



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110603036 A

(43)申请公布日 2019.12.20

(21)申请号 201880011444.1

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

(22)申请日 2018.02.09

公司 11285

(30)优先权数据

代理人 曲蕾 董金玲

1702250.0 2017.02.10 GB

(51)Int.Cl.

A61K 31/40(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 1/08(2006.01)

2019.08.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2018/050374 2018.02.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/146490 EN 2018.08.16

(71)申请人 阿卡西亚制药有限公司

地址 英国剑桥

(72)发明人 J·C·吉尔伯特

R·W·格雷斯特伍德 G·福克斯

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

术后恶心和呕吐的补救治疗

(57)摘要

氨磺必利可用于治疗患者的术后恶心和/或
呕吐,其中患者已经被给予用于术后恶心和/或
呕吐的预防药物,并且其中氨磺必利的剂量为
7.5至15mg。

1. 用于治疗患者的术后恶心和/或呕吐的氨磺必利,其中患者已经被给予用于术后恶心和/或呕吐的预防药物,并且其中氨磺必利的剂量为7.5至15mg。
2. 根据权利要求1的用于所述用途的氨磺必利,其中氨磺必利的剂量为10mg。
3. 根据权利要求1或权利要求2的用于所述用途的氨磺必利,其中所述预防药物不是氨磺必利。
4. 根据前述权利要求任一项的用于所述用途的氨磺必利,其中所述预防药物不是多巴胺-2(D₂)拮抗剂。
5. 根据前述权利要求任一项的用于所述用途的氨磺必利,其中所述预防药物是选自以下的止吐药:5HT₃-拮抗剂、皮质类固醇、抗组胺药(H₁)、抗胆碱能药、H₂-拮抗剂或NK₁-拮抗剂。
6. 根据前述权利要求任一项的用于所述用途的氨磺必利,其中氨磺必利与另一种止吐药分开、依次或同时联合给药。
7. 根据权利要求6的用于所述用途的氨磺必利,其中所述另一种止吐药为5HT₃拮抗剂、NK₁拮抗剂或类固醇。
8. 根据权利要求6或权利要求7的用于所述用途的氨磺必利,其中所述另一种止吐药为地塞米松、昂丹司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼、阿瑞吡坦、奈妥吡坦或罗拉吡坦。
9. 根据前述权利要求任一项的用于所述用途的氨磺必利,其中氨磺必利基本上是外消旋体的形式。
10. 根据前述权利要求任一项的用于所述用途的氨磺必利,其中氨磺必利通过静脉内途径给药。
11. 一种治疗患者术后恶心和/或呕吐的方法,其包括给予患者氨磺必利,其中患者已被给予用于术后恶心和/或呕吐的预防药物,并且其中氨磺必利的剂量为7.5至15mg。
12. 根据权利要求11所述的方法,其具有权利要求1至10的附加特征中的任意一个。

术后恶心和呕吐的补救治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及氨磺必利在治疗术后恶心和/或呕吐 (PONV) 中的用途。

背景技术

[0002] PONV是在大约30%的所有手术患者和70%的高风险患者中发生的病症。PONV的风险因素包括：手术类型、性别、吸烟史、PONV或运动病的既往病史、手术时长、挥发性麻醉剂的使用以及阿片样物质镇痛药的使用。通常，女性比男性更易于发生PONV，不吸烟者和之前经历过PONV或运动病的女性也是如此。

[0003] PONV对于患者和医疗保健提供者来说是一个重要的议题。它通常作为患者最畏惧的并发症，发生率高于术后疼痛，因此是导致焦虑和患者痛苦的显著原因。PONV可延迟患者从医院出院或导致住院手术后再入院，并且可能需要门诊患者入院。这具有重大的经济和社会影响。随着医院获得性耐药性感染率的增加，它也可能转化为对临床结果的影响。

[0004] PONV中涉及许多机制，最显著的是从肠壁释放5-羟色胺和激活脑中的化学受体触发区。因此，几种不同的受体似乎参与PONV并代表药物疗法的有效靶点。其中最重要的是5-羟色胺能5HT₃和多巴胺能D₂以及可能的D₃受体。

[0005] 尽管在中等和高风险患者中常规使用预防性止吐药，但是PONV仍然在约30-40%的病例中发生，即使在接受目前5HT₃拮抗剂和皮质类固醇标准治疗方案的患者中也是如此，仍然非常需要有效和安全的其他药剂，特别是具有不同作用机制的药剂。

[0006] 在2011年9月15日公布的WO2011/110854中记载了氨磺必利作为止吐药的用途，该申请要求2010年3月11日提交的英国专利申请GB 1004020.2的优先权。这两个文献的全部内容都纳入本说明书。

[0007] 在多中心、双盲、随机、剂量范围的II期试验（由申请人进行）中，以1mg、5mg和20mg的剂量对具有中度至高度患PONV风险的成人手术患者（预防）静脉内给予氨磺必利，第四组接受安慰剂。与安慰剂(69%)相比，所有氨磺必利组的PONV的发病率均更低，在1mg (48%, p < 0.05) 和5mg (40%, p < 0.01) 的情况下显著如此。这表明在评估PONV的发病率时，5mg处于U形剂量反应曲线的底部或附近。

[0008] 在两项多中心、双盲、随机、安慰剂对照的III期临床试验——由申请人进行且涉及626名具有中度至高度患PONV风险的可评估的成人手术患者（预防）——中，与用安慰剂发病率为59%相比，以5mg给予氨磺必利成功地将PONV的发病率降至48% (p < 0.01)。

[0009] 在涉及1147名具有高度患PONV风险的可评估的成人手术患者（预防）的多中心、双盲、随机、III期试验（由申请人再次进行）中，与用安慰剂与标准止吐药组合的发病率为53%相比，氨磺必利5mg与标准止吐药组合成功地将PONV的发病率降至42% (p < 0.001)。

[0010] 在由申请人进行的另一项临床试验中，在先前未接受过预防的患者中，就治疗PONV而言，将剂量为5mg和10mg的氨磺必利与安慰剂进行了比较。在临床功效方面，5mg和10mg剂量之间没有差异，这表明两种剂量均处于U形剂量反应曲线的平台期。在治疗PONV时，两种剂量均显著优于安慰剂。

发明内容

[0011] 本发明至少部分基于氨磺必利作为PONV的补救治疗的研究的结果(即,在先前已接受PONV预防但尽管进行了预防随后仍然患有PONV的患者中),所述研究由申请人进行。正如所预期的,发现氨磺必利在PONV中作为补救治疗是有效的(在呕吐发作和/或恶心发作之后),但是在详细分析数据后,出人意料地发现剂量为10mg的氨磺必利作为PONV补救治疗比剂量为5mg的氨磺必利更有效。这是完全出乎意料的,特别是考虑到上述临床试验的结果(表明两种剂量之间应该没有差异)。

[0012] 根据第一方面,氨磺必利可用于治疗患者的术后恶心和/或呕吐,其中患者已经被给予用于术后恶心和/或呕吐的预防药物,并且其中氨磺必利的剂量为7.5至15mg。

[0013] 根据第二方面,提供一种治疗患者术后恶心和/或呕吐的方法,其包括给予患者氨磺必利,其中患者已被给予用于术后恶心和/或呕吐的预防药物,并且其中氨磺必利的剂量为7.5至15mg。

具体实施方式

[0014] 氨磺必利具有一个手性中心并存在两种对映异构体,即(S)--氨磺必利和(R+)-氨磺必利。可优选使用外消旋体或(S)--氨磺必利,其基本上不含(R+)-对映异构体。据报道,几乎所有的治疗活性是发现于(S)-对映异构体中,因此使用这种对映异构体意味着与外消旋体相比,可以将剂量减少至少50%(例如,50%、60%、70%、80%或90%,或50%-60%、60%-70%、70%-80%或80-90%)。

[0015] 氨磺必利的外消旋混合物或外消旋体意味着氨磺必利包含(S)--氨磺必利和(R+)-对映异构体两者。例如,外消旋混合物可包含40%至60%的(S)--氨磺必利和60%至40%的(R+)-对映异构体。在一些实施方案中,外消旋混合物可包含约50%的(S)--氨磺必利和约50%的(R+)-对映异构体。

[0016] 基本上不含(R+)-对映异构体的(S)--氨磺必利包含少于10%、少于5%、少于4%、少于3%、少于2%或少于1%的(R+)-对映异构体。例如,基本上不含(R+)-对映异构体的(S)--氨磺必利包含少于2%或少于1%的(R+)-对映异构体。

[0017] 如本文所用,术语术后恶心和/或呕吐(PONV)采用其在本领域中的常规含义。在本领域中众所周知,其意味着在外科手术后发生的出现一次或多次呕吐发作(呕吐和/或干呕)或出现呕吐的欲望(恶心)。干呕涉及与呕吐相同的生理机制,但是发生在闭合的声门上。PONV可定义为在外科手术结束后48小时内发生的恶心和/或呕吐。它可以定义为在外科手术结束后24小时内发生的恶心和/或呕吐。

[0018] 如本文所用,“呕吐发作”意指出现呕吐发病和/或干呕发病。

[0019] 如本文所用,“恶心发作”意指出现恶心发病。这可以由报告有呕吐的欲望或要求止吐药的患者表明。

[0020] 如本文所用,“外科手术”采用其在本领域中的常规含义。它优选包括给予全身麻醉,例如全身吸入麻醉。所述手术可以是全身麻醉下的选择性手术(开放式或腹腔镜技术)。优选安排从诱导麻醉至拔管持续至少一小时。拔管前,将伤口闭合。

[0021] 如本文所用,术语“外科手术结束”采用其在本领域中的常规含义并且是技术人员熟知的。它通常与手术结束时的伤口闭合一致。

[0022] 如本文所用,当与数值(例如5、10%、1/3)一起使用时,术语“约”或“大约”指可以小于或大于该数的数值范围。例如,“约5”指比5小或大10%、5%、2%或1%的数值范围,例如4.5至5.5,或4.75至5.25,或4.9至5.1,或4.95至5.05。在一些情况下,“约5”指比5小或大2%或1%的数值范围。例如4.9至5.1或4.95至5.05。

[0023] 在本发明的一个方面,氨磺必利的剂量为7.5mg至15mg。优选地,氨磺必利的有效量(即剂量)包含8至15mg氨磺必利,更优选8.5、9或9.5至15mg。氨磺必利的剂量也可以是7.5至14.5、14、13.5、13、12.5、12、11.5、11或10.5。任何上述范围的界限值可以彼此组合。优选地,剂量为8至12mg,更优选9至12mg,最优选约10mg氨磺必利。最优选地,剂量为10mg。优选地,氨磺必利是外消旋混合物的形式。

[0024] 优选地,氨磺必利以单一剂量给药。

[0025] 优选地,氨磺必利以外消旋体的形式给药。如果它以S-对映异构体的形式给药,则剂量可以相应地改变(例如它可以减半)。

[0026] 根据本发明,氨磺必利用于PONV的“治疗”。这意味着患者已经患有PONV(如上所定义)。同样根据本发明,患者已经给予PONV的预防药物。因此,根据定义,PONV预防是不成功的。

[0027] 根据本发明,在PONV治疗之前给予PONV“预防”。“预防药物”意指以预防PONV为意图/目的给予的药物。合适的药物是本领域技术人员已知的。实例如下给出。

[0028] 将氨磺必利与其他止吐药(即不是氨磺必利)联合给药可能是有利的。所述“其他止吐药”优选选自可增加额外的功效处的其他种类的止吐药。因此,优选地,不同的止吐药不是D₂拮抗剂。这些包括,但不限于,类固醇,最优选地塞米松;5HT₃拮抗剂,包括但不限于昂丹司琼(ondansetron)、格拉司琼(granisetron)和帕洛诺司琼(palonosetron);以及NK₁拮抗剂如阿瑞吡坦(aprepitant)、奈妥吡坦(netupitant)或罗拉吡坦(rolapitant)。氨磺必利可与具有D₂和5HT₃两者特性的甲氧氯普胺组合。优选地,其他止吐药为昂丹司琼、格拉司琼或地塞米松。氨磺必利可与一种或多种(例如2或3种)不同的止吐药组合。其他种类药物可以通过任何合适的给药途径给药(例如,通过该药物的典型给药途径,如口服、静脉内或肌内)。在一些情况下,其他种类药物可在手术结束后6小时内给药。在其他情况下,其他种类药物可在手术结束后6小时后给药。

[0029] 预防药物优选在外科手术结束前给药。在一个优选的实施方案中,预防是从外科手术前约4小时开始直到伤口闭合/手术结束时的一段时间内给予。优选不迟于伤口闭合/手术结束时给予,更优选在麻醉时(更优选在诱导麻醉时)给予预防。

[0030] 有许多适用于本发明的预防药物,这些是本领域技术人员公知的。特定的预防药物可以基于许多不同因素进行选择,例如年龄和体重,或者人是否正在接受某些其他药物。优选地,预防药物是不为氨磺必利的止吐药。更优选地,预防药物不是多巴胺-2(D₂)拮抗剂。

[0031] 在一些实施方案中,预防药物是选自以下的止吐药:5HT₃-拮抗剂、皮质类固醇、抗组胺药(H₁)、抗胆碱能药、H₂-拮抗剂或NK₁-拮抗剂。预防药物可选自上文列出的任何止吐药(即联合疗法)。

[0032] 5HT₃-拮抗剂可以是昂丹司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼、托烷司琼(tropisetron)或多拉司琼(dolasetron)。优选昂丹司琼、格拉司琼或帕洛诺司琼。更优选地,它是昂丹司琼。

皮质类固醇可以是地塞米松、氢化可的松(hydrocortisone)、倍他米松(betamethasone)、甲基强的松龙(methylprednisolone)或泼尼松龙(prednisolone)。优选地塞米松。抗组胺药(H₁)可以是茶苯海明(dimenhydrinate)、羟嗪(hydroxazine)、苯海拉明(diphenhydramine)、异丙嗪(promethazine)、赛克利嗪(cyclizine)或美克洛嗪(meclizine)。抗胆碱能药可以是东莨菪碱(scopolamine/hycosine)。H₂-拮抗剂可以是法莫替丁(famotidine)。NK₁-拮抗剂可以是阿瑞吡坦。如果使用D₂-拮抗剂作为预防止吐药，则其可以是氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌利多(droperidol)或多潘立酮(domperidone)。

[0033] 上文列出的不同止吐药的典型剂量是本领域技术人员已知的。例如，昂丹司琼的剂量通常为2至20mg，或2至15mg，或约10mg或约4mg。对于格拉司琼，剂量通常为1-3mg，例如1mg。对于地塞米松，典型剂量为4-20mg，例如4mg。

[0034] 根据本发明使用的氨磺必利可与随附的使用说明书一起包装用于销售。使用说明书(药物标签)优选具体指明待治疗的患者应该已经历外科手术并且他们应该从先前已经接受过不成功的PONV预防的患者组中选择(即补救治疗)。它们还优选具体指明氨磺必利的剂量为10mg。

[0035] 用于本发明的氨磺必利优选配制成静脉内制剂(并旨在用于静脉内给药)。氨磺必利可以是盐、水合物或溶剂合物的形式。盐包括药学上可接受的盐，例如衍生自无机酸或有机酸的酸加成盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、对甲苯磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、草酸盐、酒石酸盐和苯甲酸盐。

[0036] 盐也可以用碱形成。这样的盐包括衍生自无机碱或有机碱的盐，例如碱金属盐如钠盐和钾盐和碱土金属盐如镁盐和钙盐，以及有机胺盐如吗啉、哌啶、二甲胺和二乙胺盐。

[0037] 用于本发明的氨磺必利的静脉内制剂可以是无菌可注射的水性或非水性(例如油质)溶液剂或混悬剂的形式。无菌可注射的制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液剂或混悬剂，例如在1,3-丁二醇中的溶液剂。其中可以使用的可接受的载体和溶剂为水、磷酸盐缓冲溶液、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发性油可用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的不挥发性油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸如油酸可用于制备本发明的静脉内制剂。混悬剂可根据已知技术使用那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。

[0038] 水性混悬剂含有活性成分与适于制备水性混悬剂的赋形剂。这样的赋形剂为悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂如天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或环氧烷与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物如聚氧乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性混悬剂还可含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂，以及一种或多种甜味剂，例如蔗糖或糖精。

[0039] 用于注射的组合物通常是水性的，并包含缓冲剂，例如柠檬酸盐缓冲剂。可不需要其他成分。这种组合物的pH可以是例如4至7，例如约5。

[0040] 适于通过加入水来制备水性混悬剂的可分散的粉剂和颗粒剂提供活性成分与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂是已知的。

[0041] 本发明的药物组合物还可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油；或矿物油，例如液体石蜡；或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶，例如阿拉伯树胶或黄蓍树胶；天然存在的磷脂，例如大豆、卵磷脂；以及衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，例如脱水山梨糖醇单油酸酯，和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0042] 适用于本发明的氨磺必利的静脉内单位剂量优选是含有氨磺必利的单次注射剂。在一个优选的实施方案中，这可以是一小瓶活性剂与注射器和针头或预填充注射器/针头组合的形式。

[0043] 在一些实施方案中，氨磺必利是非IV可注射的制剂。它可以是固体或液体制剂的形式，并且可以配制用于口服给药。固体制剂可以是片剂或胶囊剂、熔融片剂的形式，或者是可分散的粉剂或颗粒剂的形式（可能需要加入水中）。液体制剂可以是水性或油性混悬剂的形式或糖浆剂的形式，并且它们可以包装在小瓶中。

[0044] 氨磺必利可以是栓剂的形式，用于药物的直肠给药。这些组合物可以通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备，所述赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体，因此会在直肠中熔化以释放药物。这样的物质包括可可脂和聚乙二醇。

[0045] 对于局部递送，可以使用经皮和经粘膜贴剂、乳膏、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂。对于舌下递送，可以使用快速溶解的片剂制剂，以及上述的若干形式。对于口服给药，其是优选的，氨磺必利可以片剂、胶囊剂或液体剂给药。

[0046] 在一个优选的实施方案中，口服单位剂量的氨磺必利是一个或多个片剂或一个或多个胶囊剂的形式。单位剂量的氨磺必利可以泡罩包装提供。

[0047] 氨磺必利制剂可含有任何数量的药学上可接受的赋形剂，如甜味剂和防腐剂。

[0048] 适用于本发明的氨磺必利的制剂记载于W02011/110854中。

[0049] 当本发明的用途或方法提供多于一种药物的给药时，它们可以同时、依次或分开给药。不必将它们包装在一起（但这是本发明的一个实施方案）。也不必将它们同时给药。如本文所用，“分开”给药意指药物作为相同总剂量方案（其可包括数天）的一部分给药，但优选在同一天给药。如本文所用，“同时”意指药物一起服用或配制成单一组合物。如本文所用，“依次”意指药物在大约相同的时间给药，优选在彼此间隔约1小时内给药。

[0050] 预防药物应该在出现呕吐发病之前给药。它优选以单一预防剂量给药。

[0051] 优选地，氨磺必利通过IV输注（推注）给药，优选在约20秒直至约20分钟的时间段内给药。例如如果患者在注射时疼痛，则更长的输注时间可能是优选的。在一些实施方案中，氨磺必利在约1至15、1至10、1至5或1或2分钟内给药。氨磺必利优选以单一剂量给药。

[0052] 氨磺必利应在第一次呕吐发作后和/或在第一次恶心发作（例如，第一次请求止吐药物以治疗恶心或报告有呕吐的欲望）后尽快给药。优选地，氨磺必利在第一次呕吐发作的1小时内和/或在第一次恶心发作的1小时内给药。更优选地，它在第一次呕吐发作的30分钟内和/或在第一次恶心发作的30分钟内给药。更优选地，它在第一次呕吐发作的15分钟内和/或在第一次恶心发作的15分钟内给药。

[0053] 在一些实施方案中，在初次剂量后24小时内不给予其他剂量的氨磺必利。在一些

实施方案中,本发明的初次剂量之后是在距第一剂量约24小时内、优选约12小时内的至少一个其他剂量。

[0054] 在一个优选的实施方案中,患者是人。

[0055] 以下研究说明了本发明。

[0056] 研究1

[0057] 方案

[0058] 进行了在先前已经进行预防的患者中作为已确定的术后恶心和呕吐的治疗用于IV注射的氨磺必利的随机、双盲、安慰剂对照的研究。该研究的主要目的是在先前已经进行PONV预防的患者中,比较5mg和10mg氨磺必利与安慰剂作为已确定的PONV的治疗的功效。

[0059] 该研究在成人患者(≥18岁)中进行,预期吸入性麻醉的持续时间为至少1小时,所述患者先前已经进行PONV预防,在手术后24小时内经历PONV。

[0060] 通过缓慢IV给药,在约2分钟内给予剂量为5mg或10mg的氨磺必利或匹配的安慰剂一次。

[0061] 主要功效变量是二分变量:初次PONV治疗的成功或失败,其中成功定义为在研究药物给药后30分钟至24小时没有呕吐发作(呕吐或干呕),并且研究药物给药后24小时内的任何时间均未给予止吐补救药物(“完全反应”)

[0062] 次要功效变量包括:

[0063] • 恶心的出现和严重程度(VRS评分>0) 和显著恶心的出现和严重程度(VRS评分≥4),包括恶心时间进程的量度,例如最长达24小时的时间段的恶心评分曲线下的面积。

[0064] • 给予研究药物后出现呕吐(包括干呕)。

[0065] • 使用止吐补救药物。

[0066] • 初次PONV治疗失败的时间。

[0067] • 根据各种参数对成功和失败进行子分析,包括相对于手术结束的PONV开始时间和性别。

[0068] 结果

[0069] 完全反应(CR)率如下:

[0070] 安慰剂(235例患者) 28.5%

[0071] 氨磺必利5mg(237例患者) 33.8% (p=0.109)

[0072] 氨磺必利10mg(230例患者) 41.7%, (p=0.003)

[0073] 结论

[0074] 当将氨磺必利用作“补救”治疗时,即当其用于治疗当患者先前已接受过不成功的预防时具有PONV发作的患者时,以10mg的剂量给予氨磺必利是有益的(与5mg的剂量相比)。已显示10mg剂量的氨磺必利在这种情况下特别有效。这可以使在麻醉后监测治疗室(post-anaesthesia care unit)中的停留时长非常有益地减少,因此可以为医疗保健提供者提供益处。