

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042759**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.03.22**

(51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)  
*A61P 1/08* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201991667**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.02.09**

---

(54) **ЭКСТРЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСТОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ**

---

(31) **1702250.0**

(56) WO-A2-2011110854  
WO-A1-2016162695

(32) **2017.02.10**

(33) **GB**

(43) **2020.02.11**

(86) **PCT/GB2018/050374**

(87) **WO 2018/146490 2018.08.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭКЕЙШЕ ФАРМА ЛТД (GB)**

(72) Изобретатель:  
**Гилберт Джулиан Клайв, Гриввуд  
Роберт Уильям, Фокс Габриель (GB)**

(74) Представитель:  
**Хмара М.В. (RU)**

---

(57) Амисульприд является полезным в лечении постоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, где данному пациенту уже вводили профилактическое лекарственное средство против постоперационной тошноты и/или рвоты и где доза амисульприда составляет от 7,5 до 15 мг.

**042759**

**B1**

**042759**

**B1**

### Область изобретения

Данное изобретение относится к применению амисульприда в лечении постоперационной тошноты и/или рвоты (PONV, от англ. "postoperative nausea and/or vomiting").

#### Предшествующий уровень техники

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 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.

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 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.

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 5HT<sub>3</sub> и дофаминергические рецепторы D2 и, возможно, D3.

Несмотря на традиционное применение профилактических противорвотных средств у пациентов с умеренным и высоким риском PONV все еще встречается примерно в 30-40% случаев даже у пациентов, получающих современный стандарт оказания помощи (антагонисты 5HT<sub>3</sub> и кортикостероиды), и сохраняется значительная потребность в эффективных и безопасных дополнительных агентах, особенно с другими механизмами действия.

Применение амисульприда в качестве противорвотного средства описывается в WO 2011/110854, 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.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом испытании фазы II с варьированием дозы (проведенном заявителем) амисульприд давали внутривенно взрослым хирургическим пациентам с риском страдания от PONV от умеренного до высокого (профилактика) в дозах 1, 5 и 20 мг с четвертой группой, получающей плацебо. Частота PONV была ниже во всех группах с амисульпридом, и это было значимым в случае 1 мг (48%, *p* меньше 0,05) и 5 мг (40%, *p* меньше 0,01) по сравнению с плацебо (69%). Это свидетельствует о том, что 5 мг находятся на дне или около дна U-образной кривой доза-ответ при оценке частоты PONV.

В двух многоцентровых двойных слепых рандомизированных клинических испытаниях фазы III с контролем в виде плацебо, проведенных заявителем и включающих 626 поддающихся оценке взрослых хирургических пациентов с риском страдания от PONV от умеренного до высокого (профилактика), введение 5 мг амисульприда успешно снижало частоту PONV до 48% по сравнению с 59% при использовании плацебо (*p* меньше 0,01).

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном испытании фазы III, включающем 1147 поддающихся оценке взрослых хирургических пациентов с высоким риском страдания от PONV (профилактика), опять-таки проведенном заявителем, 5 мг амисульприда в комбинации со стандартным противорвотным средством успешно снижали частоту PONV до 42% по сравнению с 53% при использовании плацебо в комбинации со стандартным противорвотным средством (*p* меньше 0,001).

В другом клиническом испытании, проведенном заявителем, амисульприд в дозах 5 и 10 мг сравнивали с плацебо для лечения PONV у пациентов, которые не получали предшествующую профилактику. Между дозами 5 и 10 мг отсутствовало различие в показателях клинической эффективности, свидетельствуя о том, что обе дозы находятся на плато U-образной кривой доза-ответ. Обе дозы были значимо лучше в лечении PONV, чем плацебо.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение, по меньшей мере, частично основывается на результатах исследования амисульприда в качестве экстренного лечения PONV (т.е. у пациента, который получал предшествующую профилактику против PONV, но который затем страдал от PONV, несмотря на данную профилактику), проведенного заявителем. Как и ожидалось, обнаружили то, что амисульприд является эффективным в качестве экстренного лечения PONV (после приступа рвоты и/либо приступа тошноты), но при подробном анализе данных неожиданно обнаружили то, что амисульприд в дозе 10 мг был более эффективным в качестве экстренного лечения PONV, чем амисульприд в дозе 5 мг. Это было полностью неожиданным, особенно принимая во внимание результат клинических испытаний, описанных выше (свиде-

тельствующих о том, что не должно быть различия между двумя дозами).

Согласно первому аспекту амисульприд является полезным в лечении постоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, где пациенту уже вводили профилактическое лекарственное средство против постоперационной тошноты и/или рвоты и где доза амисульприда составляет от 7,5 до 15 мг.

Согласно второму аспекту предложен способ лечения постоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, включающий введение пациенту амисульприда, в котором данному пациенту вводили профилактическое лекарственное средство против постоперационной тошноты и/или рвоты, где доза амисульприда составляет от 7,5 до 15 мг.

### Описание изобретения

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 по меньшей мере на 50% (например, на 50, 60, 70, 80 или 90% либо 50-60, 60-70, 70-80 или 80-90%) по сравнению с рацематом.

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.

(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.

Термин "постоперационная тошнота и/или рвота (PONV)" в контексте данного документа принимает его традиционное значение в данной области. В данной области хорошо понятно, что означает появление одного или более чем одного приступа рвоты (рвота и/или позыв на рвоту) или появление желания к рвоте (тошнота), которая случается после хирургической процедуры. Позыв на рвоту включает те же самые физиологические механизмы, что и рвота, но он происходит против закрытой голосовой щели. PONV может быть определена как тошнота и/или рвота, которая происходит в 48-часовой период после завершения хирургической процедуры. Она может быть определена как тошнота и/или рвота, которая происходит в 24-часовой период после завершения хирургической процедуры.

Термин "приступ рвоты" в том виде, в котором он используется в данном документе, означает проявление случая рвоты и/или случая позыва на рвоту.

Термин "приступ тошноты" в том виде, в котором он используется в данном документе, означает проявление случая тошноты. Он может быть указан пациентом, сообщающим о желании рвоты или запрашивающим противорвотное лекарственное средство.

Термин "хирургическая процедура" в том виде, в котором он используется в данном документе, принимает его традиционное значение в данной области. Он предпочтительно включает введение общей анестезии, например общей ингаляционной анестезии. Данной процедурой может быть плановая операция (открытая или лапароскопическая методика) под общей анестезией. Ее продолжительность предпочтительно запланирована по меньшей мере в один час с момента индукции анестезии до экстубации. Перед экстубацией рана будет закрыта.

Термин "конец хирургической процедуры" в том виде, в котором он используется в данном документе, принимает его традиционное значение в данной области и является понятным для специалиста. Он обычно совпадает с закрытием раны в конце хирургического вмешательства.

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 к 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" 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.

В одном аспекте изобретения доза амисульприда составляет от 7,5 до 15 мг. Предпочтительно эффективное количество (т.е. доза) амисульприда составляет от 8 до 15 мг амисульприда, более предпочтительно 8,5; 9 или 9,5-15 мг. Доза амисульприда также может составлять от 7,5 до 14,5; 14; 13,5; 13; 12,5; 12; 11,5; 11 или 10,5. Любая из вышеупомянутых границ интервалов может быть объединена с другой. Предпочтительно доза составляет от 8 до 12 мг, более предпочтительно от 9 до 12 мг и наиболее предпочтительно примерно 10 мг амисульприда. Наиболее предпочтительно доза составляет 10 мг. Предпочтительно амисульприд находится в виде рацемической смеси.

Предпочтительно амисульприд вводится в виде одной ежесуточной дозы.

Предпочтительно амисульприд вводится в виде рацемата. При его введении в виде S-энантиомера доза может быть соответствующим образом изменена (например, она может быть снижена в два раза).

Согласно данному изобретению амисульприд используется в "лечении" PONV. Это означает то, что пациент уже страдает от PONV (как определено выше). Также согласно данному изобретению пациенту уже вводилось профилактическое лекарственное средство против PONV. Следовательно, по определению профилактика PONV была безуспешной.

"Профилактика" PONV согласно данному изобретению вводится до лечения PONV. "Профилактическое лекарственное средство" означает лекарственное средство, которое вводится с намерением/целью предупреждения PONV. Подходящие лекарственные средства будут известны специалистам в данной области. Примеры приводятся ниже.

Может быть полезным введение амисульприда в комбинации с другими противорвотными средствами (т.е. не амисульпридом). "Другое противорвотное средство" предпочтительно происходит из другого класса противорвотных средств, что может добавлять дополнительное преимущество эффективности. Следовательно, предпочтительно другое противорвотное средство не является антагонистом  $D_2$ . Они включают стероиды, наиболее предпочтительно дексаметазон, антагонисты  $5HT_3$ , включающие ондансетрон, гранисетрон и палонсетрон, но не ограничивающиеся ими, и антагонисты  $NK_1$ , такие как апрепитант, нетуипитант или ролапитант, но не ограничиваются ими. Амисульприд можно комбинировать с метоклопрамидом, который имеет свойства и  $D_2$ , и  $5HT_3$ . Предпочтительно другое противорвотное средство представляет собой ондансетрон, гранисетрон или дексаметазон. Амисульприд можно комбинировать с одним или более чем одним (например, с 2 или 3) другими противорвотными средствами. Другие классы лекарственных средств можно вводить посредством любых подходящих путей введения (например, посредством пути введения, который является типичным для данного лекарственного средства, таким как пероральный, внутривенный или внутримышечный). В некоторых случаях другие классы лекарственных средств могут вводиться в пределах 6 ч с момента окончания хирургического вмешательства. В других случаях другие классы лекарственных средств могут вводиться после 6 ч с момента окончания хирургического вмешательства.

Профилактическое лекарственное средство предпочтительно вводится до окончания хирургической процедуры. В предпочтительном воплощении профилактическое лекарственное средство вводили с периода, начинающегося примерно за 4 ч до хирургической процедуры вплоть до времени закрытия раны/окончания хирургического вмешательства. Оно предпочтительно вводится не позднее, чем время закрытия раны/окончания хирургического вмешательства, более предпочтительно профилактическое лекарственное средство вводится во время анестезии (и более предпочтительно во время индукции анестезии).

Существует много профилактических лекарственных средств, подходящих для применения в данном изобретении, и они хорошо известны специалисту в данной области. Конкретное профилактическое лекарственное средство возможно было выбрано на основе целого ряда разных факторов, таких как возраст и масса, или в зависимости от того, например, получает ли человек определенные другие лекарственные средства. Предпочтительно данное профилактическое лекарственное средство представляет собой противорвотное лекарственное средство, которое не является амисульпридом. Более предпочтительно данное профилактическое лекарственное средство не является антагонистом дофамина-2( $D_2$ ).

В некоторых воплощениях профилактическое лекарственное средство представляет собой противорвотное средство, выбранное из антагониста  $5HT_3$ , кортикостероида, антигистаминного ( $H_1$ ) средства, антихолинергического средства, антагониста  $H_2$  или антагониста  $NK_1$ . Профилактическое лекарственное средство может быть выбрано из любых противорвотных средств, перечисленных выше (т.е. комбинированные терапии).

Антагонист  $5HT_3$  может представлять собой ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон, трописетрон или доласетрон. Он предпочтительно представляет собой ондансетрон, гранисетрон или палонсетрон. Более предпочтительно он представляет собой ондансетрон. Кортикостероид может представлять собой дексаметазон, гидрокортизон, бетаметазон, метилпреднизолон или преднизолон. Он предпочтительно представляет собой дексаметазон. Антигистаминное ( $H_1$ ) средство может представлять собой дименгидринат, гидроксизин, дифенгидрамин, прометазин, циклизин или меклизин. Антихолинергическое средство может представлять собой скополамин/гикозин.  $H_2$ -антагонист может представлять собой фамотидин. Антагонист  $NK_1$  может представлять собой апрепитант. При использовании в качестве профилактического противорвотного средства  $D_2$ -антагониста он может представлять собой галоперидол, дроперидол или домперидон.

Типичные дозы разных противорвотных средств, 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 примерно 1 мг. Для дексаметазона типичная доза составляет 4-20 мг, например 4 мг.

Амисульприд для применения согласно настоящему изобретению может быть упакован для продажи совместно с сопровождающими инструкциями для применения. В инструкциях для применения предпочтительно определяется то, что пациент, подлежащий лечению, должен был подвергаться хирургической процедуре и что они должны быть выбраны из группы пациентов, которые получали предшествующую профилактику против PONV, которая была безуспешной (т.е. экстренное лечение). В них также

предпочтительно определяется то, что доза амисульприда составляет 10 мг.

Амисульприд для применения в настоящем изобретении предпочтительно готовят в виде внутривенного препарата (и предназначенного для внутривенного введения). Амисульприд может находиться в виде соли, гидрата или сольвата. Соли включают фармацевтически приемлемые соли, например соли присоединения кислоты, происходящие из неорганических или органических кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, *p*-толуолсульфонаты, фосфаты, сульфаты, перхлораты, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, цитраты, 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 органических аминов, такие как морфолиновые, пиперидиновые, диметиламиновые и диэтиламинные соли.

Внутривенный препарат амисульприда для применения в данном изобретении может находиться в виде стерильного инъекционного водного или неводного (например, масляного) раствора или суспензии. Данный стерильный инъекционный препарат также может находиться в стерильном инъекционном растворе или суспензии в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например в растворе 1,3-бутандиола. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут применяться, находятся вода, раствор фосфатного буфера, раствор Рингера и изотоничный раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды можно использовать стерильные нелетучие масла. С этой целью можно использовать любое смешанное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в получении внутривенного препарата по изобретению можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Суспензии могут быть приготовлены согласно известному уровню техники с использованием тех диспергентов или увлажнителей и суспендирующих агентов, которые являются подходящими.

Водные суспензии содержат активный ингредиент в смеси с подходящими эксципиентами для изготовления водных суспензий. Такие эксципиенты представляют собой суспендирующие агенты, например натрий 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*-гидроксibenzoат, 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. Другие ингредиенты могут не потребоваться. 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 фосфатида, 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 однократная доза амисульприда, подходящая для применения в изобретении, предпочтительно представляет собой одну инъекцию, содержащую амисульприд. В предпочтительном воплощении она может находиться в виде флакона активного(ых) агента(ов) вместе со шприцем и иглой или комбинации предварительно заполненного шприца/иглы.

В некоторых воплощениях амисульприд находится в невнутривенном инъекционном препарате. Он может находиться в виде твердого или жидкого препарата и может быть приготовлен для перорального введения. Твердые препараты могут находиться в форме таблетки или капсулы, плавящейся таблетки или в форме диспергируемого порошка или гранул (к которым может быть нужно добавлять воду). Жидкие препараты могут находиться в форме водной или масляной суспензии или в форме сиропа, и они могут быть упакованы во флакон.

Амисульприд может находиться в виде суппозиториев для ректального 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 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, которое является предпочтительным, амисульприд может вводиться в виде таблеток, капсул или жидкостей.

В предпочтительном воплощении пероральная однократная доза амисульприда находится в виде одной или более чем одной таблетки или одной или более чем одной капсулы. Единичные дозы амисульприда могут быть 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 WO 2011/110854.

Там, где применение способа по изобретению обеспечивает введение более чем одного лекарственного средства, они могут вводиться одновременно, последовательно или раздельно. Не обязательно, что они упакованы вместе (но это представляет собой одно воплощение данного изобретения). Также не обязательно является то, что они вводятся в то же самое время. Термин "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. 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 ч друг от друга.

Профилактическое лекарственное средство должно было вводиться до проявления случая рвоты. Оно предпочтительно вводилось в виде одной профилактической дозы.

Предпочтительно амисульприд вводится посредством в/в (внутривенной) инфузии (струйно) предпочтительно в течение периода времени от примерно 20 с вплоть до примерно 20 мин. Более продолжительное время инфузии может быть предпочтительным, например, если у пациента имеется боль при инъекции. В некоторых воплощениях амисульприд вводится в течение примерно 1-15, 1-10, 1-5, или 1, или 2 мин. Амисульприд предпочтительно вводится в одной дозе.

Амисульприд следует вводить так скоро, как только возможно на практике, после первого приступа рвоты и/или после первого приступа тошноты (например, первый запрос относительно противорвотного лекарственного средства для лечения тошноты или сообщения о желании рвоты). Предпочтительно амисульприд вводится в пределах 1 ч от первого приступа рвоты и/или в пределах 1 ч от первого приступа тошноты. Более предпочтительно он вводится в пределах 30 мин от первого приступа рвоты и/или в пределах 30 мин от первого приступа тошноты. Еще более предпочтительно он вводится в пределах 15 мин от первого приступа рвоты и/или в пределах 15 мин от первого приступа тошноты.

В некоторых воплощениях дополнительные дозы амисульприда не вводятся в 24 ч после исходной дозы. В некоторых воплощениях после исходной дозы согласно изобретению следует по меньшей мере одна другая доза в пределах примерно 24 ч, предпочтительно в пределах примерно 12 ч от первой дозы.

В предпочтительном воплощении пациент представляет собой человека.

Следующее исследование иллюстрирует данное изобретение.

Исследование 1.

Протокол.

Проводили рандомизированное двойное слепое контролируемое плацебо исследование амисульприда для в/в инъекции в качестве лечения установившейся постоперационной тошноты и рвоты у пациентов, которые имели предшествующую профилактику. Первичной целью данного исследования было сравнение эффективности 5 и 10 мг амисульприда с плацебо в качестве лечения установившейся PONV у пациентов, которые имели предшествующую профилактику PONV.

Данное исследование проводили у взрослых пациентов (18 лет или старше) с ожидаемой продолжительностью ингаляционной анестезии по меньшей мере 1 ч, которые испытывали PONV в 24-часовой период после хирургического вмешательства, имеющих предшествующую профилактику PONV.

Амисульприд в дозе 5 или 10 мг или соответствующее плацебо давали один раз посредством медленного в/в введения в течение примерно 2 мин.

Переменной первичной эффективности была дихотомическая переменная: успех или неуспех первичного лечения PONV, где успех определяется как отсутствие приступов рвоты (рвота или позыв на рвоту) от 30 мин до 24 ч после введения исследуемого лекарственного средства и без введения противорвотного экстренного лекарственного средства в любое время в 24-часовой период после исследуемого

лекарственного средства ("полный ответ").

Вторичные переменные эффективности включали следующие.

Появление и тяжесть тошноты (балл VRS больше 0) и значимой тошноты (балл VRS больше или равен 4), включая измерения динамики тошноты, такие как площадь под кривой баллов тошноты относительно периодов времени вплоть до 24 ч.

Появление рвоты (с включением позыва на рвоту) после введения исследуемого лекарственного средства.

Применение противорвотного экстренного лекарственного средства.

Время до неуспеха исходного лечения PONV.

Поданализы успеха и неуспеха согласно разным параметрам, включая поданализы по времени начала PONV относительно завершения хирургического вмешательства и по полу.

#### Результаты.

Показатели полного ответа (CR) были следующими.

|                                    |                       |
|------------------------------------|-----------------------|
| Плацебо (235 пациентов)            | 28,5%                 |
| 5 мг амисульприда (237 пациентов)  | 33,8% (p равен 0,109) |
| 10 мг амисульприда (230 пациентов) | 41,7% (p равен 0,003) |

#### Заключение.

Имеется польза в отношении введения амисульприда в дозе 10 мг (по сравнению с дозой 5 мг) при его использовании в качестве "экстренного" лечения, т.е. при его использовании для лечения пациентов, имеющих приступ PONV, когда пациент получал предшествующую профилактику, которая была безуспешной. Было показано то, что доза амисульприда 10 мг является особенно эффективной в данных обстоятельствах. Это может приводить к очень полезному уменьшению продолжительности нахождения в отделении для ухода после анестезии и, следовательно, может принести пользу для учреждения здравоохранения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение амисульприда в лечении постоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, где данному пациенту уже вводили профилактическое лекарственное средство против постоперационной тошноты и/или рвоты, где профилактическое лекарственное средство не является амисульпридом и где доза амисульприда составляет 10 мг.

2. Применение по п.1, где профилактическое лекарственное средство не является антагонистом дофамина-2 (D<sub>2</sub>).

3. Применение по любому из пп.1, 2, где профилактическое лекарственное средство представляет собой противорвотное средство, выбранное из антагониста 5HT<sub>3</sub>, кортикостероида, антигистаминного (H<sub>1</sub>) средства, антихолинергического средства, антагониста H<sub>2</sub> или антагониста NK<sub>1</sub>.

4. Применение по любому из пп.1-3, где амисульприд вводится в комбинации с другим противорвотным средством либо отдельно, либо последовательно, либо одновременно.

5. Применение по п.4, где другое противорвотное средство представляет собой антагонист 5HT<sub>3</sub>, антагонист NK<sub>1</sub> или стероид.

6. Применение по п.4 или 5, где другое противорвотное средство представляет собой дексаметазон, ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон, апрепитант, нетупитант или ролапитант.

7. Применение по любому из пп.1-6, где амисульприд находится по существу в виде рацемата.

8. Применение по любому из пп.1-7, где амисульприд вводится посредством внутривенного пути.

9. Способ лечения постоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, включающий введение пациенту амисульприда, где данному пациенту вводили профилактическое лекарственное средство против постоперационной тошноты и/или рвоты, где профилактическое лекарственное средство не является амисульпридом и где доза амисульприда составляет 10 мг.

10. Способ по п.9, имеющий любую одну из дополнительных характеристик по пп.1-8.

