



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 046**

51 Int. Cl.:
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03754811 .2**
96 Fecha de presentación : **24.09.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1542660**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Administración de sales de anfetaminas por liberación controlada.**

30 Prioridad: **24.09.2002 US 412799 P**
29.01.2003 US 353073

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2011

73 Titular/es: **SHIRE L.L.C.**
9200 Brookfield Court, Suite 108
Florence, Kentucky 41042, US

72 Inventor/es: **Couch, Richard, A.;**
Burnside, Beth y
Chang, Rong-Kun

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 360 046 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

Administración de sales de anfetaminas por liberación controlada

En esta solicitud se describen composiciones para proporcionar una forma de liberación controlada (SR) oralmente administrable de una o más anfetaminas y/o sales de anfetaminas. También se describen métodos para administrar las formas de liberación controlada de una o más sales de anfetamina a un paciente con necesidad de las mismas. Preferiblemente, se llevan a cabo los métodos para el tratamiento de pacientes con ADHD (trastorno de hiperactividad de déficit de atención), pero otras enfermedades también pueden tratarse. Las formas de liberación controlada de una o más anfetaminas y de sales de anfetaminas de acuerdo con la invención preferentemente están formuladas para proporcionar un perfil de concentración plasmática in vivo (o sea, medido por la concentración total de las anfetaminas y/o sales de anfetamina (a menudo con el seguimiento independiente de los isómeros d y l) en el plasma sanguíneo de los pacientes) que es sustancialmente equivalente al perfil de concentración plasmática in vivo conseguido mediante formulaciones de liberación a pulsos de las mismas anfetaminas y/o sales de anfetaminas cuando se administran a un paciente, por ejemplo, los conseguidos por ADDERALL XR®, Shire US Inc. Además preferentemente, este perfil de liberación sostenida (el perfil de concentración plasmática se distingue del perfil de liberación) exhibe normalmente características de primer orden o bifásicas o sigmoides.

Particularmente preferentemente, las formulaciones SR de acuerdo con la invención muestran un perfil de concentración plasmática in vivo después de una sola dosis sustancialmente igual al que se muestra en la figura 1. Este último muestra la media de las curvas sustancialmente suaves de concentración plasmática (de unos 20 pacientes) logradas tanto por las sales de dextroanfetamina como por las de levoanfetamina con ADDERALL XR® (la curva de concentración plasmática media total de anfetamina es simplemente la suma de las dos curvas que se muestra en la figura 1). Ya que las formulaciones de esta invención logran sustancialmente las mismas curvas medias de concentración plasmática, pueden calificarse de formulaciones de rápida liberación controlada, con respecto al aumento inicial de las pendientes de los picos involucradas.

Por sustancialmente el mismo "perfil" en esta solicitud se entiende que dos curvas tengan sustancialmente la misma AUC (área debajo de la curva) y C_{max} , esto es, estos parámetros para cada curva son $\pm 20\%$ el uno del otro, o incluso más cerca, por ejemplo $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$, etc., los parámetros están totalmente convencionalmente definidos y determinados. Véase, por ejemplo, Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. J.G. Wagner, Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, Illinois, 1975; Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations, A CDER, Octubre de 2000. En la Fig. 1, la AUC (tiempo cero hasta el infinito) es 556,6 ng hr/ml y C_{max} es 28,0 ng/ml para la d-anfetamina y 205,1 ng hr/ml y 8,7, ng/ml, respectivamente, para la l-anfetamina. Por supuesto, las curvas plasmáticas alcanzadas con esta invención pueden seguir más estrechamente el curso de una curva diana tal como la mostrada en la figura 1, o sea, coincidiendo sustancialmente (esto es $\pm 20\%$) en el aumento inicial de la pendiente, la forma de la curva después del pico, valores de T_{max} , (7,1 hr para d-anfetamina y 7,4 hr para l-anfetamina en la figura 1), etc. Mientras que la figura 1 muestra datos de comprimidos de 20 mg (es decir, dos dosis de pulsos de 10 mg), las curvas plasmáticas (y por ejemplo, las AUC y C_{max}) correspondientes a otras dosis diarias como 10, 30, 40, 50, 60, 70, 80, y 90 mg serán esencialmente linealmente proporcionales a las que se muestran en la figura 1, correspondientes a la dosificación envuelta.

En otra realización independiente, las formulaciones de SR rápidas de esta invención, para la dosis de ADDERALL XR® 20 mg de la figura 1, muestran curvas de concentración plasmática que tienen pendientes iniciales (por ejemplo, de dos horas después de la administración a 4 horas después de la administración) de alrededor de 3,7 a alrededor de 11,4 ng/(ml hr) para dextroanfetaminas y alrededor de 1,4 a alrededor de 3 ng/(ml hr) para levoanfetaminas, preferentemente, alrededor de 4 a alrededor de 8 ng/(ml hr) y alrededor de 1,5 a alrededor de 2,2 ng/(ml hr), respectivamente. La pendiente precisa para un individuo determinado variará según los factores habituales, incluso según si el paciente ha comido o no. Para otras dosis, por ejemplo, las mencionadas anteriormente, las pendientes variarán directamente (linealmente) proporcionalmente a la dosis.

Las formulaciones del documento de patente internacional WO 00/23055, por ejemplo, la de ADDERALL XR®, logran una liberación doble de sales activas de anfetamina, una, una forma de dosis de liberación inmediata y la otra una forma de dosis de liberación controlada. Normalmente, el tiempo transcurrido entre la forma de liberación inmediata (liberación con la administración) y la forma de liberación controlada es de 2 a 6 horas, preferentemente alrededor de 3 a alrededor de 5 horas, más preferentemente alrededor de 3 a alrededor de 4 horas y normalmente alrededor de cuatro horas. En una realización, las formulaciones de liberación controlada rápidas de esta invención se utilizan para proporcionar un perfil de concentración plasmática media sustancialmente igual al del ejemplo 5 (combinación de los ejemplos 1 y 2) del documento de patente internacional WO 00/23055, a pesar de la divulgación en este último de que la tecnología de formulación de liberación controlada convencional no era adecuada para las anfetaminas. (Téngase en cuenta que el perfil plasmático del ejemplo 5 que se muestra en la figura 7 del documento de patente internacional WO 00/23055 no es un perfil de media, como es el de la figura 1 de esta solicitud, sino que es de un solo individuo.)

Las formulaciones de SR de esta invención serán eficaces para tratar, por ejemplo, ADHD, de la misma manera como ADDERALL® XR. Por ejemplo, serán eficaces para tratar el ADHD de la forma inesperadamente buena

establecida por los datos comunicados en el ejemplo 10. También serán eficaces para tratar el ADHD con baja incidencia de efectos secundarios, incluyendo abuso de sustancias, adicción, tolerancia, taquifilaxia, etc.

5 Sales preferidas son las del producto comercial ADDERALL XR®, es decir, sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, monohidrato de aspartato de anfetamina y sulfato de anfetamina. Sin embargo, la invención no se limita a estas sales de anfetamina específicas. Otras anfetaminas y sales de anfetaminas y sus mezclas pueden utilizarse en un sistema de administración de liberación controlada para lograr los perfiles de concentración plasmática de la invención. Por ejemplo, pueden utilizarse anfetamina base, derivados químicos y quirales de la misma y otras sales de anfetamina.

10 Pueden conseguirse los perfiles de concentración plasmática preferidos in vivo de las sales de anfetaminas al proporcionarse una forma de dosificación sólida de la sal de anfetamina que es capaz de proporcionar una liberación controlada de una o más sales de anfetamina durante un periodo de, por ejemplo, 8-12 horas, o más largo, preferentemente 10-12 horas. Por ejemplo, pueden proporcionarse las sales de anfetamina en un núcleo que esté recubierto de un recubrimiento que permita la liberación de las sales de anfetamina contenidas en un periodo de tiempo, tal como una película insoluble en agua farmacéuticamente aceptable sola o con un agente regulador de la disolución. Además, combinando las cuentas de liberación inmediata con las cuentas de liberación controlada puede conseguirse un perfil de liberación bifásico. Se conocen otros métodos para proporcionar la liberación controlada de un fármaco incluyendo los que se describen en más detalle a continuación, y pueden usarse para proporcionar una administración de liberación controlada que produzca los perfiles de concentración plasmática in vivo descritos anteriormente.

20 Sistemas de liberación controlada adecuados incluyen recubrimientos de SR, por ejemplo, sobre cuentas, matrices de SR (o sea, no hace falta recubrimientos), sistemas osmóticos de SR, etc. por cuyo medio las sales de anfetamina consiguen un perfil de liberación de primer orden, bifásico, sigmoidal etc. a fin de conseguir el perfil plasmático equivalente a los sistemas de liberación en pulsos de los mismos fármacos como se describió anteriormente. Es ya convencional el producir la concentración plasmática diana deseada usando SR.

25 Pueden prepararse cuentas de liberación controlada recubriendo núcleos convencionales que contienen el fármaco con un polímero insoluble en agua, o una combinación de polímeros insolubles en agua, o una combinación de polímeros insolubles en agua y polímeros solubles en agua. Esto normalmente no es una combinación de capas, sino una combinación de polímeros en un revestimiento único. Las cuentas obtenidas (o pequeños comprimidos) pueden después colocarse en una cápsula. Pueden también utilizarse para conseguir el perfil plasmático deseado en lugar de cuentas en una cápsula, comprimidos en una cápsula (por ejemplo, un comprimido de liberación inmediata y uno de liberación retardada, comprimido de liberación controlada en una cápsula, para proporcionar una liberación controlada total).

30 Pueden usarse varios materiales poliméricos para conseguir el tipo de patrón de liberación necesario para obtener el perfil de concentración plasmática deseado, por ejemplo, de manera que aumente la velocidad rápida de administración durante las primeras 4 a 8 horas de administración. Por ejemplo, una forma de dosificación múltiple (por ejemplo como se describe a continuación) de la presente invención puede administrar dosis rápidas y completas de sales de anfetaminas farmacéuticamente activas para conseguir el perfil plasmático deseado del fármaco en una persona durante el curso de alrededor de 8-12 horas con una administración oral única. Haciéndolo así, las concentraciones del fármaco en el plasma sanguíneo de las sales de anfetamina farmacéuticamente activas alcanzarán un pico bastante rápidamente, por ejemplo en el curso de aproximadamente 8 horas o menos como se desee, y después disminuirán lentamente en el curso de, por ejemplo, las próximas 12 horas o más. El perfil de concentración plasmática deseado puede así conseguirse usando una dosificación de liberación controlada rápida una vez al día de las sales de anfetamina.

Ejemplos de construcciones de cuentas útiles para liberación controlada incluyen los siguientes:

- 45
- Núcleo de azúcar, recubierto de anfetamina, recubierto de polímero,
 - Núcleo de azúcar, recubierto de anfetamina, recubierto con mezcla de anfetamina y polímero, recubierto de polímero,
 - Núcleo de azúcar, recubierto de anfetamina, recubierto con mezcla de concentración relativamente alta de anfetamina y polímero, recubierto con mezcla de concentración más baja de anfetamina y polímero, recubierto de polímero,

50

 - Cuenta que contiene anfetamina, recubierta de polímero,
 - Cuenta, recubierta de anfetamina, recubierta con mezcla de anfetamina y polímero, recubierta de polímero,
 - Cuenta que contiene anfetamina, recubierta con mezcla de concentración relativamente alta de anfetamina y polímero, recubierta con mezcla de concentración más baja de anfetamina y polímero, recubierta con polímero, y

- Comprimido o cápsula que contiene varios tipos de cuentas, como se describió anteriormente con diferentes plazos de liberación de anfetamina y/o diferentes velocidades de liberación de anfetamina.

5 Como se ha mencionado, también pueden utilizarse cuentas de matriz de SR, es decir, que no tienen ninguna necesidad de capas para lograr la liberación controlada. Los componentes utilizados en dichas matrices son elegidos de polímeros de SR convencionales. En otra construcción, se pueden incluir en la formulación, junto con las cuentas en capas o cuentas de matriz, formulaciones de liberación inmediata que proporcionan una forma de lograr una liberación rápida inicial deseada. Tales formulaciones de liberación inmediata son totalmente convencionales. Véase por ejemplo, el documento de patente internacional WO 00/23055.

10 Los detalles del uso de las construcciones que preceden y otras para lograr un perfil deseado plasmático como hemos comentado anteriormente son totalmente convencionales y pueden ser determinadas por personas con habilidad en la técnica por medio de como mucho unos cuantos experimentos paramétricos rutinarios, y ajustes convencionales, por ejemplo, que envuelvan la identidad de los polímeros y mezclas de los mismos, cantidades relativas de los componentes, espesor de los recubrimientos, diámetros de las cuentas, número de capas y composiciones de las mismas, etc. Así, por ejemplo, para una construcción determinada (por ejemplo, una de las de los ejemplos en esta solicitud), pueden determinarse los perfiles de disolución y medirse los perfiles plasmáticos in vivo. Estos últimos puede entonces convencionalmente compararse con el perfil de plasma diana (por ejemplo, de ADDERALL XR® y compensarse las diferencias con ajustes plenamente convencionales de formulación y de perfil de disolución tales como pero no limitados a los mencionados.

20 Materiales adecuados que pueden utilizarse en las formulaciones de SR de esta invención son bien conocidos e incluyen pero sin limitarse a, el acetato de polivinilo, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, etilcelulosa, ácidos grasos y sus ésteres, alcoholes alquílicos, ceras, zein (prolamina de maíz) y dispersiones poliméricas acuosas tales como Eudragit RS y RL30D, Eudragit NE30D, Aquacoat, Surelease, Kollicoat SR30D y látex de acetato de celulosa.

Los métodos de fabricación de núcleos incluyen:

25 a. Extrusión-esferonización – el(los) fármaco(s) y otros aditivos son granulados con la adición de una solución de aglutinante. La masa húmeda se pasa a través de un extrusor equipado con un tamiz de cierto tamaño. Los extrudados se esferonizan en un marumerizador. Las pelets resultantes se secan y tamizan para más aplicaciones.

30 b. Granulación de alta-cizalla - el(los) fármaco(s) y otros aditivos se mezclan en seco y, a continuación, la mezcla se humedece por adición de una solución de aglutinante en un granulador/mezclador de alta cizalla. Los gránulos se amasan después de ser humedecidos por la acción combinada de la mezcla y la molienda. Los gránulos o pelets resultantes se secan y tamizan para más aplicaciones.

35 c. Formación de capas con una solución o suspensión - una solución del (los) fármaco(s) o dispersión con o sin un aglutinante se pulveriza sobre cuentas de partida con un cierto tamaño de partícula en un procesador de lecho fluido u otros equipos adecuados. Así, el fármaco está recubierto sobre la superficie de las cuentas de partida. Las pelets cargadas de fármaco se secan para más aplicaciones.

40 A efectos de la presente invención, las partículas de núcleo, preferentemente, tienen un diámetro en el intervalo de alrededor de 500 -1500 micrones (micrómetros); más preferentemente de 100 a 800 micrones. Estas partículas, a continuación, pueden ser recubiertas en un aparato de lecho fluido con una secuencia alternada de capas de recubrimiento seleccionadas.

45 La composición, preferentemente en la forma de las cuentas descritas anteriormente, puede ser incorporada en cápsulas de gelatina dura, tanto con excipientes adicionales, como sola. Excipientes típicos que se agregan a una formulación de cápsula incluyen, pero no se limitan a: rellenos tales como celulosa microcristalina, polisacáridos de soja, fosfato de calcio dihidratado, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, sorbitol, o cualquier otro relleno inerte. Además, puede haber ayudas para el flujo tales como dióxido de silicio pirogenado, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de calcio o cualquier otro material que imparta flujo a los polvos.

Se puede añadir un lubricante además si es necesario usando, por ejemplo, polietilenglicol, leucina, behenato de glicerilo, estearato de magnesio o estearato de calcio.

50 La composición puede también incorporarse a un comprimido, en particular por la incorporación de una matriz de comprimido, que dispersa rápidamente las partículas después de la ingestión. A fin de incorporar estas partículas en un comprimido de estos, debe agregarse un relleno/aglutinante a un comprimido que pueda aceptar las partículas, pero que no permitirá su destrucción durante el proceso de compresión. Materiales que son adecuados para este propósito incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina (AVICEL®), polisacárido de soja (EMCOSOY®), almidones pregelatinizados (STARCH® 1500, NATIONAL® 1551) y polietilenglicoles (CARBOWAX®). Los materiales están preferentemente presentes en el intervalo de 5-75% (p/p), con un intervalo más preferido de 25-50% (p/p).

- Además; opcionalmente se agregan dispersantes para dispersar las cuentas, una vez que se ingiera el comprimido. Dispersantes adecuados incluyen, pero no se limitan a: carboximetilcelulosa sódica entrecruzada (AC-DI-SOL®), glicolato sódico de almidón (EXPLOTAB®, PRIMOJEL®) y polivinilpirrolidona entrecruzada (Plasone-XL). Estos materiales están preferentemente presentes en una proporción de 3-15% (p/p), con un intervalo más preferido de 5-10% (p/p).
- También se agregan opcionalmente lubricantes para asegurar la compresión adecuada, y estos pueden incluir, pero no se limitan a: estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol, leucina, behanato de glicerilo y aceite vegetal hidrogenado. Estos lubricantes están preferentemente presentes en cantidades de 0,1-10% (p/p), con un intervalo más preferido de 0,3-3,0% (p/p).
- Los comprimidos se forman, por ejemplo, como sigue. Las partículas se introducen en una mezcladora junto con AVICEL®, dispersantes y lubricante, se mezclan durante un determinado número de minutos para proporcionar una mezcla homogénea que, a continuación, se coloca en la tolva de una prensa de comprimidos con la que se comprimen los comprimidos. La fuerza de compresión utilizada es adecuada para formar un comprimido; sin embargo, no lo bastante como para fracturar las cuentas o revestimientos.
- Pueden usarse varios materiales entéricos, por ejemplo, el ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo y los polímeros acrílicos de EUDRAGIT®, como recubrimientos gastro resistentes, enterosolubles para la liberación del fármaco en el intestino cuando así se desee. Los materiales entéricos, que son solubles a valores de pH más altos, se usan frecuentemente en sistemas de administración específica al colon y son totalmente convencionalmente usables en los sistemas de SR de esta invención. Los polímeros entéricos usados en esta invención pueden también modificarse convencionalmente mezclándolos con otros productos de revestimiento conocidos que no son sensibles al pH. Ejemplos de dichos productos de revestimiento incluyen los ésteres neutros del ácido metacrílico con una pequeña porción del cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato, que está comercializado con el nombre comercial de EUDRAGIT® y EUDRAGIT® RL; una dispersión de éster neutro sin ningún grupo funcional, que está comercializada con los nombres comerciales de EUDRAGIT® NE30D y EUDRAGIT® NE30; y otros productos de revestimiento independientes del pH.
- Puede también aplicarse una capa de revestimiento protectora convencional inmediatamente fuera del núcleo, tanto en un núcleo de matriz que contiene el fármaco como en un núcleo con el fármaco en capas, por medio de técnicas convencionales de revestimiento tales como revestimiento en bombo o revestimiento en lecho de fluido usando soluciones de polímeros en agua o disolventes orgánicos adecuados o usando dispersiones de polímeros acuosos. Materiales adecuados para la capa protectora incluyen los derivados de celulosa tales como la hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, el copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, dispersiones acuosas de etilcelulosa (AQUACOAT®, SURELEASE®), EUDRAGIT® RL 30D, OPADRY® y similares. Los niveles sugeridos de revestimiento son del 1 al 6%, preferiblemente 2-4% (p/p).
- Puede además opcionalmente aplicarse una capa de sobrerrecubrimiento a la composición de la presente invención. Pueden usarse OPADRY®, OPADRY II®(Colorcon) y los grados sin color y coloreados correspondientes de Colorcon para proteger a las pelets de la pegajosidad y proporcionar color al producto. Los niveles sugeridos de revestimiento protector o colorante son del 1 al 6%, preferiblemente 2-3% (p/p).
- Pueden ser incorporados muchos ingredientes a la fórmula de sobrerrecubrimiento, por ejemplo para proporcionar una liberación más rápida (inmediata), tales como plastificantes: citrato de acetiltriethyl, citrato de triethyl, citrato de acetiltributyl, dibutilsebacato, triacetina, polietilenglicoles, propilenglicol y otros; lubricantes: talco, dióxido de sílice coloidal, estearato de magnesio, estearato de calcio, dióxido de titanio, silicato de magnesio y similares.
- Componentes opcionales de modificación de la capa protectora que se pueden utilizar sobre el recubrimiento entérico u otros recubrimientos incluyen una capa de barrera de penetración del agua (polímero semipermeable) que puede ser sucesivamente recubierta después del revestimiento entérico u otros revestimientos para reducir la velocidad de penetración del agua a través de la capa de revestimiento entérico y aumentar así el tiempo de retraso de la liberación del fármaco. Revestimientos de liberación controlada conocidos a los expertos en la materia pueden utilizarse para este fin por: técnicas de recubrimiento convencionales como revestimiento en bombo o revestimiento de lecho fluido utilizando soluciones de polímeros en agua o disolventes orgánicos adecuados o mediante dispersiones de polímero acuosas. Por ejemplo, los siguientes materiales pueden ser usados, pero no se limitan a: acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, etilcelulosa, ácidos grasos y sus ésteres, ceras, zein y dispersiones de polímero acuosas como EUDRAGIT® RS y RL 30 D, EUDRAGIT® NE 30 D, AQUACOAT®, SURELEASE®, y látex de acetato de celulosa. Pueden también usarse la combinación de los anteriores polímeros y polímeros hidrófilos como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (KLUCEL®, Hércules Corp.), hidroxipropilmetilcelulosa (METHOCEL®, Dow Chemical Corp.), y polivinilpirrolidona.
- Los principios de la tecnología de formulación de liberación controlada aplicables a esta invención, incluyendo los modos ejemplares mencionados en esta solicitud, figuran, por ejemplo, en R.K. Chang y J.R. Robinson, capítulo 4: "Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating", en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volumen 3, editado por H.A. Lieberman, L. Lachman y J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc., 1991; R.J. Campbell y G.L. Sackett, capítulo 3: "Film coating", en Pharmaceutical Unit Operations: Coatings, editado por K.E. Avis, A.J.

Shukla y R.K. Chang, Interpharm Press, Inc., 1999, cuyas revelaciones son totalmente incorporadas como referencia en esta solicitud.

Esta invención también se refiere al uso de las formulaciones de SR para tratar trastornos distintos de ADHD a dosis y en regímenes análogos a los que se describen en esta solicitud. Estos incluyen pero no se limitan a la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de memoria, fibromialgia, fatiga crónica, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, solo o en combinación con un SSRI; trastorno de oposición desafiante (ODD), con o sin ADHD y con o sin guanfacina o welbutrina; ansiedad, con o sin ADHD y sola o en combinación con un ansiolítico o SSRI; depresión resistente; rehabilitación del accidente cardiovascular; enfermedad de Parkinson; trastorno del humor; esquizofrenia; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo la demencia del SIDA y la demencia del lóbulo frontal; disfunción de movimiento; apatía; fatiga; enfermedad de Pick; trastornos del sueño, por ejemplo, narcolepsia, cataplexia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas; etc.

La invención también se refiere a las combinaciones de las formulaciones de SR de esta invención con otros agentes terapéuticos, incluyendo todos los útiles para una determinada indicación. Los fármacos involucrados pueden formularse en la misma forma de dosis que la dosis de SR de esta invención o pueden ser formulados por separado, por ejemplo, como convencionalmente se utilicen por separado, en cuyo caso, los fármacos pueden administrarse secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente. Normalmente, las dosis pueden administrarse en el mismo intervalo que se usa para cada medicamento por separado o, donde se producen efectos sinérgicos, uno o más de los medicamentos combinados pueden utilizarse en dosis menores. Las combinaciones abarcan cualquier caso donde los fármacos se hacen biodisponibles a un paciente al mismo tiempo, incluyendo combinaciones que se realizan en el paciente.

Estos otros agentes terapéuticos incluyen por ejemplo, para la enfermedad de Alzheimer: reminil, cognex, aricept, exelon, acatinol, netropin, eldeprilo, estrógeno, clioquinol, ibuprofeno y guinco biloba; para TDAH: metilfenidato (por ejemplo, ritalin), dextrina, ADDERALL, cilert, clonidina, guanfacina, etc; para la depresión: prozac, zoloft, paxil, reboxetina, welbutrina, olanzapina, fluoxetina, elavil, totranil, pamelor, nardil, parnate, desirel y efexor; para trastornos del humor: torazina, haldol, navano, melaril, clorazil, risperdal, ziprexa, clozapina, risperidona, y olanzapina; para la fatiga: benzodiacepinas, anaprox, naprosen, prozac, zoloft, paxil, efexor, y desirel; para fibromialgia: dilantin, carbatrol, epitol, tegretol, depacon, norpramin, aventil, pamelor, elavil, enovil, adapin, sinequan, zonalon y medicamentos antiinflamatorios no esteroídicos; para el trastorno de oposición desafiante (ODD): clonidina, risperidona y ziprexa; para la apatía: amisulprida, olanzapina, visperidona, quetiapina, clozapina y zotepina; para la enfermedad de Parkinson: levodopa, parlodel, permax y MIRAPEX; para la esquizofrenia: clozapina, ziprexa, seroquel y risperdal; para la enfermedad de Huntington: haloperidal y clonocepam; para la demencia: tioridazina, haloperidal, risperidona, cognex, aricept y exelon; para la narcolepsia: provigil, dextrina, modafinil y ritalin; para cataplexia: xirem; para las alucinaciones: clozapina, risperidona, ziprexa y seroquel; para parálisis del sueño: perocet, vicodina y lorcet; para el trastorno obsesivo compulsivo: anafranil, prozac, zoloft, paxil, luvox; y para la ansiedad: elavil, asendin, welbutrina, tegretol, anafranil, norpramina, adapin, sinequan, tofranil, epitol, janimire, pamelor, ventil, aventil, surmoutil etc.; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) incluyendo el prozac, luvox, serzona, paxil, zoloft, effexor, etc., benzodiacepinas, incluyendo xanax, librium, clonopin, valium, zetran, valrelease, dalmane, ativan, alzapam, serax, halcion, etc., e inhibidores de la monoamina oxidasa incluyendo aurorix, manerix, nardil, parnato, etc.

Ejemplos

En los ejemplos anteriores y en los ejemplos a continuación, todas las temperaturas se dan no corregidas en grados Celsius; a menos que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes son por peso.

Cuentas recubiertas de SR

Ejemplo 1

Cuentas cargadas con sales de anfetaminas mixtas (MASL)	500 gramos
Etilcelulosa (Ethocel N-10, Dow Chemical)	15,46 gramos
Acetato de etilo	515 gramos

Se disolvió etilcelulosa (15,46 gramos) en 515 gramos de acetato de etilo. Se cargaron en una columna Wurster 500 gramos de cuentas MASL que luego fueron recubiertas con la mezcla de recubrimiento en condiciones de 40° C, presión de pulverización 1 bar y velocidad de pulverización de 10 gramos/min. La línea fue enjuagada con acetato de etilo y las pelets se secaron durante aproximadamente veinte minutos y se recuperaron para dar un producto de 97% de cuentas MASL en peso y 3% en peso de recubrimiento de etilcelulosa.

Ejemplo 2

Cuentas cargadas con sales de anfetaminas mezcladas	500 gramos
Etilcelulosa (Ethocel N-10, Dow Chemical)	37,78 gramos
Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF, Aqualon)	8,70 gramos
Cloruro de metileno	744 gramos

Metanol

186 gramos

5 Se disolvieron etilcelulosa (37,78 gramos) e hidroxipropilcelulosa (8,70 gramos) en una mezcla de cloruro de metileno y metanol (4:1). Se cargaron en una columna Wurster 500 gramos de cuentas MASL que luego fueron recubiertas con la mezcla de recubrimiento en condiciones de 40° C, presión de pulverización 1 bar y velocidad de pulverización de 10 gramos/min. La línea fue enjuagada con metanol y las pelets se secaron durante aproximadamente veinte minutos y se recuperaron para dar un producto de 92% de cuentas MASL en peso y 8% en peso de recubrimiento de etilcelulosa/hidroxipropilcelulosa.

Ejemplo 3

Cuentas cargadas con sales de anfetaminas mezcladas	500 gramos
Surelease (dispersión basada en etilcelulosa, Colorcon)	173,92 gramos
Agua	43,48 gramos

10 Se diluyó Surelease (173,92 gramos) con 43,48 gramos de agua. Se cargaron en una columna Wurster (Versa-Glatt, Glatt Air Techniques) 500 gramos de cuentas MASL que luego fueron recubiertas con la mezcla de recubrimiento en condiciones de 60° C de temperatura de entrada, presión de pulverización 1 bar y velocidad de pulverización de 6 gramos/min. La línea fue enjuagada con agua y las pelets se secaron durante aproximadamente veinte minutos y se recuperaron para dar un producto de 92% de cuentas MASL en peso y 8% en peso de recubrimiento de etilcelulosa.

Ejemplo 4

Cuentas cargadas con sales de anfetaminas mezcladas	500 gramos
EUDRAGIT® RS30D	111,49 gramos
Citrato de trietilo	10,03 gramos
Agua	115,94 gramos

15 Se mezcló el citrato de trietilo con EUDRAGIT® RS30D durante 30 minutos. El EUDRAGIT® RS30D plastificado se diluyó con agua y se filtró a través de un tamiz de criba 60. Se cargaron en una columna Wurster 500 gramos de cuentas MASL que luego fueron recubiertas con la mezcla de recubrimiento en condiciones de 40° C de temperatura de entrada, presión de pulverización 1 bar y velocidad de pulverización de 6 gramos/min. La línea fue enjuagada con acetato de etilo y las pelets se secaron durante aproximadamente veinte minutos y se recuperaron para dar un producto de 92% de cuentas MASL en peso y 8% en peso de recubrimiento de etilcelulosa.

20 Ejemplo 5

Cuentas cargadas con sales de anfetaminas mezcladas	500 gramos
Sales de anfetamina mezcladas	48,5 gramos
Behenato de glicerilo (Compritol 888, Gattefosse)	436,5 gramos

Se dispersaron las sales de anfetamina mezcladas en el behenato de glicerilo fundido. El fundido caliente que contenía el fármaco se pulverizó sobre las cuentas cargadas con las sales mezcladas de anfetaminas en una columna Wurster en condiciones de temperatura de entrada de 30° C, presión de pulverización 2 bar y velocidad de pulverización de 10 gramos/min.

25 Ejemplo 6

Cuentas cargadas con sales de anfetaminas mezcladas	500 gramos
EUDRAGIT® L100	25,25 gramos
Etilcelulosa (Ethocel N-10, Dow Chemical)	25,25 gramos
Citrato de trietilo	5,05 gramos
Acetona	833,4 gramos
Metanol	277,8 gramos

30 Se disolvieron EUDRAGIT® L100 y etilcelulosa en la mezcla de acetona y metanol. A continuación se añadió citrato de trietilo a la solución polimérica. Se cargaron en una columna Wurster 500 gramos de cuentas MASL que fueron después revestidas con la mezcla de revestimiento en condiciones de 40° C, presión de pulverización 1 bar y velocidad de pulverización de 10 gramos/min. La línea fue enjuagada con metanol y las pelets se secaron durante aproximadamente veinte minutos y se recuperaron para dar un producto de 90% de cuentas MASL en peso y 10% en peso de recubrimiento de etilcelulosa/hidroxipropilcelulosa.

Cuentas/comprimidos de matriz SR

Ejemplo 7

Aspartato de anfetamina	50 gramos
Sulfato de anfetamina	50 gramos
Sacarato de dextroanfetamina	50 gramos

ES 2 360 046 T3

Sulfato de dextroanfetamina	50 gramos
Celulosa microcristalina	400 gramos
Poli(óxido de etileno), Polyox WSR 303	1380 gramos
Estearato de magnesio	20 gramos

5 Se tamizaron todas las sales de anfetamina, celulosa microcristalina y poli (óxido de etileno) a través de un tamiz de malla 60 y se cargaron en una mezcladora en forma de V con una barra de intensificador. La mezcla de polvos fue mezclada durante 15 minutos usando la barra de intensificador durante 3 minutos en la mitad del proceso de mezclado. La mezcla de polvo fue descargada y tamizada a través de un tamiz de malla 60. La mezcla de polvo tamizada se lubricó con estearato de magnesio en la mezcladora en forma de V durante 3 minutos. La mezcla de polvos lubricados fue compactada en un compactador de rodillos para formar gránulos.

Ejemplo 8

Aspartato de anfetamina	50 gramos
Sulfato de anfetamina	50 gramos
Sacarato de dextroanfetamina	50 gramos
Sulfato de dextroanfetamina	50 gramos
Celulosa microcristalina	1780 gramos
Estearato de magnesio	20 gramos

10 Se tamizaron todas las sales de anfetamina y celulosa microcristalina a través de un tamiz de malla 60 y se cargaron en una mezcladora en forma de V con una barra de intensificador. La mezcla de polvos fue mezclada durante 15 minutos usando la barra de intensificador durante 3 minutos en la mitad del proceso de mezclado. La mezcla de polvos fue descargada y tamizada a través de un tamiz de malla 60. La mezcla de polvos tamizada se lubricó con estearato de magnesio en la mezcladora en forma de V durante 3 minutos. La mezcla de polvos lubricados se comprimió en comprimidos usando herramientas de 3/32".

Ejemplo 9

Minicomprimidos	500 gramos
Surelease	127,7 gramos
Agua	85,1 gramos

20 Se diluyó Surelease (127,7 gramos) con 85,1 gramos de agua. Se cargaron en una columna Wurster (Versa-Glatt, Glatt Air Techniques) 500 gramos de los minicomprimidos que luego fueron recubiertos con la mezcla de recubrimiento en condiciones de 60° C de temperatura de entrada, presión de pulverización 1 bar y velocidad de pulverización de 6 gramos/min. La línea fue enjuagada con agua y las pelets se secaron durante aproximadamente veinte minutos y se recuperaron para dar un producto de 94% de minicomprimidos MASL en peso y 6% en peso de recubrimiento de etilcelulosa.

Ejemplo 10

Cuentas cargadas con sales mezcladas de anfetamina	500 gramos
Surelease (dispersión basada en etilcelulosa, Colorcon)	272,7 gramos
Agua	68,2 gramos

25 Se diluyó Surelease (272,7 gramos) con 68,2 gramos de agua. Se cargaron en una columna Wurster (Versa-Glatt, Glatt Air Techniques) 500 gramos de cuentas MASL que luego fueron recubiertas con la mezcla de recubrimiento en condiciones de 60° C de temperatura de entrada, presión de pulverización 1 bar y velocidad de pulverización de 6 gramos/min. La línea fue enjuagada con agua y las pelets se secaron durante aproximadamente veinte minutos y se recuperaron para dar un producto de 88% de cuentas MASL en peso y 12% en peso de recubrimiento de etilcelulosa.

Los datos de disolución para niveles de revestimiento de 8% y 12% se resumen como sigue:

	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas
Revestimiento de 8%	45%	7,4%	93%	98%	100%
Revestimiento de 12%	25%	47%	70%	81%	87%

Ejemplo 11

Antecedentes

Una formulación de liberación controlada de 2 componentes de ADDERALL® (sales mixtas de d- y l-anfetamina) diseñada para producir la liberación de la medicación en forma de pulsos, produce un efecto terapéutico para el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD) que dura todo el día con una dosis en la

mañana. Esta formulación en cápsula de ADDERALL® XR se compone de dos tipos de cuentas de Microtrol™ de sales mixtas de anfetamina en una relación de 50:50 dentro de una cápsula. Las cuentas de liberación inmediata están diseñadas para liberar el contenido del fármaco en una duración similar a los comprimidos de ADDERALL®. Las cuentas de liberación controlada están diseñadas para liberar el contenido del fármaco aproximadamente 4 horas tras la administración oral de la cápsula. Un estudio inicial de formulación con ADDERALL® XR 20 mg qd demostró biodisponibilidad comparable y perfiles farmacocinéticos comparables al ADDERALL® de 10 mg de liberación inmediata dos veces al día (bid) con un intervalo de 4 horas y se concluyó que el ADDERALL® XR 20 mg qd es bioequivalente al ADDERALL® 10 mg bid (Michaels et al. presentado, NCDEU 2001).

OBJETIVOS

- La eficacia y duración prolongada de la acción de ADDERALL® XR ha sido demostrada en el tratamiento de niños con ADHD en dos estudios anteriores de doble ciego fundamentales: uno realizado en un aula de laboratorio (McCracken et al. Presentado para publicación) y el otro en una casa naturalista y en el entorno escolar (Biederman et al. Pediatrics 2002. En prensa). Este ensayo a gran escala, abierto se ha realizado principalmente para evaluar la tolerancia y eficacia de ADDERALL® XR en el tratamiento de ADHD pediátrico en la práctica médica en la comunidad.

MÉTODOS

Se presentan aquí datos no auditados de este estudio, estudio prospectivo de 7 semanas, abierto, llevado a cabo en 378 lugares a lo largo y ancho de la nación. Una rama de 8 semanas de extensión fue opcional después que esta fase inicial se hubo completado (Diagrama A).

- Sujetos:** Se incluyeron niños de edad comprendida entre 6 y 12 años que tenían un diagnóstico DSM-IV de ADHD y estaban tomando habitualmente dosis estables de ADDERALL® de liberación inmediata o cualquier formulación de metilfenidato.

- Criterios de inclusión:** Salud física buena con presión sanguínea normal, pulso y electrocardiograma (ECG) normales; puntuación en la escala de Connera global index-scale parent (CGIS-P) de <-12 para chicos y <-10 para chicas; sabiéndose que responden a medicación psicoestimulante. **Criterios de exclusión:** incontrolado; alteración psiquiátrica comórbida sintomática; CI <80; historia de trastornos de ataques convulsivos o síndrome de Tourette; medicación concomitante, tal como clonidina, guanfacina, anticonvulsivos o cualquier medicación que afecte a la presión sanguínea o al corazón.

Medidas:

- Eficacia primaria: CGIS-P validada

Línea de base: 2 a 3 horas después de la dosis matinal de la medicación psicoestimulante previa para determinar el grado de control de los síntomas más evaluaciones adicionales a las 8 y a las 12 horas después de la dosis.

- A continuación de la iniciación del tratamiento con ADDERALL® XR antes de la visita clínica en las semanas 1, 3, y 7; administrado por el mismo padre/cuidador a las 8 horas y de nuevo a las 12 horas después de la dosis matinal de ADDERALL® XR, la eficacia secundaria: Escalas de impresión global clínica (CGI). Evaluadas por el médico. Genera una evaluación global del estado clínico en el tiempo.

- Sujetos valorados por la severidad en la línea de base mientras estaban en medicación psicoestimulante previa. El CGI-S es en una escala de 7 puntos que varía desde 1 (normal/sin enfermedad alguna) a 7 (extremadamente enfermo).

Sujetos valorados en cuanto a su mejoría en las semanas 1, 3, y 7 por el CGI-I, una escala de 7 puntos que varía de 1 (muy mejorado) a 7 (mucho peor).

Tolerabilidad primaria: calidad pediátrica de vida (PedsQL™)

- Marcadores validados evalúan la medida de calidad de vida específica de la edad en niños sanos y aquellos con condiciones de salud crónicas o agudas.

Completado por el padre/cuidador en la línea de base y al final de la fase inicial del estudio (semana 7).

- Tolerabilidad secundaria: Escalas de satisfacción con la medicación y escalas de instrumentos de preferencia que permiten la evaluación de la aceptabilidad de ADDERALL® XR por ambos el padre/cuidador y médico (escalas separadas para el médico y el padre). Instrumento de satisfacción dados en la línea de base y en la semana 7. Instrumento de preferencia dada en la semana 7.

Seguridad primaria: Examen físico en la fase de selección (que incluye altura y peso); ECG en la línea de base y al final del estudio; signos vitales, que incluye pulso, presión sanguínea, y peso en cada visita del estudio, eventos

adversos espontáneamente reportados (Aes) fueron recogidos en cada visita.

CONCLUSIONES

5 En niños que reciben dosis estables de varias medicaciones estimulantes, puntuación en CGIS-P a 8 horas y 12 horas después de la dosis revelan mejoras significativas de los síntomas de ADHD después de la conversión a ADDERALL® XR.

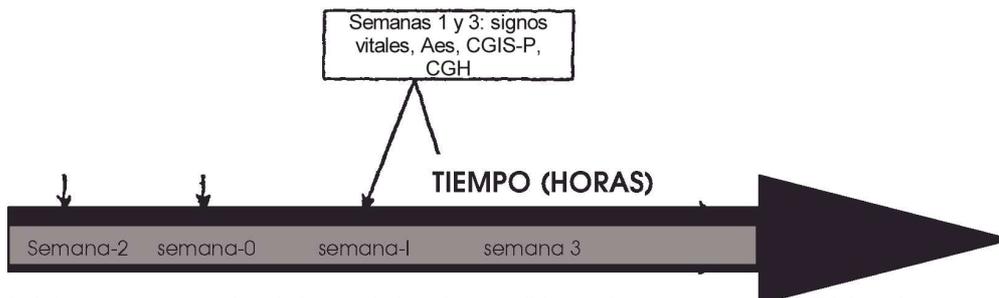
Después de cambiar a ADDERALL® XR mejoras significativas fueron también aparentes en las medidas de mejora del CGI y en las medidas de calidad de vida pediátrica.

10 En este ensayo de experiencia clínica en la vida real, los resultados de las encuestas de satisfacción y preferencia de ambos médicos y padres/cuidadores (aunque no plenamente representados aquí) también sugieren un beneficio significativo del tratamiento con ADDERALL® XR en comparación con la terapia de medicamentos anteriores.

15 Estas resultados probablemente reflejan (1) la eficacia establecida y mayor duración de acción de ADDERALL® XR (2) la eliminación de la necesidad de dosis diarias adicionales para los pacientes en grupos de dosis diarias múltiples (en la línea de base) y (3) las dosis diarias más bajas de los regímenes de tratamiento de medicamentos estimulantes y mayor nivel de sintomatología de ADHD identificado previamente con regímenes de tratamiento de ADHD en la práctica médica en la comunidad.

20 La incidencia de eventos adversos que se produjeron durante el tratamiento fue baja, y la mayoría de AEs fueron de naturaleza leve; la medicación del estudio fue bien tolerada. ADDERALL® XR es un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de niños con ADHD en la práctica médica en la comunidad y, aunque los pacientes pueden mostrar un beneficio significativo en otros regímenes de tratamiento estimulante, beneficio significativo adicional puede alcanzarse cambiando los pacientes a este producto de dosis diaria única.

Diagrama A. Programación de visita y seguimiento



Extensión de seguridad de 8 semanas opcional: signos vitales, Aes medidos en la semana 11 y 15. ECG en la semana 15

25 Tratamiento: Adderall ® XR se inició el día después de la visita de la línea de base vital según el paradigma de conversión de la dosis presentado en la Tabla 1. La dosis podría incrementarse según fue necesario clínicamente basado en CGI y CGIS-P: la disminución de la dosis fue permitida basado en la seguridad/tolerabilidad.

Tabla 1. Paradigma de conversión de la medicación

Tratamiento actual	Dosis diaria total (mg)	Factores de multiplicación	Dosis de comienzo de Adderall (mg)
Adderal en dosis única o en dosis dividida	30	X1	30
	20	X1	20
	10	X1	10
Concerta	54	X0,55	30
	38	X0,55	20
	18	X0,55	10
Metilfenidato (liberación inmediata y retardada diferente de Concerta™)	Dosis diaria total de metilfenidato actual	X0,50, después redondear al incremento próximo más bajo de 10 mg de Adderall XR**	10,20, o 30

Nota: los pacientes que requerían una dosis inicial de 40 mg de Adderall XR recibieron dos cápsulas de 20 mg qd.

RESULTADOS

30 De los 2968 sujetos que recibieron la medicación del estudio, 2911 (98%) tenían al menos una puntuación total de CGIS-P después de la línea de base disponible para el análisis de eficacia. Estos sujetos constituyen la población que se intenta tratar (ITT) (Tabla 2)

Tabla 2. Información de la línea base y demográfica

Población de los sujetos	Todos los participantes (N=2968)	Sujetos que se intenta tratar (n=2911)
Edad (años), media \pm DS	9,5 \pm 1,8	9,5 \pm 1,8
Género	76% hombres	78% hombres
Raza		
Blanco	88,0%	88,0%
Negro	8,7%	8,7%
Hispanico	3,5%	3,4%
Otros	1,8%	1,9%
Diagnóstico		
Combinado	2072 (70,2%)	2034 (70,2%)
Sin atención	882 (23,1%)	889 (23,1%)
Hiperactivo	197 (6,7%)	183 (6,7%)
Comorbilidad		
Oposición desafiante	109 (3,7%)	103 (3,5%)
Alteración de la conducta	18 (0,5%)	18 (0,5%)
Anxiedad	83 (2,8%)	83 (2,9%)
Depresión	93 (3,1%)	91 (3,1%)
Alteración obsesiva compulsiva	42 (1,4%)	41 (1,4%)
Otras	78(2,8%)	76 (2,6%)
Media de la puntuación de CGIS-P en la línea de base a las 2 o 3 horas después de la dosis de la mañana de la medicación previa = 5		

Ejemplo 12

- 5 Pacientes individuales fueron tratados con ADDERALL® XR, 20 mg. Los sujetos recibieron o una dosis única administrada con alimentos o una dosis única administrada a continuación de un ayuno de 10 horas durante la noche seguido de 3,5 horas de ayuno después de la dosis. Un muestreo de las curvas de los individuos se presenta en las figuras 7-12. El perfil de la concentración plasmática media de la Fig. 1 fue obtenido con el promedio de dichas curvas individuales.
- 10 Pueden repetirse los ejemplos anteriores con un éxito similar sustituyendo los reactivos genéricamente o específicamente descritos y/o condiciones de operación de esta invención por aquellos utilizados en los ejemplos anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que consiste en una formulación de liberación sostenida oral de una o más anfetaminas y/o sales de anfetaminas que exhiben características de primer orden o bifásicas o características sigmoides.

5 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde al menos una anfetamina o sal de anfetamina es una mezcla de sulfato de dextroanfetamina, sacarato de dextroanfetamina, aspartato de anfetamina monohidrato y sulfato de anfetamina.

3. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

10

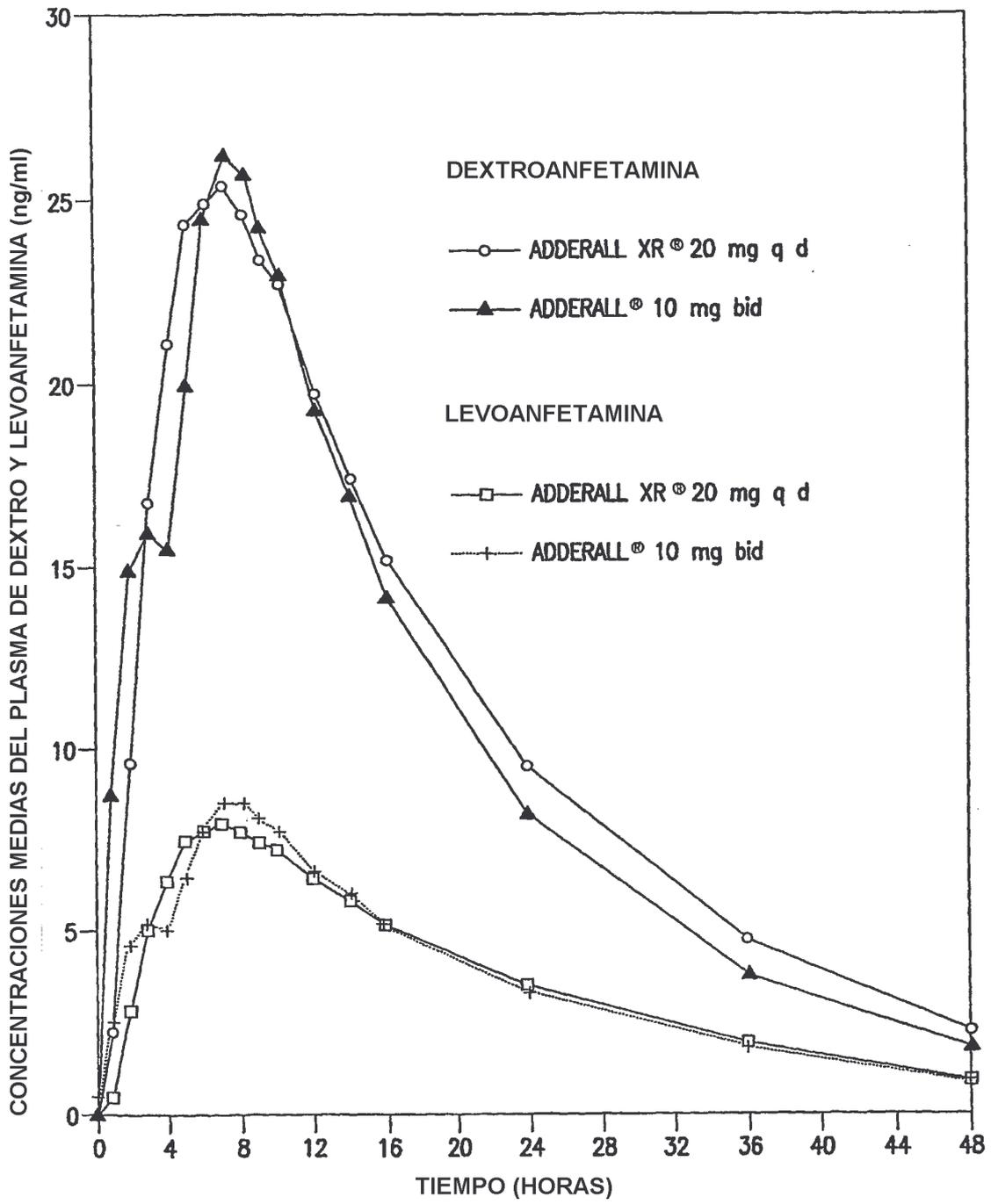
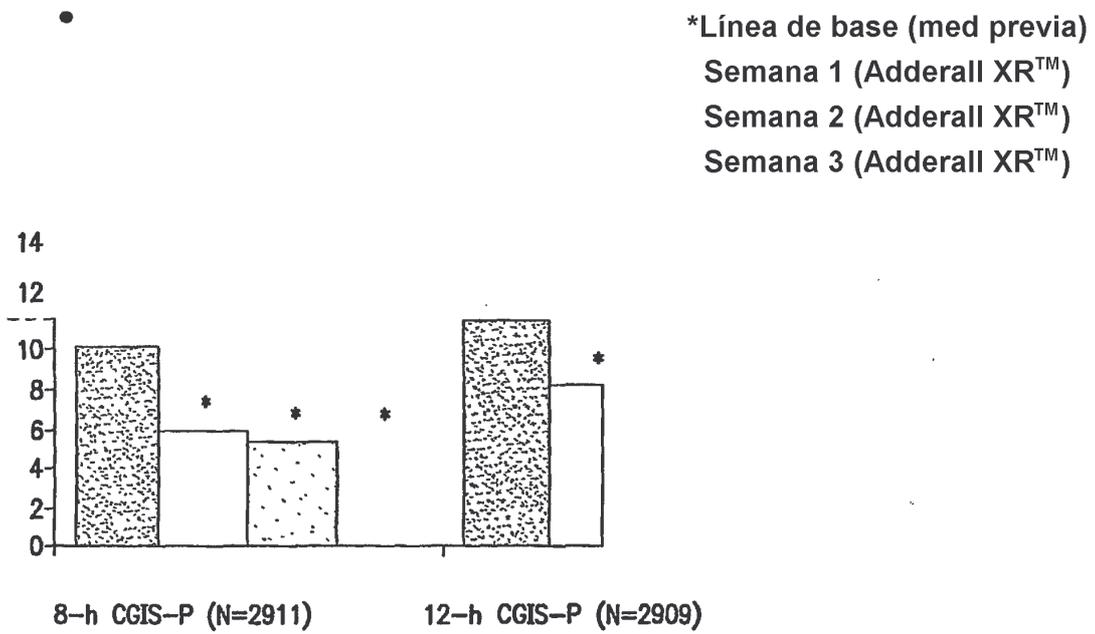


FIG. I

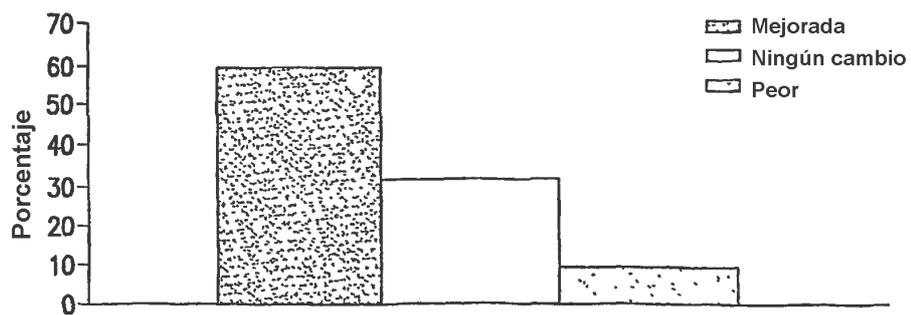
Media de la puntuación total de CGIS-P para la población ITT



*P<0,0001 vs línea de base. Nota: una menor puntuación indica mejor respuesta al tratamiento

FIG. 2

Puntuación de mejora de CGI en la semana 7



Mejorada = muchísima mejora y mucha mejora; Ningún cambio = mínimamente mejorado y ninguna mejora; Peor = mínimamente peor y mucho peor

FIG. 3

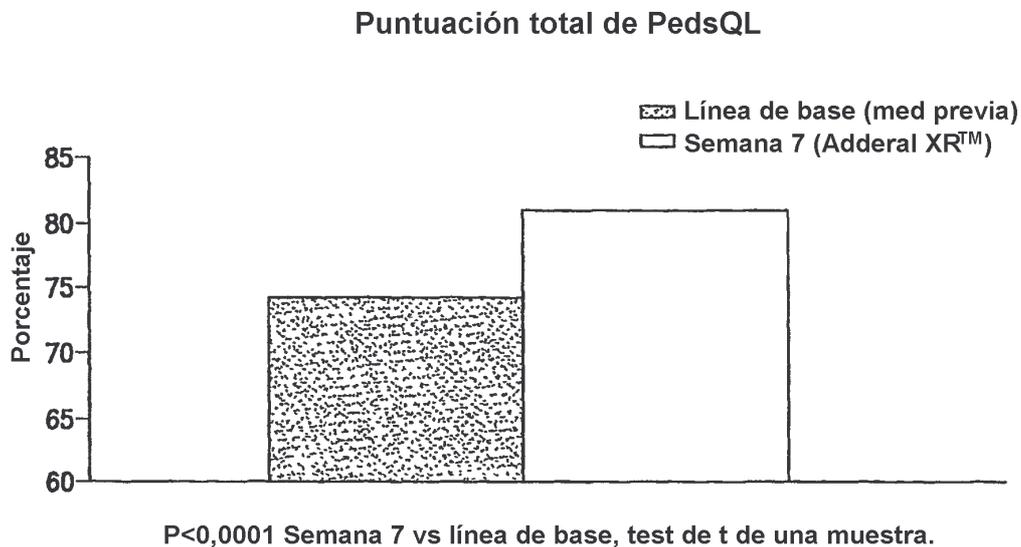


FIG. 4

**Encuesta de satisfacción de los padres:
"En resumen, yo estoy satisfecho con que mi hijo tome esta medicación"**

Muy de acuerdo	18.2%	49.7%
De acuerdo		52.9%
Algo de acuerdo	5.2%	37.5%
Algo en desacuerdo	6.0%	17.2%
en desacuerdo	2.4%	
en desacuerdo	4.6%	
Fuertemente en desacuerdo	1.1%	
Fuertemente en desacuerdo	1.5%	
		r* Línea de base (med. previa) Semana 7 Adderal XR™

FIG. 5

**Encuesta de preferencia del médico:
En resumen, ¿Cuál de las dos medicaciones prefiere?**

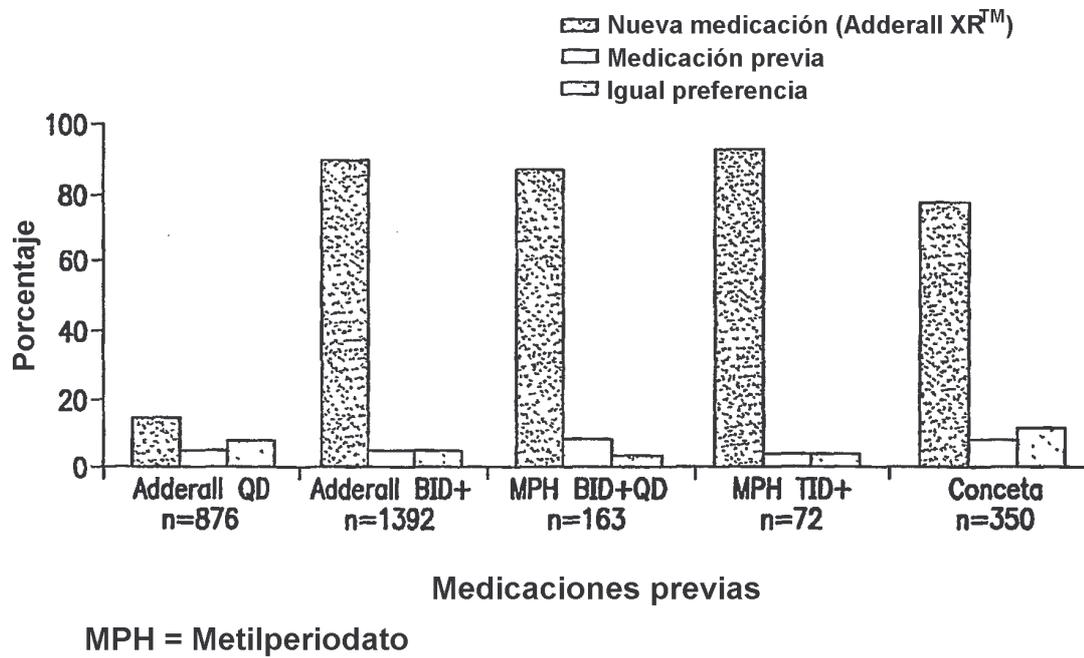


FIG. 6

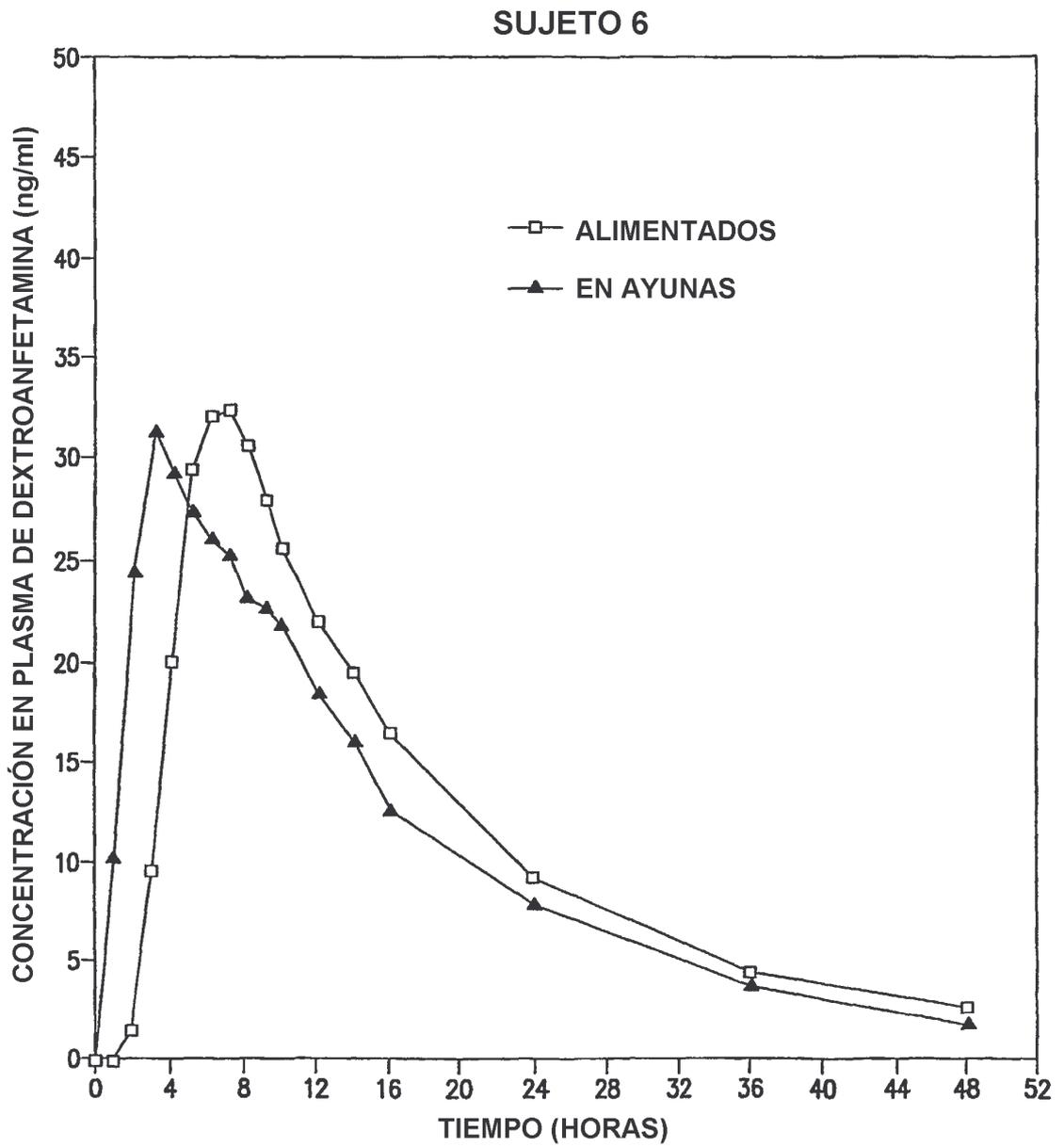


FIG. 7

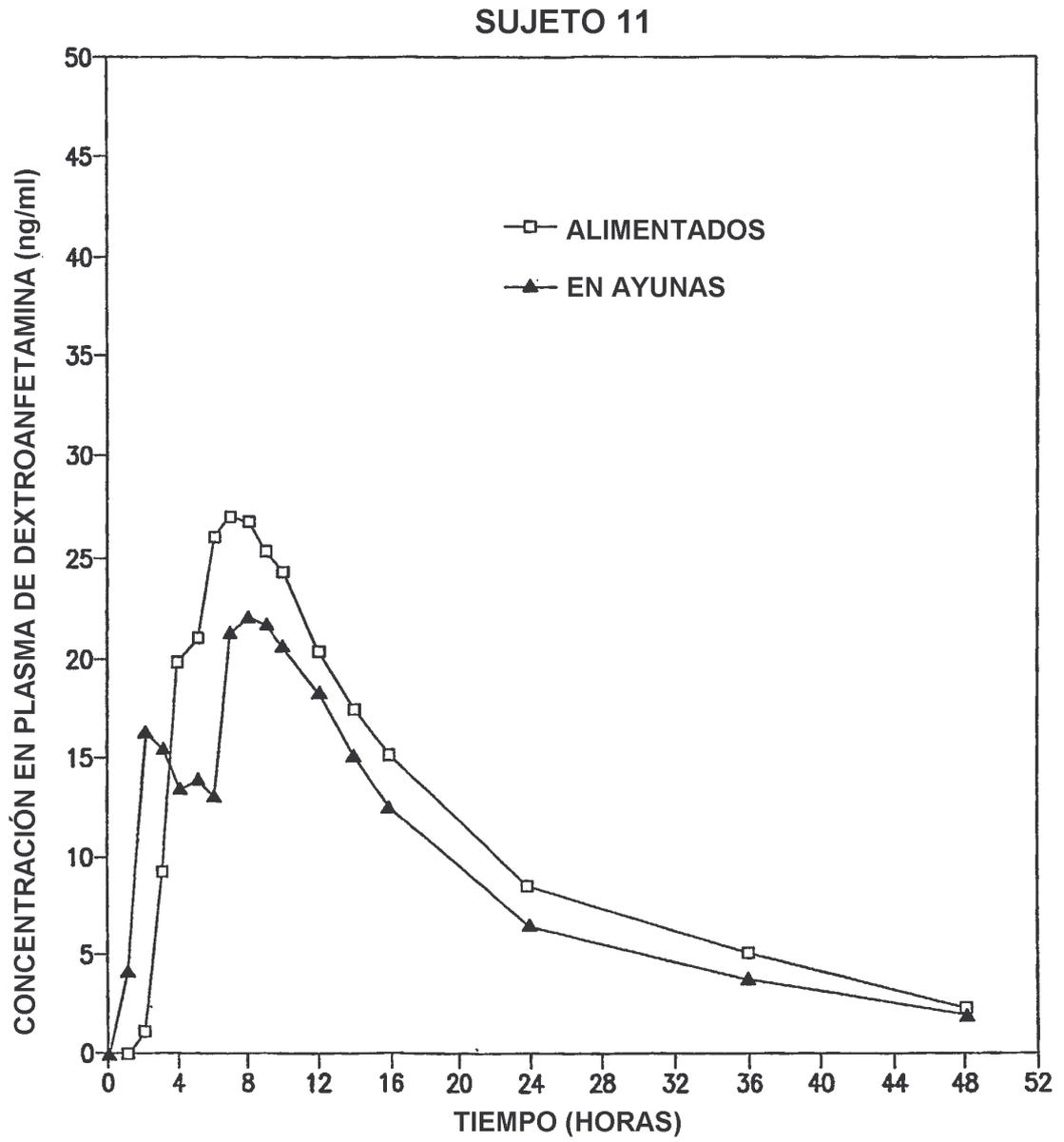


FIG. 8

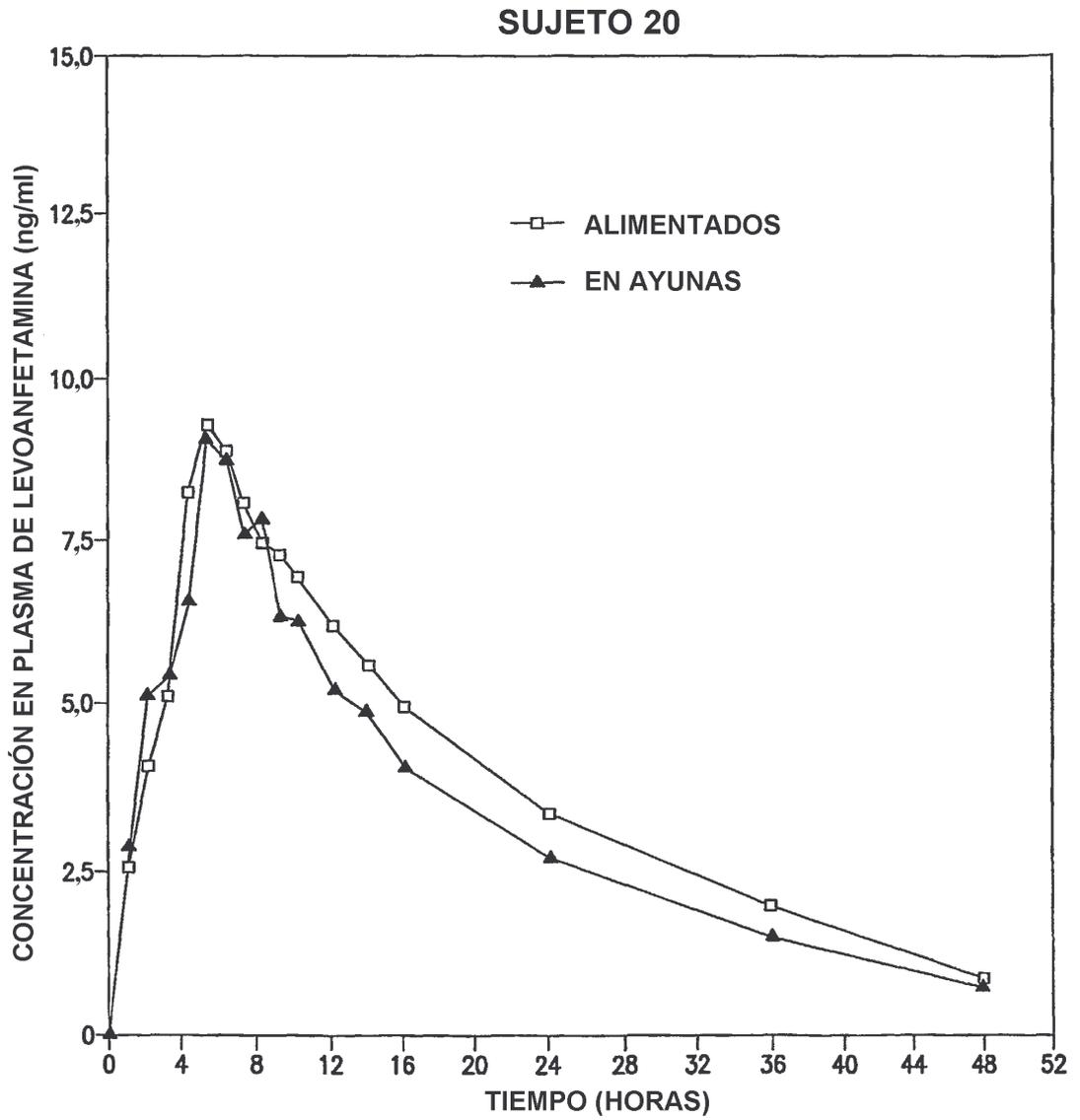


FIG. 9

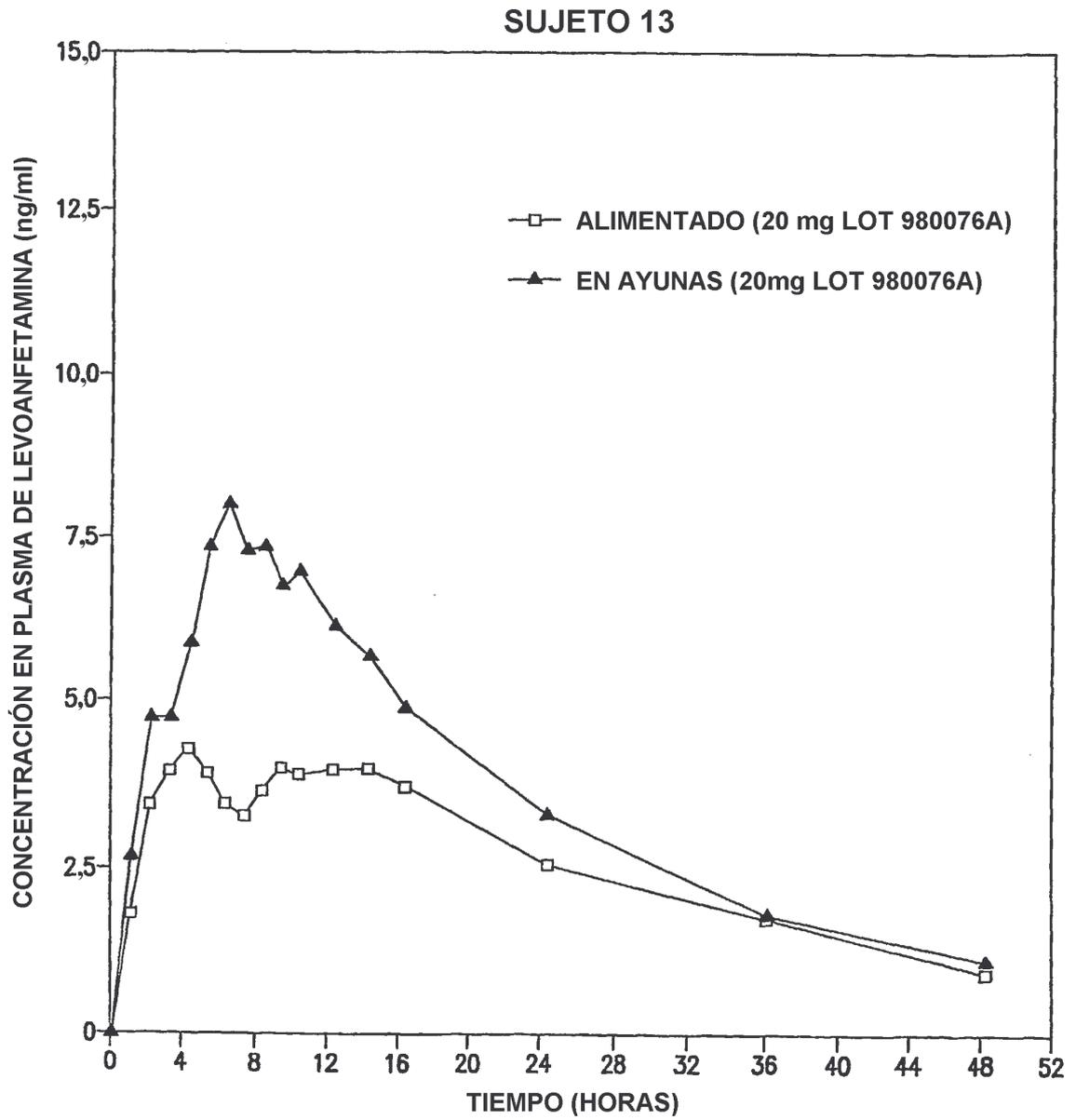


FIG. 10

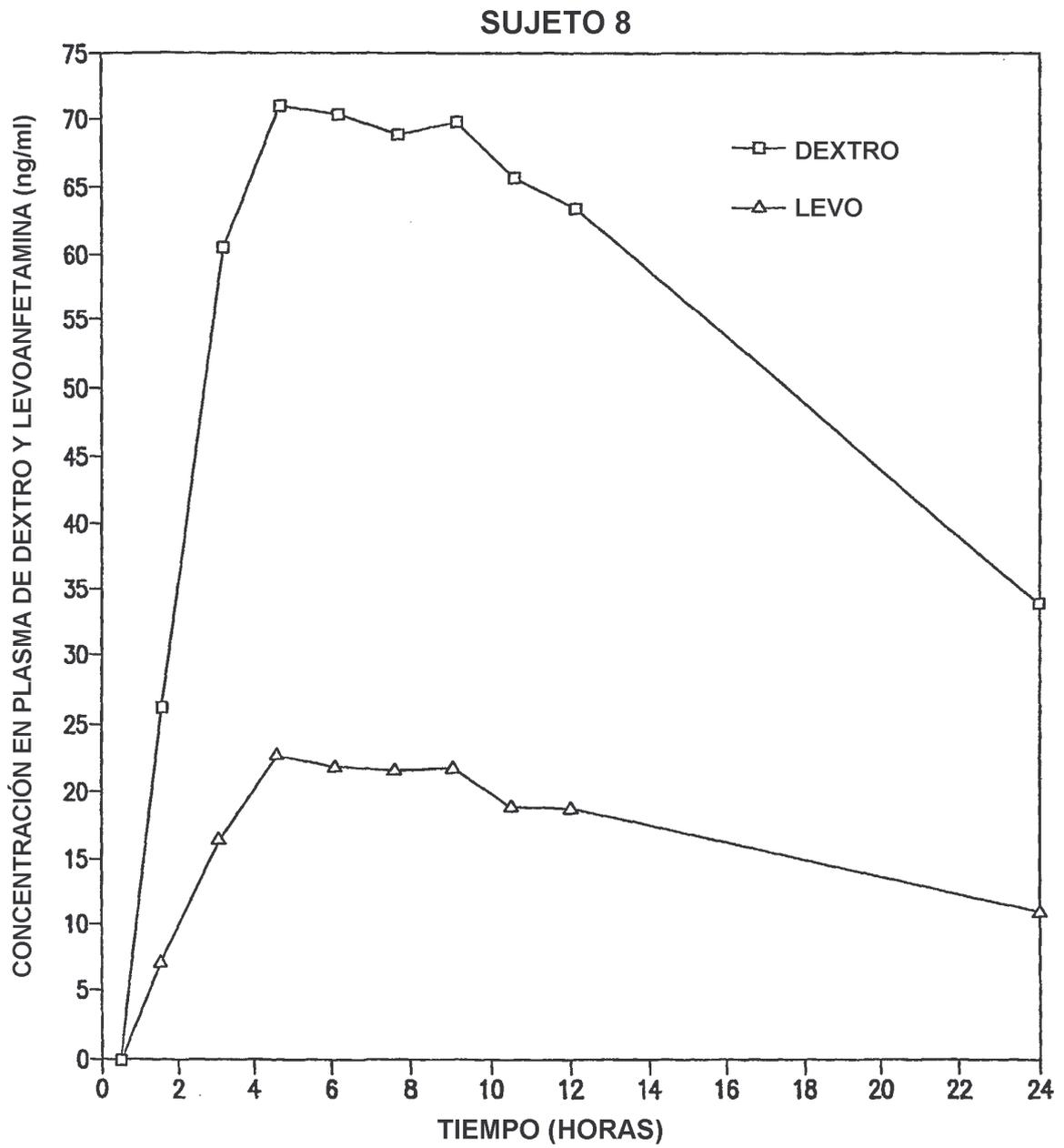


FIG. 11

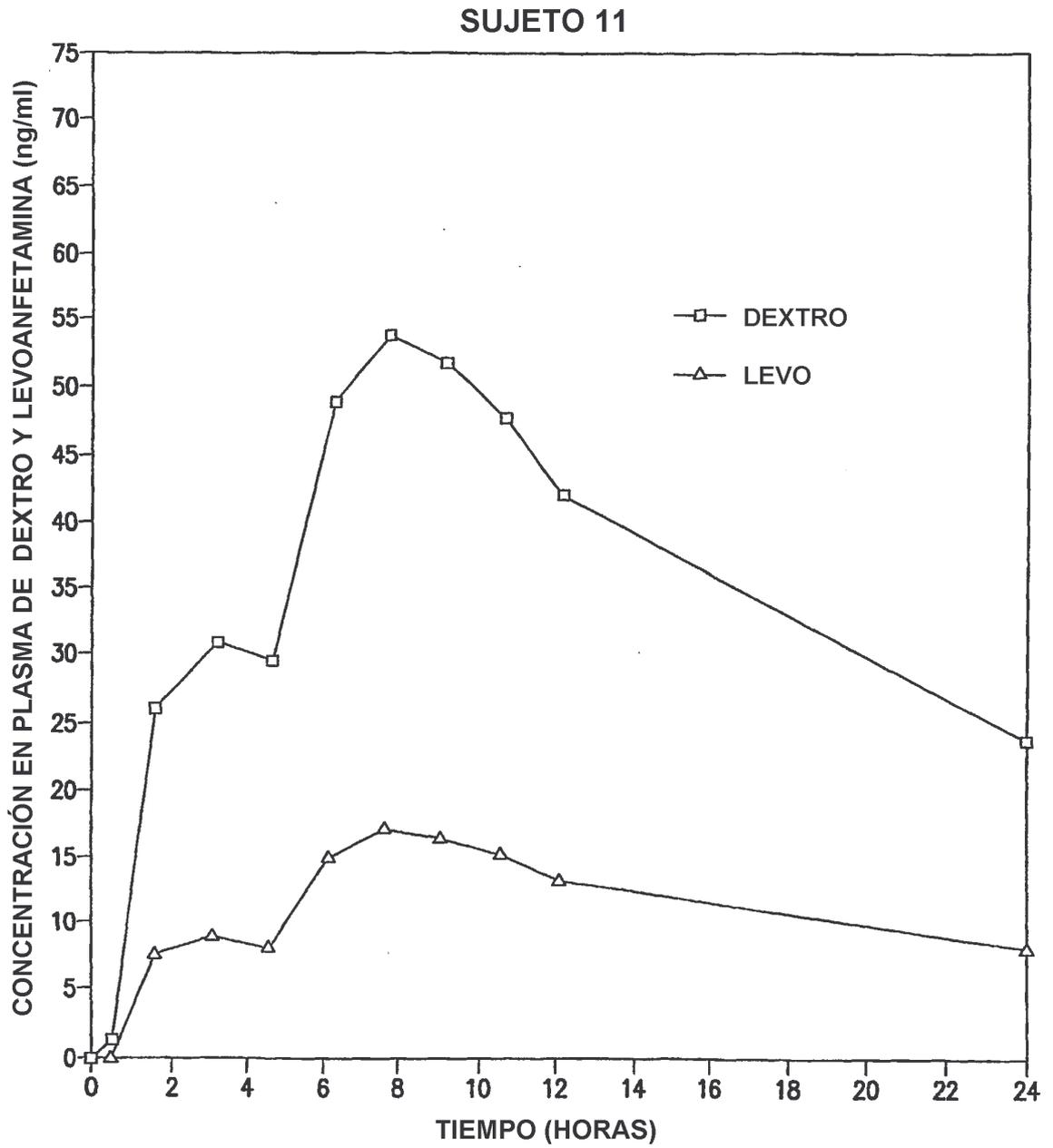


FIG. 12