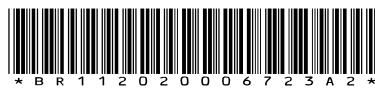




República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020006723-7 A2



(22) Data do Depósito: 03/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 06/10/2020

(54) Título: DISPOSITIVO DE DISTRIBUIÇÃO TRANSDÉRMICA DE DEXTROMETORFANO

(51) Int. Cl.: A61K 31/437; A61K 31/4468; A61K 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 04/06/2018 US 62/680,182; 04/10/2017 US 62/568,028.

(71) Depositante(es): SHINKEI THERAPEUTICS LLC.

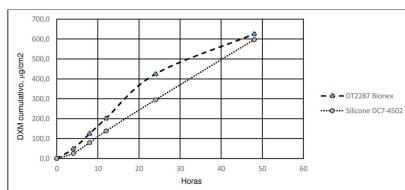
(72) Inventor(es): SURESH BORSADIA.

(86) Pedido PCT: PCT US2018054178 de 03/10/2018

(87) Publicação PCT: WO WO/2019/070864 de 11/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 02/04/2020

(57) Resumo: Dispositivos de distribuição transdérmica compreendendo dextrometorfano são fornecidos neste instrumento. O dispositivo de distribuição transdérmica pode ser caracterizado por um design inovador, por exemplo, com uma camada adesiva e uma camada de reservatório, com uma camada adesiva compreendendo uma mistura de dois adesivos e/ou com um potencializador de permeação cutânea, por exemplo, em uma quantidade que pode melhorar significativamente o fluxo de dextrometorfano. O dispositivo de distribuição transdérmica também pode ser caracterizado por seu perfil de liberação in vitro e/ou in vivo , por exemplo, que pode fornecer um perfil farmacocinético desejado descrito neste documento. Também são fornecidos neste documento métodos de administração de dextrometorfano e métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio descrito neste documento, usando o dispositivo de distribuição transdérmica neste documento.



“DISPOSITIVO DE DISTRIBUIÇÃO TRANSDÉRMICA DE DEXTROMETORFANO”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório US Nº. 62/568.028, depositado em 4 de outubro de 2017 e 62/680.182, depositado em 4 de junho de 2018, cujo conteúdo é incorporado a este documento por referência na sua totalidade.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Campo da invenção

[0002] Em várias modalidades, a presente invenção refere-se geralmente a dispositivos de distribuição transdérmica compreendendo dextrometorfano e métodos de preparação e utilizações dos mesmos, por exemplo, para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio, como uma doença neurológica.

Estado da Técnica

[0003] As cápsulas NUEDEXTA® (bromidrato de dextrometorfano e sulfato de quinidina), 20 mg/10 mg são um produto combinado que contém bromidrato de dextrometorfano (um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato [NMDA] e agonista do sigma-1) e sulfato de quinidina (um inibidor de CYP450 2D6). Este produto é indicado para o tratamento do afeto pseudobulbar (PBA). O bromidrato de dextrometorfano é o ingrediente farmacologicamente ativo de NUEDEXTA® que atua no sistema nervoso central (SNC). O sulfato de quinidina é um inibidor específico do metabolismo oxidativo dependente de CYP2D6 usado no NUEDEXTA® para aumentar a biodisponibilidade sistêmica do dextrometorfano.

[0004] A dose inicial recomendada de cápsulas de NUEDEXTA® (bromidrato de dextrometorfano e sulfato de quinidina), de 20 mg/10 mg, é uma cápsula por dia por via oral nos primeiros sete dias de terapia. No oitavo dia de terapia, e daí por diante, a dose diária deve ser de uma cápsula a cada 12 horas, em um total de duas cápsulas por dia. A necessidade de tratamento

continuado deve ser reavaliada periodicamente, pois ocorre melhora espontânea do PBA em alguns pacientes.

[0005] As reações adversas mais comuns (incidência ≥ 3% e duas vezes maior que o placebo) em pacientes que tomam NUEDEXTA® em ordem decrescente são diarreia, tontura, tosse, vômito, astenia, edema periférico, infecção do trato urinário, influenza, aumento da gama-glutamiltransferase e flatulência. As reações adversas a seguir foram relatadas com o uso do componente individual dextrometorfano: sonolência, tontura, nervosismo ou agitação, náusea, vômito e dor de estômago.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0006] Em várias modalidades, a presente invenção é direcionada a novos dispositivos de distribuição transdérmica compreendendo dextrometorfano, composições farmacêuticas compreendendo dextrometorfano e métodos de administração de dextrometorfano por via transdérmica. Os dispositivos de distribuição transdérmica, composições farmacêuticas e métodos mencionados neste documento são úteis no tratamento de várias doenças e distúrbios, como doenças ou distúrbios neurológicos (por exemplo, PBA).

[0007] Os dispositivos de distribuição transdérmica apresentados neste documento são novos em vários aspectos. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser caracterizado por um design de emplastro, por exemplo, tendo uma camada adesiva e uma camada de reservatório. Tipicamente, a camada de reservatório pode compreender uma concentração de dextrometorfano de pelo menos 10% em peso da camada de reservatório. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser caracterizado por uma camada adesiva compreendendo uma mistura de dois adesivos, como uma mistura de um adesivo de acrilato e um adesivo de silicone. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser caracterizado por ter um potencializador de permeação cutânea, por exemplo, que pode fornecer um fluxo mais alto em comparação

com um dispositivo de distribuição transdérmica equivalente sem o potencializador de permeação cutânea. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser caracterizado por ter certos perfis de liberação específicos, como perfis de fluxo *in vitro* quando testados usando pele de cadáver humano e/ou perfis de liberação *in vivo*. Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser configurado para fornecer um ou mais perfis de liberação *in vitro* e/ou um ou mais perfis PK em um usuário descritos neste documento. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode fornecer um perfil farmacocinético ("PK") com uma concentração plasmática farmaceuticamente eficaz de dextrometorfano a um sujeito em necessidade (por exemplo, um sujeito com PBA) por um período de tempo desejado. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser configurado para uso uma vez ao dia, por exemplo, para fornecer uma dose diária de dextrometorfano de cerca de 2 mg a cerca de 50 mg. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser configurado para uso uma vez por pelo menos um dia, por exemplo, uma vez a cada dois dias ou mais (por exemplo, uma vez por semana) ou 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes por semana, por exemplo, para fornecer uma dose diária de dextrometorfano de cerca de 2 mg a cerca de 50 mg. Quaisquer dessas características/aspectos pode ser combinada(o) a outros e essas combinações são especificamente contempladas pela presente divulgação.

[0008] Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode compreender uma camada adesiva compreendendo um adesivo, que compreende opcionalmente dextrometorfano disperso no adesivo em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 12% em peso da camada adesiva; e uma camada de reservatório compreendendo dextrometorfano em uma quantidade de pelo menos 10% (por exemplo, cerca de 20% a cerca de 60%) em peso da camada de reservatório. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode compreender uma camada

adesiva compreendendo dextrometorfano disperso em um adesivo compreendendo um adesivo de acrilato e um adesivo de silicone, em que a razão em peso entre o adesivo de acrilato e o adesivo de silicone pode variar, por exemplo, de cerca de 20:1 a cerca de 1:20. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode compreender uma camada adesiva compreendendo dextrometorfano disperso em um adesivo, em que a camada adesiva compreende um potencializador de permeação cutânea, por exemplo, em uma quantidade para fornecer um dextrometorfano cumulativo médio permeado 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200% ou qualquer variação entre o valor citado) maior que a de um dispositivo de distribuição transdérmica equivalente sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano.

[0009] Em algumas modalidades, a presente divulgação fornece um método para administrar dextrometorfano a um sujeito (por exemplo, um sujeito humano) em necessidade. Em algumas modalidades, o método compreende a aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica na pele do sujeito. Em algumas modalidades, a aplicação resulta em um ou mais perfis PK descritos neste documento. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é configurado para ter uma característica de fluxo tal que a aplicação transdérmica distribua cerca de 2 mg/dia a cerca de 50 mg/dia de dextrometorfano para o sujeito. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica compreende uma camada adesiva, em que a camada adesiva compreende dextrometorfano disperso em um adesivo e um potencializador de permeação cutânea, em que o potencializador de permeação cutânea é uma quantidade tal que a aplicação resulta em um dextrometorfano cumulativo médio permeado 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200%, ou qualquer variação entre o valor citado) maior que o da aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica

equivalente sem o intensificador de permeação cutânea. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado uma vez ao dia. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado uma vez por pelo menos um dia, por exemplo, uma vez por semana, duas vezes por semana ou três vezes por semana.

[0010] Em algumas modalidades, a presente divulgação fornece um método de tratamento de uma doença ou distúrbio (por exemplo, uma doença ou distúrbio neurológico como PBA) em um sujeito (por exemplo, sujeito humano) em necessidade. Em algumas modalidades, o método compreende a aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica compreendendo dextrometorfano na pele do sujeito, em que a aplicação resulta em um ou mais dos perfis PK descritos neste documento. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado uma vez ao dia. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado uma vez por pelo menos um dia, por exemplo, uma vez por semana, duas vezes por semana ou três vezes por semana.

[0011] Os métodos apresentados neste documento não se limitam a um sujeito específico ou a uma classe específica de sujeitos. Em algumas modalidades, o sujeito é caracterizado como um metabolizador extenso. Em algumas modalidades, o sujeito é caracterizado como um metabolizador fraco. Em algumas modalidades, o sujeito não é coadministrado com um inibidor de CYP2D6. Em algumas modalidades, o sujeito não é coadministrado com quinidina. Em algumas modalidades, o sujeito é coadministrado com um inibidor do CYP2D6, como quinidina, bupropiona, etc. No entanto, em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o sujeito não sofre de tosse e/ou não necessita de um antitussígeno.

[0012] Em algumas modalidades, os métodos descritos neste documento podem compreender ainda a administração ao sujeito de um agente ativo que não seja o dextrometorfano. Por exemplo, em algumas modalidades, o método compreende administrar ao sujeito um antidepressivo.

Em algumas modalidades, o método descrito neste documento comprehende ainda administrar ao sujeito um ou mais agentes ativos adicionais selecionados dentre amlodipina, um capsaicinoide (por exemplo, capsaicina ou um éster do mesmo), um agonista opioide (por exemplo, um analgésico μ -opioide (por exemplo, tramadol)), um agonista adenosinérgico, 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, gabapentina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Esses agentes adicionais podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente, pela mesma ou por diferentes vias.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS/FIGURAS

[0013] A FIGURA 1 apresenta gráficos mostrando os resultados do estudo de fluxo *in vitro* para o dispositivo de distribuição transdérmica com as Formulações A e B com adesivos diferentes, o fluxo de dextrometorfano (DXM) do emplastro com a Formulação A (adesivo de acrilato) é mostrado na parte superior com um fluxo mais rápido do que o emplastro com a Formulação B (adesivo de silicone).

[0014] A FIGURA 2 apresenta gráficos mostrando os resultados do estudo de fluxo *in vitro* para os emplastros com as Formulações C1-C3, que contêm diferentes razões de adesivo de silicone para adesivo acrílico, 54:46 (meio), 18:92 (inferior) e 9:91 (superior).

[0015] A FIGURA 3 apresenta gráficos mostrando os efeitos de um potencializador de permeação cutânea (miristato de isopropil, IPM) no fluxo *in vitro*: 10% de IPM (superior), 7,7% de IPM (meio) e 0% de IPM (inferior).

[0016] A FIGURA 4A mostra a concentração plasmática de dextrometorfano ao longo de 96 horas para um estudo clínico humano comparando o efeito da administração do emplastro transdérmico DXM (teste A) por 24 horas e a administração oral de Neudexta (20 mg de DXM/10 mg de quinidina) (Referência B) duas vezes ao dia. A FIGURA 4B mostra o metabólito, a concentração plasmática de dextrorfan ao longo de 96 horas para o mesmo estudo. Para as FIGURAS 4A e 4B, tanto a administração de teste como a de referência foram feitas com o sujeito em jejum. As

concentrações plasmáticas referem-se às concentrações plasmáticas médias, com N = 16.

[0017] A FIGURA 5 mostra um design de emplastro em multicamadas. A camada superior é uma camada adesiva em contato com a pele, a camada do meio é uma camada de reservatório e a camada inferior é uma camada de suporte ou uma camada adesiva, que pode ser igual ou diferente da camada superior.

[0018] As FIGURAS 6A e 6B mostram concentrações plasmáticas simuladas de dextrometorfano ao longo do tempo após a administração de emplastros transdérmicos de DXM, 45 cm² (FIGURA 6A), 60 cm² (FIGURA 6B) ou emplastro de 90 cm² (FIGURA 6B), uma vez ao dia durante 7 dias. As concentrações plasmáticas de dextrometorfano (DM) ao longo do tempo após a administração oral de Neudexta (20 mg de DXM/10 mg de quinidina) duas vezes ao dia durante 7 dias também são mostradas para comparação.

[0019] As FIGURAS 6C e 6D mostram concentrações plasmáticas simuladas de dextrofano (Dor) ao longo do tempo após a administração de emplastros transdérmicos de DXM, emplastros de 45 cm² (FIGURA 6C), 60 cm² (FIGURA 6D) ou 90 cm² (FIGURA 6D), uma vez ao dia durante 7 dias. As concentrações plasmáticas de dextrofano ao longo do tempo após a administração oral de Neudexta (20 mg de DXM/10 mg de quinidina) duas vezes ao dia durante 7 dias também são mostradas para comparação.

[0020] A FIGURA 7 mostra um design de emplastro de duas zonas.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0021] A imprevisibilidade da administração transdérmica é notória. Na experiência do inventor, a testosterona pode ser administrada por via transdérmica sem potencializador a uma taxa três ordens de magnitude maior que a de beta-estradiol. Estruturalmente e por LogP calculado, esses compostos são muito semelhantes, de modo que essa diferença não pode ser prevista. Ver Pedido Provisório U.S. Nº. 62/568.028, depositado em 4 de outubro de 2017, cujo conteúdo é incorporado por referência na sua totalidade.

[0022] O dextrometorfano (DXM) tem sido usado por via oral para tratar distúrbios neurológicos, como afeto pseudobulbar (PBA), labilidade emocional, agitação na doença de Alzheimer, distúrbio depressivo maior, distúrbio resistente ao tratamento, controle da dor, outros distúrbios do SNC e similares. Mas, para ser eficaz, deve ser distribuído com uma substância que iniba competitivamente a enzima hepática citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Em particular, isso significa que é coadministrado com quinidina. Caso contrário, uma quantidade muito pequena passa pela diligência do fígado dos alimentos digeridos. A US 6.335.030 B1 descreve alguns exemplos de emplastros de dextrometorfano. Não são conhecidos dados farmacocinéticos sobre a administração transdérmica de dextrometorfano.

[0023] Conforme detalhado neste documento, a presente divulgação mostra primeiramente que o dextrometorfano pode ser distribuído por via transdérmica em uma quantidade terapeuticamente eficaz. A administração transdérmica de dextrometorfano pode ser vantajosa em muitos aspectos diferentes. Por exemplo, como a via transdérmica evita o metabolismo de primeira passagem, os dispositivos de distribuição transdérmica neste documento podem ser administrados para atingir uma concentração plasmática terapeuticamente eficaz, sem considerar se um inibidor de CYP2D6, como a quinidina, é coadministrado. Como tal, o dispositivo de distribuição transdérmica e os métodos apresentados neste documento podem ser administrados para distribuir dextrometorfano por via transdérmica a sujeitos que são, por exemplo, sensíveis ou intolerantes aos inibidores de CYP2D6, como a quinina (por exemplo, tendo um ou mais efeitos colaterais associados à quinidina, ou coadministrado com uma droga cujo metabolismo é afetado por inibidores de CYP2D6, como a quinidina). Além disso, o dispositivo de distribuição transdérmica e os métodos descritos neste documento podem ser convenientemente administrados para distribuir dextrometorfano por via transdérmica a um sujeito sem considerar, por exemplo, determinar primeiro ou não se o sujeito é um metabolizador fraco, um metabolizador intermediário ou

um metabolizador extenso de dextrometorfano. Por uma questão de brevidade, conforme usado neste documento, a menos que seja óbvio a partir do contexto, metabolizador fraco (PM), metabolizador intermediário (IM) ou metabolizador extenso (EM) referem-se à capacidade do indivíduo de metabolizar dextrometorfano. A classificação de um sujeito como PM, IM ou EM (alternativamente denominados ultrametabolizadores ou metabolizadores ultrarrápidos ou UM) é conhecida na técnica. Ver, por exemplo, Tredici A.L.D. et al. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, artigo 305 (abril de 2018), que com base no genótipo designou sujeitos como UM se tivessem " ≥ 3 cópias genéticas de função normal").

[0024] Adicionalmente, inesperadamente, a administração dos dispositivos de distribuição transdérmica neste documento pode fornecer um $T_{1/2}$ de dextrometorfano mais longo, uma quantidade reduzida de metabólito (evidenciada pela maior razão de dextrometorfano para dextrorfan) e/ou uma menor razão de pico/vale, quando comparada com os parâmetros correspondentes observados na administração oral de Neudexta. Essas características podem proporcionar uma experiência clínica superior em comparação com Neudexta, por exemplo, com dosagens mais precisas, dosagens menos frequentes e menor potencial para efeitos colaterais. Os dispositivos de distribuição transdérmica neste documento também podem ser configurados como um emplastro de um dia, emplastro de 2 dias, emplastro de 3 dias, emplastro de 4 dias, emplastro de 5 dias, emplastro de 6 dias ou emplastro de 7 dias, adequado para frequências de dosagem que variam de uma vez por dia a uma vez por semana, por exemplo, uma vez em mais de 24 horas, mais de 36 horas, mais de 48 horas, etc., ou 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes por semana. Assim, o uso dos dispositivos de distribuição transdérmica neste documento pode proporcionar uma melhor conformidade do paciente, evitando, pelo menos, o regime de dosagem de duas vezes por dia de Neudexta.

Dispositivo de Distribuição Transdérmica Compreendendo
Dextrometorfano

[0025] Certas modalidades da presente divulgação são direcionadas a novos dispositivos de distribuição transdérmica compreendendo dextrometorfano.

[0026] Vários designs de emplastros podem ser usados para o dispositivo de distribuição transdérmica neste documento. O dispositivo de distribuição transdérmica neste documento compreende tipicamente uma camada de suporte, uma camada adesiva (por exemplo, uma camada adesiva com a droga), que é a camada de contato com a pele quando em uso e, opcionalmente, uma camada de reservatório. A camada adesiva compreende tipicamente dextrometorfano disperso (por exemplo, disperso homogeneamente, o que também inclui dissolvido) em um adesivo, preferencialmente um adesivo sensível à pressão. Mais de uma camada adesiva pode ser usada para o dispositivo de distribuição transdérmica neste documento. A camada adesiva é tipicamente formulada de modo que o dispositivo de distribuição transdérmica seja capaz aderir à pele de um usuário por um período de tempo desejado. Por exemplo, em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é capaz de aderir continuamente à pele de um usuário por cerca de 8 horas, cerca de 12 horas, cerca de 18 horas, cerca de 24 horas, cerca de 2 dias, cerca de 3 dias, cerca de 4 dias, cerca de 5 dias, cerca de 6 dias ou cerca de 7 dias ou mais.

[0027] Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser um emplastro de droga em adesivo (DIA). Em algumas modalidades, o emplastro de DIA é um emplastro de camada única, por exemplo, a camada única inclui dextrometorfano disperso homogeneamente no adesivo. Em algumas modalidades, o emplastro de DIA é um emplastro de multicamadas. Por exemplo, podem ser incluídas duas camadas da droga em adesivo no emplastro, que é opcionalmente separado por uma membrana, por exemplo, uma membrana de controle de taxa ou por uma camada de reservatório. Em algumas modalidades, uma das camadas da droga em adesivo pode ser uma camada de reservatório, por exemplo, com uma

concentração mais alta de dextrometorfano do que a outra camada. Em algumas modalidades, as duas camadas da droga em adesivo podem formar um sanduíche com uma camada de reservatório.

[0028] Um design de droga em reservatório (DIR) também pode ser usado para o dispositivo de distribuição transdérmica deste documento. Em algumas modalidades, a camada de reservatório e a camada adesiva podem ser laminadas entre si ou separadas, por exemplo, por uma membrana de controle de taxa. Por exemplo, em algumas modalidades, a camada de reservatório, como uma matriz da droga, pode ser laminada com a camada adesiva. Aqueles versados na técnica entendem que essa camada adesiva também pode conter uma certa quantidade da droga, por exemplo, através do equilíbrio.

[0029] Outros designs de emplastros também podem ser usados para o dispositivo de distribuição transdérmica neste documento. Por exemplo, em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser um emplastro ativo, como um emplastro de iontopforese. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser um emplastro minimamente invasivo, como um emplastro à base de microagulhas.

[0030] O dispositivo de distribuição transdérmica pode incluir dextrometorfano como a única droga ou em combinação com outra droga. A menos que seja obviamente contraditório, em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o dextrometorfano pode ser a única droga no dispositivo de distribuição transdérmica. O dextrometorfano pode existir em várias formas, por exemplo, como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável. Como utilizado neste documento, a porcentagem em peso, concentração, fluxo, etc. em relação ao dextrometorfano devem ser entendidos como a quantidade total de dextrometorfano medida e/ou calculada, com o valor expresso no valor equivalente para dextrometorfano base. Além disso, todas as porcentagens em peso, a menos que seja óbvio a partir do contexto, devem se referir à porcentagem em peso com base na formulação final (por

exemplo, camada adesiva final ou camada de reservatório etc.) ou dispositivo de distribuição transdérmica, conforme apropriado. Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o dextrometorfano pode existir em sua forma de base livre, exceto que pode ser protonado através do equilíbrio com outro(s) ingrediente(s). Por exemplo, em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o dispositivo de distribuição transdérmica ou as composições farmacêuticas descritas neste documento podem ser preparadas misturando direta ou indiretamente a quantidade citada de dextrometorfano base com os outros ingredientes.

[0031] Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o dextrometorfano no dispositivo de distribuição transdérmica pode ser parcial ou completamente substituído por um dextrometorfano deuterado, por exemplo, o análogo d3 (O-CD₃ ou N-CD₃) ou análogo d6 (N-CD₃, O -CD₃) ver, por exemplo, as reivindicações 1 e 17 da U.S. 7.973.049, cujo conteúdo é incorporado por referência na sua totalidade. Aparentemente, em tais modalidades, os métodos que usam os emplastos de dextrometorfano deuterado forneceriam dextrometorfano deuterado ao usuário. Como usado neste documento, dextrometorfano deuterado refere-se a um composto resultante da substituição de um ou mais átomos de hidrogênio de dextrometorfano por deutério, de modo que cada posição substituída tenha um teor de deutério acima da abundância natural, ou seja, a posição substituída é enriquecida com deutério. Em algumas modalidades, o dextrometorfano deuterado tem pelo menos uma posição com deutério enriquecida com pelo menos 10% de deutério, pelo menos 50% de deutério, pelo menos 90% de deutério, pelo menos 95% de deutério ou pelo menos 98% de deutério. Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o dextrometorfano no dispositivo de distribuição transdérmica também pode ser parcial ou completamente substituído por um análogo de dextrometorfano, como um dextrometorfano fluorado ou uma pró-droga de dextrometorfano permeável à pele, etc.

[0032] A camada adesiva normalmente inclui um adesivo sensível à pressão (PSA). Recursos úteis para adesivo sensível à pressão incluem aderência adequada, boa adesão e resistência coesiva. Atributos úteis adicionais incluem biocompatibilidade (por exemplo, não irritante, não sensibilizante, não tóxico), compatibilidade de formulação, compatibilidade do sistema de distribuição e similares. Um adesivo sensível à pressão útil inclui, por exemplo, poliacrilatos, ésteres poliacrílicos, silicones, poliisobutilenos e similares.

[0033] Os PSAs são geralmente conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Tan et al., Pharm Sci & Tech Today, 2: 60-69 (1999). PSAs úteis não limitantes incluem poliisobutilenos (PIB), polímeros de silicone, copolímeros de acrilato e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, o adesivo sensível à pressão compreende um adesivo de poliisobutíleno, um adesivo de polímero de silicone, um adesivo de copolímero de acrilato ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o adesivo sensível à pressão compreende um adesivo de copolímero de acrilato. Os copolímeros de acrilato úteis não limitantes incluem, por exemplo, adesivos de acrílico sensíveis à pressão, como um copolímero de acetato de vinila de poliacrilato, por exemplo, Duro-Tak 87-2287, Duro-Tak 87-4098, Duro-Tak 87-4287 ou Duro-Tak 87-2516, Duro-Tak 87-2852 ou Duro-Tak 87-2194), fabricados pela Henkel Adhesives. PIBs são polímeros elastoméricos que são comumente usados em PSAs, tanto como polímeros de base primária quanto como taquificantes. Os PIBs são homopolímeros de isobutíleno e apresentam uma estrutura regular de uma cadeia principal de carbono-hidrogênio com insaturação apenas terminal. Os PIBs úteis não limitantes incluem aqueles comercializados sob o nome comercial Oppanol pela BASF. Os polímeros de silicone são um polidimetilsiloxano de alto peso molecular que contém a funcionalidade de silanol residual (SiOH) nas extremidades das cadeias poliméricas. Os PSAs de silicone úteis não limitantes para uso em aplicações farmacêuticas incluem os disponíveis na Dow Corning Corporation, por exemplo, sob o nome comercial

BIO-PSA, por exemplo, BIO-7-4202. Em algumas modalidades, a camada adesiva tem de cerca de 0,1 mils a cerca de 10 mils, por exemplo, cerca de 1,5 mils a cerca de 10 mils (por exemplo, cerca de 1,5 mils a cerca de 2 mils) de espessura.

[0034] Em algumas modalidades, os adesivos adequados incluem, por exemplo, os seguintes adesivos de silicone da Dow Corning: BIO-PSA 7-410X, BIO-PSA 7-420X, BIO-PSA 7-430X, BIO-PSA 7-440X, BIO-PSA 7-450X, BIO-PSA 7-460X e o adesivo termofundível BIO-PSA. Em algumas modalidades, adesivos adequados incluem, por exemplo, os seguintes adesivos de poliacrilato/éster poliacrílico da Henkel Adhesives: Duro-Tak 87-900A, 87-9301, 87-4098, 87-2510, 87-2287, 87-4287, 87-2516, 87-2074, 87-235A, 87-2353, 87-2852, 87-2051, 87-2052, 87-2054, 87-2194, 87-2196, 87-6908, 387-2510, 387-2287, 387-2516, 387-2353, 387-2051, 387-2051 e 387-2054, GELVA GMS 3083, 3253, 788 e 9073. Estes podem, por exemplo, ter grupos funcionais hidroxi, grupos carboxílicos, grupos hidroxi e carboxílicos ou nenhum grupo funcional (tão ativo quanto os anteriores). Estes podem, por exemplo, incluir monômero de acetato de vinila ou não.

[0035] Normalmente, o dispositivo de distribuição transdérmica (por exemplo, um adesivo DIA) tem o apoio de uma camada de suporte, como uma película de suporte impermeável, e a superfície adesiva é protegida por um revestimento de liberação antes do uso. Vários materiais podem ser usados como uma camada de suporte para o dispositivo de distribuição transdérmica neste documento. Normalmente, a camada de suporte é impermeável. Por exemplo, a camada de suporte pode ser composta por películas poliméricas impermeáveis, como películas de poliéster (PET) ou polietileno (PE). Em algumas modalidades, a camada de suporte pode compreender um poliéster, como Scotchpak 9736 ou Scotchpak 1012, uma película de poliuretano, como Scotchpak 9701, ou uma película de polietileno, como CoTran 9720. Em algumas modalidades, o suporte faz parte de uma sobreposição e pode ser um tecido não tecido, uma película de poliuretano ou outro material flexível para

fornecer flexibilidade e menos desgaste.

[0036] O revestimento de liberação pode ser fabricado no tamanho desejado para a presente invenção. O revestimento de liberação pode ser composto de película de poliéster revestida com silicone ou fluoropolímero. O revestimento de liberação protege o dispositivo de distribuição transdérmica durante o armazenamento e é removido antes do uso. Os revestimentos de liberação revestidos com silicone incluem aqueles fabricados pela Mylan Corporation, Loparex Corporation e Drug Delivery Systems da 3M. Os revestimentos de liberação revestidos com fluoropolímero incluem os fabricados e fornecidos pela Drug Delivery Systems da 3M e pela Loparex. Em algumas modalidades, o revestimento de liberação compreende o ScotchPak 9744 ou o ScotchPak 1022 da 3M.

[0037] Os dispositivos de distribuição transdérmica neste documento também podem opcionalmente incluir outros excipientes adequados, como umectantes, plastificantes, antioxidantes, anti-irritantes, agentes formadores de gel, inibidores de cristalização, modificadores de liberação de drogas etc. Estes excipientes são conhecidos pelos versados na técnica e podem ser encontrados, por exemplo, no Handbook of Pharmaceutical Excipients, (7^aedição 2012), cujo conteúdo é totalmente incorporado a este documento por referência. Em algumas modalidades, ingrediente(s) ativo(s) adicional(ais) também pode(m) ser incluído(s) no dispositivo de distribuição transdérmica neste documento.

[0038] Os dispositivos de distribuição transdérmica (por exemplo, emplastros DIA) neste documento podem ter tamanhos diferentes (tamanhos de emplastro), dependendo de sua aplicação. Normalmente, os tamanhos dos emplastros podem ser de cerca de 5 cm² a cerca de 300 cm² (por exemplo, cerca de 5 cm², cerca de 10 cm², cerca de 20 cm², cerca de 30 cm², cerca de 40 cm², cerca de 50 cm², cerca de 60 cm², cerca de 80 cm², cerca de 100 cm², cerca de 120 cm², cerca de 150 cm², cerca de 200 cm² ou qualquer variação entre os valores especificados), por exemplo, cerca de 10 cm² a cerca de 100

cm².

[0039] Ao aplicar os dispositivos de distribuição transdérmica (por exemplo, emplastros DIA) deste documento na pele de um sujeito, toda a superfície adesiva pode entrar em contato com a pele em teoria. Assim, a área da superfície adesiva define uma área de contato com a pele, que também é chamada de área de superfície ativa neste documento. Em algumas modalidades, a superfície adesiva é a única superfície do dispositivo de administração transdérmica que está em contato com a pele após a aplicação e a área da superfície ativa é igual à área de superfície adesiva. Em algumas modalidades, a superfície adesiva e uma ou mais outras superfícies do dispositivo de distribuição transdérmica estão em contato com a pele após a aplicação e toda a área de contato com a pele é a área de superfície ativa. Em um emplastro DIA típico, o tamanho do emplastro é igual à área de superfície ativa. A menos que seja óbvio a partir do contexto, a unidade "/cm²" deve ser entendida como cada centímetro quadrado da área de superfície ativa, conforme definido neste documento.

[0040] A área de superfície ativa pode determinar as doses da droga a ser distribuída. Normalmente, a área de superfície ativa pode ser de cerca de 5 cm² a cerca de 300 cm² (por exemplo, cerca de 5 cm², cerca de 10 cm², cerca de 20 cm², cerca de 30 cm², cerca de 40 cm², cerca de 50 cm², cerca de 60 cm², cerca de 80 cm², cerca de 100 cm², cerca de 120 cm², cerca de 150 cm², cerca de 200 cm² ou qualquer variação entre os valores especificados), por exemplo, cerca de 10 cm² a cerca de 100 cm².

[0041] Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica neste documento pode ser configurado para fornecer dextrometorfano a um usuário a pelo menos cerca de 2 mg/dia (por exemplo, cerca de 2 mg/dia a cerca de 50 mg/dia) por um período de 1 dia ou mais, por exemplo, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias ou 7 dias. Por exemplo, em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é configurado para distribuir dextrometorfano por via transdérmica a um usuário de cerca de 5

mg/dia a cerca de 50 mg/dia (por exemplo, cerca de 5 mg/dia, cerca de 10 mg/dia, cerca de 20 mg/dia, cerca de 30 mg/dia, cerca de 40 mg/dia, cerca de 50 mg/dia ou qualquer variação entre os valores citados) por 1 dia ou mais (por exemplo, 1,5 dias, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias ou qualquer variação entre os valores citados).

[0042] A carga total de dextrometorfano para o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser ajustada com base na dose total desejada. Normalmente, a carga total de dextrometorfano excede 0,5 mg/cm² (por exemplo, pelo menos 2 mg/cm², pelo menos 3 mg/cm², pelo menos 4 mg/cm², pelo menos 5 mg/cm², pelo menos 6 mg/cm², etc.). Por exemplo, em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ter uma carga total de dextrometorfano de cerca de 0,5 mg/cm² a cerca de 8 mg/cm², por exemplo, cerca de 2 mg/cm² a cerca de 6 mg/cm² (por exemplo, cerca de 2 mg/cm², cerca de 3 mg /cm², cerca de 4 mg/cm², cerca de 5 mg/cm², cerca de 6 mg/cm², ou qualquer variação entre os valores citados). Como usado neste documento, a carga total de dextrometorfano em um emplastro pode ser calculada dividindo a quantidade total de dextrometorfano no emplastro pela área de superfície ativa do emplastro.

TDD (Dispositivo de Distribuição Transdérmica) com uma camada de reservatório

[0043] Em algumas modalidades, uma camada de reservatório pode ser opcionalmente incluída no dispositivo de distribuição transdérmica deste documento. Por exemplo, para doses diárias altas e/ou aplicação por um período prolongado de tempo (por exemplo, 1 dia ou mais), a camada de reservatório pode fornecer um fluxo mais sustentado de dextrometorfano para um usuário.

[0044] Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica compreende uma camada adesiva compreendendo um adesivo e uma camada de reservatório compreendendo dextrometorfano. Em algumas modalidades, a camada adesiva compreende opcionalmente dextrometorfano

disperso no adesivo. Em algumas modalidades, a camada adesiva não inclui dextrometorfano, exceto através de equilíbrio com a camada de reservatório. Em algumas modalidades, a camada adesiva compreende dextrometorfano disperso no adesivo. Em algumas modalidades, a camada de reservatório compreende dextrometrofano em um adesivo. Em algumas modalidades, a camada de reservatório e a camada adesiva são a mesma camada. Em algumas modalidades, a camada de reservatório forma um sanduíche entre a camada adesiva e uma camada de suporte. Em algumas modalidades, a camada de reservatório pode formar um sanduíche entre duas camadas adesivas que podem ser iguais ou diferentes. Por exemplo, em algumas modalidades, as duas camadas adesivas podem ter os mesmos ingredientes com as mesmas concentrações e, em algumas modalidades, também podem ter a mesma espessura. No entanto, em algumas modalidades, as duas camadas adesivas podem ter ingredientes diferentes, ou os mesmos ingredientes com concentrações diferentes, ou ter diferentes espessuras, etc. Uma configuração exemplar pode ser vista na FIGURA 3, em que a camada adesiva é a camada superior e a camada de suporte ou uma camada adesiva, que pode ser igual ou diferente da camada superior, é a camada inferior e a camada de reservatório é a camada do meio.

[0045] Em algumas modalidades, a camada de reservatório é separada da camada adesiva por uma membrana, por exemplo, uma membrana de controle de taxa, como uma membrana microporosa. A camada de reservatório contém preferencialmente um adesivo; no entanto, outros designs da camada de reservatório também são adequados quando compatíveis com a camada adesiva e a camada de suporte. Por exemplo, em algumas modalidades, a camada de reservatório pode ser de talagarça/tecido não tecido saturado com dextrometorfano ou ter dextrometorfano disperso em outro carreador/substrato adequado.

[0046] O dextrometorfano pode ser incluído na camada adesiva e na camada de reservatório em várias concentrações. Tipicamente, a concentração

de dextrometorfano na camada de reservatório é superior à da camada adesiva. Por exemplo, em algumas modalidades, a camada adesiva pode compreender dextrometorfano em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 12% (por exemplo, cerca de 2%, cerca de 4%, cerca de 6%, cerca de 8%, cerca de 10%, cerca de 12% ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada adesiva; considerando que a camada de reservatório pode compreender dextrometorfano em uma quantidade de cerca de 20% ou mais, por exemplo, cerca de 30% ou mais, cerca de 40% ou mais, cerca de 50% ou mais, como cerca de 20% a cerca de 60%, cerca de 30% a cerca de 50%, em peso da camada de reservatório. Em algumas modalidades, a camada adesiva compreende dextrometorfano em uma quantidade de cerca de 6% a cerca de 12% (por exemplo, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 11%, cerca de 12%, ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada adesiva. Em algumas modalidades, a camada adesiva compreende dextrometorfano na ou perto da concentração de saturação no adesivo, por exemplo, cerca de 10% em peso em um adesivo de acrilato. Em algumas modalidades, a camada de reservatório compreende dextrometorfano acima da concentração de saturação no adesivo. Em outras palavras, o dextrometorfano na camada de reservatório é sobressaturado e, por conseguinte, pode conter dextrometorfano sólido, que pode servir como depósito da droga.

[0047] Os adesivos adequados para a camada adesiva e a camada de reservatório, conforme aplicável, incluem qualquer um daqueles descritos neste documento, preferencialmente adesivos sensíveis à pressão. Os adesivos inclusos na camada adesiva e na camada de reservatório podem ser iguais ou diferentes. Em algumas modalidades, os adesivos inclusos na camada adesiva e na camada de reservatório são os mesmos, por exemplo, adesivos à base de acrilato. Outros adesivos adequados incluem um adesivo de polisobutileno, um adesivo de polímero de silicone, um adesivo de copolímero de acrilato (por exemplo, um copolímero de acetato de vinila de

poliacrilato, como Duro-Tak 87-2287), ou uma combinação dos mesmos. Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, a camada adesiva pode ser configurada para aderir à pele do usuário continuamente por pelo menos 1 dia (por exemplo, pelo menos 2 dias, pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos pelo menos 6 dias, pelo menos 7 dias).

[0048] O adesivo (por exemplo, um adesivo sensível à pressão) normalmente é o principal ingrediente da camada adesiva e da camada de reservatório (conforme aplicável). Por exemplo, em algumas modalidades, a camada adesiva compreende um adesivo sensível à pressão em uma quantidade de cerca de 50% a cerca de 90% em peso da camada adesiva. Em algumas modalidades, o adesivo sensível à pressão está presente em uma quantidade de cerca de 60% a cerca de 85% (por exemplo, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85% ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada adesiva. Em algumas modalidades, a camada de reservatório pode incluir um adesivo sensível à pressão em uma quantidade de cerca de 20% a cerca de 80% em peso da camada de reservatório. Por exemplo, em algumas modalidades, o adesivo sensível à pressão está presente em uma quantidade de cerca de 20% a cerca de 65% (por exemplo, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65% ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada de reservatório.

[0049] Tamanhos adequados para o dispositivo de distribuição transdérmica são descritos neste documento. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica tem uma área de superfície ativa de cerca de 5 cm² a cerca de 200 cm². Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica tem uma área de superfície ativa de cerca de 10 cm² a cerca de 150 cm². Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica tem uma área de superfície ativa de cerca de 30 cm² a cerca de 100 cm² (por exemplo, cerca de 30 cm², cerca de 40 cm², cerca de 50 cm², cerca de 60 cm², cerca de 70 cm², cerca de 80 cm², cerca de 90 cm², cerca de

100 cm² ou qualquer variação entre os valores citados).

[0050] A camada adesiva e a camada de reservatório podem ter várias espessuras. Por exemplo, em algumas modalidades, a camada adesiva tem cerca de 0,1 mil a cerca de 10 mils de espessura (por exemplo, cerca de 0,5 mil a cerca de 10 mils, cerca de 1 mil a 10 mils). Em algumas modalidades, a camada de reservatório também pode ter cerca de 0,1 mil a cerca de 10 mils de espessura (por exemplo, cerca de 0,5 mil a cerca de 10 mils, cerca de 1 mil a 10 mils).

[0051] Os potencializadores de permeação cutânea também podem ser inclusos na camada adesiva e na camada de reservatório. Por exemplo, em algumas modalidades, a camada adesiva compreende um potencializador de permeação cutânea selecionado dentre miristato de isopropila, oleato de oleíla, ácido oleico, monooleato de glicerol, outros ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos com comprimentos de cadeia de carbono de C₁₂a C₁₈ e combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, a camada adesiva compreende miristato de isopropila. Similarmente, em algumas modalidades, a camada de reservatório compreende um potencializador de permeação cutânea selecionado dentre miristato de isopropila, oleato de oleíla, ácido oleico, monooleato de glicerol, outros ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos com comprimentos de cadeia de carbono de C₁₂ a C₁₈ e combinações desses. Em algumas modalidades, a camada de reservatório compreende miristato de isopropila.

[0052] Várias quantidades de potencializadores de permeação cutânea podem ser usadas para a camada adesiva e a camada de reservatório. Tipicamente, o potencializador de permeação cutânea pode estar presente em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 15% em peso da camada adesiva ou camada de reservatório. Em algumas modalidades, o potencializador de permeação cutânea está presente em uma quantidade de cerca de 6% a cerca de 12% (por exemplo, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 11%, cerca de 12%, ou qualquer

variação entre os valores citados) em peso da camada adesiva. Em algumas modalidades, o potencializador de permeação cutânea está presente em uma quantidade de cerca de 6% a cerca de 12% (por exemplo, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 11%, cerca de 12%, ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada de reservatório. No entanto, em algumas modalidades, a camada adesiva e/ou a camada de reservatório também pode estar substancialmente livre de um potencializador de permeação cutânea selecionado dentre miristato de isopropila, oleato de oleíla, ácido oleico, monooleato de glicerol, outros ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos com comprimentos de cadeia de carbono de C₁₂ a C₁₈ e combinações destes.

[0053] Em algumas modalidades, a camada adesiva e/ou a camada de reservatório pode incluir um agente selecionado dentre um polímero de vinilpirrolidona (por exemplo, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinila), Kollidon (por exemplo, Kollidon 30 LP, Kollidon 90 ou Kollidon VA64), dióxido de silicone, dióxido de titânio e combinações destes. Em algumas modalidades, o agente pode estar presente em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 20% (por exemplo, cerca de 2%, cerca de 2,5%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada adesiva ou da camada de reservatório. Sem se pretender ficar limitado pela teoria, acredita-se que tais agentes possam melhorar a resistência coesiva da camada adesiva ou da camada de reservatório. Adicionalmente, esses agentes podem ter outras funções, como inibir a cristalização. Em algumas modalidades, a camada adesiva compreende um agente eficaz para melhorar a resistência coesiva da camada adesiva. Em algumas modalidades, a camada de reservatório compreende um agente eficaz para melhorar a resistência coesiva da camada de reservatório.

[0054] Deve-se notar que as identidades de ingredientes, tais como adesivos, potencializadores de permeação cutânea, agentes e suas

quantidades, para a camada adesiva e a camada de reservatório são selecionadas independentemente e podem ser iguais ou diferentes. Normalmente, os valores podem variar, enquanto a identidade pode ser a mesma. A espessura da camada adesiva e da camada de reservatório também pode ser a mesma ou diferente.

TDD com uma mistura de adesivos

[0055] Conforme detalhado na seção Exemplos, a variação dos componentes adesivos pode afetar as características de fluxo do dispositivo de distribuição transdérmica compreendendo dextrometorfano. Assim, em algumas modalidades, a presente divulgação também fornece um dispositivo de distribuição transdérmica compreendendo uma camada adesiva, em que a camada adesiva compreende dois ou mais adesivos. Tipicamente, a camada adesiva compreende dextrometorfano disperso em dois ou mais adesivos.

[0056] Em algumas modalidades, a camada adesiva pode incluir uma mistura de um adesivo de copolímero de acrilato (por exemplo, Durotak 87-2287) e um adesivo de silicone (por exemplo, BIO-7-4202) em várias razões (por exemplo, uma razão em peso de adesivo de acrilato para adesivo de silicone variando entre 1:20 e 20: 1). Em algumas modalidades, a razão em peso do adesivo de acrilato para adesivo de silicone varia de cerca de 10:1 a cerca de 1:10 (por exemplo, cerca de 10:1, cerca de 4:1, cerca de 1:1, cerca de 1:4, ou qualquer variação entre o valor citado). Outros ingredientes e quantidades adequadas que podem ser opcionalmente incluídos na camada adesiva, tais como potencializadores de permeação cutânea incluem aqueles descritos neste documento.

[0057] A camada adesiva com dois ou mais adesivos pode ser incluída/utilizada em qualquer um dos dispositivos de distribuição transdérmica neste documento. Por exemplo, em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica que compreende uma camada de reservatório descrita neste documento pode ter uma camada adesiva com uma mistura de um adesivo de copolímero de acrilato (por exemplo, Durotak 87-2287) e um

adesivo de silicone (por exemplo, BIO-7-4202) em várias razões.

TDD com potencializador de permeação cutânea

[0058] Os potencializadores de permeação cutânea (potencializadores transdérmicos) podem potencializar a permeabilidade cutânea do dextrometorfano através da pele e podem ser opcionalmente incluídos no dispositivo de distribuição transdérmica deste documento. Vários potencializadores de permeação cutânea podem ser incluídos. Os potencializadores de permeação cutânea úteis não limitantes incluem, por exemplo, sulfóxidos (por exemplo, dimetilsulfóxido, DMSO), azonas (por exemplo, laurocapram), pirrolidonas (por exemplo, 2-pirrolidona, 2P), álcoois e alcanóis (por exemplo, etanol ou decanol), ésteres, glicóis (por exemplo, propileno glicol (PG)), surfactantes (por exemplo, Tween 80), terpenos e combinações destes. Ver, por exemplo, Williams et al., *Adv Drug Deliv Rev.* 27; 56 (5): 603-18 (2004). Em algumas modalidades, o potencializador de permeação compreende um ou mais compostos escolhidos dentre sulfóxidos, álcoois, alcanóis, ésteres, glicóis e surfactantes. Em algumas modalidades, o potencializador de permeação compreende um ou mais compostos escolhidos dentre dimetilsulfóxido (DMSO), álcool oleico, oleato de oleíla, ácido oleico, ácido levulínico, outros ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos, propileno glicol, dipropileno glicol, etanol e surfactantes como o Tween 80. Em algumas modalidades, o dispositivo transdérmico pode incluir um ou mais compostos escolhidos dentre DMSO, N-metil-2-pirrolidona, azona, ácido mirístico, óleo sesquiterpeno, 4-decilogoxazolidina-2-oná, ureia e similares. Em algumas modalidades, um potencializador de permeação cutânea é selecionado dentre miristato de isopropila, oleato de oleíla, ácido oleico, monooleato de glicerol, outros ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos com comprimentos de cadeia de carbono de C₁₂ a C₁₈ e combinações destes. Em algumas modalidades específicas, o potencializador de permeação cutânea é miristato de isopropila.

[0059] O potencializador de permeação cutânea é tipicamente incluído na quantidade de cerca de 1% a cerca de 25% em peso de uma

camada adesiva, por exemplo, cerca de 2%, cerca de 5%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25% ou qualquer variação entre os valores especificados, em peso da camada adesiva. Em algumas modalidades, o dispositivo transdérmico pode estar substancialmente livre de um potencializador transdérmico. Em algumas modalidades, o dispositivo transdérmico está substancialmente livre de um potencializador transdérmico se a quantidade de qualquer desses possíveis potencializadores for de cerca de 20% ou menos do que a menor quantidade que comprovadamente potencializou o fluxo transdérmico em cerca de 50% ou mais.

[0060] Em algumas modalidades, o intensificador de permeação cutânea e sua quantidade são escolhidos para fornecer certas características de fluxo aprimoradas. Por exemplo, em algumas modalidades, a presente divulgação fornece um dispositivo de distribuição transdérmica caracterizado pelo fato de que compreende uma camada adesiva compreendendo dextrometorfano disperso em um adesivo, em que a camada adesiva compreende um potencializador de permeação cutânea em uma quantidade para fornecer um dextrometorfano cumulativo médio permeado 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200% ou qualquer variação entre o valor citado) maior que o de um dispositivo de distribuição transdérmica equivalente sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano. O termo "dispositivo de distribuição transdérmica equivalente sem o potencializador de permeação cutânea" deve ser entendido como um dispositivo de distribuição transdérmica de controle, em que o conteúdo do potencializador de permeação cutânea na camada adesiva é substituído pelo adesivo, com todos os outros aspectos permanecendo iguais. Por exemplo, um dispositivo de distribuição transdérmica inclui uma camada adesiva compreendendo 10% em peso de um potencializador de permeação cutânea e 10% em peso de dextrometorfano disperso em 80% em peso de adesivo de acrilato, o dispositivo equivalente incluiria a respectiva

camada adesiva com 10% em peso de dextrometorfano disperso em 90% em peso do mesmo adesivo de acrilato, com todos os outros aspectos dos dois dispositivos permanecendo iguais.

[0061] O potencializador de permeação cutânea e sua quantidade também podem ser ajustados para obter potencialização do fluxo em diferentes momentos após a aplicação. Por exemplo, em algumas modalidades, o potencializador de permeação está em uma quantidade para fornecer um ou mais dos seguintes: 1) um fluxo médio regular de dextrometorfano de 8 horas a 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200% ou qualquer variação entre o valor citado) maior que o de um dispositivo de distribuição transdérmica equivalente sem o potencializador de permeação cutânea; 2) um fluxo médio regular de dextrometorfano de 4 horas a 8 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 2 vezes (por exemplo, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 10 vezes, ou qualquer variação entre o valor citado) do de um dispositivo de distribuição transdérmica equivalente sem o potencializador de permeação cutânea; e 3) um fluxo médio regular de dextrometorfano de 0 horas a 4 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 5 vezes (por exemplo, cerca de 5 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, ou qualquer variação entre o valor citado) do de um dispositivo de distribuição transdérmica equivalente sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano. Conforme detalhado nos Exemplos, em um exemplo, quando a quantidade de potencializador de permeação, miristato de isopropila, é aumentada para cerca de 10% em peso, foi observada uma potencialização significativa do fluxo, mesmo antes de ou em 4 horas após a aplicação.

[0062] A camada adesiva com um potencializador de permeação cutânea pode ser incluída/usada em qualquer um dos dispositivos de distribuição transdérmica neste documento. Por exemplo, em algumas

modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica que compreende uma camada de reservatório descrita neste documento pode ter uma camada adesiva com a camada adesiva com um potencializador de permeação cutânea. Outros ingredientes e quantidades adequadas que podem ser opcionalmente incluídos na camada adesiva incluem aqueles descritos neste documento.

[0063] Em algumas modalidades específicas, o dispositivo de distribuição transdérmica pode incluir uma camada adesiva e uma camada de reservatório, em que a camada adesiva e a camada de reservatório podem, por exemplo, ter os ingredientes e quantidades mostrados na tabela abaixo.

Ingredientes da Camada Adesiva			
	Exemplo	Quantidade típica	Quantidade Preferencial
Adesivo	Duro-Tak 287-2287	cerca de 65% a cerca de 85%	cerca de 75% a cerca de 77,5%
Droga	Dextrometorfano base	cerca de 2% a cerca de 12%	cerca de 10%
Potencializador de permeação	miristato de isopropila	cerca de 6% a cerca de 12%	cerca de 10%
Outros	Kollidon, por exemplo, Kollidon VA64	cerca de 1% a cerca de 20%	cerca de 2,5% a cerca de 5%
Ingredientes da Camada de Reservatório			
	Exemplo	Quantidade típica	Quantidade Preferencial
Adesivo	Duro-Tak 287-2287	cerca de 20% a cerca de 70%	cerca de 20% a cerca de 57,5%
Droga	Dextrometorfano base	cerca de 20% a cerca de 60%	cerca de 30% a cerca de 50%
Potencializador de permeação	miristato de isopropila	cerca de 6% a cerca de 12%	cerca de 10%
Outros	Kollidon, por exemplo, Kollidon VA64	cerca de 1% a cerca de 20%	cerca de 2,5% a cerca de 20%

Todas as quantidades na tabela referem-se à porcentagem em peso da respectiva camada (com base na formulação final) com a quantidade total de cada camada sendo 100%. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ter uma área de superfície ativa de cerca de 60 cm² ou mais, por exemplo, cerca de 70 cm². Em algumas modalidades, o

dispositivo de distribuição transdérmica é configurado para fornecer dextrometorfano a cerca de 15 mg/dia a cerca de 40 mg/dia a um usuário, por exemplo, cerca de 15 mg/dia, cerca de 20 mg/dia, cerca de 25 mg/dia, cerca de 30 mg/dia, cerca de 35 mg/dia, cerca de 40 mg/dia ou qualquer variação entre os valores citados. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica compreende cerca de 50 mg a cerca de 700 mg (por exemplo, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 300 mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg, cerca de 600 mg, cerca de 700 mg ou qualquer variação entre os valores citados) de dextrometorfano. Em algumas modalidades, a camada de reservatório pode formar um sanduíche entre duas camadas adesivas que podem ser iguais ou diferentes. Tipicamente, esse dispositivo de distribuição transdérmica também inclui uma camada de suporte e um revestimento de liberação que protege a superfície adesiva antes do uso. Normalmente, esses emplastros podem ser usados para uma frequência de dosagem menor que uma vez por dia, por exemplo, uma vez por dia ou a cada dois dias ou mais, por exemplo, uma vez por semana ou 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes por semana, como duas vezes por semana.

[0064] Em algumas modalidades específicas, o dispositivo de distribuição transdérmica pode incluir uma camada adesiva, que pode, por exemplo, ter os ingredientes e quantidades mostrados na tabela abaixo.

Ingredientes da Camada Adesiva			
	Exemplo	Quantidade típica	Quantidade Preferencial
Adesivo	Duro-Tak 287-2287	cerca de 65% a cerca de 85%	cerca de 80%, ou cerca de 75% a cerca de 77,5%
Droga	Dextrometorfano base	cerca de 2% a cerca de 12%	cerca de 10%
Potencializador de permeação	miristato de isopropila	cerca de 6% a cerca de 12%	cerca de 10%
Outros	Kollidon, por exemplo, Kollidon VA64	0% a cerca de 20%	0% ou cerca de 2,5% a cerca de 5%

Todas as quantidades na tabela referem-se à porcentagem em peso

da camada adesiva final, com a quantidade total sendo 100%. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ter uma área de superfície ativa de cerca de 10 cm² ou mais, por exemplo, cerca de 30 cm², cerca de 45 cm², cerca de 60 cm², cerca de 75 cm², cerca de 90 cm². Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é configurado para fornecer dextrometorfano a cerca de 15 mg/dia a cerca de 40 mg/dia a um usuário, por exemplo, cerca de 15 mg/dia, cerca de 20 mg/dia, cerca de 25 mg/dia, cerca de 30 mg/dia, cerca de 35 mg/dia, cerca de 40 mg/dia ou qualquer variação entre os valores citados. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica compreende cerca de 5 mg a cerca de 100 mg (por exemplo, cerca de 15 mg, cerca de 30 mg, cerca de 45 mg, cerca de 60 mg, cerca de 90 mg ou qualquer intervalo entre os valores citados) de dextrometorfano. Tipicamente, esse dispositivo de distribuição transdérmica também inclui uma camada de suporte e um revestimento de liberação que protege a superfície adesiva antes do uso. Normalmente, esses emplastros podem ser usados para uma frequência de dosagem não inferior a uma vez ao dia, por exemplo, uma vez ao dia ou uma vez a cada 12 horas, etc.

Características de fluxo *in vitro*

[0065] Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica neste documento é configurado para fornecer certo perfil de fluxo de dextrometorfano *in vitro*, por exemplo, quando testado usando pele de cadáver humano. Por exemplo, em algumas modalidades, qualquer um dos dispositivos de distribuição transdérmica neste documento pode ser configurado para fornecer 1) um dextrometorfano cumulativo médio permeado de pelo menos cerca de 200 µg/cm² (ug refere-se a microgramas) (por exemplo, cerca de 200 µg/cm² a cerca de 2000 ug/cm²) às 24 horas após a aplicação; e/ou 2) um fluxo médio regular de dextrometorfano de pelo menos cerca de 5 ug/cm²*h (por exemplo, cerca de 5 ug/cm²*h a cerca de 20 ug/cm²*h, cerca de 10 ug/cm²*h a cerca de 18 ug/cm²*h) de 8 horas a 24 horas após a aplicação, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano.

[0066] Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode distribuir por via transdérmica a um sujeito em necessidade pelo menos cerca de 200 µg/cm² (por exemplo, cerca de 200 µg/cm² a cerca de 2000 µg/cm²) por dia. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é configurado para ter uma característica de fluxo tal que a aplicação do dispositivo de distribuição transdérmica a um sujeito em necessidade distribua por via transdérmica o dextrometorfano a cerca de 2 mg/dia a cerca de 50 mg/dia ao sujeito. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode distribuir dextrometorfano por via transdérmica a um sujeito de cerca de 5 mg/dia a cerca de 50 mg/dia (por exemplo, cerca de 5 mg/dia, cerca de 10 mg/dia, cerca de 20 mg/dia, cerca de 30 mg/dia, cerca de 40 mg/dia, cerca de 50 mg/dia ou qualquer variação entre os valores citados) por 1 dia ou mais (por exemplo, 1,5 dias, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias ou qualquer variação entre os valores citados). O tamanho do dispositivo de distribuição transdérmica é tipicamente de cerca de 5 cm² a cerca de 200 cm², por exemplo, cerca de 10 cm² a cerca de 100 cm².

[0067] Os dispositivos de distribuição transdérmica com as características de fluxo acima podem ser preparados por aqueles versados na técnica, considerando a presente divulgação. As preparações de alguns dispositivos de distribuição transdérmica também são exemplificadas na seção Exemplos. A droga cumulativa (dextrometorfano, dextrometorfano deuterado ou uma combinação destes) permeada pode ser ajustada, por exemplo, variando a composição da camada adesiva (por exemplo, concentração da droga, potencializador de permeação, carga de droga, tipos de adesivos etc.).

[0068] Deve-se notar que a composição farmacêutica formulada para a camada adesiva e/ou a camada de reservatório descrita neste documento também é um novo aspecto da presente divulgação.

[0069] O dispositivo de distribuição transdérmica neste documento também pode ser caracterizado por determinado perfil de liberação *in vivo*, por exemplo, para fornecer um perfil farmacocinético (PK) desejado, por exemplo,

qualquer um dos descritos neste documento. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode ser configurado para fornecer um perfil PK em um sujeito em necessidade, por exemplo, qualquer perfil PK descrito neste documento. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é configurado para fornecer um perfil PK eficaz, por exemplo, para o tratamento de uma doença ou distúrbio (por exemplo, descrito neste documento, como PBA) no sujeito.

TDD com duas zonas diferentes

[0070] Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica pode incluir duas zonas diferentes com diferentes taxas de liberação.

[0071] Uma vista de um dispositivo transdérmico de matriz **100** é ilustrada na Figura 7. A matriz central **20** pode ser configurada, por exemplo (quantidade de droga e adesivo ou mistura de adesivo selecionada) para proporcionar um início mais rápido. No exemplo ilustrativo, a quantidade adicionada de ativo farmacêutico na matriz central **20** pode reduzir a adesão. No entanto, a adesão da matriz circundante **30** mantém o dispositivo no lugar. A matriz circundante **30** pode ser configurada, por exemplo, para fornecer distribuição a longo prazo do ativo farmacêutico.

[0072] Em modalidades com duas zonas diferentes, a porção de liberação rápida do dispositivo pode ser, por exemplo, cerca de 5 cm^2 a cerca de 150 cm^2 , por exemplo, cerca de 5 cm^2 a cerca de 100 cm^2 ou cerca de 5 cm^2 a cerca de 40 cm^2 etc. na área. Uma porção de liberação mais lenta pode ter, por exemplo, cerca de 5 cm^2 a cerca de 150 cm^2 , por exemplo, cerca de 5 cm^2 a cerca de 100 cm^2 ou cerca de $7,5 \text{ cm}^2$ a cerca de 55 cm^2 na área.

Métodos de Administração de Perfis de Dextrometorfano e PK

[0073] Em várias modalidades, a presente invenção fornece um método de utilização do dispositivo de distribuição transdérmica ou de composições farmacêuticas descritos neste documento, por exemplo, para administração de dextrometorfano a um sujeito em necessidade, por exemplo,

aqueles que sofrem de qualquer uma das doenças ou distúrbios descritos neste documento.

[0074] Algumas modalidades são direcionadas a um método de administração de dextrometorfano a um sujeito (por exemplo, sujeito humano) em necessidade. Em algumas modalidades, o sujeito é sensível ou intolerante à quinidina, por exemplo, com prolongamento do QTc. Em algumas modalidades, o método compreende a aplicação de qualquer um dos dispositivos de distribuição transdérmica ou composições farmacêuticas ao sujeito, por exemplo, na pele do sujeito. Em algumas modalidades, o sujeito não recebe dextrometorfano através de outra fonte, por exemplo, através de administração oral. No entanto, em algumas modalidades, o sujeito também pode ser suplementado com outra fonte de dextrometorfano, por exemplo, coadministração de uma formulação oral de dextrometorfano ao sujeito. Em algumas modalidades, o usuário é caracterizado como um metabolizador extenso. Em algumas modalidades, o usuário é caracterizado como um metabolizador fraco. Em algumas modalidades, o usuário não é coadministrado com um inibidor de CYP2D6. Em algumas modalidades, o usuário não é coadministrado com quinidina. Em algumas modalidades, o usuário é coadministrado com um inibidor do CYP2D6, como quinidina, bupropiona, etc.

[0075] Vários regimes de dosagem são adequados para os métodos descritos neste documento. Por exemplo, em algumas modalidades, o método compreende a administração de um dispositivo de distribuição transdérmica (por exemplo, descrito neste documento) ao sujeito uma vez ao dia por um período de tempo desejado. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica compreende cerca de 5 mg a cerca de 100 mg de dextrometorfano. Em algumas modalidades, o método também pode compreender a administração de um dispositivo de distribuição transdérmica (por exemplo, descrito neste documento) ao sujeito uma vez a cada dois dias ou mais (por exemplo, uma vez a cada dois dias, uma vez a cada três dias, uma vez a cada quatro dias, uma vez a cada cinco dias, uma vez a cada seis

dias, uma vez por semana etc.) por um período de tempo desejado. Em algumas modalidades, o método também pode compreender a administração de um dispositivo de distribuição transdérmica (por exemplo, descrito neste documento) ao sujeito uma vez em pelo menos um dia, por exemplo, uma vez a cada dois dias ou mais (por exemplo, uma vez por semana) ou 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes por semana durante um período de tempo desejado. Em algumas modalidades, o método também pode compreender a administração de um dispositivo de distribuição transdérmica (por exemplo, descrito neste documento) ao sujeito uma vez por semana. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica compreende cerca de 50 mg a cerca de 700 mg de dextrometorfano. Embora os métodos descritos neste documento tipicamente apliquem o dispositivo de distribuição transdérmica no sujeito com uma frequência de uma vez por dia ou uma vez em mais de 1 dia, em algumas modalidades os métodos também podem aplicar o dispositivo de distribuição transdérmica ao sujeito com uma frequência de uma vez em menos de 1 dia, como duas vezes ao dia ou três vezes ao dia.

[0076] Os métodos de administração de dextrometorfano neste documento tipicamente fornecem um certo perfil farmacocinético em um sujeito (por exemplo, sujeito humano) em necessidade que seja adequado (por exemplo, eficaz), por exemplo, para o tratamento de uma doença ou distúrbio (por exemplo, qualquer um dos descritos neste documento como PBA) no sujeito.

[0077] Em algumas modalidades, os métodos compreendem a administração do dispositivo de distribuição transdérmica neste documento ao sujeito para obter uma $C_{máx}$ média de dextrometorfano no sangue de cerca de 6 ng/mL a cerca de 21 ng/mL (por exemplo, cerca de 8 ng/mL a cerca de 17 ng/mL ou cerca de 10 ng/mL a cerca de 15 ng/mL) e que por um período de doze horas ou mais, a AUC do dextrometorfano é aproximadamente o equivalente (normalizado para o período de medição) do valor de 12 horas de cerca de 52 ng•h/mL a cerca de 144 ng•h/mL (por exemplo, cerca de 65

ng•h/mL a cerca de 125 ng•h/mL, ou cerca de 75 ng•h/mL a cerca de 110 ng•h/mL).

[0078] Conforme detalhado na seção Exemplos, aplicação de um emplastro exemplar em humanos saudáveis contendo cerca de 35 mg de dextrometorfano com um tamanho de 45 cm², que foi projetado para fornecer transdermicamente 15 mg por dia e contém, na camada adesiva (camada de droga em adesivo) cerca de 80% em peso de um adesivo (Duro-Tak 87-2287), cerca de 10% em peso de dextrometorfano base e cerca de 10% em peso do potencializador de permeação miristato de isopropila, por cerca de 24 horas, obteve, *inter alia*, uma C_{máx} média de cerca de 6 ng/mL e uma AUC_{0-24h} média de cerca de 92 h·ng/mL, que se aproximam daquelas observadas na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano. Isto mostra pela primeira vez que a distribuição transdérmica de dextrometorfano, sem o uso de quinidina, pode fornecer um nível significativo de dextrometorfano no sangue de humanos. Além disso, os dados de PK humana permitem que uma pessoa versada ajuste o design do emplastro para obter o perfil PK desejado.

[0079] Por exemplo, em algumas modalidades, o método compreende, consiste essencialmente em, ou consiste em, aplicar um dispositivo de distribuição transdérmica (por exemplo, descrito neste documento) compreendendo dextrometorfano na pele do sujeito (por exemplo, sujeito humano) uma vez ao dia (por exemplo, por até 7 dias ou mais ou por pelo menos 7 dias ou qualquer período de tempo desejado), em que a aplicação resulta em um ou mais (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou todos), em quaisquer combinações, do seguinte perfil farmacocinético no sujeito: 1) uma C_{máx} média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 3 ng/ml (por exemplo, cerca de 3 ng/ml a cerca de 12 ng/ml) no dia 1 após a aplicação (ou seja, medido para o período de 0 a 24 horas após a aplicação); 2) uma AUC₀₋₂₄ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 40 ng*h/ml (por exemplo, cerca de 40 ng*h/ml a cerca de 150 ng*h/ml) no dia 1 após a aplicação; 3) uma razão média

de C_{24h}/C_{12h} de dextrometorfano não superior a cerca de 1,5 (por exemplo, cerca de 1 a cerca de 1,5) no dia 1 após a aplicação; 4) uma razão média de C_{24h}/C_{6h} de dextrometorfano de pelo menos cerca de 1,2 (por exemplo, cerca de 1,5 a cerca de 2,5) no dia 1 após a aplicação; 5) uma razão média de C_{24h}/C_{18h} de dextrometorfano de cerca de 0,85 a cerca de 1,3 no dia 1 após a aplicação; 6) uma $C_{máx}$ média de dextrometorfano não superior a 2 ng/ml (por exemplo, não superior a 2 ng/ml, não superior a 1 ng/ml ou não superior a 0,5 ng/ml) no dia 1 após a aplicação; 7) uma AUC_{0-24} média de dextrometorfano não superior a 10 ng*h/ml (por exemplo, não superior a 10 ng*h/ml ou não superior a 5 ng*h/ml) no dia 1 após a aplicação; 8) uma razão média de $C_{máx}$ de dextrometorfano para a $C_{máx}$ de dextrorfan de pelo menos cerca de 5 (por exemplo, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20) no dia 1 após a aplicação; e 9) uma razão média de AUC_{0-24} de dextrometorfano para AUC_{0-24} de dextrorfan de pelo menos cerca de 5 (por exemplo, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20 ou pelo menos cerca de 25) no dia 1 após a aplicação. Em algumas modalidades, a aplicação resulta em um perfil PK no sujeito compreendendo: a). 1) e/ou 2); b). 3), 4) e/ou 5); c). 6) e/ou 7); d). 8) e/ou 9); ou e). qualquer combinação de a), b), c) e d).

[0080] Por exemplo, em algumas modalidades, o método pode compreender, consistir essencialmente em, ou consistir em, aplicar um dispositivo de distribuição transdérmica (por exemplo, descrito neste documento) compreendendo dextrometorfano na pele do sujeito (por exemplo, sujeito humano) uma vez em pelo menos um dia (por exemplo, uma vez em dois dias ou mais (por exemplo, uma vez em dois dias, uma vez em três dias, uma vez em quatro dias, uma vez em cinco dias, uma vez em seis dias, uma vez por semana etc.) (por exemplo, por até 7 dias ou mais ou por pelo menos 7 dias ou qualquer período de tempo desejado), em que a aplicação resulta em um ou mais (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou todos), em quaisquer combinações, do seguinte perfil farmacocinético no sujeito: 1) uma $C_{máx}$ média de

dextrometorfano de pelo menos cerca de 3 ng/ml (por exemplo, cerca de 3 ng/ml a cerca de 12 ng/ml) no dia 1 após a aplicação; 2) uma AUC₀₋₂₄ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 40 ng*h/ml (por exemplo, cerca de 40 ng*h/ml a cerca de 150 ng*h/ml) no dia 1 após a aplicação; 3) uma razão média de C_{24h}/C_{12h} de dextrometorfano não superior a cerca de 1,5 (por exemplo, cerca de 1 a cerca de 1,5) no dia 1 após a aplicação; 4) uma razão média de C_{24h}/C_{6h} de dextrometorfano de pelo menos cerca de 1,2 (por exemplo, cerca de 1,5 a cerca de 2,5) no dia 1 após a aplicação; 5) uma razão média de C_{24h}/C_{18h} de dextrometorfano de cerca de 0,85 a cerca de 1,3 no dia 1 após a aplicação; 6) uma C_{máx} média de dextrometrofano não superior a 2 ng/ml (por exemplo, não superior a 2 ng/ml, não superior a 1 ng/ml ou não superior a 0,5 ng/ml) no dia 1 após a aplicação; 7) uma AUC₀₋₂₄ média de dextrometorfano não superior a 10 ng*h/ml (por exemplo, não superior a 10 ng*h/ml ou não superior a 5 ng*h/ml) no dia 1 após a aplicação; 8) uma razão média de C_{máx} de dextrometorfano para a C_{máx} de dextrorfan de pelo menos cerca de 5 (por exemplo, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20) no dia 1 após a aplicação; e 9) uma razão média de AUC₀₋₂₄ de dextrometorfano para AUC₀₋₂₄ de dextrorfan de pelo menos cerca de 5 (por exemplo, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20 ou pelo menos cerca de 25) no dia 1 após a aplicação. Em algumas modalidades, a aplicação resulta em um perfil PK no sujeito compreendendo: a). 1) e/ou 2); b). 3), 4) e/ou 5); c). 6) e/ou 7); d). 8) e/ou 9); ou e). qualquer combinação de a), b), c) e d). Em algumas modalidades, o método com uma aplicação por pelo menos 1 dia resulta substancialmente no mesmo perfil PK para o dia 1 após a aplicação que aquele observado com o método de uma vez por dia descrito neste documento.

[0081] A concentração plasmática do dispositivo de distribuição transdérmica neste documento pode ser mantida substancialmente constante e a razão pico/vale é tipicamente menor do que a observada na administração oral de Neudexta duas vezes por dia. Por exemplo, em algumas modalidades,

o método compreende a aplicação do dispositivo de distribuição transdérmica na pele do sujeito (por exemplo, sujeito humano) uma vez por semana, em que a aplicação resulta em i) uma razão média de C_{24h}/C_{12h} de dextrometorfano não superior a 2 (por exemplo, cerca de 0,85 a cerca de 1,3) no dia 7 após a aplicação; ii) uma razão média de C_{24h}/C_{6h} de dextrometorfano não superior a 2 (por exemplo, cerca de 0,85 a cerca de 1,3) no dia 7 após a aplicação; e/ou iii) uma razão média de C_{24h}/C_{18h} de dextrometorfano não superior a 2 (por exemplo, cerca de 0,85 a cerca de 1,3) no dia 7 após a aplicação. Em algumas modalidades, a aplicação resulta em pelo menos dois de i) -iii). Em algumas modalidades, a aplicação resulta em todos de i)-iii). Os métodos de uma vez ao dia descritos neste documento também podem resultar em uma razão pico/vale relativamente baixa, que normalmente é mais baixa que a razão correspondente observada na administração oral de Neudexta duas vezes ao dia, por exemplo, quando medida por um período de tempo após o estado estacionário ser atingido.

[0082] Em algumas modalidades, os métodos apresentados neste documento podem ser ajustados para atingir uma $C_{máx}$ e/ou AUC de dextrometorfano de acordo com diferentes necessidades, por exemplo, para corresponder (ou se aproximar) àquelas observadas com a administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia.

[0083] Por exemplo, em algumas modalidades, o método compreende a aplicação do dispositivo de distribuição transdérmica neste documento ao sujeito (por exemplo, sujeito humano) uma vez ao dia ou uma vez por semana, por até 7 dias ou mais ou por pelo menos 7 dias ou qualquer período de tempo desejado, em que a aplicação resulta em i) uma $C_{máx}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 8 ng/ml (por exemplo, cerca de 8 ng/ml a cerca de 20 ng/ml) no dia 7 após a aplicação; e/ou ii) uma $C_{máx}$ média de dextrofano não superior a 2 ng/ml (por exemplo, não superior a 2 ng/ml, não superior a 1 ng/ml ou não superior a 0,5 ng/ml) no dia 7 após a aplicação.

Em algumas modalidades, a aplicação resulta em um ou mais dos seguintes perfis PK: a) uma $C_{\text{máx}}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 30% (por exemplo, cerca de 30% a cerca de 80%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito (por exemplo, sujeito humano) por 7 dias; b) uma AUC_{0-24} média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 30% (por exemplo, cerca de 30% a cerca de 80%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito (por exemplo humano) por 7 dias; c) uma $C_{\text{máx}}$ média de dextrorfanô não superior a cerca de 50% (por exemplo, cerca de 10% a cerca de 30%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito (por exemplo, sujeito humano) por 7 dias; e d) uma AUC_{0-24} média de dextrorfanô não superior a cerca de 50% (por exemplo, cerca de 10% a cerca de 30%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito (por exemplo, sujeito humano) por 7 dias, quando medido no dia 7 após a aplicação.

[0084] Os métodos apresentados neste documento não se limitam a um sujeito específico ou a uma classe específica de sujeitos. Em algumas modalidades, o sujeito é caracterizado como um metabolizador extenso. Em algumas modalidades, o sujeito é caracterizado como um metabolizador fraco. Em algumas modalidades, o sujeito não é coadministrado com um inibidor de CYP2D6. Em algumas modalidades, o sujeito não é coadministrado com quinidina. Em algumas modalidades, o sujeito é coadministrado com um inibidor do CYP2D6, como quinidina, bupropiona, etc. No entanto, em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o sujeito não sofre de tosse e/ou não necessita de um antitussígeno.

[0085] Em algumas modalidades, o sujeito (por exemplo, sujeito humano) é caracterizado como tendo uma doença ou um distúrbio neurológico.

Em algumas modalidades, o sujeito (por exemplo, um sujeito humano) é caracterizado como tendo uma ou mais doenças ou distúrbios selecionados dentre distúrbios afetivos, distúrbios psiquiátricos, distúrbios da função cerebral, distúrbios de movimento, demências, doenças neuromotoras, doenças neurodegenerativas, distúrbios convulsivos e dores de cabeça. Em algumas modalidades o sujeito sofre de uma ou mais doenças ou distúrbios selecionados dentre depressão, depressão maior, depressão resistente ao tratamento, depressão bipolar resistente ao tratamento, distúrbios bipolares incluindo ciclotimia, distúrbio afetivo sazonal, distúrbios do humor, depressão crônica (distimia), depressão psicótica, depressão pós-parto, distúrbio disfórico pré-menstrual (PMDD), depressão situacional, depressão atípica, mania, distúrbios de ansiedade, distúrbio de déficit de atenção (DDA), distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade (DDAH), déficit de atenção/distúrbio de hiperatividade (AD/HD), condições de bipolaridade e mania, distúrbio obsessivo-compulsivo, bulimia, obesidade ou ganho de peso, narcolepsia, síndrome da fadiga crônica, síndrome pré-menstrual, dependência ou abuso de substâncias, dependência de nicotina, disfunção psicossexual, afeto pseudobulbar e labilidade emocional. Em algumas modalidades, o sujeito sofre de uma ou mais doenças ou distúrbios selecionados dentre doença de Alzheimer, doenças relacionadas a príons, ataxia cerebelar, ataxia espinocerebelar (AEC), atrofia muscular espinhal (AME), atrofia muscular bulbar, ataxia de Friedrich, doença de Huntington, doença com corpos de Lewy, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA ou doença de Lou Gehrig), esclerose múltipla (EM), atrofia de múltiplos sistemas, síndrome de Shy-Drager, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, doença de Wilson, doença de Menkes, adrenoleucodistrofia, arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL), distrofias musculares, doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), paraparesia espástica familiar, neurofibromatose, atrofia ou degeneração olivo-ponto-cerebelar, degeneração estriatonigral, síndrome de Guillain-Barré e

paraplegia espástica. Em qualquer uma das modalidades deste documento, o sujeito pode sofrer de afeto pseudobulbar, depressão, acidente vascular cerebral, lesão cerebral traumática, convulsão, dor (por exemplo, dor pós-operatória, dor neuropática), neurotoxicidade por metotrexato, doença de Parkinson, autismo ou combinações destes. Em qualquer uma das modalidades deste documento, o sujeito pode sofrer de afeto pseudobulbar.

Métodos de Tratamento

[0086] Sabe-se que o dextrometorfano é útil no tratamento de uma variedade de doenças ou distúrbios. Ver, por exemplo, Nguyen, L. et al., *Pharmacology & Therapeutics* 159:1022 (2016). Assim, em algumas modalidades, a presente divulgação também é dirigida a um método de tratamento de uma doença ou distúrbio em um sujeito em necessidade. Em algumas modalidades, o método compreende a administração transdérmica ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de dextrometorfano. Em algumas modalidades, a administração compreende a aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica na pele do sujeito. Em algumas modalidades, a administração resulta em um perfil PK descrito neste documento. Em algumas modalidades, o sujeito não sofre de tosse e/ou não precisa de um agente antitussígeno. Em algumas modalidades, o sujeito é um metabolizador extenso de dextrometorfano. Em algumas modalidades, o sujeito é um metabolizador fraco de dextrometorfano. Em algumas modalidades, o sujeito é sensível ou intolerante à quinidina, por exemplo, com prolongamento do QTc.

[0087] Várias doenças e distúrbios são adequados para tratamento pelos métodos descritos neste documento. Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é um distúrbio neurológico. Doenças ou distúrbios neurológicos exemplares não limitantes incluem distúrbios afetivos, distúrbios psiquiátricos, distúrbios da função cerebral, distúrbios do movimento, demências, doenças neuromotoras, doenças neurodegenerativas, distúrbios convulsivos e dores de cabeça.

[0088] Os distúrbios afetivos que podem ser tratados pelos métodos neste documento incluem, mas não se limitam a, depressão, depressão maior, depressão resistente ao tratamento, depressão bipolar resistente ao tratamento, distúrbios bipolares incluindo ciclotimia, distúrbio afetivo sazonal, distúrbios do humor, depressão crônica (distimia), depressão psicótica, depressão pós-parto, distúrbio disfórico pré-menstrual (PMDD), depressão situacional, depressão atípica, mania, distúrbios de ansiedade, distúrbio de déficit de atenção (DDA), distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade (DDAH) e déficit de atenção/distúrbio de hiperatividade (DA/DH), condições de bipolaridade e mania, distúrbio obsessivo-compulsivo, bulimia, obesidade ou ganho de peso, narcolepsia, síndrome da fadiga crônica, síndrome pré-menstrual, dependência ou abuso de substâncias, dependência de nicotina, disfunção psicossexual, afeto pseudobulbar e labilidade emocional.

[0089] Os transtornos psiquiátricos que podem ser tratados pelos métodos descritos neste documento incluem, mas não se limitam a, transtornos de ansiedade, incluindo, mas não se limitando a, fobias, transtorno de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade social, distúrbio do pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT); mania, doença maníaco-depressiva, hipomania, depressão unipolar, depressão, distúrbios de estresse, distúrbios somatoformes, distúrbios de personalidade, psicose, esquizofrenia, distúrbio delirante, distúrbio esquizoafetivo, esquizotipia, agressividade, agressividade na doença de Alzheimer, agitação e agitação na doença de Alzheimer.

[0090] O abuso na dependência de substâncias que pode ser tratado pelos métodos neste documento inclui, mas não se limita a, dependência de drogas, dependência de cocaína, psicoestimulantes (por exemplo, crack, cocaína, cristal, metanfetamina), nicotina, álcool, opioides, drogas ansiolíticas e hipnóticas, *cannabis* (maconha), anfetaminas, alucinógenos, fenciclidina, solventes voláteis e nitritos voláteis. Dependência de nicotina inclui a dependência de nicotina em todas as formas conhecidas, como fumar cigarros,

charutos e/ou cachimbos e a dependência de mascar tabaco.

[0091] Distúrbios da função cerebral que podem ser tratados pelos métodos neste documento incluem, mas não se limitam a, distúrbios envolvendo déficit intelectual como demência senil, demência tipo Alzheimer, perda de memória, amnésia/síndrome amnésica, epilepsia, transtornos de consciência, coma, diminuição da atenção, distúrbios da fala, espasmos vocais, doença de Parkinson, síndrome de Lennox-Gastaut, autismo, síndrome hipercinética e esquizofrenia. Os distúrbios de função cerebral também incluem distúrbios causados por doenças cerebrovasculares, incluindo, mas não limitados a, acidente vascular cerebral, infarto cerebral, sangramento cerebral, arteriosclerose cerebral, trombose venosa cerebral, lesões na cabeça e similares, em que os sintomas incluem distúrbios de consciência, demência senil, coma, diminuição da atenção e distúrbios da fala.

[0092] Os distúrbios de movimento que podem ser tratados pelos métodos neste documento incluem, mas não estão limitados a, acatisia, acinesia, movimentos relacionados, atetose, ataxia, balismo, hemibalismo, bradicinesia, paralisia cerebral, coreia, doença de Huntington, coreia reumática, coreia de Sydenham, discinesia, discinesia tardia, distonia, blefaroespasmo, torcicolo espasmódico, distonia responsiva à dopamina, doença de Parkinson, síndrome das pernas inquietas (SPI), tremor, tremor essencial e síndrome de Tourette e doença de Wilson.

[0093] As demências que podem ser tratadas pelos métodos neste documento incluem, mas não se limitam a, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, demência vascular, demência com corpos de Lewy, demência mista, demência fronto-temporal, doença de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de pressão normal, doença de Huntington, Síndrome de Wernicke-Korsakoff e doença de Pick.

[0094] As doenças neuromotoras que podem ser tratadas pelos métodos neste documento incluem, mas não se limitam a, esclerose lateral amiotrófica (ELA), paralisia bulbar progressiva, esclerose lateral primária (ELP),

atrofia muscular progressiva, síndrome pós-poliomielite (SPP), atrofia muscular espinhal (AME), atrofias motoras espinhais, doença de Tay-Sach, doença de Sandoff e paraplegia espástica hereditária.

[0095] As doenças neurodegenerativas que podem ser tratadas pelos métodos neste documento incluem, mas não se limitam a, doença de Alzheimer, doenças relacionadas a príons, ataxia cerebelar, ataxia espinocerebelar (AEC), atrofia muscular espinhal (AME), atrofia muscular bulbar, ataxia de Friedrich, doença de Huntington, doença com corpos de Lewy, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA ou doença de Lou Gehrig), esclerose múltipla (EM), atrofia de múltiplos sistemas, síndrome de Shy-Drager, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, doença de Wilson, doença de Menkes, adrenoleucodistrofia, arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL), distrofias musculares, doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), paraparesia espástica familiar, neurofibromatose, atrofia ou degeneração olivo-ponto-cerebelar, degeneração estriatonigral, síndrome de Guillain-Barré e paraplegia espástica.

[0096] Os distúrbios convulsivos que podem ser tratados pelos métodos aqui descritos incluem, mas não estão limitados a, convulsões epiléticas, convulsões não epiléticas, epilepsia, convulsões febris; convulsões parciais incluindo, mas não se limitando a, convulsões parciais simples, convulsões jacksonianas, convulsões parciais complexas e epilepsia partialis continua; convulsões generalizadas incluindo, mas não limitadas a, convulsões tônico-clônicas generalizadas, convulsões de ausência, convulsões atônicas, convulsões mioclônicas, convulsões mioclônicas juvenis e espasmos infantis; e status epilepticus.

[0097] Os tipos de dores de cabeça que podem ser tratados pelos métodos neste documento incluem, mas não se limitam a, enxaqueca, dores de cabeça tensionais e em cefaleia em salvias.

[0098] Outros distúrbios neurológicos que podem ser tratados pelos

métodos neste documento incluem, mas não estão limitados a, Síndrome de Rett, autismo, zumbido, transtornos de distúrbios da consciência, disfunção sexual, tosse intratável, narcolepsia, cataplexia; distúrbios da voz devido a espasmos sem controle dos músculos da laringe, incluindo, mas não se limitando a, disfonia espasmódica de abdução, disfonia espasmódica de adução, disfonia de tensão muscular e tremor vocal; neuropatia diabética, neurotoxicidade induzida por quimioterapia, como neurotoxicidade por metotrexato; incontinência incluindo, mas não limitada a, incontinência urinária de esforço, incontinência urinária de urgência e incontinência fecal; e disfunção erétil.

[0099] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio é dor, dor nas articulações, dor associada à doença das células falciformes, afeto pseudobulbar, depressão (incluindo depressão resistente ao tratamento), distúrbios relacionados à memória e cognição, esquizofrenia, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), síndrome de Rhett, convulsões, tosse (incluindo tosse crônica), etc.

[0100] Os métodos neste documento também podem ser usados para tratar ou proporcionar alívio a qualquer tipo de dor, incluindo, mas não limitados a, dor musculoesquelética, dor neuropática, dor relacionada ao câncer, dor aguda, dor nociceptiva, dor inflamatória, dor de artrite, síndrome de dor regional complexa, etc.

[0101] Em algumas modalidades, a doença ou distúrbio pode ser alodinia, hiperalgesia refratária ao tratamento, dermatite, dor, inflamação ou condições inflamatórias, como a doença de Crohn, incluindo dor associada a inflamação, psoríase, câncer, infecção viral ou como tratamento adjuvante de mieloma múltiplo.

[0102] Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o método pode ser para tratar afeto pseudobulbar, depressão, acidente vascular cerebral, lesão cerebral traumática, convulsão, dor (por exemplo, dor pós-operatória, dor neuropática), neurotoxicidade por

metotrexato, doença de Parkinson, autismo ou uma combinação destes.

[0103] O regime de dosagem adequado, quantidade de dosagem, duração, dispositivos de distribuição transdérmica, etc. incluem qualquer um dos descritos neste documento e qualquer combinação destes. Em qualquer uma das modalidades descritas neste documento, o sujeito pode ser um sujeito humano.

[0104] Em algumas modalidades específicas, a presente divulgação fornece um método de tratamento de afeto pseudobulbar compreendendo a aplicação do dispositivo de distribuição transdérmica neste documento a um sujeito em necessidade. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica compreende cerca de 5 mg a cerca de 100 mg de dextrometorfano. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado uma vez ao dia, por exemplo, por um período de até 7 dias, pelo menos 7 dias, 1 mês ou qualquer período desejado. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica compreende cerca de 50 mg a cerca de 700 mg de dextrometorfano. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado uma vez por semana, por exemplo, por 1 semana, 1 mês ou qualquer período desejado. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 vezes por semana, por exemplo, por uma semana, 1 mês ou qualquer período desejado. Em algumas modalidades, o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado para obter o perfil farmacocinético descrito neste documento. Em algumas modalidades, o sujeito não recebe um inibidor do CYP2D6. Em algumas modalidades, o sujeito não recebe quinidina. Em algumas modalidades, o sujeito não sofre de tosse ou necessita de um efeito antitussígeno. Em algumas modalidades, o sujeito é caracterizado como um metabolizador fraco. Em algumas modalidades, o sujeito é caracterizado como um metabolizador extenso.

Terapia de Combinação

[0105] Em algumas modalidades, os métodos descritos neste

documento podem compreender ainda a administração ao sujeito de um agente ativo que não seja o dextrometorfano. Por exemplo, em algumas modalidades, o método descrito neste documento compreende ainda administrar um antidepressivo ao sujeito. Em algumas modalidades, o antidepressivo é selecionado dentre bupropiona, hidroxi-bupropiona, eritro-hidroxi-bupropiona, treo-hidroxi-bupropiona, um metabólito ou pró-droga de qualquer um desses compostos e combinações destes. Outros catalisadores adequados são descritos, por exemplo, na Patente US Nº. 9,861,595, cujo conteúdo é incorporado por referência na sua totalidade. Em algumas modalidades, o método descrito neste documento compreende ainda administrar quinidina ao sujeito. Em algumas modalidades, o método descrito neste documento compreende ainda administrar um inibidor de CYP2D6 ao sujeito. Em algumas modalidades, o método descrito neste documento compreende ainda administrar ao sujeito um ou mais agentes ativos adicionais selecionados dentre amlodipina, um capsaicinoide (por exemplo, capsaicina ou um éster do mesmo), um agonista opioide (por exemplo, um analgésico μ -opioide (por exemplo, tramadol)), um agonista adenosinérgico, 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, gabapentina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Esses agentes adicionais podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente. Além disso, esses agentes adicionais podem ser administrados pela mesma ou por diferentes vias. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional pode ser administrado por via transdérmica ou oral. No entanto, em algumas modalidades, o agente adicional também pode ser combinado com dextrometorfano no mesmo dispositivo de distribuição transdérmica.

[0106] Como a aplicação transdérmica aqui descrita ignora o metabolismo de primeira passagem hepática, os métodos apresentados neste documento podem fornecer dextrometorfano a sujeitos que estão usando medicamentos que podem interferir no metabolismo hepático de dextrometorfano. Em algumas modalidades, o método compreende a

administração ao sujeito de desipramina, paroxetina, tioridazina, pimozida, digoxina, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol e combinações destes. No entanto, em algumas modalidades, o sujeito não recebe desipramina, paroxetina, tioridazina, pimozida, digoxina, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol e combinações destes. Em algumas modalidades, o método não requer determinação e/ou desconsidera se o sujeito é um metabolizador extenso ou metabolizador fraco de dextrometorfano.

Definições

[0107] Conforme usado neste documento, o termo "cerca de" que modifica uma quantidade relacionada à invenção refere-se a variação na quantidade numérica que pode ocorrer, por exemplo, através de testes e manipulação de rotina; por erro inadvertido em tais testes e manipulação; através de diferenças na fabricação, fonte ou pureza dos ingredientes/materiais empregados na invenção; e similares. Conforme usado neste documento, "cerca de" um valor específico também inclui o valor específico, por exemplo, cerca de 10% inclui 10%. Modificadas ou não pelo termo "cerca de", as reivindicações incluem equivalentes às quantidades citadas. Numa modalidade, o termo "sobre" significa dentro de 20% do valor numérico relatado.

[0108] Conforme usado neste documento, o termo "droga cumulativa permeada" refere-se à quantidade total de droga permeada por centímetro quadrado durante um determinado período de tempo. A menos que seja óbvio a partir do contexto, "droga cumulativa permeada" em um determinado momento (por exemplo, 24 horas após a administração) refere-se à quantidade total de droga permeada por centímetro quadrado desde o momento 0 (isto é, o momento da administração) até o tempo determinado. A menos que seja óbvio a partir do contexto, "droga cumulativa permeada" refere-se ao valor da média aritmética medida e/ou calculada de acordo com os métodos descritos neste documento. O termo "valor médio", conforme usado neste documento, quando não especificado, também se refere ao valor da média aritmética, a menos que

esteja em contradição com a prática comum na área.

[0109] Como usado neste documento, o termo "fluxo" refere-se à quantidade de pele permeada com a droga por unidade de área por unidade de tempo. A menos que seja óbvio a partir do contexto, "fluxo" refere-se ao valor da média aritmética medida e/ou calculada de acordo com os métodos descritos neste documento. Uma unidade de fluxo típica é miligrama por centímetro quadrado por hora.

[0110] Taxa de fluxo, conforme referenciado neste pedido de patente, pode significar aquela medida por métodos *in vivo* ou *in vitro*. Uma maneira de medir o fluxo é colocar o dispositivo ou formulação de distribuição transdérmica em uma área conhecida da pele de um voluntário humano e medir a quantidade de droga que pode permear na pele dentro de certas restrições de tempo. Os versados na técnica entendem que, em alguns casos, o valor absoluto do fluxo *in vitro* pode ser várias vezes diferente quando medido usando uma fonte de cadáver diferente. Conforme usado neste documento, quando especificamente referenciado como medido pelo método *in vitro* usando pele de cadáver humano, a taxa de fluxo deve ser entendida como medida de acordo com o método descrito no Exemplo 2. Por exemplo, um emplastro testado no Exemplo 2 pode ser usado como um emplastro de referência que, quando testado por um método de acordo com o Exemplo 2, deve produzir o mesmo fluxo observado no Exemplo 2, dentro de um erro experimental geralmente aceito por aqueles versados na técnica. Embora um método *in vitro* use a membrana epidérmica humana obtida de um cadáver, em vez de medir o fluxo de drogas através da pele usando voluntários humanos, é geralmente aceito por aqueles versados na técnica que resultados de um teste *in vitro* adequadamente projetado e executado podem ser usados estimar ou prever os resultados de um teste *in vivo* com confiabilidade razoável.

[0111] Conforme usados neste documento, os termos "tratar", "tratando", "tratamento" e semelhantes referem-se à eliminação, redução ou amenização de uma doença ou condição e/ou dos sintomas associados a ela.

Embora não seja excluído, o tratamento de uma doença ou condição não requer que a doença, condição ou sintomas associados a ela sejam completamente eliminados.

[0112] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme usado neste documento, refere-se à quantidade de um agente terapêutico (por exemplo, dextrometorfano) suficiente para resultar na amenização de um ou mais sintomas de um distúrbio ou condição (por exemplo, PBA) ou impedir o aparecimento ou avanço de um distúrbio ou condição, ou causar regressão ou cura do distúrbio ou condição.

[0113] O termo "sujeito" (alternativamente referido neste documento como "paciente") conforme usado neste documento, refere-se a um animal, preferencialmente um mamífero, mais preferencialmente um humano, que tenha sido objeto de tratamento, observação ou experimento.

[0114] Conforme usado neste documento, a aplicação ou administração do dispositivo de distribuição transdérmica neste documento deve ser entendida como de acordo com a forma como esse dispositivo de distribuição transdérmica é normalmente aplicado ou administrado, por exemplo, na pele de um sujeito humano.

MODALIDADES EXEMPLARES

[0115] Modalidades Exemplares A1-55

1. Um dispositivo de distribuição transdérmica, caracterizado pelo fato de que compreende

a. uma camada adesiva compreendendo um adesivo, que compreende opcionalmente dextrometorfano disperso no adesivo em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 12% em peso da camada adesiva; e

b. uma camada de reservatório compreendendo dextrometorfano em uma quantidade de pelo menos 10% (por exemplo, cerca de 20% a cerca de 60%) em peso da camada de reservatório.

2. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A1, em que o dispositivo de distribuição transdérmica é configurado para distribuir

dextrometorfano por via transdérmica a um usuário a cerca de 2 mg/dia a cerca de 50 mg/dia.

3. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A1 ou 2, em que o dispositivo de distribuição transdérmica é configurado para distribuir dextrometorfano por via transdérmica a um usuário de cerca de 5 mg/dia a cerca de 50 mg/dia (por exemplo, cerca de 5 mg/dia, cerca de 10 mg/dia, cerca de 20 mg/dia, cerca de 30 mg/dia, cerca de 40 mg/dia, cerca de 50 mg/dia ou qualquer variação entre os valores citados) por 1 dia ou mais (por exemplo, 1,5 dias, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias ou qualquer variação entre os valores citados).

4. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-3, que tem uma carga total de dextrometorfano de cerca de 0,5 mg/cm² a cerca de 8 mg/cm².

5. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-4, que tem uma carga total de dextrometorfano de cerca de 2 mg/cm² a cerca de 6 mg/cm² (por exemplo, cerca de 2 mg/cm², cerca de 3 mg/cm², cerca de 4 mg/cm², cerca de 5 mg/cm², cerca de 6 mg/cm² ou qualquer intervalo entre os valores citados).

6. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-5, que tem uma área de superfície ativa de cerca de 5 cm² a cerca de 200 cm².

7. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-6, que tem uma área de superfície ativa de cerca de 10 cm² a cerca de 150 cm².

8. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-7, que tem uma área de superfície ativa de cerca de 30 cm² a cerca de 100 cm² (por exemplo, cerca de 30 cm², cerca de 40 cm², cerca de 50 cm², cerca de 60 cm², cerca de 70 cm², cerca de 80 cm², cerca de 90 cm², cerca de 100 cm² ou qualquer variação entre os valores citados).

9. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das

modalidades A1-8, em que a camada adesiva compreende dextrometorfano em uma quantidade de cerca de 6% a cerca de 12% (por exemplo, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 11%, cerca de 12%, ou qualquer intervalo entre os valores citados) em peso da camada adesiva.

10. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-9, em que a camada adesiva compreende ainda um potencializador de permeação cutânea.

11. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A10, em que o potencializador de permeação cutânea é selecionado dentre miristato de isopropila, oleato de oleíla, ácido oleico, monooleato de glicerol, outros ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos com comprimentos de cadeia de carbono de C₁₂ a C₁₈ e combinações destes.

12. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A10 ou 11, em que o potencializador de permeação cutânea está presente em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 15% em peso da camada adesiva.

13. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A10-12, em que o potencializador de permeação cutânea está presente em uma quantidade de cerca de 6% a cerca de 12% (por exemplo, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 11%, cerca de 12%, ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada adesiva.

14. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-13, em que a camada adesiva compreende ainda um agente para melhorar a resistência coesiva da camada adesiva.

15. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-13, em que a camada adesiva compreende ainda um agente selecionado dentre um polímero de vinilpirrolidona (por exemplo, um copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinila), Kollidon (por exemplo, Kollidon 30 LP, Kollidon 90 ou Kollidon VA64), dióxido de silicone, dióxido de titânio e

combinações destes.

16. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A14 ou 15, em que o agente está presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 20% em peso da camada adesiva.

17. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A14-16, em que o agente está presente em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 20% (por exemplo, cerca de 2%, cerca de 2,5%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20% ou qualquer variação entre os valores citados), por exemplo, cerca de 2% a cerca de 6% (por exemplo, cerca de 2%, cerca de 2,5%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5% ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada adesiva.

18. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-17, em que o adesivo compreende um adesivo sensível à pressão.

19. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A18, em que o adesivo sensível à pressão compreende um adesivo de poliisobutileno, um adesivo de polímero de silicone, um adesivo de copolímero de acrilato (por exemplo, um copolímero de acetato de vinila de poliacrilato, como Duro-Tak 87-2287) ou uma combinação destes.

20. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A18 ou 19, em que o adesivo sensível à pressão está presente em uma quantidade de cerca de 50% a cerca de 90% em peso da camada adesiva.

21. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A18-20, em que o adesivo sensível à pressão está presente em uma quantidade de cerca de 60% a cerca de 85% (por exemplo, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85% ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada adesiva.

22. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-21, em que a camada adesiva é capaz de aderir à pele do

usuário continuamente por pelo menos 1 dia (por exemplo, pelo menos 2 dias, pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos 6 dias, pelo menos 7 dias).

23. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-22, em que a camada adesiva tem cerca de 0,1 mil a cerca de 10 mils de espessura (por exemplo, cerca de 0,5 mil a cerca de 10 mils, cerca de 1 mil a 10 mils).

24. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-23, em que a camada de reservatório compreende dextrometorfano em uma quantidade de cerca de 30% a cerca de 50% (por exemplo, cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada de reservatório.

25. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-24, em que a camada de reservatório compreende ainda um potencializador de permeação cutânea.

26. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A25, em que o potencializador de permeação cutânea é selecionado dentre miristato de isopropila, oleato de oleíla, ácido oleico, monooleato de glicerol, outros ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos com comprimentos de cadeia de carbono de C₁₂ a C₁₈ e combinações destes.

27. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A25 ou 26, em que o potencializador de permeação cutânea está presente em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 15% em peso da camada de reservatório.

28. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A25-27, em que o potencializador de permeação cutânea está presente em uma quantidade de cerca de 6% a cerca de 12% (por exemplo, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9%, cerca de 10%, cerca de 11%, cerca de 12%, ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da

camada de reservatório.

29. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-28, em que a camada de reservatório compreende ainda um agente para melhorar a resistência coesiva da camada de reservatório.

30. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-28, em que a camada de reservatório compreende ainda um agente selecionado dentre um polímero de vinilpirrolidona (por exemplo, um copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinila), Kollidon (por exemplo, Kollidon 30 LP, Kollidon 90 ou Kollidon VA64), dióxido de silicone, dióxido de titânio e combinações destes.

31. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A29 ou 30, em que o agente está presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 20% em peso da camada de reservatório.

32. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A29-31, em que o agente está presente em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 20% (por exemplo, cerca de 2%, cerca de 2,5%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20% ou qualquer variação entre os valores citados), por exemplo, cerca de 2% a cerca de 6% (por exemplo, cerca de 2%, cerca de 2,5%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5% ou qualquer variação entre os valores citados) em peso da camada de reservatório.

33. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-32, em que a camada de reservatório compreende dextrometorfano disperso, por exemplo, disperso homogeneousmente, em um adesivo sensível à pressão.

34. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A33, em que o adesivo sensível à pressão compreende um adesivo de poliisobutileno, um adesivo de polímero de silicone, um adesivo de copolímero de acrilato (por exemplo, um copolímero de acetato de vinila de poliacrilato, como Duro-Tak 87-2287) ou uma combinação destes.

35. O dispositivo de distribuição transdérmica da modalidade A33 ou 34, em que o adesivo sensível à pressão está presente em uma quantidade de cerca de 20% a cerca de 80% em peso da camada de reservatório.

36. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A33-35, em que o adesivo sensível à pressão está presente em uma quantidade de cerca de 20% a cerca de 65% (por exemplo, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 65% ou qualquer intervalo entre os valores citados) em peso da camada de reservatório.

37. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-36, em que a camada de reservatório tem cerca de 0,1 mil a cerca de 10 mils de espessura (por exemplo, cerca de 0,5 mil a cerca de 10 mils, cerca de 1 mil a cerca de 10 mils).

38. O dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-37, em que a camada adesiva e a camada de reservatório são separadas por uma membrana de controle de taxa.

39. Um método para administrar dextrometorfano a um sujeito em necessidade, o método compreendendo a aplicação do dispositivo de distribuição transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-38 ou C1-21 ao sujeito, ou o método compreendendo a aplicação no sujeito de um dispositivo de distribuição transdérmica compreendendo um camada adesiva tendo os mesmos ou substancialmente os mesmos ingredientes que a Formulação A, B, C1, C2, C3, D0, D1 ou D2 nos Exemplos.

40. O método da modalidade A39, em que o sujeito não sofre de tosse e/ou não precisa de antitussígeno.

41. O método da modalidade A39 ou 40, em que o sujeito é caracterizado como um metabolizador extenso.

42. O método de qualquer uma das modalidades A39-41, em que o sujeito sofre de uma doença ou distúrbio neurológico.

43. O método de qualquer uma das modalidades A39-41, em que o

sujeito sofre de uma ou mais doenças ou distúrbios selecionados dentre distúrbios afetivos, distúrbios psiquiátricos, distúrbios da função cerebral, distúrbios de movimento, demências, doenças neuromotoras, doenças neurodegenerativas, distúrbios convulsivos e dores de cabeça.

44. O método de qualquer uma das modalidades A39-41, em que o sujeito sofre de uma ou mais doenças ou distúrbios selecionados dentre depressão, depressão maior, depressão resistente ao tratamento, depressão bipolar resistente ao tratamento, distúrbios bipolares incluindo ciclotimia, distúrbio afetivo sazonal, distúrbios do humor, depressão crônica (distimia), depressão psicótica, depressão pós-parto, distúrbio disfórico pré-menstrual (PMDD), depressão situacional, depressão atípica, mania, distúrbios de ansiedade, distúrbio de déficit de atenção (DDA), distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade (DDAH), déficit de atenção/distúrbio de hiperatividade (AD/HD), condições de bipolaridade e mania, distúrbio obsessivo-compulsivo, bulimia, obesidade ou ganho de peso, narcolepsia, síndrome da fadiga crônica, síndrome pré-menstrual, dependência ou abuso de substâncias, dependência de nicotina, disfunção psicossexual, afeto pseudobulbar e labilidade emocional.

45. O método de qualquer uma das modalidades A39-41, em que o sujeito sofre de uma ou mais doenças ou distúrbios selecionados dentre doença de Alzheimer, doenças relacionadas a príons, ataxia cerebelar, ataxia espinocerebelar (AEC), atrofia muscular espinhal (AME), atrofia muscular bulbar, ataxia de Friedrich, doença de Huntington, doença com corpos de Lewy, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA ou doença de Lou Gehrig), esclerose múltipla (EM), atrofia de múltiplos sistemas, síndrome de Shy-Drager, degeneração corticobasal, paralisia supranuclear progressiva, doença de Wilson, doença de Menkes, adrenoleucodistrofia, arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL), distrofias musculares, doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), paraparesia espástica familiar, neurofibromatose, atrofia ou degeneração olivo-ponto-cerebelar, degeneração estriatonigral, síndrome de Guillain-Barré e

paraplegia espástica.

46. O método de qualquer uma das modalidades A39-41, em que o sujeito sofre de afeto pseudobulbar, depressão, acidente vascular cerebral, lesão cerebral traumática, convulsão, dor (por exemplo, dor pós-operatória, dor neuropática), neurotoxicidade por metotrexato, doença de Parkinson, autismo ou combinações destes.

47. O método de qualquer uma das modalidades A39-46, compreendendo ainda a administração de um antidepressivo ao sujeito.

48. O método da modalidade A47, em que o antidepressivo é selecionado dentre bupropiona, hidroxi-bupropiona, eritro-hidroxi-bupropiona, treo-hidroxi-bupropiona, um metabólito ou pró-droga de qualquer um desses compostos e combinações destes.

49. O método de qualquer uma das modalidades A39-46, compreendendo ainda a administração de quinidina ao sujeito.

50. O método de qualquer uma das modalidades A39-46, em que o sujeito não recebe um inibidor de CYP2D6.

51. O método de qualquer uma das modalidades A39-46, em que o sujeito não recebe quinidina.

52. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades A39-46, em que o sujeito não recebe desipramina, paroxetina, tioridazina, pimozida, digoxina, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol e combinações destes.

53. O método de qualquer uma das modalidades A39-46, que compreende ainda administrar ao sujeito um ou mais agentes ativos adicionais selecionados a partir de amlodipina, um capsaicinoide (por exemplo, capsaicina ou um éster do mesmo), um agonista opioide (por exemplo, um analgésico μ -opioide (por exemplo, tramadol)), um agonista adenosinérgico, 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, gabapentina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

54. O método de qualquer uma das modalidades A39-53, em que o

dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado uma vez ao dia, por exemplo, por um período de até 7 dias ou mais, ou por pelo menos 7 dias ou qualquer período desejado.

55. O método de qualquer uma das modalidades A39-53, em que o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado uma vez por semana ou 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes por semana.

[0116] Modalidades Exemplares B1-26

1. Um método para administrar dextrometorfano a um sujeito humano em necessidade, em que o método compreende a aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica compreendendo dextrometorfano na pele do sujeito uma vez ao dia, em que a aplicação resulta em um ou mais dos seguintes perfis farmacocinéticos no sujeito humano:

a. uma $C_{\text{máx}}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 3 ng/ml (por exemplo, cerca de 3 ng/ml a cerca de 12 ng/ml) no dia 1 após a aplicação;

b. uma AUC_{0-24} de dextrometorfano de pelo menos cerca de 40 ng*h/ml (por exemplo, cerca de 40 ng*h/ml a cerca de 150 ng*h/ml) no dia 1 após a aplicação;

c. uma razão média de C_{24h}/C_{12h} de dextrometorfano não superior a cerca de 1,5 (por exemplo, cerca de 1 a cerca de 1,5) no dia 1 após a aplicação;

d. uma razão média de C_{24h}/C_{6h} de dextrometorfano de pelo menos cerca de 1,2 (por exemplo, cerca de 1,5 a cerca de 2,5) no dia 1 após a aplicação;

e. uma razão média de C_{24h}/C_{18h} de dextrometorfano de cerca de 0,85 a cerca de 1,3 no dia 1 após a aplicação;

f. uma $C_{\text{máx}}$ média de dextrofano não superior a 2 ng/ml (por exemplo, não superior a 2 ng/ml, não superior a 1 ng/ml ou não superior a 0,5 ng/ml) no dia 1 após a aplicação;

g. uma AUC_{0-24} média de dextrofano não superior a 10 ng*h/ml (por exemplo, não superior a 10 ng*h/ml ou não superior a 5 ng*h/ml) no dia 1 após

a aplicação;

h. uma razão média entre $C_{máx}$ de dextrometorfano e $C_{máx}$ de dextrofano de pelo menos cerca de 5 (por exemplo, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20) no dia 1 após a aplicação; e

i. uma razão média entre AUC_{0-24} de dextrometorfano e AUC_{0-24} de dextrofano de pelo menos cerca de 5 (por exemplo, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20 ou pelo menos cerca de 25) no dia 1 após a aplicação.

2. O método da modalidade B1, em que o sujeito humano não sofre de tosse e/ou não precisa de antitussígeno.

3. O método da modalidade B1 ou 2, em que o sujeito humano é caracterizado como um metabolizador extenso.

4. O método de qualquer uma das modalidades B1-3, em que a aplicação resulta em uma $C_{máx}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 30% (por exemplo, cerca de 30% a cerca de 80%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano, quando medido no dia 1 após a aplicação.

5. O método de qualquer uma das modalidades B1-4, em que a aplicação resulta em uma AUC_{0-24} média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 30% (por exemplo, cerca de 30% a cerca de 80%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano, quando medidos no dia 1 após a aplicação.

6. O método de qualquer uma das modalidades B1-5, em que a aplicação resulta em uma $C_{máx}$ média de dextrometorfano de não mais que cerca de 50% (por exemplo, cerca de 10% a cerca de 30%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano, quando medido no dia 1 após a aplicação.

7. O método de qualquer uma das modalidades B1-6, em que a aplicação resulta em uma AUC_{0-24} média de dextrometorfano de não mais do que cerca de 50% (por exemplo, cerca de 10% a cerca de 30%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano, quando medido no dia 1 após a aplicação.

8. O método de qualquer uma das modalidades B1-7, em que o sujeito humano sofre de afeto pseudobulbar, depressão, acidente vascular cerebral, lesão cerebral traumática, convulsão, dor (por exemplo, dor pós-operatória, dor neuropática), neurotoxicidade por metotrexato, doença de Parkinson, autismo ou uma combinação destes.

9. O método, de qualquer uma das modalidades B1-8, que compreende aplicar o dispositivo de distribuição transdérmica uma vez ao dia por um período de tempo até sete dias ou por pelo menos 7 dias ou qualquer período de tempo desejado, em que a aplicação resulta em um ou ambos dos seguintes perfis farmacocinéticos no sujeito humano:

a. uma $C_{máx}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 8 ng/ml (por exemplo, cerca de 8 ng/ml a cerca de 20 ng/ml) no dia 7 após a aplicação; e

b. uma $C_{máx}$ média de dextrofano não superior a 2 ng/ml (por exemplo, não superior a 2 ng/ml, não superior a 1 ng/ml ou não superior a 0,5 ng/ml) no dia 7 após a aplicação.

10. O método de qualquer uma das modalidades B1-9, em que o dispositivo de distribuição transdérmica compreende cerca de 5 mg a cerca de 100 mg de dextrometorfano.

11. O método para administrar dextrometorfano a um sujeito humano em necessidade, em que o método compreende a aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica compreendendo dextrometorfano na pele do sujeito uma vez por semana ou 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes por semana, em que a aplicação resulta em um ou mais dos seguintes perfis farmacocinéticos no

sujeito humano:

- a. uma $C_{\text{máx}}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 3 ng/ml (por exemplo, cerca de 3 ng/ml a cerca de 12 ng/ml) no dia 1 após a aplicação;
- b. uma AUC_{0-24} de dextrometorfano de pelo menos cerca de 40 ng*h/ml (por exemplo, cerca de 40 ng*h/ml a cerca de 150 ng*h/ml) no dia 1 após a aplicação;
- c. uma razão média de C_{24h}/C_{12h} de dextrometorfano não superior a cerca de 1,5 (por exemplo, cerca de 1 a cerca de 1,5) no dia 1 após a aplicação;
- d. uma razão média de C_{24h}/C_{6h} de dextrometorfano de pelo menos cerca de 1,2 (por exemplo, cerca de 1,5 a cerca de 2,5) no dia 1 após a aplicação;
- e. uma razão média de C_{24h}/C_{18h} de dextrometorfano de cerca de 0,85 a cerca de 1,3 no dia 1 após a aplicação;
- f. uma $C_{\text{máx}}$ média de dextrorfanômetro não superior a 2 ng/ml (por exemplo, não superior a 2 ng/ml, não superior a 1 ng/ml ou não superior a 0,5 ng/ml) no dia 1 após a aplicação;
- g. uma AUC_{0-24} média de dextrorfanômetro não superior a 10 ng*h/ml (por exemplo, não superior a 10 ng*h/ml ou não superior a 5 ng*h/ml) no dia 1 após a aplicação;
- h. uma razão média entre $C_{\text{máx}}$ de dextrometorfano e $C_{\text{máx}}$ de dextrorfanômetro de pelo menos cerca de 5 (por exemplo, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20) no dia 1 após a aplicação; e
- i. uma razão média entre AUC_{0-24} de dextrometorfano e AUC_{0-24} de dextrorfanômetro de pelo menos cerca de 5 (por exemplo, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20 ou pelo menos cerca de 25) no dia 1 após a aplicação.

12. O método da modalidade B11, em que a aplicação resulta ainda em um ou em ambos os seguintes perfis farmacocinéticos no sujeito humano:

- a. uma $C_{\text{máx}}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 8

ng/ml (por exemplo, cerca de 8 ng/ml a cerca de 20 ng/ml) no dia 7 após a aplicação; e

b. uma $C_{máx}$ média de dextrofano não superior a 2 ng/ml (por exemplo, não superior a 2 ng/ml, não superior a 1 ng/ml ou não superior a 0,5 ng/ml) no dia 7 após a aplicação.

13. O método da modalidade B11 ou 12, em que o sujeito humano não sofre de tosse e/ou não precisa de antitussígeno.

14. O método, de qualquer uma das reivindicações B11-13, caracterizado pelo fato de que o sujeito humano é caracterizado como um metabolizador extenso.

15. O método de qualquer uma das modalidades B11-14, em que a aplicação resulta em uma $C_{máx}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 30% (por exemplo, cerca de 30% a cerca de 80%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano por 7 dias, quando medido no dia 7 após a aplicação.

16. O método de qualquer uma das modalidades B11-15, em que a aplicação resulta em uma AUC_{0-24} média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 30% (por exemplo, cerca de 30% a cerca de 80%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano por 7 dias, quando medidos no dia 7 após a aplicação.

17. O método de qualquer uma das modalidades B11-16, em que a aplicação resulta em uma $C_{máx}$ média de dextrometorfano de não mais que cerca de 50% (por exemplo, cerca de 10% a cerca de 30%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano por 7 dias, quando medido no dia 7 após a aplicação.

18. O método de qualquer uma das modalidades B11-17, em que a aplicação resulta em uma AUC_{0-24} média de dextrometorfano de não mais que

cerca de 50% (por exemplo, cerca de 10% a cerca de 30%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano por 7 dias, quando medido no dia 7 após a aplicação.

19. O método de qualquer uma das modalidades B11-18, em que o sujeito humano sofre de afeto pseudobulbar.

20. O método de qualquer uma das modalidades B11-19, em que o dispositivo de distribuição transdérmica compreende cerca de 50 mg a cerca de 700 mg de dextrometorfano.

21. O método para tratar uma doença ou distúrbio em um sujeito em necessidade do mesmo, o método compreendendo a administração de um dispositivo de entrega transdérmica compreendendo dextrometorfano à pele do sujeito uma vez ao dia, em que a aplicação resulta em um ou mais do perfil farmacocinético recitado nas modalidades B1, B3-7 e B9, em que a doença ou distúrbio é qualquer um dos descritos neste documento.

22. O método da modalidade 21, em que a doença ou distúrbio é uma doença ou distúrbio neurológico, por exemplo, afecção pseudobulbar.

23. O método para tratar uma doença ou distúrbio em um sujeito em necessidade, o método compreendendo a administração de um dispositivo de entrega transdérmica compreendendo dextrometorfano à pele do sujeito uma vez por semana ou 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes por semana, em que a aplicação resulta em um ou mais do perfil farmacocinético recitado nas modalidades B11-12 e B15-18, em que a doença ou distúrbio é qualquer um dos descritos neste documento.

24. O método da modalidade 21, em que a doença ou distúrbio é uma doença ou distúrbio neurológico, por exemplo, afecção pseudobulbar.

25. O método de qualquer uma das modalidades B1-24, em que o dispositivo de entrega transdérmica é selecionado a partir do dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades A1-38 e C1-21.

26. O método de qualquer uma das modalidades B1-24, em que o

dispositivo de entrega transdérmica compreende uma camada adesiva com os mesmos ou substancialmente os mesmos ingredientes da Formulação A, B, C1, C2, C3, D0, D1 ou D2 nos Exemplos.

[0117] Modalidades exemplares C1-32

1. Um dispositivo de distribuição transdérmica compreendendo:
uma camada adesiva compreendendo dextrometorfano disperso em um adesivo compreendendo um adesivo de acrilato e um adesivo de silicone,
em que a razão em peso do adesivo de acrilato para adesivo de silicone varia de cerca de 20:1 a cerca de 1:20.

2. O dispositivo de entrega transdérmica da modalidade C1, em que a razão em peso do adesivo de acrilato para adesivo de silicone varia de cerca de 10:1 a cerca de 1:10 (por exemplo, cerca de 10:1, cerca de 4:1, cerca de 1:1, cerca de 1:4 ou qualquer intervalo entre o valor recitado).

3. O dispositivo de entrega transdérmica da modalidade C1 ou 2, que está configurado para fornecer um dextrometorfano cumulativo médio permeado de pelo menos cerca de 200 µg/cm² (por exemplo, cerca de 200 µg/cm² a cerca de 2000 µg/cm²) 24 horas após a aplicação, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano.

4. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C1-3, que está configurado para fornecer um fluxo médio de dextrometorfano de pelo menos cerca de 5 µg/cm²*h (por exemplo, cerca de 5 µg/cm²* h a cerca de 20 µg/cm²* h, cerca de 10 µg/m²* h a cerca de 18 µg/cm²* h) de 8 horas a 24 horas após a aplicação, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano.

5. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C1-4, em que a camada adesiva compreende ainda um potencializador de permeação da pele em uma quantidade para fornecer um dextrometorfano cumulativo médio permeado 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200% ou qualquer variação entre o valor

recitado) maior que o de um dispositivo de entrega transdérmica equivalente de outro modo sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano.

6. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C1-5, em que a camada adesiva compreende um potencializador de permeação da pele em uma quantidade para fornecer um fluxo médio de dextrometorfano de 8 horas a 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200% ou qualquer variação entre o valor recitado) maior que o de um dispositivo de administração transdérmica equivalente de outro modo sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando humanos pele de cadáver.

7. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C1-6, em que a camada adesiva compreende um potencializador de permeação da pele em uma quantidade para fornecer um fluxo médio de dextrometorfano de 4 horas a 8 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 2 vezes (por exemplo, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 10 vezes ou qualquer intervalo entre o valor recitado) daquele de um dispositivo de administração transdérmica equivalente de outra forma sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano.

8. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C1-7, em que a camada adesiva compreende um potencializador de permeação da pele em uma quantidade para fornecer um fluxo médio de dextrometorfano de 0 horas a 4 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 5 vezes (por exemplo, cerca de 5 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, ou qualquer intervalo entre o valor recitado) daquele de um dispositivo de administração transdérmica equivalente de outro modo sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando humanos pele de cadáver.

9. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C1-8, que é adequado para aplicação em 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias ou 7 dias.

10. O dispositivo de entrega transdérmica da modalidade C9, que está configurado para fornecer dextrometorfano a um usuário de pelo menos cerca de 200 µg/cm² (por exemplo, cerca de 200 µg/cm² a cerca de 2000 µg/cm²) por dia.

11. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C1-10, que tem um tamanho de cerca de 5 cm² a cerca de 200 cm².

12. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C1-11, que tem um tamanho de cerca de 10 cm² a cerca de 100 cm².

13. O dispositivo de distribuição transdérmica compreendendo:
uma camada adesiva compreendendo dextrometorfano disperso em
um adesivo,

em que a camada adesiva compreende ainda um potencializador de
permeação da pele em uma quantidade para fornecer um dextrometorfano
cumulativo médio permeado 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca
de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de
150%, cerca de 200% ou qualquer variação entre o valor recitado) maior que o
de um dispositivo de entrega transdérmica equivalente de outro modo sem o
potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando pele de
cadáver humano.

14. O dispositivo de entrega transdérmica da modalidade C13, em
que o potencializador de permeação cutânea está em uma quantidade para
fornecer um fluxo médio de dextrometorfano de 8 horas a 24 horas após a
aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de
50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200% ou qualquer variação
entre o valor recitado) maior que o de um dispositivo de administração

transdérmica equivalente de outro modo sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano.

15. O dispositivo de entrega transdérmica das modalidades C13 ou 14, em que um potencializador de permeação da pele em uma quantidade para fornecer um fluxo médio de dextrometorfano de 4 horas a 8 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 2 vezes (por exemplo, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 10 vezes ou qualquer intervalo entre o valor recitado) daquele de um dispositivo de administração transdérmica equivalente de outra forma sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano.

16. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C13-15, em que um potencializador de permeação da pele está em uma quantidade para fornecer um fluxo médio de dextrometorfano de 0 horas a 4 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 5 vezes (por exemplo, cerca de 5 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, ou qualquer intervalo entre o valor recitado) daquele de um dispositivo de administração transdérmica equivalente de outro modo sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando humanos pele de cadáver.

17. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C13-16, que é adequado para aplicação em 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias ou 7 dias.

18. O dispositivo de entrega transdérmica da modalidade C17, que está configurado para fornecer dextrometorfano a um usuário de pelo menos cerca de 200 µg/cm²(por exemplo, cerca de 200 µg/cm² a cerca de 2000 µg/cm²) por dia.

19. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C13-18, que tem um tamanho de cerca de 5 cm² a cerca de 200 cm².

20. O dispositivo de entrega transdérmica de qualquer uma das modalidades C13-19, que tem um tamanho de cerca de 10 cm² a cerca de 100 cm².

21. O dispositivo de distribuição transdérmica de quaisquer modalidades C13-20, em que o potencializador de permeação cutânea é selecionado dentre miristato de isopropila, oleato de oleil, ácido oleico, monooleato de glicerol, outros ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos com comprimentos de cadeia de carbono de C₁₂ a C₁₈ e combinações destes.

22. O método para administrar dextrometorfano a um sujeito em necessidade, o método caracterizado pelo fato de que compreende aplicar um dispositivo de distribuição transdérmica para a pele do sujeito, em que o dispositivo de distribuição transdérmica compreende uma camada adesiva, em que a camada adesiva compreende dextrometorfano disperso em um adesivo e um potencializador de permeação cutânea, em que o potencializador de permeação cutânea é uma quantidade tal que a aplicação resulta em um dextrometorfano cumulativo médio permeado 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200%, ou qualquer variação entre o valor citado) maior que o da aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica equivalente sem o potencializador de permeação cutânea.

23. O método da modalidade C22, em que o potencializador de permeação cutânea está em uma quantidade tal que a aplicação resulta em um fluxo médio de dextrometorfano de 8 horas a 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200% ou qualquer variação entre o valor recitado) mais alto que o da aplicação de um dispositivo de administração transdérmica equivalente de outro modo sem o potencializador de permeação cutânea.

24. O método da modalidade C22 ou 23, em que o potencializador de permeação cutânea é uma quantidade tal que a aplicação resulta em um

fluxo médio de dextrometorfano de 4 horas a 8 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 2 vezes (por exemplo, cerca de 3 vezes, cerca de 4 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 10 vezes, ou qualquer intervalo entre o valor recitado) daquele da aplicação de um dispositivo de administração transdérmica de outro modo equivalente sem o potencializador de permeação da pele.

25. O método de qualquer uma das modalidades C22-24, em que o potencializador de permeação cutânea está em uma quantidade tal que a aplicação resulta em um fluxo médio de dextrometorfano de 0 horas a 4 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 5 vezes (por exemplo, cerca de 5 vezes, cerca de 8 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 20 vezes, ou qualquer intervalo entre o valor recitado) daquele da aplicação de um dispositivo de administração transdérmica de outro modo equivalente sem o potencializador de permeação da pele.

26. O método de qualquer uma das modalidades C22-25, em que o dispositivo de entrega transdérmica é aplicado uma vez ao dia por 1 dia ou mais (por exemplo, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias ou 7 dias ou mais).

27. O método da modalidade C26, que distribui dextrometorfano por via transdérmica ao sujeito pelo menos cerca de $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (por exemplo, cerca de $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a cerca de $2000 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) por dia.

28. O método de qualquer uma das modalidades C22-27, em que o dispositivo de entrega transdérmica tem um tamanho de cerca de 5 cm^2 a cerca de 200 cm^2 .

29. O método de qualquer uma das modalidades C22-28, em que o dispositivo de entrega transdérmica tem um tamanho de cerca de 10 cm^2 a cerca de 100 cm^2 .

30. O método de quaisquer uma das modalidades C22-29, em que o potencializador de permeação cutânea é selecionado dentre miristato de isopropila, oleato de oleil, ácido oleico, monooleato de glicerol, outros ácidos

graxos e ésteres de ácidos graxos com comprimentos de cadeia de carbono de C₁₂ a C₁₈ e combinações destes.

31. O método para administrar dextrometorfano a um sujeito em necessidade, o método caracterizado pelo fato de que compreende a aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica para a pele do sujeito, em que o dispositivo de distribuição transdérmica é configurado para ter uma característica de fluxo tal que a aplicação transdérmica distribua dextrometorfano cerca de 2 mg/dia a cerca de 50 mg/dia para o sujeito.

32. O método da modalidade C31, em que o dispositivo de entrega transdérmica é configurado para ter uma característica de fluxo de modo que a aplicação transdérmica entregue dextrometorfano cerca de 5 mg/dia a cerca de 50 mg/dia (por exemplo, cerca de 5 mg/dia, cerca de 10 mg/dia, cerca de 20 mg/dia, cerca de 30 mg/dia, cerca de 40 mg/dia, cerca de 50 mg/dia ou qualquer variação entre os valores citados) ao sujeito por 1 dia ou mais (por exemplo, 1,5 dias, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias ou qualquer intervalo entre os valores recitados).

EXEMPLOS

Exemplo 1. Preparação do adesivo transdérmico de dextrometorfano

[0118] Este exemplo mostra um procedimento para preparar o adesivo do adesivo de dextrometorfano. A base de dextrometorfano está geralmente disponível comercialmente. Alternativamente, a base de dextrometorfano pode ser preparada por conversão de bromidrato de dextrometorfano na base livre, por exemplo, utilizando uma razão molar de 1:1 de NaOH.

[0119] **Preparação da Formulação A**, que utiliza adesivo de acrilato sem potencializadores de penetração na pele. Em um copo de 150 mL foram adicionados 10 g de acetato de etil, seguidos por 2,5 g de DXM. A mistura foi misturada para dissolver o DXM. Durante a mistura, foi adicionado ao PSA acrílico, 50 g de DuroTak 87-2287 (Henkel Adhesives), que possui 50,5% de sólidos. Misture o conteúdo do lote por 30 minutos ou até que o conteúdo seja

homogêneo. A solução úmida resultante foi então moldada sobre um revestimento de liberação (Loparex Corp.), usando um aplicador de fundição de 10 mils. A fundição foi seca em forno de ar forçado a 80°C por 10 min. Após a secagem, a fundição seca foi laminada em uma película de revestimento adesivo, Scotchpak 1012 (3 M Drug Delivery Systems). O adesivo foi cortado em uma forma de 30 cm². O adesivo transdérmico resultante tem uma espessura de matriz adesiva de 2,5 mils (pesa cerca de 180 mg de matriz adesiva por adesivo) e contém 9% de DXM. A análise por HPLC confirmou que um adesivo contém cerca de 16 mg de DXM. O adesivo possui boa adesão à pele e adere firmemente à pele por mais de 48 horas. O adesivo foi cortado para fixar as células Franz para estudo de permeação cutânea. Não foram observados cristais no adesivo por 6 meses a 25°C, indicando boa estabilidade da formulação do adesivo transdérmico.

[0120] **Preparação da Formulação B**, que utiliza adesivo de silicone sem potencializadores de penetração na pele. Em um copo de 150 mL foram adicionados 10 g de acetato de etil, seguidos por 2,5 g de DXM. A mistura foi misturada para dissolver o DXM. Durante a mistura, foi adicionado ao silicone PSA, 50 g de Bio-PSA DC7-4502 (Dow Corning), que possui 60,0% de sólidos. O conteúdo do lote foi misturado por 30 minutos ou até que o conteúdo seja homogêneo. A solução úmida resultante foi moldada sobre um revestimento de liberação revestido com fluoropolímero (3M's 1022) usando um aplicador de moldagem de 15 mils. A fundição foi seca em forno de ar forçado a 80°C por 10 min. Após a secagem, a fundição seca foi laminada em uma película de revestimento adesivo, Scotchpak 1012 (3 M Drug Delivery Systems). O adesivo foi cortado em uma forma de 30 cm². O adesivo transdérmico resultante tem uma espessura adesiva da matriz de 3,5 mils. O adesivo possui boa adesão à pele e adere firmemente à pele por mais de 48 horas. O adesivo foi cortado para fixar as células Franz para estudo de permeação cutânea. Não foram observados cristais no adesivo por 6 meses a 25°C, indicando boa estabilidade da formulação do adesivo transdérmico.

[0121] **Preparação da Formulação C**, que utiliza uma mistura de acrilato e adesivo de silicone sem potencializadores de permeação cutânea, mantendo a concentração de dextrometorfano em 9%. Segundo procedimentos semelhantes acima, foram preparadas três formulações, Formulação C1-C3, com uma mistura de silicone/PSA acrílico na razão de 54/46, 18/82 e 9/91, respectivamente.

[0122] **Preparação da Formulação D**, seguindo procedimentos semelhantes acima, também são preparadas formulações com várias quantidades de potencializadores de permeação. A **formulação D1** contém miristato de isopropil numa quantidade de 7,7%; A **formulação D2** contém miristato de isopropil numa quantidade de 10%. Como controle, também foi preparada a **Formulação D0**, que não contém miristato de isopropil.

[0123] A tabela 1 a seguir resume os ingredientes das diferentes formulações preparadas acima, com percentagens em peso. (As percentagens na tabela referem-se ao peso seco.)

Tabela 1.

Nº da Formulação	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
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

Exemplo 2. Teste Transdérmico de Fluxo

[0124] O fluxo transdérmico de Dextrometorfano do adesivo foi testado usando epiderme de cadáver humano pelo método de Franz Diffusion Cell.

[0125] As formulações de adesivo **A B e C** preparadas no Exemplo 1 foram usadas para um estudo de permeação cutânea usando o seguinte protocolo:

- Conjunto de células Franz - Logan Instruments (unidade de 6 células)

- Cada célula possui 12 mL de volume, orifício de 1,5 cm de diâmetro
 - O meio receptor é uma solução tampão de fosfato (PBS) pH 7,4
 - A temperatura da célula é mantida a 37°C
 - Método de amostragem: tomar 1,5 mL para o ensaio de HPLC, célula vazia, substituir por meio fresco
 - Pontos de tempo de amostragem: 4, 8, 12, 24 e 48 horas
 - A pele de cadáver é usada e é obtida no New York Fire Fighters Skin Bank. N° da pele MM07116, enquanto, 58 anos, sexo masculino, local da pele: perna posterior esquerda.
 - Método de ensaio para mídia: baseado em HPLC.

[0126] Os resultados do estudo para as formulações A e B são apresentados na Tabela 1 abaixo (Veja também a Fig. 1). Os valores apresentados são a quantidade acumulada de DXM permeada por cm^2 (ou seja, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Tabela 2.

Formulação	A	B
Horas	PSA acrílico DuroTak 87- 2287	Silicone 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

[0127] Os resultados do estudo para as formulações C1-C3 são apresentados na Tabela 3 abaixo (Veja também a Fig. 2). Os valores apresentados são a quantidade acumulada de DXM permeada por cm^2 (ou seja, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Tabela 3.

Formulação	C1	C2	C3
Dia/ Sil: razão acrílica	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

Exemplo 3. Adesivo transdérmico de dextrometorfano com potencializadores de permeação

[0128] As formulações D0-D2 também foram testadas quanto às suas características de fluxo in vitro seguindo o mesmo protocolo descrito no Exemplo 2. Os resultados foram mostrados na Tabela 4 (ver também FIG. 3).

Tabela 4.

Formulação	D0	D1	D2
% de IPM	0	7,7	10,0
Fluxo de 24 horas	141,3	240,0	334,6

[0129] Os resultados indicam claramente que o aumento do nível de MIP, em até 10%, melhora significativamente a permeação cutânea de DXM.

Exemplo 4. Estudos farmacocinéticos *in vivo*

[0130] Este exemplo refere-se a um estudo cruzado, aberto, randomizado, de dois tratamentos, dois períodos e duas sequências, que foi conduzido com 16 indivíduos adultos do sexo masculino e feminino saudáveis para avaliar a biodisponibilidade comparativa de um adesivo dextrometorfano de teste, 15 mg/24 horas relativamente às cápsulas NUEDEXTA® (bromidrato de dextrometorfano e sulfato de quinidina), 20 mg/10 mg (Avanir Pharmaceuticals, Inc.) em condições de jejum. Os 16 sujeitos deste estudo foram todos genotipados para determinar o genótipo CYP2D6. Todos os 16

indivíduos podem ser caracterizados como metabolizador extensivo de dextrometorfano. Ver, por exemplo, Tredicu A.L.D. *et al.* *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, artigo 305 (abril de 2018).

[0131] O perfil farmacocinético do dextrometorfano e do dextrorfanô (um metabolito do dextrometorfano) foi medido neste estudo.

[0132] Em um período do estudo, um (1) adesivo dextrometorfano, um adesivo de 45 cm² com 35 mg de DXM, que é um adesivo de medicamento em adesivo, com a camada DIA contendo cerca de 80% em peso de um adesivo (Duro-Tak 87-2287), cerca de 10% em peso de base de dextrometorfano e cerca de 10% em peso de miristato de isopropil potenciador da permeação, que foi projetado para fornecer por via transdérmica cerca de 15 mg/24 h, foi aplicado no braço esquerdo superior externo de sujeitos saudáveis para 24 horas após um jejum noturno de pelo menos 10 horas. No outro período do estudo, uma única cápsula de NUEDEXTA® (bromidrato de dextrometorfano e sulfato de quinidina), 20 mg/10 mg, foi administrada a cada 12 horas (0 e 12 horas) (para uma dose total de 40 mg/20 mg durante 24 horas) (período de 1 hora) após um jejum noturno de pelo menos 10 horas (0 horas).

[0133] Para o tratamento NUEDEXTA®, os sujeitos foram submetidos a jejum durante a noite de pelo menos 10 horas apenas antes da dose de 0 horas. A ordem de administração segue um cronograma de randomização de duas sequências. As amostras de sangue foram coletadas antes da dose e em intervalos de 96 horas após a administração (0 horas) do medicamento do estudo em cada período do estudo. Os sujeitos foram confinados nas instalações clínicas de pelo menos 10 horas antes da dosagem (0 horas) até após as 36 horas de coleta de amostras de sangue em cada período de estudo e retornaram às instalações clínicas para as 48, 72 e 96 horas de coletas de amostras de sangue por hora. O intervalo entre as doses (0 horas) foi de pelo menos 10 dias.

[0134] As concentrações plasmáticas de dextrometorfano e do seu

metabolito ativo dextrofano foram medidas por um procedimento analítico totalmente validado. A análise estatística usando a metodologia de bioequivalência média foi realizada para avaliar a biodisponibilidade da formulação de teste em relação à do produto de referência apenas para dextrometorfano e dextropano.

[0135] O estudo foi desenvolvido com base na farmacocinética conhecida das cápsulas NUEDEXTA® (bromidrato de dextrometorfano e sulfato de quinidina), as Diretrizes da FDA sobre as cápsulas de bromidrato de dextrometorfano e sulfato de quinidina e padrões geralmente aceitos para a realização de estudos de biodisponibilidade/bioequivalência em condições e adesão rápidas. Para minimizar qualquer possibilidade de efeito de transição, um período de lavagem de pelo menos 10 dias foi selecionado para este estudo.

[0136] O estudo também foi projetado para minimizar possíveis interações medicamentosas que podem afetar os resultados deste estudo. Por exemplo, os sujeitos foram triados e monitorados para tomar drogas como inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos, ISRSs, drogas implicados em TdP ou arritmia cardíaca, indutores ou inibidores do CYP3A4 ou CYP2D6 etc.

Resultados Farmacocinéticos

[0137] As amostras de sangue foram coletadas nesses momentos (em relação ao minuto da dosagem): pré-dose (0 horas) e 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* e 96,0* horas após a dose (* amostra de retorno). As amostras foram então processadas e analisadas para as concentrações de dextrometorfano e dextropano usando métodos analíticos validados. O SAS®, versão 9.4 ou superior foi utilizado para todos os cálculos estatísticos e farmacocinéticos.

[0138] As tabelas 5A-5D mostram os resultados deste estudo. As tabelas A e C mostram as concentrações plasmáticas de dextrometorfano e dextropano, respectivamente, em sujeitos administrados por via oral Neudextra

(Referência) duas vezes por dia. As tabelas B e D mostram as concentrações plasmáticas de dextrometorfano e dextropano, respectivamente, em sujeitos tratados com adesivo de dextrometorfano por 24 horas.

[0139] Tabela 5A. Perfil de PK de dextrometorfano nos Sujetos tratados com Neudexta

Sub.	Por.	Seq.	AUC 0-t/ AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h · ng/mL)	AUC 0-24	Cmáx (ng/mL)	Tmáx (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 g	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
Média			0,98	399,0725	386,8627	178,0032	13,1109	16,625
Des. Pad.			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
Min.			0,9247	61,9881	60,5778	41,9003	3,009	15
Média			0,9876	227,15	224,0949	132,7549	11,247	16,5
Máx.			0,9942	1179,091	1090,282	413,963	27,377	18
Média Geométrica			-	293,6809	287,7623	151,5212	11,4739	-
CV geométrico (%)			-	96,1162	94,5644	65,4088	60,9954	-

[0140] Tabela 5B. Perfil de PK de dextrometorfano nos sujeitos tratados com adesivo DXM

Sub.	Po r.	Seq .	AUC 0-t / AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h · ng/mL)	AUC 0-24	Cmáx (ng/mL)	Tmáx (h)	KeI (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	160,8080	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
Média			0,9771	193,6287	186,8369	92,4755	6,0236	20,5313	0,0528
Des. Pad.			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
Min.			0,9088	76,1848	74,1835	37,4935	2,768	9	0,028
Média			0,9811	153,2141	149,9291	80,1255	5,3745	24	0,0511
Máx.			0,9952	762,9419	693,3915	227,2223	15,069	25	0,089
Média Geométrica			-	160,6092	156,8942	79,6881	5,4375	-	-
CV geométrico (%)			-	60,1868	58,6836	58,0178	46,2616	-	-

[0141] Tabela 5C. Perfil de Dextrophan de PK em Sujeito tratados com Neudexta

Sub.	Por.	Seq.	AUC 0-t / AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h · ng/mL)	AUC 0-24	Cmáx (ng/mL)	Tmáx (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
Média				0,8802	42,338	36,7075	27,8502	2,2913
Des. Pad.				0,0657	10,6596	11,2148	11,1675	1,1676
CV (%)				7,469	25,1775	30,5518	40,0985	50,9602
Min.				0,758	21,7259	18,3733	9,816	0,709
Média				0,8801	44,4111	34,8414	25,9604	1,981
Máx.				0,9769	61,0768	59,6648	50,6268	4,736
Média Geométrica				-	40,9614	35,0859	25,6926	2,0294
CV geométrico (%)				-	28,0586	32,3114	44,7726	55,4075

[0142] Tabela 5D. Perfil de PK de dextrofano nos Sujeitos tratados

com adesivo DXM

Sub.	Por.	Seq.	AUC 0-t / AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h · ng/mL)	AUC 0-24	Cmáx (ng/mL)	Tmáx (h)	KeI (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
Média			0,8011	19,2816	8,6421	4,7369	0,4644	23,0333	0,0602
Des. Pad.			0,0215	6,0384	5,5101	2,8797	0,1446	5,7273	0,0152
CV (%)			2,6783	31,317	63,77586	60,7921	31,1453	24,8654	25,2412
Min.			0,786	15,0118	1,5003	0	0,279	12	0,0495
Média			0,8011	19,2816	7,8075	5,6295	0,431	24,5	0,0602
Máx.			0,8163	23,5515	19,2253	9,77	0,683	30	0,071
Média Geométrica			-	18,8029	6,7033	4,1953	0,4433	-	-
CV geométrico (%)			-	32,6691	96,3776	82,6752	32,64	-	-

[0143] Com base neste estudo, também foi inesperadamente descoberto que, para os sujeitos tratados com adesivo DXM, as razões de AUC₀₋₂₄, AUC_{0-t}, e C_{máx} observadas para o tratamento de adesivo foram significativamente maiores do que as respectivas razões observadas para o Tratamento Neudexta. Por exemplo, a razão média de AUC₀₋₂₄ de DXM para DRP observada para o tratamento de adesivo é próxima de 3X da observada no tratamento de Neudexta (24,54: 9,03), consulte a tabela 6 abaixo.

[0144] Tabela 6. Comparação de perfis de PK para tratamentos com Adesivo Neudexta

Sub.	Tratamento Neudexta					Adesivo de Tratamento				
	Por .	Seq .	AUC 0-t (DXM / DRP)	AUC 0-24 (DXM / DRP)	Cmáx (DXM / DRP)	Por.	Seq.	AUC 0-t (DXM / DRP)	AUC 0-24 (DXM / DRP)	Cmáx (DXM / DRP)
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 mmol	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	
Média			12,07	9,03	8,88			29,43	24,54	13,12
Des. Pad.			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 %

[0145] As figs. 4A e 4B mostram o gráfico das concentrações de dextrometorfano e dextrofano de 0 a 96 horas.

Exemplo 5. Design de adesivo multicamada

[0146] Neste exemplo, um novo design de múltiplas camadas é descrito.

[0147] Como mostrado na FIG. 5, um exemplo de design de adesivo útil para as modalidades deste documento pode incluir uma camada de contato e uma camada de reservatório. A camada de contato (camada superior na FIG.

5) pode ter os seguintes ingredientes: 1) um adesivo (por exemplo, DURO-TAK 287-2287): cerca de 77,5% - cerca de 75%; 2) Droga (base Dextrometorfana): cerca de 10%; 3) Potencializador (por exemplo, miristato de isopropil - IPM): cerca de 10%; e 4) um Kollidon, por exemplo, KollidonVA64: cerca de 2,5% - cerca de 5%. A camada do reservatório pode ter os seguintes ingredientes: 1) um adesivo (por exemplo, DURO-TAK 287-2287): cerca de 57,5% - cerca de 20%; 2) Droga (base Dextrometorfana): cerca de 30% - cerca de 50%; 3) Potencializador (por exemplo, miristato de isopropil - IPM): cerca de 10%; e 4) um Kollidon, por exemplo, Kollidon VA64: cerca de 2,5% - cerca de 20%. A camada inferior pode ser uma camada de suporte ou uma camada adesiva, como a mesma da camada superior. Camadas de apoio adequadas são descritas neste documento. Kollidon é um nome de marca que se refere a um polímero de vinilpirrolidona (por exemplo, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinil, por exemplo, Kollidon VA64). Antes da aplicação, a camada de contato normalmente é protegida com um revestimento de liberação. Rvestimentos de liberação adequados também são descritos neste documento.

[0148] Em um exemplo, o adesivo multicamada pode ter um tamanho de 60 cm^2 ou mais, por exemplo, cerca de 60 cm^2 a cerca de 150 cm^2 .

[0149] Em um exemplo, o adesivo multicamada pode ter um tamanho de 70 cm^2 , que é projetado para conter um total de cerca de 370 mg de base de dextrometorfano. Esse adesivo é adequado para aplicação por 7 dias, o qual pode administrar transdermicamente cerca de 20 mg ou mais de dextrometorfano por dia durante 7 dias (entrega total aproximadamente 140 mg ou mais) por 7 dias).

Exemplo 6. Simulação Farmacocinética

[0150] Este exemplo mostra uma simulação dos perfis plasmáticos de Dextrometorfano (DXM ou DM) e Dextrorfano (DOR) durante 7 dias após a aplicação diária de amostras de tamanhos diferentes.

[0151] O método usado para simular o perfil plasmático após doses

diárias de 7 dias para adesivos de diferentes tamanhos é chamado de superposição. Isso envolve adicionar repetidamente a concentração da próxima dose ao perfil da dose anterior, sem a necessidade de qualquer modelagem compartimental ou a necessidade de conhecer quaisquer parâmetros de farmacocinética. Primeiro, os perfis plasmáticos médios de Dextrometorfano (abreviado como DXM ou DM) e Dextrorfan (abreviado como DOR ou DRP) após uma única aplicação de 24 horas de um adesivo de 70 cm² foi obtida com um adesivo de 45 cm², como mostrado no Exemplo 4. As suposições são de que a taxa de absorção do DXM aumenta proporcionalmente com o tamanho do adesivo, enquanto a taxa de conversão de DXM para DRP, a taxa de liberação de DXM e a taxa de liberação de DRP não foram alteradas.

[0152] Em seguida, os perfis de plasma DXM e DRP de um adesivo de 60 cm² e 90 cm² com aplicação uma vez ao dia por 7 dias foram previstos usando os perfis de dose única e o princípio de superposição, com as premissas de que cada dose subsequente após o Dia 1 não causar alterações na liberação de DXM, DRP e conversão de DXM e DRP.

[0153] Os resultados da simulação farmacocinética são mostrados nas FIGs. 6A-6D. Como mostrado na FIG. 6B, a administração diária de um adesivo DXM com um tamanho de cerca de 60 cm² e acima produzirá um nível plasmático de DXM dentro do pico e da concentração DXM da administração oral de Neudexta BID (20 mg DXM/10 mg de quinidina) por 7 dias. Além disso, o nível plasmático de DXM obtido pela administração diária de adesivos DXM é menos variável, com a razão pico/vale mais baixa que a observada na administração oral de Neudexta BID (20 mg de DXM/10 mg de quinidina) por 7 dias.

[0154] Deve ser apreciado que a seção Descrição Detalhada, e não as seções Sumário e Resumo, se destina a ser utilizada para interpretar as reivindicações. As seções Sumário e Resumo podem apresentar uma ou mais, mas não todas, as modalidades exemplificativas da presente invenção, tal como contemplado pelo(s) inventor(es), e, assim, não se destina a limitar a

presente invenção e as reivindicações anexas de forma alguma.

[0155] A presente invenção foi descrita acima com o auxílio de componentes básicos funcionais que ilustram a implementação de funções especificadas e as relações das mesmas. Os limites destes componentes básicos funcionais foram aqui definidos arbitrariamente por conveniência da descrição. Limites alternativos podem ser definidos desde que as funções e relações especificadas dos mesmos sejam realizadas adequadamente.

[0156] No que diz respeito aos aspectos da invenção descritos como um gênero, todas as espécies individuais são consideradas individualmente aspectos separados da invenção. Se os aspectos da invenção são descritos como "compreendendo" uma característica, modalidades também são contempladas "consistindo em" ou "consistindo essencialmente em" da característica.

[0157] A descrição anterior das modalidades específicas revelará tão completamente a natureza geral da invenção que outros podem, através da aplicação do conhecimento de um versado na técnica, prontamente modificar e/ou adaptar para várias aplicações tais modalidades específicas, sem experimentação indevida, sem se desviar do conceito geral da presente invenção. Portanto, tais adaptações e modificações são destinadas a estarem dentro do significado e alcance dos equivalentes das modalidades divulgadas, com base no ensinamento e orientação apresentados neste documento. Deve-se entender que a fraseologia ou terminologia deste documento são para o propósito de descrição, não de limitação, de forma tal que a terminologia ou fraseologia do presente relatório descritivo deve ser interpretada pelo versado na técnica à luz dos ensinamentos e orientações.

[0158] A abrangência e o escopo da presente invenção não devem ser limitados por qualquer uma das modalidades exemplares descritas acima, mas devem ser definidos apenas em conformidade com as seguintes reivindicações e seus equivalentes.

[0159] Todos os vários aspectos, modalidades e opções descritos

neste documento podem ser combinados em qualquer e todas as variações.

[0160] Todas as publicações, patentes e pedidos de patente mencionados neste relatório descritivo são incorporados neste documento por referência na mesma medida como se cada publicação, patente ou pedido de patente individual fosse indicada específica e individualmente para ser incorporada por referência. Na medida em que qualquer significado ou definição de um termo neste documento conflita com algum significado ou definição do mesmo termo em um documento incorporado por referência, o significado ou definição atribuído a esse termo neste documento irá prevalecer.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de uma doença ou distúrbio neurológico em um sujeito humano em necessidade, em que a doença ou distúrbio neurológico é um afeto pseudobulbar, depressão, derrame, lesão cerebral traumática, convulsão, dor, neurotoxicidade por metotrexato, mal de Parkinson, autismo ou uma combinação destes, o método **caracterizado** pelo fato de que compreende a aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica compreendendo dextrometorfano na pele do sujeito, em que a aplicação resulta em um ou mais dos seguintes perfis farmacocinéticos no sujeito humano:

- a. uma $C_{\text{máx}}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 3 ng/ml (por exemplo, cerca de 3 ng/ml a cerca de 12 ng/ml) no dia 1 após a aplicação;
- b. uma AUC_{0-24} de dextrometorfano de pelo menos cerca de 40 ng*h/ml (por exemplo, cerca de 40 ng*h/ml a cerca de 150 ng*h/ml) no dia 1 após a aplicação;
- c. uma razão média de C_{24h}/C_{12h} de dextrometorfano não superior a cerca de 1,5 (por exemplo, cerca de 1 a cerca de 1,5) no dia 1 após a aplicação;
- d. uma razão média de C_{24h}/C_{6h} de dextrometorfano de pelo menos cerca de 1,2 (por exemplo, cerca de 1,5 a cerca de 2,5) no dia 1 após a aplicação;
- e. uma razão média de C_{24h}/C_{18h} de dextrometorfano de cerca de 0,85 a cerca de 1,3 no dia 1 após a aplicação;
- f. uma $C_{\text{máx}}$ média de dextrofano não superior a 2 ng/ml (por exemplo, não superior a 2 ng/ml, não superior a 1 ng/ml ou não superior a 0,5 ng/ml) no dia 1 após a aplicação;
- g. uma AUC_{0-24} média de dextrofano não superior a 10 ng*h/ml (por exemplo, não superior a 10 ng*h/ml ou não superior a 5 ng*h/ml) no dia 1 após a aplicação;
- h. uma razão média entre $C_{\text{máx}}$ de dextrometorfano e $C_{\text{máx}}$ de

dextrofano de pelo menos cerca de 5 (por exemplo, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20) no dia 1 após a aplicação; e

i. uma razão média entre AUC_{0-24} de dextrometorfano e AUC_{0-24} de dextrofano de pelo menos cerca de 5 (por exemplo, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20 ou pelo menos cerca de 25) no dia 1 após a aplicação.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado uma vez ao dia.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo de distribuição transdérmica compreende cerca de 5 mg a cerca de 100 mg de dextrometorfano.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em um perfil PK compreendendo a). $C_{\text{máx}}$ média de dextrometorfano de cerca de 3 ng/ml a cerca de 12 ng/ml no dia 1 após a aplicação; e/ou b). AUC_{0-24} média de dextrometorfano de cerca de 40 ng*h/ml a cerca de 150 ng*h/ml no dia 1 após a aplicação.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em um perfil PK compreendendo c). uma razão média de C_{24h}/C_{12h} de dextrometorfano de cerca de 1 a cerca de 1,5 no dia 1 após a aplicação; d). uma razão média de C_{24h}/C_{6h} de dextrometorfano de cerca de 1,5 a cerca de 2,5 no dia 1 após a aplicação; e/ou e). uma razão média de C_{24h}/C_{18h} de dextrometorfano de cerca de 0,85 a cerca de 1,3 no dia 1 após a aplicação.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em um perfil PK compreendendo f). $C_{\text{máx}}$ média de dextrofano não superior a 2 ng/ml no dia 1 após a aplicação; e/ou g). AUC_{0-24} média de dextrofano não superior a 10 ng*h/ml no dia 1 após a aplicação.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em um perfil PK

compreendendo h). uma razão média entre $C_{máx}$ de dextrometorfano e $C_{máx}$ de dextrorfanato de pelo menos cerca de 5 no dia 1 após a aplicação; e/ou i). uma razão média entre AUC_{0-24} de dextrometorfano e AUC_{0-24} de dextrorfanato de pelo menos cerca de 5 no dia 1 após a aplicação.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em 1) $C_{máx}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 30% (por exemplo, cerca de 30% a cerca de 80%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano, quando medida no dia 1 após a aplicação; e/ou 2) AUC_{0-24} média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 30% (por exemplo, cerca de 30% a cerca de 80%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia ao sujeito humano, quando medida no dia 1 após a aplicação.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em 1) $C_{máx}$ média de dextrorfanato não superior a cerca de 50% (por exemplo, cerca de 10% a cerca de 30%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano, quando medido no dia 1 após a aplicação; e/ou 2) AUC_{0-24} média de dextrorfanato não superior a cerca de 50% (por exemplo, cerca de 10% a cerca de 30%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano, quando medida no dia 1 após a aplicação.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, **caracterizado** pelo fato de que compreende aplicar o dispositivo de distribuição transdérmica uma vez ao dia por um período de tempo até sete dias ou por pelo menos 7 dias ou qualquer período de tempo desejado, em que a aplicação resulta em um ou ambos dos seguintes perfis farmacocinéticos no sujeito humano:

a. uma $C_{máx}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 8 ng/ml (por exemplo, cerca de 8 ng/ml a cerca de 20 ng/ml) no dia 7 após a aplicação; e

b. uma $C_{máx}$ média de dextrorfanô não superior a 2 ng/ml (por exemplo, não superior a 2 ng/ml, não superior a 1 ng/ml ou não superior a 0,5 ng/ml) no dia 7 após a aplicação.

11. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo de distribuição transdérmica é aplicado uma vez por semana, duas vezes por semana, três vezes por semana, quatro vezes por semana, cinco vezes por semana ou seis vezes por semana.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo de distribuição transdérmica compreende cerca de 50 mg a cerca de 700 mg de dextrometorfano.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 12, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em um perfil PK compreendendo a). $C_{máx}$ média de dextrometorfano de cerca de 3 ng/ml a cerca de 12 ng/ml no dia 1 após a aplicação; e/ou b). AUC_{0-24} média de dextrometorfano de cerca de 40 ng*h/ml a cerca de 150 ng*h/ml no dia 1 após a aplicação.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11-13, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em um perfil PK compreendendo c). uma razão média de C_{24h}/C_{12h} de dextrometorfano de cerca de 1 a cerca de 1,5 no dia 1 após a aplicação; d). uma razão média de C_{24h}/C_{6h} de dextrometorfano de cerca de 1,5 a cerca de 2,5 no dia 1 após a aplicação; e/ou e). uma razão média de C_{24h}/C_{18h} de dextrometorfano de cerca de 0,85 a cerca de 1,3 no dia 1 após a aplicação.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11-14, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em um perfil PK compreendendo f). $C_{máx}$ média de dextrorfanô não superior a 2 ng/ml no dia 1 após a aplicação; e/ou g). AUC_{0-24} média de dextrorfanô não superior a 10 ng*h/ml no dia 1 após a aplicação.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11-15, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em um perfil PK compreendendo h). uma razão média entre $C_{máx}$ de dextrometorfano e $C_{máx}$ de dextrorfan de pelo menos cerca de 5 no dia 1 após a aplicação; e/ou i). uma razão média entre AUC_{0-24} de dextrometorfano e AUC_{0-24} de dextrorfan de pelo menos cerca de 5 no dia 1 após a aplicação.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11-16, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta ainda em um ou ambos os seguintes perfis farmacocinéticos no sujeito humano:

a. uma $C_{máx}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 8 ng/ml (por exemplo, cerca de 8 ng/ml a cerca de 20 ng/ml) no dia 7 após a aplicação; e

b. uma $C_{máx}$ média de dextrorfan não superior a 2 ng/ml (por exemplo, não superior a 2 ng/ml, não superior a 1 ng/ml ou não superior a 0,5 ng/ml) no dia 7 após a aplicação.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11-17, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em 1) $C_{máx}$ média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 30% (por exemplo, cerca de 30% a cerca de 80%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes para o sujeito humano por 7 dias, quando medida no dia 7 após a aplicação; e/ou AUC_{0-24} média de dextrometorfano de pelo menos cerca de 30% (por exemplo, cerca de 30% a cerca de 80%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia ao sujeito humano por 7 dias, quando medida no dia 7 após a aplicação.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11-18, **caracterizado** pelo fato de que a aplicação resulta em 1) $C_{máx}$ média de dextrorfan não superior a cerca de 50% (por exemplo, cerca de 10% a cerca de 30%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito

humano por 7 dias, quando medido no dia 7 após a aplicação; e/ou 2) AUC₀₋₂₄ média de dextrofano não superior a cerca de 50% (por exemplo, cerca de 10% a cerca de 30%) daquela observada na administração oral de uma combinação de 20 mg de dextrometorfano e 10 mg de quinidina duas vezes ao dia para o sujeito humano por 7 dias, quando medida no dia 7 após a aplicação.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano não sofre de tosse e/ou não necessita de antitussígenos.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano é caracterizado como um metabolizador extenso.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-21, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano não recebe quinidina.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano não recebe desipramina, paroxetina, tioridazina, pimozida, digoxina, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol e combinações destes.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, **caracterizado** pelo fato de que o sujeito humano recebe ainda um antidepressivo selecionado dentre bupropiona, hidroxibupropiona, eritro-hidroxibupropiona, treo-hidroxibupropiona, um metabólito ou pró-droga de qualquer um desses compostos e combinações destes.

25. Dispositivo de distribuição transdérmica **caracterizado** pelo fato de que compreende uma camada adesiva compreendendo um adesivo, que compreende opcionalmente dextrometorfano disperso no adesivo em uma quantidade de cerca de 2% a cerca de 12% em peso da camada adesiva; e uma camada de reservatório compreendendo dextrometorfano em uma quantidade de pelo menos 10% (por exemplo, cerca de 20% a cerca de 60%) em peso da camada de reservatório.

26. Dispositivo de distribuição transdérmica **caracterizado** pelo fato

de que compreende uma camada adesiva compreendendo dextrometorfano disperso em um adesivo compreendendo um adesivo de acrilato e um adesivo de silicone, em que a razão em peso entre o adesivo de acrilato e o adesivo de silicone varia de cerca de 20:1 a cerca de 1:20.

27. Dispositivo de distribuição transdérmica **caracterizado** pelo fato de que compreende uma camada adesiva compreendendo dextrometorfano disperso em um adesivo, em que a camada adesiva compreende um potencializador de permeação cutânea em uma quantidade para fornecer um dextrometorfano cumulativo médio permeado 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200% ou qualquer variação entre o valor citado) maior que o de um dispositivo de distribuição transdérmica equivalente sem o potencializador de permeação cutânea, quando testado *in vitro* usando pele de cadáver humano.

28. Método para administrar dextrometorfano a um sujeito em necessidade, o método **caracterizado** pelo fato de que compreende aplicar um dispositivo de distribuição transdérmica para a pele do sujeito, em que o dispositivo de distribuição transdérmica compreende uma camada adesiva, em que a camada adesiva compreende dextrometorfano disperso em um adesivo e um potencializador de permeação cutânea, em que o potencializador de permeação cutânea é uma quantidade tal que a aplicação resulta em um dextrometorfano cumulativo médio permeado 24 horas após a aplicação de pelo menos cerca de 25% (por exemplo, cerca de 25%, cerca de 50%, cerca de 100%, cerca de 150%, cerca de 200%, ou qualquer variação entre o valor citado) maior que o da aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica equivalente sem o intensificador de permeação cutânea.

29. Método para administrar dextrometorfano a um sujeito em necessidade, o método **caracterizado** pelo fato de que compreende a aplicação de um dispositivo de distribuição transdérmica para a pele do sujeito, em que o dispositivo de distribuição transdérmica é configurado para ter uma característica

de fluxo tal que a aplicação transdérmica distribua dextrometorfano cerca de 2 mg/dia a cerca de 50 mg/dia para o sujeito.

FIG. 1

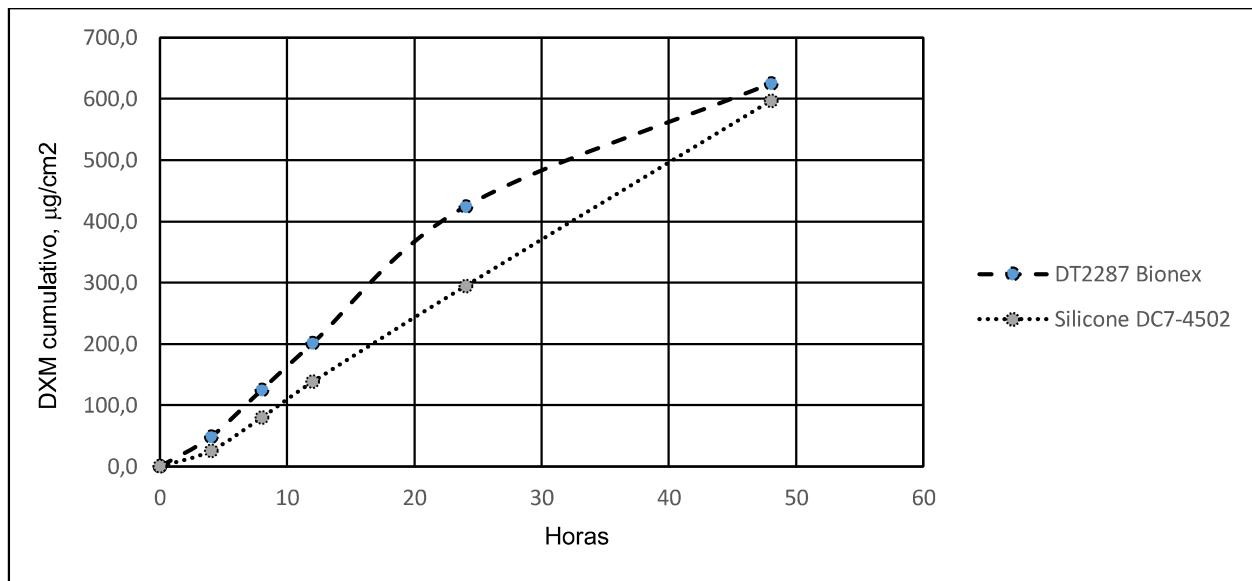


FIG. 2

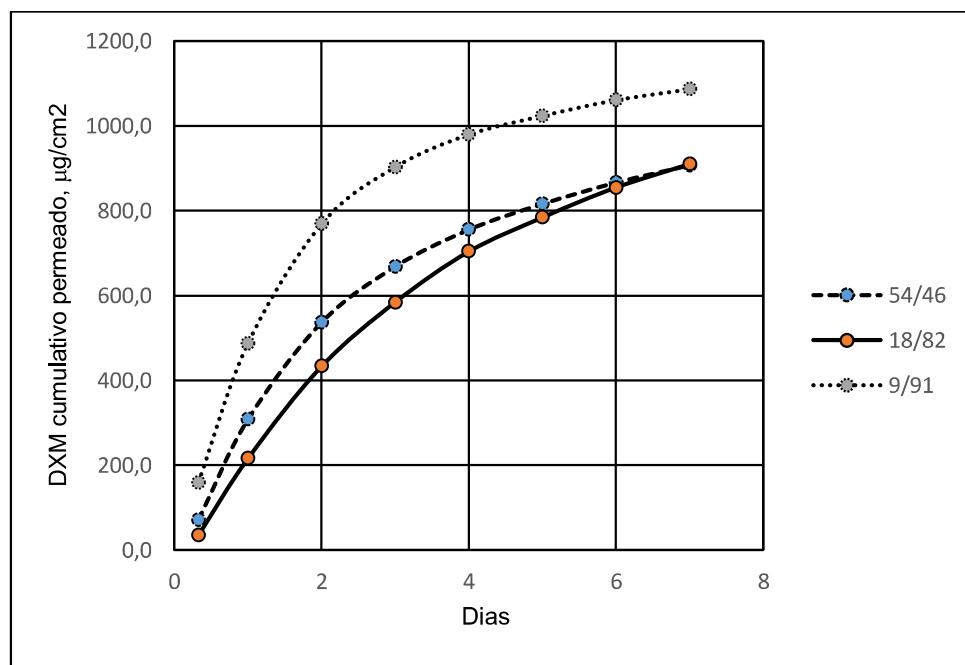


FIG. 3.

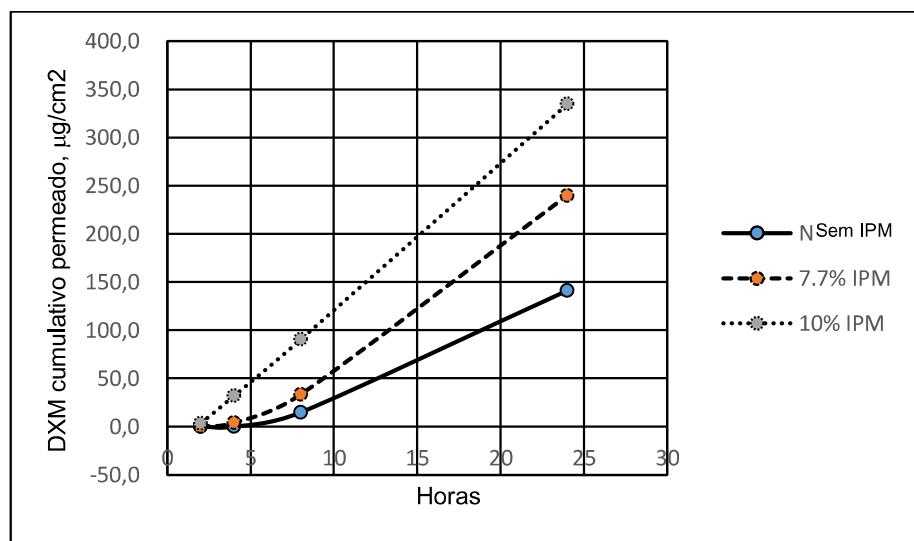


FIG. 4A

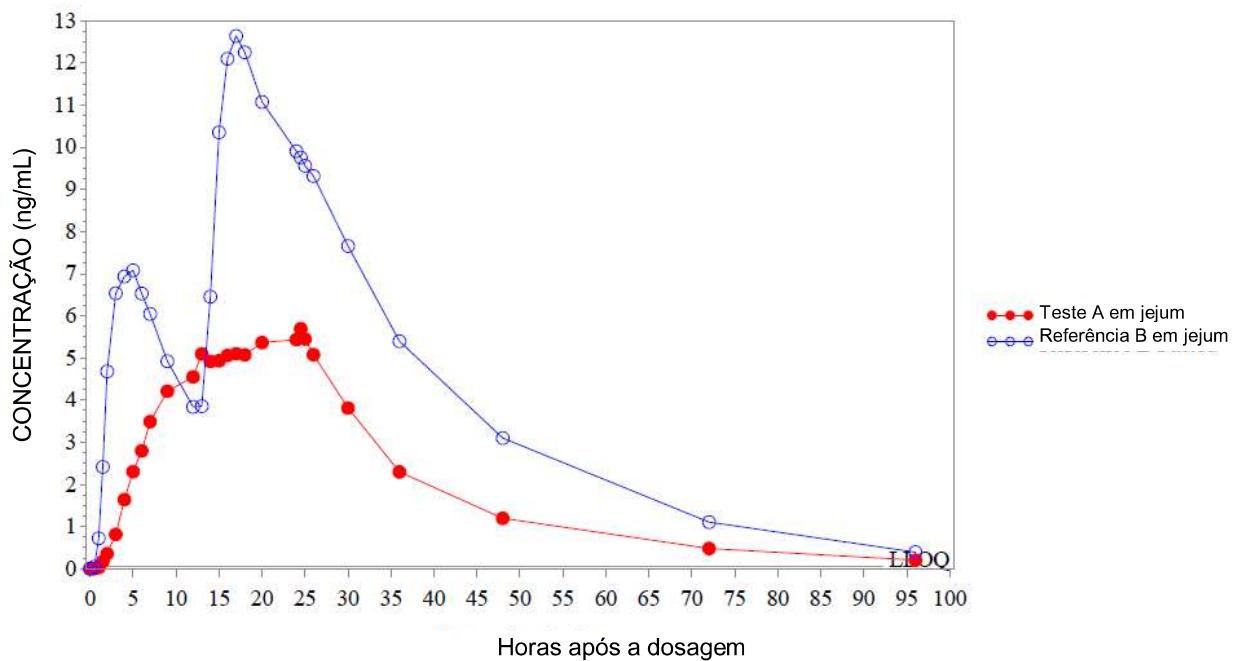


FIG. 4B

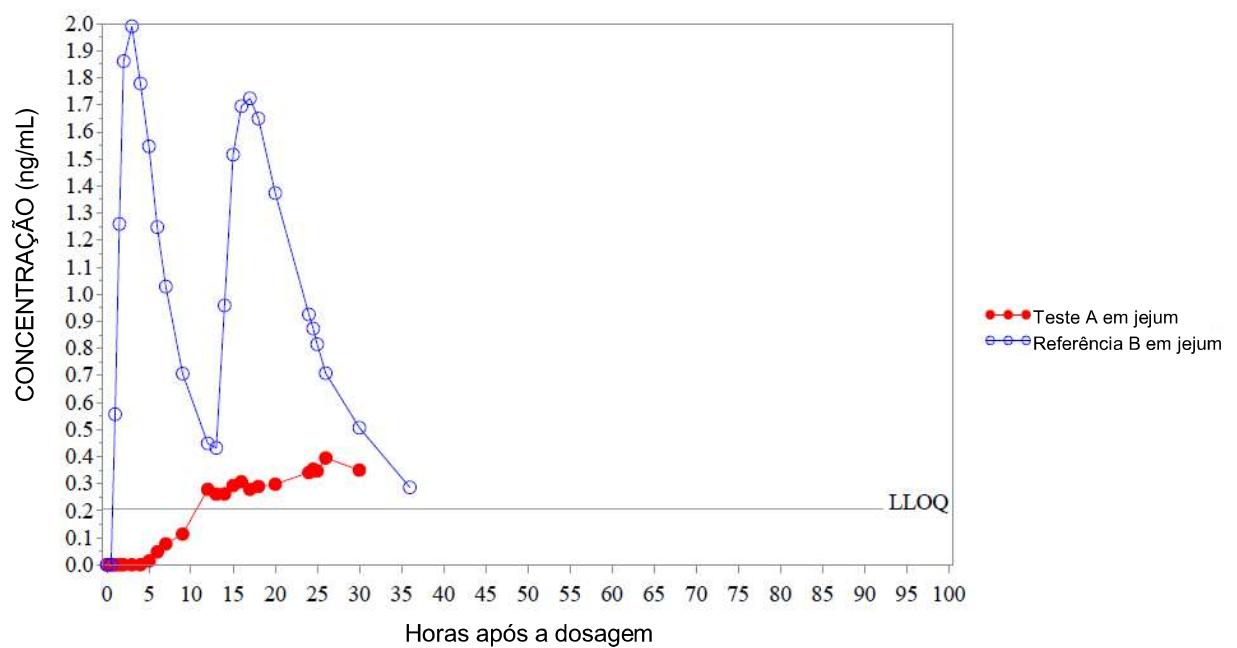


FIG. 5

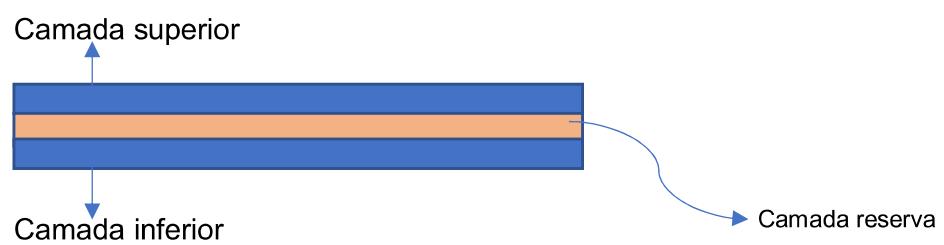


FIG. 6A

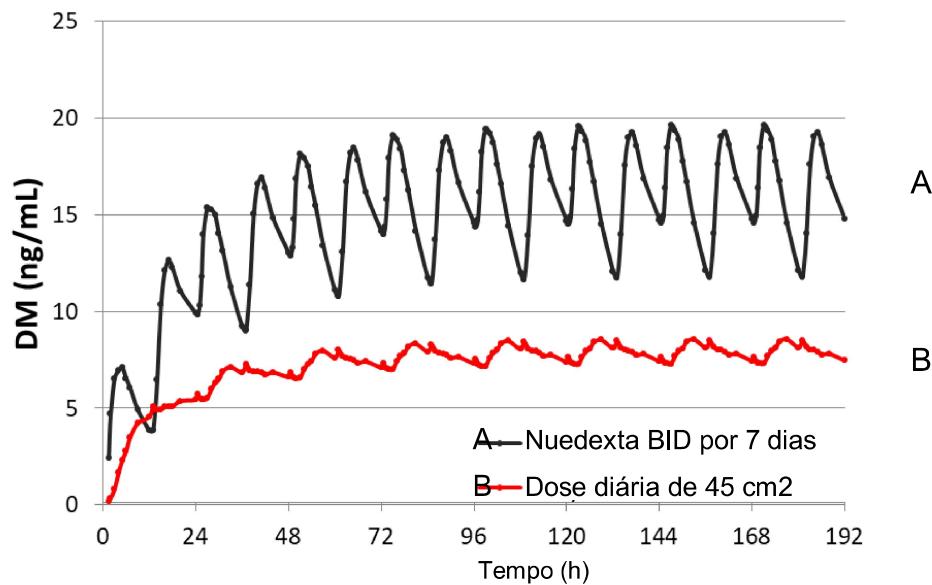


FIG. 6B

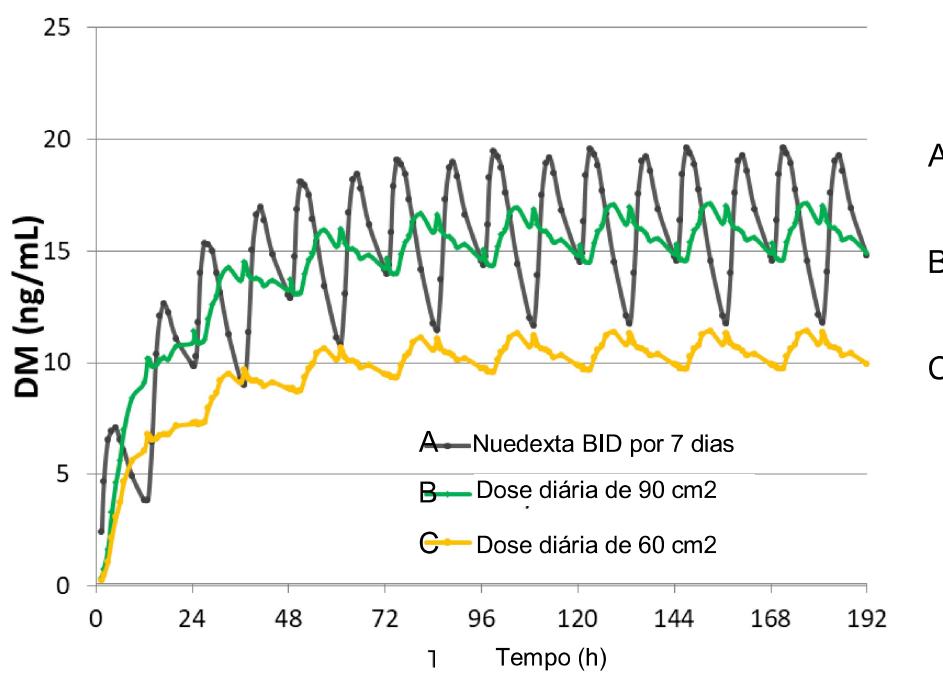


FIG. 6C

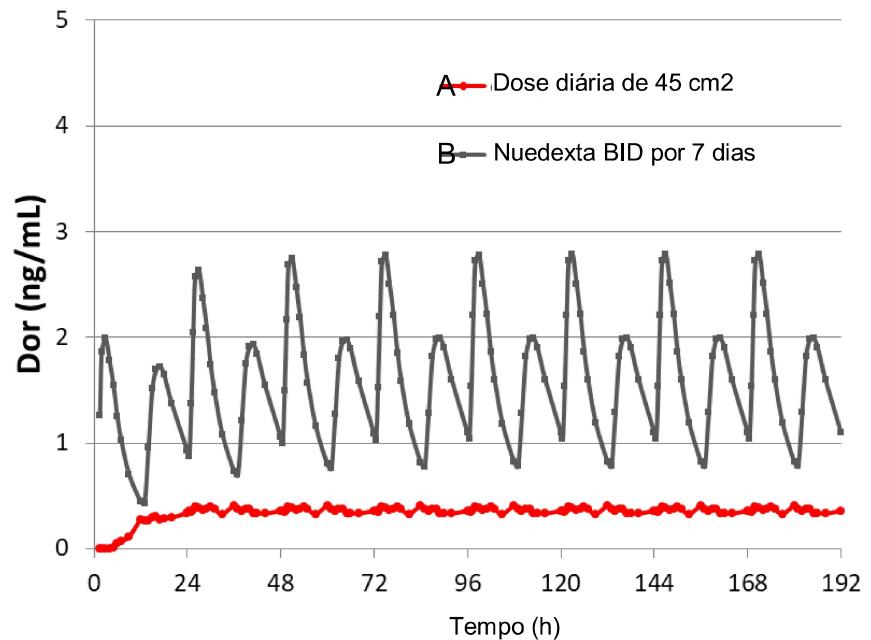


FIG. 6D

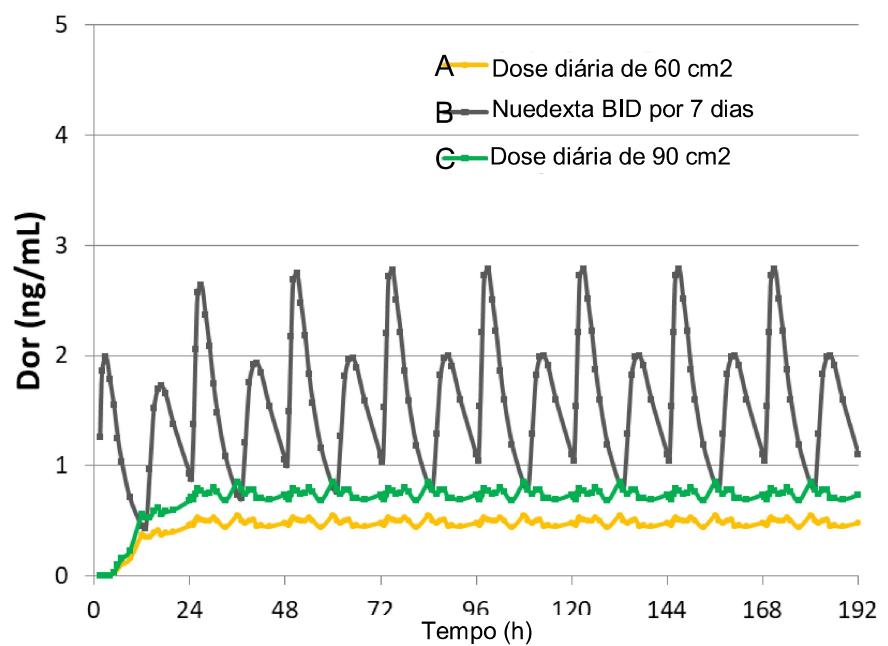
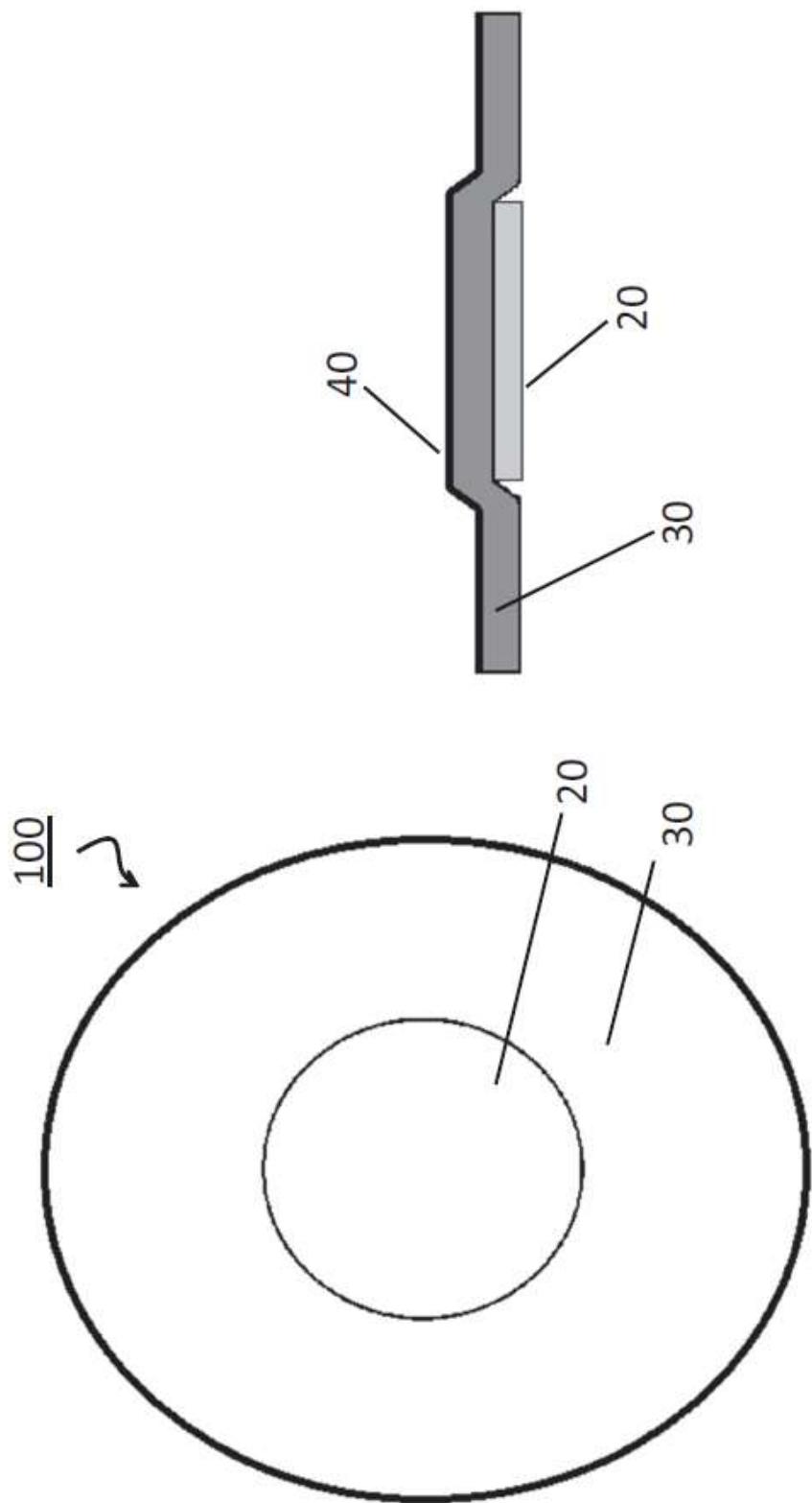


FIG. 7



RESUMO

“DISPOSITIVO DE DISTRIBUIÇÃO TRANSDÉRMICA DE DEXTROMETORFANO”

Dispositivos de distribuição transdérmica compreendendo dextrometorfano são fornecidos neste instrumento. O dispositivo de distribuição transdérmica pode ser caracterizado por um design inovador, por exemplo, com uma camada adesiva e uma camada de reservatório, com uma camada adesiva compreendendo uma mistura de dois adesivos e/ou com um potencializador de permeação cutânea, por exemplo, em uma quantidade que pode melhorar significativamente o fluxo de dextrometorfano. O dispositivo de distribuição transdérmica também pode ser caracterizado por seu perfil de liberação *in vitro* e/ou *in vivo*, por exemplo, que pode fornecer um perfil farmacocinético desejado descrito neste documento. Também são fornecidos neste documento métodos de administração de dextrometorfano e métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio descrito neste documento, usando o dispositivo de distribuição transdérmica neste documento.