

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 539**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2020 PCT/IB2020/057182**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2021 WO21019479**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2020 E 20764447 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024 EP 4003297**

54 Título: **Nuevas formulaciones de amisulprida.**

30 Prioridad:

31.07.2019 IT 201900013524

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

23.04.2025

73 Titular/es:

**LABORATORI BALDACCI S.P.A. (100.00%)
Via San Michele Degli Scalzi, 73
56124 Pisa, IT**

72 Inventor/es:

BALDACCI, MASSIMO

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 014 539 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

Nuevas formulaciones de amisulprida.

El objeto de la presente invención son nuevas formulaciones, de dosificación reducida, sólidas o líquidas, a base de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, para su uso en el tratamiento de la distimia; en particular, las formulaciones de la presente invención tienen la particularidad de permitir una dosificación menor del principio activo en comparación con las formulaciones conocidas en la técnica, haciéndola así ajustable en función de las características específicas del paciente.

Estado de la técnica

La amisulprida es un fármaco perteneciente a la familia de las "benzamidas sustituidas" que, de forma similar al compuesto relacionado sulpirida, se utiliza en el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos.

En particular, la amisulprida actúa como antagonista selectivo de los receptores de dopamina D2 y D3, mostrando una elevada afinidad por estos receptores. Las formulaciones de amisulprida actualmente disponibles en el mercado son comprimidos que pueden dividirse en mitades con un contenido de 50 (DENIBAN y SULAMID, Sanofi Aventis), 100, 200 o 400 mg de amisulprida (SOLIAN, Sanofi Aventis, y productos genéricos correspondientes); o formulaciones líquidas orales contenidas en viales monodosis de 10 mL con un contenido de 50 mg de amisulprida (SOCIAN, Sanofi Aventis); o formulaciones líquidas orales contenidas en una jeringa graduada de 60 mL y que tiene una concentración de amisulprida de 100 mg/mL (SOLIAN, Sanofi Aventis), que pueden administrarse a una dosis mínima de 50 mg/dosis; véanse también los documentos (5) y (7).

Hans Rittmannsberger et al. (6) describen la administración de amisulprida a dosis comprendidas entre 25 y 100 mg, con el fin de comprobar su eficacia y tolerabilidad en pacientes afectados de distimia resistente y depresión mayor resistente.

WO2018/146490A1 (8) describe el uso de amisulprida para el tratamiento de vómitos y/o náuseas postoperatorias.

Rein et al. (9) describen un ensayo clínico relacionado con el tratamiento de la esquizofrenia mediante la administración de amisulprida.

Cuando se administra en dosis elevadas, la amisulprida tiene un efecto antidopaminérgico y actúa como un neuroléptico atípico utilizado en el tratamiento de la psicosis, la esquizofrenia y los episodios maníacos del trastorno bipolar. Para ello, la amisulprida se administra generalmente una vez al día, a dosis diarias que suelen oscilar entre 100 y 400 mg.

Mientras que a dosis más bajas la amisulprida provoca un bloqueo inhibitorio de los autorreceptores presinápticos; esto da lugar a una facilitación de la actividad dopaminérgica, y por esta razón se utilizan dosis bajas de amisulprida para tratar la depresión mayor (en particular las formas mixtas, con trastornos de ansiedad y somatización) y la distimia (depresión crónica, leve), pudiendo mejorar el estado de ánimo del paciente y determinar una acción desinhibidora, en particular facilitando el contacto interpersonal e implicando un renovado interés del sujeto por el entorno familiar y social. En tal caso, la dosis de amisulprida suele ser de 50 mg al día.

Dosis de amisulprida inferiores a las normalmente utilizadas son aconsejables en el caso de pacientes que sufren patologías renales o en el caso de pacientes de edad avanzada.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que, no sólo las dosis de amisulprida inferiores a las utilizadas normalmente (es decir, 50 mg/día) pueden seguir utilizándose con éxito en el tratamiento de la depresión mayor y/o distimia, sino que incluso pueden ser más eficaces al tiempo que se reducen los efectos secundarios del fármaco; de hecho, cabe señalar que los efectos secundarios de la amisulprida se notifican con extrema frecuencia incluso utilizando dosis del fármaco iguales a 50 mg/día; véanse los documentos (1) a (4).

Sin embargo, las formulaciones actualmente disponibles en el mercado permiten como máximo reducir la dosis del fármaco a 25 mg por administración, imposibilitando así el ajuste de la dosis en función de las características de la enfermedad, la respuesta específica individual del paciente y la reducción de los efectos secundarios de la terapia.

Dotar al paciente de una formulación óptima que permita al médico y al paciente individualizar la terapia con "*ad personam*" dosis diarias incluso inferiores a 25 mg, o en todo caso intermedias entre 50 y 25 mg, representa por tanto una importante innovación terapéutica que permite aumentar exponencialmente la relación beneficio/riesgo de la amisulprida en el tratamiento de la depresión mayor y la distimia.

Es evidente, por tanto, la necesidad de nuevas formulaciones y modos de administración que permitan utilizar el fármaco a una dosis diaria menor siguiendo una posología específica para el paciente, manteniendo la

eficacia terapéutica y el control de los efectos secundarios, con una mejora de la relación beneficio/riesgo del fármaco para el paciente individual, especialmente en el tratamiento de la distimia.

Definiciones

5 A menos que se definan de otro modo, todos los términos de la técnica, notaciones y otros términos científicos utilizados en el presente documento pretenden tener los significados comúnmente entendidos por los expertos en la técnica a la que pertenece esta descripción. En algunos casos, los términos con significados que se entienden comúnmente se definen en el presente documento para mayor claridad y/o referencia rápida; por lo tanto, la inclusión de tales definiciones en la presente descripción no debe interpretarse como representativa de una diferencia sustancial con respecto a lo que se entiende generalmente en la técnica.

10 Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significan "que comprende, pero no se limita a"), y deben considerarse como un soporte también para términos tales como "consisten esencialmente de", "consistiendo esencialmente de", "consisten de" o "que consisten de".

15 El término "*excipiente fisiológicamente aceptable*" se refiere a una sustancia desprovista de efectos farmacológicos propios, y que no produce reacciones adversas cuando se administra a un mamífero, preferentemente a un ser humano. Los excipientes fisiológicamente aceptables son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, sexta edición 2009.

20 El término "*sales o derivados farmacéuticamente aceptables*" se refiere a aquellas sales o derivados que tienen la eficacia y propiedades biológicas del compuesto salificado o derivado y que no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero, preferentemente a un ser humano. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales inorgánicas u orgánicas; los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, carbonato, hidrócloruro, hidrobromuro, sulfato, sulfato de hidrógeno, citrato, maleato, fumarato, trifluoroacetato, 2-naftalenosulfonato y para-toluenosulfonato. Puede encontrarse más información sobre sales farmacéuticamente aceptables en Handbook of pharmaceutical salts, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008.

25 Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres, éteres y N-óxidos.

El término "anciano" o "paciente anciano" se refiere a una persona o un paciente de 65 años o más.

30 La depresión, depresión mayor o distimia puede considerarse "resistente al tratamiento", cuando al menos dos terapias con antidepresivos de diferentes clases de fármacos, las cuales son adecuadas en dosis, duración y cumplimiento, no consiguen producir una mejoría clínica significativa, de acuerdo a lo comúnmente reconocido en el campo psiquiátrico; véanse por ejemplo (10) y (11).

Figuras

Figura 1. Valores HDRS del tiempo T0 al tiempo T3 durante el tratamiento con amisulprida con dosis que oscilan entre 50 y 25 mg/día.

35 Figura 2. Valores HDRS del tiempo T0 al tiempo T4 durante el tratamiento con amisulprida con dosis que oscilan entre 50 y 12,5 mg/día.

Descripción

40 Se ha observado sorprendentemente que el uso de una dosis diaria de amisulprida o sales o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma en cantidades inferiores o iguales a 25 mg de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, permite un ajuste "*ad personam*" de la dosis diaria del fármaco y optimizar la relación riesgo/beneficio de la actividad antidistímica para cada paciente individual, aumentando de esa manera significativamente el cumplimiento del paciente.

45 También se observó sorprendentemente la eficacia de la amisulprida en el tratamiento de la distimia, incluso a dosis inferiores a 50 mg al día, es decir, a las dosis utilizadas habitualmente con los fármacos comercialmente disponibles en la actualidad y, en particular, a dosis iguales o inferiores a 25 mg/día; también se ha observado que, en algunos pacientes, la amisulprida puede ser eficaz inicialmente a dosis iguales o superiores a 50 mg/día y, posteriormente, incluso a dosis inferiores a 50 mg/día y, en particular, a dosis iguales o inferiores a 25 mg/día.

50 En particular, las nuevas formulaciones sólidas o líquidas para uso de acuerdo a la presente invención permiten administrar al paciente cantidades de amisulprida, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, de 0,1 a 12,5 mg, según las necesidades específicas y las características fisiológicas del paciente.

La disponibilidad de las nuevas formulaciones líquidas o sólidas para su uso de acuerdo a la presente invención facilita por lo tanto la posología de la amisulprida y permite su uso como fármaco antidistímico, ya que el ajuste de la dosificación "*ad personam*" con cantidades de fármaco incluso inferiores a 50 mg/día permite mejorar su

eficacia en términos pro-dopaminérgicos, cortico-mesolímbicos con un aumento sustancial de la relación beneficio/riesgo de la molécula también en virtud del mayor control de los efectos secundarios.

Un objeto de la presente invención está representado, por tanto, por una formulación farmacéutica que contiene amisulprida y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, estando dicha formulación (i) en una forma sólida divisible en fracciones que tienen un contenido de amisulprida inferior o igual a 12,5 mg, preferentemente de entre 0,1 y 12,5 mg, o (ii) en forma de solución acuosa contenida en un dispositivo dispensador de gotas, cuyas gotas contienen de 0,1 a 5 mg de amisulprida cada una; para su uso en el tratamiento de la distimia, en el que la amisulprida se administra durante un primer periodo de tiempo a una dosis igual a 50 mg/día y durante un segundo periodo de tiempo a una dosis inferior a 50 mg/día.

De acuerdo a un aspecto de la invención, la formulación anterior es sólida, preferentemente un comprimido, y puede dividirse en fracciones que tienen un contenido de amisulprida, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, o menor o igual a aproximadamente 12,5 mg, preferentemente entre 0,1 y 12,5 mg, incluso más preferentemente entre 2,5 y 12,5 mg; preferentemente, la formulación sólida mencionada con anterioridad puede dividirse en 2 o 4 fracciones.

De acuerdo a un aspecto posterior de la invención, la formulación es líquida, es decir, es una solución acuosa que puede administrarse en gotas; para este propósito, está contenida en un dispositivo dispensador de gotas adecuado. La solución anterior tiene una concentración de amisulprida, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, preferentemente de entre 2,5 mg/mL y 100 mg/mL; aún más preferentemente, tiene una concentración de aproximadamente unos 50 mg/mL. De acuerdo a la invención, cada gota contiene de 0,1 a 5 mg de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, preferentemente aproximadamente unos 2,5 mg.

Los excipientes fisiológicamente aceptables que pueden utilizarse en las formulaciones para uso de la presente invención pueden seleccionarse entre edulcorantes, conservantes, agentes estabilizantes, agentes antiaglomerantes, correctores de la acidez o agentes aromatizantes.

Las formulaciones anteriormente mencionadas son para su uso en el tratamiento de la distimia; de acuerdo a otro aspecto de la invención, la distimia es no resistente.

También se divulga un dispositivo dispensador de gotas que contiene una solución acuosa de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, teniendo dicha solución acuosa de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma una concentración de entre 2,5 mg/mL y 100 mg/mL, preferentemente una concentración de aproximadamente 50 mg/mL.

El contenido por peso de amisulprida en las fracciones de las formulaciones fraccionables para su utilización de acuerdo a la presente invención, o en las gotas en caso de formulaciones líquidas, tiene una tolerancia igual a $\pm 1\%$, preferentemente igual a $\pm 0,5\%$.

De acuerdo a la presente invención, el dispositivo dispensador de gotas se caracteriza en que cada gota de solución acuosa contiene de 0,1 a 5 mg de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, preferentemente cada gota contiene aproximadamente 2,5 mg de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Preferentemente, la solución acuosa de amisulprida o sales de la misma para su utilización de acuerdo a la presente invención comprende un edulcorante seleccionado entre sacarinato sódico, sacarosa, acesulfamo K u otros edulcorantes artificiales o naturales, seleccionados entre glucósidos de esteviol tales como glucósidos de estevia o polioles tales como sorbitol, un agente secuestrante seleccionado entre gluconolactona o gluconato de sodio, un agente conservante seleccionado entre p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, sorbato de potasio o metabisulfito de sodio, agentes aromatizantes naturales o artificiales que pueden contener etanol o propilenglicol, seleccionados entre aroma de caramelo, aceite esencial de naranja dulce, vainillina y esencia de albaricoque, correctores de la acidez, como el ácido clorhídrico.

De acuerdo a un aspecto adicional, la solución acuosa de amisulprida para uso de la presente invención puede contener uno o más cosolventes fisiológicamente aceptables, tales como por ejemplo alcoholes, preferentemente etanol.

Aún más preferentemente, la solución acuosa de amisulprida para su uso de acuerdo a la presente invención comprende sacarinato de sodio en una cantidad de entre 1 y 3 g, gluconolactona en una cantidad de entre 200 y 400 mg, gluconato de sodio en una cantidad de entre 25 y 75 mg, ácido clorhídrico 3 M en una cantidad de entre 0,1 y 5 mL, p-hidroxibenzoato de metilo en una cantidad de entre 25 y 75 mg, p-hidroxibenzoato de propilo en una cantidad de entre 10 y 40 mg, sorbato de potasio en una cantidad de entre 25 y 75 mg, aroma de caramelo en una cantidad de entre 300 y 600 mg y agua hasta 50 mL.

En un aspecto preferente, el dispositivo dispensador de gotas se caracteriza porque suministra un volumen de 0,02 a 0,2 mL de una solución acuosa de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma por gota, preferentemente de 0,05 a 0,1 mL por gota de una solución acuosa de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

En otro aspecto preferente posterior, el dispositivo dispensador de gotas se caracteriza porque contiene un volumen de entre 1 y 20 mL de una solución acuosa de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, preferentemente de entre 1 y 5 mL de una solución acuosa de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, más preferentemente de 5 mL.

- 5 Otro objeto posterior es la amisulprida para su uso en el tratamiento de la distimia, caracterizada porque se administra en gotas que contienen una solución acuosa de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma que tienen una concentración que oscila entre 2,5 mg/mL y 100 mg/mL, preferentemente de aproximadamente 50 mg/mL.

- 10 De acuerdo a un aspecto, en el tratamiento de la distimia se administran de 1 a 50 gotas al día de solución de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, preferentemente de 2 a 30 gotas al día de solución acuosa de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, más preferentemente de 5 a 15 gotas al día.

- 15 De acuerdo a un aspecto posterior, en el tratamiento de la distimia, se administran gotas de una solución acuosa de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que contienen una cantidad de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma de entre 0,1 y 5 mg por gota, preferentemente cada gota contiene aproximadamente 2,5 mg de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

- 20 En el tratamiento de la distimia, puede administrarse una dosis de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma comprendida entre 2,5 y 50 mg al día durante un periodo comprendido entre 30 y 90 días, más preferentemente una dosis de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma comprendida entre 12,5 y 37,5 mg al día durante un periodo comprendido entre 30 y 90 días. Aún más preferentemente, se administran múltiplos de 2,5 mg de solución líquida de amisulprida al día por paciente. Preferentemente, mediante la administración de amisulprida en fracciones variables de 2,5 mg es posible obtener dosis de 47,5 mg/día, 45 mg/día, 42,5 mg/día, 40 mg/día, 37,5 mg/día, 35 mg/día, 32,5 mg/día, 30 mg/día, 27,5 mg/día, 25 mg/día, 22,5 mg/día, 20 mg/día, 17,5 mg/día, 15 mg/día, 12,5 mg/día, 10 mg/día, 7,5 mg/día, 5 mg/día o 2,5 mg/día de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Esta posibilidad de administrar el fármaco tiene la ventaja de permitir al médico y al paciente individual encontrar la dosis "*ad personam*" que tenga la mejor relación beneficio/riesgo para el paciente.

La solución acuosa de amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma se administra utilizando el dispositivo dispensador de gotas.

- 30 Los pacientes que sufren de distimia tratados con amisulprida requieren dosis de amisulprida, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, de menos de o igual a 50 mg/día, preferentemente dichos pacientes necesitan dosis de amisulprida, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, de entre 2,5 mg/día y 47,5 mg/día; más preferentemente, dichos pacientes requieren dosis de amisulprida, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, de entre 12,5 mg/día y 37,5 mg/día.

- 35 Aún más preferentemente, dichos pacientes requieren dosis de amisulprida, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, como múltiplos de 2,5 mg/día.

En un aspecto posterior preferente, la invención de amisulprida se administra a una dosis inferior a 50 mg/día y mediante una dosificación que puede dividirse en cantidades que oscilan entre 2,5 y 47,5 mg/día, mediante administración en gotas.

- 40 Un aspecto posterior está representado por amisulprida o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para uso en el tratamiento de la distimia, en el que la amisulprida se administra a una dosis inferior a 25 mg/día.

- 45 De acuerdo a la presente invención, la formulación farmacéutica que contiene amisulprida es para su uso en el tratamiento de la distimia, en la que la amisulprida se administra durante un primer periodo de tiempo a una dosis igual a 50 mg/día y durante un segundo periodo de tiempo a una dosis inferior a 50 mg/día; de acuerdo a un aspecto de la invención, durante dicho primer periodo de tiempo se administra amisulprida a una dosis de 50 mg/día, mientras que durante dicho segundo periodo de tiempo se administra amisulprida a una dosis igual o inferior a 25 mg/día. En particular, dicho primer periodo de tiempo puede tener una duración máxima de 10 semanas, preferentemente 5 semanas, aún más preferentemente 4 semanas; mientras que dicho segundo periodo de tiempo puede tener una duración mínima de 3 semanas, preferentemente 7 semanas, aún más preferentemente 10 semanas.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no limitativos de la invención; en particular, la solución acuosa de acuerdo a la presente invención puede formularse como se muestra en los Ejemplos 5-6, mientras que el comprimido divisible puede formularse como se muestra en el Ejemplo 7.

Sección Experimental

Ejemplo 1

En la clínica psiquiátrica del hospital de Turín, se evaluó la eficacia y seguridad de un tratamiento con amisulprida a la dosis consolidada de 1 comprimido de 50 mg/día, administrado por la mañana durante 4 - 5 semanas a pacientes con distimia.

- 5 Además de la detección objetiva (escala de valoración) y subjetiva de la eficacia entre el tiempo 0 (línea de base) y el tiempo 1 (después de 1 semana de terapia) y el tiempo 2 (después de 4 - 5 semanas de terapia), también se evaluaron los efectos adversos al tratamiento que aparecieron durante el ensayo.

- 10 Los datos preliminares recogidos en los primeros pacientes parecen indicar una actividad antidistímica importante al final de la primera semana (disminución de la puntuación en la escala de calificación y de la evaluación subjetiva) (tiempo T1 frente a tiempo T0); una disminución de la eficacia antidistímica en un buen porcentaje de pacientes tratados entre el tiempo T2 y el Tiempo T1, entendida como un empeoramiento de los valores numéricos en las escalas de calificación y de la evaluación subjetiva.

- 15 En el mismo periodo (entre el tiempo T1 y el tiempo T2), también se observó la aparición de efectos secundarios neuroendocrinos tales como, por ejemplo, hiperprolactinemia, amenorrea y aumento del peso corporal y del apetito en un buen porcentaje de pacientes.

- 20 Estos datos preliminares parecen confirmar un aspecto desconocido, a saber, principalmente la pérdida de eficacia de la amisulprida en un buen porcentaje de casos con el paso del tiempo (después de 4 - 5 semanas) con respecto a los buenos resultados obtenidos ya después de una semana de tratamiento, con un aumento de los efectos secundarios tales como hiperprolactinemia, amenorrea, aumento del peso corporal y del apetito, de nuevo entre T1 y T2.

Es por lo tanto plausible, aunque no inicialmente predecible en base a los datos disponibles en la literatura, que la acción terapéutica de la amisulprida pueda modularse "a la baja", es decir, dosis del fármaco inferiores a las tradicionales podrían restaurar el efecto terapéutico distímico inicial.

- 25 Algunos de los pacientes sometidos al estudio, de hecho, han reducido la dosis a la mitad (1/2 comprimido/día = 25 mg) después de 4 - 5 semanas de dosis completa (50 mg), y de nuevo otros incluso han alcanzado de nuevo la eficacia terapéutica junto con el control de los efectos secundarios disminuyendo aún más la dosis a 25 mg/día durante 3 días a la semana.

- 30 Esto demuestra que "existe un umbral individual" para cada paciente individual para activar la actividad dopaminérgica mesocorticolímbica, y que el mismo puede conseguirse modulando la dosis del fármaco a la baja.

- 35 Por lo tanto, se planificó una nueva recopilación clínica de datos sobre pacientes distímicos tratados con una dosis de amisulprida de 12,5 mg/día, con el fin de confirmar que una administración diaria de pequeñas dosis del medicamento puede restaurar la actividad terapéutica en pacientes distímicos que habían mostrado una pérdida de eficacia y un aumento de los efectos secundarios a lo largo del tiempo mientras utilizaban el fármaco a la dosis consolidada para el tratamiento de la distimia (es decir, 50 mg/día).

Ejemplo 2

Estudio clínico sobre la eficacia de la amisulprida en la distimia para confirmar la disminución de la eficacia de una dosis estándar de 50 mg/día tras 5 semanas de tratamiento y el aumento de la eficacia obtenida en los mismos pacientes tras reducir la dosis diaria a 25 mg/día.

- 40 16 pacientes afectados por distimia fueron tratados con amisulprida a la dosis estándar de 50 mg/día.

El valor medio de la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton (HDRS) al inicio del estudio (T0) fue de $22,19 \pm 3,89$ (depresión moderada).

- 45 Después de 7 días de tratamiento (T1), los valores medios de la HDRS habían disminuido significativamente a $8 \pm 2,48$ ($p < 0,00001$), confirmando de esta manera el buen perfil de eficacia de la dosis estándar en los primeros 7 días de tratamiento.

Los pacientes fueron reevaluados tras 5 semanas de tratamiento (T2) y, sorprendentemente, los valores medios de la HDRS aumentaron significativamente (de 8 en T1 a 12,75 en T2, $p < 0,00001$), indicando de esta manera la disminución de la eficacia de una dosis estándar tras 5 semanas de tratamiento.

- 50 A cada paciente se le disminuyó la dosis de amisulprida de 50 mg a 25 mg en T2 (después de 5 semanas de tratamiento) y se continuó el tratamiento con esta dosis baja durante 3 semanas (de T2 a T3); en el momento T3 (después de 3 semanas de tratamiento con 25 mg al día de amisulprida) los valores HDRS disminuyeron significativamente de 12,75 en T2 hasta $3,19 \pm 0,83$ en T3 ($p < 0,00001$), lo que confirma no sólo un aumento del perfil de seguridad de la dosis baja (25 mg al día), sino también un aumento inesperado de la eficacia de la

dosis baja en pacientes en los que la dosis de 50 mg/día había demostrado falta de eficacia tras 5 semanas de tratamiento.

- 5 Los datos confirman la disminución de la eficacia de la amisulprida a la dosis estándar de tratamiento (50 mg al día) al cabo de 5 semanas (de 8 a 12,75 entre T1 y T2) y, sobre todo, el aumento de la eficacia (de 12,75 a 3,19 entre T2 y T3) al utilizar la mitad de la dosis estándar de tratamiento (25 mg al día), atestiguado por la transición de Depresión Leve a Sin Depresión tras 3 semanas de tratamiento con una dosis baja de amisulprida, considerando también el diferente límite de los valores internacionales validados de HDRS, que se reportan a continuación:

VALOR HDRS	DEPRESIÓN
<7	Sin Depresión
8 - 17	Depresión Leve
18 - 24	Depresión Moderada
>25	Depresión Severa

- 10 También se observó que los valores HDRS tras 3 semanas de tratamiento con dosis bajas (3,19 = Sin Depresión) eran los únicos por los que cada paciente en tratamiento podía considerarse clínicamente libre de distimia durante el curso de 8 semanas de tratamiento con diferentes dosis.

No se observaron efectos secundarios bajo el programa de tratamiento durante el tratamiento de 3 semanas con 25 mg de amisulprida al día.

- 15 Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que destaca el aumento de la eficacia antidistímica de la amisulprida, obtenido al reducir la dosis de amisulprida de 50 mg a 25 mg al día.

La Tabla 1 muestra los valores de HDRS para cada paciente en diferentes momentos:

T0 = tiempo basal, antes de utilizar amisulprida;

T1 = 7 días después del uso de 50 mg/día de amisulprida;

- 20 T2 = tras 5 semanas de amisulprida a 50 mg/día, y

T3 = tras tres semanas de amisulprida a 25 mg/día.

Tales valores obtenidos, mostrados también en la Figura 1, confirman que:

- 25 - la disminución de la eficacia de la amisulprida a 50 mg/día tras 5 semanas de tratamiento (T2 frente a T0 y T1);

Tabla 1

Valores HDRS en los tiempos T0, T1, T2 y T3				
Paciente	T0	T1	T2	T3
1	21	11	14	3
2	22	7	13	4
3	15	4	11	4
4	25	8	12	4
5	18	6	13	2
6	29	13	15	3

Valores HDRS en los tiempos T0, T1, T2 y T3				
Paciente	T0	T1	T2	T3
7	21	9	14	4
8	26	6	10	2
9	27	4	11	3
10	23	11	16	3
11	18	7	11	2
12	25	8	13	2
13	19	10	16	3
14	25	7	13	4
15	18	9	9	4
16	23	8	13	4
VALORES MEDIOS	22,19	8,00	12,75	3,19
S.D.	3,89	2,48	2,02	0,83
T1 vs T0 = $p < 0,00001$ (Eficacia altamente significativa) T2 vs T1 = $p < 0,00001$ (Pérdida de eficacia muy significativa) T3 vs T2 = $p < 0,00001$ (Recuperación muy significativa de la eficacia)				

Ejemplo 3

Estudio clínico sobre la eficacia de amisulprida a 12,5 mg/día en 10 pacientes afectados de distimia y tratados previamente con dosis de 50 y 25 mg/día

- 5 10 pacientes afectados por distimia fueron tratados con amisulprida a una dosis estándar de 50 mg/día durante 4 semanas (T0 a T1).
El valor medio de los valores HDRS al inicio del estudio (T0) fue de $21,2 \pm 3,55$ (depresión moderada).
Tras 4 semanas de tratamiento (T1) a la dosis estándar establecida (50 mg/día) los valores medios de HDRS disminuyeron significativamente a $4,5 \pm 0,71$ ($p < 0,00001$) (sin depresión).
- 10 Para controlar los efectos secundarios de la amisulprida, todos los pacientes cambiaron de 50 mg/día a 25 mg/día de amisulprida en el tiempo T1 (después de 4 semanas de tratamiento).
Se volvió a evaluar a los pacientes después de 7 semanas de tratamiento desde T0 y después de 3 semanas de tratamiento desde T1 a T2, y los valores medios de HDRS permanecieron en el intervalo "sin depresión" (HDRS = $5,6 \pm 1,51$).
- 15 En el tiempo T2, la dosis diaria de amisulprida se redujo a 12,5 mg al día.
Los valores de HDRS se evaluaron en el tiempo T3 (después de 9 semanas de tratamiento desde T0 y después de 2 semanas de tratamiento desde T2): sorprendentemente, habían disminuido de 5,6 (T2) a 4,3 (T3) sólo con la reducción de la dosis de amisulprida de 25 mg a 12,5 mg al día.
- 20 Cada paciente continuó el tratamiento con la dosis extremadamente baja de amisulprida (12,5 mg) desde T3 hasta T4 (2 semanas de tratamiento) y, sorprendentemente, el valor de HDRS aún permanecía en el intervalo

"sin depresión" (HDRS $5 \pm 2,16$ en el momento T4, después de 11 semanas de tratamiento desde T0 y después de 4 semanas con amisulprida a 12,5 mg al día).

Durante las 4 semanas de tratamiento con amisulprida a 12,5 mg al día, no se observaron efectos secundarios debidos al tratamiento.

- 5 Los datos que se desprenden de estos resultados son realmente sorprendentes e inesperados, ya que se trata de la primera recopilación de datos clínicos que demuestran la eficacia de una dosis diaria baja y no utilizada de amisulprida (12,5 mg/día).

10 Hasta ahora, nunca se había hecho referencia a la utilidad de una dosis diaria de 12,5 mg de amisulprida en el control de la distimia, y la demostración de que esta dosis baja podía controlar los síntomas en pacientes distímicos sin acontecimientos adversos incluso después de un periodo de tratamiento de 4 semanas, puede confirmar la utilidad de esta dosis muy baja, no utilizada, para el tratamiento de la distimia.

15 El cambio de 50 a 25 mg y, sorprendentemente, de 25 a 12,5 mg no mostró "disminución de la eficacia" del fármaco en pacientes distímicos, lo que confirma "la necesidad de reducir la dosificación" en algunos pacientes para obtener la mejor dosis personalizada de amisulprida capaz, por un lado, de controlar los síntomas del paciente y, por el otro, de tener una reducción de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

20 A partir de los artículos publicados en la literatura y de los conocimientos más significativos, no existe evidencia del uso y la eficacia relativa de las dosis de 12,5 mg al día; la demostración de la capacidad no sólo de reducir los efectos secundarios sino también de mantener la eficacia clínica representan nuevos conocimientos para el médico que podría utilizar la dosis más baja no sólo para reducir los efectos secundarios sino también para controlar los síntomas distímicos.

No se observaron efectos secundarios debidos al programa de tratamiento durante las 4 semanas con amisulprida a 12,5 mg al día.

Los valores de HDRS para cada paciente en diferentes momentos, resumidos en la Tabla 3, se informan a continuación:

- 25
- T0 = tiempo basal, antes de utilizar amisulprida;
 - T1 = cuatro semanas después del uso de 50 mg/día de amisulprida;
 - T2 = tres semanas de amisulprida a 25 mg/día (7 semanas desde el T0);
 - T3 = dos semanas después del uso de 12,5 mg/día de amisulprida (9 semanas desde T0), y
 - T4 = cuatro semanas después del uso de 12,5 mg/día de amisulprida (11 semanas desde T0).

30 Los resultados obtenidos, mostrados en la Tabla 2 y en la Figura 2, confirman que:

- eficacia de amisulprida a 12,5 mg/día en pacientes que pasaron de 50 a 25 mg/día y de 25 mg a 12,5 mg/día;
- mantenimiento de la eficacia del tratamiento (valores HDRS) tras 4 semanas de tratamiento con un régimen de dosis muy baja (12,5 mg/día).

35 Tabla 2

Valores HDRS en los tiempos T0, T1, T2 y T3					
Paciente	T0	T1	T2	T3	T4
1	25	4	3	3	5
2	21	4	4	2	5
3	24	5	7	6	3
4	17	5	5	7	4

Valores HDRS en los tiempos T0, T1, T2 y T3					
Paciente	T0	T1	T2	T3	T4
5	28	6	5	5	9
6	20	4	6	4	7
7	18	4	5	2	5
8	18	4	7	4	5
9	22	4	6	4	1
10	19	5	8	6	6
VALORES MEDIOS	21,2	4,5	5,6	4,3	5
S.D.	3,55	0,71	1,51	1,70	2,16
HDRS T1 vs T0 $p < 0,00001$ (Eficacia altamente significativa) HDRS T2 vs T1 $p < 0,051$ (Diferencia de eficacia en los límites de la significación) HDRS T3 vs T2 $p < 0,087$ (Diferencia de eficacia no significativa) HDR-s T4 vs T3 $p < 0,43$ (diferencia de eficacia no significativa)					

Tabla 3. Modo de Tratamiento

TIEMPO	DURACIÓN	TRATAMIENTO PROGRAMADO
T0———T1	4 semanas	Amisulprida a 50 mg
T1———T2	3 semanas	Amisulprida a 25 mg
T2 —— T3	2 semanas	Amisulprida a 12,5 mg
T3 —— T4	2 semanas	Amisulprida a 12,5 mg

Ejemplo 4

5 **Estudio clínico para verificar la eficacia y seguridad de amisulprida en el tratamiento de la distimia a dosis de 50, 37,5, 25 y 12,5 mg/día.**

En este estudio, se evaluó la incidencia de efectos secundarios y la necesidad de un ajuste "*ad personam*" de la dosis de la terapia con amisulprida. 13 pacientes fueron tratados durante 3 meses con 50 mg/día de amisulprida; al final de este periodo (T0) se evaluó la eficacia de la terapia (HDRS) y la presencia de efectos secundarios. En la presencia de efectos adversos a la terapia, la dosis diaria se redujo a 25 mg/día durante un mes más; al final de este periodo de tratamiento (T1), la dosis se redujo a 12,5 mg/día (en caso de persistencia de efectos secundarios y eficacia) o se aumentó a 37,5 mg/día (en caso de ausencia de efectos secundarios, pero falta de eficacia) durante un mes más (T2).

La Tabla 4 muestra los resultados para cada paciente, tanto en términos de eficacia (HDRS) como de presencia o ausencia de efectos secundarios.

Tabla 4			
Paciente	T0	T1	T2
1			
Dosificación	50ma	25ma	37.5ma
Efectos secundarios	temblor, calambres	Sin efectos secundarios	Sin efectos secundarios
HDRS	11	20	5
2			
Dosificación	50ma	25ma	12.5ma
Efectos secundarios	hiperprolactinemia, ginecomastia	Efectos secundarios persistentes	Sin efectos secundarios
HDRS	9	9	5
3			
Dosificación	50 mg	25 mg	12,5 mg
Efectos secundarios	disonía, temblor, dificultad para caminar	Efectos secundarios persistentes	Mejora de los efectos secundarios
HDRS	7	8	20
4			
Dosificación	50 mg	25 mg	37,5 mg
Efectos secundarios	impedimento motor, temblor	Efectos secundarios persistentes	impedimento motor, temblor
HDRS	7	22	8
5			
Dosificación	50 mg	25 mg	37,5 mg
Efectos secundarios	temblor, > peso, <libido	Mejora de los efectos secundarios	Volver a T0 Efectos secundarios
HDRS	7	18	7
6			
Dosificación	50ma	25 mg	12,5 mg
Efectos secundarios	hiperprolactinemia. > peso, sensibilidad mamaria	Mejora de los efectos secundarios	Volver a T0 Efectos secundarios

ES 3 014 539 T3

5			
HDRS	6	5	17
7			
Dosificación	50ma	25 mg	37,5 mg
Efectos secundarios	> peso, < libido, hiperprolactinemia	Efectos secundarios persistentes	Mejora de los efectos secundarios
HDRS	6	21	7
8			
Dosificación	50ma	25ma	12.5ma
Efectos secundarios	parkinsonismo	Efectos secundarios persistentes	Mejora de los efectos secundarios
HDRS	7	8	4
9			
Dosificación	50 mg	25 mg	37,5 mg
Efectos secundarios	impedimento motor, temblor	Efectos secundarios persistentes	Efectos secundarios persistentes
HDRS	4	23	9
10			
Dosificación	50 mg	25 mg	37,5 mg
Efectos secundarios	impedimento motor, temblor, calambres	Efectos secundarios persistentes	Efectos secundarios persistentes
HDRS	9	20	9
11			
Dosificación	50 mg	25 mg	37,5 mg
Efectos secundarios	impedimento motor, < libido	Mejora de los efectos secundarios	Mejora de los efectos secundarios
HDRS	7	20	8
12			
Dosificación	50 mg	25 mg	37,5 mg
Efectos secundarios	temblor, > peso, rigidez muscular	Efectos secundarios persistentes	Efectos secundarios persistentes

11			
HDRS	6	17	7
13			
Dosificación	50ma	25ma	12.5ma
Efectos secundarios	temblor, > peso	Efectos secundarios persistentes	Mejora de los efectos secundarios
HDRS	5	3	17

El análisis de la tabla 4 muestra que:

1. 1) Todos los pacientes tratados durante 3 meses con 50 mg/día de amisulprida mostraron, al final del tratamiento (T0), efectos secundarios conocidos a la terapia.
2. 2) Después de 1 mes de tratamiento a 25 mg/día (T1) se observó una disminución/reducción/ausencia de efectos secundarios, pero sin eficacia terapéutica (ver puntuaciones HDRS), con la consiguiente necesidad de aumentar la dosis a 37,5 mg; o una persistencia de los efectos secundarios, con mantenimiento de la eficacia terapéutica (HDRS), con la consiguiente necesidad de reducir aún más la dosis a 12,5 mg.
3. 3) Al final del tratamiento con la dosis de 37,5 mg/día o 12,5 mg/día (T2), se observó o una mejoría de los efectos secundarios, pero con falta de eficacia terapéutica o una persistencia de los efectos secundarios con eficacia terapéutica.

Este estudio pone de manifiesto y resalta la necesidad de proporcionar al médico y al paciente una formulación sólida o líquida de amisulprida, que permita modular la dosis, de forma sencilla y racional, por debajo de la dosis de 50 mg/día normalmente utilizada hasta ahora, de acuerdo a las necesidades específicas de cada paciente individual.

Ejemplo 5

Algunos ejemplos de formulaciones divisibles de acuerdo a la presente invención se informan en las siguientes tablas.

Tabla 5

Componentes	Solución
Amisulprida	2,5 g (=50mg/mL)
Sacarinato de sodio (75-85%)	1,6 g
Gluconolactona	364,6 mg
Gluconato sódico	54,4 mg
Ácido clorhídrico 3M	Hasta pH 4,5
P-hidroxibenzoato de metilo	50,49 mg
P-hidroxibenzoato de propilo	25,87 mg
Sorbato de potasio	50,9 mg
Aroma de caramelo	499,9 mg

Componentes	Solución
Agua	Hasta 50 ml

Tabla 6

Componentes	Solución de Laboratorio
Amisulprida	1g (= 50mg/2,5mL)
Sacarinato de sodio	1g
Metabisulfito sódico	74 mg
Ácido clorhídrico 3M	Hasta pH 5
P-hidroxibenzoato de metilo	65 mg
P-hidroxibenzoato de propilo	10 mg
70% Sorbitol	10 mg
Aroma de caramelo	500 mg
Agua	Hasta 50 ml

Tabla 7

Componentes	Solución
Amisulprida	0,5 g (= 50mg/5 mL)
Acesulfamo de potasio	3,5g
Gluconolactona	330 mg
Gluconato sódico	60 mg
Ácido clorhídrico 3M	Hasta pH 6
P-hidroxibenzoato de metilo	50 mg
P-hidroxibenzoato de propilo	26 mg
Sorbato de potasio	51 mg
Vainillina	350 mg
Agua	Hasta 50 ml

El producto consiste en una solución acuosa que contiene 50 mg de amisulprida por mL y está contenido en un frasco de vidrio amarillo para uso farmacéutico con una capacidad de aproximadamente unos 6 mL, equipado con un tapón inferior de polietileno y un cuentagotas; el frasco está sellado con un tapón de polipropileno "a prueba de niños".

- 5 El frasco contendrá 1 mL de solución que se dispensará en aproximadamente unas 20 gotas, de forma que cada gota contenga 2,5 mg de amisulprida.

La composición cualitativa y cuantitativa completa por mL y por gota se muestra en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Componentes	Componentes por mL	Componentes por gota
Amisulprida	50 mg	2,5 mg
Sacarinato de sodio (75-85%)	32 mg	1,6 mg
Gluconolactona	7,29 mg	0,365 mg
Gluconato sódico	1,09 mg	0,054 mg
Ácido clorhídrico 3M	Hasta pH 4,5	Hasta pH 4,5
P-hidroxibenzoato de metilo	1,01 mg	0,050 mg
P-hidroxibenzoato de propilo	0,52 mg	0,026 mg
Sorbato de potasio	1,02 mg	0,051 mg
Aroma de caramelo	10 mg	0,5 mg
Agua	Hasta 1 ml	Hasta 0,05 ml

10 **Ejemplo 7 - Comprimido divisible**

El producto consiste en un comprimido de 50 mg de amisulprida, divisible en 2 o 4 partes. El comprimido, con un peso aproximado de 120 mg, es inodoro y de color blanco marfil, que tiene forma redonda y superficie plana, con marcas de rotura en una cara.

- 15 La composición cualitativa y cuantitativa para cada comprimido y las posibles fracciones del mismo, obtenibles utilizando las puntuaciones de rotura, se muestra en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9

Componentes	Comprimido Entero	½ Comprimido	¼ de Comprimido
Amisulprida	50,0 mg	25,0 mg	12,5 mg
Isomalta	48,5 mg	24,25 mg	12,125 mg
Celulosa microcristalina	20,0 mg	10,0 mg	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	1,0 mg	0,5 mg	0,25 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg	0,25 mg	0,125 mg

Los comprimidos se envasan en ampolletas opacas que consisten de PVC por una cara y aluminio por la otra.

Bibliografía

1. (1) Hyperprolactinemia with amisulpride. Indian J Psychiatry 2008 Ene - Mar; 50(1): 54 - 56.
- 5 2. (2) Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. Neuro Endocrinol Letter 2004 Dic 25 (6): 419 - 22.
3. (3) A population approach to guide amisulpride dose adjustments in older patients with Alzheimer. The J of Clin Psych 2017; 28 (7) e844 - e851.
4. (4) Low dose amisulpride and elevation in serum prolactin. Letters to Editor. Journal of Clin Psychiat 2013 (Vol 74) N. 6.
- 10 5. (5) "Package leaflet: information for the user", Junio 2018, página 1.
6. (6) Hans Rittmannsberger "Amisulpride as an augmentation agent in treatment resistant depression: a case series and review of the literature", Psychiatria Danubina. Vol. 31, n. 2 (2019), páginas 148-156.
7. (7) UKMi, "In use product safety assessment report for liquid amisulpride", March 2014, páginas 1-4.
8. (8) WO2018/146490A1.
- 15 9. (9) Rein et al. "Dimensions of psychopathology in schizophrenia: a factor analysis of the amisulpride database". European Neuropsychopharmacology, Vol. 10 (2000), página 315.
10. (10) Alison Little, "Treatment-Resistant Depression", American Family Physician, 15 de julio de 2009 ♦ Volumen 80, Número 2, 167-172.
- 20 11. (11) Khalid Saad Al-Harbi, "Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions", Patient Preference and Adherence 2012;6 369-388.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que contiene amisulprida y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable; dicha formulación siendo o (i) en una forma sólida divisible en fracciones que tiene un contenido de amisulprida inferior o igual a 12,5 mg o (ii) en forma de solución acuosa contenida en un dispositivo dispensador de gotas, cuyas gotas contienen de 0,1 a 5 mg de amisulprida cada una; para su uso en el tratamiento de la distimia, en el que la amisulprida se administra durante un primer periodo de tiempo a una dosis igual a 50 mg/día y durante un segundo periodo de tiempo a una dosis inferior a 50 mg/día.
2. Formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada en que** durante dicho segundo periodo de tiempo se administra amisulprida a una dosis igual o inferior a 37,5 mg/día, o a una dosis igual o inferior a 25 mg/día, o a una dosis igual o inferior a 12,5 mg/día.
3. Formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada en que**, durante dicho segundo periodo de tiempo, se administra amisulprida a una dosis de 47,5 mg/día, 45 mg/día, 42,5 mg/día, 40 mg/día, 37,5 mg/día, 35 mg/día, 32,5 mg/día, 30 mg/día, 27,5 mg/día, 25 mg/día, 22,5 mg/día, 20 mg/día, 17,5 mg/día, 15 mg/día, 12,5 mg/día, 10 mg/día, 7,5 mg/día, 5 mg/día o 2,5 mg/día.
4. Formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada en que** dicho primer periodo de tiempo tiene una duración máxima de 10 semanas, preferentemente 5 semanas, aún más preferentemente 4 semanas.
5. Formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada en que** dicho segundo periodo de tiempo tiene una duración mínima de 3 semanas, preferentemente 7 semanas, aún más preferentemente 10 semanas.
6. Formulación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada en que** la amisulprida se administra como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
7. Formulación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada en que** dicha distimia es no resistente.
8. Formulación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada en que** no se administra a pacientes afectados por patologías renales y/o pacientes de edad avanzada.
9. Formulación sólida para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada en que** es un comprimido.
10. Formulación sólida para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada en que** cada fracción tiene un contenido de amisulprida de entre 0,1 y 12,5 mg.
11. Formulación sólida para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada en que** cada fracción tiene un contenido de amisulprida de entre 2,5 y 12,5 mg.
12. Formulación sólida para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada en que** es divisible en 2 o 4 fracciones.
13. Solución acuosa para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada en que** cada gota contiene 2,5 mg de amisulprida.
14. Solución acuosa para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada en que** tiene una concentración de amisulprida de entre 2,5 mg/mL y 100 mg/mL, preferentemente de 50 mg/mL.
15. Solución acuosa para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada en que** contiene uno o más cosolventes fisiológicamente aceptables, tales como alcoholes, preferentemente etanol.

Figura 1.

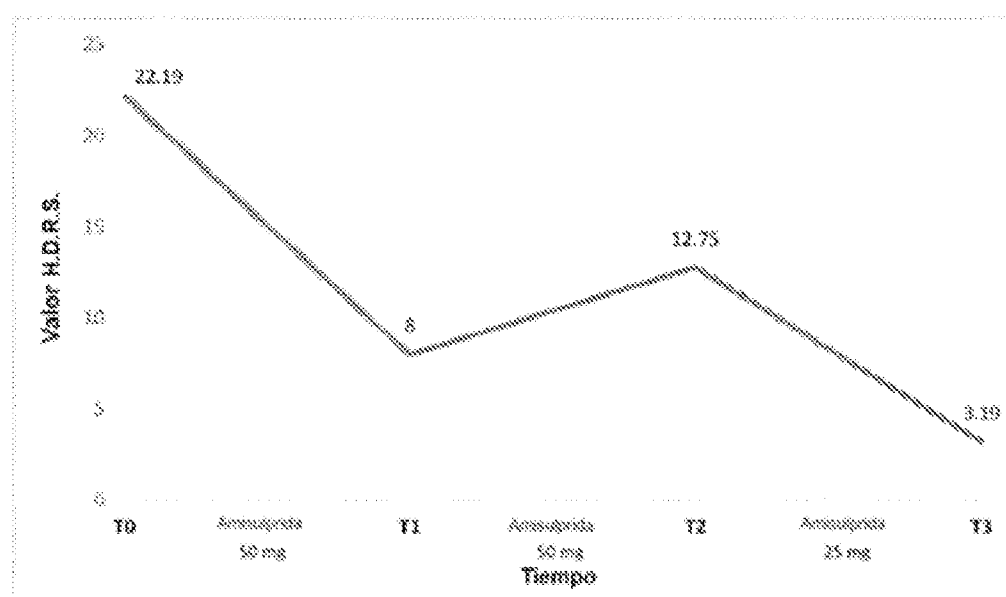


Figura 2.

