



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2567690 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Oversettelse publisert 2014.10.27
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2014.07.16
- (86) Europeisk søknadsnr 12188047.0
- (86) Europeisk innleveringsdag 2011.03.10
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2013.03.13
- (30) Prioritet 2010.03.11, GB, 201004020
- (84) Utpekte stater AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
- (62) Avdelt fra EP2544657, med inndato 2011.03.10
- (73) Innehaver Acacia Pharma Limited, Harston Mill, HarstonCambridgeshire CB22 7GG, Storbritannia
- (72) Oppfinner Gilbert, Julian Clive, Harston Mill, Harston, Cambridgeshire GB22 7GG, Storbritannia
Gristwood, Robert William, 3 Owls Close, Whittlesford, Cambridgeshire CB22 4PL, Storbritannia
Cooper, Nicola, The BonnettOverhall Lane, Ashdon, Essex CB10 2JE, Storbritannia
Fox, Gabriel, c/o Acacia Pharm LimitedHarston Mill, Harston, Cambridgeshire CB22 7GG, Storbritannia
- (74) Fullmektig Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) **Benevnelse** **Anvendelse av amisulprid som et anti-oppkast middel**

- (56) **Anførte publikasjoner** WO-A2-00/03740 US-A- 4 294 828 US-A1- 2008 188 537
ROILA F ET AL: "Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference", ANNALS OF ONCOLOGY 200601 GB, vol. 17, no. 1, January 2006 (2006-01), pages 20-28, XP002690752, ISSN: 0923-7534 JORDAN K ET AL: "Neue antiemetische Strategien - nicht nur in der Onkologie", DER INTERNIST ; ORGAN DES BERUFSVERBANDES DEUTSCHER INTERNISTEN ORGAN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 50, no. 7, 31 May 2009 (2009-05-31), pages 887-894, XP019730240, ISSN: 1432-1289, DOI: 10.1007/S00108-009-2411-1 HESKETH PAUL J: "Chemotherapy-induced nausea and vomiting.", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 5 JUN 2008, vol. 358, no. 23, 5 June 2008 (2008-06-05), pages 2482-2494, XP002690507, ISSN: 1533-4406
RICCARDO TORTA ET AL: "Amisulpride in the short-term treatment of depressive and physical symptoms in cancer patients during chemotherapies", SUPPORTIVE CARE IN CANCER, SPRINGER-VERLAG, DE, vol. 15, no. 5, 14 February 2007 (2007-02-14), pages 539-546, XP019518610, ISSN: 1433-7339, DOI: 10.1007/S00520-006-0194-7 GUSLANDI M: "Antiemetic properties of levo-sulpiride", MINERVA MEDICA, EDIZIONI MINERVA MEDICA, TORINO, IT, vol. 81, no. 12, 1 December 1990 (1990-12-01), pages 855-860, XP009151880, ISSN: 0026-4806
[Online] 29 July 2009, Wikipedia Retrieved from the Internet: <URL:http://web.archive.org/web/20090729132126/http://en.wikipedia.org/wiki/Sulpiride> [retrieved on 2013-10-01]
Spano: "Sulpiride and other benzamides", 1 January 1978 (1978-01-01) pages 48-49,

Beskrivelse

Oppfinnelsens område

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av amisulprid ved behandling av kvalme, oppkast og brekning.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Emesis er det å kaste opp og kan beskrives som kraftig utstøtning av magetarminnhold gjennom munnen forårsaket av synking av diafragma og kraftige sammentrekninger av abdominale muskler. Emesis blir vanligvis, men ikke alltid, innledet av kvalme. Brekning (eller tørre brekninger) involverer samme fysiologiske mekanismer som oppkast, men foregår mot en lukket glottis. Kvalme kan defineres som et ønske om å kaste opp, men er ikke forbundet med utdrivende muskulær bevegelse.

Oppkast, kvalme, brekning eller hvilken som helst kombinasjon (heretter referert til som "symptomene") kan fremkalles av ganske mange faktorer inkludert anestetika, stråling, kjemoterapeutiske kreftmidler, toksiske midler, medisiner, for eksempel serotoninreopptakshemmere, analgetika slik som morfin, antibiotika, graviditet og bevegelse. Lidelser som er forbundet med svimmelhet, for eksempel Ménières sykdom, kan også forårsake symptomene. Hodepine forårsaket av for eksempel migrene, økt intrakranielt trykk eller cerebrovaskulær blødning kan også føre til symptomene. Andre sykdommer forbundet med symptomene omfatter kolecystitt, koledokolitiase, tarmobstruksjon, akutt gastroenteritt, perforert viscus, dyspepsi som følge av, for eksempel, gastroøsofageal reflukssykdom, magesårsykdom, gastroparese, neoplasmer i mage eller øsofagus, infiltrative gastriske lidelser (f.eks. Ménétriers sykdom, Crohns sykdom, eosinofil gastroenteritt, sarkoidose og amyloidose), mageinfeksjoner, parasitter, kronisk tarmslyng, kronisk tarmiskemi, lidelser med endringer i tarmmotilitet og/eller matintoleranse eller Zollinger-Ellisons syndrom. I noen tilfeller ved symptomene, kan ingen etiologi bestemmes, som for eksempel ved periodisk oppkast-syndrom ("Cyclic Vomiting Syndrome").

Symptomene kan defineres som akutte når de er til stede i mindre enn en uke. Årsakene til symptomene med kort varighet kan skilles fra etiologier som fører til mer kroniske symptomer. Symptomene kan defineres som kroniske når de er til stede i mer enn en uke; disse kan være kontinuerlige eller periodevis tilbakevendende, og vare i måneder eller år.

To områder med spesiell klinisk relevans er kvalme og oppkast som følge av kirurgiske operasjoner (postoperativ kvalme og oppkast, eller PONV) eller kjemoterapeutiske midler og strålebehandling (kjemoterapiindusert kvalme og oppkast, eller CINV). Symptomene forårsaket av kjemoterapeutiske midler kan være så alvorlige at pasienten avslår videre behandling. Tre typer av emesis er forbundet med anvendelse av kjemoterapeutiske midler, dvs. akutt emesis, forsinket emesis og antisipatorisk emesis.

PONV er et betydelig problem for pasienter og helsearbeidere. Den er rangert som nummer to kun etter smerte som den komplikasjonen som er mest fryktet av pasienter, og medvirker i betydelig grad til angst og lidelse hos pasienter. Oppkastning kan ha en ugunstig innvirkning på kirurgiske sårsteder, spesielt ved kirurgi i øvre del av magetarmkanalen.

Risikofaktorer for PONV omfatter type kirurgi, kjønn (kvinner er mer utsatt for PONV enn menn), røykehistorie, tidligere historie med PONV eller reisesyke, lengde av kirurgi, anvendelse av flyktige anestetika og bruk av opioidanalgetika. Visse operasjoner synes å være spesielt forbundet med PONV, inkludert kirurgi av øyne og ører, laparoskopisk kolecystektomi og hysterektomi, brystkirurgi og større abdominalkirurgi og gynekologisk kirurgi.

PONV blir typisk behandlet ved anvendelse av en dopamin D2-antagonist slik som droperidol. Dette medikamentet ble gitt en svart boks-advarsel ("black box warning") av FDA i 2001 på grunnlag av kardiotoksisitet, antatt å være relatert til medikamentets tilbøyelighet til å blokkere HERG-kanaler og forårsake forlengelse av QT-intervallene.

Amisulprid, et atypisk antipsykotikum som er en D2-antagonist, har fordelaktige virkninger for schizofrene pasienter. For pasienter karakterisert ved fremherskende negative symptomer anbefales orale doser på 50-300 mg/dag. Det er rapportert i UKPAR (Spesielle advarsler og forsiktighetsregler for bruk ("Special Warnings and Precautions for Use")) at amisulprid induserer en doseavhengig forlengelse av QT-intervallene.

Amisulprid markedsføres som Solian, en oppløsning for intramuskulær administrering, omfattende vann, saltsyre, natriumklorid og amisulprid. En ampulle inneholder amisulprid ved 200 mg/4 ml løsning.

US4294828 beskriver amisulprid og beslektede forbindelser med anti-apomorfin og anti-serotonin-aktivitet. Amisulprid er rapportert å inhibere apomorfinindusert oppkast hos hunder, hvilket derved bekrefter at amisulprid er en funksjonell D2-antagonist. Det er foreslått at forbindelsene skulle administreres i doser på 50-750 mg/dag, f.eks. 200 mg/dag.

Rolia F. *et al.*, "Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference", ANNALS OF ONCOLOGY 200601 GB, vol. 17, nr. 1, Januar 2006 (2006-01), s. 20-28, diskuterer forskjellige antiemetiske regimer for å forebygge emesis induert av kjemoterapi.

I Guslandi M. "*Antiemetic properties of levo-sulpiride*", Minerva medica, vol. 81, nr. 12, des. 1990, s. 855-860, ble L-sulpirid funnet effektiv ved forebygging av kjemoterapiindusert oppkast.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av amisulprid hos mennesker for terapi (inkludert behandling og profylakse eller forebyggende terapi) av kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast.

Som det vil fremgå fra dataene presentert nedenfor, er amisulprid effektiv som et antiemetisk middel, selv når subjektet mottar morfin eller cisplatin, som begge er midler med emetisk effekt som er sterk og vanskelig å lindre. Overraskende er den også effektiv ved en dose godt under noen som tidligere har blitt foreslått for dette medikamentet. Derfor, selv om bivirkninger ikke gir grunn til så alvorlig bekymring ved anvendelse av amisulprid som tilfellet er for noen andre antiemetiske medikamenter, kan slike effekter begrenses eller unngås.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Amisulprid har et enkelt kiralt senter og 2 enantiomere former eksisterer, dvs. (S-)-amisulprid og (R+)-amisulprid. Hovedsakelig ren enantiomer eller ikke-racemiske blandinger kan anvendes, men det kan være foretrukket å anvende racemat eller (S-)-amisulprid.

For formålet ifølge foreliggende oppfinnelse kan amisulprid administreres i doser som ikke er assosiert med ugunstige kardiovaskulære hendelser. Det blir foretrukket administrert ved intravenøs, intramuskulær, subkutan eller oral administreringsvei. Ytterligere administreringsveier omfatter sublingval, rektal, intranasal, topikal påført direkte på huden, bukkal eller pulmonær inhalasjon.

En typisk dose, f.eks. for intravenøs administrering, er fra 1 til 48 mg, f.eks. opptil 40 mg, foretrukket 1 til 35 mg eller, avhengig av omstendighetene, 5 til 35 mg. Humane doser på 2,5 til 20 mg kan være effektive. Medikamentet kan gis én gang, to ganger eller oftere hver dag. Det vil imidlertid forstås at det spesifikke doseringsnivå for hvilken som helst bestemt pasient vil avhenge av mange forskjellige faktorer inkludert alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn, diett, tid for administrering, medikamentkombinasjon og alvorlighetsgraden av den bestemte lidelsen som er under behandling.

For intravenøs injeksjon kan amisulprid være i form av et salt, hydrat eller solvat. Salter omfatter farmasøytisk akseptable salter, for eksempel syreaddisjonssalter avledet fra uorganiske eller organiske syrer, slik som hydroklorider, hydrobromider, p-toluensulfonater, fosfater, sulfater, perklorater, acetater, trifluoracetater, propionater, sitrater, malonater, suksinater, laktater, oksalater, tartrater og benzoater.

Salter kan også dannes med baser. Slike salter omfatter salter avledet fra uorganiske eller organiske baser, for eksempel alkalimetallsalter slik som magnesium eller kalsiumsalter, og organiskeaminsalter slik som morfolin, piperidin, dimetylamin eller dietylaminsalter.

Et farmasøytisk preparat inneholdende den aktive ingrediensen kan være i hvilken som helst passende form, for eksempel vandige eller ikke-vandige løsninger eller suspensjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, transdermale eller transmukosale plastere, kremer, salver eller emulsjoner.

De farmasøytiske preparatene kan være i form av en steril injiserbar vandig eller ikke-vandig (f.eks. oljeholdig) løsning eller suspensjon. Det sterile injiserbare preparatet kan også være i en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt akseptabelt fortynningsmiddel eller løsningsmiddel, for eksempel som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable konstituentene og løsningsmidlene som kan anvendes er vann, fosfatbufferløsning, Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning. I tillegg blir sterile, faste oljer konvensjonelt anvendt som et løsningsmiddel eller suspenderingsmedium. For dette formål kan hvilken som helst mild fast olje anvendes, inkludert syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg kan fettsyrer slik som oljesyre anvendes ved fremstilling av injiserbare preparater. Suspensjoner kan formuleres i henhold til kjent teknikk ved anvendelse av de egnede dispergerings- eller fuktemidlene og suspenderingsmidlene som er nevnt annetsteds.

Vandige suspensjoner inneholder den aktive ingrediensen i blanding med hjelpestoffer egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike hjelpestoffer er suspenderingsmidler, for eksempel natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, tragantgummi og akasiegummi; dispergerings- eller fuktemidler slik som et naturlig forekommende fosfatid, for eksempel lecitin, eller kondensasjonsprodukter av et alkylenoksid med fettsyrer, for eksempel polyoksyetylenstearat, eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med langkjedete alifatiske alkoholer, for eksempel heptadekaetylenoksyctanol, eller kondensasjonsprodukter av etylenoksid med partielle estere avledet fra fettsyrer og en heksitol slik som polyoksyetylen med partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitolanhydrid, for eksempel polyoksyetylenorbitanmonooleat. De vandige suspensjonene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, for eksempel etyl eller n-propyl p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargestoffer, én eller flere smaks-tilsetninger, og ett eller flere søtningsstoffer, slik som sukrose eller sakkarin.

Ikke-vandige (dvs. oljeholdige) suspensjoner kan formuleres ved å suspendere den aktive ingrediensen i en vegetabilsk olje, for eksempel jordnøttolje, olivenolje, sesamolje eller kokosolje, eller i en mineralolje slik som flytende parafin. De oljeholdige suspensjonene kan inneholde et fortykningsmiddel, for eksempel bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Disse preparatene kan konserveres ved tilsetning av en antioksidant slik som askorbinsyre.

Preparater for injeksjon er typisk vandige, og omfatter en buffer, f.eks. sitratbuffer. Det kan være unødvendig med ytterligere ingredienser. pH av et slikt preparat kan være, for eksempel fra 4 til 7, f.eks. 5.

Dispergerbare pulvere og granuler egnet for fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann tilveiebringer den aktive ingrediensen i blanding med et dispergerings- eller fuktemiddel, suspenderingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler er kjent.

De farmasøytiske preparatene kan også være i form av olje-i-vann emulsjoner. Oljefasen kan være en vegetabilsk olje, for eksempel olivenolje eller jordnøttolje, eller en mineralolje, for eksempel flytende parafin eller blandinger av disse. Passende emulgeringsmidler kan være naturlig forekommende gummier, for eksempel akasiegummi eller tragantgummi, naturlig forekommende fosfatider, for eksempel soya, lecitin, og estere eller partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitol-anhydrider, for eksempel sorbitanmonooleat og kondensasjonsprodukter av nevnte partielle estere med etylenoksid, for eksempel polyoksyetylen sorbitanmonooleat.

Det aktive midlet kan også administreres i form av suppositorier for rektal administrering av medikamentet. Disse preparatene kan fremstilles ved å blande medikamentet med et passende ikke-irriterende hjelpestoff som er fast ved vanlige temperaturer men flytende ved rektal temperatur og derfor vil smelte i rektum for derved å frigi medikamentet. Slike materialer er kakaosmør og polyetylenglykoler.

For topikal levering kan transdermale og transmukosale plasteryer, kremer, salver, geleer, løsninger eller suspensjoner anvendes. For sublingval levering kan hurtig oppløselige tablettformuleringer anvendes, så vel som flere av fremstillingene beskrevet ovenfor. For oral administrering kan amisulprid administreres som tabletter, kapsler eller væsker.

Det kan være fordelaktig å administrere amisulprid sammen med andre typer medikamenter som kan tilføye ytterligere fordeler av effekt og/eller, ved å titrere doser ned, føre til færre bivirkninger. Disse omfatter, men er ikke begrenset til, antihistaminer, 5-HT₃-antagonister inkludert granisetron, ondansetron, palonosetron, dolasetron og tropisetron, deksametason, aprepitant og andre neurokinin-1 reseptorantagonister og medikamenter slik som nabilon.

Det kan også være fordelaktig å administrere amisulprid sammen med medikamenter som er assosiert med emesis hos mennesker, for eksempel bestemte opioider inkludert morfin. Amisulprid kan, ved en passende konsentrasjon bestemt av fagfolk, formuleres sammen med det aktuelle medikamentet, for eksempel morfin, i et doseringssystem slik som en infusjonspose eller annen passende doseringsform.

Som et eksempel kan amisulprid og et emetogent middel administreres til et subjekt i kombinasjon, samtidig eller sekvensielt. For eksempel blir amisulprid gitt før

behandling med, for eksempel, morfin eller et kjemoterapeutisk middel slik som cisplatin. Som angitt ovenfor kan administreringsveien avhenge av lidelsen som blir behandlet.

Som angitt ovenfor er det forskjellige årsaker til emesis. Eksempler på tilstander som kan behandles ved anvendelse av amisulprid omfatter anestetika, stråling, kjemoterapeutiske kreftmidler, toksiske midler, medisiner, for eksempel serotonin-reopptakshemmere, analgetika slik som morfin, antibiotika, graviditet, bevegelse, tilstander som er assosiert med svimmelhet, for eksempel Ménières sykdom, hodepine, forårsaket av for eksempel migrene, økt intrakranielt trykk eller cerebrovaskulær blødning, kolecystitt, koledokolitiase, tarmobstruksjon, akutt gastroenteritt, perforert viscus, dyspepsi som følge av, for eksempel, gastroøsofageal reflukssykdom, magesår-sykdom, gastroparese, neoplasmer i mage eller øsofagus, infiltrative gastriske lidelser (f.eks. Ménétriers sykdom, Crohns sykdom, eosinofil gastroenteritt, sarkoidose og amyloidose), mageinfeksjoner, parasitter, kronisk tarmslyng, kronisk tarmiskemi, lidelser med endringer i tarmmotilitet og/eller matintoleranse og Zollinger-Ellisons syndrom.

De følgende studiene tilveiebringer bevis som oppfinnelsen er basert på. Det prekliniske bevis for effekt mot oppkast ved PONV og CINV omfatter studier på ildere, mens effekt mot kvalme kan demonstreres hos pasienter som mottar en generell anestetisk prosedyre.

Studie 1

Amisulprid, hvitt pulver, ble oppløst i dimetylsulfoksid og deretter fortynnet i fysiologisk saltløsning.

For konstituent-kontroll, ble fysiologisk saltløsning anvendt for s.c. administrering (apomorfin-forsøk) og 8,3 % DMSO i fysiologisk saltløsning ble anvendt for i.v. administrering (morfin, cisplatin).

Droperidol ble oppløst i DMSO deretter fortynnet i melkesyre i fysiologisk saltløsning, til en endelig DMSO-konsentrasjon på 7,5 %.

Apomorfinhydroklorid-hemihydrater, hvitt pulver, ble oppløst i fysiologisk saltløsning.

Morfinhydroklorid, hvitt pulver, ble oppløst i fysiologisk saltløsning.

Cisplatin II-diamindiklorid, gult pulver, ble dispergert i 0,2 % hydroksymetyl-cellulose i fysiologisk saltløsning.

Metoden anvendt for å teste antiemetisk aktivitet preklinisk følger metoden beskrevet av Gardner *et al.* (*Brit. J. Pharmacol.*, 116: 3158-3163, 1995) og anvender ildere.

Seksti minutter før administrering av testsubstansen, blir ildere plassert i individuelle bur av rustfritt stål (40 x 50 x 34 cm) med et gittergulv. Deretter blir dyrene utsatt for provokasjon med apomorfin (0,25 mg/kg s.c), morfin (0,4 mg/kg i.p.) eller

cisplatin (10 mg/kg i.p.) og umiddelbart observert over minst en 2 timers periode. Parametere registrert omfatter: antall ildere som oppviser brekninger og oppkast; latens til første brekning; latens til første oppkast; antall brekninger; oppkasting (antall oppkast); antall emesis-perioder og gjennomsnittlig varighet av emesis-perioder. Brekning er definert som en rytmisk respiratorisk bevegelse mot en lukket glottis, mens oppkast er definert som en tvunget utstøting av innholdet i øvre del av magetarm.

Når apomorfin anvendes som emetogen, ble amisulprid (eller konstituent) administrert subkutant (s.c. 30 minutter før administrering av apomorfin). Dyr (6 per gruppe) ble behandlet med konstituent eller amisulprid ved 1, 10 eller 100 µg/kg gitt subkutant. Observasjonstiden var 2 timer etter administrering av apomorfin.

Når morfin anvendes som emetogen, blir amisulprid (n=6 per gruppe) eller konstituent (n=6) administrert intravenøst 5 minutter før administrering av morfin. Observasjonsperioden er 2 timer etter administrering av morfin.

Når cisplatin ble anvendt som emetogen, ble amisulprid (n=6 per gruppe) eller konstituent (n=6) administrert intravenøst minst 5 minutter før administrering av cisplatin. Observasjonstiden er opptil 72 timer, hvilket tillater observasjon av effekter på tidlig og sen fase av emesis.

Apomorfin i konstituent-kontrollgruppen induserte emesis hos ildere over den 2 timer lange observasjonsperioden ($14,8 \pm 4,8$ brekninger, $1,0 \pm 0,5$ oppkast, $3,3 \pm 0,9$ emesisperioder). Brekninger og oppkast inntraff 319 ± 53 og 621 ± 308 sekunder etter administrering, henholdsvis. Amisulprid gitt ved 1 µg/kg, 30 minutter før apomorfin, reduserte de emetiske effektene av apomorfin sammenlignet med konstituent-kontrollgruppen ($6,0 \pm 2,2$ brekninger, 0 ± 0 oppkast og $1,5 \pm 0,6$ emesisperioder). Amisulprid ved 10 og 100 µg/kg inhiberte totalt apomorfin-emesis. Dette viser, hvilket kunne forventes, at amisulprid blokkerer dopamin D2-reseptorer.

Morfin i konstituent-kontrollgruppen induserer emesis hos ildere over den 2 timer lange observasjonsperioden. Amisulprid reduserer de emetiske effektene indusert av morfin, på en doseavhengig måte, sammenlignet med konstituent-kontrollgruppen. ED50 for amisulprid mot morfin-emesis blir beregnet. Disse data indikerer at amisulprid har effekt mot morfin-indusert emesis og den er effektiv når administrert via intravenøs administreringsvei.

Nærmere bestemt induserte morfin i kontrollgruppen forekomsten av brekninger og oppkast hos 6 (brekninger) og 4 (oppkast) av 6 dyr, gjennomsnittlige (\pm s.e.m.) verdier var $33,8 \pm 4,7$ brekninger, $1,8 \pm 0,7$ oppkast og $7,5 \pm 1,5$ emesis-perioder. Brekninger og oppkast inntraff etter 213 ± 24 og 374 ± 64 sekunder, henholdsvis. Amisulprid ble gitt ved 3, 6 og 12 mg/kg før morfin. Amisulprid ved 3 mg/kg ga små reduksjoner i brekning til $28,7 \pm 7,1$ og emesis-perioder til $5,2 \pm 1,4$ og opphevet forekomsten av oppkast. Amisulprid gitt ved 6 mg/kg reduserte forekomsten av alle 3

parametere, brekninger til $17,8 \pm 6,8$ (omtrent 50 % reduksjon), oppkast til $0,5 \pm 0,3$ (72 % reduksjon) og emesisperioder til $3,3 \pm 1,1$ (56 % reduksjon). Dataene fra de første 2 doseringsnivåene viser en doserelatert reduksjon i emesis med amisulprid. Amisulprid gitt ved 12 mg/kg hadde ingen effekt på brekninger $31,7 \pm 11,2$, men ga fortsatt en reduksjon i oppkast til $0,8 \pm 0,4$ og svak reduksjon i emesis-perioder til $5,7 \pm 1,5$.

Disse data viser at amisulprid blokkerer morfinindusert emesis, og også at medikamentet kan være mindre effektivt ved høyere doser. Det er rimelig å dedusere at en dose på mindre enn 50 mg vil være effektiv i et humant subjekt.

Cisplatin i konstituent-kontrollgruppen inducerer emesis over den 72 timer lange perioden. Amisulprid reduserer de emetiske effektene av cisplatin, på en doseavhengig måte, sammenlignet med konstituent-kontrollgruppen, med en effekt på både tidlig og sent stadium.

Nærmere bestemt er data rapportert fra et forsøk i hvilket observasjonsperioden var 3 timer etter cisplatin-provokasjon. Cisplatin induserte forekomst av brekninger og oppkast hos 7 og 5 av 9 dyr testet, henholdsvis. Den gjennomsnittlige forekomsten var $79,8 \pm 22,2$ brekninger, $3,0 \pm 1,1$ oppkast og $10,7 \pm 2,8$ emesis-perioder. Brekninger og oppkast intraff etter 85 minutter 6 sekunder \pm 7 minutter 53 sekunder og 86 minutter 39 sekunder \pm 10 minutter 28 sekunder henholdsvis amisulprid ble gitt ved 0,2, 0,6, 2 og 6 mg/kg. Ved 0,2 mg/kg var forekomsten av brekninger $23,3 \pm 10,8$ (71 % reduksjon i gjennomsnittlig verdi), av oppkast $0,2 \pm 0,2$ (93 % reduksjon) og emesis-perioder $3,7 \pm 2,0$ (65 % reduksjon). Ved 0,6 mg/kg var forekomsten av brekning $62,5 \pm 59,0$, oppkast $1,3 \pm 1,1$ og emesis-perioder $3,7 \pm 1,3$. Det ble bemerket i denne gruppen at ett dyr hadde en tidlig, unormalt stor respons på cisplatin. Ved 2,0 mg/kg var forekomsten av brekning $3,3 \pm 2,5$, oppkast $0,2 \pm 0,2$ og emesis-perioder $0,5 \pm 0,3$. Det er tydelig at amisulprid ved 0,6 mg/kg (med ett dyr unntatt), og 2 mg/kg er bedre enn droperidol ved 3 mg/kg. Ved 6 mg/kg var forekomstene $11,7 \pm 3,8$ brekninger, $1,2 \pm 1,0$ oppkast og $3,7 \pm 1,3$ emesis-perioder.

Disse data viser at amisulprid blokkerer cisplatin-indusert emesis, og indikerer også at medikamentet kan være mindre effektivt ved høyere doser. Igjen er det rimelig å dedusere at en dose mindre enn 50 mg vil være effektiv hos et humant subjekt.

Som angitt ovenfor er droperidol et kjent middel for behandling av PONV. I et komparativt forsøk ble droperidol gitt 5 minutter før cisplatin (ved anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet ovenfor) i 3 dyr og det ble funnet, basert på forekomsten av kvalme og oppkasting, at amisulprid ved 0,6 mg/kg (hvor ett dyr som hadde den overdrevne responsen var unntatt) og 2 mg/kg er mer effektivt enn droperidol ved 3 mg/kg.

Referansestudie 2

En formulering ifølge oppfinnelsen ble fremstilt, egnet for intravenøs administrering. Det er en 2,5 mg/ml sitratbufret løsning (nominell pH 5,0) av amisulprid. Sammensetningen er gitt nedenfor.

Sammensetningen er gitt nedenfor.

Komponent	% vekt/volum	Mengde (g) per hetteglass (10 mg fylling)
Amisulprid	0,25	0,025
Sitronsyre monohydrat	0,935	0,0935
Trinatriumsitrat dihydrat	1,632	0,1632
Natriumklorid	0,18	0,018
Saltsyre fortynt	qs	qs
Natriumhydroksid	qs	qs
Vann for injeksjon	Til 100	Til 10 ml

Effektene av amisulprid blir studert hos pasienter som gjennomgår rutinemessig kirurgi i en randomisert, kontrollert, åpent fase IIa-studie på effekten av en enkelt dose som profylakse av postoperativ kvalme og oppkast. Det primære endepunktet er forekomsten av kvalme og oppkast i den 24 timers perioden etter operasjon. Medikamentet blir administrert ved tidspunktet for operasjonen. De sekundære endepunktene er hyppighet og alvorlighetsgrad av kvalme og oppkast (målt separat) over 0-2 timer, 2-6 timer og 6-24 timer etter operasjon. I tillegg blir bruk av redningsmedisinering og sikkerhet/bivirkninger registrert. Dataene viser effekten av amisulprid mot kvalme så vel som oppkast og brekning forbundet med PONV.

PATENTKRAV

- 1.** Amisulprid for anvendelse ved behandling av en lidelse som er kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast.
- 2.** Amisulprid for anvendelse ifølge krav 1, hvori subjektet for behandling også blir administrert et opiat.
- 3.** Amisulprid for anvendelse ifølge krav 2, hvori opiatet er morfin.
- 4.** Amisulprid for anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori det skal administreres ved intravenøs, intramuskulær eller subkutan injeksjon.
- 5.** Amisulprid for anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori subjektet for behandling er et menneske.
- 6.** Amisulprid for anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori det er i form av en enhetsdose omfattende mindre enn 50 mg amisulprid.
- 7.** Amisulprid for anvendelse ifølge krav 6, hvori enhetsdosen omfatter 1 til 35 mg amisulprid.
- 8.** Amisulprid for anvendelse ifølge krav 7, hvori enhetsdosen på 1 til 35 mg blir gitt én gang eller to ganger daglig til et humant subjekt.
- 9.** Amisulprid for anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori det skal anvendes i kombinasjon med et annet antiemetisk medikament.
- 10.** Amisulprid for anvendelse ifølge krav 9, hvori det andre antiemetiske medikamentet er en 5HT3-antagonist.
- 11.** Amisulprid for anvendelse ifølge krav 10, hvori 5HT3-antagonisten er ondansetron.