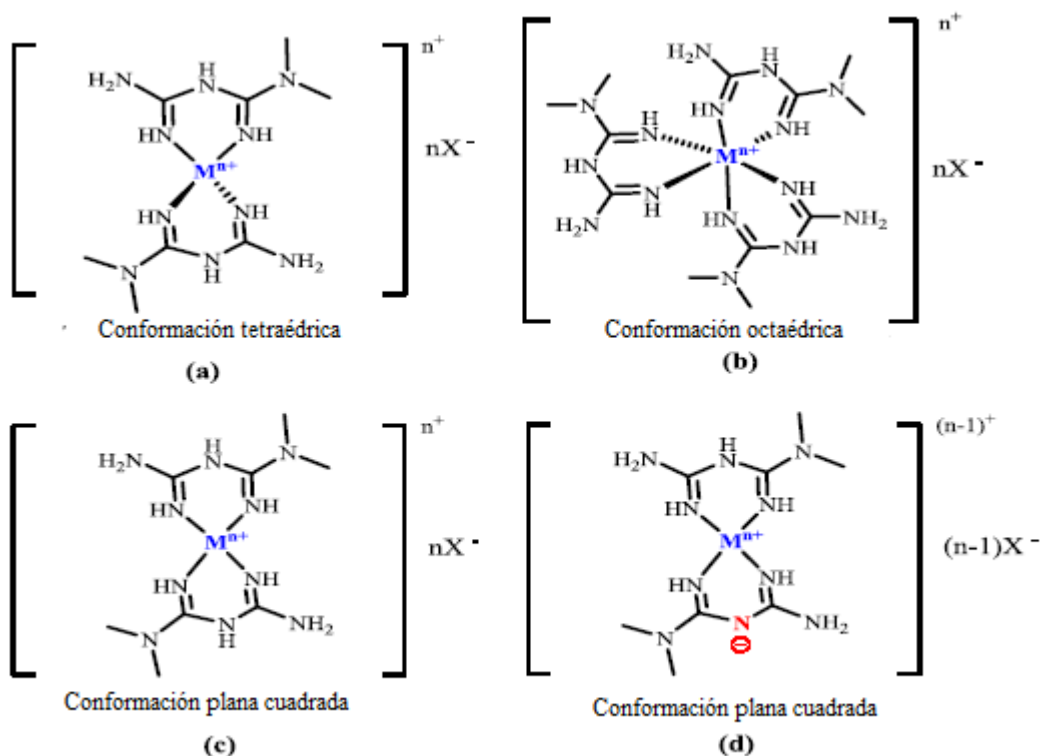


REIVINDICACIONES

1. Un complejo de metformina-metal de transición de cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b), (c) o (d):



X = cualquier anión

en las que M^{n+} ($n+ =$ carga positiva) corresponde a metales con conformaciones planas tetraédricas o cuadradas para níquel (II), cobre (II) y zinc (III) (fórmula (a), fórmula (c) o fórmula (d)) o conformaciones octaédricas para cobalto (II), cobre (II), hierro (II) y bismuto (III) (fórmula (b)).

2. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cationes metálicos (M^{2+}) para la conformación tetraédrica (fórmula (a)) y para la conformación cuadrada (fórmula (c) y (d)) se seleccionan de níquel (II), cobre (II) y zinc (III).

3. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cationes

metálicos (M^{2+}) para la conformación octaédrica (fórmula (b)) se seleccionan de cobalto (II), cobre (II), hierro (II) y bismuto (III).

4. El complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionado de complejo de metformina-cobre, complejo de metformina-hierro, complejo de metformina-bismuto, complejo de metformina-níquel, complejo de metformina-zinc.

5. Una forma cristalina de los complejos de metformina-metal de transición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de complejos de metformina-cobalto caracterizada por la difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2θ : 9,82; 10,31; 10,59; 10,67; 11,62; 12,12; 12,66; 13,04; 14,11; 14,53; 15,07; 15,39; 15,57; 16,06; 16,24; 16,59; 17,11; 17,47; 17,99; 18,47; 19,12; 19,71; 20,05; 20,72; 20,99; 21,28; 21,46; 21,69; 22,08; 22,94; 23,16; 23,31; 23,67; 24,03; 24,50; 25,21; 25,51; 25,87; 26,25; 26,87; 27,19; 27,47; 27,87; 28,09; 28,39; 28,64; 28,86; 29,48; 30,11; 30,41; 31,03; 31,31; 31,68; 32,19; 32,37; 32,53; 32,74; 33,20; 33,52; 33,99; 34,44; 34,63; 35,02; 35,23; 35,85; 36,16; 36,66; 37,17; 37,81; 38,07; 38,49; 38,72; 38,95; 39,24; 39,48; 39,70; 39,90; 40,03; 40,14; 40,38; 40,87; 41,36; 41,66; 42,21; 42,37; 42,59; 42,80; 43,16; 43,35; 44,00; 44,19; 44,41; 44,79; 45,11; 45,38; 45,55; 45,79; 46,06; 46,63; 47,37; 48,05; 48,45; 48,67; 49,00; 49,35; 49,81.

7. En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de complejos de metformina-níquel caracterizada por la difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores 2θ : 9,78; 11,62; 14,24; 15,60; 16,86; 19,13; 20,14; 20,85; 23,25; 23,34; 23,64; 23,97; 24,68; 25,80; 26,33; 26,71; 27,53; 28,85; 30,83; 31,36; 31,96; 32,69; 33,61; 34,09; 34,45; 34,82; 34,99; 35,44; 35,76; 36,14; 36,44; 36,75; 37,17; 37,75; 37,98; 38,32; 38,46; 38,66; 38,83; 39,44; 39,76; 40,32; 40,90; 41,36; 41,74; 41,84; 41,96;

42,08; 42,30; 42,44; 42,79; 43,19; 43,65; 44,15; 44,53; 44,83; 45,31; 45,64;
45,83; 46,11; 46,39; 46,53; 46,97; 47,52; 47,74; 48,06; 48,26; 48,47; 48,76;
49,04; 49,47; 49,62.

- 5 8. En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de
complejos de metformina-cobre caracterizada por la difracción de rayos X
en polvo que comprende los siguientes valores 2Θ : 9,65; 11,78; 14,05;
15,31; 16,42; 18,79; 18,90; 19,37; 20,31; 21,40; 23,15; 23,49; 23,82; 24,33;
10 24,80; 24,92; 25,25; 26,03; 26,82; 28,22; 29,07; 29,22; 30,33; 30,68; 31,48;
31,81; 32,00; 32,08; 33,02; 33,19; 33,61; 33,94; 34,59; 35,73; 36,04; 36,42;
36,72; 36,89; 37,07; 37,95; 38,21; 38,33; 38,58; 38,91; 39,19; 39,39; 40,54;
40,64; 40,80; 40,95; 41,30; 41,57; 41,79; 42,39; 42,86; 43,05; 43,23; 43,41;
43,59; 44,10; 44,23; 44,78; 45,10; 45,27; 45,86; 46,07; 46,94; 47,14; 47,33;
47,54; 48,02; 48,20; 48,45; 48,63; 48,84; 49,12; 49,52; 49,72.
- 15 9. En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de
complejos de metformina-zinc caracterizada por la difracción de rayos X en
polvo que comprende los siguientes valores 2Θ : 7,68; 13,71; 14,07; 14,41;
14,79; 15,39; 16,25; 17,26; 18,11; 18,49; 18,94; 19,20; 19,42; 22,04; 22,88;
23,66; 24,44; 24,82; 25,12; 25,24; 26,89; 27,45; 27,71; 28,00; 28,35; 28,63;
20 28,93; 29,06; 29,58; 29,73; 30,14; 30,65; 30,88; 31,06; 31,30; 31,48; 32,16;
32,71; 33,36; 33,75; 34,11; 34,93; 35,69; 36,85; 37,15; 37,46; 37,68; 37,85;
38,11; 38,39; 38,53; 38,79; 38,97; 39,11; 39,44; 39,74; 40,30; 40,40; 40,71;
40,85; 41,61; 42,08; 42,17; 42,58; 42,79; 43,11; 43,41; 43,74; 44,22; 44,54;
44,85; 44,94; 45,20; 45,48; 45,60; 45,85; 46,22; 46,46; 46,63; 47,08; 47,28;
25 47,36; 47,58; 48,23; 48,42; 48,73; 48,99; 49,12; 49,48; 49,44.
10. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina de los complejos
de metformina-metal de transición de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 10, que comprende cualquiera de los pasos
posteriores:

- 1) al desprotonar el nitrógeno de la amina con la ayuda de una base fuerte;
o
- 2) mediante la adición de una base para la formación de una metformina neutra.

5 11. Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo de metformina-cobalto que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2):

10 1) Mezclar 4 ml de una solución acuosa del ligando de metformina (Mfn) ($C_4H_{12}N_5Cl$) (510 mg, 3,08 mmoles) con 4 ml de la solución acuosa de cloruro de cobalto (II) ($CoCl_2 \cdot 6H_2O$) (200 mg, 1,54 mmoles), agregar 5 ml de NaOH 2 mol l^{-1} , llevar a reflujo y sacudir durante 60 minutos. Enfriar y filtrar para obtener una forma cristalina del complejo de metformina-cobalto; o

15 2) Mezclar soluciones metanólicas de 10 ml del ligando de Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (33 mg, 0,2 mmoles) con 1,2 equivalentes de NaOH y 5 ml de la sal de cloruro de cobalto (II) ($CoCl_2 \cdot 6H_2O$) (23 mg, 0,1 mmoles), llevar a reflujo y sacudir durante 60 minutos a 100°C. Enfriar a temperatura ambiente para obtener la forma cristalina del complejo de metformina-cobalto.

20 12. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de metformina-níquel que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2):

25 1) Mezclar 4 ml de la solución acuosa del ligando, Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (510 mg, 3,08 mmoles) con 4 ml de la solución acuosa de sulfato de níquel ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (200 mg, 1,54 mmoles) en 4 ml de KOH 2 mol l^{-1} , llevar a reflujo y sacudir durante 60 minutos. Enfriar y filtrar para obtener una forma cristalina del complejo de metformina-níquel; o

2) Disolver (66 mg, 0,4 mmoles) del ligando, Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$), en 4 ml de solución acuosa de sulfato de níquel ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (47 mg, 0,2 mmoles), agregar (53 mg, 1,33 mmoles) de NaOH y sacudir con la

ayuda de un imán durante 60 minutos, para obtener la forma cristalina del complejo de metformina-níquel.

13. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de metformina-zinc que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2):

1) En un matraz de fondo plano, 4 ml de una solución acuosa del ligando de Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (119 mg, 0,72 mmol) se mezclaron con 4 ml de una solución acuosa de cloruro de zinc (II) ($ZnCl_2$) (200 mg, 1,46 mmol) y 1,2 equivalentes de NaOH. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró para obtener un sólido incoloro; o

2) En un matraz de fondo plano, (66 mg, 0,4 mmol) del ligando, Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) se disuelven en 4 ml de una solución acuosa de sulfato de níquel ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (47 mg, 0,2 mmol) al que se agrega (53 mg, 1,33 mmoles) de NaOH. Se agitó magnéticamente durante 60 minutos. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (sólido naranja).

14. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de metformina-cobre que comprende las etapas posteriores: En un matraz de fondo plano, 4 ml de una solución acuosa del ligando de Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (33 mg, 0,2 mmol) se mezclaron con 4 ml de una solución acuosa de cloruro de cobre (II) ($CuCl_2 \cdot 2H_2O$) (200 mg, 1,17 mmol) y 1,2 equivalentes de NaOH. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró, enfrió a temperatura ambiente, y se filtró para obtener un sólido púrpura. El sólido se disolvió en agua y se recristalizó mediante evaporación lenta para obtener cristales de aguja púrpura (rendimiento =88,02 %). Análisis Elemental Calculado para $[Cu(C_4H_{11}N_5)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ ($C_8H_{26}N_{10}OCl_2Cu$): C, 22,41; H, 6,11; N, 32,66. Encontrado: C, 22,15; H, 6,21; N, 32,41.

15. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de

- metformina-hierro que comprende las etapas posteriores: En un matraz de fondo plano, 4 ml de una solución acuosa del ligando de Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (33 mg, 0,2 mmol) se mezclaron con 4 ml de una solución acuosa de cloruro de hierro (II) ($FeCl_2 \cdot 6H_2O$) (200 mg, 0,74 mmol) y 1,2 equivalentes de NaOH. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró, enfrió a temperatura ambiente, y se filtró para obtener un sólido rojo intenso.
16. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de metformina-bismuto que comprende las etapas posteriores: En un matraz de fondo plano, 4 ml de la solución acuosa del ligando de Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (204 mg, 1,23 mmoles) se mezclaron con 4 ml de la solución a base de metanol de nitrato de bismuto (III) (200 mg, 0,41 mmoles) al que se agregan 1,2 equivalentes de NaOH. Se llevó a reflujo durante 60 minutos. Después de enfriar, se filtró al separar el sólido obtenido (sólido de color crema).
17. Una composición farmacéutica que comprende el complejo de metformina-metal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
18. Método para tratar una enfermedad en el que se da al paciente una dosis terapéuticamente efectiva del complejo de metformina-metal de transición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. Método para tratar una enfermedad seleccionada de diabetes, obesidad, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, aterosclerosis, cáncer y afecciones relacionadas, en el que se da al paciente una dosis terapéuticamente efectiva de un complejo de metformina-metal de transición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. Método para tratar una enfermedad seleccionada de diabetes, obesidad, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, aterosclerosis, cáncer y afecciones relacionadas en el que se da al paciente una dosis terapéuticamente

efectiva de un complejo de metformina-metal de transición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.