

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129354-00004-0000

Fecha: 2011-10-27 16:39:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN 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. 09804, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 223

DE FECHA 17 DE JUNIO DE 2011

(PRIMER 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 presentado al momento de radicar esta solicitud, en el que se presentan las siguientes modificaciones:

- se limita la nueva Reivindicación 1, que ahora específicamente reclama una formulación de tableta farmacéutica que comprende dos ingredientes entre los que se encuentran el 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(s)-carbonitrilo (vildagliptina), e hidroxipropil-metil-celulosa K100M, la cual encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, página 23, líneas 16 a 24; página 8, líneas 15 y 18 y página 101, tabla 2-1, línea 14;

- las nuevas Reivindicaciones 2 y 3, corresponden a las Reivindicaciones 29 y 30 originales;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- la nueva Reivindicación 4, en donde los rellenos son lactosa y/o celulosa microcristalina y/o el lubricante es estearato de magnesio, encuentra soporte en las Reivindicaciones 22 a 25 originales;
- se adiciona la nueva Reivindicación 6, en donde el compuesto es una forma cristalina de vildagliptina, de preferencia la forma cristalina "A" o cualquiera de sus sales, la cual encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, página 57, líneas 3 y 4;
- las nuevas Reivindicaciones 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30, encuentran soporte en las Reivindicaciones 2, 46, 47, 11, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 68, 69, 70, 69, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82 y 83 originales, respectivamente;
- se eliminaron las reivindicaciones 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 26, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 71, 72, 73 y 78.

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- El Examinador señala que las Reivindicaciones 12 a 19, 72 y 73, no son patentables porque se refieren usos y métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 12 a 19, 72 y 73 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador argumenta que la patente EP1537880 (D1) afecta la novedad de la presente invención.

También argumenta el Examinador que todas las características esenciales de las composiciones de la presente invención fueron previamente reveladas en D1, de la siguiente manera:

- composiciones farmacéuticas de liberación modificada (resumen);
- un polímero hidrofílico (Reivindicación 1), el cual es hidroxipropilmetilcelulosa (página 8, párrafo 56);
- un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, el cual es el 1-[(3-hidroxi-adamant-1-ilamino)-acetil]-pirrolidin-2(s)-carbonitrilo (página 8, párrafo 56);
- lactosa y celulosa (página 9, párrafo 62);
- estearato de magnesio (página 9, párrafo 63).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

El Examinador concluye que por todo lo anterior, la Reivindicación 1 carece de novedad.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el hecho que D1 revela composiciones farmacéuticas de liberación sostenida incluyendo el compuesto (S)-1-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-pirrolidina y un polímero hidrofílico, el cual puede ser hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad en el rango de 4mPa.s a 100000mPa.s cuando se presenta en una solución acuosa al 2%.

Así, las composiciones de la presente invención difieren de las composiciones de D1 en la hidroxipropilmetilcelulosa usada, que en la presente solicitud corresponde a hidroxipropilmetilcelulosa de grado específico K100M, y no una solución al 2% como es usada en D1.

Es necesario tener en cuenta que con el fin de elevar una objeción válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe revelar la invención de manera explícita y sin ambigüedades, incluyendo todas sus características esenciales.¹ De igual forma, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que el arte previo citado debe ser lo suficientemente detallado para permitir que cualquier persona medianamente versada en la materia use esa información y reproduzca o explote la invención.² En el presente caso, D1 que sólo revela composiciones que incluyen hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad en el rango de 4mPa.s a 100000mPa.s cuando se presenta en una solución acuosa al 2%, lo que no afecta la novedad de las composiciones reivindicadas, pues tal componente, con dichas características, no se incluye en las reivindicaciones.

De la misma manera, el documento D1 citado por el Examinador no menciona específicamente las composiciones o tabletas que comprenden los ingredientes particulares definidos en las reivindicaciones de la presente invención. Para llegar a la presente invención es necesario hacer una selección entre dos listas de gran longitud (es decir, la lista de los inhibidores de DPPIV, por un lado, y la lista de los polímeros, por otro lado), con el fin de llegar a la combinación particular de características específicamente reivindicadas en la presente invención.

Adicionalmente, D1 no presenta siquiera un ejemplo que muestre una posible formulación de liberación sostenida de vildagliptina, donde además esta formulación de tableta farmacéutica

¹ Manual Andino de Patentes, Secretaría General de la Comunidad Andina, OMPI, EPO, 2004. Sección 9.4.

² Consultar: Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); and Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

resulte tener el perfil farmacocinético adecuado. En el mejor de los casos, el arte previo citado sólo revela las características individuales de las reivindicaciones de acuerdo a la presente invención, sin aportar a la persona medianamente versada en la materia un direccionamiento claro para seleccionar características específicas con el fin de llegar a la presente invención. Incluso, si en gracia de discusión se argumentara que la persona medianamente versada en la materia, teniendo en cuenta lo revelado D1, estuvo de algún manera motivada a preparar formulaciones de liberación sostenida de cualquier inhibidor de DPPIV descrito en D1, como lo es vildagliptina, de ninguna manera hubiera llegado a la invención aquí reivindicada sin aplicar actividad inventiva e investigativa, en particular para formular vildagliptina en combinación con un polímero de características especiales y específicas, tal como se define en las reivindicaciones. Con el simple hecho de leer D1, la persona medianamente versada en la materia no estaría en capacidad de proponer y predecir los resultados de una combinación particular de un ingrediente activo y un polímero, su formulación adecuada y procesamiento en forma de tableta y con biodisponibilidad adecuada.

En conclusión, D1 no contiene enseñanza alguna sobre cómo resolver el problema de preparar una formulación de vildagliptina de liberación sostenida, industrialmente procesable, que pueda ser comprimida en una tableta sólida teniendo un perfil farmacocinético adecuado. Desarrollar una formulación como la de la presente invención no es una tarea sencilla, a la que una persona medianamente versada en la materia no llegaría simplemente leyendo el arte previo mencionado y sin el despliegue necesario de actividad inventiva.

El tipo de conclusiones anticipadas presentadas por el Examinador, en retrospectiva o "hindsight", como se les conoce en la doctrina y jurisprudencia internacional, están proscritas incluso por el Manual Andino de Patentes, conforme al cual "...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención" (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, incertidumbre, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud. En el presente caso, la persona experimentada en el campo de las formas de dosificación orales, es perfectamente consciente de las interacciones de los distintos parámetros, lo que requiere un ajuste y así mismo seleccionar varios parámetros al tiempo.

4. a- El Examinador señala que el término “aproximadamente” en las Reivindicaciones 1 y 2, no especifica el alcance de la invención.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que en el nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado las nuevas Reivindicaciones 1 y 2 no contienen el término “aproximadamente”.

5. a- El Examinador manifiesta que las Reivindicaciones 55, 56, 77 y 79 reclaman un resultado a alcanzar y no una característica técnica de la invención.

b- i) En primer lugar, y tal como lo señalé en el numeral 1 del presente memorial, las Reivindicaciones 55 y 56 han sido eliminadas del nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado.

ii) En cuanto a las Reivindicaciones 77 y 79 (nuevas Reivindicaciones 25 y 26), llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las disposiciones del Manual Andino de Patentes (MAP), que establece claramente que definiciones de la invención por un resultado a alcanzar son aceptables siempre que la invención esté también definida por sus características esenciales, estructurales o funcionales. Es más, el MAP establece claramente que un resultado a alcanzar puede aparecer en las reivindicaciones cuando se acompaña de características técnicas que también definen la invención.³ En el presente caso, las nuevas Reivindicaciones 25 y 26 son dependientes de reivindicaciones anteriores que describen inequívocamente los componentes y características esenciales de la formulación farmacéutica. Así, las Reivindicaciones 25 y 26 tienen la función de complementar la caracterización estructural previa, de tal manera que resulte indiscutible que las composiciones de la invención proporcionan una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación modificada.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 1665 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.

³ Manual Andino de Patentes, OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad andina, 2004. Sección 4.6.6.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Atentamente,



CÁRLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

7

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer 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 55 por ciento, de preferencia del 25 al 45 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un relleno farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente

(b) del 0.1 al 10 por ciento, de preferencia del 0.1 al 3 por ciento 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 por ciento al 8 por ciento 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 por ciento al 35 por ciento en peso;

(b) la hidroxipropilmetilcelulosa está presente en una cantidad del 30 por ciento al 50 por ciento en peso;

(c) la celulosa microcristalina está presente en una cantidad del 25 por ciento al 35 por ciento en peso; y

(d) el estearato de magnesio está presente en una cantidad del 0.1 al 3 por ciento en peso.

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

(a) vildagliptin, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 150 miligramos;

(b) hidroxipropilmetilcelulosa K100M, en una cantidad de aproximadamente 240 miligramos;

(c) una celulosa microcristalina en una cantidad de 180 miligramos;

(d) una lactosa, en una cantidad de aproximadamente 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) vildagliptin, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 100 miligramos;

(b) hidroxipropilmetilcelulosa K100M, en una cantidad de aproximadamente 160 miligramos;

(c) una celulosa microcristalina en una cantidad de 120 miligramos;

(d) una lactosa, en una cantidad de aproximadamente 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 contiene una glitazona (pioglitazona o rosiglitazona) o metformina.
13. Una tableta farmacéutica en múltiples capas de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde la capa adicional es una formulación de liberación inmediata.
14. Una tableta farmacéutica obtenida mediante la compresión de una formulación de tableta farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13.
15. Una tableta farmacéutica obtenida mediante la compresión de una formulación de tableta farmacéutica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde la formulación de tableta farmacéutica está sujeta a compactación con rodillo antes de comprimirse para formar una tableta.
16. Una tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 15, la cual comprende 100 miligramos de vildagliptina o una sal de la misma, en donde el intervalo de dureza de la tableta es de entre 10 y 13 Kp.
17. Una tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 15, la cual comprende 150 miligramos de vildagliptina o una sal de la misma, en donde el intervalo de dureza de la tableta es de entre 11 y 25 Kp.
18. 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 a 17, la cual comprende cuando menos un agente terapéutico adicional.
19. Una formulación de tableta farmacéutica o una tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 18, la cual comprende cuando menos un agente terapéutico adicional seleccionado a partir de un anti-diabético.
20. Una formulación de tableta farmacéutica o una tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde el agente anti-diabético se selecciona a partir de pioglitazona, rosiglitazona, metformina.

21. Una formulación de tableta farmacéutica o una tableta farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 18, la cual comprende cuando menos un agente terapéutico adicional seleccionado a partir de un antagonista de angiotensina II, o una estatina.

22. 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.

23. 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 21;

(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.

24. 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 21;

(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.

25. 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 aproximadamente 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 aproximadamente 15.8 nanogramos/mililitro +/- 6.85 nanogramos/mililitro a aproximadamente 173 nanogramos/mililitro +/- 52 nanogramos/mililitro, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 26.3 nanogramos/mililitro $\pm$ 13.1 nanogramos/mililitro a aproximadamente 175 nanogramos/mililitro $\pm$ 62.5 nanogramos/mililitro, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 26.9 nanogramos/mililitro $\pm$ 14.1 nanogramos/mililitro a aproximadamente 186 nanogramos/mililitro $\pm$ 80.6 nanogramos/mililitro, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 1,073 a aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 1,103 a aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 85.64 por ciento $\pm$ 12.76 por ciento, 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 aproximadamente 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 87.78 por ciento $\pm$ 16.37 por ciento, 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 aproximadamente 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 por ciento $\pm$ 7.35 por ciento, 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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.

26. 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 aproximadamente 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 aproximadamente 30.7 nanogramos/mililitro +/- 21.9 nanogramos/mililitro a aproximadamente 223 nanogramos/mililitro +/- 77.3 nanogramos/mililitro, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 48.7 nanogramos/mililitro +/- 25.8 nanogramos/mililitro a aproximadamente 223 nanogramos/mililitro +/- 99.7 nanogramos/mililitro, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 44.6 nanogramos/mililitro +/- 28.5 nanogramos/mililitro a aproximadamente 263 nanogramos/mililitro +/- 84.4 nanogramos/mililitro, entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 1,346 a aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 1,277 a aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 1,643 a aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 $\pm$ 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 aproximadamente 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 $\pm$ 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 la actividad de dipeptidil-peptidasa IV durante 24 horas, del 90.04 por ciento $\pm$ 11.91 por ciento, 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 aproximadamente 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 por ciento $\pm$ 17.50 por ciento, 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 aproximadamente 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 por ciento $\pm$ 8.47 por ciento, 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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.

27. Una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 25 o 26, la cual comprende una formulación de tableta farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25.

28. Una forma de dosificación farmacéutica oral solida de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 25 o 26, que comprende hidroxipropil metilcelulosa, preferiblemente entre 20% y 60%, entre 30% y 50% en peso en una base en peso seco de hidroxipropil metilcelulosa.

29. Una forma de dosificación farmacéutica oral solida de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 25 o 26, que comprende hidroxi-propil-metil-celulosa K100M, preferiblemente entre 20% y 60%, o entre 30% y 50% en peso de una base en peso seco de hidroxi-propil-metil-celulosa K100M.

30. Una forma de dosificación farmacéutica oral solida de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 25 o 26, 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 solida 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.
