

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990995 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.11.01

(51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

(54) ТЕРАПИЯ ПОСТОПЕРАЦИОННОЙ РВОТЫ АМИСУЛЬПРИДОМ

(31) 1618425.1

(32) 2016.11.01

(33) GB

(86) PCT/GB2017/053288

(87) WO 2018/083466 2018.05.11

(71) Заявитель:

ЭКЕЙШЕ ФАРМА ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

Гилберт Джулиан Клайв, Гриввуд

Роберт Уильям, Фокс Габриель (GB)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Амисульприд является полезным в терапии (особенно в предупреждении) постоперационной рвоты у пациента, особенно где пациент подвергается хирургической процедуре, где постоперационная рвота была бы потенциально опасной для пациента.

A1

201990995

201990995

A1

ТЕРАПИЯ ПОСТОПЕРАЦИОННОЙ РВОТЫ АМИСУЛЬПРИДОМ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Данное изобретение относится к терапии постоперационной рвоты.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 Постоперационная рвота представляет собой поднабор постоперационной тошноты и рвоты (PONV). PONV представляет собой состояние, которое встречается у приблизительно 30% всех хирургических пациентов и 70% пациентов высокого риска. Факторы риска в отношении PONV включают: тип хирургического вмешательства, пол, историю курения, предшествующую историю PONV или укачивание, длительность хирургического вмешательства, применение 15 летучих анестетиков и применение опиоидных анальгетиков. Типично женщины более предрасположены к PONV, чем мужчины, также как и некурящие, и те, кто ранее испытывал PONV или укачивание.

20 PONV является значительной проблемой для пациентов и поставщиков медицинских услуг. Она часто оценивается выше постоперационной боли в качестве осложнения, которого больше всего боятся пациенты и, таким образом, значительно способствует тревожности и угнетению пациентов. PONV может откладывать выписку пациента из больницы или приводить к повторной госпитализации после стационарного обследования и может требовать 25 госпитализации амбулаторных пациентов. Это имеет значительное экономическое и социальное влияние. С возрастающими показателями приобретенных в больнице устойчивых инфекций она также может переходить во влияние на клинические результаты.

30 С PONV связывали многочисленные механизмы, прежде всего высвобождение серотонина из стенки кишечника и активацию триггерной зоны хеморецепторов в мозгу. Следовательно, в PONV, по-видимому, участвуют несколько разных рецепторов, и они представляют собой эффективные мишени для лекарственных терапий. Среди самых важных находятся серотонинергический 5HT₃ и дофаминергические рецепторы D₂ и, возможно, D₃.

35 Несмотря на обычное применение профилактических противорвотных средств у пациентов с умеренным и высоким риском, PONV все еще встречается примерно в 30% случаев, даже у пациентов, получающих самые новые агенты, и

сохраняется значительная потребность в дополнительных агентах, особенно с другими механизмами действия.

5 Применение амисульприда в качестве противорвотного средства описывается в WO2011/110854, опубликованной 15 сентября 2011 г., в которой испрашивается приоритет описания британского патента GB 1004020.2, поданного 11 марта 2010 г. Оба данных документа включены в это настоящее описание изобретения во всей их полноте.

10 В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом испытании фазы II с контролем в виде плацебо у взрослых хирургических пациентов (проведенном заявителем) введение 5 мг амисульприда было ассоциировано с частотой PONV 40% по сравнению с 69% при использовании плацебо (p меньше 0,01). Не было различий в природе частоты или тяжести нежелательных явлений, или в лабораторных анализах, или аномалиях ЭКГ (эхокардиограмма) между амисульпридом и плацебо.

15 В двух многоцентровых двойных слепых рандомизированных клинических испытаниях фазы III с контролем в виде плацебо с участием 626 поддающихся оценке взрослых хирургических пациентов (опять-таки проведенных заявителем) введение 5 мг амисульприда было ассоциировано с частотой PONV 48% по сравнению с 59% при использовании плацебо (p меньше 0,01). Не было значимого 20 различия между профилями безопасности амисульприда и плацебо, за исключением того, что кратковременные увеличения уровней сывороточного пролактина были более обычными при использовании амисульприда.

Постоперационная рвота является особенно проблемной в конкретных группах пациентов. Это происходит из-за того, что она увеличивает риск легочной 25 аспирации и была ассоциирована с расхождением швов, разрывом пищевода, подкожной эмфиземой и двухсторонними пневмотораксами. Постоперационная рвота также может приводить к венозной гипертензии, повышенному внутричерепному давлению (ICP) и гематомам. Следовательно, существуют конкретные хирургические процедуры, где постоперационная рвота подвергала бы 30 пациентов большому потенциальному риску.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основывается на результатах исследования фазы 35 III амисульприда в качестве профилактики против PONV у пациентов высокого риска, проведенного заявителем. Как и ожидалось, было обнаружено то, что

амисульприд является эффективным в терапии PONV, но при подробном анализе данных (в частности, вторичных анализах эффективности) неожиданно обнаружили то, что относительное уменьшение риска (RRR) частоты рвоты было значительно большим, чем ожидалось (например, по сравнению с RRR общего риска PONV). Следовательно, амисульприд является особенно эффективным в предупреждении постоперационной рвоты.

Имеется группа пациентов, для которых постоперационная рвота была бы особенно проблемной, и в некоторых воплощениях настоящее изобретение является осознанием того, что применение амисульприда в данной подпопуляции пациентов было бы особенно полезным. В некоторых примерах амисульприд является особенно эффективным в терапии постоперационной рвоты, где пациент имеет по меньшей мере три фактора риска в отношении постоперационной рвоты, где факторы риска выбраны из прошлой истории постоперационной тошноты и рвоты, и/или укачивания; привычного статуса некурящего; принадлежности к женскому полу; или ожидаемого применения постоперационной опиоидной анальгезии.

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к амисульприду для применения в терапии постоперационной рвоты у пациента. Данный пациент может быть выбран из группы пациентов, подвергающихся хирургической процедуре, где постоперационная рвота была бы потенциально опасной для пациента.

Согласно второму аспекту способ лечения или предупреждения постоперационной рвоты у пациента, где данный пациент подвергается хирургической процедуре, включает введение пациенту эффективного количества амисульприда и, возможно, предварительный отбор пациента для лечения или предупреждения из группы пациентов, подвергающихся хирургической процедуре, где постоперационная рвота была бы потенциально опасной для пациента.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

30

Амисульприд имеет один хиральный центр, и существуют два энантиомера, т.е. (S-)-амисульприд и (R+)-амисульприд. Может быть предпочтительным применение рацемата или (S-)-амисульприда, который по существу не содержит (R+)-энантиомера. Сообщали о том, что почти вся терапевтическая активность находится в (S-)-энантиомере, и, следовательно, применение данного энантиомера означает то, что может быть возможным уменьшение дозы на 50% (например, на

50%, 60%, 70%, 80% или 90%, или 50%-60%, 60%-70%, 70%-80%, или 80-90%) по сравнению с рацематом.

5 Рацемическая смесь или рацемат амисульприда означает то, что амисульприд содержит и (S)-амисульприд и (R+)-энантиомер. Например, рацемическая смесь может содержать от 40% до 60% (S)-амисульприда и от 40% до 60% (R+)-энантиомера. В некоторых воплощениях рацемическая смесь может содержать примерно 50% (S)-амисульприда и примерно 50% (R+)-энантиомера.

10 (S)-амисульприд, который по существу не содержит (R+)-энантиомера, содержит меньше, чем 10%, меньше, чем 5%, меньше, чем 4%, меньше, чем 3%, меньше, чем 2% или меньше, чем 1% (R+)-энантиомера. Например, (S)-амисульприд, который по существу не содержит (R+)-энантиомера, содержит меньше, чем 2% или меньше, чем 1% (R+)-энантиомера.

15 Термин постоперационная рвота в том виде, в котором он используется в данном документе, означает появление одного или более чем одного рвотного эпизода (рвота и/или позыв на рвоту). Позыв на рвоту включает те же самые физиологические механизмы, что и рвота, но он происходит против закрытой голосовой щели.

20 Термин «примерно» или «приблизительно» в том виде, в котором он используется в данном документе, при использовании вместе с числовым значением (например, 5, 10%, 1/3), относится к интервалу числовых значений, которые могут быть меньше или больше, чем данное число. Например, «примерно 5» относится к интервалу числовых значений, которые на 10%, 5%, 2% или 1% меньше или больше, чем 5, например, интервалу от 4,5 до 5,5 или от 4,75 до 5,25, или от 4,9 до 5,1, или от 4,95 до 5,05. В некоторых примерах «примерно 5»
25 относится к интервалу числовых значений, которые на 2% или 1% меньше или больше, чем 5, например, к интервалу от 4,9 до 5,1 или от 4,95 до 5,05.

30 Предпочтительно эффективное количество (т.е. доза) амисульприда содержит от 1 до 40 мг амисульприда, более предпочтительно от 1 до 20 мг или от 2,5 до 20 мг, более предпочтительно от 5 до 10 мг и наиболее предпочтительно примерно 5 мг амисульприда. Эффективное количество амисульприда также может составлять от 2,5 до 5 мг, от 2,5 до 10 мг, от 2,5 до 40 мг, от 5 до 20 мг, от 5 до 40 мг, от 1 до 5 мг или от 1 до 10 мг амисульприда. Предпочтительно амисульприд находится в виде рацемической смеси.

35 Предпочтительно эффективное количество (т.е. доза) амисульприда содержит от 1 до 20 мг амисульприда, более предпочтительно – от 1 до 10 мг, более предпочтительно – от 2,5 до 5 мг и наиболее предпочтительно – примерно

2,5 мг амисульприда. Эффективное количество амисульприда также может составлять от 1 до 2,5 мг, от 1 до 5 мг, от 1 до 20 мг, от 2,5 до 10 мг или от 2,5 до 20 мг амисульприда. Предпочтительно амисульприд находится в виде (*S*)-амисульприда и по существу не содержит (*R*+)–энантиомера.

- 5 Предпочтительно амисульприд вводится в виде одной ежедневной дозы. Более предпочтительно он вводится в виде одной дозы.

- Может быть полезным введение амисульприда в комбинации с другими классами лекарственных средств, которые могут добавлять дополнительные преимущества эффективности. Предпочтительно данные другие классы лекарственных средств представляют собой другие противорвотные агенты (т.е. противорвотные средства, которые не являются амисульпридом). Более предпочтительно другой противорвотный агент не является антагонистом D2. Они включают стероиды, наиболее предпочтительно дексаметазон, но не ограничиваются ими, антагонисты 5HT₃, включающие ондансетрон, гранисетрон и палонсетрон, но не ограничивающиеся ими, и антагонисты NK₁, такие как апрепитант, нетупитант или ролапитант. Предпочтительно другой противорвотный агент представляет собой ондансетрон, гранисетрон или дексаметазон. Другие классы лекарственных средств могут вводиться посредством любых подходящих путей введения (например, посредством пути введения, который является типичным для данного лекарственного средства, таким как пероральное, внутривенное или внутримышечное). В некоторых примерах другие классы лекарственных средств могут вводиться в пределах 6 часов с момента окончания хирургического вмешательства. В других случаях другие классы лекарственных средств могут вводиться через 6 часов после окончания хирургического вмешательства.

- Типичные дозы разных противорвотных агентов, перечисленных выше, известны специалисту в данной области. Например, ондансетрон типично находится в дозе от 2 до 20 мг или от 2 до 15 мг, или примерно 10 мг, или примерно 4 мг. Для гранисетрона доза типично составляет 1-3 мг, например, 1 мг. Для дексаметазона типичная доза составляет 4-20 мг, например, 4 мг.

- Амисульприд для применения согласно настоящему изобретению может быть упакован для продажи вместе с сопровождающими инструкциями для применения. В данных инструкциях для применения (этикетка лекарственного средства) предпочтительно определено в списке показаний то, что лекарственное средство может использоваться у пациента, подвергающегося хирургической процедуре, где послеоперационная рвота была бы потенциально опасной для

пациента. Они могут определять хирургические процедуры, определенные в данном документе (например, в формуле изобретения).

Амисульприд для применения в настоящем изобретении предпочтительно
приготовлен в виде внутривенного препарата (и предназначен для внутривенного
5 введения). Амисульприд может находиться в форме соли, гидрата или сольвата.
Соли включают фармацевтически приемлемые соли, например, соли
присоединения кислоты, происходящие из неорганических или органических
кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, *п*-толуолсульфонаты, фосфаты,
сульфаты, перхлораты, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, цитраты,
10 малонаты, сукцинаты, лактаты, оксалаты, тартраты и бензоаты.

Соли также могут быть образованы с основаниями. Такие соли включают
соли, происходящие из неорганических или органических оснований, например,
соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, и соли
щелочноземельных металлов, такие как соли магния и кальция, и соли
15 органического амина, такие как морфолиновые, пиперидиновые, диметиламиновые
и диэтиламиновые соли.

Внутривенный препарат амисульприда для применения в данном
изобретении может находиться в виде стерильного инъектируемого водного или
неводного (например, масляного) раствора или суспензии. Стерильный
20 инъектируемый препарат также может находиться в стерильном инъектируемом
растворе или суспензии в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе
или растворителе, например, растворе 1,3-бутандиола. Среди приемлемых
носителей и разбавителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор
фосфатного буфера, раствор Рингера и изотоничный раствор хлорида натрия.
25 Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды можно
использовать стерильные нелетучие масла. С этой целью можно использовать
любую смесь нелетучих масел, включая синтетические моно- или диглицериды.
Кроме того, в получении внутривенного препарата по изобретению можно
использовать жирные кислоты, такие как олеиновую кислоту. Суспензии можно
30 готовить согласно известному уровню техники с использованием данных
подходящих диспергентов или увлажнителей или суспендирующих агентов.

Водные суспензии содержат активный ингредиент в смеси с эксципиентами,
подходящими для изготовления водных суспензий. Такие эксципиенты
представляют собой суспендирующие агенты, например, натрий
35 карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу,
альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую

камедь; диспергенты или увлажнители, такие как встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, происходящими из жирных кислот, и гекситола, такого как полиоксиэтилен, с частичными сложными эфирами, происходящими из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, полиоксиэтилена сорбитана моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более чем один консервант, например, этил- или *n*-пропил-*p*-гидроксibenзоат, один или более чем один краситель, один или более чем один корригент и один или более чем один подсластитель, такой как сахароза или сахарин.

Композиции для инъекции типично являются водными и содержат буфер, например, цитратный буфер. Могут не потребоваться другие ингредиенты. pH такой композиции может составлять, например, от 4 до 7, например, примерно 5.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии посредством добавления воды, дают активный ингредиент в смеси с диспергентом или увлажнителем, суспендирующим агентом и одним или более чем одним консервантом. Известны подходящие диспергенты или увлажнители и суспендирующие агенты.

Фармацевтические композиции по изобретению также могут находиться в виде эмульсий типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин или их смеси. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой встречающиеся в природе камеди, например, аравийскую камедь или трагакантовую камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин, и сложные эфиры или частичные сложные эфиры, происходящие из жирных кислот и ангидридов гекситолов, например, сорбитана моноолеат, и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтилена сорбитана моноолеат.

Внутривенная единичная доза амисульприда, подходящая для применения в изобретении, предпочтительно представляет собой одну инъекцию, содержащую амисульприд. В предпочтительном воплощении она могла бы быть в виде флакона активного(ных) агента(тов), наряду со шприцем и иглой, или комбинации предварительно заполненного шприца/иглы.

В некоторых воплощениях амисульприд представляет собой препарат, не инъецируемый в.в. (внутривенно). Он может находиться в виде твердого или жидкого препарата и может быть приготовлен для перорального введения. Твердые препараты могут находиться в виде таблетки или капсулы, плавящейся
5 таблетки или в виде диспергируемого порошка или гранул (к которым может быть необходимо добавлять воду). Жидкие препараты могут находиться в виде водной или масляной суспензии, или в виде сиропа, и они могут быть упакованы во флакон.

Амисульприд может находиться в виде суппозитория для ректального
10 введения лекарственного средства. Данные композиции могут быть получены смешиванием лекарственного средства с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао
15 и полиэтиленгликоли.

Для местной доставки можно использовать чрескожные и трансмукозальные пластыри, кремы, мази, желе, растворы или суспензии. Для подъязычной доставки могут использоваться быстрорастворимые таблетированные препараты, а также целый ряд описанных выше форм представления. Для перорального введения,
20 которое является предпочтительным, амисульприд может вводиться в виде таблеток, капсул или жидкостей.

В предпочтительном воплощении пероральная единичная доза амисульприда находится в виде одной или более чем одной таблетки, или одной или более чем одной капсулы. Единичные дозы амисульприда могут быть
25 предоставлены в блистерной упаковке.

Препараты амисульприда могут содержать любое число фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как подсластители и консерванты.

Препараты амисульприда, подходящие для применения в данном изобретении, описаны в WO2011/110854.

30 Там, где применение способа по изобретению обеспечивает введение более чем одного лекарственного средства, они могут вводиться одновременно, последовательно или отдельно. Не обязательно то, что они упакованы вместе (но это представляет собой одно воплощение данного изобретения). Также не обязательным является то, что они вводятся в то же самое время. Термин
35 «раздельное» введение в том виде, в котором он используется в данном документе, означает то, что лекарственные средства вводятся как часть той же

самой общей схемы дозировки (которая могла бы включать много суток), но предпочтительно в те же самые сутки. Термин «одновременно» в том виде, в котором он используется в данном документе, означает то, что лекарственные средства следует принимать вместе или готовить в виде одной композиции.

- 5 Термин «последовательно» в том виде, в котором он используется в данном документе, означает то, что лекарственные средства вводятся примерно в то же самое время и предпочтительно в пределах примерно 1 часа друг от друга.

- Термин «терапия» в том виде, в котором он используется в данном документе, означает лечение или предупреждение. Предпочтительно амисульприд
10 для применения в данном изобретении используется в предупреждении постоперационной рвоты.

- В некоторых воплощениях амисульприд по настоящему изобретению является полезным у пациентов, подвергающихся хирургической процедуре, где постоперационная рвота была бы потенциально опасной для пациента. Например,
15 частота рвоты у данных пациентов могла бы вызвать вредные медицинские осложнения, которые потенциально являются смертельными для пациента таким образом, что рвота вызывает разрыв швов и, посредством этого, приводит истеканию пациента кровью или обеспечивает закрепление серьезной инфекции.

- Другими примерами данных опасных/угрожающих медицинских осложнений, вызванных постоперационной рвотой, являются аспирация в легкие, расхождение швов, разрыв пищевода, подкожная эмфизема, двухсторонние пневмотораксы, венозная гипертензия, повышенное внутричерепное давление или гематомы, как, например, гематомы под хирургическими лоскутами, сосудистыми анастомозами и зажимами при аневризме.

- 25 Специалисту будут известны хирургические процедуры, при которых постоперационная рвота была бы проблемной (или приводила бы к описанным выше осложнениям). Примерами данных хирургических процедур являются хирургия полости рта (как, например, хирургия по скреплению челюсти или зубная хирургия), хирургия уха, носа и глотки (ЛОР) (как, например, тонзилэктомия или
30 тиреоидэктомия), хирургия головы или лица (как, например, краниотомия, хирургия при геморрагическом инсульте, хирургия при ишемическом инсульте, ринопластика, косметическая процедура лица или хирургия глаза), хирургия желудочно-кишечного (ЖК) тракта (как, например, параззофагеальная хирургия, хирургия против рефлюкса, бариатрическая хирургия, гастрэктомия, операция по шунтированию желудка или операция по рукавной резекции желудка), хирургия
35 легкого (как, например, хирургическая биопсия легкого, лобэктомия или

клиновидная резекция), абдоминальная хирургия (как, например, хирургическая пластика грыжи, общая абдоминальная гистерэктомия, абдоминопластика, лапаротомия, любая хирургия, включающая общую лапаротомию, или открытая пластика аневризмы абдоминальной аорты) или хирургия кишечника.

5 Предпочтительно хирургическая процедура по изобретению включает введение общей анестезии, например, общей ингаляционной анестезии. Данная процедура может представлять собой элективную хирургию (открытая или лапароскопическая методика) под общей анестезией. Она предпочтительно спланирована так, чтобы длиться по меньшей мере один час от индукции
10 анестезии до экстубации. Перед экстубацией рана будет закрыта.

Фраза «подвергающийся хирургической процедуре» в том виде, в котором она используется в данном документе, означает период времени от примерно 2 часов до хирургической процедуры до эпизода рвоты на протяжении периода примерно 24 часов после хирургической процедуры (причем на данной стадии
15 терапия прекращает быть предупреждением и классифицируется как лечение).

Предпочтительным является то, что амисульприд используется в предупреждении постоперационной рвоты, т.е. он вводится, как описано выше, но до проявления случая рвоты. Он предпочтительно вводится в виде одной профилактической дозы.

20 В предпочтительном воплощении амисульприд вводится вплоть до 4 часов до хирургической процедуры. Он предпочтительно вводится не позднее, чем во время закрытия раны/окончания хирургического вмешательства, более предпочтительно во время анестезии (и более предпочтительно во время индукции анестезии).

25 Предпочтительно амисульприд вводится посредством в.в. инфузии (струйно), предпочтительно в течение периода времени от примерно 20 секунд вплоть до 1 или 2 минут. В некоторых воплощениях данный период может составлять вплоть до 10 минут, например, если у пациента имеется боль при инъекции, или когда вводится более высокая (например, 20 мг) доза. В
30 предпочтительном воплощении амисульприд вводится в течение примерно 1-2 минут или 1, или 2 минут. Амисульприд предпочтительно вводится в одной дозе.

Предпочтительно пациент имеет по меньшей мере 3 фактора риска постоперационной рвоты, где данные факторы риска выбраны из прошлой истории постоперационной тошноты и рвоты, и/или укачивания; привычного статуса
35 некурящего; принадлежности к женскому полу и ожидаемого применения постоперационной опиоидной анальгезии. Более предпочтительно, пациент имеет

все четыре фактора риска. Данные факторы риска могут определять группу пациентов, для которых амисульприд является особенно полезным в терапии постоперационной рвоты.

В особенно предпочтительном воплощении изобретения амисульприд в дозе 5 мг является полезным в предупреждении постоперационной рвоты у пациента, предпочтительно где пациент подвергается хирургической процедуре, где постоперационная рвота была бы потенциально опасной для пациента, и где данный пациент имеет по меньшей мере три фактора риска в отношении постоперационной рвоты, где данные факторы риска выбраны из прошлой истории постоперационной тошноты и рвоты, и/или укачивания; привычного статуса некурящего; принадлежности к женскому полу или ожидаемого применения постоперационной опиоидной аналгезии.

Следующее исследование иллюстрирует данное изобретение.

15 Исследование 1

Протокол

Было проведено рандомизированное, двойное слепое исследование фазы III с контролем в виде плацебо амисульприда в качестве комбинированной профилактики постоперационной тошноты и рвоты у пациентов, подвергающихся высокому риску. Первичной целью данного исследования была оценка эффективности амисульприда в дозе 5 мг в предупреждении постоперационной тошноты и рвоты (PONV) у взрослых хирургических пациентов, подвергающихся высокому риску PONV. Амисульприд вводился в комбинации со стандартным противорвотным средством.

25 Субъектами данного исследования были 1204 рандомизированных взрослых пациентов (в возрасте 18 лет и старше), подвергающихся высокому риску PONV, которые подвергались плановой амбулаторной (однодневной) хирургии или хирургии в стационаре под общей ингаляционной анестезией в течение ожидаемой продолжительности по меньшей мере один час от индукции анестезии до экстубации. Из 1204 рандомизированных пациентов 1147 подвергали дозированию и они были пригодными для исследования.

Высокий риск PONV был определен как наличие по меньшей мере трех из следующих факторов риска:

- прошлая история PONV и/или укачивания
- 35 - привычный статус некурящего
- принадлежность к женскому полу

- ожидаемое применение постоперационной опиоидной аналгезии.

5 мг амисульприда вводили в виде одного медленного внутривенного (в.в.) струйного введения в течение одной минуты во время индукции анестезии; которое давали в комбинации со стандартным противорвотным средством. Примерами
5 использованных стандартных противорвотных средств были ондансетрон, гранисетрон и дексаметазон.

Двумя группами испытуемых были следующие:

Группа 1: амисульприд в.в. в дозе 5 мг в комбинации со стандартным противорвотным средством, которое не является антагонистом дофамина D2
10 (например, ондансетрон в.в. в дозе 4 мг, гранисетрон в.в. в дозе 1 мг или дексаметазон в.в. в дозе 4 мг);

Группа 2 (контроль): плацебо в.в. амисульприда в комбинации со стандартным противорвотным средством, как определено выше.

Переменной первичной эффективности было отсутствие или присутствие
15 PONV на протяжении 24-часового постоперационного периода, где PONV была определена как появление одного или более чем одного эпизода рвоты (рвоты и/или позыва на рвоту) или получение одной или более чем одной дозы спасительного противорвотного лекарственного средства. Отсутствие PONV по этому определению было названо «полным ответом» (CR). Оценивали целый ряд
20 вторичных переменных, включающих появление рвоты (рвоты и/или позыва на рвоту).

Первичный анализ эффективности

Было проведено сравнение частоты CR в период 0-24 часа после хирургии
25 между группой амисульприда и группой плацебо с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой непрерывности Ятса, с односторонним уровнем значимости 2,5%. Популяцией для анализа первичной эффективности была популяция пациентов с назначенным исследуемым лечением (miTT).

Вторичные анализы эффективности

Переменные вторичной эффективности, оцениваемые по частоте (например, рвоты), сравнивали между группами с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Результаты (выдержка)

Краткое изложение данных, на которых основывается настоящее изобретение, является следующим:

5 Таблица 1: частота PONV на протяжении 24-часового периода – RRR (относительное уменьшение риска)

	Общее число пациентов	Число пациентов с CR*	Число пациентов с PONV	% пациентов с PONV
Плацебо плюс стандартное противорвотное средство**	575	268	307	53,39
5 мг амисульприда плюс стандартное противорвотное средство**	572	330	242	42,31
Отличие в показателе PONV				11,08
Рассчитанное RRR				20,76

* полный ответ

** примеры стандартных противорвотных средств, перечисленных выше.

10 Таблица 2: частота послеоперационной рвоты (рвоты и/или позыва на рвоту) - RRR

	Общее число пациентов	Число пациентов с послеоперационной рвотой	% пациентов с послеоперационной рвотой
Плацебо плюс стандартное противорвотное средство**	575	115	20,00

5 мг амисульприда плюс стандартное противорвотное средство**	572	79	13,81
Отличие в показателе постоперационной рвоты			6,19
Рассчитанное RRR			30,94

Заключение

Амисульприд плюс стандартный антимиметик улучшали показатель CR относительно плацебо плюс стандартный антимиметик на 11,08% у mITT (модифицированная популяция начавших лечение пациентов), что было статистически значимым (p меньше 0,001) и равнялось относительному уменьшению риска (RRR) в показателе PONV 20,8%.

Частота появления рвоты (рвоты и/или позыва на рвоту) была статистически значимо ниже (p равно 0,003) с группой амисульприда по сравнению с плацебо с неожиданно высоким RRR 31% по сравнению с общим RRR PONV.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение амисульприда в терапии постоперационной рвоты у пациента.

5 2. Применение по п. 1, где пациент подвергается хирургической процедуре, где постоперационная рвота была бы потенциально опасной для пациента.

3. Применение по п. 1 или п. 2 в предупреждении постоперационной рвоты у пациента.

10 4. Применение по любому из пп. 1-3, где постоперационная рвота подвергала бы пациента риску аспирации в легкие, расхождения швов, разрыва пищевода, подкожной эмфиземы, двухсторонних пневмотораксов, венозной гипертензии, повышенного внутричерепного давления или гематом, таких как гематомы под хирургическими лоскутами, сосудистыми анастомозами и зажимами при аневризме.

15 5. Применение по любому из пп. 1-4, где хирургическая процедура выбрана из хирургии полости рта, хирургии уха, носа или горла (ЛОР-хирургии), хирургии головы или лица, хирургии желудочно-кишечного (ЖК) тракта, хирургии легкого, хирургии брюшной полости и хирургии кишечника.

20 6. Применение по п. 5, где хирургия полости рта представляет собой хирургию по скреплению челюсти или зубную хирургию.

7. Применение по п. 5, где ЛОР-хирургия представляет собой тонзилэктомию или тиреоидэктомию.

25 8. Применение по п. 5, где хирургия головы или лица представляет собой краниотомию, хирургию при геморрагическом инсульте, хирургию при ишемическом инсульте, ринопластику, косметическую процедуру лица или хирургию глаза.

9. Применение по п. 5, где хирургия ЖК тракта представляет собой параззофагеальную хирургию, хирургию против рефлюкса, бариатрическую хирургию, гастрэктомию, операцию по шунтированию желудка или операцию по рукавной резекции желудка.

30 10. Применение по п. 5, где хирургия легкого представляет собой хирургическую биопсию легкого, лобэктомию или клиновидную резекцию.

11. Применение по п. 5, где хирургия брюшной полости представляет собой хирургическую пластику грыжи, общую абдоминальную гистерэктомию, абдоминопластику, лапаротомию, любую хирургию, включающую общую лапаротомию, или открытую пластику абдоминальной аневризмы аорты.

35

12. Применение по любому из пп. 1-11, где амисульприд вводится в комбинации с другим противорвотным средством либо отдельно, последовательно, либо одновременно.

13. Применение по п. 12, где другое противорвотное средство представляет собой антагонист 5HT₃, антагонист NK₁ или стероид.

14. Применение по п. 12 или п. 13, где другое противорвотное средство представляет собой дексаметазон, ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон, апрепитант, нетупитант или ролапитант.

15. Применение по любому из пп. 1-14, где пациент имеет по меньшей мере 3 фактора риска постоперационной рвоты, где данные факторы риска выбраны из прошлой истории постоперационной тошноты и рвоты, и/или укачивания; привычного статуса некурящего; принадлежности к женскому полу и ожидаемого применения постоперационной опиоидной аналгезии.

16. Применение по любому из пп. 1-15, где амисульприд по существу находится в форме рацемата.

17. Применение по любому из пп. 1-15, где амисульприд находится в форме (S-)-амисульприда, который по существу не содержит (R+)-энантиомера.

18. Применение по любому из пп. 1-17, где амисульприд вводится посредством внутривенного пути.

19. Применение по п. 18, где амисульприд вводится посредством инфузии на протяжении примерно 1-2 минут.

20. Применение по любому из пп. 1-19, где амисульприд вводится в одной дозе.

21. Применение по любому из пп. 1-20, где амисульприд вводится во время индукции анестезии.

22. Применение по любому из пп. 1-21, где доза амисульприда составляет от 1 до 40 мг.

23. Применение по любому из пп. 1-22, где доза амисульприда составляет от 1 до 20 мг.

24. Применение по любому из пп. 1-23, где доза амисульприда составляет от 5 до 10 мг.

25. Применение по любому из пп. 1-24, где доза амисульприда составляет от 5 мг.

26. Способ лечения или предупреждения постоперационной рвоты у пациента, где данный пациент подвергается хирургической процедуре, включающий введение пациенту эффективного количества амисульприда.

27. Способ по п. 26, дополнительно включающий выбор пациента для лечения или предупреждения из группы пациентов, подвергающихся хирургической процедуре, где послеоперационная рвота была бы потенциально опасной для пациента.

5 28. Способ по п. 26 или п. 27, дополнительно включающий выбор пациента для лечения или предупреждения из группы пациентов, имеющих по меньшей мере 3 фактора риска послеоперационной рвоты, где данные факторы риска выбраны из прошлой истории послеоперационной тошноты и рвоты, и/или укачивания; привычного статуса некурящего; принадлежности к женскому полу и
10 ожидаемого применения послеоперационной опиоидной аналгезии.

29. Способ по любому из пп. 25-28, имеющий любую одну или более чем одну из дополнительных характеристик по пп. 1-25.