

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y T

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-003597- -00010-0000

Fecha: 2013-11-26 15:04:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Re.: Expediente No. **11-003597**

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

"FORMULACION FARMACÉUTICA DE EPROSARTAN"

Solicitante: **ABBVIE BAHAMAS LIMITED**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente me permito dar repuesta a su oficio No. 16176 notificado el 3 de septiembre de 2013 de la siguiente manera:

Excepciones a la patentabilidad

El examinador objeta las reivindicaciones 12 y 13, argumentando que las mismas no son patentables por tratarse de reivindicaciones de método de tratamiento. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado las reivindicaciones objetadas.

Claridad de la solicitud

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones 1 – 5, argumentando que estas no definen todos los elementos de la composición ni la proporción de los mismos. De igual forma, el examinador objeta la claridad de la reivindicación 6, argumentando que la misma caracteriza la materia reclamada por el resultado a alcanzar. Al respecto, el solicitante quisiera observar lo siguiente:

En primer lugar, el solicitante no considera necesario indicar todos y cada uno de los componentes de la composición reclamada, ya que estos no tienen ningún efecto sobre la

materia objeto de la presente solicitud, a saber, el contenido de ingrediente activo presente en la formulación. Así mismo, se ha modificado el capítulo reivindicatorio para especificar que la presente solicitud reclama formulaciones orales de liberación inmediata lo cual significa que, para el experto con habilidad en la materia, los excipientes de la formulación ya son conocidos. Con el fin de demostrar el carácter común de la expresión “formulación oral de liberación inmediata” dentro del campo de la farmacéutica, el solicitante adjunta copia de una página de la 5ª edición de la Farmacopea Europea que entró en vigor el 1 de enero de 2005, demostrando que la expresión ya se empleaba de manera común para definir composiciones antes de la fecha de prioridad de la solicitud en estudio.

Por último, como se explica en la descripción de la presente solicitud, la velocidad de disolución del compuesto activo no se ve afectada por los excipientes ya que se trata de una propiedad innata del mismo. Siendo así, resulta injustificado exigirle al solicitante que limite la formulación reclamada a una serie de compuestos y cantidades específicos cuando el objeto de la invención es la cantidad de compuesto activo suministrada y no la formulación con al que se suministra. Como se verá más adelante, es precisamente esta cantidad de compuesto activo la que le confiere a la presente solicitud su carácter novedoso e inventivo por sobre el estado del arte.

Por otro lado, el examinador objeta la suficiencia de la descripción, argumentando que *“La descripción no divulga la formulación farmacéutica que incluye la combinación de eprosartan y hidroclorotiazida de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla, toda vez que no se incluye el perfil de liberación de dicha formulación de dos agentes activos o datos acerca de la liberación o estabilidad del activo eprosartan en una formulación que incluye hidroclorotiazida.”*

Al respecto, el solicitante quisiera observar que no es clara la relación entre los datos de liberación y estabilidad y la capacidad del experto con habilidad en la materia para elaborar una formulación que comprende eprosartan e hidroclorotiazida. Lo anterior resulta aún más absurdo cuando se observa que el capítulo reivindicatorio en ningún momento busca proteger el perfil de liberación o la estabilidad de una formulación que comprende eprosartan e hidroclorotiazida. Aún así con el fin de subsanar esta objeción injustificada del examinador, el solicitante elimina la reivindicación 11 del capítulo reivindicatorio adjunto.

Nivel inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la reivindicación 9 a la luz de la combinación de las enseñanzas de las anterioridades WO 99/25321 (en adelante D1) y EP 0955294 (en adelante D2), argumentando que *“...la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el*

fármaco eprosartan ácido en el rango entre 1 y 500 mg revelado en el documento D2 en una formulación de liberación inmediata divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia."

De igual forma, el examinador objeta la altura inventiva de la reivindicación 10 a la luz de las enseñanzas combinadas de las anterioridades D1 y D2, argumentando que "... la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el fármaco eprosartan ácido en el rango entre 1 y 500 mg revelado en el documento D2 en una formulación de liberación inmediata divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 10 de la solicitud, más aun teniendo en cuenta que la proporción en % p/p del fármaco eprosartan ácido en la anterioridad D1 corresponde a 75% (peso de la tableta 400 mg) y en la presente solicitud a 73.4% (peso de la tableta 612.8 mg), es decir, que la solicitud incorpora la misma proporción de fármaco por unidad de dosificación que la anterioridad D1, por lo cual se considera obvia."

Por último, el examinador objeta la altura inventiva de la reivindicación 11 a la luz de las enseñanzas combinadas de las anterioridades D1 y D2 argumentando que "... la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el fármaco eprosartan ácido en el rango entre 1 y 500 mg revelado en el documento D2 en una formulación que combina eprosartan ácido e hidroclorotiazida divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 11 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia." De igual forma, el examinador objeta la altura inventiva de la reivindicación 11 a la luz de las enseñanzas de las anterioridades D1 y US 5656650 (en adelante D3) argumentando que "... la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el fármaco eprosartan ácido en el rango entre 1 y 500 mg revelado en el documento D2 en una formulación que combina eprosartan ácido e hidroclorotiazida divulgada en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 11 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia."

Respecto a las objeciones y argumentos del examinador, el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios:

En primer lugar, el solicitante llama la atención del examinador a la modificación efectuada a la reivindicación 1, en donde ahora se reclama una composición que contiene de 440 – 460 mg de eprosartán ácido y la nueva reivindicación 2, donde la cantidad de eprosartán ácido es de 450 mg. Estas nuevas cantidades hacen que la presente solicitud se constituya en una **invención de selección**. Como se discutirá a continuación, estas cantidades específicas ofrecen ventajas sobre las cantidades divulgadas en el estado del arte.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Antes del desarrollo de la presente invención, o sea antes de la fecha de prioridad reclamada, el único producto de eprosartán comercializado contenía eprosartán como su sal de mesilato con una dosis diaria recomendada de 600 mg (calculada en base a la cantidad de eprosartán), como se describe en la página 1, líneas 29 – 30 de la solicitud WO 2010/003996. Los inventores de la presente solicitud encontraron que el eprosartán ácido tiene una mejor biodisponibilidad comparado con el mesilato de eprosartán. La biodisponibilidad del eprosartán ácido es mayor por lo que una cantidad de 440-460 mg de eprosartán ácido es bioequivalente a una cantidad de 600 mg de mesilato de eprosartán. El efecto técnico inesperado es, entonces, que 440-460 mg de eprosartán ácido tengan la misma biodisponibilidad de 600 mg de mesilato de eprosartán. Lo anterior se demuestra en el ejemplo 9 y en los datos experimentales que se adjuntan.

En estos datos experimentales adicionales, relacionados con la evaluación de la biodisponibilidad relativa de una formulación farmacéutica que contiene 450 mg de eprosartán ácido comparada con la formulación de 600 mg de mesilato de eprosartán disponible comercialmente. La formulación de 450 mg se prepara según el ejemplo 7 de la solicitud y el estudio se diseñó de una manera similar a como se presenta en el ejemplo 9. El estudio muestra que la biodisponibilidad relativa de la formulación de 450 mg de eprosartán ácido es del 93% para AUC_{0-t} con intervalo de confianza (IC) al 90% de 83,59-103,46% y 97,34%, para la C_{max} con un IC al 90% el rango es de 85,59-110,70%.

El párrafo [0050] de la presente solicitud describe la definición estándar de bioequivalencia utilizada en el arte. Dos formulaciones se consideran bioequivalentes si para un Ci al 90% la proporción AUC y C_{max} está dentro de un intervalo de aceptación del 80-125%. Como bien lo sabe el experto con habilidad en la materia, “AUC” en este contexto se refiere a AUC-t y no a AUC-∞. Al IC del 90% el AUC-t y el C_{max} de la formulación con 450 mg de eprosartán ácido están ambos dentro del intervalo de aceptación de 80-125%. Por lo tanto la formulación con 450 mg de eprosartán ácido es bioequivalente a la de 600 mg de mesilato de eprosartán comercialmente disponible de acuerdo con la definición del párrafo [0050].

Es necesario anotar que la bioequivalencia no se restringe al valor de 450 mg, sino que la totalidad del rango de 440 a 460 mg de eprosartán ácido tiene la misma bioequivalencia de la formulación de 600 mg de mesilato de eprosartán. Lo anterior se muestra en el ejemplo 9 de la solicitud en estudio, donde se evalúa la bioequivalencia de una formulación de 420 mg de eprosartán ácido. La formulación farmacéutica se describe en el ejemplo 5y es comparable con la formulación de 600 mg de mesilato de eprosartán comercialmente disponible en términos de los compuestos no activos.

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Esto es aparente de la Tabla I y el párrafo [0098] donde se dan los componentes no activos de, respectivamente, de la tableta con 420 mg y la formulación comercial con mesilato. La formulación de eprosartán ácido con effersoda tiene una mejor biodisponibilidad que la formulación farmacéutica porque contiene un compuesto adicional, bicarbonato de sodio modificado (effersoda), el cual es un efervescente que aumenta la biodisponibilidad (ver párrafo [0072] y la tabla 2). La tableta de 600 mg de mesilato de eprosartán no contiene tal compuesto que incrementa la biodisponibilidad. La comparación apropiada del ejemplo 9 es por lo tanto la de una tableta farmacéutica de 420 mg de eprosartán ácido con una tableta de 600 mg de mesilato de eprosartán ya que estas son formulaciones comparables.

Las nuevas reivindicaciones se refieren una dosis diaria única de 440-460 mg de eprosartán ácido. El punto inferior del rango reclamado es 440 mg. El ejemplo 9 demuestra que una formulación de liberación inmediata comparable con el producto comercialmente disponible de mesilato de eprosartán que contiene 420 mg de eprosartán ácido tiene una biodisponibilidad relativa del 95 con in IC al 90% de entre 81-114% para Cmax y del 89% con un IC al 90% de 78-103% para AUC0-t. Por lo tanto, el IC de 90% para el AUC0-t está justo por fuera del intervalo de aceptación de 80% a 125% definido en el párrafo [0050].

Siendo así, de estos resultados se concluye que la dosis que delimita el rango de eprosartán ácido que es bioequivalente con 600 mg de mesilato de eprosartán en el extremo inferior es de aproximadamente 420 mg. Como se describe arriba, las datos experimentales adjuntos demuestran que 450 mg de eprosartán ácido son bioequivalentes a 600 mg de mesilato de eprosartán en el producto comercial. De estos resultados suministrados para 420 mg y 450 mg de eprosartán ácido, es claro que una dosis de 440 mg de eprosartán también es bioequivalente con el producto comercial de 600 mg de mesilato de eprosartán.

El extremo superior del rango reclamado es de 460 mg. El estudio adjunto demuestra que una formulación que comprende 450 mg de eprosartán tiene una biodisponibilidad relativa de 93,00% (AUC0-t) y 97,34% (Cmax) comparado con 600 mg de mesialto de eprosartán, en tanto que la biodisponibilidad relativa de 420 mg fue del 89% (AUC0-t) y 96% (Cmax). De estos valores para ambos parámetros obtenidos de las dos dosis probadas de eprosartán ácido, puede concluirse que una dosis de 460 mg de eprosartán ácido en una formulación comparable también es bioequivalente con una dosis de 600 mg de mesilato de eprosartán.

De acuerdo a lo establecido anteriormente, el objeto de la presente solicitud era el de suministrar una formulación con un compuesto de eprosartán que tuviera una mejor biodisponibilidad que el medicamento comercialmente disponible que comprende mesilato de eprosartán. Una mejor biodisponibilidad tiene la ventaja de que se puede obtener una

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

formulación farmacéutica que contiene una menor cantidad de droga que el producto comercial pero los mismos efectos farmacológicos. Es reconocido comúnmente que menores cantidades de droga son beneficiosas para los pacientes. Los inventores de la presente solicitud encontraron que el eprosartán ácido tiene tal biodisponibilidad mejorada comparado con el mesilato de eprosartán. La biodisponibilidad del eprosartán ácido es más alta, por lo que solo de 440 – 460 mg son suficientes para lograr un Cmax en plasma y un AUC similar a las tabletas comerciales de 600 mg de mesilato de eprosartán.

Para proporcionar la misma terapia que el mesilato de eprosartán pero con una dosis diaria menor de otra forma de eprosartán, la persona con habilidad en la materia tendría que hacer una selección de dos opciones. La primera sería seleccionar la forma ácida de eprosartán. Antes de la presente invención no se sabía que diferentes formas de eprosartán tuvieran diferente biodisponibilidad, menos aún que el eprosartán ácido tuviera una mejor biodisponibilidad que el mesilato de eprosartán, la única forma comercialmente disponible de eprosartán.

Por ejemplo, ninguna de las anterioridades D1 – D3 citadas por el examinador divulgan que exista una diferencia en la biodisponibilidad entre el eprosartán ácido y el mesilato de eprosartán. Por lo tanto, tampoco se enseña o sugiere que el eprosartán ácido tenga una mejor biodisponibilidad que el mesilato de eprosartán. Se debe enfatizar que que el mesilato y el ácido libre no son de ninguna manera las únicas formas de eprosartán divulgadas en el estado del arte. Por ejemplo, además del eprosartán mismo, hay disponibles las siguientes sales de ácidos de eprosartán para la persona con habilidad en la materia: maléico, fumárico, benzóico, ascórbico, palmóico, succínico, bimetilene-salicílico, etansulfónico, etandisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, paminobenzóico, glutámico, benzensulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexil-sulfámico, forsfórico y nítrico. (Ver por ejemplo D2).

Por lo tanto, aunque un experto con habilidad seleccionara una forma de ácido libre de eprosartán de las muchas formas de eprosartán disponibles, no lo habría hecho con la expectativa de suministrar un compuesto de eprosartán con una mayor biodisponibilidad lo cual permite la reducción de la dosis diaria de eprosartán. La segunda opción es seleccionar un rango de dosis menor, de 440-460mg. Este rango suministra la biodisponibilidad mejorada deseada. Esto lo demuestra el ejemplo 9 y los datos experimentales adjuntos, como se discute arriba. Entonces, la persona con habilidad en la materia que parte del mesilato de eprosartán comercialmente disponible y que desea llegar a una menor dosis de la droga, no encontraría en el arte previo citado ningún indicio que lo llevara a i) escoger el eprosartán ácido, que es una de

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

las muchas formas de eprosartán disponibles, y ii) seleccionar una dosis específica de 400-460 mg.

El arte previo no proporciona ningún indicio relacionado con la mayor biodisponibilidad del eprosartán ácido comparado con el mesilato de eprosartán y tampoco sugiere el uso de la cantidad reclamada de eprosartán ácido, o sea de 440 – 460 mg. Ninguna de las anterioridades D1 – D3 ciertamente no proporcionan ningún indicio de que una cantidad entre 440 y 460 mg de eprosartán ácido sea suficiente para lograr la misma exposición de los pacientes al eprosartán que si se usaran 600 mg del mesilato de eprosartán comercialmente disponible. En vista de lo anterior, la presente invención es inventiva por sobre las enseñanzas combinadas de las anterioridades D1 – D3 ya que ninguno de los documentos citados por el examinador motiva al experto con habilidad en la materia a seleccionar este rango específico de eprosartán ácido.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.
- Datos experimentales demostrando la bioequivalencia del eprosartán ácido.
- Copia de la página 599 de la Farmacopea Europea.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/Chr
P2391
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

26 NOV. 2013

NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO

RESPUESTA AO 16176

1. Una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende 440-460 mg de eprosartan ácido.
2. Una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 450 mg, de eprosartan ácido.
3. Una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 que comprende monohidrato de alfa lactosa como un excipiente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente alfa lactosa 200M.
4. Una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada.
5. Una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende gránulos mezclados en seco de monohidrato de lactosa 200M y celulosa microcristalina, más preferiblemente celulosa microcristalina silicificada, almidón y N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada.
6. Una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata de acuerdo con la reivindicación 5, en la forma de una unidad de dosificación que comprende 450 mg de eprosartan ácido, 71,25 mg de monohidrato de alfa lactosa 200M, 60,0 mg de celulosa microcristalina silicificada, 9,040 mg de almidón, 15 mg de N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada y 7,5 mg de estearato de magnesio.

An open-label, single dose, randomized, four-way cross-over study to assess the relative bioavailability of a 450 mg free acid eprosartan tablet in comparison to the marketed 600 mg tablet of eprosartan in the form of a mesylate salt in healthy adult male subjects

Objective

To assess the relative bioavailability of a 450 mg eprosartan tablet with the reference formulation, eprosartan 600 mg (dosed as a mesylate salt) marketed tablet in healthy, adult, male subjects under fasting conditions.

Methodology

This was a single center, open-label, balanced, randomized, single dose, four-way cross-over, comparative oral bioavailability study in healthy, adult, male subjects under fed and fasted conditions. Each subject participated in four study periods separated by a washout period of at least 5 days. In each study period, one of two treatments was administered in random order: 450 mg eprosartan tablet (treatment A), 600 mg (dosed as a mesylate salt) eprosartan marketed tablet (treatment B).

The test product (treatment A) was a pharmatose tablet as described in Example 7 of WO 2010/003996 containing 450 mg eprosartan as free acid. The reference product (treatment B) was the commercially available 600 mg eprosartan tablet (on the basis of eprosartan; 735.8 mg as the mesylate salt). Each subject twice received a single oral dose of 450 mg eprosartan acid (treatment A) and twice a single oral dose of 600 mg eprosartan (treatment B).

Number of Subjects

The planned number of 52 subjects was included in this study. All subjects completed the study as planned and were included in the pharmacokinetic (PK) and safety analysis.

Main Criteria for Inclusion

Healthy, male subjects aged 18 to 55 years, inclusive with a body mass index (BMI) between 18.0 to 28.0 kg/m², inclusive and a body weight >50 kg and <100 kg.

Criteria for Evaluation

Pharmacokinetics

Blood samples for determination of plasma concentrations of eprosartan were taken pre-dose in the morning of each dosing day and 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, and 48 hours after each dosing. Samples were analyzed for concentration of eprosartan using validated high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection (lower limit of quantification: 1ng/ml). The following pharmacokinetic parameters were calculated: area under the plasma concentration-time curve from zero to the last measurable time point t (AUC_{0-t}), area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity (AUC) and observed maximum plasma concentration (C_{max}). These primary pharmacokinetic parameters were used to compare the relative bioavailability of the test formulations (experimental 450 mg free acid tablets) with the reference formulation (eprosartan 600 mg tablet).

Statistical Methods

Plasma concentrations and PK parameters were summarized using descriptive statistics. Mixed model analysis of variance (ANOVA) of the primary PK parameters, C_{max} and AUC_{0-t} , and the secondary parameter, AUC, was used to compare the test formulation (450 mg eprosartan tablet) with the reference formulation (600 mg eprosartan dosed as a mesylate salt) under fasted condition. A model with fixed effect terms for period, sequence, and treatment, and subject within sequence as random effect, was used. The PK parameters were log transformed before analysis. No dose adjustment was performed.

From this ANOVA, least squares means for each treatment, estimated treatment differences, and 90% confidence intervals (CI) for treatment differences were calculated. The logtransformed results were transformed to the original scale by exponentiation to obtain geometric least squares means, test/reference formulation and fed/fasted treatment ratios, and their 90% CIs.

Bioequivalence was to be concluded in case the 90% CIs for AUC_{0-t} and C_{max} were within 0.80-1.25.

Pharmacokinetic Results

Pharmacokinetic Parameters of Eprosartan (N=52)

	Treatment A: eprosartan free acid 450 mg	Treatment B: eprosartan 600 mg marketed tablet
	Geo Mean (geom. CV%)	Geo Mean (geom. CV%)
AUC (h*ng/mL)	7111 (44.2) (N=37)	8119 (53.3)4 (N=24)
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	6626 (46.6)	7125 (51.7)
C _{max} (ng/mL)	1659 (46.0)	1704 (47.5)

Summary of statistical analysis

	Ratio treatment A-B (%)	90% Confidence Interval
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	93.00	83.59;103.46
C _{max} (ng/mL)	97.34	85.59;110.70
AUC (h*ng/mL)	83.06	71.14;96.97

The geometric mean AUC_{0-t} and C_{max} were comparable for both 450 mg and 600 mg tablet formulations. The 450 mg formulation thus provides a similar eprosartan exposure as the 600 mg formulation. Further, the 450 mg eprosartan free acid tablet was bioequivalent with the 600 mg eprosartan marketed tablet, as the 90% confidence intervals for the AUC_{0-t} and C_{max} ratios were fully included in the [0.80;1.25] range.

01/2005:1502 Large-volume parenterals

Infusions and injections supplied in containers with a nominal content of more than 100 ml.

Small-volume parenterals

Infusions and injections supplied in containers with a nominal content of 100 ml or less.

01/2005:0016

GLOSSARY

The following introductory text provides definitions and/or explanations of terms that may be found in, or used in association with, the general monographs on dosage forms, but that are not defined within them. Where relevant, reference is made to other equivalent terms that may be found in other publications or contexts.

This glossary is published for information.

Standard Term

Standard Terms for describing the pharmaceutical form of a medicinal product, the routes of administration and the containers used have been established by the European Pharmacopoeia Commission and are provided in a separate publication on Standard Terms.

Active substance

Equivalent terms: active ingredient, drug substance, medicinal substance, active pharmaceutical ingredient.

Vehicle

A vehicle is the carrier, composed of one or more excipients, for the active substance(s) in a liquid preparation.

Basis

A basis is the carrier, composed of one or more excipients, for the active substance(s) in semi-solid and solid preparations.

Conventional-release dosage forms

Conventional-release dosage forms are preparations showing a release of the active substance(s) which is not deliberately modified by a special formulation design and/or manufacturing method. In the case of a solid dosage form, the dissolution profile of the active substance depends essentially on its intrinsic properties. Equivalent term: immediate-release dosage form.

Modified-release dosage forms

Modified-release dosage forms are preparations where the rate and/or place of release of the active substance(s) is different from that of a conventional-release dosage form administered by the same route. This deliberate modification is achieved by a special formulation design and/or manufacturing method. Modified-release dosage forms include prolonged-release, delayed-release and pulsatile-release dosage forms.

Prolonged-release dosage forms

Prolonged-release dosage forms are modified-release dosage forms showing a slower release of the active substance(s) than that of a conventional-release dosage form administered by the same route. Prolonged-release is achieved by a special formulation design and/or manufacturing method. Equivalent term: extended-release dosage form.

Delayed-release dosage forms

Delayed-release dosage forms are modified-release dosage forms showing a release of the active substance(s) which is delayed. Delayed release is achieved by a special formulation design and/or manufacturing method. Delayed-release dosage forms include gastro-resistant preparations as defined in the general monographs on solid oral dosage forms.

Pulsatile-release dosage forms

Pulsatile-release dosage forms are modified-release dosage forms showing a sequential release of the active substance(s). Sequential release is achieved by a special formulation design and/or manufacturing method.

CAPSULES

Capsulae

The requirements of this monograph do not necessarily apply to preparations that are presented as capsules intended for use other than by oral administration. Requirements for such preparations may be found, where appropriate, in other general monographs, for example Rectal preparations (1145) and Vaginal preparations (1164).

DEFINITION

Capsules are solid preparations with hard or soft shells of various shapes and capacities, usually containing a single dose of active substance. They are intended for oral administration.

The capsule shells are made of gelatin or other substances, the consistency of which may be adjusted by the addition of substances such as glycerol or sorbitol. Excipients such as surface-active agents, opaque fillers, antimicrobial preservatives, sweeteners, colouring matter authorised by the competent authority and flavouring substances may be added. The capsules may bear surface markings.

The contents of capsules may be solid, liquid or of a paste-like consistency. They consist of one or more active substances with or without excipients such as solvents, diluents, lubricants and disintegrating agents. The contents do not cause deterioration of the shell. The shell, however, is attacked by the digestive fluids and the contents are released.

Where applicable, containers for capsules comply with the requirements of *Materials used for the manufacture of containers* (3.1 and subsections) and *Containers* (3.2 and subsections).

Several categories of capsules may be distinguished:

- hard capsules,
- soft capsules,
- gastro-resistant capsules,
- modified-release capsules,
- cachets.

PRODUCTION

In the manufacture, packaging, storage and distribution of capsules, suitable means are taken to ensure their microbial quality; recommendations on this aspect are provided in the text on *Microbiological quality of pharmaceutical preparations* (5.1.4).

TESTS

Uniformity of content (2.9.6). Unless otherwise prescribed or justified and authorised, capsules with a content of active substance less than 2 mg or less than 2 per cent of the total mass comply with test B for uniformity of content of single-dose preparations. If the preparation has more than one active substance, the requirement applies only to those ingredients which correspond to the above conditions.