



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112019016565-7 A2**



**(22) Data do Depósito: 09/02/2018**

**(43) Data da Publicação Nacional: 31/03/2020**

---

**(54) Título:** TRATAMENTO DE EMERGÊNCIA DE NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS

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

**(30) Prioridade Unionista:** 10/02/2017 GB 1702250.0.

**(71) Depositante(es):** ACACIA PHARMA LIMITED.

**(72) Inventor(es):** JULIAN CLIVE GILBERT; ROBERT WILLIAM GRISTWOOD; GABRIEL FOX.

**(86) Pedido PCT:** PCT GB2018050374 de 09/02/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2018/146490 de 16/08/2018

**(85) Data da Fase Nacional:** 09/08/2019

**(57) Resumo:** A presente invenção se refere à amissulprida que é útil no tratamento de náuseas e/ou vômitos pós-operatórios em um paciente, em que um fármaco de profilaxia para náuseas e/ou vômitos pós-operatórios foi administrado ao paciente, e em que a dose de amissulprida é de 7,5 a 15 mg.

## “TRATAMENTO DE EMERGÊNCIA DE NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS”

### CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere ao uso de amissulprida no tratamento de náuseas e/ou vômitos pós-operatórios (PONV).

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] PONV é uma afecção que ocorre em aproximadamente 30% de todos os pacientes submetidos a cirurgias e em 70% dos pacientes de alto risco. Os fatores de risco para PONV incluem: tipo de cirurgia, sexo, histórico de tabagismo, histórico anterior de PONV ou cinetose, duração da cirurgia, uso de anestésicos voláteis e uso de analgésicos opioides. Normalmente, as mulheres são mais propensas a desenvolver PONV do que os homens, assim como os não fumantes e os que já sentiram PONV ou cinetose.

[0003] PONV é um problema significativo para pacientes e profissionais de saúde. É frequentemente avaliado acima da dor pós-operatória como uma complicação mais temida pelos pacientes e, portanto, contribui de modo significativo para a ansiedade e o sofrimento do paciente. A PONV pode retardar a alta hospitalar do paciente ou resultar em readmissão após procedimentos de internação e pode exigir internação para pacientes ambulatoriais. Isso tem um impacto econômico e social significativo. Com taxas crescentes de infecções resistentes adquiridas em hospitais, isso também pode se traduzir em um impacto sobre os resultados clínicos.

[0004] Inúmeros mecanismos implicaram em PONV, mais particularmente, liberação de serotonina da parede intestinal e ativação da zona de gatilho quimiorreceptora no cérebro. Consequentemente, vários receptores diferentes parecem estar envolvidos em PONV e representam alvos eficazes para terapias medicamentosas. Entre os mais importantes estão os receptores 5HT<sub>3</sub> serotoninérgicos e os receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos e, possivelmente, D<sub>3</sub>.

[0005] Apesar do uso rotineiro de antieméticos profiláticos em pacientes de risco moderado e alto, o PONV ocorre adicionalmente em cerca de 30 a 40% dos casos, mesmo em pacientes que recebem tratamento

padrão atual de antagonistas e corticosteroides 5HT<sub>3</sub> e ainda há uma necessidade significativa de agente adicionais eficazes e seguros, especialmente com diferentes mecanismos de ação.

[0006] O uso de amissulprida como um antiemético é descrito no documento WO2011/110854, publicado em 15 de setembro de 2011, que reivindica prioridade a partir do relatório descritivo de patente britânica, nº GB 1004020.2, depositado em 11 de março de 2010. Ambos os documentos são incorporados ao presente relatório descritivo em sua totalidade.

[0007] Em um ensaio de Fase II multicêntrico, duplo-cego, randomizado e de dosagem variada (conduzido pela requerente), a amissulprida foi administrada por via intravenosa a pacientes submetidos a cirurgias adultos com risco moderado a alto de sofrer PONV (profilaxia), com doses de 1 mg, 5 mg e 20 mg, com um quarto grupo que recebe placebo. A incidência de PONV foi menor em todos os grupos de amissulprida, e significativamente no caso de 1 mg (48%,  $p < 0,05$ ) e 5 mg (40%,  $p < 0,01$ ), em comparação com o grupo de placebo (69%). Isso sugere que 5 mg estão no fundo ou perto do fundo de uma curva de resposta à dose em formato de U ao se avaliar a incidência de PONV.

[0008] Em ensaios clínicos de Fase III multicêntricos, duplo-cego, randomizados e controlados por placebo conduzidos pela requerente e que envolvem 626 pacientes submetidos a cirurgias adultos avaliáveis com risco moderado a alto de sofrer PONV (profilaxia) e a administração de amissulprida na dose de 5 mg reduziram de modo bem-sucedido a incidência de PONV em 48%, em comparação com 59% com placebo ( $p < 0,01$ ).

[0009] Em um ensaio de Fase III multicêntrico, duplo-cego e randomizado que envolve 1.147 pacientes submetidos a cirurgias adultos avaliáveis com alto risco de sofrer PONV (profilaxia), novamente conduzido pela requerente, amissulprida 5 mg em combinação com um antiemético padrão reduziu de modo bem-sucedido a incidência de PONV em 42%, em comparação com 53% com placebo em combinação com um antiemético padrão ( $p < 0,001$ ).

[0010] Em outro ensaio clínico conduzido pela requerente, a amissulprida em doses de 5 mg e 10 mg foi comparada com placebo

para o tratamento de PONV, em pacientes que não receberam profilaxia anteriormente. Não houve nenhuma diferença entre as doses de 5 mg e 10 mg em termos de eficácia clínica, o que sugere que ambas as doses estejam no platô da curva de resposta à dose em formato de U. Ambas as doses foram significativamente melhores do que placebo em tratamento de PONV.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0011] A presente invenção é baseada, pelo menos em parte, nos resultados de um estudo de amissulprida como um tratamento de emergência para PONV (isto é, em paciente que recebeu a profilaxia anteriormente para PONV, mas tinha sofrido posteriormente de PONV apesar da profilaxia), conduzido pela requerente. Conforme esperado, a amissulprida é eficaz como um tratamento de emergência para PONV (após um episódio emético e/ou um episódio de náusea), mas após a análise detalhada dos dados, se constatou de modo surpreendente que a amissulprida em uma dose de 10 mg era mais eficaz como um tratamento de emergência de PONV do que a amissulprida em uma dose de 5 mg. Isso foi completamente inesperado, particularmente dado o resultado dos ensaios clínicos descritos acima (sugerindo que não deve haver diferença entre as duas doses).

[0012] De acordo com um primeiro aspecto, a amissulprida é útil no tratamento de náuseas e/ou vômitos pós-operatórios em um paciente, em que já foi administrado ao paciente um fármaco de profilaxia para náuseas e/ou vômitos pós-operatórios, e em que a dose de amissulprida é de 7,5 a 15 mg.

[0013] De acordo com um segundo aspecto, é fornecido um método para tratar náuseas e/ou vômitos pós-operatório em um paciente, que compreende administrar amissulprida ao paciente, em que se administrou um fármaco de profilaxia ao paciente, e em que a dose de amissulprida é de 7,5 a 15 mg.

#### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[0014] A amissulprida tem um único centro quiral e há dois enantiômeros, isto é, (*S*)-amissulprida e (*R*)-amissulprida. Pode ser preferível

utilizar o racemato ou (*S*)-amissulprida, que é substancialmente livre do (*R*)-enantiômero. Relatou-se que quase toda a atividade terapêutica deve ser encontrada no (*S*)-enantiômero, e, portanto, o uso desse enantiômero significa que pode ser possível reduzir a dose em pelo menos 50% (por exemplo, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90%, ou 50% a 60%, 60% a 70%, 70% a 80%, ou 80 a 90%) em comparação com o racemato.

[0015] Uma mistura racêmica ou racemato de amissulprida significa que a amissulprida compreende tanto a (*S*)-amissulprida quanto o (*R*)-enantiômero. Por exemplo, a mistura racêmica pode compreender de 40% a 60% de (*S*)-amissulprida e 60% a 40% do (*R*)-enantiômero. Em algumas modalidades, a mistura racêmica pode compreender cerca de 50% de (*S*)-amissulprida e cerca de 50% do (*R*)-enantiômero.

[0016] A (*S*)-amissulprida que é substancialmente livre do (*R*)-enantiômero compreende menos de 10%, menos de 5%, menos de 4%, menos de 3%, menos de 2% ou menos de 1% de (*R*)-enantiômero. Por exemplo, (*S*)-amissulprida que é substancialmente livre do (*R*)-enantiômero compreende menos de 2% ou menos de 1% de (*R*)-enantiômero.

[0017] Conforme usado no presente documento, o termo náuseas e/ou vômitos pós-operatórios (PONV) tem seu significado convencional na técnica. O mesmo é bem-entendido no campo como a ocorrência de um ou mais episódios eméticos (vômito e/ou ânsia de vômito) ou a ocorrência do desejo de vomitar (náusea), que ocorre após um procedimento cirúrgico. A ânsia de vômito envolve os mesmos mecanismos fisiológicos como vômitos, mas ocorre contra uma glote fechada. PONV pode ser definida como náusea e/ou vômito que ocorre no período de 48 horas após o término do procedimento cirúrgico. Pode ser definida como náusea e/ou vômito que ocorre no período de 24 horas após o término do procedimento cirúrgico.

[0018] Conforme usado no presente documento, um “episódio de êmese” significa a ocorrência de uma incidência de vômito e/ou uma incidência de ânsia de vômito.

[0019] Conforme usado no presente documento, um “episódio de náusea” significa a ocorrência de uma incidência de náusea. Isso pode ser indicado por um paciente que relata o desejo de vomitar ou solicita uma medicação antiemética.

[0020] Conforme usado no presente documento, um “procedimento cirúrgico” tem seu significado convencional na técnica. O mesmo envolve, de preferência, a administração de uma anestesia geral, por exemplo, anestesia por inalação geral. O procedimento pode ser uma cirurgia eletiva (técnica laparoscópica ou aberta) sob anestesia geral. Programa-se que o mesmo dure pelo menos uma hora desde a indução de anestesia até a extubação. Antes da extubação, uma ferida será fechada.

[0021] Conforme usado no presente documento, o termo “extremidade do procedimento cirúrgico” tem seu significado convencional na técnica e é entendido pela pessoa versada. O mesmo geralmente coincide com um fechamento de ferida no término da cirurgia.

[0022] Conforme usado no presente documento, o termo “cerca de” ou “aproximadamente”, quando usado juntamente com um valor numérico (por exemplo, 5, 10%, 1/3), se refere a uma faixa de valores numéricos que pode ser menor ou maior do que o número. Por exemplo, “cerca de 5” se refere a uma faixa de valores numéricos que são 10%, 5%, 2% ou 1% menores ou maiores do que 5, por exemplo, uma faixa de 4,5 a 5,5, ou 4,75 a 5,25, ou 4,9 a 5,1, ou 4,95 a 5,05. Em alguns casos, “cerca de 5” se refere a uma faixa de valores numéricos que são 2% ou 1% menores ou maiores do que 5, por exemplo, uma faixa de 4,9 a 5,1 ou 4,95 a 5,05.

[0023] Em um aspecto da invenção, a dose de amissulprida é de 7,5 mg a 15 mg. De preferência, uma quantidade eficaz (isto é, a dose) de amissulprida compreende de 8 a 15 mg de amissulprida, com mais preferência, 8,5, 9 ou 9,5 a 15 mg. A dose de amissulprida também pode ser de 7,5 a 14,5, 14, 13,5, 13, 12,5, 12, 11,5, 11 ou 10,5. Qualquer um dos limites acima mencionados das faixas podem ser combinados entre si. De preferência, a dose é de 8 a 12 mg, com mais preferência, 9 a 12 mg e, com a máxima preferência de

cerca de 10 mg de amissulprida. Com a máxima preferência, a dose é de 10 mg. De preferência, a amissulprida está sob a forma de uma mistura racêmica.

[0024] De preferência, a amissulprida é administrada como uma dose diária única.

[0025] De preferência, a amissulprida é administrada como um racemato. Se a mesma for administrada como o *S*-enantiômero, a dose poderá ser alterada (por exemplo, a mesma pode ser reduzida à metade).

[0026] De acordo com a invenção, a amissulprida é usada no “tratamento” de PONV. Isso significa que o paciente já está sofrendo de PONV (conforme definido acima). Além disso, de acordo com a invenção, já se administrou um fármaco de profilaxia ao paciente para PONV. Portanto, pela definição, a profilaxia de PONV foi malsucedida.

[0027] A “profilaxia” de PONV de acordo com a invenção é administrada antes do tratamento de PONV. Um “fármaco de profilaxia” significa um fármaco que é administrado com a intenção/objetivo de prevenir PONV. Fármacos adequados serão conhecidos pelos versados na técnica. Os Exemplos são fornecidos abaixo.

[0028] Pode ser vantajoso administrar amissulprida em combinação com outros antieméticos (isto é, não amissulprida). O “outro antiemético” é, de preferência, de outra classe de antieméticos, que podem adicionar benefícios adicionais de eficácia. Portanto, de preferência, o agente antiemético não é um antagonista D<sub>2</sub>. Os mesmos incluem, mas sem limitação, esteroides, com a máxima preferência, dexametasona, antagonistas 5HT<sub>3</sub> incluindo, mas sem limitação, ondansetrona, granisetrona e palonosetrona, e antagonistas NK<sub>1</sub>, tais como aprepitanto, netupitanto ou rolapitant. A amissulprida pode ser combinada com metoclopramida, que tem tanto propriedades de D<sub>2</sub> quanto de 5HT<sub>3</sub>. De preferência, o outro agente antiemético é ondansetrona, granisetrona ou dexametasona. A amissulprida pode ser combinada com um ou mais (por exemplo, 2 ou 3) diferentes antieméticos. Outras classes de fármacos podem ser administradas através de quaisquer vias de administração apropriadas (por exemplo, através da via de administração que é típica para esse fármaco, tal como oral, intravenosa ou

intramuscular). Em alguns casos, outras classes de fármacos podem ser administradas dentro de 6 horas a partir do término da cirurgia. Em outros casos, outras classes de fármacos podem ser administradas após 6 horas a partir do término da cirurgia.

[0029] O fármaco de profilaxia é, de preferência, administrado antes do término do procedimento cirúrgico. Em uma modalidade preferencial, a profilaxia foi administrada a partir do período que inicia cerca de 4 horas antes do procedimento cirúrgico até o momento do fechamento da ferida/término da cirurgia. A mesma é administrada, de preferência, até o momento de fechamento de ferida/término de cirurgia, com mais preferência, a profilaxia é administrada no momento de anestesia (e com mais preferência, no momento de indução da anestesia).

[0030] Há muitos fármacos de profilaxia adequados para uso na invenção, e os mesmos são bem-conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Um fármaco de profilaxia específico pode ter sido escolhido com base em uma série de fatores diferentes, tais como idade e peso, ou se uma pessoa está recebendo outros fármacos, por exemplo. De preferência, o fármaco de profilaxia é um fármaco antiemético que não é amissulprida. Com mais preferência, o fármaco de profilaxia não é um antagonista de dopamina-2 ( $D_2$ ).

[0031] Em algumas modalidades, o fármaco de profilaxia é um antiemético selecionado a partir de um  $5HT_3$ -antagonista, um corticosteroide, uma anti-histamina ( $H_1$ ), um anticolinérgico, um  $H_2$ -antagonista ou um  $NK1$ -antagonista. O fármaco de profilaxia pode ser selecionado a partir de qualquer um dos agentes antieméticos listados acima (isto é, as terapias de combinação).

[0032] O  $5HT_3$ -antagonista pode ser ondansetrona, granisetrona, palonossetrom, tropizetrona ou dolasetrona. O mesmo é, de preferência, ondansetrona, granisetrona ou palonossetrom. Com mais preferência, o mesmo é ondansetrona. O corticosteroide pode ser dexametasona, hidrocortisona, betametasona, metilprednisolona ou prednisolona. O mesmo é, de preferência, dexametasona. A anti-histamina ( $H_1$ ) pode ser dimenidrinato, hidroxazina,



difenidramina, prometazina, ciclizina ou meclizina. O anticolinérgico pode ser escopolamina/hicosina. O H<sub>2</sub>-antagonista pode ser famotidina. O NK<sub>1</sub>-antagonista pode ser aprepitante. Se um D<sub>2</sub>-antagonista for usado como o antiemético de profilaxia, o mesmo poderá ser haloperidol, droperidol ou domperidona.

[0033] Doses típicas dos diferentes agentes antieméticos listados acima são conhecidas por uma pessoa versada na técnica. Por exemplo, a ondansetrona se encontra tipicamente em uma dose de 2 a 20 mg, ou 2 a 15 mg, ou de cerca de 10 mg ou de cerca de 4 mg. Para granisetrona, a dose é, tipicamente, de 1 a 3 mg, por exemplo, 1 mg. Para dexametasona, uma dose típica é de 4 a 20 mg, por exemplo, 4 mg.

[0034] A amissulprida para uso de acordo com a presente invenção pode ser embalada para a venda juntamente com instruções anexas para uso. As instruções para uso (rótulo de fármaco), de preferência, especificam que o paciente a ser tratado deve ter sido submetido a um procedimento cirúrgico e que deve ser selecionado a partir do grupo de pacientes que recebeu profilaxia prévia para PONV que não foi bem-sucedida (isto é, tratamento de emergência). As mesmas também especificam, de preferência, que a dose de amissulprida é de 10 mg.

[0035] A amissulprida para uso na presente invenção é, de preferência, formulada como uma formulação intravenosa (e destinada à administração intravenosa). A amissulprida pode estar na forma de um sal, hidrato ou solvato. Os sais incluem sais farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, sais de adição de ácido derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como cloridratos, bromidratos, p-toluenossulfonatos, fosfatos, sulfatos, percloratos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, citratos, malonatos, succinatos, lactatos, oxalatos, tartaratos e benzoatos.

[0036] Sais também podem ser formados com bases. Tais sais incluem sais derivados de bases inorgânicas ou orgânicas, por exemplo, sais de metal alcalino, tais como sais de sódio e potássio e sais de metal alcalino terroso, tais como sais de magnésio e cálcio, e sais de amina orgânica, tais como sais de morfolina, piperidina, dimetilamina e dietilamina.

[0037] Uma formulação intravenosa de amissulprida para uso na invenção pode estar sob a forma de uma solução ou suspensão (por exemplo, oleaginosa) aquosa ou não aquosa injetável estéril. A preparação injetável estéril também pode estar em uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxica, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução tampão de fosfato, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis podem ser empregados como solvente ou meio de suspensão. Para esse propósito, qualquer óleo fixo brando pode ser empregado, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, tal como ácido oleico, podem ser usados na preparação da formulação intravenosa da invenção. As suspensões podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando os agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados.

[0038] Suspensões aquosas contêm o ingrediente ativo em combinação com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou umectantes, tal como um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como polioxietileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de etila ou n-propila, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes edulcorantes, tal como sacarose ou sacarina.

[0039] Composições para a injeção são, tipicamente, aquosas, e compreendem um tampão, por exemplo, tampão de citrato. Nenhum outro ingrediente pode ser exigido. O pH de tal composição pode ser, por exemplo, de 4 a 7, por exemplo, de cerca de 5.

[0040] Os pós e grânulos dispersíveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo em combinação com um agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados são conhecidos.

[0041] As composições farmacêuticas da invenção também podem estar sob a forma de emulsões de óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, azeite ou óleo de arachis, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas dos mesmos. Agentes emulsificantes adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma de acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, feijão de soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados a partir de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, mono-oleato de sorbitano e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitano.

[0042] Uma dose de unidade intravenosa de amissulprida adequada para uso na invenção é, de preferência, uma única amissulprida que contém injeção. Em uma modalidade preferencial, a mesma pode estar sob a forma de um frasco do agente (ou agentes) ativo juntamente com uma seringa e agulha ou uma combinação de seringa/agulha preenchida.

[0043] Em algumas modalidades, a amissulprida está em uma formulação injetável não IV. A mesma pode estar sob a forma de uma formulação sólida ou líquida, e pode ser formulada para a administração oral. As formulações sólidas podem estar sob a forma de um comprimido ou cápsula, um comprimido fundido, ou na forma de um pó ou grânulos dispersíveis (que podem precisar ser adicionados à água). As formulações líquidas podem estar sob a forma

de uma suspensão aquosa ou oleosa ou na forma de um xarope, e podem ser embaladas em um frasco.

[0044] A amissulprida pode estar sob a forma de supositórios para a administração retal do fármaco. Essas composições podem ser preparadas se misturando o fármaco com um excipiente não irritante adequado que seja sólido a temperaturas normais, mas líquido à temperatura retal e, portanto, derreta no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau e polietileno glicóis.

[0045] Para a entrega tópica, emplastros transdérmicos e transmucosais, cremes, pomadas, geleias, soluções ou as suspensões podem ser empregados. Para a entrega sublingual, formulações de comprimidos de dissolução rápida podem ser usadas, bem como uma série das apresentações descritas acima. Para a administração oral, que é preferível, a amissulprida pode ser administrada como comprimidos, cápsulas ou líquidos.

[0046] Em uma modalidade preferencial, uma dose unitária oral de amissulprida está sob a forma de um ou mais comprimidos, ou uma ou mais cápsulas. A dose unitária de amissulprida pode ser fornecida em um cartucho com blíster.

[0047] As formulações de amissulprida podem conter qualquer número de excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como edulcorantes e conservantes.

[0048] As formulações de amissulprida adequadas para uso na invenção são descritas no documento nº WO2011/110854.

[0049] Quando um uso ou um método da invenção fornece a administração de mais de um fármaco, os mesmos podem ser administrados simultaneamente, sequencialmente ou separadamente. Não é necessário que os mesmos sejam embalados juntos (mas isso é uma modalidade da invenção). Também não é necessário que os mesmos sejam administrados ao mesmo tempo. Conforme usado no presente documento, a administração “separada” significa que os fármacos sejam administrados como parte do mesmo regime de dosagem global (que pode compreender uma série de dias), mas, de preferência,

no mesmo dia. Conforme usado no presente documento “simultaneamente” significa que os fármacos devem ser tomados juntos ou formulados como uma única composição. Conforme usado no presente documento, “sequencialmente” significa que os fármacos são administrados aproximadamente ao mesmo tempo, e, de preferência, dentro de cerca de uma 1 hora uma da outra.

[0050] O fármaco de profilaxia deve ser administrado antes de ocorrer uma incidência de êmese. O mesmo foi administrado, de preferência, como uma única dose profilática.

[0051] De preferência, a amissulprida é administrada por infusão IV (impulsão), de preferência, durante um período de tempo de cerca de 20 segundos a cerca de 20 minutos. Um tempo de infusão mais longo pode ser preferencial se o paciente sentir dor durante a injeção, por exemplo. Em algumas modalidades, a amissulprida é administrada durante cerca de 1 a 15, 1 a 10, 1 a 5 ou 1 ou 2 minutos. A amissulprida é, de preferência, administrada em uma única dose.

[0052] A amissulprida deve ser administrada assim que seja praticamente possível após um primeiro episódio emético e/ou após um primeiro episódio de náusea (por exemplo, um primeiro pedido de medicação antiemética para tratar náusea ou um relato do desejo de vomitar). De preferência, a amissulprida é administrada dentro de 1 hora após um primeiro episódio emético e/ou dentro de 1 hora após um primeiro episódio de náusea. Com mais preferência, a mesma é administrada dentro de 30 minutos a partir de um primeiro episódio emético e/ou dentro de 30 minutos a partir de um primeiro episódio de náusea. Com mais preferência ainda, a mesma é administrada dentro de 15 minutos a partir de um primeiro episódio emético e/ou dentro de 15 minutos a partir de um primeiro episódio de náusea.

[0053] Em algumas modalidades, nenhuma dose de amissulprida é administrada nas 24 horas após a dose inicial. Em algumas modalidades, a dose inicial de acordo com a invenção é seguida por pelo menos uma outra dose dentro de cerca de 24 horas, de preferência, dentro de 12 horas, a partir da primeira dose.

[0054] Em uma modalidade preferencial, o paciente é humano.

[0055] O estudo a seguir ilustra a invenção.

#### ESTUDO 1

#### PROTOCOLO

[0056] Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de amissulprida para a injeção IV como tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios estabelecidos, em pacientes que receberam profilaxia prévia foi realizado. O principal objetivo do estudo era comparar a eficácia de 5 mg e 10 mg de amissulprida com placebo como tratamento de PONV estabelecida, em pacientes que receberam profilaxia prévia de PONV.

[0057] O estudo foi realizado em pacientes adultos ( $\geq$  18 anos) com uma duração esperada de anestesia por inalação de pelo menos 1 hora, que sentiu PONV dentro das 24 horas após a cirurgia, que já tenha recebido profilaxia de PONV anteriormente.

[0058] A amissulprida em uma dose de 5 mg ou 10 mg ou placebo correspondente foi administrada uma vez por meio de administração IV lenta, durante cerca de 2 minutos.

[0059] A variável primária de eficácia foi a variável dicotômica: sucesso ou fracasso do tratamento inicial de PONV, em que sucesso é definido como ausência de episódios eméticos (vômitos ou ânsia de vômito) de 30 minutos a 24 horas após a administração da medicação de estudo e nenhuma administração de medicação de emergência antiemética a qualquer momento no período de 24 horas após a medicação de estudo (uma “resposta completa”).

[0060] As variáveis de eficácia secundárias incluíram:

[0061] • A ocorrência e a gravidade de náusea (uma pontuação de VRS  $> 0$ ) e de náusea significativa (uma pontuação de VRS  $\geq 4$ ), incluindo medições do curso de tempo de náusea, tal como área sob a curva para pontuações de náusea para períodos de tempo de até 24 horas.

[0062] • A ocorrência de vômitos (incluindo ânsia de vômito) após a administração de medicação de estudo.

- [0063] • Uso de medicação de emergência antiemética.
- [0064] • Tempo de falha de tratamento de PONV inicial.
- [0065] • Subanálises de sucesso e falha de acordo com

diversos parâmetros, incluindo tempo de início de PONV em relação ao término de cirurgia e por sexo.

### RESULTADOS

[0066] As taxas de resposta completa (CR) foram as seguintes:

[0067] Placebo (235 pacientes) 28,5%

[0068] Amissulprida 5 mg (237 pacientes) 33,8%

(p=0,109)

[0069] Amissulprida 10 mg (230 pacientes) 41,7%,

(p=0,003)

### CONCLUSÃO

[0070] Há um benefício em administrar amissulprida em uma dose de 10 mg (em comparação com uma dose de 5 mg) quando a mesma é usada como um tratamento de “emergência”, isto é, quando a mesma é usada para tratar pacientes que apresentam um episódio de PONV quando o paciente tiver recebido a profilaxia prévia que não foi bem-sucedida. Uma dose de 10 mg de amissulprida é, particularmente, eficaz nessa circunstância. A mesma pode levar a uma redução muito útil no tempo de permanência na unidade de recuperação pós-anestésica e, portanto, pode trazer benefícios para o profissional de saúde.

## REIVINDICAÇÕES

1. Amissulprida para uso no tratamento de náuseas e/ou vômitos pós-operatórios em um paciente, caracterizada pelo fato de que um fármaco de profilaxia foi administrado ao paciente para náuseas e/ou vômitos pós-operatórios, e em que a dose de amissulprida é de 7,5 a 15 mg.
2. Amissulprida para uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dose de amissulprida é de 10 mg.
3. Amissulprida para uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o fármaco de profilaxia não é amissulprida.
4. Amissulprida para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que o fármaco de profilaxia não é um antagonista de dopamina-2 ( $D_2$ ).
5. Amissulprida para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que o fármaco de profilaxia é um antiemético selecionado a partir de um antagonista de  $5HT_3$ , um corticosteroide, uma anti-histamina ( $H_1$ ), um anticolinérgico, um antagonista de  $H_2$  ou um antagonista de  $NK_1$ .
6. Amissulprida para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que a amissulprida é administrada em combinação com outro antiemético, separadamente, sequencialmente ou simultaneamente.
7. Amissulprida para uso, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o outro antiemético é um antagonista de  $5HT_3$ , um antagonista de  $NK_1$  ou um esteroide.
8. Amissulprida para uso, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizada pelo fato de que o outro antiemético é dexametasona, ondansetrona, granisetrona, palonosetrona, aprepitanto, netupitanto ou rolapitanto.
9. Amissulprida para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que a amissulprida está substancialmente sob a forma de um racemato.



10. Amissulprida para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que é administrada através da via intravenosa.

11. Método para tratar náuseas e/ou vômitos pós-operatórios em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende administrar amissulprida ao paciente, em que um fármaco de profilaxia para náuseas e/ou vômitos pós-operatórios foi administrado ao paciente, e em que a dose de amissulprida é de 7,5 a 15 mg.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que tem qualquer um dos recursos adicionais, de acordo com as reivindicações 1 a 10.

## RESUMO

### “TRATAMENTO DE EMERGÊNCIA DE NÁUSEAS E VÔMITOS PÓS-OPERATÓRIOS”

A presente invenção se refere à amissulprida que é útil no tratamento de náuseas e/ou vômitos pós-operatórios em um paciente, em que um fármaco de profilaxia para náuseas e/ou vômitos pós-operatórios foi administrado ao paciente, e em que a dose de amissulprida é de 7,5 a 15 mg.