

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390248 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.02

(51) Int. Cl. A61K 31/40 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.07.06

(54) ТЕРАПИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

(31) 2010361.0; 2108238.3

(72) Изобретатель:

(32) 2020.07.06; 2021.06.09

Гилберт Джулиан Клайв, Фокс

(33) GB

Габриель, Гривсвуд Роберт Уильям

(86) PCT/GB2021/051720

(GB)

(87) WO 2022/008901 2022.01.13

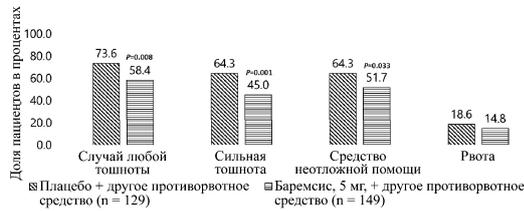
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Хмара М.В. (RU)

ЭКЕЙШЕ ФАРМА ЛТД (GB)

(57) Амисульприд полезен для терапии (в частности, предотвращения) послеоперационной тошноты и/или рвоты (PONV) у пациента, в частности, если пациент имеет высокий (не ниже 30) индекс массы тела (ИМТ) и/или пациент представляет собой пациента бариатрической хирургии.



202390248

A1

A1

202390248

ТЕРАПИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Область изобретения

5 Данное изобретение относится к терапии послеоперационной тошноты и/или рвоты (PONV). В частности, к терапии PONV у пациентов с высоким индексом массы тела (ИМТ), т.е. ИМТ, равным или превышающим примерно 30. Изобретение также относится к терапии PONV у пациентов, подвергаемых бариатрической операции.

10 Предшествующий уровень техники

PONV представляет собой состояние, которое встречается приблизительно у 30% всех хирургических пациентов и у 70% пациентов с высоким риском. Факторы риска, приводящие к PONV, включают: тип хирургической операции, пол, курение в анамнезе, предшествующую историю PONV или морскую болезнь, 15 продолжительность хирургической операции, применение летучих анестетиков и использование опиоидных анальгезирующих средств. Обычно женщины, также как некурящие и те, кто ранее испытывал PONV или морскую болезнь, более подвержены PONV, чем мужчины.

PONV является серьезной проблемой для пациентов и медицинских 20 работников. Это состояние часто оценивают как более серьезное, чем послеоперационная боль, как осложнение, которого больше всего боятся пациенты, и поэтому в значительной степени вызывающее тревогу и переживания у пациентов. PONV может задержать выписку пациента из больницы или привести к повторной госпитализации после проведенных в стационаре процедур и может 25 привести к необходимости госпитализации амбулаторных пациентов. Это имеет значительные экономические и социальные последствия. С увеличением числа внутрибольничных инфекций с приобретенной резистентностью это также может отразиться на клинических исходах.

30 Такое осложнение, как PONV связано с различными механизмами, главным образом с высвобождением серотонина из стенки кишечника и активацией хеморецепторной триггерной зоны в головном мозге. В связи с этим, в возникновение PONV, по всей видимости, вовлечены несколько разных рецепторов, и они представляют собой эффективные мишени для лекарственной терапии. Среди наиболее важных можно отметить серотонинергические 5HT₃-

(рецепторы 5-гидрокситриптамина, 3 типа) и дофаминергические рецепторы D₂- и, возможно, D₃-типа.

Несмотря на общепринятое применение противорвотных средств в профилактических целях пациентами с умеренным и высоким риском, PONV по-прежнему возникает примерно в 30-40% случаев даже у пациентов, получающих в качестве современного стандарта лечения 5HT₃-антагонисты и кортикостероиды, и сохраняется значительная потребность в эффективных и безопасных дополнительных средствах, в особенности с разными механизмами действия.

Применение амисульприда в качестве противорвотного средства описано в заявке WO2011/110854, опубликованной 15 сентября 2011 года, в которой испрашивается приоритет по заявке на патент Великобритании GB 1004020.2, поданной 11 марта 2010 года. Оба этих документа включены в описание настоящего изобретения во всей своей полноте.

В фазе II многоцентрового двойного слепого рандомизированного испытания с диапазоном доз (проведенной заявителем) амисульприд вводили внутривенно взрослым хирургическим пациентам с риском развития PONV от умеренного до высокого (для профилактики) в дозах 1 мг, 5 мг и 20 мг, при этом четвертая группа получала плацебо. Наблюдали более низкое число случаев PONV во всех группах, получавших амисульприд, и значительно более низкое в случаях доз 1 мг (48%, $p < 0,05$) и 5 мг (40%, $p < 0,01$) по сравнению с группой, получавшей плацебо (69%). Это говорит о том, что при оценке числа случаев PONV результаты для 5 мг находятся на уровне или около нижней части U-образной кривой зависимости доза-ответ.

В фазе III двух многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, проведенной заявителем с участием 626 поддающихся оценке взрослых хирургических пациентов с риском развития PONV от умеренного до высокого (для профилактики), введение амисульприда в дозе 5 мг успешно снижало число случаев PONV до 48% по сравнению с 59% в случае применения плацебо ($p < 0,01$).

В фазе III многоцентрового двойного слепого рандомизированного испытания с участием 1147 поддающихся оценке взрослых хирургических пациентов с высоким риском развития PONV (для профилактики), снова проведенной заявителем, амисульприд в дозе 5 мг в комбинации со стандартным противорвотным средством успешно снижал число случаев PONV до 42% по

сравнению с 53% в случае применения плацебо в комбинации со стандартным противорвотным средством ($p < 0,001$).

В другом клиническом испытании, проведенном заявителем, действие амисульприда в дозах 5 мг и 10 мг сравнивали с действием плацебо при лечении PONV у пациентов, не получавших предшествующей профилактики. Не наблюдали никакой разницы между дозами 5 мг и 10 мг с точки зрения клинической эффективности, что свидетельствует о нахождении результатов для обеих доз на плато U-образной кривой зависимости доза-ответ. Обе дозы действовали значительно эффективнее, чем плацебо, при лечении PONV.

Послеоперационная тошнота и/или рвота представляют особую проблему для определенных групп пациентов. В частности, для пациентов с высоким (не ниже 30) ИМТ, т.е. пациентов, которых можно считать страдающими ожирением. Кроме того, послеоперационная тошнота и/или рвота могут возникать в 65% случаев включительно у пациентов после бариатрической операции.

Поэтому по-прежнему существует потребность в разработке новых видов терапии для послеоперационного ухода за пациентами этих групп.

Упоминание или обсуждение в этом описании явно ранее опубликованного документа не обязательно должно восприниматься как признание того, что этот документ является частью уровня техники или представляет собой общедоступные сведения.

Краткое описание сущности изобретения

Настоящее изобретение основано на результатах фазы III исследования амисульприда в качестве средства профилактики PONV у пациентов с высоким риском, проведенной заявителем. Результаты фазы III исследования включают данные двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых испытаний в фазе III амисульприда, либо в качестве средства профилактики, либо в качестве средства неотложного лечения PONV.

Ретроспективный анализ данных показал, что амисульприд безопасен и эффективен для лечения PONV в трех подгруппах пациентов: пациентов с высоким ИМТ ($n = 149$); пациентов, подвергаемых бариатрической операции, получающих амисульприд в качестве профилактики PONV ($n = 33$); и пациентов, подвергаемых бариатрической операции, получающих амисульприд в качестве средства неотложного лечения PONV ($n = 20$).

Как и ожидалось, амисульприд оказался эффективен в терапии PONV, но при детальном анализе данных неожиданно было обнаружено, что относительное

снижение риска (RRR) возникновения PONV у пациентов с высоким (не ниже 30) ИМТ намного превышало ожидаемое (например, по сравнению с RRR в случае общего риска PONV). Таким образом, амисульприд особенно эффективен для предотвращения PONV у пациентов с высоким ИМТ.

5 Кроме того, неожиданно было обнаружено, что среди пациентов бариатрической хирургии более высокое значение коэффициента полных ответов (через 24 часа) наблюдалось в случае пациентов, получавших профилактику амисульпридом или неотложное лечение амисульпридом, по сравнению с получавшими плацебо. Таким образом, амисульприд особенно эффективен для
10 предупреждения и лечения PONV у пациентов бариатрической хирургии.

С учетом того, что бариатрическая операция является операцией по уменьшению массы или метаболической операцией, многие пациенты бариатрической хирургии (хотя и не все) имеют высокий ИМТ.

Таким образом, согласно первому аспекту изобретения предложен
15 амисульприд для применения в терапии послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, при этом пациент:

а) имеет ИМТ, равный или превышающий примерно 30 (т.е. не ниже примерно 30); и/или

б) является пациентом бариатрической хирургии.

20 Согласно альтернативному первому аспекту изобретения предложен способ лечения или предупреждения послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, при этом пациент:

а) имеет ИМТ, равный или превышающий примерно 30 (т.е. не ниже примерно 30); и/или

25 б) является пациентом бариатрической хирургии,

причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения амисульприда пациенту.

Согласно другому альтернативному первому аспекту изобретения предложено применение амисульприда для приготовления лекарственного
30 средства для лечения или предупреждения послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, при этом пациент:

а) имеет ИМТ, равный или превышающий примерно 30 (т.е. не ниже примерно 30); и/или

б) является пациентом бариатрической хирургии.

35

Краткое описание графических материалов

Приведенные далее графические материалы представлены для иллюстрации различных аспектов концепции настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, если в данном описании не указано иное.

На Фиг. 1 и 2 показаны вторичные конечные точки при приеме амисульприда (5 мг) в целях профилактики у пациентов с высоким (не ниже 35) ИМТ.

На Фиг. 3 показаны данные для полного ответа (от 0 до 24 часов) у пациентов бариатрической хирургии, которые получали амисульприд ((5 мг) в целях профилактики и амисульприд (10 мг) в качестве средства неотложного лечения) по сравнению с пациентами, которые получали плацебо.

Описание изобретения

Амисульприд имеет один хиральный центр, и существуют два энантиомера, т.е. (*S*)-амисульприд и (*R*+) -амисульприд. Применение рацемата или оптически активной формы может быть предпочтительным. Соответственно, можно использовать (*S*)-амисульприд, который по существу не содержит (*R*+) -энантиомера. В частности, оптически активной формой является (*S*)-амисульприд, который по существу не содержит (*R*+) -амисульприда. Сообщалось, что почти вся терапевтическая активность обнаруживается в (*S*)-энантиомере, и поэтому применение этого энантиомера означает существование возможности снизить дозу на 50% (например, на 50%, 60%, 70%, 80% или 90% или на 50%-60%, 60%-70%, 70%-80% или 80-90%) по сравнению с рацематом.

Термин «рацемическая смесь» амисульприда означает, что амисульприд содержит как (*S*)-амисульприд, так и (*R*+) -энантиомер. Например, рацемическая смесь может содержать от 40% до 60% (*S*)-амисульприда и от 60% до 40% (*R*+) -энантиомера. Рацемическая смесь или рацемат может содержать примерно 50% (*S*)-амисульприда и примерно 50% (*R*+) -энантиомера.

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

Как описано в данной заявке, амисульприд полезен в терапии послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, имеющего ИМТ, равный или превышающий примерно 30 (т.е. не ниже примерно 30).

Индекс массы тела (ИМТ) используется для определения того, соответствует ли масса здоровому состоянию субъекта. ИМТ рассчитывают как массу субъекта, деленную на квадрат роста субъекта. В случае взрослых считается, что идеальный ИМТ лежит в диапазоне от 18,5 до 24,9. Взрослых с ИМТ от 25 до 29,9 можно считать имеющими избыточный вес. ИМТ выше 30 может считаться “высоким ИМТ”, и это указание на то, что субъект может страдать ожирением. Соответственно, как описано в данной заявке, амисульприд может быть полезен в терапии послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациента с ожирением.

В конкретных воплощениях амисульприд полезен в терапии послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, имеющего ИМТ, равный или превышающий примерно 35 (т.е. не ниже примерно 35).

Использованный в данном описании, термин “терапия” означает лечение или предупреждение. Предпочтительно, амисульприд для применения в данном изобретении используют для предупреждения послеоперационной тошноты и/или рвоты.

Использованный в данном описании термин “послеоперационная тошнота и/или рвота (PONV)” имеет в данной области техники свое традиционное значение. В данной области хорошо известно, что он означает возникновение одного или нескольких эпизодов рвоты (рвоты и/или позыва на рвоту) или возникновение желаний извергнуть рвотные массы (появление тошноты), что имеет место после хирургической процедуры. При позыве на рвоту включаются те же физиологические механизмы, что и при рвоте, но он происходит при закрытой голосовой щели. PONV может быть определена как тошнота и/или рвота, которые появляются в течение 48-часового периода после окончания хирургической процедуры. Это состояние может быть определено как тошнота и/или рвота, которые появляются в течение 24-часового периода после окончания хирургической процедуры.

Как использовано в данном описании, “эпизод рвоты” означает возникновение случаев рвоты и/или случаев позыва на рвоту.

Как использовано в данном описании, “эпизод тошноты” означает наличие приступов тошноты. На это может указывать пациент, сообщивший о желании

извергнуть рвотные массы или запросивший противорвотное лекарственное средство.

В некоторых воплощениях амисульприд по настоящему изобретению полезен для пациентов, подвергаемых хирургической процедуре, когда
5 послеоперационная рвота потенциально опасна для пациента. Например, случаи рвоты у этих пациентов могут вызвать опасные медицинские осложнения, которые могут быть потенциально фатальными для пациента, такие как рвота, вызывающая разрыв швов и тем самым приводящая к кровотечению у пациента или способствующая распространению серьезной инфекции.

10 Другими примерами этих представляющих угрозу/опасных медицинских осложнений, вызываемых послеоперационной рвотой, являются засасывание внутрь легких, расхождение швов, разрыв пищевода, подкожная эмфизема, двусторонние пневмотораксы, венозная гипертензия, повышенное внутричерепное давление или гематомы, такие как гематомы под хирургическими лоскутами, в
15 случае анастомоза сосудов и клипсов для аневризм.

Специалист осведомлен о хирургических процедурах, при которых послеоперационная рвота будет представлять проблему (или будет приводить к описанным выше осложнениям). Примерами таких хирургических процедур являются операция в полости рта (как например, операция по скреплению челюсти
20 проволокой или стоматологическая операция), лечение заболеваний уха, горла и носа хирургическим путем (ENT) (как например, тонзиллэктомия или тиреоидэктомия), операция в области головы или лица (как например, краниотомия, хирургическое вмешательство при геморрагическом инсульте, хирургическое вмешательство при ишемическом инсульте, ринопластика,
25 косметическая процедура на лице или операция на глазах), операция желудочно-кишечного (ЖК) тракта (как например, хирургическое лечение параэзофагеальных грыж, антирефлюксная операция, бариатрическая операция, гастрэктомия, операция по шунтированию желудка или операция по типу рукавной резекции желудка), операция на легких (как например, хирургическая биопсия легкого,
30 лобэктомия или клиновидная резекция), абдоминальная хирургия (как например, хирургическая пластика грыжи, полная абдоминальная гистерэктомия, абдоминопластика, лапаротомия, любая операция, связанная с большим разрезом брюшной стенки или открытая пластика аневризмы брюшной аорты) или операция на кишечнике.

В конкретных воплощениях амисульприд по настоящему изобретению может быть полезен, когда пациент с высоким ИМТ подвергается бариатрической операции или перенес бариатрическую операцию.

5 Использованные в данном описании ссылки на пациентов будут относиться к живому субъекту, получающему терапию, включая являющихся млекопитающими пациентов (например, человека). Таким образом, в конкретных воплощениях терапию проводят в отношении млекопитающего (например, человека).

10 Использованный в данном описании термин “хирургическая процедура” имеет свое традиционное значение в данной области техники. Предпочтительно данная процедура включает применение общей анестезии, например, общей ингаляционной анестезии. Эта процедура может быть плановой операцией (выполненной открытым или лапароскопическим методом) под общей анестезией. Предпочтительно, чтобы процедура длилась по меньшей мере один час от индукции анестезии до экстубации. Перед экстубацией будет произведено ушивание раны.

15 Использованный в данном описании термин “подвержение хирургической процедуре” означает период времени от примерно 2 часов, предшествующих хирургической процедуре, до эпизода PONV в течение периода времени примерно 24 часа после хирургической процедуры (на этом этапе терапия перестает быть профилактической и классифицируется как лечение).

20 В предпочтительном воплощении амисульприд вводят за 4 часа до хирургической процедуры, т.е. вводят пациенту, которому предстоит хирургическая процедура. Предпочтительно, его вводят не позднее, чем во время ушивания раны/окончания операции, более предпочтительно, во время анестезии (и более предпочтительно, во время индукции анестезии).

25 Использованный в данном описании термин “окончание хирургической процедуры” имеет свое традиционное значение в данной области техники и понятен специалисту. Обычно оно совпадает с ушиванием раны по окончании операции.

30 Как указано выше, бариатрическая операция представляет собой хирургическую процедуру, при которой послеоперационная тошнота и/или рвота будут представлять особую проблему. Обнаружено, что амисульприд особенно эффективен в терапии послеоперационной тошноты и/или рвоты в случае пациента бариатрической хирургии. В данном описании термин “пациент бариатрической хирургии” означает пациента, который подвергается, уже

подвергнут или будет подвергнут бариатрической операции. Специалисту будет известно, что термины “хирургическая процедура”, “подвергание хирургической процедуре” и “окончание хирургической процедуры” применимы к бариатрической операции в равной степени.

5 Бариатрическая операция (т.е. операция по уменьшению массы или метаболическая операция) включает в себя ряд хирургических процедур, проводимых на пациентах, которым необходимо похудеть, поэтому часто (но не всегда) у пациентов будут высокие ИМТ. Примеры бариатрической операции включают хирургическое лечение путем бандажирования желудка, операцию по шунтированию желудка, рукавную гастрэктомию, билиопанкреатическое отведение с выключением двенадцатиперстной кишки и одноанастомозное дуоденоилеошунтирование с рукавной гастрэктомией. Обычно, хотя и не исключительно, бариатрическую операцию можно применять для лечения пациентов, которых можно считать страдающими ожирением или морбидным ожирением, особенно пациентов с высоким ИМТ (т.е. не ниже 30), в частности, пациентов с ИМТ не ниже 35, и более конкретно с ИМТ не ниже 40. Альтернативно, считается, что пациент, подвергаемый бариатрической операции, может не страдать ожирением или морбидным ожирением, т.е. имеет ИМТ ниже 30.

20 Амисульприд можно использовать для предотвращения послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациентов, имеющих высокий ИМТ, т.е. его вводят так, как описано выше, но до возникновения случаев тошноты и/или рвоты. Следовательно, амисульприд вводят с намерением/целью предотвращения PONV, т.е. для профилактики PONV. Таким образом, в конкретных воплощениях терапия представляет собой профилактику. Предпочтительно, амисульприд вводят в виде разовой профилактической дозы.

25 Амисульприд также можно использовать для предотвращения послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациентов бариатрической хирургии, таких как пациенты, которым предстоит бариатрическая операция или которые подвергаются бариатрической операции, т.е. его вводят так, как описано выше, но до возникновения случаев тошноты и/или рвоты. Следовательно, амисульприд вводят с намерением/целью предотвращения PONV, т.е. для профилактики PONV. Таким образом, в конкретных воплощениях терапия представляет собой профилактику. Предпочтительно, амисульприд вводят в виде разовой профилактической дозы.

Альтернативно, амисульприд по настоящему изобретению может быть использован для неотложного лечения PONV (т.е. в случае пациента, который получал предшествующую профилактику PONV, но который впоследствии страдал от PONV, несмотря на профилактику). Таким образом, в конкретных воплощениях пациенту уже было введено лекарственное средство для профилактики послеоперационной тошноты и/или рвоты.

Как указано выше, в контексте настоящего изобретения, “профилактическое лекарственное средство” означает лекарственное средство, которое вводят с намерением/целью предотвращения PONV. Существует много профилактических лекарственных средств, подходящих для применения в данном изобретении, и они хорошо известны специалисту в данной области техники. Конкретное профилактическое лекарственное средство может быть выбрано на основании ряда разных факторов, таких как возраст и масса, или, например, на основании того, получал ли субъект некоторые другие лекарственные средства. Предпочтительно, профилактическое лекарственное средство представляет собой противорвотное лекарственное средство, которое не является амисульпридом. Более предпочтительно, профилактическое лекарственное средство не является антагонистом дофаминового рецептора 2 типа (D_2).

В некоторых воплощениях профилактическое лекарственное средство представляет собой противорвотное средство, выбранное из $5HT_3$ -антагониста, кортикостероида, антигистаминного средства (H_1), антихолинергического средства, H_2 -антагониста или антагониста рецепторов нейрокинина 1 типа (NK_1).

$5HT_3$ -Антагонистом может быть ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон, трописетрон или доласетрон. Предпочтительно, ондансетрон, гранисетрон или палонсетрон. Более предпочтительно, ондансетрон. Кортикостероидом может быть дексаметазон, гидрокортизон, бетаметазон, метилпреднизолон или преднизолон. Предпочтительно, дексаметазон. Антигистаминным средством (H_1) может быть дименгидринат, гидроксизин, дифенгидрамин, прометазин, циклизин или меклизин. Антихолинергическим средством может быть скополамин/гиосцин. H_2 -антагонистом может быть фамотидин. NK_1 -антагонистом может быть апрепитант. Если в качестве профилактического противорвотного средства используют D_2 -антагонист, то он может представлять собой галоперидол, дроперидол или домперидон.

Амисульприд следует вводить сразу же, насколько это возможно практически, после первого эпизода рвоты и/или первого эпизода тошноты

(например, по первому запросу противорвотного лекарственного средства для лечения тошноты или сообщении о желании извергнуть рвотные массы. Предпочтительно, амисульприд вводят в пределах 1 часа после первого эпизода рвоты и/или в пределах 1 часа после первого эпизода тошноты. Более
5 предпочтительно, его вводят в пределах 30 минут после первого эпизода рвоты и/или в пределах 30 минут после первого эпизода тошноты. Еще предпочтительнее, его вводят в пределах 15 минут после первого эпизода рвоты и/или в пределах 15 минут после первого эпизода тошноты.

При использовании для неотложного лечения PONV (т.е. когда пациенту уже
10 было введено лекарственное средство для профилактики PONV) у пациентов с высоким (не ниже 30) ИМТ и/или у пациентов бариатрической хирургии неожиданно было обнаружено, что амисульприд в дозе 10 мг оказался особенно эффективен. Таким образом, в конкретных воплощениях, когда пациенту с высоким (не ниже 30) ИМТ и/или пациенту бариатрической хирургии уже было введено лекарственное
15 средство для профилактики послеоперационной тошноты и/или рвоты, доза амисульприда составляет 7,5-15 мг.

Предпочтительно, доза (т.е. эффективное количество) амисульприда, используемого для неотложного лечения PONV в случае пациентов с высоким (не ниже 30) ИМТ и/или пациентов бариатрической хирургии содержит 8-15 мг
20 амисульприда, более предпочтительно от 8,5, 9 или 9,5 до 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 мг. Любые из вышеупомянутых пределов диапазонов можно комбинировать друг с другом. Предпочтительно, чтобы доза составляла 8-12 мг, более предпочтительно 9-12 мг и наиболее предпочтительно примерно 10 мг
25 амисульприда. Наиболее предпочтительно, чтобы доза составляла 10 мг. Предпочтительно, амисульприд существует в форме рацемической смеси.

Амисульприд для применения по настоящему изобретению может быть упакован для продажи вместе с прилагаемыми инструкциями по применению. В инструкциях по применению (на этикетке лекарственного средства) можно указать,
30 что подлежащий лечению пациент будет подвергнут хирургической процедуре, и что выбор следует проводить из группы пациентов, кто получал предварительно профилактику PONV, но безуспешно (т.е. для неотложного лечения). Также можно предпочтительно указать, что доза амисульприда составляет 10 мг.

Альтернативно, в инструкциях по применению можно указать,
35 что амисульприд вводят с намерением/целью предупреждения PONV (т.е. в

качестве профилактического лекарственного средства). В этом случае в инструкциях по применению можно указать, что доза амисульприда составляет 5 мг.

В инструкциях по применению можно указать, что пациент имеет ИМТ, равный или превышающий примерно 30; и/или что он является пациентом бариатрической хирургии.

Амисульприд для применения по настоящему изобретению предпочтительно вводят в состав внутривенной (в.в.) композиции (и предназначенной для внутривенного введения). Амисульприд может быть 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, малонаты, сукцинаты, лактаты, оксалаты, тартраты и бензоаты.

Соли также могут быть образованы из оснований. 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 соли морфолина, пиперидина, диметиламина и диэтиламина.

Внутривенная композиция на основе амисульприда для применения в данном изобретении может быть в форме стерильных водных или неводных (например, масляных) раствора или суспензии для инъекций. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или стерильную инъекционную суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, таком как 1,3-бутандиол. Среди приемлемых разбавителей и растворителей, которые могут быть использованы, находится вода, фосфатный буферный раствор, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое маловязкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. В дополнение к этому, для приготовления внутривенной композиции по изобретению можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Суспензии могут быть

приготовлены согласно известным в данной области способам с использованием таких подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов.

Водные суспензии содержат активный ингредиент в смеси с эксципиентами, 5 подходящими для приготовления водных суспензий. Такими эксципиентами являются суспендирующие агенты, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или увлажняющие агенты, такие как природный 10 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 неполными сложными эфирами, являющимися производными жирных кислот и 15 гексита, такие как полиоксиэтилен с неполными сложными эфирами, являющимися производными жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиоксиэтиленсорбитан-моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например, этил- или *n*-пропил-*p*-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько корригентов 20 и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Обычно композиции для инъекций являются водными и содержат буфер, например, цитратный буфер. Никаких других ингредиентов может не потребоваться. Значение pH такой композиции может составлять, например, от 4 до 7, например, приблизительно 5.

25 Применение диспергируемых порошков и гранул, подходящих для приготовления водной суспензии путем добавления воды, обеспечивает нахождение активного ингредиента в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом и одним или более чем одним консервантом. Подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие агенты 30 известны.

Внутривенная стандартная доза амисульприда, подходящая для применения по изобретению, предпочтительно представляет собой одну инъекцию, содержащую амисульприд. В предпочтительном воплощении она может быть в форме флакона с активным(и) агентом(ами) вместе со шприцом и иглой или 35 в форме комбинации предварительно наполненного шприца с иглой.

Фармацевтические композиции на основе амисульприда могут быть в форме эмульсий типа масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, вазелиновое масло, или их смеси. Подходящие эмульгирующие агенты могут представлять собой природные камеди, например, аравийскую камедь или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например, соевый лецитин, и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, происходящие из жирных кислот и ангидридов гексита, например, сорбитана моноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитана моноолеат.

В некоторых воплощениях амисульприд может присутствовать в композиции не для в.в. инъекции. Это может быть форма твердой или жидкой композиции, приготовленной для перорального введения. Твердые композиции могут быть в форме таблетки или капсулы, таблетки-лиофилизата или в форме диспергируемых порошков или гранул (которые, возможно, потребуются добавить в воду). Жидкие композиции могут быть в форме водной или масляной суспензии либо в форме сиропа, и они могут быть упакованы во флакон.

Композиции на основе амисульприда также могут быть приготовлены в форме суппозиторий для ректального введения лекарственного средства. Такие композиции могут быть приготовлены путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и поэтому будет расплавляться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао и полиэтиленгликоли.

Для местной доставки можно использовать трансдермальные и трансмукозальные пластыри, кремы, мази, желе, растворы или суспензии.

Для сублингвальной доставки можно использовать быстрорастворимые композиции в форме таблеток, а также ряд форм, описанных выше.

При пероральном введении амисульприд можно вводить в составе таблеток, капсул или жидкостей. Пероральные стандартные дозы амисульприда могут быть в форме одной или нескольких таблеток либо одной или нескольких капсул. Стандартные дозы амисульприда могут быть представлены в блистерной упаковке.

Композиции на основе амисульприда могут содержать любое количество фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как подсластители и консерванты.

5 Композиции на основе амисульприда, подходящие для применения в данном изобретении, описаны в WO2011/110854.

Предпочтительно, амисульприд вводят в.в. инфузией (путем нагнетания), предпочтительно в течение периода времени от примерно 20 секунд до 1 или 2 минут. В некоторых воплощениях этот период может составлять до 10 минут, например, если пациент испытывает боль при инъекции или если необходимо
10 ввести более высокую дозу (например, 20 мг). В предпочтительном воплощении амисульприд вводят в течение 30 секунд, примерно от 1 до 2 минут либо в течение 1 или 2 минут. Амисульприд предпочтительно вводят в разовой дозе.

В некоторых воплощениях никаких других доз амисульприда не вводят в течение 24 часов после начальной дозы. В некоторых воплощениях за начальной
15 дозой по изобретению следует по меньшей мере еще одна доза в течение примерно 24 часов, предпочтительно, примерно через 12 часов после первой дозы.

Режим введения с применением композиции по изобретению может быть выбран в соответствии с рядом факторов, включая тип, вид, возраст, массу, пол и/или состояние здоровья субъекта; тяжесть подлежащего лечению состояния; путь введения; функцию почек или печени субъекта и конкретное описанное
20 используемое соединение. Врач, лечащий врач или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимых для предотвращения, лечения или подавления развития расстройства или заболевания.

25 В конкретных воплощениях доза (т.е. эффективное количество) амисульприда составляет от примерно 1 до примерно 40 мг амисульприда, более предпочтительно от примерно 1 до примерно 20 мг или от примерно 2,5 до примерно 20 мг, более предпочтительно от примерно 5 до примерно 15 мг. Наиболее предпочтительно, доза амисульприда составляет 10 мг или, еще более
30 предпочтительно, 5 мг. Эффективное количество амисульприда также может составлять от примерно 2,5 до примерно 5 мг, от примерно 2,5 до примерно 10 мг, от примерно 2,5 до примерно 40 мг, от примерно 5 до примерно 20 мг, от примерно 5 до примерно 40 мг, от примерно 1 до примерно 5 мг или от примерно 1 до примерно 10 мг амисульприда.

В конкретных воплощениях амисульприд вводят в виде разовой суточной дозы. Предпочтительно, его вводят в виде разовой дозы.

В конкретных воплощениях амисульприд для применения находится по существу в форме рацемата. Альтернативно, амисульприд для применения находится в форме (*S*-)-амисульприда, который по существу не содержит (*R*+)-энантиомера. Если амисульприд вводят в виде *S*-энантиомера, то доза может 5 меняться соответственно (например, она может быть снижена вполовину).

Существует возможность получения преимущества путем применения амисульприда в комбинации с лекарственными средствами других классов, 10 которые могут дополнительно повысить эффективность. Предпочтительно, чтобы лекарственные средства других классов представляли собой различные противорвотные агенты (т.е. противорвотное средство, которое не является амисульпридом). Более предпочтительно, чтобы другое противорвотный агент не являлся D₂-антагонистом. Они включают, но не ограничиваются этим, стероиды, 15 наиболее предпочтительно дексаметазон, 5HT₃-антагонисты, включая, но не ограничиваясь этим, ондансетрон, гранисетрон и палонсетрон, и NK₁-антагонисты, такие как апрепитант, нетупитант или ролапитант. Предпочтительно, другое противорвотное средство представляет собой ондансетрон, гранисетрон или дексаметазон. Лекарственные средства других классов можно вводить 20 любыми подходящими для введения путями (например, путем введения, типичным для данного лекарственного средства, таким как пероральный, внутривенный или внутримышечный). В некоторых случаях лекарственные средства других классов можно вводить в течение 6 часов после окончания хирургической операции. В других случаях лекарственные средства других классов можно вводить через 6 25 часов после окончания хирургической операции.

Типичные дозы различных противорвотных агентов, приведенных выше, известны специалисту в данной области техники. Например, доза ондансетрона обычно составляет от примерно 2 до примерно 20 мг, или от примерно 2 до 30 примерно 15 мг, или примерно 10 мг, или примерно 4 мг. Для гранисетрона доза обычно составляет от примерно 1 до примерно 3 мг (например, приблизительно 1 мг). Для дексаметазона типичная доза составляет от примерно 4 до примерно 20 мг (например, приблизительно 4 мг).

Если применение или способ по изобретению предусматривает введение более одного лекарственного средства, то их можно вводить одновременно, 35 последовательно или раздельно. Нет необходимости, чтобы они были упакованы

вместе (но это есть одно из воплощений изобретения). Также нет необходимости, чтобы они были введены одновременно. Используемый в данном описании термин “раздельное” введение означает, что лекарственные средства вводят в качестве составной части одного и того же общего режима введения (который
5 может включать несколько суток), но предпочтительно в одни и те же сутки. Используемый в данном описании термин “одновременно” означает, что лекарственные средства следует принимать одновременно или в составе единой композиции. Используемый в данном описании термин “последовательно” означает, что лекарственные средства вводят примерно в одно и то же время и
10 предпочтительно с интервалом примерно 1 час друг от друга.

Предпочтительно, чтобы у пациента имелись по меньшей мере 3 фактора риска послеоперационной рвоты, при этом факторы риска выбраны из имеющихся в анамнезе послеоперационной тошноты и рвоты и/или морской болезни; привычного статуса некурящего; принадлежности к женскому полу; и ожидаемого
15 применения послеоперационной опиоидной аналгезии. Более предпочтительно, чтобы у пациента имелись все четыре фактора риска. Эти факторы риска могут определять группу пациентов, для которых амисульприд особенно полезен в случае терапии послеоперационной рвоты.

В особо предпочтительном воплощении изобретения амисульприд в дозе
20 5 мг полезен для предотвращения послеоперационной рвоты у пациента, предпочтительно, если пациент подвергается хирургической процедуре, когда послеоперационная рвота будет представлять потенциальную опасность для пациента, и если пациент имеет по меньшей мере три фактора риска послеоперационной рвоты, при этом факторы риска выбраны из имеющихся в
25 анамнезе в прошлом послеоперационной тошноты и рвоты и/или морской болезни; привычного статуса некурящего; принадлежности к женскому полу; или ожидаемого применения послеоперационной опиоидной аналгезии.

Используемый в данном описании термин “примерно” или “приблизительно”, когда он применяется вместе с численным значением
30 (например, 5, 10%, 1/3), относится к диапазону численных значений, которые могут быть меньше или больше этого численного значения. Например, “приблизительно 5” относится к диапазону численных значений, которые на 10%, 5%, 2% или 1% меньше или больше 5, например, к диапазону 4,5-5,5, или 4,75-5,25, или 4,9-5,1, или 4,95-5,05. В некоторых случаях “примерно 5” относится к диапазону численных
35 значений, которые на 2% или 1% меньше или больше 5, например, к диапазону 4,9-

5,1 или 4,95-5,05. Подразумевается, что в каждом случае такие термины могут быть заменены обозначением “±10%” или тому подобным (или указанием отклонения от определенного количества, рассчитанного на основании релевантной величины). Также предполагается, что в каждом случае такие обозначения могут быть удалены.

Следует отметить, что аспекты изобретения, описанные применительно к одному из воплощений, могут быть включены в другое воплощение, хотя конкретно не описаны в приложении к нему. То есть все воплощения и/или признаки любого воплощения могут быть объединены каким-либо образом или представлять собой комбинацию. Заявитель оставляет за собой право изменять любой пункт первоначально поданной формулы изобретения и/или, соответственно, подавать любой новый пункт формулы изобретения, в том числе право иметь возможность изменять любой пункт первоначально поданной формулы изобретения, чтобы он зависел от какого-либо признака любого другого пункта формулы изобретения или пунктов формулы изобретения и/или включал какой-либо признак любого другого пункта формулы изобретения или пунктов формулы изобретения, хотя изначально таким образом заявлено не было. Эти и другие объекты и/или аспекты настоящего изобретения подробно объясняются в приведенном ниже описании.

Приведенное далее описание исследования иллюстрирует данное изобретение.

Исследование 1

Протокол

Проводили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по применению амисульприда для в.в. инъекции в качестве средства против послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов, имеющих высокий ИМТ (не ниже 30). Основная цель данного исследования состояла в сравнении эффективности амисульприда в дозах 5 мг и 10 мг с плацебо на предмет лечения или предупреждения PONV у пациентов с высоким ИМТ.

Данное исследование проводили на взрослых пациентах (не моложе 18 лет), имеющих ИМТ не ниже 30, которые подвергались плановой амбулаторной (однодневной) или стационарной хирургии под общей ингаляционной анестезией с ожидаемой продолжительностью процедуры по меньшей мере один час от индукции анестезии до экстубации.

Амисульприд в дозе 5 мг (для профилактики) или 10 мг (для неотложного лечения) или соответствующее плацебо вводили однократно путем медленного в.в. введения в течение примерно 2 минут.

В качестве показателя первичной эффективности использовали отсутствие или наличие PONV в течение 24-часового послеоперационного периода, при этом PONV определяли как возникновение одного или нескольких эпизодов рвоты (рвоты и/или позыва на рвоту) или получение одной или нескольких доз противорвотного лекарственного средства неотложного действия в течение 24 часов после ушивания раны (исследование профилактического действия) или введения исследуемого средства (исследование терапевтического действия). Согласно этому определению, отсутствие случаев PONV обозначали термином “полный ответ” (CR). Проводили оценку ряда вторичных показателей, в том числе появления рвоты (рвоты и/или позыва на рвоту).

Анализ первичной эффективности

Сравнение числа случаев CR в периоды времени 0-2 и 0-24 часа после хирургического вмешательства между получающей амисульприд группой и получающей плацебо группой проводили, используя критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йетсу при одностороннем уровне значимости 2,5%. В качестве популяции для анализа первичной эффективности использовали модифицированную сформированную в зависимости от назначенного лечения (mITT) популяцию.

Анализ вторичной эффективности

Сравнение показателей вторичной эффективности, оцененных по числу случаев (например, рвоты), между группами проводили, используя критерий χ^2 Пирсона.

Результаты (выдержка)

Далее следует краткое описание данных, на которых основано настоящее изобретение.

Таблица 1. Данные по CR (в отношении PONV) в случае профилактической терапии пациентов с ИМТ не ниже 30

	0-2 часа	0-24 часа
Плацебо (234 пациента)	41,9%	41,9%
Амисульприд, 5 мг (251 пациент)	53,0%	53,0%

Таблица 2. Данные по CR (в отношении PONV) в случае профилактической терапии пациентов с ИМТ не ниже 35

	0-2 часа	0-24 часа
Плацебо (129 пациентов)	55,8%	32,6%
Амисульприд, 5 мг (149 пациентов)	73,8% (p = 0,002)	47,7% (p = 0,01)

5 Таблица 3. Данные по CR (в отношении тошноты) в случае профилактической терапии пациентов с высоким ИМТ

	ИМТ не ниже 30	ИМТ не ниже 35
Плацебо	64,1% (234 пациента)	73,6% (129 пациентов)
Амисульприд, 5 мг	55,0% (251 пациент)	58,4% (149 пациентов)

Таблица 4. Данные по CR (в отношении сильной тошноты) в случае профилактической терапии пациентов с высоким ИМТ

	ИМТ не ниже 30	ИМТ не ниже 35
Плацебо	54,7% (234 пациента)	64,3% (129 пациентов)
Амисульприд, 5 мг	41,8% (251 пациент)	45,0% (149 пациентов)

10 Таблица 5. Данные по CR (в отношении рвоты) в случае профилактической терапии пациентов с высоким ИМТ

	ИМТ не ниже 30	ИМТ не ниже 35
Плацебо	18,0% (234 пациента)	18,6% (129 пациентов)
Амисульприд, 5 мг	12,6% (251 пациент)	14,8% (149 пациентов)

Таблица 6. Данные по CR (в отношении PONV) в случае неотложного лечения пациентов с высоким ИМТ

	ИМТ не ниже 30	ИМТ не ниже 35
Плацебо	56,0% (234 пациента)	64,3% (129 пациентов)
Амисульприд, 10 мг	46,6% (251 пациент)	51,7% (149 пациентов)

15

Таблица 7. Данные по CR (0-24 ч) в случае профилактики^a PONV у пациентов с ИМТ не ниже 35

Подвергаемая лечению группа	Амисульприд, в.в., 5 мг + другое противорвотное	Плацебо + другое противорвотное	Значение p

	средство	средство	
Все пациенты	330/572 (57,7%)	268/575 (46,6%)	<0,001
С ИМТ ниже 35	259/423 (61,2%)	226/446 (50,7%)	0,002
С ИМТ не ниже 35	71/149 (47,7%)	42/129 (32,6%)	0,011

^a мИТТ-популяция.

5 Таблица 8. Возникшие после начала лечения неблагоприятные события (не менее 5%) в случае профилактики амисульпридом (5 мг) у пациентов с ИМТ не ниже 35

	Амисульприд, 5 мг	Плацебо
n (%)	n = 149	n = 129
Число пациентов с каким-либо неблагоприятным событием	79 (53)	80 (62)
Тошнота	27 (18)	33 (26)
Рвота	3 (2)	6 (5)
Боль вследствие проведения процедуры	20 (13)	20 (16)
Гипертензия	5 (3)	6 (5)
Гипергликемия	5 (3)	6 (5)
Озноб	8 (5)	2 (2)

10 Таблица 9. Возникшие после начала лечения неблагоприятные события (не менее 5%) у пациентов, подвергаемых бариатрической операции, получающих амисульприд (5 мг) для профилактики или амисульприд (10 мг) для неотложного лечения

	Амисульприд	Плацебо
n (%)	n = 53	n = 63
Число пациентов с каким-либо неблагоприятным событием	30 (57)	39 (62)
Тошнота	24 (45)	28 (44)
Рвота	1 (2)	5 (8)
Гипертензия	3 (6)	1 (2)

Было обнаружено, что профилактика амисульпридом (5 мг) более эффективна, чем в случае плацебо, для предотвращения PONV в течение 24 часов в общей популяции участников исследования и особенно в подгруппе с ИМТ не

ниже 35. Как показано на Фиг. 1 и 2, профилактика амисульпридом в статистически значимой степени превосходила случай применения плацебо по всем вторичным конечным точкам за исключением рвоты (42/129 для группы пациентов, получавших плацебо, и 71/149 для группы пациентов, получавших амисульприд).

5 Результаты неожиданно показывают снижение абсолютного риска на 15,1% у пациентов с ИМТ не ниже 35 при сравнении пациентов, получавших амисульприд, против плацебо. Снижение абсолютного риска у пациентов с ИМТ ниже 35 составило 10,5% при сравнении групп, получавших лечение амисульпридом и плацебо. Те же тенденции наблюдали в период времени 0-2
10 часа.

 Среди пациентов бариатрической хирургии значение коэффициента полного ответа через 24 часа было выше у тех, кто получал профилактику амисульпридом (18,2% против 7,3%; $P = 0,16$) или неотложное лечение амисульпридом (25,0% против 9,1%; $P = 0,17$) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Как
15 показано на Фиг. 3, значение коэффициента полного ответа через 24 часа в подгруппе пациентов бариатрической хирургии, получавших сочетанное профилактическое и неотложное лечение, (11/53; 20,8%) превосходило таковое в сравнении с подгруппой получавших плацебо пациентов (5/63; 7,9%).

 Никакой существенной разницы в значениях числа случаев любых
20 возникших после начала лечения неблагоприятных событий (TEAE) или серьезных неблагоприятных событий (SAE) не наблюдали между группами, получавшими лечение амисульпридом и плацебо, и они не отличались от тех, о которых сообщалось в случае более крупных исследуемых популяций.

 Эти результаты указывают на то, что профилактика амисульпридом
25 оказалась более эффективной, чем при приеме плацебо, для предотвращения PONV в случае пациентов с высоким ИМТ. Аналогично, более высокое значение коэффициента CR отмечали среди тех, кто получал неотложное лечение амисульпридом по сравнению с плацебо.

 Более того, амисульприд оказался столь же эффективен для профилактики
30 и неотложного лечения PONV у пациентов бариатрической хирургии, как и в случае хирургического вмешательства других типов.

Вывод

 Была продемонстрирована безопасность и эффективность амисульприда в разовой дозе при в.в. введении с целью предупреждения или лечения PONV у

пациентов с высоким ИМТ. Кроме того, такой же вывод был сделан для популяции пациентов бариатрической хирургии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Амисульприд для применения в терапии послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, при этом указанный пациент:

- а) имеет индекс массы тела (ИМТ), равный или превышающий примерно 30;
5 и/или
б) является пациентом бариатрической хирургии.

2. Амисульприд для применения по п. 1, где пациент имеет ИМТ, равный или превышающий примерно 30.

3. Амисульприд для применения по п. 1 или 2, где пациент является
10 пациентом бариатрической хирургии.

4. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-3, где пациент имеет ИМТ, равный или превышающий примерно 35.

5. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-4, где пациент
будет подвергнут или подвергается бариатрической операции, предпочтительно,
15 указанный пациент подвергается бариатрической операции.

6. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-5, где терапия представляет собой профилактику.

7. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-4, где пациент перенес бариатрическую операцию.

8. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-4 или 7, где
20 терапия представляет собой лечение, предпочтительно неотложное лечение.

9. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-8, где пациенту уже введено лекарственное средство для профилактики послеоперационной тошноты и/или рвоты.

10. Амисульприд для применения по п. 9, где профилактическим
25 лекарственным средством не является амисульприд.

11. Амисульприд для применения по п. 9 или п. 10, где профилактическое лекарственное средство не является антагонистом дофаминового рецептора 2 типа (D_2).

12. Амисульприд для применения по любому из п.п. 9-11, где профилактическое лекарственное средство представляет собой противорвотное средство, выбранное из 5HT₃-антагониста, кортикостероида, антигистаминного средства (H_1), антихолинергического средства, H_2 -антагониста или NK₁-антагониста.
30

13. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-12, где амисульприд вводят в комбинации с другим противорвотным средством либо по отдельности, либо последовательно, либо одновременно.

14. Амисульприд для применения по п. 13, где указанное другое
5 противорвотное средство представляет собой 5HT₃-антагонист, NK₁-антагонист или стероид.

15. Амисульприд для применения по п. 13 или п. 14, где указанное другое противорвотное средство представляет собой дексаметазон, ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон, апрепитант, нетупитант или ролапитант.

10 16. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-15, где амисульприд находится по существу в форме рацемата.

17. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-16, где амисульприд находится в форме (S)-амисульприда, который по существу не содержит(R+)-энантиомера.

15 18. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-17, где амисульприд вводят внутривенным путем.

19. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-18, где амисульприд вводят путем внутривенной инфузии в течение от примерно 1 до примерно 2 минут.

20 20. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-19, где амисульприд вводят в разовой дозе.

21. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-20, где амисульприд вводят во время индукции анестезии.

25 22. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-21, где пациентом является человек.

23. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-22, где доза амисульприда составляет от примерно 1 до примерно 40 мг.

24. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-23, где доза амисульприда составляет от примерно 1 до примерно 20 мг.

30 25. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-24, где доза амисульприда составляет от 5 до 15 мг.

26. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-25, где доза амисульприда составляет примерно от 7,5 мг до 15 мг, предпочтительно примерно 10 мг.

27. Амисульприд для применения по любому из п.п. 1-25, где доза амисульприда составляет примерно 5 мг.

28. Способ терапии послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, при этом указанный пациент:

5 (a) имеет ИМТ, равный или превышающий примерно 30 (т.е. больше чем или равный примерно 30); и/или

(b) является пациентом бариатрической хирургии; причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения амисульприда указанному пациенту.

10 29. Способ по п. 28, включающий любой из дополнительных признаков по п.п. 2-27.

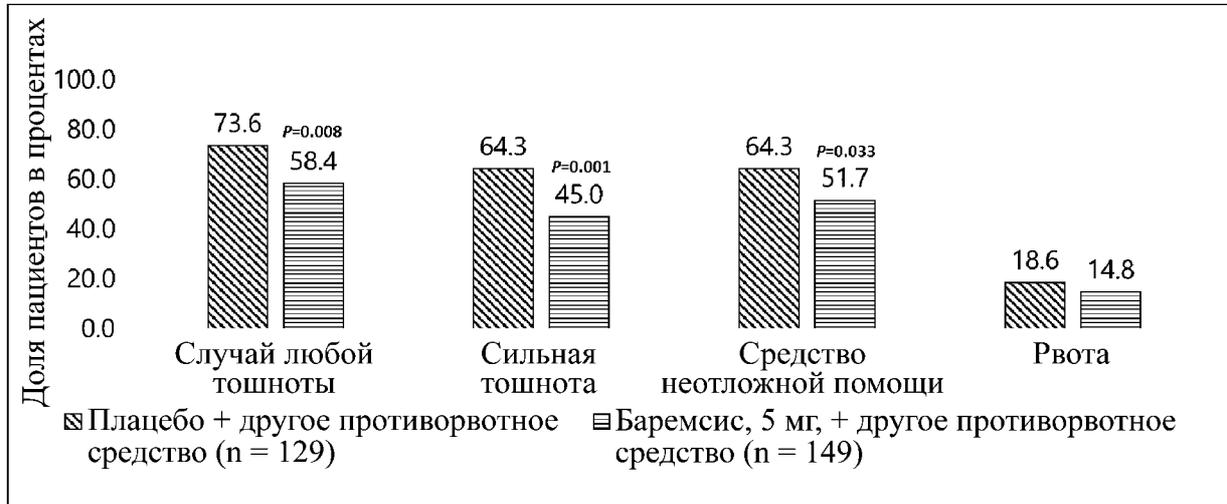
30. Применение амисульприда для приготовления лекарственного средства для терапии послеоперационной тошноты и/или рвоты у пациента, при этом пациент:

15 (a) имеет ИМТ, равный или превышающий примерно 30 (т.е. больше чем или равный примерно 30); и/или

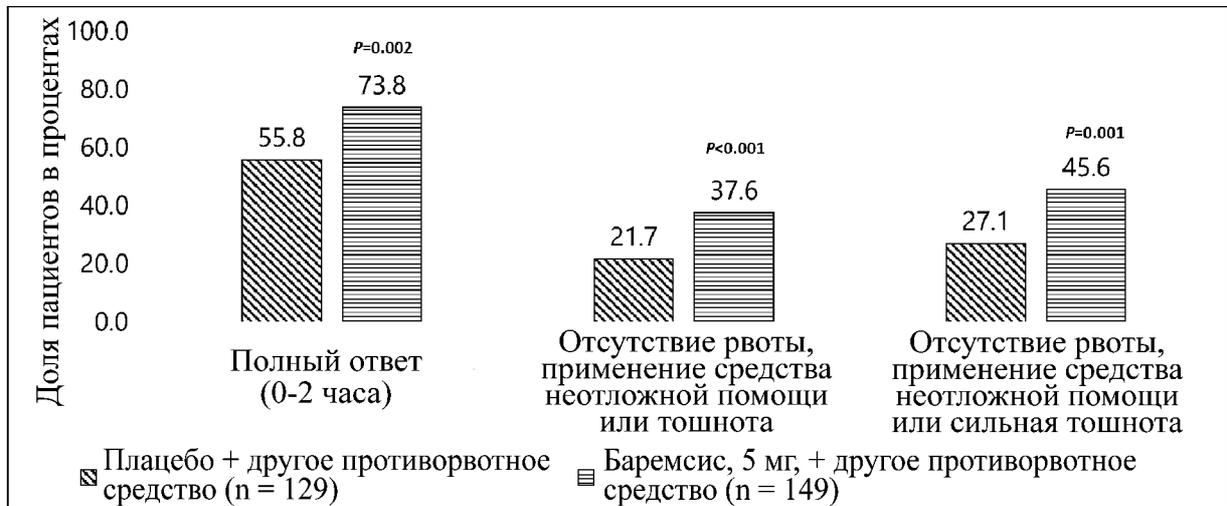
(b) является пациентом бариатрической хирургии.

31. Применение по п. 30, включающее любой из дополнительных признаков по п.п. 2-27.

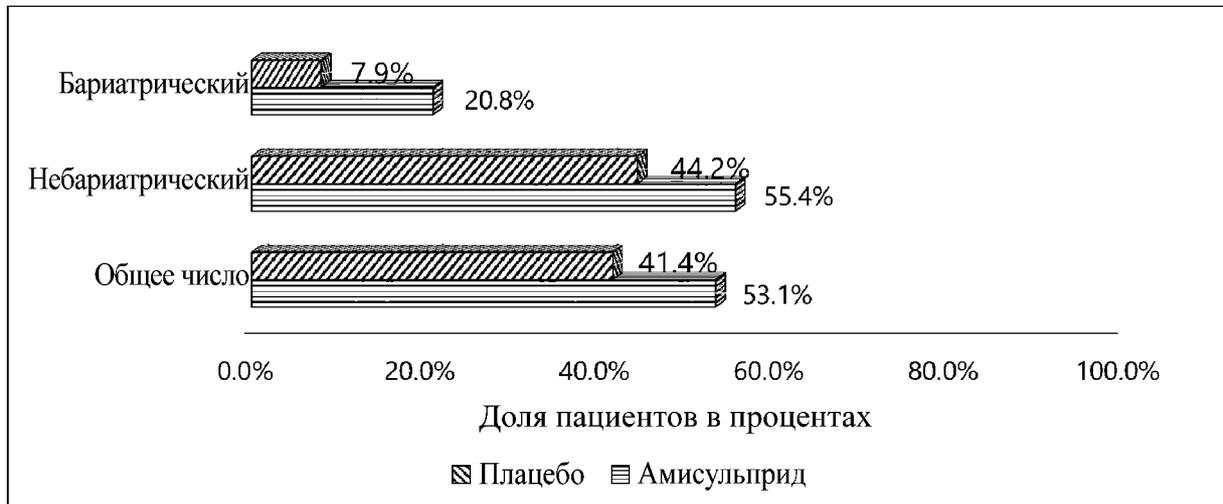
20



ФИГ. 1



ФИГ. 2

**ФИГ. 3**