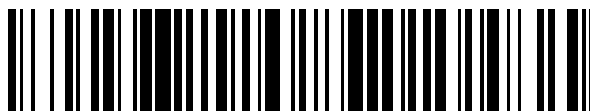


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 099**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 31/282** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61P 1/08** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2011 E 12188047 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2567690**

54 Título: **El uso de amisulprida para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia**

30 Prioridad:

**11.03.2010 GB 201004020**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.09.2014**

73 Titular/es:

**ACACIA PHARMA LIMITED (100.0%)  
Harston Mill  
Harston, Cambridgeshire CB22 7GG, GB**

72 Inventor/es:

**GILBERT, JULIAN CLIVE;  
GRISTWOOD, ROBERT WILLIAM;  
COOPER, NICOLA y  
FOX, GABRIEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 496 099 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

El uso de amisulprida para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de amisulprida en la terapia de náuseas, vómitos y esfuerzo por vomitar.

**5 Antecedentes de la invención**

La emesis es el acto de vomitar y puede describirse como la fuerte expulsión de contenidos gastrointestinales por la boca provocada por la bajada del diafragma y potentes contracciones de los músculos abdominales. La emesis va normalmente precedida, pero no siempre, de náuseas. El esfuerzo por vomitar (o arcadas secas) implica los mismos mecanismos fisiológicos que los vómitos, pero se producen contra una glotis cerrada. Las náuseas pueden definirse como un deseo por vomitar, pero que no está asociado a movimiento muscular expulsivo.

Los vómitos, náuseas, esfuerzo por vomitar o cualquier combinación (denominado en lo sucesivo "los síntomas") pueden producirse por varios factores que incluyen anestésicos, radiación, agentes quimioterapéuticos para el cáncer, agentes tóxicos, medicinas, por ejemplo, inhibidores de la recaptación de serotonina, analgésicos tales como morfina, antibióticos, embarazo y movimiento. Las afecciones que están asociadas al vértigo, por ejemplo, enfermedad de Meniere, también pueden producir los síntomas. La cefalea, producida por, por ejemplo, migraña, elevada presión intracraneal o hemorragia vascular cerebral, también puede producir los síntomas. Otras enfermedades asociadas a los síntomas incluyen colecistitis, coledocolitiasis, obstrucción intestinal, gastroenteritis aguda, víscera perforada, dispepsia resultante de, por ejemplo, enfermedad del reflujo gastroesofágico, enfermedad de úlcera péptica, gastroparesia, neoplasias gástricas o esofágicas, trastornos gástricos infiltrantes (por ejemplo, síndrome de Menetrier, enfermedad de Crohn, gastroenteritis eosinófila, sarcoidosis y amiloidosis), infecciones gástricas, parásitos, vólvulo gástrico crónico, isquemia intestinal crónica, trastornos de la motilidad gástrica alterada y/o intolerancia alimentaria o síndrome de Zollinger-Ellson. En algunos casos de los síntomas no puede determinarse etiología como, por ejemplo, en el síndrome de vómitos cíclicos.

Los síntomas pueden definirse como agudos cuando están presentes durante menos de una semana. Las causas de los síntomas de corta duración pueden ser separables de etiologías que conducen a síntomas más crónicos. Los síntomas pueden definirse como crónicos cuando están presentes durante más de una semana; éstos pueden ser continuos o intermitentes, y durar durante meses o años.

Dos áreas de relevancia clínica particular son las náuseas y vómitos resultantes de procedimientos quirúrgicos (náuseas y vómitos posoperatorios, o NVPO) o agentes quimioterapéuticos y radioterapia (náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, o NVIQ). Los síntomas producidos por agentes quimioterapéuticos pueden ser tan graves que el paciente rechace más tratamiento. Tres tipos de emesis están asociadas con el uso de agentes quimioterapéuticos, es decir, emesis aguda, emesis retardada y emesis anticipatoria.

NVPO es una cuestión significativa para pacientes y personal sanitario. Se clasifica, aventajado únicamente por el dolor, como la complicación más temida por los pacientes, y contribuye significativamente a ansiedad y angustia del paciente. Los vómitos pueden tener un impacto adverso sobre los sitios de herida quirúrgicos, especialmente cirugía del tubo GI.

Los factores de riesgo para NVPO incluyen tipo de cirugía, sexo (las mujeres son más propensas que los hombres a NVPO), historia de fumador, historia previa de NVPO o mareo, duración de la cirugía, uso de anestésicos volátiles y uso de analgésicos opioides. Ciertas operaciones parecen estar particularmente asociadas a NVPO, que incluyen procedimientos sobre los ojos y oídos, colecistectomía e histerectomía laparoscópica, cirugía de mama y cirugía abdominal y ginecológica mayor.

NVPO se trata normalmente usando un antagonista de la dopamina D2 tal como droperidol. A este fármaco se le dio una advertencia de caja negra por la FDA en 2001 basándose en la cardiotoxicidad, que se creía que estaba relacionaba con una propensión del fármaco a bloquear los canales de HERG y producir prolongación de QT.

La amisulprida, un antagonista de D2 atípico, tiene acciones beneficiosas en pacientes esquizofrénicos. Para pacientes caracterizados por síntomas negativos predominantes se recomienda la dosis oral de 50-300 mg/día. Se informa en las UKPAR (Advertencias y precauciones especiales para su uso) que la amisulprida induce una prolongación dependiente de la dosis del intervalo QT.

La amisulprida se comercializa como Solian, una disolución para administración intramuscular, que comprende agua, ácido clorhídrico, cloruro sódico y amisulprida. Una ampolla contiene amisulprida a 200 mg/4 ml de disolución.

El documento US4294828 desvela amisulprida y compuestos relacionados que tienen actividad anti-apomorfina y anti-serotonina. Se informa que la amisulprida inhibe los vómitos inducidos por la apomorfina en el perro, confirmando así que la amisulprida es un antagonista de D2 funcional. Se sugiere que los compuestos deben administrarse a dosis de 50-750 mg/día, por ejemplo, 200 mg/día.

Roila F y col: "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, enero de 2006 (01/2006), páginas 20-28, tratan de diversas pautas antieméticas para prevenir la emesis inducida por la quimioterapia.

- 5 En Guslandi M. "Antiemetic properties of levo-sulpiride", Minerva medica, vol. 81, nº 12, diciembre de 1990, pág. 855 - 860, la L-sulpirida fue encontrada eficaz en la prevención de vómitos inducidos por la quimioterapia.

### Resumen de la invención

La presente invención se refiere al uso en el hombre de amisulprida para la terapia (incluyendo tratamiento y profilaxis o terapia preventiva) de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.

- 10 Como será evidente de los datos presentados más adelante, la amisulprida es eficaz como agente antiemético, incluso cuando el sujeto esté recibiendo morfina o cisplatino, ambos agentes cuyo efecto emético es fuerte y difícil de aliviar. Sorprendentemente, también es eficaz a una dosis muy por debajo de cualquiera que se haya propuesto previamente para este fármaco. Por tanto, aunque efectos secundarios no son tan preocupantes si se usa amisulprida como en el caso de algunos otros fármacos antieméticos, tales efectos pueden minimizarse o evitarse.

### 15 Descripción de la invención

La amisulprida tiene un único centro quiral y existen 2 enantiómeros, es decir, (S-)-amisulprida y (R+)-amisulprida. Pueden usarse el enantiómero sustancialmente puro o mezclas no racémicas, pero puede preferirse usar racemato o (S-)-amisulprida.

- 20 Con el fin de la presente invención, la amisulprida puede administrarse a dosificaciones que no están asociadas a eventos cardiovasculares adversos. Se administra preferentemente por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea u oral.

Vías adicionales incluyen sublingual, rectal, intranasal, tópicamente aplicada directamente a la piel, bucal o pulmonar inhalada.

- 25 Una dosificación típica, por ejemplo, para administración intravenosa, es de 1 a 48 mg, por ejemplo, hasta 40 mg, preferentemente 1 a 35 mg o, dependiendo de las circunstancias, 5 a 35 mg. La dosis humana de 2,5 a 20 mg puede ser eficaz. El fármaco puede administrarse una vez, dos veces o más frecuentemente cada día. Una única dosificación puede ser suficiente para NVPO. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular que se somete a terapia.

- 30 Para inyección intravenosa, la amisulprida puede estar en forma de una sal, hidrato o solvato. Sales incluyen sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácido derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como clorhidratos, bromhidratos, p-toluenosulfonatos, fosfatos, sulfatos, percloratos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, citratos, malonatos, succinatos, lactatos, oxalatos, tartratos y benzoatos.

- 35 También pueden formarse sales con bases. Tales sales incluyen sales derivadas de bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sales de magnesio o calcio, y sales de amina orgánica tales como sales de morfolina, piperidina, dimetilamina o dietilamina.

- 40 Una composición farmacéutica que contiene el principio activo puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo, disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, polvos o gránulos dispersables, parches transdérmicos o transmucosos, cremas, pomadas o emulsiones.

- 45 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una disolución o suspensión acuosa o no acuosa inyectable estéril (por ejemplo, oleaginoso). La preparación inyectable estéril también puede estar en una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de tampón fosfato, disolución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Las suspensiones pueden formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado en cualquier parte.

- 50 Las suspensiones acuosas contienen el principio activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfatida que se produce naturalmente, por ejemplo, lecitina, o

5 productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como un polioxietileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes, y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

10 Pueden formularse suspensiones no acuosas (es decir, aceitosas) suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

15 Las composiciones para inyección son normalmente acuosas, y comprenden un tampón, por ejemplo, tampón citrato. Puede no requerirse ningún otro componente. El pH de una composición tal puede ser, por ejemplo, de 4 a 7, por ejemplo 5.

Polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se conocen agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

20 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen naturalmente, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto, fosfatidas que se producen naturalmente, por ejemplo, judía de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano.

El agente activo también puede administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales, pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

30 Para administración tópica pueden emplearse parches transdérmicos y transmucosos, cremas, pomadas, gelatinas, disoluciones o suspensiones. Para administración sublingual pueden usarse formulaciones de comprimidos de rápida disolución, además de varias de las presentaciones descritas anteriormente. Para administración por vía oral, la amisulprida puede administrarse como comprimidos, cápsulas o líquidos.

35 Puede ser ventajoso co-administrar la amisulprida con otras clases de fármaco que pueden añadir beneficios adicionales de eficacia y/o, ajustando las dosificaciones hacia abajo, producir menos efectos secundarios. Éstas incluyen, pero no se limitan a, antihistamínicos, antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> que incluyen granisetron, ondansetron, palonosetron, dolasetron y tropisetron, dexametasona, aprepitant y otros antagonistas de receptores de neuroquinina-1 y fármacos tales como nabilona.

40 También puede ser ventajoso co-administrar la amisulprida con fármacos que están asociados con la emesis en el hombre, por ejemplo, ciertos opioides que incluyen morfina. La amisulprida, a una concentración apropiada determinada por un experto, puede formularse con el fármaco en cuestión, por ejemplo, morfina, en un sistema de dosificación tal como una bolsa de infusión u otra forma de dosificación apropiada.

45 A modo de ejemplo, la amisulprida y un agente emetogénico pueden administrarse a un sujeto en combinación, simultáneamente o secuencialmente. Por ejemplo, la amisulprida se administra antes del tratamiento con, digamos, morfina o un agente quimioterapéutico tal como cisplatino. Como se indica anteriormente, la vía de administración puede depender de la afección que esté tratándose.

50 Como se indica anteriormente, hay diversas causas de la emesis. Ejemplos de afecciones que pueden tratarse por el uso de amisulprida incluyen anestésicos, radiación, agentes quimioterapéuticos para el cáncer, agentes tóxicos, medicinas, por ejemplo, inhibidores de la recaptación de serotonina, analgésicos tales como morfina, antibióticos, embarazo y movimiento, afecciones que están asociadas al vértigo, por ejemplo, enfermedad de Meniere, cefalea, producida por, por ejemplo, migraña, elevada presión intracraneal o hemorragia vascular cerebral, colecistitis, coledocolitiasis, obstrucción intestinal, gastroenteritis aguda, víscera perforada, dispepsia resultante de, por ejemplo, enfermedad del reflujo gastroesofágico, enfermedad de úlcera péptica, gastroparesia, neoplasias gástricas o esofágicas, trastornos gástricos infiltrantes (por ejemplo, síndrome de Menetrier, enfermedad de Crohn, gastroenteritis eosinófila, sarcoidosis y amiloidosis), infecciones gástricas, parásitos, vólvulo gástrico crónico, isquemia intestinal crónica, trastornos de la motilidad gástrica alterada y/o intolerancia alimentaria y síndrome de Zollinger-Ellson.

Los siguientes estudios proporcionan pruebas en las que se basa la invención. Las pruebas preclínicas para pruebas de eficacia contra vómitos en NVPO y CINV implican estudios en hurones, mientras que la eficacia contra las náuseas puede demostrarse en pacientes que reciben un procedimiento anestésico general.

#### Estudio 1

- 5 Se disolvió amisulprida, polvo blanco, en sulfóxido de dimetilo y luego se diluyó en solución salina fisiológica.
- Para el control de vehículo, solución salina fisiológica se usó para administración s.c. (experimentos de apomorfina) y 8,3 % de DMSO en solución salina fisiológica se usó para administración i.v. (morfina, cisplatino).
- Se disolvió droperidol en DMSO, luego se diluyó en ácido láctico en solución salina fisiológica, a una concentración de DMSO final del 7,5 %.
- 10 Se disolvió clorhidrato de apomorfina hemihidratado, polvo blanco, en solución salina fisiológica.
- Se disolvió clorhidrato de morfina, polvo blanco, en solución salina fisiológica.
- Se dispersó clorhidrato de cisplatino II-diamina, polvo amarillo, en 0,2 % de hidroximetilcelulosa en solución salina fisiológica.
- 15 El procedimiento usado para probar la actividad antiemética preclínicamente sigue lo descrito por Gardner y col. (Brit. J. Pharmacol., 116: 3158-3163, 1995) y usa hurones.
- Sesenta minutos antes de la administración de la sustancia de prueba, los hurones se colocan en jaulas de acero inoxidable individuales (40 x 50 x 34 cm) con un suelo de rejilla. Entonces, los animales se exponen a apomorfina (0,25 mg/kg s.c.), morfina (0,4 mg/kg i.p.) o cisplatino (10 mg/kg i.p.) y se observan inmediatamente durante al menos un periodo de 2 horas. Los parámetros registrados incluyen: número de hurones que muestran esfuerzos por vomitar y vómitos; latencia hasta el primer esfuerzo por vomitar; latencia hasta el primer vómito; número de esfuerzos por vomitar; vómitos (número de vómitos); número de periodos de emesis y duración media de los periodos de emesis. El esfuerzo por vomitar se define como un movimiento respiratorio rítmico contra una glotis cerrada, mientras que los vómitos se definen como una expulsión forzada de los contenidos gastrointestinales superiores.
- 20
- 25 Si se usa apomorfina como emetógeno, la amisulprida (o vehículo) se administró subcutáneamente (s.c. 30 minutos antes de la administración de apomorfina). Se trataron animales (6 por grupo) con vehículo o amisulprida a 1, 10 ó 100 µg/kg administrada subcutáneamente. El periodo de observación es 2 horas después de la administración de la apomorfina.
- 30 Si se usa morfina como emetógeno, la amisulprida (n=6 por grupo) o vehículo (n=6) se administra intravenosamente 5 minutos antes de la administración de la morfina. El periodo de observación es 2 horas después de la administración de la morfina.
- Si se usa cisplatino como emetógeno, la amisulprida (n=6 por grupo) o vehículo (n=6) se administra intravenosamente al menos 5 minutos antes de la administración de cisplatino. El periodo de observación es hasta 72 horas, que permite observar efectos sobre la emesis de fase temprana y tardía.
- 35 La apomorfina en el grupo de control de vehículo indujo emesis en los hurones durante el periodo de observación de 2 horas (14,8 ± 4,8 esfuerzos por vomitar, 1,0 ± 0,5 vómitos, 3,3 ± 0,9 periodos de emesis). Los esfuerzos por vomitar y los vómitos se produjeron 319 ± 53 y 621 ± 308 segundos después de la administración, respectivamente. La amisulprida administrada a 1 µg/kg, 30 minutos antes de la apomorfina, disminuyó los efectos eméticos de la apomorfina en comparación con el grupo de control de vehículo (6,0 ± 2,2 esfuerzos por vomitar, 0 ± 0 vómitos y 1,5 ± 0,6 periodos de emesis). La amisulprida a 10 y 100 µg/kg inhibió totalmente la emesis por apomorfina. Esto demuestra que, como podría esperarse, la amisulprida bloquea los receptores de la dopamina D2.
- 40
- La morfina en el grupo de control de vehículo induce emesis en los hurones durante el periodo de observación de 2 horas. La amisulprida reduce los efectos eméticos inducidos por la morfina, en modo dependiente de la dosis, en comparación con el grupo de control de vehículo. Se calcula la DE<sub>50</sub> para amisulprida contra la emesis por morfina.
- 45 Estos datos indican que la amisulprida tiene eficacia contra la emesis inducida por morfina y que es eficaz cuando se administra por la vía intravenosa.
- Más específicamente, la morfina en el grupo de control indujo la aparición de esfuerzos por vomitar y vómitos en 6 (esfuerzos por vomitar) y 4 (vómitos) de los 6 animales, los valores medios (± e.e.m.) fueron 33,8 ± 4,7 esfuerzos por vomitar, 1,8 ± 0,7 vómitos y 7,5 ± 1,5 periodos de emesis. Los esfuerzos por vomitar y los vómitos se produjeron después de 213 ± 24 y 374 ± 64 segundos, respectivamente. La amisulprida se administró a 3, 6 y 12 mg/kg antes de la morfina. La amisulprida a 3 mg/kg produjo una pequeña disminución en los esfuerzos por vomitar a 28,7 ± 7,1 y periodos de emesis a 5,2 ± 1,4 y abolió la incidencia de vómitos. La amisulprida administrada a 6 mg/kg disminuyó la incidencia de los 3 parámetros, esfuerzos por vomitar a 17,8 ± 6,8 (aproximadamente una disminución del 50 %), vómitos a 0,5 ± 0,3 (una disminución del 72 %) y periodos de emesis a 3,3 ± 1,1 (una disminución del 56 %). Los
- 50

datos de los 2 primeros niveles de dosis demuestran una reducción relacionada con la dosis en la emesis con amisulprida. La amisulprida administrada a 12 mg/kg no tuvo efecto sobre los esfuerzos por vomitar  $31,7 \pm 11,2$ , pero todavía produjo una reducción en los vómitos a  $0,8 \pm 0,4$  y ligera reducción en los periodos de emesis a  $5,7 \pm 1,5$ .

5 Estos datos demuestran que la amisulprida bloquea la emesis inducida por morfina, y también que el fármaco puede ser menos eficaz a mayores dosificaciones. Es razonable deducir que una dosis inferior a 50 mg será eficaz en un sujeto humano.

10 El cisplatino en el grupo de control de vehículo induce emesis durante el periodo de 72 horas. La amisulprida reduce los efectos eméticos del cisplatino, en modo dependiente de la dosis, en comparación con el grupo de control de vehículo, que tiene un efecto sobre tanto las etapas temprana como tardía.

Más específicamente, se informan datos de un experimento en el que el periodo de observación fue 3 horas tras la exposición a cisplatino. El cisplatino indujo la aparición de esfuerzos por vomitar y los vómitos en 7 y 5 de los 9 animales probados, respectivamente. Las incidencias medias fueron  $79,8 \pm 22,2$  esfuerzos por vomitar,  $3,0 \pm 1,1$  vómitos y  $10,7 \pm 2,8$  periodos eméticos. Los esfuerzos por vomitar y los vómitos se produjeron después de 85 minutos  $6 \text{ segundos} \pm 7 \text{ minutos}$  53 segundos y 86 minutos  $39 \text{ segundos} \pm 10 \text{ minutos}$  28 segundos, respectivamente. La amisulprida se administró a 0,2, 0,6, 2 y 6 mg/kg. A 0,2 mg/kg, la incidencia de esfuerzos por vomitar fue  $23,3 \pm 10,8$  (una disminución del 71 % en valor medio), de vómitos  $0,2 \pm 0,2$  (una disminución del 93 %) y periodos de emesis  $3,7 \pm 2,0$  (una disminución del 65 %). A 0,6 mg/kg, la incidencia de esfuerzos por vomitar fue  $62,5 \pm 59,0$ , vómitos  $1,3 \pm 1,1$  y periodos de emesis  $3,7 \pm 1,3$ . Se observó en este grupo que un animal tuvo una respuesta exagerada temprana a cisplatino. A 2,0 mg/kg, la incidencia de esfuerzos por vomitar fue  $3,3 \pm 2,5$ , vómitos  $0,2 \pm 0,2$  y periodos de emesis  $0,5 \pm 0,3$ . Es evidente que la amisulprida a 0,6 mg/kg (con un animal excluido) y 2 mg/kg es mejor que el droperidol a 3 mg/kg. A 6 mg/kg, las incidencias fueron  $11,7 \pm 3,8$  esfuerzos por vomitar,  $1,2 \pm 1,0$  vómitos y  $3,7 \pm 1,3$  periodos de emesis.

25 Estos datos demuestran que la amisulprida bloquea la emesis inducida por cisplatino, y también indican que el fármaco puede ser menos eficaz a mayores dosificaciones. De nuevo, es razonable deducir que una dosis inferior a 50 mg será eficaz en un sujeto humano.

30 Como se indica anteriormente, el droperidol es un agente conocido para el tratamiento de NVPO. En un experimento comparativo, el droperidol se administró 5 minutos antes del cisplatino (usando los procedimientos descritos anteriormente) en 3 animales y se encontró que, basándose en la incidencia de náuseas y vómitos, la amisulprida a 0,6 mg/kg (excluyéndose un animal que tuvo respuesta exagerada) y 2 mg/kg es más eficaz que el droperidol a 3 mg/kg.

Estudio de referencia 2

Se preparó una formulación de la invención, adecuada para administración intravenosa. Es una disolución tamponada con citrato de 2,5 mg/ml (pH nominal 5,0) de amisulprida. La composición se facilita a continuación.

Componente	% en peso/volumen	Cantidad (g) por vial (10 ml de llenado)
Amisulprida	0,25	0,025
Ácido cítrico monohidratado	0,935	0,0935
Citrato de trisodio dihidratado	1,632	0,1632
Cloruro sódico	0,18	0,018
Ácido clorhídrico diluido	c.s.p.	c.s.p.
Hidróxido sódico	c.s.p.	c.s.p.
Agua para inyección	Hasta 100	Hasta 10 ml

35 Los efectos de la amisulprida se estudian en pacientes que se sometieron a cirugía rutinaria en un estudio de eficacia de fase Ila de etiqueta abierta controlado aleatorizado de una dosis única como profilaxis de náuseas y vómitos posoperatorios. El criterio principal de valoración es la incidencia de náuseas y vómitos en el periodo posoperatorio de 24 horas. El fármaco se administra en el momento de la operación. Los criterios secundarios de valoración son las tasas de náuseas y vómitos y la gravedad (medida por separado) durante 0-2 horas, 2-6 horas y 6-24 horas después de la operación. Además, se registran el uso de medicación de rescate y seguridad/acontecimientos adversos. Los datos demuestran el efecto de la amisulprida contra las náuseas, además de los vómitos y esfuerzo por vomitar asociados a NVPO.

**REIVINDICACIONES**

1. Amisulprida para su uso en la terapia de una afección que es náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.
2. Amisulprida para su uso según la reivindicación 1, en la que al sujeto de la terapia también se le administra un opiáceo.
- 5 3. Amisulprida para su uso según la reivindicación 2, en la que el opiáceo es morfina.
4. Amisulprida para su uso según cualquier reivindicación precedente, para administrarse por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea.
5. Amisulprida para su uso según cualquier reivindicación precedente, en la que el sujeto de la terapia es humano.
- 10 6. Amisulprida para su uso según cualquier reivindicación precedente, en forma de una dosis unitaria que comprende menos de 50 mg de amisulprida.
7. Amisulprida para su uso según la reivindicación 6, en la que la dosis unitaria comprende 1 a 35 mg de amisulprida.
8. Amisulprida para su uso según la reivindicación 7, en la que la dosis unitaria de 1 a 35 mg se administra una vez o dos veces al día a un sujeto humano.
- 15 9. Amisulprida para su uso según cualquier reivindicación precedente, que va a usarse en combinación con otro fármaco antiemético.
10. Amisulprida para su uso según la reivindicación 9, en la que el otro fármaco antiemético es un antagonista de 5HT3.
11. Amisulprida para su uso según la reivindicación 10, en la que el antagonista de 5HT3 es ondansetrón.