としては、薬物依存症、コカイン、精神刺激薬（例えば、クラック、コカイン、スピード、メタンフェタミン）、ニコチン、アルコール、オピオイド、抗不安薬及び催眠薬、大麻（マリファナ）、アンフェタミン、幻覚剤、フェンシクリジン、揮発性溶剤、及び揮発性亜硝酸塩に対する嗜癖、が挙げられるが、これらに限定されない。ニコチン嗜癖には、すべての既知の形態のニコチン嗜癖、例えば、タバコ、葉巻及び／またはパイプの喫煙、及び嗜みタバコ嗜癖が含まれる。

20

#### 【0086】

本明細書の方法により処置することができる脳機能障害としては、知的障害を伴う障害、例えば老人性痴呆、アルツハイマー型痴呆、記憶喪失、健忘症／健忘症候群、てんかん、意識障害、昏睡、注意力低下、言語障害、声のけいれん、パーキンソン病、レノックス・ガストー症候群、自閉症、多動症候群、及び統合失調症、が挙げられるが、これらに限定されない。脳機能障害はまた、脳卒中、脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化症、脳静脈血栓症、頭部外傷などを含むがこれらに限定されない脳血管疾患によって引き起こされる障害を含み、症状としては、意識障害、老人性痴呆、昏睡、注意力の低下、及び言語障害が挙げられる。

30

#### 【0087】

本明細書の方法により処置することができる運動障害としては、アカシジア、無動症、連合運動、アテトーゼ、運動失調、パリズム、片側パリズム、運動緩慢、脳性麻痺、舞蹈病、ハンチントン病、リウマチ性舞蹈病、シデナム舞蹈病、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、ジストニア、眼瞼痙攣、痙性斜頸、ドバミン反応性ジストニア、パーキンソン病、レストレスレッグス症候群（R L S）、振戦、本態性振戦、及びトウレット症候群、及びウィルソン病、が挙げられるが、これらに限定されない。

40

#### 【0088】

本明細書の方法により処置することができる認知症としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、血管性認知症、レビー小体型認知症、混合型認知症、前頭側頭型認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病、正常圧水頭症、ハンチントン病、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、及びピック病、が挙げられるが、これらに限定されない。

50

#### 【0089】

本明細書の方法により処置することができる運動ニューロン疾患としては、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、進行性球麻痺、原発性側索硬化症（P L S）、進行性筋萎縮症、ボリオ後症候群（P P S）、脊髄性筋萎縮症（S M A）、脊髄運動萎縮症（s p i n a l m o t o r a t r o p h i e s）、ティ・サックス病、サンドホフ病、及び遺伝性痙性対麻痺、が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0090】

本明細書の方法により処置することができる神経変性疾患としては、アルツハイマー病、ブリオン関連疾患、小脳性失調症、脊髄小脳変性症（S C A）、脊髄性筋萎縮症（S M A）、延髄性筋萎縮、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S またはルーゲーリック病）、多発性硬化症（M S）、多系統萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、ウィルソン病、メンケス病、副腎白質ジストロフィー、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（C A D A S I L）、筋ジストロフィー、シャルコー・マリー・トゥース病（C M T）、家族性痙攣性対麻痺、神経線維腫症、オリーブ橋小脳萎縮症または変性、線条体黒質変性症、ギラン・バレー症候群、及び痙攣性対麻痺、が挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0091】

本明細書の方法により処置することができる発作障害としては、てんかん発作、非てんかん発作、てんかん、熱性けいれん；単純部分発作、ジャクソン型発作、複雑部分発作、及び持続性部分てんかんを含むが、これらに限定されない部分発作；全般性強直間代性発作、欠神発作、脱力発作、ミオクローヌス発作、若年性ミオクローヌス発作、及び乳児けいれんを含むが、これらに限定されない、全般発作；ならびにてんかん重積状態、が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0092】

本明細書の方法により処置することができる頭痛のタイプとしては、片頭痛、緊張型頭痛、及び群発性頭痛が挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【0093】

本明細書の方法により処置することができる他の神経障害としては、レット症候群、自閉症、耳鳴り、意識障害、性機能不全、難治性咳、ナルコレプシー、カタプレキシー；外転型けいれん性発声障害、内転型けいれん性発声障害、筋緊張性発声障害、及び音声振戦を含むが、これらに限定されない制御不能喉頭けいれんによる発声障害；糖尿病性神経障害、メトトレキサート神経毒性などの化学療法誘発性神経毒性；腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、及び便失禁を含むがこれらに限定されない失禁；ならびに勃起不全、が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0094】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、疼痛、関節痛、鎌状赤血球症に伴う疼痛、情動調節障害、うつ病（治療抵抗性うつ病を含む）、記憶及び認知に関連する障害、統合失調症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、レット症候群、発作、咳（慢性咳を含む）など、である。

30

## 【0095】

本明細書の方法は、筋骨格系疼痛、神経因性疼痛、癌関連疼痛、急性疼痛、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、関節炎疼痛、複合性局所疼痛症候群などを含むがこれらに限定されない、任意のタイプの疼痛を処置または緩和するためにも使用することができる。

## 【0096】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、異痛症、難治性痛覚過敏症、皮膚炎、疼痛、炎症、またはクローン病などの炎症状態であり得、乾癬、癌、ウイルス感染に関連する疼痛を含み、または多発性骨髄腫のアジュバント処置としてのものであり得る。

40

## 【0097】

本明細書の実施形態のいずれかにおいて、方法は、情動調節障害、うつ病、脳卒中、外傷性脳損傷、発作、疼痛（例えば、術後疼痛、神経因性疼痛）、メトトレキサート神経毒性、パーキンソン病、自閉症、またはそれらの組合せを処置するためのものであり得る。

## 【0098】

好適な投薬レジメン、投薬量、期間、経皮送達デバイスなどは、本明細書に記載されているもののいずれかを任意の組み合わせで含む。本明細書の実施形態のいずれかにおいて、対象は、ヒト対象であり得る。

## 【0099】

50

いくつかの特定の実施形態では、本明細書の経皮送達デバイスを、それを必要とする対象に適用することを含む、情動調節障害を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約 5 mg ~ 約 100 mg のデキストロメトルファンを含む。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、1 日 1 回、例えば、最長 7 日間、少なくとも 7 日間、1 か月間、または任意の期間適用される。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、約 50 mg ~ 約 700 mg のデキストロメトルファンを含む。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、週に 1 回、例えば、1 週間、1 か月、または所望の任意の期間適用される。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、週に 1、2、3、4、5、または 6 回、例えば、1 週間、1 か月、または所望の任意の期間適用される。いくつかの実施形態では、経皮送達デバイスは、本明細書に記載の薬物動態プロファイルのいずれかを達成するために適用される。いくつかの実施形態では、対象には、CYP2D6 阻害剤が投与されない。いくつかの実施形態では、対象には、キニジンが投与されない。いくつかの実施形態では、対象は咳に罹患しておらず、鎮咳剤も必要としていない。いくつかの実施形態では、対象は低代謝群として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、対象は高代謝群として特徴付けられる。

10

#### 【0100】

##### 併用療法

いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、デキストロメトルファン以外の活性剤を対象に投与することをさらに含むことができる。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、対象に抗うつ薬を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、抗うつ薬は、プロピオノ酸、ヒドロキシブロピオノ酸、エリスロヒドロキシブロピオノ酸、トレオヒドロキシブロピオノ酸、これらの化合物のいずれかの代謝物またはプロドラッグ、及びそれらの組合せから選択される。他の好適な抗うつ薬は、例えば、その内容全体が参照により組み込まれている、米国特許第 9,861,595 号に記載されている。いくつかの実施形態では、方法は、対象にキニジンを投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、対象に CYP2D6 阻害剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、アムロジピン、カプサイシノイド（例えば、カプサイシンまたはそのエステル）、オピオイド作動薬（例えば、 $\mu$ -オピエート鎮痛剤（例えば、トラマドール））、アデノシン作動性（adenosineergic）作動薬、3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フェノール、ガバペンチン、及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される 1 つまたは複数の追加の活性剤を対象に投与することをさらに含む。これらの追加の薬剤を、同時にまたは順次に投与することができる。さらに、これらの追加の薬剤を、同じかまたは異なる経路を介して、投与することができる。例えば、いくつかの実施形態では、追加の薬剤を、経皮投与または経口投与することができる。しかし、いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、同じ経皮送達デバイス内でデキストロメトルファンと組み合わせることもできる。

20

30

30

#### 【0101】

本明細書に記載の経皮適用により初回通過肝代謝が回避されるので、本明細書の方法は、デキストロメトルファンの肝代謝を妨げる場合がある薬物療法を受けている対象に、デキストロメトルファンを提供することができる。いくつかの実施形態では、方法は、デシプラミン、パロキセチン、チオリダジン、ピモジド、ジゴキシン、アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、及びそれらの組合せを対象に投与することを含む。しかし、いくつかの実施形態では、対象には、デシプラミン、パロキセチン、チオリダジン、ピモジド、ジゴキシン、アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、及びそれらの組合せのいずれも投与されない。いくつかの実施形態では、方法は、対象がデキストロメトルファンの高代謝群であるか低代謝群であるかを決定することを必要とせず、及び / またはそれとは無関係である。

40

#### 【0102】

##### 定義

50

本明細書で使用する場合、本発明に関連する量を修飾する「約」という用語は、例えば、日常的な試験及び取り扱いを通じて；そのような試験及び処理における不注意によるエラーを通じて；本発明にて使用される成分／材料の製造、供給源、または純度の違いを通じて；などにより起こり得る数量における変動を指す。本明細書で使用する場合、「約」特定の値は特定の値も含み、例えば、約 10 % は 10 % を含む。「約」という用語によって修飾されているかどうかに関係なく、特許請求の範囲は、記載量の同等物を含む。一実施形態では、「約」という用語は、報告された数値の 20 % 以内を意味する。

【0103】

本明細書で使用する場合、「透過した累積薬物」という用語は、所与の期間中に平方センチメートルあたりに透過した薬物の総量を指す。文脈からそうでないことが明らかでない限り、所定の時間（例えば、投与 24 時間後）に「透過した累積薬物」は、時間 0（すなわち、投与の時間）から所定の時間まで平方センチメートルあたりに透過した薬物の総量を指す。文脈からそうでないことが明らかでない限り、「透過した累積薬物」は、本明細書に記載の方法に従って測定及び／または計算された相加平均値を指す。本明細書で使用する「平均値」という用語は、明記されていない場合、当分野の一般的な慣例に矛盾しない限り、相加平均値も指す。

10

【0104】

本明細書で使用する場合、「フラックス」という用語は、単位時間あたりの単位面積あたりの皮膚透過薬物の量を指す。文脈からそうでないことが明らかでない限り、「フラックス」は、本明細書に記載の方法に従って測定及び／または計算された相加平均値を指す。フラックスの典型的な単位は、時間あたりの平方センチメートルあたりのミリグラムである。

20

【0105】

この特許出願で言及されているフラックス速度は、インビトロ法またはインビトロ法のいずれかによって測定されたものを意味することができる。フラックスを測定する 1 つの方法は、経皮送達デバイスまたは製剤をヒトボランティアの既知の皮膚領域に配置し、一定の時間的制約内に皮膚全体に透過することができる薬物の量を測定することである。当業者は、いくつかの場合において、インビトロフラックスの絶対値が、異なる死体源を使用して測定した場合、数倍異なる可能性があることを理解するであろう。本明細書で使用する場合、ヒト死体皮膚を使用するインビトロ法によって測定されると具体的に言及される場合、フラックス速度は、実施例 2 に記載の方法に従って測定されると理解されるべきである。例えば、実施例 2 で試験されたパッチを参照パッチとして使用することができ、これにより、実施例 2 に従う方法にて試験された場合に、実施例 2 において観察されたのと同じフラックスが、当業者によって一般に受け入れられている実験誤差内で得られるはずである。インビトロ法は、死体から得られたヒト表皮膜を使用するが、ヒトボランティアを使用して皮膚を透過する薬物フラックスを測定するのではなく、適切に設計及び実行されたインビトロ試験の結果を使用して、妥当な信頼性を備えたインビトロ試験の結果を推定または予測することができるということが、当業者に一般に受け入れられている。

30

【0106】

本明細書で使用する場合、「処置する」、「処置すること」、「処置」などの用語は、疾患または状態、及び／またはそれに関連する症状を除去、軽減、または改善することを指す。排除されないが、疾患または状態を処置することは、それに関連する疾患、状態、または症状が完全に除去されることを必要としない。

40

【0107】

本明細書で使用する「治療有効量」という用語は、障害または状態（例えば、PBA）の 1 つもしくは複数の症状の改善をもたらすか、または障害もしくは状態の進行もしくは出現を防ぐか、または障害もしくは状態の退縮もしくは治癒を引き起こすのに十分な治療剤（例えば、デキストロメトルファン）の量を指す。

【0108】

本明細書で使用する「対象」（あるいは本明細書では「患者」と呼ばれる）という用語

50

は、処置、観察または実験の目的であった動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0109】

本明細書で使用する場合、本明細書の経皮送達デバイスの適用または投与は、そのような経皮送達デバイスが、例えば、ヒト対象の皮膚に通常適用されるかまたは投与される方法に従って理解されるべきである。

【0110】

例示的な実施形態

例示的な実施形態 A 1 ~ 5 5

1. a. 接着剤を含み、接着剤層の約 2 重量 % ~ 約 1 2 重量 % の量で前記接着剤中に分散したデキストロメトルファンを任意に含む前記接着剤層と；

b. リザーバ層の少なくとも 1 0 重量 % ( 例えば、約 2 0 重量 % ~ 約 6 0 重量 % ) の量のデキストロメトルファンを含む前記リザーバ層と、を含む経皮送達デバイス。

【0111】

2. 実施形態 A 1 の経皮送達デバイスであって、約 2 m g / 日 ~ 約 5 0 m g / 日のデキストロメトルファンを対象に経皮的に送達するように構成されている、前記経皮送達デバイス。

【0112】

3. 実施形態 A 1 または 2 の経皮送達デバイスであって、前記経皮送達デバイスが、約 5 m g / 日 ~ 約 5 0 m g / 日 ( 例えば、約 5 m g / 日、約 1 0 m g / 日、約 2 0 m g / 日、約 3 0 m g / 日、約 4 0 m g / 日、約 5 0 m g / 日、または前記記載値間の任意の範囲 ) のデキストロメトルファンを、1 日以上 ( たとえば、1. 5 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、または前記記載値間の任意の範囲 ) の間、使用者に経皮的に送達するように構成されている、経皮送達デバイス。

【0113】

4. 約 0 . 5 m g / c m <sup>2</sup> ~ 約 8 m g / c m <sup>2</sup> の総デキストロメトルファン担持量を有する、実施形態 A 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイス。

【0114】

5. 約 2 m g / c m <sup>2</sup> ~ 約 6 m g / c m <sup>2</sup> ( 例えば、約 2 m g / c m <sup>2</sup> 、約 3 m g / c m <sup>2</sup> 、約 4 m g / c m <sup>2</sup> 、約 5 m g / c m <sup>2</sup> 、約 6 m g / c m <sup>2</sup> 、または前記記載値間の任意の範囲 ) の総デキストロメトルファン担持量を有する、実施形態 A 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイス。

【0115】

6. 約 5 c m <sup>2</sup> ~ 約 2 0 0 c m <sup>2</sup> の活性表面積を有する、実施形態 A 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイス。

【0116】

7. 約 1 0 c m <sup>2</sup> ~ 約 1 5 0 c m <sup>2</sup> の活性表面積を有する、実施形態 A 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイス。

【0117】

8. 約 3 0 c m <sup>2</sup> ~ 約 1 0 0 c m <sup>2</sup> ( 例えば、約 3 0 c m <sup>2</sup> 、約 4 0 c m <sup>2</sup> 、約 5 0 c m <sup>2</sup> 、約 6 0 c m <sup>2</sup> 、約 7 0 c m <sup>2</sup> 、約 8 0 c m <sup>2</sup> 、約 9 0 c m <sup>2</sup> 、約 1 0 0 c m <sup>2</sup> 、または前記記載値の間の任意の範囲 ) の活性表面積を有する、実施形態 A 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイス。

【0118】

9. 前記接着剤層が、前記接着剤層の約 6 重量 % ~ 約 1 2 重量 % ( 例えば、約 6 重量 % 、約 7 重量 % 、約 8 重量 % 、約 9 重量 % 、約 1 0 重量 % 、約 1 1 重量 % 、約 1 2 重量 % 、または記載値間の任意の範囲 ) の量のデキストロメトルファンを含む、実施形態 A 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイス。

【0119】

1 0 . 前記接着剤層が、皮膚透過促進剤をさらに含む、実施形態 A 1 ~ 9 のいずれか 1

10

20

30

40

50

つに記載の経皮送達デバイス。

【0120】

11. 前記皮膚透過促進剤が、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸、モノオレイン酸グリセロール、炭素鎖長がC<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>の他の脂肪酸及び脂肪酸エステル、ならびにそれらの組合せから選択される、実施形態A10に記載の経皮送達デバイス。

【0121】

12. 前記皮膚透過促進剤が、前記接着剤層の約2重量%～約15重量%の量で存在する、実施形態A10または11に記載の経皮送達デバイス。

【0122】

13. 前記皮膚透過促進剤が、前記接着剤層の約6重量%～約12重量%（例えば、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、または前記記載値間の任意の範囲）の量で存在する、実施形態A10～12のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0123】

14. 前記接着剤層が、前記接着剤層の凝集力を改善するための薬剤をさらに含む、実施形態A1～13のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0124】

15. 前記接着剤層が、ビニルピロリドンポリマー（例えば、ビニルピロリドン・酢酸ビニルコポリマー）、Kolidon（例えば、Kolidon 30 LP、Kolidon 90、またはKolidon VA64）、二酸化ケイ素、二酸化チタン、及びそれらの組合せから選択される薬剤をさらに含む、実施形態A1～13のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0125】

16. 前記薬剤が、前記接着剤層の約1重量%～約20重量%の量で存在する、実施形態A14または15に記載の経皮送達デバイス。

【0126】

17. 前記薬剤が、前記接着剤層の約2重量%～約20重量%（例えば、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、または前記記載値間の任意の範囲）、例えば、約2重量%～約6重量%（例えば、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、または前記記載値間の任意の範囲）の量で存在する、実施形態A14～16のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0127】

18. 前記接着剤が感圧接着剤を含む、実施形態A1～17のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0128】

19. 前記感圧接着剤が、ポリイソブチレン接着剤、シリコーンポリマー接着剤、アクリレートコポリマー接着剤（例えば、Duro-Tak 87-2287などのポリ（アクリレート/ビニルアセテート）コポリマー）、またはそれらの組合せを含む、実施形態A18に記載の経皮送達デバイス。

【0129】

20. 前記感圧接着剤が、前記接着剤層の約50重量%～約90重量%の量で存在する、実施形態A18または19に記載の経皮送達デバイス。

【0130】

21. 前記感圧接着剤が、前記接着剤層の約60重量%～約85重量%（例えば、約60重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%、または前記記載値間の任意の範囲）の量で存在する、実施形態A18～20のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0131】

10

20

30

40

50

22. 前記接着剤層が、少なくとも1日間（例えば、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間）、連続して使用者の皮膚に接着することができる、実施形態A1～21のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0132】

23. 前記接着剤層が、約0.1m i l～約10m i l厚さ（例えば、約0.5m i l～約10m i l、約1m i l～10m i l）である、実施形態A1～22のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0133】

24. 前記リザーバ層が、リザーバ層の約30重量%～約50重量%（例えば、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、約50重量%、または前記記載値間の任意の範囲）の量のデキストロメトルファンを含む、実施形態A1～23のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0134】

25. 前記リザーバ層が、皮膚透過促進剤をさらに含む、実施形態A1～24のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0135】

26. 前記皮膚透過促進剤が、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸、モノオレイン酸グリセロール、炭素鎖長がC<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>の他の脂肪酸及び脂肪酸エステル、ならびにそれらの組合せから選択される、実施形態A25に記載の経皮送達デバイス。

【0136】

27. 前記皮膚透過促進剤が、前記リザーバ層の約2重量%～約15重量%の量で存在する、実施形態A25または26に記載の経皮送達デバイス。

【0137】

28. 前記皮膚透過促進剤が、前記リザーバ層の約6重量%～約12重量%（例えば、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、または前記記載値間の任意の範囲）の量で存在する、実施形態A25～27のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0138】

29. 前記リザーバ層が、前記リザーバ層の凝集力を改善するための薬剤をさらに含む、実施形態A1～28のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0139】

30. 前記リザーバ層が、ビニルピロリドンポリマー（例えば、ビニルピロリドン・酢酸ビニルコポリマー）、K o l l i d o n（例えば、K o l l i d o n 30 L P、K o l l i d o n 90、またはK o l l i d o n V A 6 4）、二酸化ケイ素、二酸化チタン、及びそれらの組合せから選択される薬剤をさらに含む、実施形態A1～28のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0140】

31. 前記薬剤が、前記リザーバ層の約1重量%～約20重量%の量で存在する、実施形態A29または30に記載の経皮送達デバイス。

【0141】

32. 前記薬剤が、前記リザーバ層の約2重量%～約20重量%（例えば、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、または前記記載値間の任意の範囲）、例えば、約2重量%～約6重量%（例えば、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、または前記記載値間の任意の範囲）の量で存在する、実施形態A29～31のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0142】

33. 前記リザーバ層が、感圧接着剤中に分散した、例えば、均一に分散したデキスト

10

20

30

40

50

ロメトルファンを含む、実施形態 A 1 ~ 3 2 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイス。

【 0 1 4 3 】

3 4 . 前記感圧接着剤が、ポリイソブチレン接着剤、シリコーンポリマー接着剤、アクリレートコポリマー接着剤（例えば、D u r o - T a k 8 7 - 2 2 8 7 などのポリ（アクリレート／ビニルアセテート）コポリマー）、またはそれらの組合せを含む、実施形態 A 3 3 に記載の経皮送達デバイス。

【 0 1 4 4 】

3 5 . 感圧接着剤が、前記リザーバ層の約 2 0 重量 % ~ 約 8 0 重量 % の量で存在する、実施形態 A 3 3 または 3 4 に記載の経皮送達デバイス。

【 0 1 4 5 】

3 6 . 前記感圧接着剤が、前記リザーバ層の約 2 0 重量 % ~ 約 6 5 重量 % ( 例えば、約 2 0 重量 % 、約 3 0 重量 % 、約 3 5 重量 % 、約 4 0 重量 % 、約 5 0 重量 % 、約 6 0 重量 % 、約 6 5 重量 % 、または前記記載値間の任意の範囲 ) の量で存在する、実施形態 A 3 3 ~ 3 5 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイス。

【 0 1 4 6 】

3 7 . 前記リザーバ層が、約 0 . 1 m i l ~ 約 1 0 m i l 厚さ ( 例えば、約 0 . 5 m i l ~ 約 1 0 m i l 、約 1 m i l ~ 約 1 0 m i l ) である、実施形態 A 1 ~ 3 6 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイス。

【 0 1 4 7 】

3 8 . 前記接着剤層及び前記リザーバ層が速度制御膜によって分離している、実施形態 A 1 ~ 3 7 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイス。

【 0 1 4 8 】

3 9 . デキストロメトルファンを、それを必要とする対象に投与する方法であって、実施形態 A 1 ~ 3 8 または C 1 ~ 2 1 のいずれか 1 つに記載の経皮送達デバイスを前記対象に適用することを含むか、または前記対象に、前記実施例における製剤 A 、 B 、 C 1 、 C 2 、 C 3 、 D 0 、 D 1 、または D 2 中の成分と同じかまたは実質的に同じ成分を有する接着剤層を含む経皮送達デバイスを適用することを含む、前記方法。

【 0 1 4 9 】

4 0 . 前記対象が咳に罹患しておらず、及び / または鎮咳薬を必要としていない、実施形態 A 3 9 に記載の方法。

【 0 1 5 0 】

4 1 . 前記対象が、高代謝群として特徴付けられる、実施形態 A 3 9 または 4 0 に記載の方法。

【 0 1 5 1 】

4 2 . 前記対象が、神経疾患または神経障害に罹患している、実施形態 A 3 9 ~ 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 5 2 】

4 3 . 前記対象が、情動障害、精神障害、脳機能障害、運動障害、認知症、運動ニューロン疾患、神経変性疾患、発作障害、及び頭痛から選択される 1 つもしくは複数の疾患または障害に罹患している、実施形態 A 3 9 ~ 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 1 5 3 】

4 4 . 前記対象が、うつ病、大うつ病、治療抵抗性うつ病、治療抵抗性双極性うつ病、気分循環症を含む双極性障害、季節性情動障害、気分障害、慢性うつ病（気分変調症）、精神病性うつ病、産後うつ病、月経前不快気分障害（ P M D D ）、適応障害、非定型うつ病、躁病、不安障害、注意欠陥障害（ A D D ）、注意欠陥・多動性障害（ A D D H ）、注意欠陥 / 多動性障害（ A D / H D ）、双極性及び躁状態、強迫性障害、過食症、肥満または体重増加、ナルコレプシー、慢性疲労症候群、月経前症候群、薬物嗜癖または乱用、ニコチン嗜癖、心理的性機能不全、情動調節障害、及び情緒不安定、から選択される 1 つもしくは複数の疾患または障害に罹患している、実施形態 A 3 9 ~ 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【0154】

45. 前記対象が、アルツハイマー病、プリオントン連疾患、小脳性失調症、脊髄小脳変性症（S C A）、脊髄性筋萎縮症（S M A）、延髄性筋萎縮、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S またはルーゲーリック病）、多発性硬化症（M S）、多系統萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、ウィルソン病、メンケス病、副腎白質ジストロフィー、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（C A D A S I L）、筋ジストロフィー、シャルコー・マリー・トウース病（C M T）、家族性痙攣性対麻痺、神経線維腫症、オリーブ橋小脳萎縮症または変性、線条体黒質変性症、ギラン・バレー症候群、及び痙攣性対麻痺、から選択される1つもしくは複数の疾患または障害に罹患している、実施形態A 3 9 ~ 4 1のいずれか1つに記載の方法。10

## 【0155】

46. 前記対象が、情動調節障害、うつ病、脳卒中、外傷性脳損傷、発作、疼痛（例えば、術後疼痛、神経因性疼痛）、メトトレキサート神経毒性、パーキンソン病、自閉症、またはそれらの組合せに罹患している、実施形態A 3 9 ~ 4 1のいずれか1つに記載の方法。

## 【0156】

47. 前記対象に抗うつ薬を投与することをさらに含む、実施形態A 3 9 ~ 4 6のいずれか1つに記載の方法。

## 【0157】

48. 前記抗うつ薬が、ブロピオノン、ヒドロキシブロピオノン、エリスロヒドロキシブロピオノン、トレオヒドロキシブロピオノン、これらの化合物のいずれかの代謝物またはプロドラッグ、及びそれらの組合せから選択される、実施形態A 4 7に記載の方法。20

## 【0158】

49. 前記対象にキニジンを投与することをさらに含む、実施形態A 3 9 ~ 4 6のいずれか1つに記載の方法。

## 【0159】

50. 前記対象にC Y P 2 D 6阻害剤を投与しない、実施形態A 3 9 ~ 4 6のいずれか1つに記載の方法。30

## 【0160】

51. 前記対象にキニジンを投与しない、実施形態A 3 9 ~ 4 6のいずれか1つに記載の方法。

## 【0161】

52. 前記対象に、デシプラミン、パロキセチン、チオリダジン、ピモジド、ジゴキシン、アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、及びそれらの組合せのいずれも投与しない、実施形態A 3 9 ~ 4 6のいずれか1つに記載の方法。

## 【0162】

53. アムロジピン、カプサイシノイド（例えば、カプサイシンまたはそのエステル）、オピオイド作動薬（例えば、 $\mu$ -オピエート鎮痛剤（例えば、トラマドール））、アデノシン作動性（adenosinergic）作動薬、3-(3-ジメチルアミノ-1-エチル-2-メチル-プロピル)-フェノール、ガバペンチン、及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される1つまたは複数の追加の活性剤を前記対象に投与することをさらに含む、実施形態A 3 9 ~ 4 6のいずれか1つに記載の方法。40

## 【0163】

54. 前記経皮送達デバイスを、最長7日間以上または少なくとも7日間または任意の所望の期間、1日1回適用する、実施形態A 3 9 ~ 5 3のいずれか1つに記載の方法。

## 【0164】

55. 前記経皮送達デバイスを、週に1回、または週に2、3、4、5、もしくは6回、適用する、実施形態A 3 9 ~ 5 3のいずれか1つに記載の方法。50

## 【0165】

## 例示的な実施形態B1～26

1. デキストロメトルファンを、それを必要とするヒト対象に投与する方法であって、デキストロメトルファンを含む経皮送達デバイスを前記対象の皮膚に1日1回適用することを含み、前記適用により、前記ヒト対象における以下の薬物動態プロファイル：

a. 適用1日後で、少なくとも約3ng/ml（例えば、約3ng/ml～約12ng/ml）のデキストロメトルファンの平均 $C_{max}$ ；

b. 適用1日後で、少なくとも約40ng\*h/ml（例えば、約40ng\*h/ml～約150ng\*h/ml）のデキストロメトルファンの平均 $AUC_{0-24}$ ；

c. 適用1日後で、約1.5以下（例えば、約1～約1.5）のデキストロメトルファンの $C_{24h}/C_{12h}$ の平均比；

d. 適用1日後で、少なくとも約1.2（例えば、約1.5～約2.5）のデキストロメトルファンの $C_{24h}/C_{6h}$ の平均比；

e. 適用1日後で、約0.85～約1.3のデキストロメトルファンの $C_{24h}/C_{18h}$ の平均比；

f. 適用1日後で、2ng/ml以下（例えば、2ng/ml以下、1ng/ml以下、または0.5ng/ml以下）のデキストロルファンの平均 $C_{max}$ ；

g. 適用1日後で、10ng\*h/ml（例えば、10ng\*h/ml以下、または5ng\*h/ml以下）のデキストロルファンの平均 $AUC_{0-24}$ ；

h. 適用1日後で、少なくとも約5（少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20）の、デキストロルファンの $C_{max}$ に対するデキストロメトルファンの $C_{max}$ の平均比；

i. 適用1日後で、少なくとも約5（少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20、または少なくとも約25）の、デキストロルファンの $AUC_{0-24}$ に対するデキストロメトルファンの $AUC_{0-24}$ の平均比

のうちの1つまたは複数がもたらされる、前記方法。

## 【0166】

2. 前記ヒト対象が咳に罹患しておらず、及び／または鎮咳薬を必要としていない、実施形態B1に記載の方法。

## 【0167】

3. 前記ヒト対象が、高代謝群として特徴付けられる、実施形態B1または2に記載の方法。

## 【0168】

4. 適用1日後に測定した場合、前記適用により、20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均 $C_{max}$ の少なくとも約30%（例えば、約30%～約80%）のデキストロメトルファンの平均 $C_{max}$ がもたらされる、実施形態B1～3のいずれか1つに記載の方法。

## 【0169】

5. 適用1日後に測定した場合、前記適用により、20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均 $AUC_{0-24}$ の少なくとも約30%（例えば、約30%～約80%）のデキストロメトルファンの平均 $AUC_{0-24}$ がもたらされる、実施形態B1～4のいずれか1つに記載の方法。

## 【0170】

6. 適用1日後に測定した場合、前記適用により、20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロルファンの平均 $C_{max}$ の約50%以下（例えば、約10%～約30%）のデキストロルファンの平均 $C_{max}$ がもたらされる、実施形態B1～5のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【0171】

7. 適用1日後に測定した場合、前記適用により、20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロルファンの平均AUC<sub>0-24</sub>の約50%以下（例えば、約10%～約30%）のデキストロルファンの平均AUC<sub>0-24</sub>がもたらされる、実施形態B1～6のいずれか1つに記載の方法。

## 【0172】

8. 前記ヒト対象が、情動調節障害、うつ病、脳卒中、外傷性脳損傷、発作、疼痛（例えば、術後疼痛、神経因性疼痛）、メトトレキサート神経毒性、パーキンソン病、自閉症、またはそれらの組合せに罹患している、実施形態B1～7のいずれか1つに記載の方法

10

。

## 【0173】

9. 前記経皮送達デバイスを、最長7日間の期間または少なくとも7日間または任意の所望の期間、1日に1回適用することを含み、前記適用により、前記ヒト対象における以下の薬物動態プロファイル：

a. 適用7日後で、少なくとも約8ng/ml（例えば、約8ng/ml～約20ng/ml）のデキストロメトルファンの平均C<sub>max</sub>；及び

b. 適用7日後で、2ng/ml以下（例えば、2ng/ml以下、1ng/ml以下、または0.5ng/ml以下）のデキストロルファンの平均C<sub>max</sub>、

のうちの1つまたは両方がもたらされる、実施形態B1～8のいずれか1つに記載の方法

20

。

## 【0174】

10. 前記経皮送達デバイスが約5mg～約100mgのデキストロメトルファンを含む、実施形態B1～9のいずれか1つに記載の方法。

## 【0175】

11. デキストロメトルファンを、それを必要とするヒト対象に投与する方法であって、デキストロメトルファンを含む経皮送達デバイスを、週に1回、または週に2、3、4、5、もしくは6回、前記対象の皮膚に適用することを含み、前記適用により、前記ヒト対象における以下の薬物動態プロファイル：

a. 適用1日後で、少なくとも約3ng/ml（例えば、約3ng/ml～約12ng/ml）のデキストロメトルファンの平均C<sub>max</sub>；

b. 適用1日後で、少なくとも約40ng\*h/ml（例えば、約40ng\*h/ml～約150ng\*h/ml）のデキストロメトルファンの平均AUC<sub>0-24</sub>；

c. 適用1日後で、約1.5以下（例えば、約1～約1.5）のデキストロメトルファンのC<sub>24h</sub>/C<sub>12h</sub>の平均比；

d. 適用1日後で、少なくとも約1.2（例えば、約1.5～約2.5）のデキストロメトルファンのC<sub>24h</sub>/C<sub>6h</sub>の平均比；

e. 適用1日後で、約0.85～約1.3のデキストロメトルファンのC<sub>24h</sub>/C<sub>18h</sub>の平均比；

f. 適用1日後で、2ng/ml以下（例えば、2ng/ml以下、1ng/ml以下、または0.5ng/ml以下）のデキストロルファンの平均C<sub>max</sub>；

g. 適用1日後で、10ng\*h/ml以下（例えば、10ng\*h/ml以下、または5ng\*h/ml以下）のデキストロルファンの平均AUC<sub>0-24</sub>；

h. 適用1日後で、少なくとも約5（少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20）の、デキストロルファンのC<sub>max</sub>に対するデキストロメトルファンのC<sub>max</sub>の平均比；及び

i. 適用1日後で、少なくとも約5（少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20、または少なくとも約25）の、デキストロルファンのAUC<sub>0-24</sub>に対するデキストロメトルファンのAUC<sub>0-24</sub>の平均比、

のうちの1つまたは複数がもたらされる、方法。

40

50

## 【0176】

12. 前記適用により、前記ヒト対象における以下の薬物動態プロファイル：  
 a. 適用7日後で、少なくとも約8ng/ml（例えば、約8ng/ml～約20ng/ml）のデキストロメトルファンの平均 $C_{max}$ ；及び  
 b. 適用7日後で、2ng/ml以下（例えば、2ng/ml以下、1ng/ml以下、または0.5ng/ml）のデキストロルファンの平均 $C_{max}$ 、  
 のうちの1つまたは両方がさらにもたらされる、実施形態B11に記載の方法。

## 【0177】

13. 前記ヒト対象が咳に罹患しておらず、及び／または鎮咳薬を必要としていない、  
 実施形態B11または12に記載の方法。

10

## 【0178】

14. 前記ヒト対象が、高代謝群として特徴付けられる、実施形態B11～13のいずれか1つに記載の方法。

## 【0179】

15. 適用7日後に測定した場合、前記適用により、20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、7日間、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均 $C_{max}$ の少なくとも約30%（例えば、約30%～約80%）のデキストロメトルファンの平均 $C_{max}$ がもたらされる、実施形態B11～14のいずれか1つに記載の方法。

## 【0180】

16. 適用7日後に測定した場合、前記適用により、20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、7日間、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロメトルファンの平均 $AUC_{0-24}$ の少なくとも約30%（例えば、約30%～約80%）のデキストロメトルファンの平均 $AUC_{0-24}$ がもたらされる、実施形態B11～15のいずれか1つに記載の方法。

20

## 【0181】

17. 適用7日後に測定した場合、前記適用により、20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、7日間、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロルファンの平均 $C_{max}$ の約50%以下（例えば、約10%～約30%）のデキストロルファンの平均 $C_{max}$ がもたらされる、実施形態B11～16のいずれか1つに記載の方法。

30

## 【0182】

18. 適用7日後に測定した場合、前記適用により、20mgのデキストロメトルファンと10mgのキニジンとの組合せを1日に2回、7日間、前記ヒト対象に経口投与することから観察されるデキストロルファンの平均 $AUC_{0-24h}$ の約50%以下（例えば、約10%～約30%）のデキストロルファンの平均 $AUC_{0-24h}$ がもたらされる、実施形態B11～17のいずれか1つに記載の方法。

## 【0183】

19. 前記ヒト対象が、情動調節障害に罹患している、実施形態B11～18のいずれか1つに記載の方法。

40

## 【0184】

20. 前記経皮送達デバイスが約50mg～約700mgのデキストロメトルファンを含む、実施形態B11～19のいずれか1つに記載の方法。

## 【0185】

21. 疾患または障害の処置を必要とする対象における疾患または障害を処置する方法であって、デキストロメトルファンを含む経皮送達デバイスを前記対象の皮膚に1日1回投与することを含み、前記適用により、実施形態B1, B3～7及びB9に記載された1つまたは複数の薬物動態プロファイルがもたらされ、前記疾患または前記障害は、本明細書に記載されているもののいずれかである、前記方法。

## 【0186】

50

22. 前記疾患または前記障害が、神経疾患または神経障害、例えば情動調節障害である、実施形態21に記載の方法。

【0187】

23. 疾患または障害の処置を必要とする対象における疾患または障害を処置する方法であって、デキストロメトルファンを含む経皮送達デバイスを、週に1回、または週に2、3、4、5、もしくは6回、前記対象の皮膚に投与することを含み、前記適用により、実施形態B11～12及びB15～18に記載された1つまたは複数の薬物動態プロファイルがもたらされ、前記疾患または前記障害は、本明細書に記載されているもののいずれかである、前記方法。

【0188】

24. 前記疾患または前記障害が、神経疾患または神経障害、例えば情動調節障害である、実施形態21に記載の方法。

【0189】

25. 前記経皮送達デバイスが、実施形態A1～38及びC1～21のいずれか1つに記載の経皮送達デバイスから選択される、実施形態B1～24のいずれか1つに記載の方法。

【0190】

26. 前記経皮送達デバイスが、前記実施例における製剤A、B、C1、C2、C3、D0、D1、またはD2中の成分と同じかまたは実質的に同じ成分を有する接着剤層を含む、実施形態B1～24のいずれか1つに記載の方法。

【0191】

例示的な実施形態C1～32

1. アクリレート接着剤及びシリコーン接着剤を含む接着剤中に分散したデキストロメトルファンを含む接着剤層を含み、

前記アクリレート接着剤対前記シリコーン接着剤の重量比は、約20：1～約1：20の範囲である、

経皮送達デバイス。

【0192】

2. 前記アクリレート接着剤対前記シリコーン接着剤の重量比が、約10：1～約1：10の範囲（例えば、約10：1、約4：1、約1：1、約1：4、または前記記載値間の任意の範囲）である、実施形態C1の経皮送達デバイス。

【0193】

3. ヒトの死体皮膚を使用してインピトロで試験した場合、適用24時間後に、少なくとも約200ug/cm<sup>2</sup>（例えば、約200ug/cm<sup>2</sup>～約2000ug/cm<sup>2</sup>）の透過した平均累積デキストロメトルファンを提供するように構成されている、実施形態C1または2に記載の経皮送達デバイス。

【0194】

4. ヒトの死体皮膚を使用してインピトロで試験した場合、適用8時間～24時間後に、少なくとも約5ug/cm<sup>2</sup> \* h（例えば、約5ug/cm<sup>2</sup> \* h～約20ug/cm<sup>2</sup> \* h、約10ug/cm<sup>2</sup> \* h～約18ug/cm<sup>2</sup> \* h）のデキストロメトルファンの平均フラックスを提供するように構成されている、実施形態C1～3のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0195】

5. 前記接着剤層が、ヒトの死体皮膚を使用してインピトロで試験した場合、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスの平均累積デキストロメトルファンよりも、少なくとも約25%（例えば、約25%、約50%、約100%、約150%、約200%、または前記記載値間の任意の範囲）高い、適用24時間後の透過した平均累積デキストロメトルファンを提供する量の前記皮膚透過促進剤をさらに含む、実施形態C1～4のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0196】

10

20

30

40

50

6. 前記接着剤層が、ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスのデキストロメトルファンの平均フラックスよりも、少なくとも約25%（例えば、約25%、約50%、約100%、約150%、約200%、または前記記載値間の任意の範囲）高い、適用8～24時間後のデキストロメトルファンの平均フラックスを提供する量の前記皮膚透過促進剤を含む、実施形態C1～5のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0197】

7. ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、前記接着剤層が、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスのデキストロメトルファンの平均フラックスよりも、少なくとも約2倍（例えば、約3倍、約4倍、約5倍、約8倍、約10倍、または前記記載値間の任意の範囲）である、適用4時間～8時間後のデキストロメトルファンの平均フラックスを提供する量の前記皮膚透過促進剤を含む、実施形態C1～6のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

10

【0198】

8. ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、前記接着剤層が、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスのデキストロメトルファンの平均フラックスよりも、少なくとも約5倍（例えば、約5倍、約8倍、約10倍、約20倍、または前記記載値間の任意の範囲）である、適用0時間～4時間後のデキストロメトルファンの平均フラックスを提供する量の前記皮膚透過促進剤を含む、実施形態C1～7のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

20

【0199】

9. 1日、2日、3日、4日、5日、6日、または7日の適用に好適である、実施形態C1～8のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0200】

10. 1日あたり少なくとも約200ug/cm<sup>2</sup>（例えば、約200ug/cm<sup>2</sup>～約2000ug/cm<sup>2</sup>）のデキストロメトルファンを、使用者に提供するように構成されている、実施形態C9に記載の経皮送達デバイス。

【0201】

11. 約5cm<sup>2</sup>～約200cm<sup>2</sup>のサイズを有する、実施形態C1～10のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

30

【0202】

12. 約10cm<sup>2</sup>～約100cm<sup>2</sup>のサイズを有する、実施形態C1～11のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0203】

13. 接着剤中に分散したデキストロメトルファンを含む接着剤層を含み、前記接着剤層は、ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスの平均累積デキストロメトルファンよりも、少なくとも約25%（例えば、約25%、約50%、約100%、約150%、約200%、または前記記載値間の任意の範囲）高い、適用24時間後に透過した平均累積デキストロメトルファンを提供する量で、前記皮膚透過促進剤を含む、経皮送達デバイス。

40

【0204】

14. 前記皮膚透過促進剤が、ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、前記皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスのデキストロメトルファンの平均フラックスよりも、少なくとも約25%（例えば、約25%、約50%、約100%、約150%、約200%、または前記記載値間の任意の範囲）高い、適用8～24時間後のデキストロメトルファンの平均フラックスを提供する量である、実施形態C13に記載の経皮送達デバイス。

【0205】

15. 前記皮膚透過促進剤が、ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、

50

前記皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスの平均フラックスよりも、少なくとも約2倍（例えば、約3倍、約4倍、約5倍、約8倍、約10倍、または前記記載値間の任意の範囲）である、適用4時間～8時間後のデキストロメトルファンの平均フラックスを提供する量である、実施形態C13または14に記載の経皮送達デバイス。

【0206】

16. 前記皮膚透過促進剤が、ヒトの死体皮膚を使用してインビトロで試験した場合、前記皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスのデキストロメトルファンの平均フラックスよりも、少なくとも約5倍（例えば、約5倍、約8倍、約10倍、約20倍、または前記記載値間の任意の範囲）である、適用0時間～4時間後のデキストロメトルファンの平均フラックスを提供する量である、実施形態C13～15のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

10

【0207】

17. 1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、または7日間の適用に好適である、実施形態C13～16のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0208】

18. 1日あたり少なくとも約200ug/cm<sup>2</sup>（例えば、約200ug/cm<sup>2</sup>～約2000ug/cm<sup>2</sup>）のデキストロメトルファンを、使用者に提供するように構成されている、実施形態C17に記載の経皮送達デバイス。

20

【0209】

19. 約5cm<sup>2</sup>～約200cm<sup>2</sup>のサイズを有する、実施形態C13～18のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0210】

20. 約10cm<sup>2</sup>～約100cm<sup>2</sup>のサイズを有する、実施形態C13～19のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

【0211】

21. 前記皮膚透過促進剤が、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸、モノオレイン酸グリセロール、炭素鎖長がC<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>の他の脂肪酸及び脂肪酸エステル、ならびにそれらの組合せから選択される、実施形態C13～20のいずれか1つに記載の経皮送達デバイス。

30

【0212】

22. デキストロメトルファンを、それを必要とする対象に投与する方法であって、経皮送達デバイスを前記対象の皮膚に適用することを含み、前記経皮送達デバイスは接着剤層を含み、前記接着剤層は、接着剤中に分散したデキストロメトルファンと、皮膚透過促進剤とを含み、前記皮膚透過促進剤は、前記適用により、前記皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスを適用してもたらされる平均累積デキストロメトルファンよりも、少なくとも約25%（例えば、約25%、約50%、約100%、約150%、約200%、または前記記載値間の任意の範囲）高い、適用24時間後に透過した平均累積デキストロメトルファンがもたらされる量である、前記方法。

30

【0213】

23. 前記皮膚透過促進剤が、前記適用により、前記皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスを適用してもたらされる平均累積デキストロメトルファンよりも、少なくとも約25%（例えば、約25%、約50%、約100%、約150%、約200%、または前記記載値間の任意の範囲）高い、適用8～24時間後に透過した平均累積デキストロメトルファンがもたらされる量である、実施形態C22に記載の方法。

40

【0214】

24. 前記皮膚透過促進剤が、前記適用により、前記皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスを適用してもたらされるデキストロメトルファンの平均フラックスの、少なくとも約2倍（例えば、約3倍、約4倍、約5倍、約8倍、約10倍、または前記記載値間の任意の範囲）である、適用4時間～8時間後のデキストロメトルフ

50

アンの平均フラックスがもたらされる量である、実施形態 C 2 2 または 2 3 に記載の方法。

【 0 2 1 5 】

2 5 . 前記皮膚透過促進剤が、前記適用により、前記皮膚透過促進剤を含まないが他の点では同等の経皮送達デバイスを適用してもたらされるデキストロメトルファンの平均フラックスの、少なくとも約 5 倍（例えば、約 5 倍、約 8 倍、約 10 倍、約 20 倍、または前記記載値間の任意の範囲）である、適用 0 時間～4 時間後のデキストロメトルファンの平均フラックスがもたらされる量である、実施形態 C 2 2 ～ 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 1 6 】

2 6 . 前記経皮送達デバイスを、1 日以上（例えば、1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、もしくは 7 日、またはそれ以上）の間、1 日に 1 回適用する、実施形態 C 2 2 ～ 2 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 1 7 】

2 7 . 1 日あたり少なくとも約 2 0 0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ （例えば、約 2 0 0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  ～ 約 2 0 0 0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）のデキストロメトルファンを、前記対象に経皮送達する、実施形態 C 2 6 に記載の方法。

【 0 2 1 8 】

2 8 . 経皮送達デバイスが、約 5  $\text{cm}^2$  ～ 約 2 0 0  $\text{cm}^2$  のサイズを有する、実施形態 C 2 2 ～ 2 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 1 9 】

2 9 . 前記経皮送達デバイスが、約 1 0  $\text{cm}^2$  ～ 約 1 0 0  $\text{cm}^2$  のサイズを有する、実施形態 C 2 2 ～ 2 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 2 0 】

3 0 . 前記皮膚透過促進剤が、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸、モノオレイン酸グリセロール、炭素鎖長が C<sub>12</sub> ～ C<sub>18</sub> の他の脂肪酸及び脂肪酸エステル、ならびにそれらの組合せから選択される、実施形態 C 2 2 ～ 2 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 2 1 】

3 1 . デキストロメトルファンを、それを必要とする対象に投与する方法であって、経皮送達デバイスを前記対象の皮膚に適用することを含み、前記経皮送達デバイスは、適用により、約 2 mg / 日 ～ 約 5 0 mg / 日のデキストロメトルファンを前記対象に経皮的に送達するようなフラックス特性を有するように構成される、前記方法。

【 0 2 2 2 】

3 2 . 前記経皮送達デバイスが、適用により、約 5 mg / 日 ～ 約 5 0 mg / 日（例えば、約 5 mg / 日、約 1 0 mg / 日、約 2 0 mg / 日、約 3 0 mg / 日、約 4 0 mg / 日、約 5 0 mg / 日、または前記記載値間の任意の範囲）のデキストロメトルファンを、1 日以上（例えば、1 ～ 5 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、または前記記載値間の任意の範囲）の間、前記対象に経皮的に送達するようなフラックス特性を有するように構成される、実施形態 C 3 1 に記載の方法。

【 実施例 】

【 0 2 2 3 】

実施例 1 . デキストロメトルファン経皮パッチの調製

この実施例は、デキストロメトル薬物含有接着剤パッチを調整するための 1 つの手順を示す。デキストロメトルファン塩基は、一般に市販されている。あるいは、デキストロメトルファン塩基は、例えば、モル比 1 : 1 の NaOH を使用して、臭化水素酸デキストロメトルファンを遊離塩基に変換することによって調製することができる。

【 0 2 2 4 】

皮膚透過促進剤を含まないアクリレート接着剤を使用する製剤 A の調製。1 5 0 mL のビーカー中に、1 0 g の酢酸エチルを加え、続いて 2 . 5 g の D X M を加えた。ブレンド

10

20

30

40

50

を混合してDXMを溶解させた。混合しながら、アクリルPSA、固形分50.5%のDuroTak 87-2287(Henkel Adhesives)50gを加えた。パッチの内容物を30分間、または内容物が均一になるまで混合した。次に、得られた湿潤溶液を、10mlのキャスティングアプリケーターを使用して、剥離ライナー(Lo parex Corp.)上にキャスティングした。キャスティングを強制空気オープン内で80にて10分間乾燥させた。乾燥後、乾燥キャスティングをパッチパッキングフィルムScotchpak 1012(3M Drug Delivery Systems)に積層させた。パッチを、30cm<sup>2</sup>の形状にダイカットした。得られた経皮パッチは、接着剤マトリックス厚さが2.5ml(パッチあたり約180mgの接着剤マトリックスの重量)で、9%のDXMを含んでいる。HPLC分析により、パッチに約16mgのDXMが含まれていることが確認された。パッチは皮膚接着性が良好であり、48時間を超えて皮膚にぴったりと付着した。パッチをダイカットして、皮膚透過試験のためにフランツセルに固定した。25で6か月間、パッチ上に結晶は観察されず、このことは、経皮パッチ製剤の良好な安定性を示している。

10

20

30

#### 【0225】

皮膚透過促進剤を含まないシリコーン接着剤を使用する製剤Bの調製。150mLのビーカー中に、10gの酢酸エチルを加え、続いて2.5gのDXMを加えた。ブレンドを混合してDXMを溶解させた。混合しながら、このブレンドをシリコーンPSA、60.0%の固形分を有する50gのBio-PSA DC7-4502(Dow Corning)に加えた。パッチの内容物を30分間、または内容物が均一になるまで混合した。得られた湿潤溶液を、15mlのキャスティングアプリケーターを使用して、フルオロポリマーコーティング剥離ライナー(3M's 1022)上にキャスティングした。キャスティングを強制空気オープン内で80にて10分間乾燥させた。乾燥後、乾燥キャスティングをパッチパッキングフィルムScotchpak 1012(3M Drug Delivery Systems)に積層させた。パッチを、30cm<sup>2</sup>の形状にダイカットした。得られた経皮パッチは、接着剤マトリックスの厚さが3.5mlである。パッチは皮膚接着性が良好であり、48時間を超えて皮膚にぴったりと付着した。パッチをダイカットして、皮膚透過試験のためにフランツセルに固定した。25で6か月間、パッチ上に結晶は観察されず、このことは、経皮パッチ製剤の良好な安定性を示している。

30

#### 【0226】

アクリレート接着剤とシリコーン接着剤との混合物を使用し、皮膚透過促進剤を使用せず、デキストロメトルファンの濃度を9%に維持した、製剤Cの調製。上記の同様の手順に従って、シリコーン/アクリルPSAをそれぞれ54/46、18/82、及び9/91の比率でブレンドした3つの製剤、製剤C1~C3を調製した。

40

#### 【0227】

製剤Dの調製、上記と同様の手順に従って、種々の量の透過促進剤を含む製剤も調製する。製剤D1は、ミリスチン酸イソプロピルを7.7%の量で含み、製剤D2は、ミリスチン酸イソプロピルを10%の量で含む。対照として、ミリスチン酸イソプロピルを含まない製剤D0も調製した。

#### 【0228】

以下の表1は、上記で調製した異なる製剤の成分を重量百分率でまとめている。(表中の百分率は、乾燥重量を指す。)

(表1)

製剤番号	A	B	C1	C2	C3	D0	D1	D2
DXM	9	8	9	9	9	10	10	10
DuroTak 87-2287	91	92	49	16	8	90	82.3	80
DC 7-4502			42	75	83			
IPM						0	7.7	10
計	100	100	100	100	100	100	100	100

## 【0229】

## 実施例2. 経皮フラックス試験

パッチからのデキストロメトルファンの経皮フラックスを、フランツ拡散セル法により 10  
ヒト死体表皮を使用して試験した。

## 【0230】

実施例1で調製したパッチ製剤A、B、及びCを、以下のプロトコルを使用した皮膚透  
過試験に使用した：

- ・フランツセル組立体 - Logan Instruments (6セルユニット)
- ・各セルには12mLの容積、1.5cmの直径のオリフィスがある。
- ・レセプター媒体はリン酸緩衝液 (PBS) pH 7.4である。
- ・セル温度を37に維持する。
- ・サンプリング方法：HPLCアッセイ用に1.5mLを取り、セルを空にし、未使用の  
媒体と交換する。
- ・サンプリング時点：4、8、12、24、及び48時間目
- ・死体皮膚を使用し、New York Fire Fighters Skin Bankから入手する。皮膚番号MM07116、白人、58歳、男性、皮膚部位：左後脚。
- ・媒体のアッセイ方法：HPLCベース。

20

## 【0231】

製剤A及びBの試験結果を以下の表1に示す(図1も参照のこと)。提示された値は、  
cm<sup>2</sup>あたりの透過したDXMの累積量(すなわち、μg/cm<sup>2</sup>)である。

(表2)

30

製剤	A	B
時間	アクリルPSA DuroTak 87-2287	シリコーンPSA DC7-4502
0	0.0	0.0
4	48.6	25.8
8	124.9	79.8
12	201.3	138.1
24	424.3	294.4
48	625.1	597.0

## 【0232】

製剤C1～C3の試験結果を以下の表3に示す(図2も参照のこと)。提示された値は  
cm<sup>2</sup>あたりの透過したDXMの累積量(すなわち、μg/cm<sup>2</sup>)である。

40

(表3)

製剤	C1	C2	C3
日/ シリコーン: アクリル比率	54/46	18/82	9/91
0.33	71.0	34.8	159.5
1	308.1	215.9	487.0
2	536.5	433.3	768.8
3	667.8	584.1	902.6
4	755.2	703.7	979.1
5	815.8	784.0	1023.5
6	866.3	854.6	1060.6
7	906.7	910.2	1086.1

10

## 【0233】

実施例3. 透過促進剤を含むデキストロメトルファン経皮パッチ

製剤D0～D2も、実施例2に記載されたのと同じプロトコルに従って、それらのインピトロフラックス特性について試験した。結果を表4に示した（図3も参照のこと）。（表4）

製剤	D0	D1	D2
IPM %	0	7.7	10.0
24時間フラックス	141.3	240.0	334.6

20

## 【0234】

結果は、IPMのレベルが最大10%増加すると、DXMの皮膚透過が大幅に向上することを明確に示している。

## 【0235】

実施例4. インビボ薬物動態試験

この実施例は、空腹条件下で、NUEDEXTA（登録商標）（臭化水素酸デキストロメトルファン及び硫酸キニジン）カプセル、20mg/10mg（Avanir Pharmaceuticals, Inc.）に対する、15mg/24時間、試験用デキストロメトルファンパッチの比較生物学的利用能を評価するために、16人の健康な成人男性と女性対象により実施された、オープンラベル、ランダム化、2処置、2期間、2シーケンスのクロスオーバー試験に関する。この試験の16人の対象はすべて遺伝子型決定されて、CYP2D6遺伝子型を決定した。16人の対象すべてを、デキストロメトルファンの高代謝群として特徴付けることができる。例えば、Reducing A.L.D. et al. Frontiers in Pharmacology, vol. 9, Article 305 (April 2018)を参照のこと。

30

## 【0236】

この試験では、デキストロメトルファンとデキストロルファン（デキストロメトルファンの1つの代謝物）の両方の薬物動態プロファイルを測定した。

40

## 【0237】

試験の一方の期間では、薬物含有接着剤パッチであり、約80重量%の接着剤（Duro-Tak 87-2287）と、約10wt%のデキストロメトルファン塩基と、約10wt%の透過促進剤ミリスチン酸イソプロピルとを含むDIA層を有し、約15mg/24時間を経皮的に送達するように設計された、35mgのDXMを含む45cm<sup>2</sup>パッチである1つのデキストロメトルファンパッチを、少なくとも10時間の一晩の断食の後、24時間、健康な対象の左上腕外側に適用した。もう一方の試験期間では、単一のNUEDEXTA（登録商標）（臭化水素酸デキストロメトルファン及び硫酸キニジン）カプセル、20mg/10mgを、少なくとも10時間の一晩の断食の後（0時間）、12時間ごと（0時間目及び12時間目）に（24時間にわたり40mg/20mgの総用量で）投与した。

50

## 【0238】

N U E D E X T A (登録商標) 処置では、対象は 0 時間目投与の前にのみ、少なくとも 10 時間、一晩絶食した。投与の順序は、2 シーケンスのランダム化スケジュールに従う。投与前、及び各試験期間において試験薬物を投薬した (0 時間) 後に 96 時間を超える間隔で、血液サンプルを収集した。対象は、投薬の少なくとも 10 時間前 (0 時間) から、各試験期間における 36 時間目の血液サンプル収集後まで、臨床施設に閉じ込められ、48 時間目、72 時間目、及び 96 時間目の血液サンプル収集のために臨床施設に戻された。投与 (0 時間) 間隔は少なくとも 10 日であった。

## 【0239】

デキストロメトルファンの血漿濃度及びその活性代謝物デキストロルファンの血漿濃度を、完全に検証された分析手順によって測定した。平均生物学的同等性方法論を使用した統計分析を実施して、デキストロメトルファン及びデキストロルファンのみの参照製品の生物学的利用能と比較して、試験製剤の生物学的利用能を評価した。

10

## 【0240】

この試験は、N U E D E X T A (登録商標) (臭化水素酸デキストロメトルファン及び硫酸キニジン) カプセルの既知の薬物動態、臭化水素酸デキストロメトルファン及び硫酸キニジンカプセルに関する F D A ガイダンス草案、及び絶食条件下での生物学的利用能 / 生物学的同等性試験及び接着試験の実施について一般的に受け入れられている基準に基づいて設計された。キャリーオーバー効果の可能性を最小限に抑えるため、この試験では少なくとも 10 日間のウォッシュアウト期間を選択した。

20

## 【0241】

試験はまた、この試験の結果に影響を与える場合がある潜在的な薬物相互作用を最小限に抑えるように設計された。例えば、M A O 阻害剤、三環系抗うつ薬、S S R I 、T d P または不整脈に関する薬物、C Y P 3 A 4 または C Y P 2 D 6 などの誘発剤または阻害剤などの薬物の服用について、対象をスクリーニングして監視した。

## 【0242】

## 薬物動態の結果

血液サンプルはこれらの時点で収集した (小投薬量に対して) : 投与前 (0 時間) 及び投与 0.5 、 1.0 、 1.5 、 2.0 、 3.0 、 4.0 、 5.0 、 6.0 、 7.0 、 9.0 、 12.0 、 13.0 、 14.0 、 15.0 、 16.0 、 17.0 、 18.0 、 20.0 、 24.0 、 24.5 、 25.0 、 26.0 、 30.0 、 36.0 、 48.0 \* 、 72.0 \* 及び 96.0 \* 時間後 (\* 戻りサンプル) 。次に、サンプルを処理し、検証済みの分析方法を使用して、デキストロメトルファンとデキストロルファンの両方の濃度を分析した。S A S (登録商標) 、バージョン 9.4 以降を、すべての薬物動態計算及び統計計算に使用した。

30

## 【0243】

表 5 A ~ 5 D は、この試験からの結果を示している。表 A 及び C は、1 日に 2 回 N e u d e x t r a (参照) を経口投与された対象における、デキストロメトルファン及びデキストロルファンの血漿中濃度をそれぞれ示している。表 B 及び D は、デキストロメトルファンパッチを用いて 24 時間処置を受けた対象における、デキストロメトルファン及びデキストロルファンの血漿濃度をそれぞれ示している。

40

## 【0244】

(表 5 A) N e u d e x t r a 処置を受けた対象におけるデキストロメトルファン P K プロファイル

対象	期間	シーケンス	AUC 0-t / AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h·ng/mL)	AUC 0-24	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
2001	1	2	0.993	351.9471	349.606	184.0613	16.601	15
2002	2	1	0.964	195.315	188.2605	125.9288	10.095	18
2003	1	2	0.968	678.6678	657.1278	261.3503	18.961	15
2004	2	1	0.925	1179.091	1090.282	413.963	25.246	18
2005	1	2	0.985	241.7969	238.2765	139.581	10.527	16
2006	2	1	0.988	113.702	112.3683	71.981	5.179	18
2007	1	2	0.988	212.503	209.9133	120.7003	9.266	16
2008	2	1	0.987	199.7647	197.2488	115.1745	8.949	17
2009	1	2	0.977	61.9881	60.5778	41.9003	3.009	17
2010	2	1	0.992	420.076	416.5713	198.18	14.367	16
2011	2	1	0.991	146.6518	145.3553	94.6668	7.912	16
2012	1	2	0.987	630.2464	622.358	258.1298	17.371	18
2013	2	1	0.96	1127.656	1082.814	391.2635	27.377	17
2014	1	2	0.99	209.3143	207.2588	119.782	9.519	18
2015	2	1	0.989	203.16	200.8948	123.0515	11.967	15
2016	1	2	0.994	413.279	410.8915	188.3373	13.428	16
N			16	16	16	16	16	16
平均			0.98	399.0725	386.8627	178.0032	13.1109	16.625
標準偏差			0.0182	341.34	321.0667	106.3368	6.6888	1.1475
CV(%)			1.8534	85.5333	82.9924	59.7387	51.0169	6.902
最小値			0.9247	61.9881	60.5778	41.9003	3.009	15
中央値			0.9876	227.15	224.0949	132.7549	11.247	16.5
最大値			0.9942	1179.091	1090.282	413.963	27.377	18
幾何平均			-	293.6809	287.7623	151.5212	11.4739	-
幾何CV(%)			-	96.1162	94.5644	65.4088	60.9954	-

【 0 2 4 5 】

(表5B) D X M パッチ処置を受けた対象におけるデキストロメトルファンPKプロファイル

10

20

30

対象	期間	シーケンス	AUC 0-t / AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h·ng/mL)	AUC 0-24	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Kel (h-1)
2001	2	2	0.995	343.5848	341.9338	225.8408	12.168	13	0.0521
2002	1	1	0.979	157.7533	154.4763	83.966	5.918	24	0.0598
2003	2	2	0.993	254.6006	252.7	138.4305	7.924	13	0.0558
2004	1	1	0.909	762.9419	693.3915	227.2223	15.069	25	0.028
2005	2	2	0.981	108.1344	106.0843	39.8225	3.565	24	0.0449
2006	1	1	0.976	155.7666	152.0265	76.285	5.39	24	0.0406
2007	2	2	0.974	76.1848	74.1835	37.4935	2.768	24	0.0655
2008	1	1	0.953	160.8027	153.2865	101.7265	5.729	9	0.089
2009	2	2	0.983	135.951	133.5808	60.496	5.299	24.5	0.0464
2010	1	1	0.989	170.5676	168.6183	93.6805	5.488	24.5	0.0487
2011	1	1	0.981	150.6617	147.8318	88.5355	5.359	13	0.0594
2012	2	2	0.991	175.1153	173.5208	89.2915	5.41	24	0.0583
2013	1	1	0.972	135.1146	131.3655	59.5475	5.058	24.5	0.0501
2014	2	2	0.988	103.1524	101.9025	51.8775	3.747	13	0.0448
2015	1	1	0.99	89.5274	88.629	49.1685	3.503	24.5	0.0601
2016	2	2	0.98	118.201	115.859	56.2235	3.982	24.5	0.0418
N			16	16	16	16	16	16	16
平均			0.9771	193.6287	186.8369	92.4755	6.0236	20.5313	0.0528
標準偏差			0.0208	165.2082	149.9839	58.4479	3.2516	5.8807	0.0135
CV(%)			2.1321	85.3221	80.2753	63.2036	53.9815	28.6425	25.5494
最小値			0.9088	76.1848	74.1835	37.4935	2.768	9	0.028
中央値			0.9811	153.2141	149.9291	80.1255	5.3745	24	0.0511
最大値			0.9952	762.9419	693.3915	227.2223	15.069	25	0.089
幾何平均			-	160.6092	156.8942	79.6881	5.4375	-	-
幾何 CV(%)			-	60.1868	58.6836	58.0178	46.2616	-	-

【 0 2 4 6 】

(表5C) Neudexta処置を受けた対象におけるデキストロルファンPKプロファイル

10

20

30

対象	期間	シーケンス	AUC 0-t / AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h·ng/mL)	AUC 0-24	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)
2001	1	2	0.91	54.6319	49.7395	37.0408	2.508	15
2002	2	1	0.95	54.7694	52.0113	44.3253	4.736	3
2003	1	2	0.79	44.4308	35.1195	19.2823	1.375	3
2004	2	1	0.758	45.5979	34.5633	16.5818	0.997	18
2005	1	2	0.933	49.1071	45.8165	37.2095	2.842	2
2006	2	1	0.846	21.7259	18.3733	17.4788	1.763	2
2007	1	2	0.923	34.5947	31.9278	25.6383	1.927	15
2008	2	1	0.863	27.3844	23.634	20.3403	1.463	3
2009	1	2	0.977	61.0768	59.6648	50.6268	4.251	16
2010	2	1	0.88	47.2853	41.614	29.7973	2.385	5
2011	2	1	0.944	44.4111	41.9088	38.2585	4.014	2
2012	1	2	0.773	35.9404	27.7748	18.5353	1.369	4
2013	2	1	-	-	24.2913	9.816	0.709	18
2014	1	2	0.907	33.6648	30.522	24.7718	1.804	3
2015	2	1	0.872	42.554	37.1155	29.618	2.482	2
2016	1	2	0.877	37.8946	33.2445	26.2825	2.035	4
N			15	15	16	16	16	16
平均			0.8802	42.338	36.7075	27.8502	2.2913	7.1875
標準偏差			0.0657	10.6596	11.2148	11.1675	1.1676	6.5138
CV(%)			7.469	25.1775	30.5518	40.0985	50.9602	90.6263
最小値			0.758	21.7259	18.3733	9.816	0.709	2
中央値			0.8801	44.4111	34.8414	25.9604	1.981	3.5
最大値			0.9769	61.0768	59.6648	50.6268	4.736	18
幾何平均			-	40.9614	35.0859	25.6926	2.0294	-
幾何 CV(%)			-	28.0586	32.3114	44.7726	55.4075	-

【 0 2 4 7 】

(表 5 D) D X M パッチ処置を受けた対象におけるデキストロルファンPKプロファイル

10

20

30

対象	期間	シーケンス	AUC 0-t / AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h·ng/mL)	AUC 0-24	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Kel (h-1)
2001	2	2	0.816	23.5515	19.2253	9.77	0.665	26	0.0495
2002	1	1	-	-	13.3518	7.81	0.658	13	-
2003	2	2	0.786	15.0118	11.7988	7.563	0.478	20	0.071
2004	1	1	-	-	16.3933	6.348	0.58	24.5	-
2005	2	2	-	-	1.5003	0	0.279	30	-
2007	2	2	-	-	2.594	0.955	0.286	30	-
2008	1	1	-	-	7.8075	5.6295	0.431	24	-
2009	2	2	-	-	4.7703	3.265	0.354	12	-
2010	1	1	-	-	11.3405	6.759	0.539	26	-
2011	1	1	-	-	1.6505	1.102	0.312	26	-
2012	2	2	-	-	4.957	2.741	0.401	24	-
2013	1	1	-	-	13.1663	6.377	0.683	24	-
2014	2	2	-	-	6.6303	4.4165	0.393	26	-
2015	1	1	-	-	10.327	5.9315	0.588	14	-
2016	2	2	-	-	4.1193	2.386	0.319	26	-
N			2	2	15	15	15	15	2
平均			0.8011	19.2816	8.6421	4.7369	0.4644	23.0333	0.0602
標準偏差			0.0215	6.0384	5.5101	2.8797	0.1446	5.7273	0.0152
CV(%)			2.6783	31.317	63.7586	60.7921	31.1453	24.8654	25.2412
最小値			0.786	15.0118	1.5003	0	0.279	12	0.0495
中央値			0.8011	19.2816	7.8075	5.6295	0.431	24.5	0.0602
最大値			0.8163	23.5515	19.2253	9.77	0.683	30	0.071
幾何平均			-	18.8029	6.7033	4.1953	0.4433	-	-
幾何CV(%)			-	32.6691	96.3776	82.6752	32.64	-	-

## 【0248】

この試験に基づいて、DXMパッチを用いて処置を受けた対象では、パッチ処置で観察されたDXM対DRPのAUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>0-t</sub>、及びC<sub>max</sub>の比率が、Neudeexta処置で観察されたそれぞれの比率よりも有意に高い。例えば、パッチ処置で観測された、DXM対DRPのAUC<sub>0-24</sub>の平均比は、Neudeexta処置で観察された平均比のほぼ3倍(24.54:9.03)であり、以下の表6を参照のこと。

## 【0249】

(表6) パッチ処置、Neudeexta処置のPKプロファイルの比較

10

20

30

対象	期間	Neudexta 処置			パッチ処置					
		シーケンス	AUC 0-t (DXM/DR P)	AUC 0-24 (DXM/DR P)	Cmax (DXM/DR P)	期間	シーケンス	AUC 0-t (DXM/DR P)	AUC 0-24 (DXM/DR P)	Cmax (DXM/DR P)
2001	1	2	7.03	4.97	6.62	2	2	17.79	23.12	18.30
2002	2	1	3.62	2.84	2.13	1	1	11.57	10.75	8.99
2003	1	2	18.71	13.55	13.79	2	2	21.42	18.30	16.58
2004	2	1	31.54	24.96	25.32	1	1	42.30	35.79	25.98
2005	1	2	5.20	3.75	3.70	2	2	70.71	-	12.78
2006	2	1	6.12	4.12	2.94	1	1	-	-	-
2007	1	2	6.57	4.71	4.81	2	2	28.60	39.26	9.68
2008	2	1	8.35	5.66	6.12	1	1	19.63	18.07	13.29
2009	1	2	1.02	0.83	0.71	2	2	28.00	18.53	14.97
2010	2	1	10.01	6.65	6.02	1	1	14.87	13.86	10.18
2011	2	1	3.47	2.47	1.97	1	1	89.57	80.34	17.18
2012	1	2	22.41	13.93	12.69	2	2	35.01	32.58	13.49
2013	2	1	44.58	39.86	38.61	1	1	9.98	9.34	7.41
2014	1	2	6.79	4.84	5.28	2	2	15.37	11.75	9.53
2015	2	1	5.41	4.15	4.82	1	1	8.58	8.29	5.96
2016	1	2	12.36	7.17	6.60	2	2	28.13	23.56	12.48
N			16	16	16			15	16	
平均			<b>12.07</b>	<b>9.03</b>	8.88			<b>29.43</b>	<b>24.54</b>	13.12
標準偏差			11.78	10.15	9.96			22.93	18.82	5.06
CV(%)			97.60%	112.45%	112.10%			77.89%	76.70%	38.60%

## 【0250】

図4 A 及び 4 B は、0 ~ 96 時間のデキストロメトルファンの濃度及びデキストロルファン濃度のグラフを示す。

## 【0251】

## 実施例5. 多層パッチ設計

30

この実施例では、新規な多層設計について説明する。

## 【0252】

図5に示すように、本明細書の実施形態に有用な例示的なパッチ設計は、接触層及びリザーバ層を含むことができる。接触層(図5の上層)は、以下の成分を有することができる：1)接着剤(例えば、D U R O - T A K 2 8 7 - 2 2 8 7)：約77.5%～約75%；2)薬物(デキストロメトルファン塩基)：約10%；3)促進剤(例えば、ミリスチン酸イソプロピル-IPM)：約10%；及び4)K o l l i d o n、例えばK o l l i d o n V A 6 4：約2.5%～約5%。リザーバ層は、以下の成分を有することができる：1)接着剤(例えば、D U R O - T A K 2 8 7 - 2 2 8 7)：約57.5%～約20%；2)薬物(デキストロメトルファン塩基)：約30%～約50%；3)促進剤(例えば、ミリスチン酸イソプロピル-IPM)：約10%；及び4)K o l l i d o n、例えばK o l l i d o n V A 6 4：約2.5%～約20%。下層は、バッキング層であり得るか、または上層と同じような接着剤層であり得る。好適なバッキング層について本明細書で記載されている。K o l l i d o nは、ビニルピロリドンポリマー(例えば、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、例えばK o l l i d o n V A 6 4)を指す商標名である。適用する前に、接触層は、典型的には、剥離ライナーで保護されている。好適な剥離ライナーも、本明細書に記載されている。

40

## 【0253】

一例では、多層パッチは、60cm<sup>2</sup>以上、例えば、約60cm<sup>2</sup>～約150cm<sup>2</sup>のサイズを有することができる。

50

10

20

## 【0254】

一例では、多層パッチは、 $70\text{ cm}^2$  のサイズを有することができ、合計約 $370\text{ mg}$  のデキストロメトルファン塩基を含むように設計されている。このようなパッチは、7日間の適用に好適であり、1日あたり約 $20\text{ mg}$  以上のデキストロメトルファンを7日間経皮送達することができる（7日間にわたり、合計約 $140\text{ mg}$  以上の送達）。

## 【0255】

## 実施例6. 薬物動態シミュレーション

この実施例は、異なるサイズのパッチを毎日適用した後の、7日間にわたるデキストロメトルファン（DXMまたはDM）血漿プロファイル及びデキストロルファン（DOR）血漿プロファイルのシミュレーションを示している。

10

## 【0256】

異なるサイズのパッチを7日間にわたって毎日投薬した後の、血漿プロファイルをシミュレートするために使用される方法は、重ね合わせと呼ばれる。これには、コンパートメントモデリングの必要性またはPKパラメータを知る必要性なしに、前の用量のプロファイルに次の用量の濃度を繰り返し追加することが含まれる。最初に、 $70\text{ cm}^2$  パッチを24時間単回適用した後のデキストロメトルファン（略してDXMまたはDM）及びデキストロルファン（略してDORまたはDRP）の平均血漿プロファイルは、 $45\text{ cm}^2$  パッチを用いた実施例4に示すようなものが得られた。DXMの吸収率はパッチサイズに比例して増加するが、DXMからDRPへの変換率、DXMクリアランス率、及びDRPクリアランス率は変化しなかったと仮定する。

20

## 【0257】

次に、1日1回、7日間適用の $60\text{ cm}^2$  及び $90\text{ cm}^2$  パッチからのDXM及びDRP血漿プロファイルを、予測された単回投与プロファイル及び重ね合わせの原理を使用して予測し、1日目以降の各投薬はDXM、DRPのクリアランス率、及びDXMとDRPの変換に変化を引き起こさないと仮定した。

## 【0258】

薬物動態シミュレーションの結果を図6A～6Dに示す。図6Bに示すように、約 $60\text{ cm}^2$  以上のサイズのDXMパッチを毎日投与すると、Neudexta BID（ $20\text{ mg}$  DXM /  $10\text{ mg}$  キニジン）の7日間の経口投与からのDXM濃度のピーク及びトラフ内に入るDXM血漿レベルが生成される。さらに、DXMパッチの毎日の投与から得られたDXM血漿レベルは、変動がより少なく、ピーク対トラフ比は、7日間のNeudexta BID（ $20\text{ mg}$  DXM /  $10\text{ mg}$  キニジン）の経口投与から観察されたものよりも低い。

30

## 【0259】

概要及び要約のセクションではなく、発明を実施するための形態のセクションは、特許請求の範囲を解釈するために使用されることが意図されていることを理解すべきである。概要及び要約のセクションは、発明者によって企図される本発明の例示的な実施形態のすべてではなく、1つまたは複数の実施形態を記載することがあり、したがって、決して本発明及び添付の特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。

## 【0260】

本発明は、明記された機能及びそれらの関係の実装を示す機能的構成要素を用いて上記で説明されてきた。これらの機能的構成要素の境界は、説明の便宜上、本明細書では適宜定義されてきた。明記された機能とそれらの関係が適切に実行される限り、代替境界を定義することができる。

40

## 【0261】

属として記載された本発明の態様に関して、すべての個々の種は、個別に、本発明の別個の態様と見なされる。本発明の態様が、ある特徴を「含む（comprising）」として記載される場合、実施形態はまた、その特徴から「からなる（consisting of）」または「本質的にからなる（consisting essentially of）」と考えられる。

50

## 【0262】

特定の実施形態の前述の説明は、発明の一般的な性質を完全に明らかにするもので、したがって他者が、当該技術の範囲内の知識を適用することにより、過度の実験をすることなく、本発明の一般的な概念から逸脱することなく、そのような特定の実施形態を種々の用途のために、容易に変更及び／または適合することができる。したがって、そのような適合及び変更は、本明細書に提示された教示及びガイダンスに基づいて、開示された実施形態の等価物の意味及び範囲内にあることが意図されている。本明細書の専門語または専門用語は限定ではなく説明を目的とするものであり、したがって本明細書の専門語または専門用語は、教示及びガイダンスに照らして当業者によって解釈され得ることを理解すべきである。

10

## 【0263】

本発明の幅及び範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれによっても限定されるべきではなく、以下の特許請求の範囲及びそれらの等価物に従ってのみ定義されるべきである。

## 【0264】

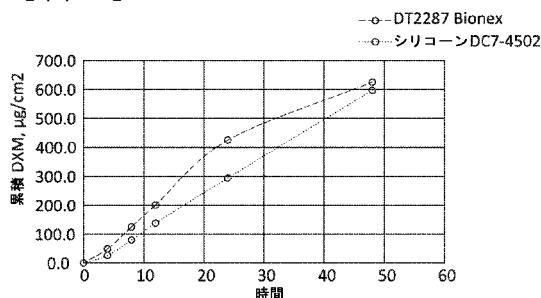
本明細書に記載の種々の態様、実施形態、及び選択肢のすべては、あらゆる変形形態で組み合わせることができる。

## 【0265】

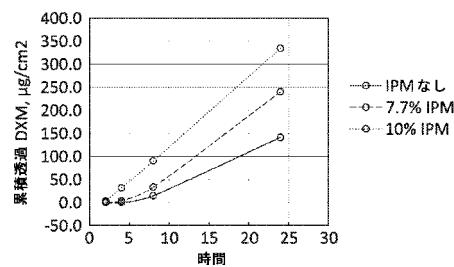
本明細書において言及されたすべての刊行物、特許及び特許出願は、各個々の刊行物、特許または特許出願が、参照により組み込まれると具体的かつ個別に示されている場合と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。この文書の用語の任意の意味または定義が、参照により組み込まれた文書の同じ用語の任意の意味または定義と矛盾する場合は、この文書のその用語に割り当てられた意味または定義が優先するものとする。

20

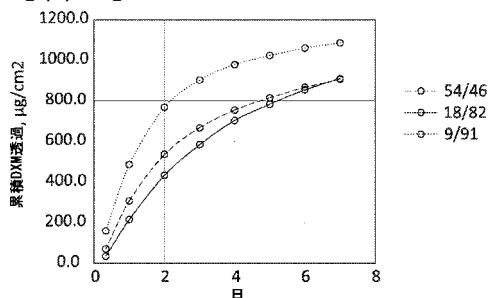
【図1】



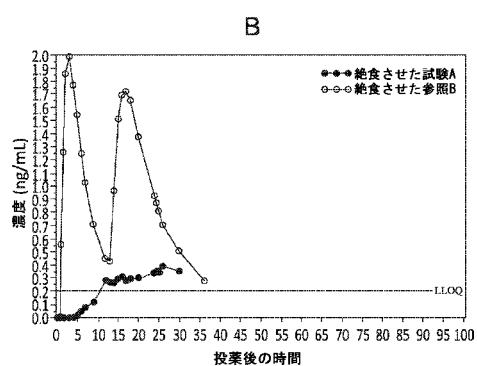
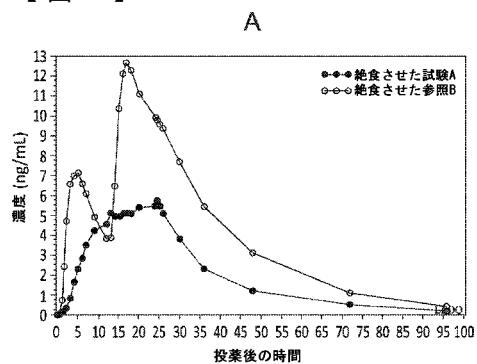
【図3】



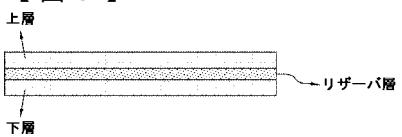
【図2】



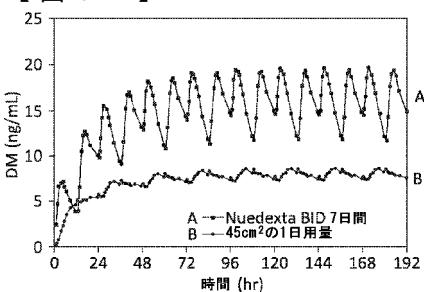
【図4】



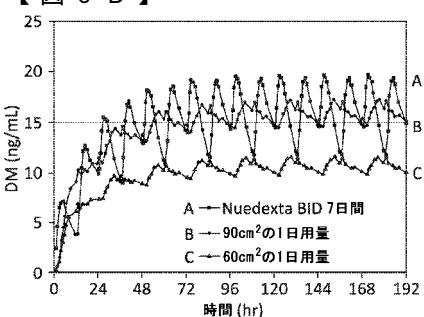
【図5】



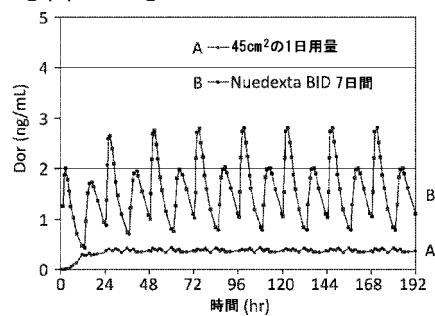
【図6 A】



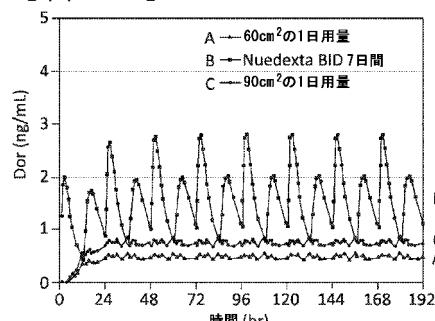
【図6 B】



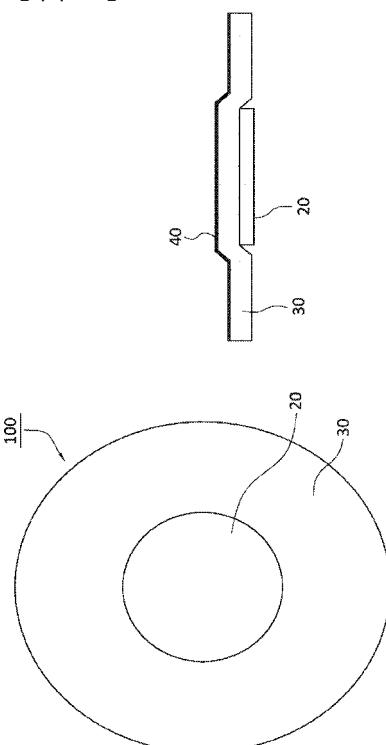
【図6 C】



【図6 D】



【図7】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/54178																								
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/437; A61K 31/4468; A61K 9/00 (2018.01) CPC - A61K 31/437; A61K 31/445; A61K 31/4468; A61K 47/02; A61K 47/32; A61K 9/0014																										
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																										
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document																										
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document																										
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 6,335,030 B1 (Hoeck et al.) 1 January 2002 (01.01.2002) col 2, ln 9-12; col 3, ln 42-46, 56-59; col 12, ln 45-65; col 13, ln 14-18, 33-41, 53-67</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">29</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 2013/0137714 A1 (Avanir Pharmaceuticals, Inc.) 30 May 2013 (30.05.2013) para [0017]; [0031]; [0036]; [0077]; [0126]; [0129]-[0130]; [0171]; [0174]; [0196]; [0218]</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4, 11-13</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 5,206,248 A (Smith) 27 April 1993 (27.04.1993) whole document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4, 11-13, 29</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 2016/0038464 A1 (Antecip Bioventures II LLC) 11 February 2016 (11.02.2016) whole document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4, 11-13, 29</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 2006/0223786 A1 (Smith et al.) 5 October 2006 (05.10.2006) whole document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4, 11-13, 29</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 2012/0053169 A1 (Thomas) 1 March 2012 (01.03.2012) whole document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4, 11-13, 29</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">US 2011/0039875 A1 (Singh) 17 February 2011 (17.02.2011) whole document</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4, 11-13, 29</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6,335,030 B1 (Hoeck et al.) 1 January 2002 (01.01.2002) col 2, ln 9-12; col 3, ln 42-46, 56-59; col 12, ln 45-65; col 13, ln 14-18, 33-41, 53-67	29	Y	US 2013/0137714 A1 (Avanir Pharmaceuticals, Inc.) 30 May 2013 (30.05.2013) para [0017]; [0031]; [0036]; [0077]; [0126]; [0129]-[0130]; [0171]; [0174]; [0196]; [0218]	1-4, 11-13	A	US 5,206,248 A (Smith) 27 April 1993 (27.04.1993) whole document	1-4, 11-13, 29	A	US 2016/0038464 A1 (Antecip Bioventures II LLC) 11 February 2016 (11.02.2016) whole document	1-4, 11-13, 29	A	US 2006/0223786 A1 (Smith et al.) 5 October 2006 (05.10.2006) whole document	1-4, 11-13, 29	A	US 2012/0053169 A1 (Thomas) 1 March 2012 (01.03.2012) whole document	1-4, 11-13, 29	A	US 2011/0039875 A1 (Singh) 17 February 2011 (17.02.2011) whole document	1-4, 11-13, 29
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
X	US 6,335,030 B1 (Hoeck et al.) 1 January 2002 (01.01.2002) col 2, ln 9-12; col 3, ln 42-46, 56-59; col 12, ln 45-65; col 13, ln 14-18, 33-41, 53-67	29																								
Y	US 2013/0137714 A1 (Avanir Pharmaceuticals, Inc.) 30 May 2013 (30.05.2013) para [0017]; [0031]; [0036]; [0077]; [0126]; [0129]-[0130]; [0171]; [0174]; [0196]; [0218]	1-4, 11-13																								
A	US 5,206,248 A (Smith) 27 April 1993 (27.04.1993) whole document	1-4, 11-13, 29																								
A	US 2016/0038464 A1 (Antecip Bioventures II LLC) 11 February 2016 (11.02.2016) whole document	1-4, 11-13, 29																								
A	US 2006/0223786 A1 (Smith et al.) 5 October 2006 (05.10.2006) whole document	1-4, 11-13, 29																								
A	US 2012/0053169 A1 (Thomas) 1 March 2012 (01.03.2012) whole document	1-4, 11-13, 29																								
A	US 2011/0039875 A1 (Singh) 17 February 2011 (17.02.2011) whole document	1-4, 11-13, 29																								
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																										
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																										
Date of the actual completion of the international search 19 November 2018		Date of mailing of the international search report <b>24 JAN 2019</b>																								
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: <b>Lee W. Young</b> PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																								

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/54178

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
  
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  
  
  
  
3.  Claims Nos.: 5-10, 14-24 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
-- See extra sheet --

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
  
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-4, 11-13, 29

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/54178

## --- Box III, Lack of Unity of Invention ---

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-4, 11-13, 29 drawn towards a method of treating a neurological disease or disorder in a human subject in need thereof, the method comprising applying dextromethorphan to the skin of the subject.

Group II: Claims 25-28 drawn towards a transdermal delivery device comprising an adhesive layer comprising dextromethorphan dispersed in an adhesive, and a method of administering dextromethorphan to a subject in need thereof, the method comprising applying such a transdermal delivery device to the skin of the subject.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

## Special Technical Features:

Group I requires a method of treating a neurological disease or disorder in a human subject in need thereof, wherein the neurological disease or disorder is pseudobulbar affect, depression, stroke, traumatic brain injury, seizure, pain, methotrexate neurotoxicity, Parkinson's disease, autism, or a combination thereof, the method comprising applying a transdermal delivery device comprising dextromethorphan to the skin of the subject, wherein the applying results in one or more of the following pharmacokinetic profile in the human subject: a. a mean C<sub>max</sub> of dextromethorphan of at least about 3 ng/ml (e.g., about 3 ng/ml to about 12 ng/ml) at day 1 post application; b. a mean AUC<sub>0-24</sub> of dextromethorphan of at least about 40 ng<sup>·</sup>h/ml (e.g., about 40 ng<sup>·</sup>h/ml to about 150 ng<sup>·</sup>h/ml) at day 1 post application; c. a mean ratio of C<sub>24h</sub>/C<sub>12h</sub> of dextromethorphan of not more than about 1.5 (e.g., about 1 to about 1.5) at day 1 post application; d. a mean ratio of C<sub>24h</sub>/C<sub>6h</sub> of dextromethorphan of at least about 1.2 (e.g., about 1.5 to about 2.5) at day 1 post application; e. a mean ratio of C<sub>24h</sub>/C<sub>18h</sub> of dextromethorphan of about 0.85 to about 1.3 at day 1 post application; f. a mean C<sub>max</sub> of dextrophan of not more than 2 ng/ml (e.g., not more than 2 ng/ml, not more than 1 ng/ml, or not more than 0.5 ng/ml) at day 1 post application; g. a mean AUC<sub>0-24</sub> of dextrophan of not more than 10 ng<sup>·</sup>h/ml (e.g., not more than 10 ng<sup>·</sup>h/ml or not more than 5 ng<sup>·</sup>h/ml) at day 1 post application; h. a mean ratio of C<sub>max</sub> of dextromethorphan to C<sub>max</sub> of dextrophan of at least about 5 (e.g., at least about 10, at least about 15, at least about 20) at day 1 post application; and i. a mean ratio of AUC<sub>0-24</sub> of dextromethorphan to AUC<sub>0-24</sub> of dextrophan of at least about 5 (e.g., at least about 10, at least about 15, at least about 20, or at least about 25) at day 1 post application, or wherein the transdermal delivery device is configured to have a flux characteristic such that the applying transdermally delivers dextromethorphan about 2 mg/day to about 50 mg/day to the subject, which is not required by Group II.

Group II requires transdermal delivery device comprising an adhesive layer comprising dextromethorphan dispersed in an adhesive, wherein the adhesive layer comprises a skin permeation enhancer in an amount to provide a mean cumulative dextromethorphan permeated at 24 hours post application of at least about 25% (e.g., about 25%, about 50%, about 100%, about 150%, about 200%, or any ranges between the recited value) higher than that of an otherwise equivalent transdermal delivery device without the skin permeation enhancer, and method of administering dextromethorphan to a subject in need thereof, the method comprising applying such a transdermal delivery device to the skin of the subject, which is not required by Group I.

## Shared Technical Features:

Groups I-II share the technical features of a method of administering dextromethorphan to a subject in need thereof, the method comprising applying a transdermal delivery device to the skin of the subject. However, this shared technical feature does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 6,335,030 B1 to Hoeck et al. (hereafter, Hoeck) which teaches a method of administering dextromethorphan to a subject in need thereof (col 3, ln 56-59; A third object of the invention is to provide a method of treating diseases, in humans or animals, which are treatable with antitussive agents by administering dextromethorphan transdermally), the method comprising applying a transdermal delivery device to the skin of the subject (col 3, ln 42-46; Accordingly, a first object of the present invention is to provide a device for transdermal administration use of dextromethorphan, optionally encompassing salts, prodrugs and metabolites thereof, for achieving an antitussive effect).

As said features were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I-II. The inventions of Group I-II thus lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 5-10, 14-24 are determined unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 0 1
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T, J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. TWEEEN

(74)代理人 100142929	弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699	弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048	弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506	弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707	弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340	弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889	弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072	弁理士 川本 和弥
(72)発明者 ボルサディア スレシュ	アメリカ合衆国 0 8 5 3 6 ニュージャージー州 プレインズボロ コロニアル コート 3

F ターム(参考) 4C076 AA72 AA94 BB31 CC01 EE27 FF31 FF34  
 4C086 AA01 AA02 BC27 BC73 GA16 MA32 MA63 NA05 NA10 NA11  
 NA12 ZA02 ZA08 ZA12 ZA15 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 FA08 MA52 MA83 NA05 NA10 NA11 NA12 ZA02  
 ZA08 ZA12 ZA15 ZC75