



No. 08-031048- -00004-0000

Fecha: 2012-06-06 16:18:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 32

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 08-031.048

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN VILDAGLIPTINA Y METFORMINA O SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE LAS MISMAS"

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2008/000043

RESPUESTA AL OFICIO No. 1097, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 28

DE FECHA 27 DE ENERO DE 2012

(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 el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud, en el que se han realizado los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 11, 25 y 48;
- se fusiona la materia de las antiguas Reivindicaciones 12 y 13 para conformar la nueva Reivindicación 1;
- se limita la antigua Reivindicación 26 (nueva Reivindicación 13), de manera que la composición de vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma representa entre el 1,5 y

20% de los ingredientes activos, en lugar de entre el 1,5 y el 35%. Esta modificación encuentra sustento en las primeras líneas de la Página 42 del Capítulo Descriptivo;

- se elimina la palabra “Opadry” de la antigua Reivindicación 31 (nueva Reivindicación 18);
- se modifican las antiguas Reivindicaciones 37 y 38 (nuevas Reivindicaciones 24 y 25 respectivamente), para especificar que el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es la vildagliptina o una de sus sales farmacéuticas;
- se modifica el preámbulo de las antiguas Reivindicaciones 49 y 50 (nuevas Reivindicaciones 35 y 36);
- se elimina la palabra “Paddle” de la antigua Reivindicación 51 (nueva Reivindicación 37);
- se reenumeran las nuevas Reivindicaciones y sus dependencias de conformidad con los anteriores cambios.

Para inmediata referencia del Examinador, adjunto una versión del Capítulo Reivindicatorio Modificado con los cambios realizados marcados.

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, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia inicialmente reclamada.

2. a- El Examinador solicita que el título sea modificado de manera que corresponda con la materia reclamada.

b- En atención a la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN VILDAGLIPTINA Y METFORMINA O SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE LAS MISMAS”

3. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 23, 24, 30 y 31 se refieren a una etapa del proceso de fabricación de la formulación, siendo dependientes de reivindicaciones de producto y no de procedimiento. De manera similar, las Reivindicaciones 49 y 50 dependen de reivindicaciones de producto (Reivindicaciones 1 a 36) y de proceso (37 a 48) haciendo que estas carezcan de claridad. El Examinador solicita corregir las dependencias dejando separadas las reivindicaciones de producto y de proceso.

b- En respuesta, me permito anotar respetuosamente que si bien es cierto que las reivindicaciones citadas se refieren a características del proceso de fabricación, dichas especificaciones resultan esenciales para las características de las composiciones de la invención, como por ejemplo, la estabilidad de la vildagliptina, que dependen directamente del proceso de fabricación, a saber, la granulación por fusión de la metformina con el aglutinante, el secado y la compresión directa de los gránulos de vildagliptina y metformina.

En este punto, vale la pena anotar que una patente de invención sobre un producto, proporciona proporción absoluta sobre dicho producto, incluyendo cualquiera de sus formas, independiente 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.¹

Así las cosas, en tanto que la composición reivindicada en la presente solicitud es nueva e inventiva, es indiferente el método de obtención de la misma, y Reivindicaciones dependientes especificando modalidades preferidas de obtención (nuevas Reivindicaciones 11, 12, 17 y 18) no menoscaban la claridad del producto reivindicado sino que especifican una realización de su producción.

En cuanto a las Reivindicaciones 49 y 50, considero superada la objeción pendiente, en vista de la modificación al preámbulo de manera que ahora se reclaman composiciones farmacéuticas (nuevas Reivindicaciones 35 y 36).

4. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 25 permite la selección de un inhibidor de dipeptidil-peptidasa, lo que es inconsistente con la Reivindicación 1 porque ésta se limita sólo dos principios activos, la vildagliptina y metformina.

b- Considero superada la objeción anterior, en tanto que la Reivindicación 25 ha sido eliminada del nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador señala que la marca registrada "Opadry" en la Reivindicación 31 no permite definir el producto en cuestión; además, el término "Paddle" de la Reivindicación 51 debería ser eliminado.

¹ Guidelines for Examination EPO. Part C, Chapter IV, 11.13.

b- Considero superadas las anteriores objeciones en tanto que la marca “Opadry” ha sido eliminada de la Reivindicación 31 (nueva Reivindicación 18) y el término “Paddle” ha sido eliminado de la Reivindicación 51 (nueva Reivindicación 37).

6. a- El Examinador argumenta que no se encuentra soporte de la obtención de la composición de la Reivindicación 36 en la que se combina otro ingrediente activo. Aunque en la descripción se nombran las combinaciones con otros ingredientes activos no se evidencia un efecto técnico generado por la combinación reclamada en la presente solicitud tal como sinergia, disminución de dosis, disminución de efectos secundarios, etc. Por lo anterior, el Examinador sugiere al solicitante eliminar esta Reivindicación del alcance del pliego Reivindicatorio.

b- Me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre las Páginas 2, 48 y 64 a 68 del Capítulo Descriptivo donde se sustenta de manera suficiente la incorporación de los ingredientes activos señalados en la Reivindicación 36 (nueva Reivindicación 23). Adicionalmente, tal como lo expliqué en el numeral 3.b- anterior, la protección de un producto novedoso e inventivo es absoluta e incluye cualquiera de sus formas de materialización y aplicación, por lo que combinaciones de las composiciones de la Reivindicación 1 hacen parte del concepto inventivo reclamado y deben ser igualmente protegidas tal como se reclaman en la nueva Reivindicación 23.

7. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 50 y 51 se refieren a resultados a alcanzar y no definen el compuesto ni el producto.

b- Vale la pena aclarar que, tal como se establece en el “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de la SIC, los resultados a alcanzar pueden ser incluidos en el Capítulo Reivindicatorio siempre que la invención se defina adecuadamente mediante sus características técnicas esenciales.² En el presente caso, las composiciones de la invención se definen mediante la naturaleza química y las cantidades de los ingredientes que las componen, como aparece por ejemplo en Reivindicaciones 1 a 23, por lo que las Reivindicaciones 50 y 51 (nuevas Reivindicaciones 36 y 37), al ser dependientes de dichas Reivindicaciones, no generan problemas de claridad en la definición del producto, antes bien, la complementan.

² INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD. Sección 2.6.5.8.

8. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1 a 3, 9, 13, 18, 19 y 21 no son concisas porque se encuentran diferentes rangos porcentuales dificultando determinar la extensión del objeto que se busca proteger. El Examinador sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización según lo divulgado en el Capítulo Descriptivo. De otra parte, señala que las Reivindicaciones 7 a 9, 11 a 13 y 17 a 21 se definen ingredientes por su funcionalidad. El Examinador afirma que lo anterior es inapropiado porque no define los ingredientes como tal y no permite distinguir la solicitud del estado de la técnica.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 1 a 11 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Además, las nuevas Reivindicaciones 1 a 3 contienen definiciones apropiadas de las cantidades de los ingredientes activos y de aglutinante en los gránulos de metformina.

9. a- El Examinador afirma que los procesos de las Reivindicaciones 37 y 38 se encuentran definidos en forma general por sus etapas, careciendo de las condiciones que permitan distinguir el proceso del estado de la técnica. Se sugiere restringir según lo soportado en el Capítulo Descriptivo.

b- Respecto a la anterior objeción, respetuosamente considero que la definición del proceso es apropiada (nuevas Reivindicaciones 24 y 25) porque se identifica de manera inequívoca cada uno de los elementos esenciales de la invención reclamada a saber, las etapas de proceso (granulación, secado, mezclado y compresión), la secuencia de procesamiento y los componentes que intervienen en cada una de las etapas. En este punto, me permito subrayar que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, que en el presente caso también cubre cualquier forma física de las sales de la invención, siempre y cuando éstas guarden unidad de invención a lo largo de la solicitud.

Es importante también aclarar que en las reivindicaciones no es necesario incluir elementos NO ESENCIALES de la invención reclamada, como son, por ejemplo, las condiciones específicas necesarias para llevar a cabo un procedimiento inventivo reivindicado. Por el contrario, y con el fin de presentar claramente las propiedades novedosas e inventivas de la invención, las reivindicaciones deben limitarse a los elementos característicos que lo diferencian del estado de la técnica. Incluir elementos y condiciones específicas NO ESENCIALES en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar la amplitud del concepto desarrollado.

Vale la pena aclarar el rol del Capítulo Descriptivo, que es el de proveer suficiente información para que una persona versada en la materia pueda eventualmente repetir la invención, y el de las Reivindicaciones, es establecer el alcance de la invención y de la protección otorgada. En éste caso en particular, el Capítulo Descriptivo define las condiciones preferidas específicas para llevar a cabo los procedimientos reivindicados.

10. a- Con respecto al Capítulo Descriptivo, el Examinador señala que la referencia a otros documentos para definir los términos “metformina” e inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV no es clara y no permite identificar el alcance de la invención. Por otra parte se solicita definir las marcas Glucophage.

b- Respetuosamente considero que la naturaleza química de los ingredientes activos metformina y vildagliptina se encuentran clara y suficientemente definidos en el Capítulo Descriptivo, además de resultar evidentes para cualquier persona medianamente versada en la materia. De otra parte, Considero superada la objeción relacionada con las marcas de metformina, en tanto que éstas fueron eliminadas del Capítulo Descriptivo, como consta en las hojas hústitutas anexas.

11. a- El Examinador señala que el documento “Improved meal-related β -cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin treated patients with type 2 diabetes over 1 year” (D1) y la patente WO0152825 (D2), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 36.

El Examinador señala que D1 divulga la utilidad de la combinación de vildagliptina con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 (Pág. 1937 – 1940), revela las proporciones entre los ingredientes activos como entre 4:1 y 1:60 de vildagliptina y metformina, donde en términos de porcentaje sería entre 80% de vildagliptina – 20% de metformina y 1,64% de vildagliptina – 98,4% de metformina, además se da como ejemplo la proporción 1:8 que corresponde a 14,29% de vildagliptina y 85,71% de metformina (Pág. 34 – 35, Tabla 7).

El Examinador también afirma, que la única diferencia entre la presente invención y D1 consiste en que no se divulga una composición de vildagliptina y metformina como la reclamada en la solicitud.

En cuanto a D2, el Examinador señala que este documento da a conocer combinaciones inhibitoras de dipeptidil-peptidasa IV entre ellos la vildagliptina (LAF237) con otros compuestos

antidiabéticos como la metformina (Pág. 1, líneas 1 – 3; Pág. 6, líneas 10 – 12; Pág. 12, líneas 1 – 12), donde los ingredientes activos pueden estar en forma de sales (Pág. 22, línea 16) y se encuentran entre 10 y 100% en la composición en forma de tabletas (Pág. 30, líneas 17 – 26).

D2 también divulga el uso de 21,92% de celulosa microcristalina en la composición, 1,76% de estearato de magnesio y Opadry (Pág. 37, Ejemplo 1), además de enseñar que los ingredientes activos pueden estar en forma de gránulos (Pág. 30, líneas 17 – 26).

El Examinador concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia, con base en D1, habría podido incluir las modificaciones que se sugieren en D2 en cuanto a composiciones de inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV como la vildagliptina y otros compuestos diabéticos como la metformina, llegando de esta manera a la presente invención.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención corresponde a una composición o tableta que comprende en particular un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV tal como vildagliptina en combinación con metformina, donde el comprimido puede ser formado usando la compresión directa de los ingredientes.

Con el fin de evitar la presencia de humedad, la metformina se granula junto con un aglutinante mediante granulación por fundido y se seca antes que los gránulos sean mezclados con vildagliptina para la compresión directa. Así, la composición o comprimido resultante de alta carga de fármaco se caracteriza por tener propiedades inesperadas tales como estabilidad mejorada, dureza, baja friabilidad, buena compactibilidad y capacidad de disolución, aún proporcionado bioequivalencia respecto a las composiciones separadas de los ingredientes activos (ver Ejemplos 5, 6 y 7).

Sorprendentemente, el comprimido de combinación de dosis fija de vildagliptina/metformina de la invención es bioequivalente a la combinación libre de los fármacos individuales a niveles de dosificación de, por ejemplo, 50/500, 50/850 y 50/1000 mg. En consecuencia, las tabletas de combinación de dosis fija se consideran terapéuticamente equivalentes e intercambiables a la combinación libre en la práctica clínica.

ii) Respecto al arte previo citado, D1 sólo se refiere a la coadministración de formulaciones separadas de vildagliptina y metformina. Por su parte, D2 se refiere a las combinaciones que contienen inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV, como la vildagliptina, y agentes antidiabéticos, como la metformina, donde tales ingredientes pueden estar en diferentes

proporciones. Sin embargo, ni D1 ni D2, solos o en combinación, sugieren o enseñan una composición o un comprimido de acuerdo con las reivindicaciones modificadas, por lo que la persona del oficio medianamente versada en la materia no habría tenido ninguna motivación o sugerencia que lo impulsara a tratar de modificar las composiciones conocidas del arte previo.

En gracia de discusión, si esta persona hubiese estado motivada en el curso de la investigación científica a tratar de modificar los parámetros de las composiciones o comprimidos, sin embargo no habría tenido expectativa alguna de que la granulación específica de metformina y aglomerante habría producido efecto alguno, y mucho menos que su granulación conjunta y secado antes de mezclar con vildagliptina y antes de la compresión directa de los ingredientes, daría lugar a una composición con alta carga de fármaco y con propiedades ventajosas inesperadas. Por lo tanto, la presente invención tal como se reivindica en el Capítulo Reivindicatorio Modificado es novedoso e inventivo a partir de los documentos citados por el Examinador.

iii) En el análisis de patentabilidad realizado, el Examinador aparentemente se limita a señalar las similitudes de la presente invención con el arte previo, simplemente mostrando que D1 y D2 enseñan la formación de composiciones de vildagliptina y metformina y que las modificaciones pueden ser debidas a posibles variaciones de concentración sugeridas en D2, pero olvida que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que los ingredientes activos existen. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes.

En conclusión, ninguna de las enseñanzas divulgadas en D1 o D2 motivaría a una persona del oficio medianamente versada en la materia a desarrollar una composición o comprimido como el aquí reivindicado, y mucho menos con las particularidades señaladas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

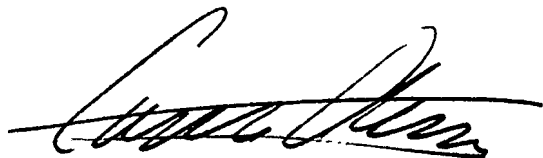
12. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por la Oficina de Patentes de Europa. De hecho, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al equivalente concedido en Europa.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas

concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Capítulo Reivindicatorio Modificado con los cambios marcados.
- Hojas sustitutas 1 y 2 del Capítulo Descriptivo.
- Hojas sustitutas 1 y 2 del Capítulo Descriptivo con los cambios marcados.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición o tableta, la cual comprende, como ingredientes activos:

- i) entre el 1,5 y el 20% de vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 - ii) entre el 80 y el 98,5% de metformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- y en donde la metformina está en la forma de gránulos que comprenden:
- i) entre el 1 y el 20%, o entre el 3 y el 13% en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable,
 - ii) entre el 4,9 y el 12%, o entre el 7,5 y el 10,5% en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, o
 - iii) entre el 7,5 y el 17,5%, o entre el 12,5 y el 17,5 % en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición o tableta de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el aglutinante se selecciona a partir de almidones; celulosas y sus derivados; sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina.

3. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 ó 2, en donde el aglutinante es una celulosa o un derivado de la misma, que se selecciona a partir de celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa.

4. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde se puede agregar cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable convencional a la composición.

5. Una composición o tableta de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir de aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, rellenos sólidos, derrapantes, y vehículos.

6. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición no contiene más del 25% o del 20%, de preferencia del 17,5%, del 15%, o del 11% en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable, incluyendo el aglutinante.

7. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, la cual comprende:

- i) entre el 1 y el 12%, o entre el 2,9 y el 11% en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente entre el 0,1 y el 10% en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional, o
- ii) entre el 7,5 y el 17,5%, o entre el 12,5 y el 17,5% en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente entre el 0.1 y el 10% en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

8. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un lubricante.

9. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, la cual comprende entre el 0,1% y el 5%, entre el 0,1% y el 2%, o entre el 0,5% y el 1,5% en peso de la composición, de un lubricante farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición o tableta de acuerdo con las Reivindicaciones 8 ó 9, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

11. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación húmeda o granulación de fusión, con el aglutinante.

12. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación húmeda con agua o con un solvente seleccionado a partir de etanol, isopropanol, acetato de etilo, glicofurol, o propilenglicol.

13. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde la vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma, representa entre el 1,5 y el 20% de los ingredientes activos.

14. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde la vildagliptina está en la forma de partículas.

15. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en donde la vildagliptina está en la forma de partículas:

- i) en donde cuando menos el 40%, de preferencia el 60%, más preferiblemente el 80% o el 90% de la vildagliptina tiene una distribución de tamaños de partículas de menos de 250 micras,
- ii) en donde cuando menos el 40%, de preferencia el 60%, más preferiblemente el 80% o el 90% de la vildagliptina tiene una distribución de tamaños de partículas de entre 10 y 250 micras, o
- iii) en donde cuando menos el 25%, o cuando menos el 35% de la distribución de tamaños de partículas es de entre 50 y 150 micras.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, la cual está contenida en una cápsula o está en la forma de una tableta, de una tableta comprimida, o de una tableta directamente comprimida.

17. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, obtenida mediante la compresión directa de los gránulos de metformina con vildagliptina y opcionalmente cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, la cual adicionalmente se recubre con película, tal como con un recubrimiento de película de premezcla.

19. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, en donde la formulación representa una de las capas de una tableta en bicapas o en tricapas.

20. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, la cual comprende:

- i) entre 25 miligramos y 100 miligramos de vildagliptina, o una sal farmacéutica de la misma, o
- ii) 25 miligramos, 50 miligramos, ó 100 miligramos de vildagliptina, o una sal farmacéutica de la misma.

21. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, la cual comprende:

- i) entre 50 y 2000 miligramos, o entre 250 y 1000 miligramos de metformina, o una sal farmacéutica de la misma, o
- ii) 250 miligramos, 500 miligramos, 850 miligramos, ó 1000 miligramos de metformina, o una sal farmacéutica de la misma.

22. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, la cual comprende:

- i) 25 miligramos de vildagliptina y 250 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- ii) 25 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- iii) 25 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- iv) 25 miligramos de vildagliptina y 1000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- v) 50 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- vi) 50 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- vii) 50 miligramos de vildagliptina y 1000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas.

23. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, la cual comprende un ingrediente activo adicional que es una sulfonil-urea o una glitazona, tal como pioglitazona o rosiglitazona.

24. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV que es la vildagliptina y metformina, o en cualquier caso una sal farmacéutica de los mismos, el cual comprende:

- i) granular la metformina y un aglutinante,
- ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,

- iii) mezclar el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, la sustancia de fármaco que es la vildagliptina o una de sus sales farmacéuticas, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii).

25. Un proceso para la preparación de una tableta farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV que es la vildagliptina y metformina, o en cualquier caso una sal farmacéutica de los mismos, el cual comprende:

- i) granular la metformina y un aglutinante,
- ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- iii) mezclar el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, la sustancia de fármaco que es la vildagliptina o una de sus sales farmacéuticas, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,
- iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii),
- v) comprimir la mezcla resultante para formar tabletas en una forma de dosificación unitaria.

26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 24 ó 25, en donde, durante el paso ii), los gránulos se secan hasta una LOD (pérdida al secarse) del 0,5 al 3,5%, de preferencia del 1,5 al 2,4%.

27. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 26, en donde, al final del paso ii), la metformina o una sal farmacéutica de la misma, está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25%, o entre el 3 y el 13%, o entre el 4,9 y el 12%, o entre el 7,5 y el 10,5%, o entre el 7,5 y el 17,5%, o entre el 12,5 y el 17,5% en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

28. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 27, en donde se agrega cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional a la mezcla, para incorporarse durante el paso i) o durante el paso iii).

29. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 28, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un diluyente o un desintegrante.

30. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 25 a 29, en donde se aplica un paso de recubrimiento adicional a la tableta resultante del paso v).

31. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 30, en donde la granulación del paso i) es una granulación de fusión o una granulación húmeda.

32. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 31, el cual comprende un paso de granulación i), en donde se mezclan la metformina y el aglutinante, y la mezcla se pasa a través de una extrusora para la granulación de fusión.

33. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 32, en donde la extrusora se establece entre 140°C y 220°C, o entre 155°C y 205°C, o entre 170°C y 190°C, en la zona de mezcla.

34. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 33, en donde el aglutinante es una celulosa o un derivado de la misma, que se selecciona a partir de celulosa microcristalina, hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, e hidroxipropil-metil-celulosa.

35. Una composición farmacéutica o una tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, o una composición farmacéutica o una tableta obtenida a partir del proceso según cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 34, en donde la metformina está en la forma de HCl de metformina, y el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma.

36. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23 o la Reivindicación 35, en donde la tableta puede ser obtenido a partir del proceso según cualquiera de las Reivindicaciones 25 a 34, en donde:

- la dureza de la tableta está comprendida entre 60 y 340N,
- la fragilidad de la tableta es menor al 0,8%, y
- el grosor de la tableta está comprendido entre 4,5 y 8,3 milímetros.

37. Una tableta de acuerdo con la Reivindicación 36, en donde:

- la dureza de la tableta está comprendida entre 60 y 340N,
- la fragilidad de la tableta es menor al 0,8%,
- el grosor de la tableta está comprendido entre 4,5 y 8,3 milímetros,
- se disuelve cuando menos el 70% de la vildagliptina dentro de 30 minutos, mediante el empleo del método de Paletas, y
- se disuelve cuando menos el 80 % del HCl de metformina dentro de 45 minutos, mediante el empleo del método de Paletas.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. ~~Una composición farmacéutica, la cual comprende entre el 50 y el 98 por ciento, entre el 60 por ciento y el 98 por ciento, entre el 70 y el 98 por ciento, o entre el 80 y el 98 por ciento en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.~~

2. ~~Una tableta, o una tableta directamente comprimida, la cual comprende entre el 50 y el 98 por ciento, entre el 60 por ciento y el 98 por ciento, entre el 70 y el 98 por ciento, o entre el 80 y el 98 por ciento en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.~~

3. ~~Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, la cual comprende entre el 50 y el 96 por ciento, entre el 60 por ciento y el 96 por ciento, entre el 70 y el 96 por ciento, o entre el 80 y el 96 por ciento en peso, sobre una base de peso seco de los ingredientes activos, en donde los ingredientes activos consisten en vildagliptina y metformina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.~~

4. ~~Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, la cual comprende cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.~~

5. ~~Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la metformina está en la forma de gránulos.~~

6. ~~Una composición o tableta de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la metformina está en la forma de gránulos, y en donde los gránulos contienen cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.~~

~~7. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en donde la metformina está en la forma de gránulos, y en donde los gránulos contienen un aglutinante.~~

~~8. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la metformina está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 por ciento de un aglutinante.~~

~~9. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la cual comprende:~~

~~i) entre el 1 y el 25 por ciento, entre el 1 y el 20 por ciento, entre el 1 y el 12 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable,~~

~~ii) entre el 2.9 y el 11 por ciento, o entre el 6.5 y el 9.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, o~~

~~iii) entre el 7.5 y el 17.5 por ciento, o entre el 12.5 y el 17.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.~~

~~10. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, obtenida mediante la compresión directa de los gránulos de metformina con vildagliptina y opcionalmente cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.~~

~~11. Una composición farmacéutica o una tableta, la cual comprende, como ingredientes activos:~~

~~i) entre el 1.5 y el 35 por ciento de un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,~~

~~ii) entre el 65 y el 98.5 por ciento de metformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,~~

~~y en donde la metformina está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 por ciento de un aglutinante.~~

~~1.12.~~ Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones ~~1 a 11~~, la cual comprende, como ingredientes activos:

i) entre el 1.5 y el 20 por ciento de vildagliptina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

ii) entre el 80 y el 98.5 por ciento de metformina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

y en donde la metformina está en la forma de gránulos que comprenden: ~~entre el 1 y el 25 por ciento de un aglutinante.~~

~~13.~~ Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones ~~7, 8, 11, ó 12~~, en donde los gránulos comprenden:

i) entre el 1 y el 20 por ciento, o entre el 3 y el 13 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable,

ii) entre el 4.9 y el 12 por ciento, o entre el 7.5 y el 10.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, o

iii) entre el 7.5 y el 17.5 por ciento, o entre el 12.5 y el 17.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

~~2.14.~~ Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones ~~Reivindicación 1 7 a 13~~, en donde el aglutinante se selecciona a partir de almidones; celulosas y sus derivados; sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina.

~~3.15.~~ Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 1 ó 2 7 a 14~~, en donde el aglutinante es una celulosa o un derivado de la misma, que se selecciona a partir de celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa.

~~4.16.~~ Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 1 a 3 15~~, en donde se puede agregar cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable convencional a la composición.

5. 17. Una composición o tableta de acuerdo con ~~cualquiera de las~~
la Reivindicación ~~reivindicaciones 4 ó 16~~, en donde el excipiente
farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir de aglutinantes,
diluyentes, desintegrantes, lubricantes, rellenos sólidos, derrapantes, y
vehículos.

6. 18. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las
~~R~~reivindicaciones 1 a 5 17, en donde la composición no contiene más
del 25 por ciento o del 20 por ciento, de preferencia del 17.5, del 15 por
ciento, o del 11 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un
excipiente farmacéuticamente aceptable, incluyendo el aglutinante.

7. 19. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las
~~R~~reivindicaciones 1 a 6 18, la cual comprende:

i) entre el 1 y el 12 por ciento, o entre el 2.9 y el 11 por
ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante
farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente entre el 0.1 y el 10 por
ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente
farmacéuticamente aceptable adicional, o

ii) entre el 7.5 y el 17.5 por ciento, o entre el 12.5 y el
17.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante
farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente entre el 0.1 y el 10 por
ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un excipiente
farmacéuticamente aceptable adicional.

8. 20. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las
~~R~~reivindicaciones 1 a 7 4 a 19, en donde el excipiente
farmacéuticamente aceptable adicional es un lubricante.

9. 21. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las
~~R~~reivindicaciones 1 a 8 4 a 19, la cual comprende entre el 0.1 por ciento
y el 5 por ciento, entre el 0.1 por ciento y el 2 por ciento, o entre el 0.5
por ciento y el 1.5 por ciento en peso de la composición, de un
lubricante farmacéuticamente aceptable.

10. 22. Una composición o tableta de acuerdo con las
~~R~~reivindicaciones 8 ó 9 20 ó 21, en donde el lubricante es estearato de

magnesio.

11. 23. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 ~~5 a 22~~, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación húmeda o granulación de fusión, con el aglutinante.

12. 24. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 ~~5 a 23~~, en donde los gránulos de metformina se producen mediante granulación húmeda con agua o con un solvente seleccionado a partir de etanol, isopropanol, acetato de etilo, glicofurol, o propilenglicol.

~~25. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11, ó 13 a 24, en donde el inhibidor de dipeptidil-peptidasa se selecciona a partir de diclorhidrato de 1-{2-[(5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil-amino}-acetil-2(S)-ciano-pirrolidina, vildagliptina, L-treo-isoleucil-tiazolidina, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(amino-metil)-2-isobutil-1-oxo-4-fenil-1,2-dihidro-6-isoquinolin-carboxamida, y 2-[[3-(amino-metil)-2-isobutil-4-fenil-1-oxo-1,2-dihidro-6-isoquinolil]-oxi]-acetamida, y opcionalmente en cualquier caso, las sales farmacéuticas de los mismos.~~

13. 26. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 ~~24~~, en donde ~~el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es la~~ vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma, y representa entre el 1.5 y el 20 ~~35~~ por ciento de los ingredientes activos.

14. 27. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13 ~~1 a 26~~, en donde la vildagliptina está en la forma de partículas.

15. 28. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 ~~27~~, en donde la vildagliptina está en la forma de partículas;

i) en donde cuando menos el 40 por ciento, de preferencia el 60 por ciento, más preferiblemente el 80 por ciento o el

90 por ciento de la vildagliptina tiene una distribución de tamaños de partículas de menos de 250 micras,

ii) en donde cuando menos el 40 por ciento, de preferencia el 60 por ciento, más preferiblemente el 80 por ciento o el 90 por ciento de la vildagliptina tiene una distribución de tamaños de partículas de entre 10 y 250 micras, o

iii) en donde cuando menos el 25 por ciento, o cuando menos el 35 por ciento de la distribución de tamaños de partículas es de entre 50 y 150 micras.

16. 29. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 1 a 15~~ 28, la cual está contenida en una cápsula o está en la forma de una tableta, de una tableta comprimida, o de una tableta directamente comprimida.

17. 30. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 1 a 16-12-a-29~~, obtenida mediante la compresión directa de los gránulos de metformina con vildagliptina y opcionalmente cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. 31. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 1 a 8 2, ó 10-a-20~~, la cual adicionalmente se recubre con película, tal como con un recubrimiento de película de premezcla Opadry.

19. 32. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 1 a 18 1, 3-a-31~~, en donde la formulación representa una de las capas de una tableta en bicapas o en tricapas.

20. 33. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 1 a 19 1-a-32~~, la cual comprende:

i) entre 25 miligramos y 100 miligramos de vildagliptina, o una sal farmacéutica de la misma, o

ii) 25 miligramos, 50 miligramos, ó 100 miligramos de vildagliptina, o una sal farmacéutica de la misma.

21. 34. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 ~~1 a 33~~, la cual comprende:

- i) entre 50 y 2,000 miligramos, o entre 250 y 1,000 miligramos de metformina, o una sal farmacéutica de la misma, o
- ii) 250 miligramos, 500 miligramos, 850 miligramos, ó 1,000 miligramos de metformina, o una sal farmacéutica de la misma.

22. 35. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las ~~R~~reivindicaciones 1 a 21 ~~1 a 34~~, la cual comprende:

- i) 25 miligramos de vildagliptina y 250 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- ii) 25 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- iii) 25 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- iv) 25 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- v) 50 miligramos de vildagliptina y 500 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- vi) 50 miligramos de vildagliptina y 850 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas,
- vii) 50 miligramos de vildagliptina y 1,000 miligramos de metformina, o en cualquier caso, una sal farmacéutica de las mismas.

23. 36. Una composición o tableta de acuerdo con cualquiera de las ~~R~~reivindicaciones 1 a 23 ~~1 a 35~~, la cual comprende un ingrediente activo adicional que es una sulfonil-urea o una glitazona, tal como pioglitazona o rosiglitazona.

24. 37. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV que es la vildagliptina y metformina, o en cualquier caso una sal farmacéutica de los mismos, el cual comprende:

- i) granular la metformina y un aglutinante,
- ii) secar los gránulos que contienen metformina y el

aglutinante,

iii) mezclar el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, la sustancia de fármaco que es la vildagliptina o una de sus sales farmacéuticas, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,

iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii).

25. 38. Un proceso para la preparación de una tableta farmacéutica que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV que es la vildagliptina y metformina, o en cualquier caso una sal farmacéutica de los mismos, el cual comprende:

i) granular la metformina y un aglutinante,

ii) secar los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,

iii) mezclar el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV, la sustancia de fármaco que es la vildagliptina o una de sus sales farmacéuticas, con los gránulos que contienen metformina y el aglutinante,

iv) opcionalmente se mezcla un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, con la mezcla obtenida en el paso iii),

v) comprimir la mezcla resultante para formar tabletas en una forma de dosificación unitaria.

26. 39. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 ó 25 ~~37 ó 38~~, en donde, durante el paso ii), los gránulos se secan hasta una LOD (pérdida al secarse) del 0.5 al 3.5 por ciento, de preferencia del 1.5 al 2.4 por ciento.

27. 40. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26 ~~37 a 39~~, en donde, al final del paso ii), la metformina o una sal farmacéutica de la misma, está en la forma de gránulos que comprenden entre el 1 y el 25 por ciento, o entre el 3 y el 13 por ciento, o entre el 4.9 y el 12 por ciento, o entre el 7.5 y el 10.5 por ciento, o entre el 7.5 y el 17.5 por ciento, o entre el 12.5 y el 17.5 por ciento en peso, sobre una base de peso seco, de un aglutinante farmacéuticamente aceptable.

28. 41. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 24 a 27 37 a 40~~, en donde se agrega cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional a la mezcla, para incorporarse durante el paso i) o durante el paso iii).

29. 42. Un proceso de acuerdo con la ~~Reivindicación 28 41~~, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es un diluyente o un desintegrante.

30. 43. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 25 a 29 38 a 42~~, en donde se aplica un paso de recubrimiento adicional a la tableta resultante del paso v).

31. 44. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 24 a 30 37 a 43~~, en donde la granulación del paso i) es una granulación de fusión o una granulación húmeda.

32. 45. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 24 a 31 37 a 44~~, el cual comprende un paso de granulación i), en donde se mezclan la metformina y el aglutinante, y la mezcla se pasa a través de una extrusora para la granulación de fusión.

33. 46. Un proceso de acuerdo con la ~~Reivindicación 32 45~~, en donde la extrusora se establece entre 140°C y 220°C, o entre 155°C y 205°C, o entre 170°C y 190°C, en la zona de mezcla.

34. 47. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 24 a 33 37 a 46~~, en donde el aglutinante es una celulosa o un derivado de la misma, que se selecciona a partir de celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa.

~~48. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las~~

~~reivindicaciones 37 a 47, en donde el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma.~~

35. 49. Una composición farmacéutica o una tableta de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 1 a 23~~ 36, o ~~un proceso~~ una composición farmacéutica o una tableta obtenida a partir del proceso según cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 34, ~~de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 46~~, en donde la metformina está en la forma de HCl de metformina, y el inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV es vildagliptina o una sal farmacéutica de la misma.

36. 50. Una tableta de acuerdo con cualquiera de las ~~Reivindicaciones 1 a 23 o la Reivindicación 35~~ anteriores, en donde la tableta puede ser obtenido a partir del proceso según cualquiera de las Reivindicaciones 25 a 34, en donde:

- la dureza de la tableta está comprendida entre 60 y 340N,
- la fragilidad de la tableta es menor al 0.8 por ciento, y
- el grosor de la tableta está comprendido entre 4.5 y 8.3 milímetros.

37. 51. Una tableta de acuerdo con la ~~Reivindicación 36~~ 50, en donde:

- la dureza de la tableta está comprendida entre 60 y 340N,
- la fragilidad de la tableta es menor al 0.8 por ciento,
- el grosor de la tableta está comprendido entre 4.5 y 8.3 milímetros,
- se disuelve cuando menos el 70 por ciento de la vildagliptina dentro de 30 minutos, mediante el empleo del método de Paletas (~~Paddle~~), y
- se disuelve cuando menos el 80 por ciento del HCl de metformina dentro de 45 minutos, mediante el empleo del método de Paletas (~~Paddle~~).

**“FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
VILDAGLIPTINA Y METFORMINA O SALES FARMACÉUTICAMENTE
ACEPTABLES DE LAS MISMAS”**

5 Esta invención se refiere a una formulación que comprende un
inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV), de preferencia
vildagliptina y metformina, a tabletas que comprenden estas
formulaciones, y a procesos para su preparación.

10 La metformina se ha prescrito ampliamente para disminuir la
glucosa en sangre en los pacientes con diabetes mellitus no
dependiente de insulina, y se comercia en concentraciones de 500,
750, 850, y 1,000 miligramos. Sin embargo, debido a que es un
fármaco de corta acción, la metformina requiere de una dosificación
15 dos veces al día o tres veces al día (2 a 3 tabletas de 500 a 850
miligramos/día o de 1,000 miligramos 2 veces al día con los
alimentos). El agente anti-hiperglucémico de biguanida, metformina,
dado a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica
Número 3,174,901, se comercia actualmente en los Estados Unidos
en la forma de su sal de clorhidrato. La preparación de la metformina
20 (dimetil-diguanida) y sus sal de clorhidrato es del estado de la
técnica, y fue dada a conocer primeramente por Emil A. Werner y
James Bell, *J. Chem. Soc.* 121, 1922, 1790-1794.

La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina en los
tejidos periféricos de los huéspedes. La metformina también está

involucrada en la inhibición de la absorción de la glucosa del intestino, en la supresión de la gluconeogénesis hepática, y en la inhibición de la oxidación de ácidos grasos. Los regímenes de dosificación adecuados de la metformina incluyen dosis unitarias de 500 miligramos de dos a tres veces al día, e inclusive se pueden aumentar hasta cinco veces al día, o de 850 miligramos una o dos veces al día. [Martindale, *The Complete Drug Reference*].

El término "metformina", como se emplea en la presente, se refiere a la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como la sal de clorhidrato, la sal de fumarato de metformina (2:1), y la sal de succinato de metformina (2:1), como se da a conocer en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 09/262,526 presentada el 4 de Marzo de 1999, la sal de bromhidrato, el p-clorofenoxi-acetato, o el embonato, y otras sales de ácidos carboxílicos mono- y di-básicos de metformina conocidos, incluyendo aquéllos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,174,901, todas cuyas sales son referidas colectivamente como metformina. Se prefiere que la metformina empleada en la presente sea la sal de clorhidrato de metformina.

En el presente contexto, "un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV", "metformina", "una glitazona", o cualquier glitazona específica como "pioglitazona", "rosiglitazona", también pretenden comprender

FORMULACIÓN NOVEDOSA

"FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
VILDAGLIPTINA Y METFORMINA O SALES FARMACÉUTICAMENTE
ACEPTABLES DE LAS MISMAS"

Con formato: Centrado

5

Esta invención se refiere a una formulación que comprende un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV), de preferencia vildagliptina y metformina, a tabletas que comprenden estas formulaciones, y a procesos para su preparación.

10

La metformina se ha prescrito ampliamente para disminuir la glucosa en sangre en los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, y se comercia en concentraciones de 500, 750, 850, y 1,000 miligramos. Sin embargo, debido a que es un fármaco de corta acción, la metformina requiere de una dosificación dos veces al día o tres veces al día (2 a 3 tabletas de 500 a 850 miligramos/día o de 1,000 miligramos 2 veces al día con los alimentos). El agente anti-hiperglucémico de biguanida, metformina, dado a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,174,901, se comercia actualmente en los Estados Unidos en la forma de su sal de clorhidrato (~~Glucophage®, Bristol-Myers Squibb Company~~). La preparación de la metformina (dimetil-diguanida) y sus sal de clorhidrato es del estado de la técnica, y fue dada a conocer primeramente por Emil A. Werner y James Bell, *J. Chem. Soc.* 121, 1922, 1790-1794. ~~La metformina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia bajo la~~

15

20

25

~~marca comercial registrada GLUCOPHAGE^{MR}.~~

La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos de los huéspedes. La metformina también está involucrada en la inhibición de la absorción de la glucosa del intestino, en la supresión de la gluconeogénesis hepática, y en la inhibición de la oxidación de ácidos grasos. Los regímenes de dosificación adecuados de la metformina incluyen dosis unitarias de 500 miligramos de dos a tres veces al día, e inclusive se pueden aumentar hasta cinco veces al día, o de 850 miligramos una o dos veces al día. [Martindale, *The Complete Drug Reference*].

El término "metformina", como se emplea en la presente, se refiere a la metformina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como la sal de clorhidrato, la sal de fumarato de metformina (2:1), y la sal de succinato de metformina (2:1), como se da a conocer en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 09/262,526 presentada el 4 de Marzo de 1999, la sal de bromhidrato, el p-clorofenoxi-acetato, o el embonato, y otras sales de ácidos carboxílicos mono- y di-básicos de metformina conocidos, incluyendo aquéllos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,174,901, todas cuyas sales son referidas colectivamente como metformina. Se prefiere que la metformina empleada en la presente sea la sal de clorhidrato de metformina, ~~es decir, la que se comercia como GLUCOPHAGE-D ó GLUCOPHAGE-XR (marca comercial registrada de Bristol-Myers Squibb Company).~~

En el presente contexto, "un inhibidor de dipeptidil-peptidasa IV", "metformina", "una glitazona", o cualquier glitazona específica como "pioglitazona", "rosiglitazona", también pretenden comprender

5

10

15

20

25