

**OLARTEMOURE**

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129354-00008-0000

Fecha: 2012-08-24 16:25:04  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 20

Carlos R. Olarte  
Juan G. Moure

Alexander Agudelo  
Carlos A. Parra  
Gina Arias  
Juan Felipe Acosta  
Andrés Rincón  
Mónica Guevara  
Andrés Alvarado  
Margarita Solorza  
Ella Ponce  
Liliana Galindo  
María Clara Calderón

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: Expediente No. 07-129.354

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMULACION DE 1-[(3-HIDROXI-ADAMANT-1-ILAMINO)-ACETIL]-PIRROLIDIN-2(S)-CARBONITRILO DE LIBERACION MODIFICADA"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2007/000186

**RESPUESTA AL OFICIO No. 05561, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 170**

**DE FECHA 11 DE ABRIL DE 2012**

**(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente el 09 de febrero de 2012., del cual se han eliminado las Reivindicaciones 12 y 14 a 17.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 8 y 9 deberían ser dependientes de la Reivindicación 1.

b- Con respecto a lo anterior, llamo respetosamente la atención de la Examinadora sobre el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad establece que una solicitud de patente puede contener más de una reivindicación independiente, siempre y cuando cada una de ellas incluya todas las características esenciales de la invención<sup>1</sup>.

Asimismo, es importante señalar que como es ampliamente conocido, la presencia de varias reivindicaciones independientes en un capítulo reivindicatorio es aceptada normalmente en la práctica de patentes cuando constituye un grupo de invenciones relacionadas entre sí para formar un único concepto inventivo. En el presente caso, las Reivindicaciones independientes 1, 8 y 9 corresponden a la misma categoría de reivindicaciones (de producto) como es 'una formulación de tableta farmacéutica', y todas incluyen las características técnicas esenciales, a saber, la incorporación de vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y de hidroxipropilmetilcelulosa de grado K100M.

En conclusión, las Reivindicaciones independiente 8 y 9 corresponden a modalidades o realizaciones particulares y específicas de la invención, que el Solicitante está en su derecho de reclamar de manera independiente ya que involucran el mismo concepto inventivo, se encuentran relacionadas entre sí y sus características esenciales están claramente definidas.

3. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 14 a 17 no son claras ya que reclaman un producto caracterizado por un método.

Adicionalmente, la Examinadora señala que la Reivindicación 18 es semejante a la Reivindicación 12, restándole claridad al Capítulo Reivindicatorio.

b- Considero superadas las anteriores objeciones, en tanto se han eliminado las Reivindicaciones 12, 14 a 17 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 25 y 26 se refieren a valores de concentración en plasma, lo que constituye un resultado a alcanzar y no permite caracterizar y diferenciar la invención de los comprimidos del estado de la técnica. La Examinadora sugiere

---

<sup>1</sup> Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.1. (disponible electrónicamente en [http://www.sic.gov.co/recursos\\_user/documentos/propiedad\\_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf](http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf))

que dichas reivindicaciones deberían contener características estructurales adicionales a las ya reclamadas en reivindicaciones anteriores.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad que establece que “las características técnicas funcionales son los elementos que conforman las invenciones, descritos en términos de su uso o su función”. Claramente la Superintendencia en dicho Instructivo señala que si bien dichas reivindicaciones no definen la invención, explican la relación que hay entre sus diversas características estructurales. Así, la caracterización funcional y por resultados a alcanzar es aceptable en las reivindicaciones mientras que la invención esté caracterizada estructuralmente<sup>2</sup>.

En el presente caso, las nuevas Reivindicaciones 20 y 21 (antiguas Reivindicaciones 25 y 26), dependientes de las reivindicaciones previas que definen claramente las características estructurales esenciales de las formulaciones de la invención, explican características funcionales de las tabletas reclamadas, de modo que no le restan claridad al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

5. a- La Examinadora señala que las patentes CA2519208 (D1), US20040052846 (D2) y ES2175106 (D3), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora realiza una tabla comparativa entre las características esenciales de la presente invención y aquellas de D1 y D3. Con base en lo anterior, la Examinadora argumenta que D1 divulga comprimidos que comprenden vildagliptina y HPMC, y opcionalmente un relleno y un lubricante. Además, señala que la única diferencia entre la presente invención y D1 es el uso de HPMC K100M, lo cual logra el efecto técnico de liberar más lentamente los comprimidos que aquellas composiciones que contienen 20% de HPMC K100LVP (polímero de liberación rápida).

De otra parte, la Examinadora anota que D2 enseña la formulación de liberación retardada de composiciones que incorporan aglutinantes tales como HPMC K100M.

La Examinadora concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia habría obtenido la presente invención de manera obvia al aplicar las enseñanzas de D2 en las

---

<sup>2</sup> Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.4. (disponible electrónicamente en [http://www.sic.gov.co/recursos\\_user/documentos/propiedad\\_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf](http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf))

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

formulaciones de D1, incluyendo las formas de doble capa que además son sugeridas en D1 y D2. Finalmente, la Examinadora afirma que los comprimidos reclamados no proporcionan mejoras o efectos inesperados.

Con respecto al proceso, la Examinadora señala que D1 divulga procesos análogos a los de la presente invención, y que D3 enseña la mezcla del compuesto activo, eventualmente junto con otros compuestos activos y/o excipientes, la compresión a presión elevada, el triturado a partículas y la formación de tabletas. Teniendo en cuenta lo anterior, la Examinadora concluye que el formulador conocedor de la materia esperaría que la previa compactación de la mezcla con rodillo mejore el perfil de compresión y el flujo de polvo sin afectar el perfil de disolución de las tabletas, ni el perfil de estabilidad del compuesto activo.

b- i) En cuanto al estado de la técnica citado por la Examinadora, me permito señalar que ninguno de los documentos citados en el arte previo, solos o en combinación, enseñan o sugieren una composición o un comprimido tal como se define en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

En primer lugar, D1 (CA2519208) se refiere a una formulación de liberación controlada en varios pasos, que comprende una pluralidad de capas para lograr un perfil de liberación de múltiples etapas con diferentes velocidades de liberación.

Los ingredientes activos en D1 corresponden un amplio grupo de fármacos; entre los preferidos se encuentran los inhibidores de la bomba de protones PPI, los inhibidores de esteroide C<sub>17, 20</sub> liasa y los inhibidores de la DPP-IV como la vildagliptina (Páginas 11 y 88). No obstante, es importante resaltar que ninguno de los ejemplos de D1 ilustra específicamente una formulación que contiene vildagliptina.

D1 no proporciona enseñanzas específicas que conduzcan a una persona medianamente versada en la materia a formular vildagliptina particularmente con HPMC grado K100M, con el fin de producir una formulación de liberación sostenida al punto que pueda dosificarse a pacientes una sola vez al día. De hecho, no hay enseñanza alguna en D1 que sugiera o demuestre que el HPMC sea un polímero crítico en el control de la liberación del fármaco, y menos aún, que HPMC grado K100M podría proporcionar el perfil de liberación requerido, junto con buena estabilidad, propiedades óptimas de disolución y de inhibición controlada de DPP-IV, tal como se explica en el Capítulo Descriptivo y en las Figuras 2, 17, 18, 21 a 26 de la presente solicitud.

En relación con D2, dicho documento se refiere a composiciones que comprenden un núcleo y un recubrimiento de liberación retardada sobre el núcleo. El polímero HPMC K100M se menciona en D2 en dos contextos: como un elemento de revestimiento de liberación retardada combinado con celulosa de etilo, y como un excipiente convencional en el núcleo (es decir, como un aglutinante), como se explica claramente en los párrafos 29 y 32.

Así, si bien D2 describe formulaciones que incluyen HPMC grado K100M, no hay ninguna enseñanza o sugerencia que motive a una persona medianamente versada en la materia a usar particularmente este excipiente en una formulación de liberación controlada que contenga vildagliptina.

En los Ejemplos 1 y 4, el HPMC se utiliza dentro del núcleo como un aglutinante, y en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 7, como ingrediente que forma parte de la composición de recubrimiento de liberación controlada (celulosa de etilo (EC N10) : hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100M) en proporción 55:45).

Como se explica en los párrafos 73, 76 y 149 de D2, el aglutinante es necesario para mejorar la calidad del núcleo, y con el fin de retardar la liberación, se necesita una combinación de HPMC K100M (polímero soluble al agua formador de gel) con EC N10 (polímero insoluble al agua formador de película).

Por lo anterior, D2 no solo no enseña composiciones siquiera similares a la presente invención, sino por el contrario se aleja de la presente invención. Una persona medianamente versada en la materia a la luz de D2 **no** consideraría mezclar simplemente el ingrediente activo con HPMC K100M con el objetivo de hacer una formulación que logre baja sensibilidad a la humedad, estabilidad mejorada, un patrón de disolución adecuado y los perfiles farmacocinéticos mejorados de la presente invención, por el contrario, se vería motivada a considerar una composición de revestimiento de celulosa de etilo e hidroxipropilmetilcelulosa.

Una persona medianamente versada en la materia que siguiera las enseñanzas de D1 y/o D2 se habría inclinado necesariamente a producir formulaciones de varias capas con diferentes velocidades de liberación (D1), incluyendo una capa reguladora de un polímero soluble en agua formador de gel (HPMC K100M), y un polímero insoluble en agua formador de película (EC N10) con el fin de regular la entrada de agua (D2).

Así las cosas, D1 y/o D2 no contienen motivación alguna para la fabricación de formulaciones particulares de vildagliptina en combinación con HPMC de un grado específico K100M, que se pueda comprimir en una tableta para proporcionar el perfil de liberación requerido, junto con buena estabilidad, propiedades óptimas de disolución y de inhibición controlada de DPP-IV.

ii) En relación con las reivindicaciones de proceso, nada en D3 indica que el uso de compactación con rodillos antes de la compresión (utilizado para densificar la mezcla de polvos) mejoraría el perfil de compresión y el flujo de polvos a granel, con un buen perfil de disolución de la tableta comprimida definitiva, que comprenda específicamente vildagliptina.

De otra parte, vale la pena anotar que una patente de invención sobre un producto, proporciona protección absoluta sobre dicho producto, incluyendo cualquiera de sus formas, independientemente del procedimiento de obtención del mismo. Adicionalmente, una vez se determina la patentabilidad reivindicaciones que reclaman un producto (su novedad y su nivel inventivo), resulta innecesario investigar la patentabilidad de reivindicaciones adicionales, por ejemplo de proceso, que inevitablemente conduzcan a la obtención de tal producto o su aplicación. En el presente caso, la novedad y el nivel inventivo de las composiciones de las Reivindicaciones 1 a 16, hacen innecesario investigar la patentabilidad de las reivindicaciones de proceso que conducen inequívocamente a estos productos<sup>3</sup>.

iii) Vale la pena anotar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues las composiciones de la invención de hecho existen. Aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a las composiciones de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. En el mejor de los casos, la persona medianamente versada en la materia habría encontrado en el arte previo una invitación para probar y usar herramientas conocidas en el arte para investigar la existencia de otras composiciones que pudieran presentar propiedades mejoradas. La única forma en que una

<sup>3</sup> Guidelines for Examination EPO. Part C, Chapter IV, 11.13.

persona medianamente versada en la podría llegar a las conclusiones y combinaciones que menciona la Examinadora en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

En conclusión, ninguna de las enseñanzas divulgadas en D1, D2 o D3 motivarían a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar las formulaciones aquí reclamadas que exhiben los efectos técnicos ya demostrados.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas, y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**  
**(Segundo Examen de Fondo)**

1. Una formulación de tableta farmacéutica que comprende por forma de dosificación unitaria, por tableta, los siguientes ingredientes:
  - (a) un compuesto como un ingrediente activo, en donde el compuesto es 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(s)-carbonitrilo (vildagliptina), o la cantidad correspondiente de cualquiera de sus sales; y
  - (b) hidroxipropilmetilcelulosa K100M, y opcionalmente un relleno o un lubricante.
2. Una formulación de tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en la forma de dosificación unitaria, la relación entre el peso de vildagliptina con el peso de hidroxipropilmetilcelulosa es de 0.16 a 2.5, de preferencia de 0.3 a 1.16 o 0.4 a 1.
3. Una formulación de tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, la cual comprende:
  - (a) del 15 al 5%, de preferencia del 25 al 45% en peso, sobre una base de peso seco, de un relleno farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente
  - (b) del 0.1 al 10%, de preferencia del 0.1 al 3% en peso, sobre una base de peso seco, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.
4. Una formulación de tableta farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde los rellenos son lactosa y/o celulosa microcristalina y/o el lubricante es estearato de magnesio.
5. Una formulación de tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde la lactosa está presente en una cantidad del 1% al 8% en peso.
6. La formulación de tableta farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es una forma cristalina de vildagliptina, de preferencia la forma cristalina "A" o cualquiera de sus sales.
7. La formulación de tableta farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en donde, en relación con el peso de la formulación:
  - (a) vildagliptina o la correspondiente cantidad de cualquiera de sus sales, está presente en una cantidad del 15% al 35% en peso;



- (b) la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad del 30% al 50% en peso;
- (c) la celulosa microcristalina está presente en una cantidad del 25% al 35% en peso; y
- (d) el estearato de magnesio está presente en una cantidad del 0.1 al 3% en peso.

8. Una formulación de tableta farmacéutica, la cual comprende, por tableta de 600 miligramos, los siguientes ingredientes:

- (a) vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de 150 miligramos;
- (b) hidroxipropilmetilcelulosa K100M, en una cantidad de 240 miligramos;
- (c) una celulosa microcristalina en una cantidad de 180 miligramos;
- (d) una lactosa, en una cantidad de 24 miligramos; y
- (e) un estearato de magnesio en una cantidad de 6 miligramos.

9. Una formulación de tableta farmacéutica, la cual comprende, por tableta de 400 miligramos, los siguientes ingredientes:

- (a) vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad de 100 miligramos;
- (b) hidroxipropilmetilcelulosa K100M, en una cantidad de 160 miligramos;
- (c) una celulosa microcristalina en una cantidad de 120 miligramos;
- (d) una lactosa, en una cantidad de 16 miligramos; y
- (e) un estearato de magnesio en una cantidad de 4 miligramos.

10. Un método para producir la formulación de tableta farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, el cual comprende combinar los ingredientes en las cantidades mencionadas en cualquiera de estas reivindicaciones.

11. Una tableta farmacéutica en múltiples capas, en donde la formulación de tableta farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 representa una de las capas de la tableta.

12. Una tableta farmacéutica en múltiples capas de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la capa adicional es una formulación de liberación inmediata.

13. Una formulación de tableta farmacéutica o una tableta farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, o una tableta farmacéutica de acuerdo con

cualquiera de las Reivindicaciones 11 o 12, la cual comprende cuando menos un agente terapéutico adicional.

14. Una formulación de tableta farmacéutica o una tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 13, la cual comprende cuando menos un agente terapéutico adicional seleccionado a partir de un anti-diabético.

15. Una formulación de tableta farmacéutica o una tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 14, en donde el agente anti-diabético se selecciona a partir de pioglitazona, rosiglitazona, metformina.

16. Una formulación de tableta farmacéutica o una tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 13, la cual comprende cuando menos un agente terapéutico adicional seleccionado a partir de un antagonista de angiotensina II, o una estatina.

17. Un proceso para la preparación de una tableta, en una forma de dosificación unitaria, el cual comprende:

(a) mezclar una formulación de tableta farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores;

(b) comprimir la formulación preparada durante el paso (a) para formar la tableta comprimida en una forma de dosificación unitaria.

18. Un proceso para la preparación de una tableta, en una forma de dosificación unitaria, el cual comprende:

(a) mezclar una formulación de tableta farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16;

(b) compactar con rodillo la formulación preparada durante el paso (a);

(c) comprimir la formulación preparada durante el paso (b) para formar la tableta comprimida en una forma de dosificación unitaria.

19. Un proceso para la preparación de una tableta, en una forma de dosificación unitaria, el cual comprende:

(a) mezclar una formulación de tableta farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16;

(b) compactar con rodillo la formulación preparada durante el paso (a), con una fuerza de compactación comprendida entre 10 y 16 KN; y

(c) comprimir la formulación preparada durante el paso (b) para formar la tableta comprimida en una forma de dosificación unitaria.

20. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación modificada, formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es:

i-1) una dosificación farmacéutica oral sólida que comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 15.8 nanogramos/mililitro  $\pm$  6.85 nanogramos/mililitro a 173 nanogramos/mililitro  $\pm$  52 nanogramos/mililitro, entre 0.5 y 16 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de esta administración, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

i-2) una dosificación farmacéutica oral sólida que comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 26.3 nanogramos/mililitro  $\pm$  13.1 nanogramos/mililitro a 175 nanogramos/mililitro  $\pm$  62.5 nanogramos/mililitro, entre 0.5 y 16 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9, en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en donde a este paciente se le ha servido un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

i-3) una dosificación farmacéutica oral sólida que comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 26.9 nanogramos/mililitro  $\pm$  14.1 nanogramos/mililitro a 186 nanogramos/mililitro  $\pm$  80.6 nanogramos/mililitro, entre 0.5 y 16 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en donde este paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

ii-1) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $AUC_{(0-\infty)}$  promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 1,073 a 1,825 nanogramos•hora/mililitro, es decir, 1,449 nanogramos•hora/mililitro  $\pm$  376 nanogramos•hora/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina, antes de dicha administración, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

ii-2) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $AUC_{(0-\infty)}$  promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 1,001 a 1,977 nanogramos•hora/mililitro, es decir, 1,489 nanogramos•hora/mililitro  $\pm$  488 nanogramos•hora/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en donde se ha servido al paciente un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

ii-3) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $AUC_{(0-\infty)}$  promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 1,103 a 2,173 nanogramos•hora/mililitro, es decir, 1,638 nanogramos•hora/mililitro  $\pm$  535 nanogramos•hora/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con esta forma de dosificación, una vez al día desde el día 1, y en donde este paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

iii-1) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 3.61 horas  $\pm$  1.44 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de esta administración, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

iii-2) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 2.59 horas  $\pm$  1.4 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9, en un paciente tratado con la forma de dosificación mencionada una vez al día desde el día 1, y en donde a este paciente se la ha servido un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

iii-3) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 3.74 horas  $\pm$  1.44 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

iv-1) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 205 nanogramos/mililitro  $\pm$  47 nanogramos/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina, antes de dicha administración, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas (día 1 del estudio anteriormente descrito), y/o

iv-2) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 200 nanogramos/mililitro  $\pm$  64 nanogramos/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde al paciente se le ha servido un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

iv-3) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 245 nanogramos/mililitro  $\pm$  68 nanogramos/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

v-1) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una inhibición en porcentaje promedio aritmético de de la actividad de dipeptidil-peptidasa IV durante 24 horas, del 85.64%  $\pm$  12.76% , en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de dicha administración, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

v-2) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una inhibición en porcentaje promedio aritmético de de la actividad de dipeptidil-peptidasa IV durante 24 horas, del 87.78%  $\pm$  16.37% , en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde se ha servido al paciente un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

v-3) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una inhibición en porcentaje promedio aritmético de la actividad de dipeptidil-peptidasa IV durante 24 horas, del 90.20%  $\pm$  7.35% , en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

vi-1) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación un perfil farmacocinético como se ilustra sustancialmente en la Figura 24, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de dicha administración, y en donde este paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

vi-2) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación un perfil farmacocinético como se ilustra sustancialmente en la Figura 25, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde al paciente se le ha servido un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

vi-3) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 100 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación un perfil farmacocinético como se ilustra sustancialmente en la Figura 26, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas.

21. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación modificada, formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es:

i-a) una dosificación farmacéutica oral sólida que comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 30.7 nanogramos/mililitro  $\pm$  21.9 nanogramos/mililitro a 223 nanogramos/mililitro  $\pm$  77.3 nanogramos/mililitro, entre 0.5 y 16 horas en seguida de la administración oral de esta

forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de esta administración, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

i-b) una dosificación farmacéutica oral sólida que comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 48.7 nanogramos/mililitro +/- 25.8 nanogramos/mililitro a 223 nanogramos/mililitro +/- 99.7 nanogramos/mililitro, entre 0.5 y 16 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9, en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en donde a este paciente se le ha servido un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación (día 9 del estudio anteriormente descrito), y/o

i-c) una dosificación farmacéutica oral sólida que comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una concentración en plasma máxima promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 44.6 nanogramos/mililitro +/- 28.5 nanogramos/mililitro a 263 nanogramos/mililitro +/- 84.4 nanogramos/mililitro, entre 0.5 y 16 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en donde este paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

ii-a) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $AUC_{(0-inf)}$  promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 1,346 a 3,196 nanogramos•hora/mililitro, es decir, 2,271 nanogramos•hora/mililitro +/- 925 nanogramos•hora/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina, antes de dicha administración, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

ii-b) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $AUC_{(0-inf)}$  promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 1,277 a 3,207 nanogramos•hora/mililitro, es decir, 2,242 nanogramos• hora/mililitro +/- 965 nanogramos•hora/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día, desde el día 1, y en donde se ha servido al paciente un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

ii-c) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $AUC_{(0-inf)}$  promedio aritmética de vildagliptina en el intervalo de 1,643 a 3,273 nanogramos•hora/mililitro, es decir, 2,548 nanogramos• hora/mililitro +/- 815 nanogramos•hora/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con esta forma de dosificación, una vez al día desde el día 1, y en donde este paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

iii-a) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 3.57 horas +/- 1.17 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de esta administración, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

iii-b) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 2.87 horas +/- 1.59 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9, en un paciente tratado con la forma de dosificación mencionada una vez al día desde el día 1, y en donde a este paciente se la ha servido un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

iii-c) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $t_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 4.13 horas +/- 1.24 horas en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

iv-a) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 257 nanogramos/ mililitro +/- 59 nanogramos/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina, antes de dicha administración, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

iv-b) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 272 nanogramos/ mililitro  $\pm$  111 nanogramos/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde al paciente se le ha servido un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

iv-c) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una  $C_{max}$  promedio aritmética de vildagliptina de 308 nanogramos/ mililitro  $\pm$  91 nanogramos/mililitro, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

v-a) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una inhibición en porcentaje promedio aritmético de de la actividad de dipeptidil-peptidasa IV durante 24 horas, del 90.04%  $\pm$  11.91% , en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de dicha administración, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

v-b) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una inhibición en porcentaje promedio aritmético de de la actividad de dipeptidil-peptidasa IV durante 24 horas, del 90.4%  $\pm$  17.50% , en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde se ha servido al paciente un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

v-c) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación una inhibición en porcentaje promedio aritmético de de la actividad de dipeptidil-peptidasa IV durante 24 horas, del 91.64%  $\pm$  8.47% , en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

vi-a) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación un perfil farmacocinético como se ilustra sustancialmente en la Figura 24, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en un paciente no tratado con vildagliptina antes de dicha administración, y en donde este paciente está bajo condiciones en ayunas, y/o

vi-b) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación un perfil farmacocinético como se ilustra sustancialmente en la Figura 25, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 9 en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde al paciente se le ha servido un desayuno de ADA dentro de 30 minutos de la administración matutina de esta forma de dosificación, y/o

vi-c) una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende 150 miligramos de base libre de vildagliptina, o una cantidad respectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un medio de vehículo, proporcionando esta forma de dosificación un perfil farmacocinético como se ilustra sustancialmente en la Figura 26, en seguida de la administración oral de esta forma de dosificación, en el día 10, en un paciente tratado con esta forma de dosificación una vez al día desde el día 1, y en donde el paciente está bajo condiciones en ayunas.

22. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 20 o 21, la cual comprende una formulación de tableta farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20.

23. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 20 o 21, que comprende hidroxipropil metilcelulosa, preferiblemente entre 20% y 60%, entre 30% y 50% en peso en una base en peso seco de hidroxipropil metilcelulosa.

24. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 20 o 21, que comprende hidroxipropil-metil-celulosa K100M, preferiblemente entre 20% y 60%, o entre 30% y 50% en peso de una base en peso seco de hidroxipropil-metil-celulosa K100M.

25. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 20 o 21, en donde;

i) la formulación es una formulación matriz que contiene un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable que puede retardar la difusión de la vildagliptina,

ii) la forma de dosificación farmacéutica oral sólida es una tableta comprimida, y opcionalmente

iii) el índice de elusión de vildagliptina 30 minutos después de iniciar la prueba, es de menos del 30% cuando se conduce el método Paddle.

\*\*\*\*\*