

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/16

A61K 9/22 A61K 9/52

A61K 31/4458 A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02132215.5

[43] 公开日 2003 年 3 月 19 日

[11] 公开号 CN 1403076A

[22] 申请日 1999.11.1 [21] 申请号 02132215.5

[28] 分案原申请号 99814002.3

[30] 优先权

[32] 1998.11.2 [33] US [31] 60/106,726

[71] 申请人 伊兰公司, PLC

地址 爱尔兰都柏林

[72] 发明人 J·G·德瓦尼 N·M·M·梵宁

P·斯塔克 G·S·雷克希

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐伟杰

权利要求书 4 页 说明书 19 页 附图 1 页

[54] 发明名称 多颗粒改进释放组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种在起作用过程中以脉冲或双峰方式释放活性组分的多颗粒改进释放组合物。该多颗粒改进释放组合物包括即时释放的成分和改进释放的成分；所述的即时释放成分包括第一种含有活性组分的颗粒群且所述的改进释放成分包括第二种含有活性组分的用控释包衣层包衣的颗粒群；其中即时释放和改进释放成分联用可在起作用的过程中以脉冲或双峰方式释放活性组分。本发明还涉及一种含有这类多颗粒改进释放组合物的固体口服剂型。由该多颗粒改进释放组合物达到的血浆分布有利于降低患者对所述活性组分的耐药性并通过减少给药频率而增加患者的配合性。

1. 一种多颗粒改进释放组合物，它含有至少一种活性组分并具有包括含第一部分活性组分颗粒群的第一种成分和至少一种后续成分，各后续成分包括含活性组分的后续颗粒群，第一种成分和后续成分中包含的活性组分相同或不同；其中至少一种活性组分的后续颗粒群进一步包括改进释放包衣层或另一方面或另外的改进释放基质物质，使得在对受试者口服转运后该组合物以一种搏动方式释放活性组分或多种活性组分。

2. 根据权利要求1所述的多颗粒改进释放组合物，其中所述组合物包括第一种成分和一种后续成分。

3. 根据权利要求2所述的多颗粒改进释放组合物，其中所述的第一种成分包括一种即时释放组分且后续成分是一种改进释放成分。

4. 根据权利要求3所述的多颗粒改进释放组合物，其中所述的改进释放成分包括具有改进释放包衣层的颗粒。

5. 根据权利要求3所述的多颗粒改进释放组合物，其中所述的改进释放成分包括改进释放基质物质。

6. 根据权利要求1所述的多颗粒改进释放组合物，其中所述的第一部分含活性组分的颗粒群和至少一种含活性组分的后续颗粒群包括相同的活性组分。

7. 根据权利要求1所述的多颗粒改进释放组合物，其中所述的第一部分含活性组分的颗粒群含有两种或多种活性组分。

8. 根据权利要求1所述的多颗粒改进释放组合物，其中所述的至少一种含活性组分的后续颗粒群含有两种或多种活性组分。

9. 根据权利要求1所述的多颗粒改进释放组合物，其中所述的活性组分基本上包括一种光学纯的对映体或对映体的混合物、外消旋物或其它形式。

10. 根据权利要求1所述的多颗粒改进释放组合物，其中所述第一种成分和后续成分中的至少一种进一步包括一种促进剂。

11. 根据权利要求1所述的多颗粒改进释放组合物, 其中所述第一种成分和后续成分中包含的活性组分的量相同或不同。

12. 根据权利要求11所述的多颗粒改进释放组合物, 其中所述各成分中包含的活性组分的量约为0.1mg - 约1g。

13. 根据权利要求6所述的多颗粒改进释放组合物, 其中所述的活性组分是哌醋甲酯或其药物上可接受的盐、其对映体或对映体的混合物或这些物质的混合物。

14. 根据权利要求1所述的多颗粒改进释放组合物, 其中所述的第一部分和后续的含活性组分的颗粒群在体外具有不同的溶解分布。

15. 根据权利要求1所述的多颗粒改进释放组合物, 其中所述的第一种成分是一种即时释放成分且至少一种后续成分是一种改进释放成分。

16. 根据权利要求15所述的多颗粒改进释放组合物, 在起作用过程中, 它可在从含活性组分的后续颗粒群中释放活性组分前基本上从第一部分含活性组分的颗粒群中释放所有的活性组分。

17. 根据权利要求1所述的多颗粒改进释放组合物, 其中活性组分在受试者中的体内释放类似于以两种或多种剂量即时释放形式活性组分的形式给予相同活性组分的体内释放。

18. 根据权利要求13所述的多颗粒改进释放组合物, 其中活性组分在受试者中的体内释放类似于以两种或多种剂量即时释放形式活性组分的形式给予相同活性组分的体内释放。

19. 根据权利要求16所述的多颗粒改进释放组合物, 其中在体外水介质中的溶解分布方式使得在第一部分含活性组分的颗粒群中包含的约50% - 100%的活性组分在给予该组合物的4小时内被释放出来; 且在含活性组分的后续颗粒群中包含的约30% - 100%的活性组分在给予该组合物的4 - 8小时内被释放出来。

20. 根据权利要求19所述的多颗粒改进释放组合物, 其中在体外水介质中的溶解分布方式使得在第一部分含活性组分的颗粒群中包含的约80% - 100%的活性组分在给予该组合物的4小时内被释放出来且

在含活性组分的后续颗粒群中包含的约 60% - 100% 的活性组分在给予该组合物的 4-8 小时内被释放出来。

21. 一种包括权利要求 1 的多颗粒改进释放组合物的固体口服剂型。

22. 根据权利要求 21 所述的固体口服剂型, 它包括填入硬胶囊或软胶囊中的第一部分和后续的含活性组分的颗粒的掺合物。

23. 根据权利要求 21 所述的固体口服剂型, 其中将第一种成分和后续成分分别和独立地压制成微片并填入硬胶囊或软胶囊。

24. 根据权利要求 21 所述的固体口服剂型, 其中将所述的第一种成分压制成多层片的第一层并将至少一种后续成分压制成多层片的后续层。

25. 根据权利要求 21 所述的固体口服剂型, 其中将第一种成分和后续成分制成快速溶解的剂型。

26. 根据权利要求 25 所述的固体口服剂型, 其中所述的快速溶解剂型是速溶片剂型。

27. 权利要求 1 的多颗粒改进释放组合物在制备用于治疗以患者对该组合物中包含的至少一种活性组分产生耐药性为特征的疾病的药剂中的用途。

28. 权利要求 1 的多颗粒改进释放组合物在制备用于治疗注意力不集中疾病的药物中的用途。

29. 权利要求 13 的多颗粒改进释放组合物在制备用于治疗注意力不集中疾病的药物中的用途。

30. 一种治疗以患者对治疗疾病过程中给予的活性组分产生耐药性为特征的疾病的方法, 该方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 的多颗粒改进释放组合物的步骤。

31. 一种治疗注意力不集中疾病的方法, 该方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 的多颗粒改进释放组合物的步骤。

32. 一种治疗注意力不集中疾病的方法, 该方法包括给予治疗有效量的权利要求 13 的多颗粒改进释放组合物的步骤。

33. 根据权利要求 3 所述的组合物, 物质所述的改进释放成分包括一种 pH 依赖性聚合物, 它在延缓时间后从改进释放成分中以脉冲方式释放活性组分。

34. 根据权利要求 33 所述的组合物, 其中所述的 pH 依赖性聚合物包衣层包括甲基丙烯酸酯共聚物。

35. 根据权利要求 33 所述的组合物, 其中所述的 pH 依赖性聚合物包衣层包括甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸铵共聚物的混合物, 其含有量足以在延缓时间后实现从改进释放成分中以脉冲方式释放活性组分。

36. 根据权利要求 35 所述的组合物, 其中甲基丙烯酸酯与甲基丙烯酸铵共聚物的比例为 1: 1。

多颗粒改进释放组合物

本发明涉及一种多颗粒改进释放组合物。特别地，本发明涉及一种在起作用过程中以搏动方式释放活性组分的多颗粒改进释放组合物。本发明进一步涉及含有这类多颗粒控释组合物的固体口服剂型。

可以将与给予药物化合物相关的血浆分布描述为“搏动分布”，其中观察到了以低浓度谷值分散的高浓度活性组分的脉冲。将包括两个峰的搏动分布描述为“双峰”。类似地，可以将在给药时产生这类分布的组合物或剂型称作具有“脉冲释放”的活性组分。

按照定期间隔给予即时释放（IR）剂型的常规频率剂量方案一般产生搏动血浆分布。在这种情况下，在连续给药时间点之间发展有峰谷浓度（低药物浓度区）且给予各 IR 剂量后观察到了血药浓度中的峰值。这类剂量方案（及其产生的搏动血浆分布）具有与它们相关的特定药理作用和治疗作用。例如，认为各峰之间活性组分血浆浓度下降所产生的消除期是构成降低或防止患者对各种类型药物耐药性的因素。

许多控释药物制剂的目的在于产生药物化合物的零级释放。实际上，这些制剂通常的特殊目的在于将与常规频率的剂量方案相关的血药浓度的峰-谷变化降低到最低限度。然而，实质上搏动系统中的某些治疗 and 药理作用可能作为由零级释放药物转运系统产生的恒定或近似恒定的血浆浓度的结果而失去或降低。因此，理想的是改进释放组合物或制剂基本上可模拟释放频率 IR 剂量方案的剂量、同时减少对频繁给药的需求。

可在患者中产生耐药性的一个药物的典型实例是哌醋甲酯。哌醋甲酯（或 α -苯基-2-哌啶乙酸甲酯）是一种影响中枢神经系统和呼吸系统的刺激剂并且主要用于治疗注意力不集中的疾病。在从胃肠道（GTT）吸收后，药物作用在口服给予常用 IR 片后持续 3-6 小时或在

口服给予延长释放制剂后持续达约 8 小时。总剂量一般在 5 - 30mg/天的范围,在有些情况中剂量可以升高至 60mg/天。在常规剂量方案中,每日给予两次哌醋甲酯,一般在早餐前给予一次剂量并在中餐前给予第二次剂量。最终的每日剂量优选在就寝前几小时给予。与哌醋甲酯疗法相关的不良反应包括失眠症和患者产生耐药性。

WO 98/14168 (Alza Corp.) 教导了以持续和不断上升的比例给予哌醋甲酯的剂型和方法。所公开的剂型包括多个用可变量控制释放速率的物质包衣的珠,这些珠中包括含有增加量的活性组分的水凝胶基质。可以对活性组分的剂量与包衣层的数量和厚度的适当组成进行选择以便得到升高的释放分布,其中活性组分的血浆浓度在给定的时间期限内持续增加。与本发明相反,WO 98/14168 的目的在于提供一种特别可以避免与使用即时释放剂型的常规疗法相关的不稳定的血药浓度(以峰和谷为特征)的剂型。

W097/03672 (Chiroscience Ltd.) 公开了当给予外消旋混合物形式或单一异构体形式(诸如 RR d-苏式对映体)的哌醋甲酯时,它表现出了治疗作用。此外,W097/03672 (Chiroscience Ltd.) 公开了含有 dtmp 的缓释制剂。该文献教导了含有包衣层的组合物的用途,dtmp 通过所述的包衣层达到延缓释放和在至少 8 小时期限内达到至少 50% C_{max} (活性组分)血清浓度的目的。因此,该制剂不会以搏动方式释放活性组分。

Shah 等在《控释杂志》(J. Cont. Rel.) (1989) 9: 169-175 中公开了将某些类型的羟丙基甲基纤维素醚类与治疗剂一起压制成的固体剂型可以产生双峰释放分布。然而,应注意尽管从一个供应商处购得的聚合物可产生双峰分布,但是与从不同来源获得的产品规格几乎相同的聚合物却产生非双峰型释放分布。

Giunchedi 等在《国际药理学杂志》(Int. J. Pharm) 77: 177-181 中公开了亲水性基质多剂量制剂在搏动释放酮基布洛芬中的用途。Giunchedi 等教导了在给药后(血浆半衰期 1 - 3 小时)酮基布洛芬快速从血液中消除且对于某些治疗来说连续搏动给药比恒定释放给药更

为有利。所公开的多剂量制剂包括 4 种置于胶囊中的相同亲水骨架片。尽管体内研究证实了血浆分布中的两个峰，但是没有充分确定消除期且峰值与谷值血浆浓度之间的变化形式很小。

Conte 等在《药物转运与制药工业》(Drug Dev. Ind. Pharm.) (1989) 15: 2583-2596 和 EP 0 274 734 (Pharmidea Srl) 中教导了三层片在以连续脉冲方式转运布洛芬中的用途。这种三层片由含有活性组分的第一层、插入第一层与含有另外量活性组分的第三层之间的半透性物质的屏障层(第二层)组成。屏障层和第三层隐藏在不透性套层中。第一层在与溶解用液体接触时溶解，而第三层仅在溶解后屏障层破裂后生成。在这类片剂中，第一部分活性组分必须即刻释放。该手段还需要第一层与第三层之间必备的半透性层以便控制两部分活性组分转运的相对速率。另外，半透性层的破裂导致第二部分活性组分不受控制的排出，这是不理想的。

US 5,158,777 (E. R. Squibb & Sons Inc.) 中公开了在混有另外在给药后即时释放的卡托普利的包肠溶衣或包缓释衣的 pH 稳定的药芯内包括卡托普利的制剂。为了形成 pH 稳定的药芯，可以单独使用或与缓冲剂一起使用诸如乙二胺四乙酸二钠这样的螯合剂或诸如聚山梨醇酯 80 这样的表面活性剂。该组合物含有可在口服给药后获得即时释放量的卡托普利和在结肠内获得释放的另外量的 pH 稳定的卡托普利。

US 4,728,512、US 4,794,001 和 US 4,904,476 (American Home Products Corp.) 涉及可产生三种不同释放效果的制剂。该制剂包括三组含有活性药物物质的球状体：第一组球状体未包衣且在摄取时快速崩解而释放初始剂量的药物物质；第二组球状体包有 pH 敏感性包衣层以便提供第二种剂量；而第三组球形体包有 pH 依赖性包衣层以便提供第三种剂量。将该制剂设计成可预先经全身广泛代谢或具有相对较短的消除半衰期的产生反复释放的药物物质。

美国专利号 5,837,284 (Mehta 等) 公开了含有即时释放和延缓释放颗粒的哌醋甲酯剂型。延缓释放通过应用混有某些填料的甲基丙

烯酸铵 pH 依赖性聚合物而产生。

因此，本发明的一个目的是提供一种含有活性组分的多颗粒改进释放组合物，在起作用过程中它可产生与通过依次给予两种或多种 IR 剂型所产生的血浆分布相类似的血浆分布。

本发明的另一个目的是提供一种在起作用过程中以一种搏动方式释放活性组分的多颗粒改进释放组合物。

本发明的另一个目的是提供一种主要模拟通过依次给予两种或多种 IR 剂型所产生的药理作用和治疗作用的多颗粒改进释放组合物。

本发明的另一个目的是提供一种基本上降低或消除患者对组合物中活性组分产生耐药性的多颗粒改进释放组合物。

本发明的另一个目的是提供一种多颗粒改进释放组合物，其中第一部分活性组分在给药时即刻释放而第二部分活性组分在初步延期后以一种双峰形式快速释放。

本发明的另一个目的是提供一种能够以双峰或多峰形式释放活性组分的多颗粒改进释放组合物，其中第一部分活性组分即刻释放或在延缓期限后释放以便形成脉冲药物释放而活性组分的另一部分或多部分各自在相应的延滞时间后释放以便形成另外脉冲形式的药物释放。

本发明的另一个目的是提供包括本发明多颗粒改进释放组合物的固体口服剂型。

本发明的其它目的包括提供每日一次的哌醋甲酯剂型和以给予这类剂型为基础治疗注意力不集中疾病的方法，其中在起作用过程中所述的组合物可产生与通过依次给予两种即时释放剂型所产生的血浆分布相类似的血浆分布。

通过多颗粒改进释放组合物可以实现上述目的，所述的组合物具有包括第一部分含活性组分的颗粒群的第一种成分和包括第二部分含活性组分的颗粒群的第二种成分。在第一种成分和第二种成分中包含的活性组分可以相同或不同并将第二种成分中含活性组分的颗粒用改进释放的包衣层包衣。另一方面或另外，第二部分含活性组分的颗粒群进一步“包括”改进释放的基质物质。在口服转运后，在起作用过

程中该组合物以一种搏动方式释放活性组分或多种活性组分。

在本发明多颗粒改进释放组合物的一个优选的实施方案中，第一种成分是即时释放成分。

施用在第二部分含活性组分的颗粒群上的改进释放包衣层在从第一部分含活性组分的颗粒群中释放活性组分与从第二部分含活性组分的颗粒群中释放活性组分之间产生延滞时间。类似地，第二部分含活性组分的颗粒群中改进释放基质物质的存在使得从第一部分含活性组分的颗粒群中释放活性组分与从第二部分含活性组分的颗粒群中释放活性组分之间产生延滞时间。可以通过改变所用的改进释放包衣层的组成和/或量和/或改变改进释放基质物质的组成和/或量来改变所述延滞时间的期限。因此，可以将延滞时间的期限用来模拟所需的血浆分布。

因为在给药时由多颗粒改进释放组合物产生的血浆分布基本上类似于通过依次给予两种或多种 IR 剂型所产生的血浆分布，所以特别将本发明的多颗粒控释组合物用于给予可能对患者产生耐药性疑难问题的活性组分。这种多颗粒改进释放组合物由此有利于减少患者对该组合物中活性组分产生的耐药性或将其降低到最低限度。

在本发明的一个优选的实施方案中，所述的活性组分是哌醋甲酯且所述的组合物在起作用过程中以一种双峰或脉冲方式释放活性组分。例如，在典型的哌醋甲酯治疗方案中，这类组合物在起作用过程中产生基本上与通过依次给予两种 IR 剂量所获得的血浆分布相类似的血浆分布。

本发明还提供了包括本发明组合物的固体口服剂型。

本发明进一步提供了一种根据应用所述活性组分的治疗方法的需要治疗动物、特别是人的方法，该方法包括给予治疗有效量的本发明组合物或固体口服剂型的步骤以便提供脉冲或双峰给药形式的活性组分。

本发明的优点包括减少常规多 IR 剂量方案所需的给药频率，同时仍然维持来源于搏动血浆分布的有益效果。这种给药频率的减少特别

有利于儿童病例，即它可消除对患者不利和为难的在校期间给药的需求。鉴于患者的配合性，另外有利的是拥有一种可以按照减少频率给药的制剂。通过应用本发明而可能减少剂量频率这一事实会通过减少保健工作者在给药时所花费的时间来降低保健成本。就哌醋甲酯和其它受控物质而言，每日一次制剂的应用（取代多 IR 剂量）减少或消除了对去学校或其它机构前储存受控物质的需要。

附图 1 表明了将下列三种制剂对人体志愿者口服给药后的哌醋甲酯的血浆分布：A - 20mg 哌醋甲酯制剂，它具有包括含总计 10mg 哌醋甲酯的颗粒的即时释放成分（根据表 1(ii)）和包括含总计 10mg 哌醋甲酯的颗粒的改进释放成分（根据表 2(viii)；IR 颗粒包有增加至 30% 重量的包衣层）；B - 20mg 哌醋甲酯制剂，它具有包括含总计 10mg 哌醋甲酯的颗粒的即时释放成分（根据表 1(ii)）和包括含总计 10mg 哌醋甲酯的颗粒的改进释放成分（根据表 2(vii)；IR 颗粒包有增加至 30% 重量的包衣层）；和对照组 - 在 0 时和 4 小时时给予的两个剂量的 10mg Ritalin®Hydrochloride(IR)片（总计给予 20mg 哌醋甲酯）。

本文所用的术语“颗粒”指的是特征在于以与大小、形状或形态无关的分散粒子、丸粒、珠或颗粒形式存在的物质状态。本文所用的术语“多颗粒”指的是与大小、形状或形态无关的多个分散或聚集的粒子、丸粒、珠、颗粒或其混合物。

与本发明组合物或包衣层或包衣材料或上下文中任意其它部分中所用的物质相关的本文所用的术语“改进释放”指的是并非即时释放的释放形式且包括控制释放、持续释放和延缓释放。

本文所用的术语“延缓时间”指的是给予组合物与活性组分从特定成分中释放之间的期限。

本文所用的术语“延滞时间”指的是活性组分从一种成分中释放与活性组分从另一种成分中随后释放之间的时间。

根据将哌醋甲酯作为特别适合于本发明多颗粒改进释放组合物制剂的特殊实例来具体描述本发明。

本发明的多颗粒改进释放组合物可以具有含两种以上活性组分的成分。在这种情况下，活性组分从第二种和后续成分中的释放得到改进，使得活性组分从第一种成分中释放与从各后续成分中释放之间存在延滞时间。由这类组合物在起作用过程中产生的分布中的脉冲数量取决于组合物中含活性组分的成分的数量。包括含三种活性组分的成分的组合物产生三种脉冲分布。

可以将用于将搏动血浆分布的优点与减少剂量频率的方案结合起来的任意活性组分用于实施本发明。在实施本发明中特别有用的包括得益于在血浆浓度峰之间具有消除期的药理作用和/或治疗作用的活性组分，诸如那些对患者产生耐药性敏感的活性组分。活性组分的实例包括但不限于：肽类或蛋白质；激素类；止痛药；抗偏头痛药；抗凝血药；麻醉药拮抗剂；螯合剂；抗心绞痛药；化疗剂；镇静药；抗肿瘤药；前列腺素和抗利尿药；对中枢神经系统起作用的药物化合物诸如大脑刺激剂、例如哌醋甲酯；控制疼痛的活性组分；生物碱诸如阿片剂、例如吗啡；心血管药诸如硝酸酯；和用于治疗风湿性疾病的药物。进一步可以理解可以将本发明用于转运许多药物包括但不限于：肽类、蛋白质或激素诸如胰岛素；降钙素；降钙素基因调节蛋白；心房蛋白；集落刺激因子；重组干扰素 β -1b；红细胞生成素（EPO）；诸如 α 、 β 或 γ 干扰素这样的干扰素；索马托品；促生长素；生长抑素（somastostatin）；胰岛素样生长因子（生长调节素）；黄体素释放激素（LHRH）；组织纤溶酶原激活物（TPA）；生长激素释放激素（GHRH）；催产素；雌二醇；生长激素；醋酸亮丙瑞林；因子VIII；诸如白细胞介素-2及其类似物这样的白细胞介素；诸如芬太尼、舒芬太尼、环丁羟吗喃、丁丙诺非、左啡诺、吗啡、二氢吗啡酮、二氢可待因酮、羟氢吗啡酮、美沙酮、利多卡因、布比卡因、双氯酚酸钠、萘普生、罂粟碱（paverin）及其类似物这样的止痛药；诸如舒马曲坦、麦角类生物碱及其类似物这样的抗偏头痛药；诸如肝素、水蛭素及其类似物这样的抗凝血药；诸如东莨菪碱、奥丹西隆、多潘立酮、甲氧氯普胺及其类似物这样的止吐药；诸如地尔硫草、可乐定、硝苯地平、

维拉帕米、莫诺确特、有机硝酸酯类、用于治疗心脏病的药物及其类似物这样的心血管药物、抗高血压药和血管舒张剂；诸如苯并二氮草类、吩噻嗪及其类似物这样的镇静药；诸如去铁敏及其类似物这样的螯合剂；诸如去氨加压素、加压素及其类似物这样的抗利尿药；诸如缓释硝酸甘油及其类似物这样的抗心绞痛药；诸如氟尿嘧啶、博来霉素及其类似物这样的抗肿瘤药；前列腺素及其类似物；以及诸如长春新碱及其类似物这样的化疗剂。

各成分中的活性组分可以相同或不同。例如，理想的是将含有第一部分活性组分的第一种成分和含有第二部分活性组分的第二种成分的组合物用于联合疗法。实际上，当活性组分彼此相容时，可以将两种或多种活性组分混入相同成分。例如，为了改进药物化合物的生物利用度或治疗作用，在组合物一种成分中存在的药物化合物中可以混有该组合物中另一种成分内的促进剂化合物或敏感剂化合物。

本文所用的术语“促进剂”指的是能够通过促进经动物、诸如人体内 GIT 的净转运而促进活性组分吸收和/或生物利用度的化合物。促进剂包括但不限于：中链脂肪酸类、盐、酯类、醚类及其衍生物（包括甘油酯类和甘油三酯类）；诸如那些可以通过使环氧乙烷与脂肪酸、脂肪醇、烷基酚或脱水山梨醇或脂肪酸甘油酯反应而制备的非离子型表面活性剂；细胞色素 P450 抑制剂；P-糖蛋白抑制剂等；以及这些试剂的两种或多种的混合物。

在各成分中所包含的活性组分的比例可以根据所需的给药方案而相同或不同。活性组分可以以足以引起治疗反应的任意量独立地存在于第一种成分中或存在于与第二种成分中的活性组分（或多种活性组分）混合。当施用时，活性组分（或多种活性组分）可以以一种基本上是光学纯的对映体的形式或作为对映体的混合物、外消旋物或其它形式存在。所述活性组分在组合物中的含有量优选为 0.1 - 500mg、优选量为 1 - 100mg。当活性组分是哌醋甲酯时，优选它在第一种成分中的含有量为 0.5 - 60mg、更优选活性组分在第一种成分中的含有量为 2.5 - 30mg。该活性组分在后续成分中的含有量与第一种成分中的含有

量的范围类似。

从各成分中释放活性组分的释放时间特征可以通过改变各成分的组成、包括改变可以含有的任意赋形剂或包衣材料来改变。特别地，活性组分的释放可以通过改变颗粒上改进释放包衣层的组成和/或用量（如果这类包衣层存在）而得到控制。如果存在一种以上的改进释放成分，那么用于这些成分中每一种的改进释放包衣层可以相同或不同。类似地，当改进释放通过包含改进释放基质物质得到促进时，活性组分的释放可以通过所用改进释放基质物质的选择和用量得到控制。在各成分中，改进释放包衣层可以以足以产生各特定成分所需的延缓时间的任意量存在。在各成分中，改进释放包衣层可以以足以在成分之间产生所需的延滞时间的任意量存在。

从各成分中释放活性组分的延滞时间或延缓时间还可以通过改变各成分中的组成、包括改变可以含有的任意赋形剂和包衣材料来改变。例如，第一种成分可以是即时释放成分，其中活性组分基本上在给药时即刻释放。另一方面，例如，第一种成分可以是定时直接释放成分，其中活性组分基本上在延迟时间后立即释放。例如，第二种成分可以是如上所述的定时直接释放成分，或另一方面，它是定时持续释放或延长释放成分，其中活性组分在延长时间期限内以受控形式释放。

正如本领域技术人员可以理解的，血浆浓度曲线的确切性质会受到上述所有这些因素的综合影响。特别地，释放各成分中活性组分（且由此也开始起作用）之间的延滞时间可以通过改变各成分的组成和包衣层（如果存在）而得到控制。因此，通过改变各成分的组成（包括活性组分的用量和性质）并通过改变延滞时间可以获得大量释放和血浆分布。根据活性组分从各成分中释放之间延滞时间的期限和从各成分中释放的性质的不同（即即刻释放、持续释放等），血浆分布中的脉冲峰可以得到充分分离且明确定义的峰（例如当延滞时间较长时）或脉冲峰可以叠加至一定程度（例如当延滞时间较短时）

在一个优选的实施方案中，本发明的多颗粒改进释放组合物具有

即时释放成分和至少一种改进释放成分，所述的即时释放成分包括第一种含活性组分的第一部分颗粒群，而改进释放成分包括第二种含活性组分的后续颗粒群。第二种和后续改进释放成分可以包括一种控释包衣层。另外或另一方面，第二种和后续改进释放成分可以包括一种改进释放基质物质。在起作用过程中，例如，给予这类带有单一改进释放成分的多颗粒改进释放组合物产生特征性活性组分的搏动血浆浓度水平，其中该组合物中的即时释放成分产生血浆分布中的第一种峰，而改进释放成分产生血浆分布中的第二种峰。包括一种以上改进释放成分的本发明实施方案产生血浆分布中的另外的峰。

如果需要释放两种(或多种)脉冲的活性组分而不需给予两种(或多种)剂量单位，那么从给予单一剂量单位产生的这类血浆分布是有利的。另外，就某些疾病而言，特别有用的是具有这类双峰血浆分布。例如，典型的哌醋甲酯治疗方案由分别给予两种剂量的即时释放剂型4小时的步骤组成。已经发现这种类型的方案具有治疗有效性并广泛应用。由这类给药方案产生的血浆分布通过附图1中的“对照”曲线来解释。如上所述，患者耐药性的产生有时是与哌醋甲酯治疗方案相关的不良反应。认为两个峰值血浆浓度之间的血浆分布的最低值通过形成活性组分的消除期而有利于减少患者耐药性的产生，产生活性组分的零级或假零级转运的药物转运系统不会促进这种消除过程。

可以使用以所需形式改进活性组分释放的任意包衣材料。特别地，适用于实施本发明的包衣材料包括但不限于：聚合物包衣材料诸如乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸三马来酸(trimaletate)纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯、诸如那些在Eudragit®RS和RL商标下销售的甲基丙烯酸铵共聚物、诸如那些在Eudragit®S和L商标下销售的聚丙烯酸和聚丙烯酸酯与甲基丙烯酸酯共聚物、聚乙酸乙烯缩乙醛二乙氧酯、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、紫胶片；水凝胶和胶凝物质诸如羧乙烯基聚合物、藻酸钠、羧甲基纤维素钠(sodium carmellose)、羧甲基纤维素钙(calcium carmellose)、羧甲基淀粉钠、聚乙烯醇、羟乙基纤维素、甲基纤维

素、明胶、淀粉和以纤维素为基础的交联聚合物 - 其中交联度较短以便促进水的吸收和聚合物基质的膨胀、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、交联淀粉、微晶纤维素、壳多糖、甲基丙烯酸氨基丙烯酸酯共聚物 (Eudragit[®]RS-PM, Rohm & Haas)、普鲁兰、胶原蛋白、酪蛋白、琼脂、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、(可膨胀亲水性聚合物) 聚(甲基丙烯酸羟烷基酯) (m. wt. ~ 5k-5,000k)、聚乙烯吡咯烷酮 (m. wt. ~ 10k-360k)、阴离子和阳离子型水凝胶、带有低级乙酸酯残基的聚乙烯醇、琼脂与羧甲基纤维素的可膨胀混合物、马来酐与苯乙烯、乙烯、丙烯或异丁烯的共聚物; 果胶 (m. wt. ~ 30k-300k); 诸如琼脂、阿拉伯胶、梧桐胶、西黄蓍胶、藻酸铵和瓜耳胶这样的多糖类; 聚丙烯酰胺类; Polyox[®]聚环氧乙烷类 (m. wt. ~ 100k-5,000k); AquaKeep[®]丙烯酸酯聚合物; 聚葡聚糖的二酯类; AquaKeep[®]丙烯酸酯聚合物、聚葡聚糖二酯类、交联聚乙烯醇和聚 N-乙烯基-2-吡咯烷酮、羟基乙酸淀粉钠 (sodium starch glucolate) (例如 Explotab[®]; Edward Mandell C. Ltd.); 亲水性聚合物诸如多糖类、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或钙、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、硝基纤维素、羧甲基纤维素、纤维素醚类、聚环氧乙烷类 (例如 Polyox[®], Union Carbide)、甲基乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、乙酸纤维素、丁酸纤维素、丙酸纤维素、明胶、胶原蛋白、淀粉、麦芽糖糊精、普鲁兰、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、脂肪酸甘油酯类、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、甲基丙烯酸共聚物或甲基丙烯酸 (例如 Eudragit[®], Rohm & Haas)、其它丙烯酸衍生物、脱山梨醇酯类、天然树胶、卵磷脂、果胶、藻酸盐、藻酸铵、藻酸钠、藻酸钙、藻酸钾、藻酸丙二醇酯、琼脂和诸如阿拉伯胶、梧桐胶、刺槐豆胶、西黄蓍胶、瓜耳胶、黄原胶、小菌核聚糖 (scleroglucan) 及其混合物和掺合物。正如本领域技术人员可以理解的, 可以向包衣层中添加诸如增塑剂、润滑剂、溶剂等这样的赋形剂。合适的增塑剂包括: 例如乙酰化单酸甘油酯类; 甘醇酸丁基邻苯二甲酰基丁酯; 酒石酸二丁酯; 邻苯二甲酸二乙酯; 邻苯二甲酸

二甲酯；甘醇酸丁基邻苯二甲酰基乙酯；甘油；丙二醇；三醋精；柠檬酸酯；三丙酸甘油酯（tripropioin）；二醋精；邻苯二甲酸二丁酯；乙酰基单酸甘油酯类；聚乙二醇类；蓖麻油；柠檬酸三乙酯；多元醇类；甘油；乙酸酯类；三乙酸甘油酯类；柠檬酸乙酰基三乙酯；邻苯二甲酸二苄酯；邻苯二甲酸二己酯；邻苯二甲酸丁基辛酯；邻苯二甲酸二异壬酯；邻苯二甲酸丁基辛酯；壬二酸二辛酯；环氧化树脂酸酯；偏苯三酸三异辛酯；邻苯二甲酸二乙基己酯；邻苯二甲酸二正辛酯；邻苯二甲酸二异辛酯；邻苯二甲酸二异癸酯；邻苯二甲酸二正十一酯；邻苯二甲酸二正十三酯；偏苯三酸三-2-乙基己酯；己二酸二-2-乙基己酯；癸二酸二-2-乙基己酯；壬二酸二-2-乙基己酯；癸二酸二丁酯。

当改进释放成分包括改进释放的基质物质时，可以使用任意合适的改进释放基质物质或合适的改进释放基质物质的混合物。这类物质对本领域技术人员来说是公知的。本文所用的术语“改进释放的基质物质”包括能够在体外或体内改进分散在其中的活性组分的释放的亲水性聚合物、疏水性聚合物及其混合物。适合于实施本发明的改进释放的基质物质包括但不限于：微晶纤维素；羧甲基纤维素钠；诸如羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素这样的羟烷基纤维素；聚环氧乙烷；聚乙烯吡咯烷酮；乙酸纤维素；乙酸丁酸纤维素；乙酸邻苯二甲酸纤维素；乙酸偏苯三酸纤维素；聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯；聚烷基甲基丙烯酸酯；聚乙酸乙烯酯及其混合物。

可以将本发明的多颗粒改进释放组合物制成有利于以搏动方式释放活性组分的任意合适的剂型。一般来说，该剂型可以是构成即时释放和改进释放成分的含活性组分不同颗粒群的掺合物，将该掺合物填入诸如硬胶囊或软胶囊这样的合适的胶囊中。另一方面，可以将含活性组分的各不同颗粒群压制（可以与另外的赋形剂一起或不与赋形剂一起）成随后可以适当比例填入胶囊的微片。另一种合适的剂型是多层片剂型。在这种情况下，可以将多颗粒改进释放组合物的第一种成分压制成一层，随后将第二种成分作为该多层片的第二层加入。构

成本发明组合物的含活性组分的颗粒群可以进一步涉及快速溶解诸如泡腾剂型或速熔剂型这样的剂型。

本发明的组合物包括至少在体外具有不同溶解分布的两种含活性组分的颗粒群。

在起作用过程中，优选本发明的组合物和含有该组合物的固体口服剂型释放活性组分，使得在从第二种成分中释放活性组分前释放第一种成分中包含的基本上全部的活性组分。例如，当第一种成分包括IR成分时，优选使从第二种成分中释放活性组分的过程延缓至基本上IR成分中所有活性组分已经释放完成为止。可以如上所述通过使用改进释放包衣层和/或改进释放基质物质来延缓活性组分从第二种成分中的释放。

当需要通过提供有利于从患者系统中消除第一种剂量的活性组分的剂量方案而将患者的耐药性降低到最低限度时，更优选使从第二种成分中释放活性组分的过程延缓至基本上第一种成分中包含的所有活性组分已经释放完成为止且进一步延缓至从第一种成分中释放的最后部分活性组分已经从患者系统中清除为止。在一个优选的实施方案中，在起作用过程中活性组分从所述组合物第二种成分中的释放基本上完全；如果不完全，那么可以在给予该组合物后将这一过程至少延缓约2小时。

当活性组分是哌醋甲酯时，在起作用过程中活性组分从所述组合物第二种成分中的释放基本上完全；如果不完全，那么可以在给予该组合物后将这一过程至少延缓约4小时、优选约4小时。

在下列实施例中，除非另有说明，所有百分比均为重量百分比。实施例中所用的术语“纯水”指的是通过水过滤系统而纯化的水。

实施例 1. 含有哌醋甲酯的多颗粒改进释放组合物

如下制备本发明的多颗粒改进释放组合物，它包括即时释放成分和改进释放成分并含有作为活性组分的哌醋甲酯。

(a) 即时释放成分

按照表 1 中给出的任意配方制备盐酸哌醋甲酯 (50: 50 外消旋混合物) 溶液。然后, 例如使用 Glatt GPCG3 (Glatt, Protech Ltd., Leicester, UK) 流化床包衣设备将哌醋甲酯溶液包衣至六点间隔晶种且所得固体重量浓度约 16.9% 以便形成即时释放成分的 IR 颗粒。

表 1: 即时释放成分溶液

组分	量% (w/w)	
	(i)	(ii)
盐酸哌醋甲酯	13.0	13.0
聚乙二醇 6000	0.5	0.5
聚乙烯吡咯烷酮	3.5	
纯水	83.5	86.5

(b) 改进释放成分

通过用表 2 中所述改进释放包衣溶液给上述实施例 1 (a) 中制备的即时释放颗粒包衣来制备含有哌醋甲酯的缓释颗粒。例如, 使用一种流化床设备将即时释放颗粒包衣至重量增加约达 30% 的可变水平。

表 2: 改进释放成分包衣溶液

组分	量% (w/w)							
	(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(v)	(vi)	(vii)	(viii)
Eudragit® RS12.5	49.7	42.0	47.1	53.2	40.6	-	-	25.0
Eudragit® S12.5	-	-	-	-		54.35	46.5	-
Eudragit® L12.5	-	-	-	-	-	-	-	25.0
聚乙烯吡咯烷酮	-	-	-	0.35	0.3	-	-	-
邻苯二甲酸二乙酯	0.5	0.5	0.6	1.35	0.6	1.3	1.1	-
柠檬酸三乙酯	-	-	-	-	-	-	-	1.25
异丙醇	39.8	33.1	37.2	45.1	33.8	44.35	49.6	46.5
丙酮	10.0	8.3	9.3	-	8.4	-	-	-
滑石 ¹	-	16.0	5.9	-	16.3	-	2.8	2.25

¹ 在 (i)、(iv) 和 (vi) 栏中制剂的包衣过程中同时施用滑石。

(c) 溶解测试

使用 USP 1 型设备 (100rpm) 按照下列方案在体外测试 pH 依赖

性包衣成分（表 2（i）-（v））：在所有的取样时间点，在 37℃ 下将样品置于 pH 为 2.0 的 0.01N HCl（900ml）中。

使用 USP 1 型设备（100rpm）按照美国药典修改版的肠溶保护法（USP 23, 1995, 1795 页）在体外测试 pH 依赖性包衣成分（表 2（vi）-（viii））：在所有剩余的取样时间点时，将样品置于 0.01N HCl 中 2 小时且然后转入 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液中。

使用分别具有 0.5-0.6、0.6-0.71 和 0.71-0.85mm 直径大小的三种不同大小的独特颗粒配制 IR 成分。发现通过给 0.5-0.6、0.6-0.71 和 0.71-0.85mm 独特颗粒包衣而形成的 IR 颗粒可在水介质中在 20 分钟内释放 100% 的活性组分。

按照上述实施例 1（b）制备的改进释放成分的溶解数据如表 3（a）- 3（c）中所示。该数据表明通过改变所用包衣层的组成和厚度可以改变改进释放成分的释放特性。

表 3（a）：用表 2 中给出的包衣溶液配制的改进释放成分的溶解数据

包衣层配方	(i)	(i)	(i)	(ii)	(ii)	(ii)	(iii)	(iii)
包衣层含量 (%所得重量)	4%	6%	10%	4%	6%	8%	4%	6%
时间(小时)	活性组分释 放的 %							
1	0	0	0	8.5	1.3	1.4	6.1	3.0
2	17.0	3.3	0	36.9	7.1	3.7	21.3	8.2
4	51.5	22.1	0	80.0	40.3	15.1	62.3	26.3
6	75.8	46.5	0	92.8	72.4	31.2	82.1	52.6
8	86.0	65.5	10.2	97.5	83.0	47.5	91.3	73.0
10	91.3	76.5	17.3	-	-	-	97.7	86.5

（符号“-”表示未给出测定值）

表 3 (b) : 用表 2 中给出的包衣溶液配制的改进释放成分的溶解数据

包衣层配方	(iv)	(iv)	(iv)	(v)	(v)
包衣层含量 (%重量增加)	10%	15%	20%	10%	12.5%
时间(小时)	活性组分 释放的 %				
1	3.5	0.9	1.1	1.3	1.0
2	13.4	5.4	2.9	6.1	2.9
4	47.1	22.5	13.8	42.4	21.2
6	80.0	52.0	36.9	77.5	54.4
8	94.8	70.3	61.0	92.4	79.7
10	103	81.5	76.1	-	-

(符号“-”表示未给出测定值)

表 3 (c) : 用表 2 中给出的包衣溶液配制的改进释放成分的溶解数据

包衣层配方	(vi)	(vi)	(vi)	(vi)*	(vii)	(vii)	(viii)	(viii)
包衣层含量 (%所得重量)	5%	10%	15%	15%	15%	20%	20%	30%
时间(小时)	活性组分 释放的 %							
1	33.2	0.4	0	0	3.9	0.6	3.8	2.1
2	80.6	9.8	0	0.5	52.0	12.4	7.4	3.1
4	92.2	43.5	10.1	44.0	85.0	61.6	43.7	8.9
6	93.9	61.6	29.9	80.2	89.9	75.3	72.4	39.6
8	94.3	67.5	48.4	69.0	91.4	79.6	79.2	63.9
10	94.4	-	60.0	-	-	-	79.5	73.4

(符号“-”表示未给出测定值; “*”表示磷酸盐缓冲液的 pH 为 7.4 而不是 6.8)

(d) 即时和延缓释放颗粒的包囊

例如, 使用 Bosch GKF 4000S 包囊设备将按照上述实施例 1 (a) 和 (b) 制备的即时和延缓释放颗粒包入 2 号硬胶囊至总计 20mg 剂量浓度。20mg 吡醋甲酯的总剂量浓度由 10mg 即时释放成分和 10mg 改进释放成分组成。

表 4 表明了使用表 1(ii) 给出的即时释放包衣溶液和表 2(vii) 和 (viii) 给出的改进释放包衣溶液制备的两种多颗粒改进释放组合物的溶解分布。这些结果表明约 50% 的活性组分盐酸哌醋甲酯在前半小时内释放，而改进释放成分延缓约 4 小时释放。

表 4. 含有 IR 成分和改进释放成分的组合物的溶解数据

MR 包衣制剂	(vii)	(viii)
包衣层含量 (重量增加%)	30%	30%
0	0	0
0.5	49.7	50.2
1	49.7	50.5
2	49.8	51.1
4	56.1	54.1
6	65.2	68.0
8	72.2	81.8
10	76.6	87.0

表 4 中所示的溶解分布表明含有 pH 依赖性包衣成分的组合物以一种脉冲方式释放活性组分哌醋甲酯。第一次脉冲发生在 1 小时前，随后是其它量活性组分释放受到抑制的坪值区 (plateau region)。坪值区后依次是 4 小时以上药物浓度增加所表示的活性组分释放的第二次脉冲。

实施例 2. 含有哌醋甲酯的多颗粒改进释放组合物

按照表 5(a) 和 (b) 中所示配方制备具有即时释放成分和改进释放成分并具有改进释放基质物质的本发明多颗粒哌醋甲酯改进释放组合物。

表 5(a): 用 100mg 改进释放 (MR) 成分给 100mg

IR 成分包囊而得到 20mg 剂量浓度的产品

IR 成分	% (w/w)	MR 成分	% (w/w)
盐酸哌醋甲酯	10	盐酸哌醋甲酯	10
微晶纤维素	40	微晶纤维素	40
乳糖	45	Eudragit® RS	45
聚维酮	5	聚维酮	5

表 5 (b): 用 50mg 改进释放 (MR) 成分给 50mg

IR 成分包囊而得到 20mg 剂量浓度的产品

IR 成分	% (w/w)	MR 成分	% (w/w)
盐酸哌醋甲酯	20	盐酸哌醋甲酯	20
微晶纤维素	50	微晶纤维素	50
乳糖	28	Eudragit® S	28
聚维酮	2	聚维酮	5

(e) 体内释放

在人体交叉生物研究中,对禁食的健康志愿者给予 20mg 的本发明盐酸哌醋甲酯组合物以比较这些组合物中盐酸哌醋甲酯与 Ritalin® (Novartis; 以 4 小时间隔给予 2 次 10mg 剂量) 中盐酸哌醋甲酯的生物利用度。药代动力学评价以给药后以定期间隔达 48 小时取血样测定的哌醋甲酯血浆浓度为基础。另外取血样进行研究前和研究后的筛选。

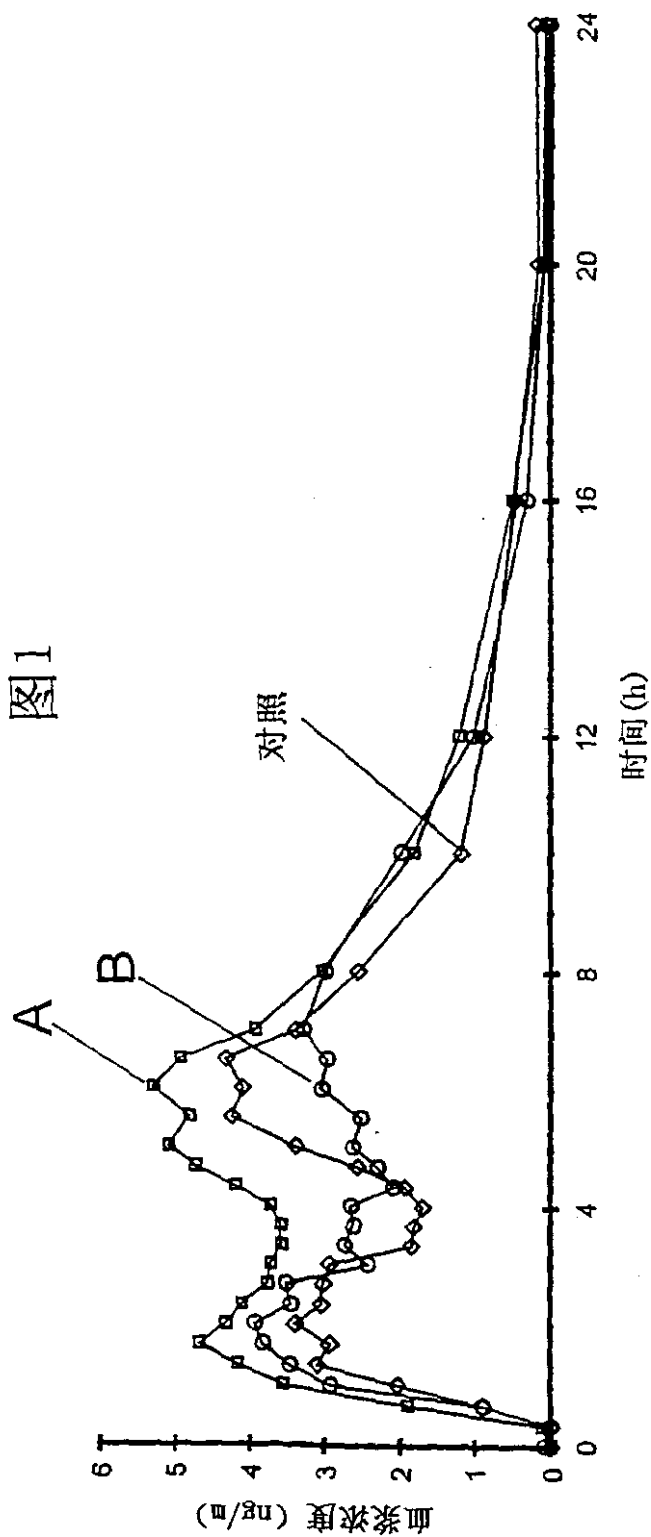
现在参照附图 1, 标称“A”(改进成分包括用表 2 (viii) 包衣材料以 30% 包衣的 IR 颗粒) 和“B”(改进成分包括用表 2 (vii) 包衣材料以 30% 包衣的 IR 颗粒) 的血浆分布符合给予按照实施例 1 制备的多颗粒改进释放组合物后在人体志愿者中观察到的哌醋甲酯的血浆浓度。在两种情况中, 血浆分布定性地与以现有技术治疗方法为特征的对照组(附图 1 中标称的“对照”)相类似, 所述现有技术的治疗方法由分别依次给予两次剂量的 Ritalin® IR 4 小时的步骤组成。

对于按照上述实施例 1 制备的分本发明多颗粒改进释放组合物来说，在血浆分布中与即时释放成分相关的用 C_{max} 表示的第一个峰和峰宽与涉及对照分布中第一次剂量 Ritalin[®] 的峰相类似。分布 A 表示按照本发明制备的组合物可模拟 (mimicked) 通常每日两次给药的最低特征 (以对照分布为特征)。B 还显示出在初始血浆浓度峰后的显著下降。对于两种多颗粒改进释放组合物来说，改进释放成分的作用在于增加给药后的血浆浓度 4 小时，从而产生第二个峰值浓度。这种观察到的作用再次与对照组类似。

从附图 1 中清楚地观察到：按照本发明制备的多颗粒改进释放组合物可模拟以给药时达到的血浆分布为代表的典型的每日两次给药疗法 (由对照组代表)。与每日两次给予 Ritalin[®] 相比，可以在体内实现从本发明组合物中释放哌醋甲酯而没有任何生物利用度的损失。

在一种单独的研究中，对 34 名儿童给予本发明 20mg 的盐酸哌醋甲酯组合物。将模拟教室设计用于将制剂 “A” 和 “B” (相当于上述 “A” 和 “B” 配方) 与安慰剂比较。在测定按照 SKAMP 等级确定的注意力和行为以及通过所尝试的数学难题的数量和正确答案的数量测定测定能力结果的 9 小时时间期限内进行药效学评价。各制剂与安慰剂相比在所有功效测定结果方面均有统计学差异。各功效评价结果表明 “A” 和 “B” 制剂在有关注意力方面均显示出类似性。根据注意力和能力结果显示，看起来使用 “A” 制剂的儿童比服用 “B” 制剂的儿童在动手方面注意力更为集中且试图在 4-6 小时内尽可能更快地解决更多的数学难题。

本发明并不限于本文所述的特定实施方案的范围。本领域技术人员显然可以根据上述描述和下面的权利要求对包括本文所述的那些技术方案在内的本发明作各种修改。



(57) Abstract

The invention relates to a multiparticulate modified release composition that in operation delivers an active ingredient in a pulse or bimodal manner. The multiparticulate modified release composition comprises an immediate release component and a modified release component, the immediate release component comprising a first population of active ingredient containing particles and the modified release component comprising a second population of active ingredient containing particles coated with a controlled release coating, wherein the combination of the immediate release and modified release components in operation deliver the active ingredient in a pulsed or a bimodal manner. The invention also relates to a solid oral dosage form containing such a multiparticulate modified release composition. The plasma profile achieved by the multiparticulate modified release composition is advantageous in reducing patient tolerance to the active ingredient and in increasing patient compliance by reducing dosage frequency.