

	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Procedimiento acelerado de exámenes de patente (PPH)

1	NÚMERO DE SOLICITUD ANTE LA SIC NC2022/0002680		
2	GLOBAL - PPH ☐ PAÍS	3	PCT – PPH ☒ PAÍS EPO
4	PROSUR ☐ PAÍS	5	Alianza del Pacifico (AdP) ☐ PAÍS
6	OFICINA DE PRIMERA PRESENTACIÓN (OPP) ☐	7	OFICINA DE EXAMEN ANTERIOR (OEA) ☐
8	NÚMERO DE SOLICITUD O PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD (OPP) ☐ NÚMERO DE SOLICITUD EN OFICINA DE EXAMEN ANTERIOR (OEA): ☐ NÚMERO DE SOLICITUD PCT: ☒		1. PCT/IB2020/057476
9	X REPRESENTANTE LEGAL ☐ APODERADO		
APELLIDOS PEREZ GALINDO		NOMBRES CARLOS ANDRES	IDENTIFICACIÓN C.C . 94.460.631 T.P .
DIRECCIÓN calle 5 # 62-00		No. TELÉFONO (602) 518 3000	
CIUDAD Cali		CORREO ELECTRÓNICO otriusc@usc.edu.co	
PAÍS Colombia		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	CONDICIONES PARA ACCEDER A ESTE PROCESO:		
10.1. DATOS DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1. ESTADOS UNIDOS 2.		CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 62/884,597 (32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2019/08/08
10.2. DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT ☒ SI ☐ NO			
Solicitud Internacional No. PCT/		Fecha PCT/IB2020/057476	
Publicación Internacional No. WO/		Fecha WO/2021/024231	
*El solicitante presenta una copia de la(s) reivindicación(es) patentable(s) u otorgable(s) de la solicitud de la Oficina de Primera Presentación que profirió el examen de patentabilidad, junto con una traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO *El solicitante presenta los resultados de búsqueda de la Oficina de Examen Anterior, junto con una traducción al castellano ☒ SI ☐ NO			
REQUISITOS PARA EL RECONOCIMIENTO DE LOS RESULTADOS DE EXÁMENES DE PATENTABILIDAD EFECTUADOS A SOLICITUDES EXTRANJERAS Para que la Superintendencia de Industria y Comercio pueda reconocer los resultados de exámenes de patentabilidad producidos por otras Oficinas de Propiedad Industrial se debe cumplir con las siguientes condiciones: (a) Al momento de solicitar el examen de patentabilidad, si el solicitante pide que se reconozcan exámenes de patentabilidad de otras oficinas extranjeras, deberá aportar junto con el pago de la tasa correspondiente, los siguientes anexos: (i) Copia de las resoluciones, fallos o decisiones que han sido relevantes para la determinación de la patentabilidad de la(s) solicitud(es) en la Oficina que haya proferido el examen de patentabilidad que contienen reivindicaciones patentables u otorgables que son la base de la petición, y si es del caso, su traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO (ii) Copia de todas las reivindicaciones determinadas como patentables u otorgables en la Oficina que profirió el examen de patentabilidad y, si es del caso, su traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO (iii) Copia de los antecedentes, información o documentos citados por el examinador de la Oficina de Primera Presentación del examen de patentabilidad, en las resoluciones, fallos o decisiones correspondientes, incluyendo la literatura no patente. Los documentos de patente deberán presentarse siempre y cuando no estén disponibles para la Superintendencia de Industria y Comercio mediante el simple acceso a bases de datos gratuitas. ☒ SI ☐ NO (iv) Una tabla de correspondencias de las reivindicaciones que han sido determinadas como patentables u otorgables en la solicitud de la Oficina que haya proferido el examen de patentabilidad. ☒ SI ☐ NO			
11	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)		
CARLOS ANDRES PEREZ GALINDO C.C. 94.460.631 de Cali Actuando como representante legal			

10 (iv)	TABLA DE CORRESPONDENCIA DE REIVINDICACIONES		
	Reivindicaciones en la solicitud en Colombia	Reivindicaciones otorgables en la solicitud internacional	Explicación sobre la suficiente correspondencia ó Comentarios que explican la correspondencia
	1. Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-cobalto que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2): 1) Mezcla de 4 ml de una solución acuosa del ligando de metformina (Mfn) (C₄H₁₂N₅Cl) (510 mg, 3,08 mmols) con 4 ml de la solución acuosa de cloruro de cobalto (II) (CoCl₂·6H₂O) (200 mg, 1,54 mmols), agregue 5 ml de NaOH 2 mol/L-1, tome el reflujo y agite durante 60 minutos. Enfriar y filtrar para obtener una forma cristalina del complejo metformina-cobalto; o 2) Mezcla de soluciones metanólicas de 10 mL del ligando Mfn (C₄H₁₂N₅Cl) (33 mg, 0,2 mmols) con 1,2 equivalentes de NaOH y 5 mL de la sal de cloruro de cobalto (II) (CoCl₂·6H₂O) (23 mg, 0,1 mmols), tomar para reflujo y agitar durante 60 minutos a 100°C. Enfriar a temperatura ambiente para obtener la forma cristalina del complejo metformina-cobalto.	Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo de metformina-cobalto que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2): 1) Mezclar 4 ml de una solución acuosa del ligando de metformina (Mfn) (C₄H₁₂N₅Cl) (510 mg, 3,08 mmols) con 4 ml de la solución acuosa de 10 cloruro de cobalto (II) (CoCl₂·6H₂O) (200 mg, 1,54 mmols), 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 2) Mezclar soluciones metanólicas de 10 ml del ligando de Mfn (C₄H₁₂N₅Cl) 15 (33 mg, 0,2 mmols) con 1,2 equivalentes de NaOH y 5 ml de la sal de cloruro de cobalto (II) (CoCl₂·6H₂O) (23 mg, 0,1 mmols), 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.	<i>Ambas reivindicaciones guardan correspondencia debido a que son las reivindicaciones que el examinador estableció que poseen novedad y nivel inventivo en la opinión escrita de la administración encargada de la búsqueda internacional. Por lo cual, la solicitud actual en curso contempla estas reivindicaciones describiendo el procedimiento de preparación.</i>

2. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo metformina-níquel que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2): 1) Mezclando 4 ml de la solución acuosa del ligando, Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (510 mg, 3,08 mmols) con 4 ml de la solución acuosa de sulfato de níquel ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (200 mg, 1,54 mmols) en 4 ml de KOH 2 mol/L-1, llevar al reflujo y agitar durante 60 minutos. Enfriar y filtrar para obtener una forma cristalina del complejo metformina-níquel; o 2) Disolver (66 mg, 0,4 mmols) 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 mmols), añadir (53 mg, 1,33 mmols) de NaOH y agitar con la ayuda de un imán durante 60 minutos, para obtener la forma cristalina del complejo metformina-níquel.	Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de metformina-níquel que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2): 1) Mezclar 4 ml de la solución acuosa del ligando, Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (510 mg, 3,08 mmols) con 4 ml de la solución acuosa de sulfato de níquel ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (200 mg, 1,54 mmols) en 4 ml de KOH 2 mol/L-1, 25 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 mmols) 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 mmols), agregar (53 mg, 1,33 mmols) de NaOH y sacudir con la ayuda de un imán durante 60 minutos, para obtener la forma cristalina del complejo de metformina-níquel.	<i>Ambas reivindicaciones guardan correspondencia debido a que son las reivindicaciones que el examinador estableció que poseen novedad y nivel inventivo en la opinión escrita de la administración encargada de la búsqueda internacional. Por lo cual, la solicitud actual en curso contempla estas reivindicaciones describiendo el procedimiento de preparación.</i>
3. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo metformina-zinc que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2): 1) En un matraz de fondo plano, se mezclaron 4 ml de una solución acuosa del ligando Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (119 mg, 0,72 mmol) 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	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 10 temperatura ambiente. La solución resultante se filtró para obtener un sólido incoloro; o	<i>Ambas reivindicaciones guardan correspondencia debido a que son las reivindicaciones que el examinador estableció que poseen novedad y nivel inventivo en la opinión escrita de la administración encargada de la búsqueda internacional. Por lo cual, la solicitud actual en curso contempla estas reivindicaciones describiendo el procedimiento de preparación.</i>

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 (C₄H₁₂N₅Cl) se disuelven en 4 ml de una solución acuosa de sulfato de níquel (NiSO₄·6H₂O) (47 mg, 0,2 mmol) a la que se añade (53 mg, 1,33 mmols) de NaOH. Se agitó magnéticamente durante 60 minutos. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (sólido anaranjado).	2) En un matraz de fondo plano, (66 mg, 0,4 mmol) del ligando, Mfn (C₄H₁₂N₅Cl) se disuelven en 4 ml de una solución acuosa de sulfato de níquel (NiSO₄·6H₂O) (47 mg, 0,2 mmol) al que se agrega (53 mg, 1,33 mmols) de NaOH. Se agitó magnéticamente durante 60 minutos. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (sólido naranja).	
4. Procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo metformina-cobre que comprende las etapas posteriores: En un matraz de fondo plano, se mezclaron 4 ml de una solución acuosa del ligando Mfn (C₄H₁₂N₅Cl) (33 mg, 0,2 mmol) con 4 ml de una solución acuosa de cloruro de cobre (II) (CuCl₂·2H₂O) (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, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener un sólido púrpura. El sólido se disolvió en agua y se recrystalizó por evaporación lenta para obtener cristales púrpura innecesarios (rendimiento = 88,02 %). Calculad anal elemental para [Cu(C₄H₁₁N₅)₂]Cl₂·2H₂O (C₈H₂₆N₁₀OCl₂Cu): C, 22,41; H, 6,11; N, 32,66. Encontrado: C, 22,15; H, 6,21; N, 32,41.	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 (C₄H₁₂N₅Cl) (33 mg, 0,2 mmol) se mezclaron con 4 ml de una solución acuosa de cloruro de cobre (II) (CuCl₂·2H₂O) (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 recrystalizó mediante evaporación lenta para obtener cristales de aguja púrpura (rendimiento =88,02 %). Análisis Elemental Calculado para [Cu(C₄H₁₁N₅)₂]Cl₂·2H₂O (C₈H₂₆N₁₀OCl₂Cu): C, 22,41; H, 6,11; N, 32,66. Encontrado: C, 22,15; H, 6,21; N, 32,41.	<i>Ambas reivindicaciones guardan correspondencia debido a que son las reivindicaciones que el examinador estableció que poseen novedad y nivel inventivo en la opinión escrita de la administración encargada de la búsqueda internacional. Por lo cual, la solicitud actual en curso contempla estas reivindicaciones describiendo el procedimiento de preparación.</i>

5. Procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo metformina-hierro que comprende las etapas posteriores: En un matraz de fondo plano, se mezclaron 4 ml de una solución acuosa del ligando Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (33 mg, 0,2 mmol) 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, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para obtener un sólido de color rojo intenso.	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.	<i>Ambas reivindicaciones guardan correspondencia debido a que son las reivindicaciones que el examinador estableció que poseen novedad y nivel inventivo en la opinión escrita de la administración encargada de la búsqueda internacional. Por lo cual, la solicitud actual en curso contempla estas reivindicaciones describiendo el procedimiento de preparación.</i>
6. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo metformina-bismuto que comprende las etapas posteriores: En un matraz de fondo plano, se mezclaron 4 ml de la solución acuosa del ligando Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (204 mg, 1,23 mmols) con 4 ml de la solución a base de metanol de nitrato de bismuto (III) (200 mg, 0,41 mmols) a los que se añadieron 1,2 equivalentes de NaOH. Se llevó al reflujo durante 60 minutos. Después de que se enfrió, se filtró separando el sólido obtenido (sólido de color crema).	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).	<i>Ambas reivindicaciones guardan correspondencia debido a que son las reivindicaciones que el examinador estableció que poseen novedad y nivel inventivo en la opinión escrita de la administración encargada de la búsqueda internacional. Por lo cual, la solicitud actual en curso contempla estas reivindicaciones describiendo el procedimiento de preparación.</i>

REPUBLICA DE COLOMBIA

IDENTIFICACION PERSONAL

CEDULA DE CIUDADANIA

NUMERO

94.460.631

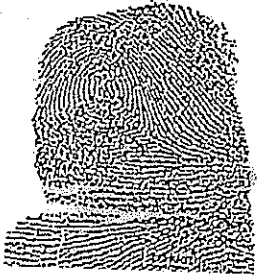
PEREZ GALINDO

APELLIDOS

CARLOS ANDRES

NOMBRES





FECHA DE NACIMIENTO

17-MAY-1976

CALI

(VALLE)

LUGAR DE NACIMIENTO

1.78

ESTATURA

O+

G.S. RH

M

SEXO

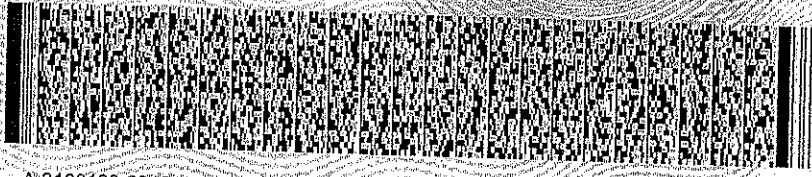
31-OCT-1994 CALI

FECHA Y LUGAR DE EXPEDICION

INDICE DERECHO

REGISTRADORA NACIONAL

ALMABEATRIZ BENIGNO LOPEZ



A-3100100-66131921-M-0094460631-20050607

0187205158B-02-166473952

REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference USC-PCT-001	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2020/057476	International filing date (<i>day/month/year</i>) 7 August 2020 (07-08-2020)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 8 August 2019 (08-08-2019)
Applicant UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

☒

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/057476

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/555 A61P3/10 C07F1/08 C07F3/06 C07F9/94
C07F15/02 C07F15/04 C07F15/06

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07F A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOHSIN ALI ET AL: "Characterization and Cytotoxicity of N,N-dimethylbiguanide Complexes", AUSTRALIAN JOURNAL OF BASIC AND APPLIED SCIENCES,, vol. 10, no. 10, 2 June 2016 (2016-06-02), pages 88-93, XP055747060, AU	1-10, 17-20
Y	ISSN: 1991-8178	1-10, 17-20
A	the whole document	11-16
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2020

Date of mailing of the international search report

19/11/2020

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bareyt, Sébastien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2020/057476

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIRIN V P ET AL: "Cobalt(III) complexes with biguanide derivatives: Synthesis, structures, and antiviral activity", RUSSIAN JOURNAL OF COORDINATION CHEMISTRY, CONSULTANTS BUREAU, NEW YORK, NY, US, vol. 42, no. 4, 7 May 2016 (2016-05-07), pages 260-266, XP035680255, ISSN: 1070-3284, DOI: 10.1134/S1070328416040023 [retrieved on 2016-05-07] the whole document	1-10, 17-20
X	XUELING QUAN ET AL: "The copper binding properties of metformin - QCM-D, XPS and nanobead agglomeration", CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 51, no. 97, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 17313-17316, XP055747053, ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/C5CC04321B the whole document	1-10, 17-20
A	-----	11-16
X	FOZIAH A. AL-SAIF ET AL: "Synthesis, spectroscopic, and thermal investigation of transition and non-transition complexes of metformin as potential insulin-mimetic agents", JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY, vol. 111, no. 3, 1 March 2013 (2013-03-01), pages 2079-2096, XP055747081, NL ISSN: 1388-6150, DOI: 10.1007/s10973-012-2459-3 the whole document	1-10, 17-20
Y	-----	1-10, 17-20
X	MAKARYCHEVA A I ET AL: "Adsorption properties of new Silochrome-based chelate-containing gas chromatographic materials", RUSSIAN JOURNAL OF APPLIED CHEMISTRY, PLEIADES PUBLISHING, MOSCOW, vol. 90, no. 4, 27 July 2017 (2017-07-27), pages 533-540, XP036284694, ISSN: 1070-4272, DOI: 10.1134/S1070427217040073 [retrieved on 2017-07-27] the whole document	1-10, 17-20
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2020/057476

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RODICA OLAR ET AL: "Prospects for new antimicrobials based on N,N-dimethylbiguanide complexes as effective agents on both planktonic and adhered microbial strains", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 45, no. 7, 9 March 2010 (2010-03-09), pages 2868-2875, XP028302977, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2010.03.009 [retrieved on 2010-03-17]	1-10, 17-20
Y	the whole document	1-10, 17-20

X	S.M. ABU-EL-WAFA ET AL: "Formation of metformin complexes with some transition metal ions: their biological activity", INORGANICA CHIMICA ACTA, vol. 136, no. 3, 1 June 1987 (1987-06-01), pages 127-131, XP055747312, NL ISSN: 0020-1693, DOI: 10.1016/S0020-1693(00)81143-3	1-10, 17-20
Y	the whole document	1-10, 17-20

Y	WO 00/16782 A1 (UNIV BRITISH COLUMBIA [CA]; ORVIG CHRIS [CA]; MCNEILL JOHN H [CA]) 30 March 2000 (2000-03-30) claim all; example all	1-10, 17-20

X,P	FAWZYA I. ELSHAMI ET AL: "Metformin Containing Nickel (II) Complexes: Synthesis, Structural Characterization, Binding and Kinetic Interactions with BSA, Antibacterial and in-vitro Cytotoxicity Studies", APPLIED ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, vol. 34, no. 3, 15 January 2020 (2020-01-15), XP055747050, ISSN: 0268-2605, DOI: 10.1002/aoc.5437	1-10, 17-20

Y,P	STEPHANNY VILLAMIZAR-DELGADO ET AL: "Biguanide-transition metals complexes as potential drug for hyperglycemia treatment", RSC ADVANCES, vol. 10, no. 38, 1 January 2020 (2020-01-01), pages 22856-22863, XP055747298, DOI: 10.1039/D0RA04059B	1-10, 17-20

	the whole document	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/057476

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0016782	A1	30-03-2000	
		AU 5613999 A	10-04-2000
		US 6287586 B1	11-09-2001
		WO 0016782 A1	30-03-2000

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Referencia del expediente del solicitante o del agente USC-PCT-001	PARA ACCIÓN POSTERIOR	Ver formulario PCT/ISA/220 Así como, cuando corresponda, ítem 5
Solicitud Internacional No. PCT/IB2020/057476	Fecha de Radicación Internacional (día/mes/año) August 7, 2020 (07-08-2020)	(más temprana) Fecha de Prioridad (día/mes/año) August 8, 2019 (08-08-2019)
Solicitante UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI		
Este informe de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Administración Encargada de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se envía una copia a la Oficina Internacional. Este informe de búsqueda internacional consta de un total de 5 hojas ☒ También se acompaña de una copia de cada documento del estado de la técnica citado en este informe.		

1. Base del Informe

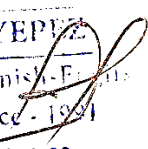
a. Con respecto al **idioma**, esta opinión se ha establecido sobre la base de:

- ☒ La aplicación internacional en el idioma en el cual fue radicado
- ☐ Una traducción de la solicitud internacional al idioma_____, el cual es el idioma de una traducción llevada a cabo con fines de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1.(b)).
- b. ☐ Este informe de búsqueda internacional se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado o notificado a esta Administración en virtud de la Regla 91 (Regla 43.6bis(a))
- c. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de un nucleótido y/o aminoácido divulgada en la solicitud internacional, ver recuadro No. I.

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones no se lograron encontrar** (ver recuadro No. II)

3. ☐ **Falta unidad de la invención** (ver recuadro No. III)

4. Con respecto al **título**,


J.D. LUIS FERNANDO YEPES
Certified Translator / English-Spanish-English
Res. 1029 Department of Justice - 1991
ministerio@babeltraducciones.co

- ☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante
- ☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:

5. Con respecto al **resumen**,

- ☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante
- ☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo con la Regla 38.2, por esta Autoridad tal como aparece en el Recuadro No. IV. El solicitante podrá, en el plazo de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este informe de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los **dibujos**,

a. La figura de los dibujos a publicar con el resumen es la Figura No. 1

- ☒ según lo sugerido por el solicitante
- ☐ según lo seleccionado por esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una cifra
- ☐ según lo seleccionado por esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor la invención

b. ☐ ninguna de las cifras debe ser publicada con el resumen

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2020/057476

A. CLASIFICACIÓN DEL TEMA

INV. A61 K31/555 A61P3/10 C07F1/08 C07F3/06 C07F9/94
CO F15/02 C07F15/04 C07F15/06

AD.

Según la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. CAMPOS INVESTIGADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

A61K C07F A61P

Documentación buscada diferente a la documentación mínima en la medida en que dichos documentos estén incluidos en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO - Interno, Datos WPI, Datos CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

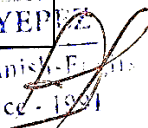
Categoría*	Cita del documento, con indicación, si corresponde, de los pasajes pertinentes	Corresponde al reclamo No.
X	MOHSIN ALI ET AL: "Caracterización y citotoxicidad de los complejos de N, N-dimetilbiguanida", REVISTA AUSTRALIANA DE CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS. vol. 10, núm. 10, 2 de junio, 2016 (2016-06-02), páginas 88-93, XP055747060, AU ISSN: 1991-8178	1-10 17-20
Y	todo el documento	1-10 17-20
A		11-16

☒ Más documentos se enumeran en la continuación del Recuadro C. ☒ Ver anexo familia de patentes

J.D. LUIS FERNANDO YEPEZ
Certified Translator / English-Spanish-French
Res. 1029 Department of Justice - 1994
ministerio@babeltraducciones.co

*Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica la cual no se considera que es de particular relevancia "E" solicitud o patente anterior pero publicada en o después de la fecha de presentación internacional "L" documento que puede generar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especificó) "O" documento que se refiere a una divulgación oral, uso, exhibición u otro medio "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no está en conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que subyace a la invención "X" documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no puede ser considerada para involucrar una actividad inventiva cuando el documento se toma solo "Y" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada para involucrar una actividad inventiva cuando el documento se combina con uno o más de dichos documentos, dicha combinación es obvia para un experto en la materia "&" documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de finalización efectiva de la búsqueda internacional Noviembre 5, 2020	Fecha de envío del informe de búsqueda internacional 11/19/2020
Nombre y dirección postal de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Bareyt, Sébastien

Categoría*	Cita del documento, con indicación, si corresponde, de los pasajes pertinentes	Corresponde al reclamo No.
X	KIRIN V P ET AL: "Complejos de cobalto (III) con derivados de biguanida: Síntesis, estructuras y actividad antiviral", REVISTA RUSA DE QUÍMICA DE COORDINACIÓN, OFICINA DE CONSULTORÍA, NUEVA YORK, NY, EE. UU., vol. 42, núm. 4, mayo7, 2016 (2016-05-07), páginas 260-266, XP035680255, ISSN: 1070-3284, DOI: 10.1134/S1070328416040023 [recuperado el 07-05-2016] todo el documento	1-10, 17-20
X	XUELING QUAN ET AL: "Las propiedades de unión al cobre de la metformina - QCM-D, XPS y aglomeración de nanopelotas". COMUNICACIONES QUÍMICAS, vol. 51, núm. 97, 1 de enero de 2015 (2015-01-01), páginas 17313-17316, XP055747053, ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/C5CC04321B	1-10, 17-20
A	todo el documento	11-16
X	FOZIAH A. AL-SALF ET AL: "Síntesis, investigación espectroscópica y térmica de los complejos de transición y no transición de metformina como posibles agentes miméticos de la insulina". REVISTA DE ANÁLISIS TÉRMICO Y CALORIMETRÍA, vol. 111, núm. 3, 1 de marzo de 2013 (2013-03-01) páginas 2079-2096, XP055747081, N L	1-10, 17-20
y	ISSN: 1388-6150, DOI: 10.1007/s10973-012-2459-3 todo el documento	1-10, 17-20
X	MAKARYCHEVA A I ET AL: "Propiedades de adsorción de nuevos materiales cromatográficos de gases que contienen quelatos basados en silocromos". REVISTA RUSA DE QUÍMICA APLICADA, PLEIADES Publishing, MOSCÚ, vol. 90, núm. 4, 27 de julio de 2017 (2017-07-27), páginas 533-540, XP036284694, ISSN: 1070-4272, DOI: 10.1134/S1070427217040073 [consultado el 27-07-2017] todo el documento	1-10, 17-20
X	RODICA OLAR ET AL: "Perspectivas de nuevos antimicrobianos basados en complejos de N, N-dimetilbiguanida como agentes efectivos tanto en cepas microbianas planctónicas como adheridas", REVISTA EUROPEA DE QUÍMICA MEDICINAL,	1-10, 17-20


J.D. LUIS FERNANDO YEPÍZ
 Certified Translator / English-Spanish / English-French
 Res. 1029 Department of Justice - 1994
ministerio@babeltraducciones.co

Y	ELSEVIER, AMSTERDAM, Países Bajos, vol. 45, núm. 7, 9 de marzo de 2010 (2010-03-09), páginas 2868-2875, XP028302977, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJM ECH.2010.03.009 [recuperado el 2010-03-17] todo el documento	1-10, 17-20
X	SM ABU- EL-WAFA ET AL: "Formación de complejos de metformina con algunos iones metálicos de transición: su actividad biológica", INORGANICA CHIMICA ACTA, vol. 136, núm. 3, 1 de junio de 1987 (1987-06-01), páginas 127-131, XP055747312, NL ISSN: 0020-1693, DOI: 10.1016/S0020-1693(00)81143-3	1-10 17-20
Y	todo el documento	1-10, 17-20
Y	WO 00/16782 AI (UNIV DE COLUMBIA BRITÁNICA [CALIFORNIA]; ORVIG CHRIS [CA]; MCNEILL JUAN H. [CA]) 30 de marzo de 2000 (30 de marzo de 2000) reclamar todo; ejemplo todo	1-10, 17-20
X, P	FAWZYA I. ELSHAMI ET AL: "Metformina Complejos que contienen Níquel (II): Síntesis, Caracterización Estructural, Interacciones vinculantes y cinéticas con BSA, Estudios de Citotoxicidad antibacteriana e in vitro", QUÍMICA ORGANOMETÁLICA APLICADA, vol. 34, núm. 3, 15 de enero de 2020 (2020-01-15), XP055747050, ISSN: 0268-2605, DOI: 10.1002/aoc.5437 todo el documento	
Y, P	STEPHANNY VILLAMIZAR-DELGADO Y OTROS: 11 Complejos biguanida-metales de transición como potencial fármaco para el tratamiento de la hiperglucemia", AVANCES RSC, vol. 10, núm. 38, 1 enero 2020 (2020-01-01), páginas 22856-22863, XP055747298, DOI: 10.1039/D0RA04059B todo el documento	1-10, 17-20

Formulario PCT/ISA/210 (continuación de segunda hoja) (Abril 2005)

J.D. LUIS FERNANDO YEPEZ
Certified Translator / English-Spanish - Español-Inglés
Res. 1029 Department of Justice - 1991
ministerio@babeltraducciones.co

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/IB2020/057476

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0016782 A1	30-03-2000	AU 5613999 A	10-04-2000
		US 6287586 B1	11-09-2001
		WO 0016782 A1	30-03-2000

Formulario PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (Abril 2005)

J.D. LUIS FERNANDO YEPEZ
Certified Translator / English - Spanish - French
Res. 1029 Department of Justice - 1991
ministerio@babeltraducciones.co

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/IB2020/057476	International filing date (day/month/year) 07.08.2020	Priority date (day/month/year) 08.08.2019
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. A61K31/555 A61P3/10 C07F1/08 C07F3/06 C07F9/94 C07F15/02 C07F15/04 C07F15/06		
Applicant UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Bareyt, Sébastien Telephone No. +49 89 2399-0
--	--	--



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>11-16</u>
	No: Claims	<u>1-10, 17-20</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>11-16</u>
	No: Claims	<u>1-10, 17-20</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Item 5

1 Medical Treatment (Rule 39.1(iv) PCT)

Claims 18-20 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

Reference is made to the following documents:

- D1 Ali et al., Austral. J. Bas. Appl. Sci., 2016, 10(10), 88-93, XP055747060.
- D2 Kirin et al., Rus. J. Coordin. Chem., 2016, 42(4), 260-6, XP035680255.
- D3 Quan et al., Chem. Comm., 2015, 51(97), 17313-6, XP055747053.
- D4 Al-Saif et al., J. Therm. Anal. Calorim., 2013, 111(3), 2079-96, XP055747081.
- D5 Makarycheva et al., Rus. J. Appl. Chem., 2017, 90(4), 533-40, XP036284694.
- D6 Olar et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45(7), 2868-75, XP028302977.
- D7 Abu-El-Wafa, Inorg. Chem. Acta, 1987, 136(3), 127-131, XP055747312.
- D8 WO 00/16782 A1 (UNIV BRITISH COLUMBIA [CA]) 30-03-2000.

D1 discloses metformin (aka dimethylbiguanide) complexes with copper and nickel (scheme 1), their crystalline morphology and their cytotoxicity against cancer lines. D2 discloses metformin complexes with cobalt as well as XRSCD data. D3 discloses metformin complexes with copper (scheme 1).

The activity of the ligand as hypoglycemic drug in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is also addressed in D1-D3 as well as the use of metal complexes thereof as therapeutic agents against cancer, arthritis, ulcer, diabetes, anemia, and cardiovascular diseases.

D4 discloses metformin complexes with copper, nickel, zinc and iron (table 1), methods to precipitate them using a strong base and their use as potential insulin mimetic agent to treat T2DM. D5 discloses metformin complexes with copper and nickel.

D6 and D7 disclose metformin complexes with cobalt, copper, nickel, zinc and iron and their use as antimicrobial.

D8 disclose metformin complexes with vanadium (claim 1) for use in the treatment of hyperglycemia and obesity.

Claims 1-5, 10 and 17-20 are anticipated. Additionally, a product is not rendered novel because it is defined by a new intrinsic spectral information (i.e. XRPD data) which is not known from the prior art if it is not apparent that said parameter or property serves to clearly distinguish the product from other known products. In order to establish the novelty of present claims 6-9, demonstration will have to be provided that the metformin complexes with cobalt, copper, nickel, zinc of D1-D7 don't have the XRPD data of present claims 6-9.

Novelty can therefore only be acknowledged for present claims 11-16.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

3.1 Preparation procedure of claims 11-16

D1-D7, which are considered to represent the most relevant state of the art, discloses preparation procedures for metformin complexes with copper, nickel, zinc, cobalt or iron of formula (a)-(d) from which those presently claimed differ in that (a) they provide crystals, (b) they use NaOH.

No unambiguous comparative data between the compounds of D1-D7 and those presently claimed has been given in the present application. The structural difference can therefore not be linked to any additional effect or property.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing alternative/new method (depending on the metal) to prepare crystalline metformin metal complexes. In view of the data of present pages 16-28 said problem is considered solved for the specific compounds disclosed therein.

The skilled person could not have foreseen from the knowledge of the prior art that the use of concentrated NaOH at high temperature for an hour would be a reliable way to obtain crystals of metformin metal complexes. Present claims 11-16 involve an inventive step.

3.2 Specific metformin metal complexes for specific medical uses.

Not all the metformin metal complexes presently claimed are known for all the addressed medical uses from the prior art. However, the contribution of the present application in this area is rather weak. The only demonstration concerns the low toxicity of metformin-metal complexes of Co(II), Ni(II) and Cu(II) on C2C12 mouse muscle cells and HepG2 human liver carcinoma cells. This is not sufficient to acknowledged the treatment of any of diabetes, obesity, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, atherosclerosis or cancer.

Favourable data or any appropriate information that could support an inventive step and demonstrate that the compounds disclosed in present claim 1 actually provide a treatment to the aforementioned diseases are missing. It is reminded that, in the absence of a specific aim, the provision of compounds, even if novel, is merely considered as an enrichment of chemistry and thus can not be seen as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

A chemical compound was not patentable merely because it potentially enriched chemistry. In other words, the structural originality has no intrinsic value or significance for the assessment of inventive step as long as it does not manifest itself in a valuable property in the widest sense, an effect or an increase in the potency of an effect. In the absence of any other appropriate information, all the other structures of claims 1-10 have to be considered as mere enrichment of chemistry and can therefore not be considered inventive.

Item 6

Reference is made to the following documents:

D9 Elshami et al., Appl. Organomet. Chem., 2020, 34(3), XP055747050.

D10 Villamizar-Delgado et al., RSC Adv., 2020, 10(38), 22856-63, XP055747298.

D9 and D10 were published on 15-01-2020 and 16-06-2020. The present application has been filed on 07-08-2020. Only if the presently claimed priority date of 08-08-2019 was challenged for all or part of the presently claimed subject-matter, would D8 and D9 become full prior art for the part of the subject-matter which is challenged.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

Para: Ver formulario PCTA/ISA/220		OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Regla PCT 43bis.1)	
Referencia del expediente del solicitante o del agente Ver formulario PCT/ISA220		Fecha de envío (día/Mes/año) ver formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Solicitud Internacional No. PCT/IB2020/057476		Fecha de Radicación Internacional (día/mes/año) 07.08.2020	
Fecha de Prioridad (día/mes/año) 08.08.2019		PARA ACCIÓN POSTERIOR Ver párrafo 2 a continuación	
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o tanto la clasificación nacional como la CIP INV. A61K31/555 A61P3/10 C07F1/08 C07F3/06 C07F9/94 C07F15/02 C07F15/04 C07F15/06			
Solicitante UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Recuadro No. I Base de la opinión ☐ Recuadro No. II Prioridad ☐ Recuadro No. III La opinión no se establece con respecto a la novedad, la actividad inventiva ni la aplicación industrial ☐ Recuadro No. IV Falta unidad de la invención ☒ Recuadro No. V Declaración motivada según la Regla 43bis.1 (a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración ☒ Recuadro No. VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro No. VII Ciertos defectos en la aplicación internacional ☐ Recuadro No. VIII Ciertas observaciones en la aplicación internacional 2. ACCIÓN POSTERIOR Si se presenta una solicitud de examen preliminar internacional, normalmente, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración responsable del examen preliminar internacional ("AEPI"), salvo que no se aplique cuando el solicitante elija una Administración distinta de ésta para que sea la AEPI y la AEPI elegida haya notificado a la Oficina Internacional, en virtud de la Regla 66.1.bis(b), que las opiniones escritas de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional no serán tenidas en cuenta. Si esta opinión se considera, según lo dispuesto anteriormente, como una opinión escrita de la AEPI, se invita al solicitante a presentar a la AEPI una respuesta por escrito, junto con las modificaciones, si alguna, dentro de los 3 meses a partir de la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de que transcurran 22 meses desde la fecha de prioridad, la que venza más tarde. Para más opciones ver formulario PCT/ISA/220.			


J.D. LUIS FERNANDO YEPES
 Certified Translator / English-Spanish-French
 Res. 1029 Department of Justice - 1991
ministerio@babeltraducciones.co

Nombre y dirección de envío de ISA: Oficina Europea de Patentes D-0298 Múnich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Fecha de terminación de esta opinión Ver formulario PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado Bareyt, Sébastien Teléfono No. +49 89 2399-0
--	---	---

Formulario PCT/ISA/237 (Hoja de presentación) (enero 2015)

J.D. LUIS FERNANDO YEPPEZ
Certified Translator / English-Spanish - Español-Inglés
Res. 1029 Department of Justice - 1994
ministerio@babeltraducciones.co

Recuadro No. I Base de la Opinión

1. Con respecto al **idioma**, esta opinión se ha establecido sobre la base de:
 - ☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual fue radicado
 - ☐ Una traducción de la solicitud internacional al idioma_____, el cual es el idioma de una traducción llevada a cabo con fines de búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b)).
2. ☐ Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la rectificación de un error evidente autorizado o notificado a esta Administración en virtud de la Regla 91 Regla 43bis.1 (a))
3. ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de un nucleótido y/o aminoácido** divulgada en la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de un listado de secuencias:
 - a. ☐ Que forma parte de la solicitud internacional tal y como fue presentada:
 - ☐ En forma de un Anexo C/ST.25 archivo texto.
 - ☐ en papel o en forma de un archivo de imagen.
 - b. ☐ Presentado junto con la solicitud internacional en virtud de la Regla 13ter.1 (a) para efectos de búsqueda internacional únicamente en forma de un Anexo C/ST.25 archivo de texto.
 - c. ☐ Suministrado con posterioridad a la fecha de presentación internacional únicamente para efectos de la búsqueda internacional:
 - ☐ En forma de un Anexo C/ST.25 archivo texto (Regla 13ter.1 (a)).
 - ☐ en papel o en forma de un archivo de imagen (Regla 13ter.1 (b) e Instrucciones Administrativas, Sección 713).
4. ☐ Adicionalmente, en caso de que se haya presentado o radicado más de una versión o copia de un listado de secuencias, se han proporcionado las declaraciones requeridas acerca de que la información en las copias posteriores o adicionales es idéntica a la que forma parte de la solicitud tal como se presentó o no va más allá de la solicitud como se presentó, según sea el caso.
5. Comentarios adicionales:

J.D. LUIS FERNANDO YEPEZ
Certified Translator / English-Spanish-French
Res. 1029 Department of Justice - 1991
ministerio@babeltraducciones.co

Recuadro No. V Declaración motivada según la Regla 43*bis*.1 (a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	<u>11-16</u>
	No:	Reivindicaciones	<u>1-10, 17-20</u>
Actividad inventiva (IS)	Si:	Reivindicaciones	<u>11-16</u>
	No:	Reivindicaciones	<u>1-10, 17-20</u>
Aplicación industrial	Si:	Reivindicaciones	<u>1-20</u>
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Recuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43*bis*.1 y 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Reglas 43*bis*.1 y 70.9)

Ver formulario 210

J.D. LUIS FERNANDO YEPEZ
Certified Translator / English-Spanish-French
Res. 1029 Department of Justice - 1991
ministerio@babeltraducciones.co

Ítem 5

1. Tratamiento Médico (Regla 39.1 (iv) PCT)

Reivindicaciones 18-20 se refieren a un tema que esta Administración considera cubierto por la Regla 39.1 (iv) PCT. La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La OEP, por ejemplo, no reconoce como patentables las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir las reivindicaciones para un producto, en particular para sustancias o composiciones para uso en un primer o posterior tratamiento médico.

2. Novedad (Artículo 33(2) PCT)

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1 Ali et al., Austral. J. Bas. Appl. Sci., 2016, 10(10), 88-93, XP055747060.
- D2 Kirin et al., Rus. J. Coordin. Chem., 2016, 42(4), 260-6, XP035680255.
- D3 Quan et al., Chem. Comm., 2015, 51(97), 17313-6, XP055747053.
- D4 Al-Saif et al., J. Therm. Anal. Calorim., 2013, 111(3), 2079-96, XP055747081.
- D5 Makarycheva et al., Rus. J. Appl. Chem., 2017, 90(4), 533-40, XP036284694.
- D6 Olar et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45(7), 2868-75, XP028302977.
- D7 Abu-El-Wafa, Inorg. Chem. Acta, 1987, 136(3), 127-131, XP055747312.
- D8 WO 00/16782 A1 (UNIV BRITISH COLUMBIA [CA]) 30-03-2000.

D1 divulga complejos de metformina (conocida también como dimetilbiguanida) con cobre y níquel (esquema 1), su morfología cristalina y su citotoxicidad contra líneas de cáncer. D2 divulga complejos de metformina con cobalto, así como datos de XRSCD. D3 divulga complejos de metformina con cobre (esquema 1).

La actividad del ligando como una medicina hipoglucemiante en la diabetes mellitus de tipo 2(T2DM) también se aborda en D1-D3, así como el uso de complejos metálicos como terapéuticos contra el cáncer, la artritis, úlcera, diabetes y enfermedades cardiovasculares.

D4 divulga complejos de metformina con cobre, níquel, zinc y hierro (tabla 1), métodos para precipitarlos utilizando una base fuerte y su uso como agente potencial mimético para tratar el T2DM. D5 divulga complejos de metformina con cobre y níquel.

D6 y D7 divulgan complejos de metformina con cobalto, cobre, níquel, zinc y hierro y su uso como antimicrobiano.

Formulario PCT/ISA/237 (Hoja Separada) (Hoja 1) (EPO- abril 2005)

J.D. LUIS FERNANDO YEPEZ
Certified Translator / English-Spanish-English
Res. 1029 Department of Justice - 1991
ministerio@babeltraducciones.co

D8 divulga complejos de metformina con vanadio (reivindicación 1) para uso en el tratamiento de la hipoglicemia y la obesidad.

Reivindicaciones 1-5 y 17-20 son anticipadas. Adicionalmente, un producto no se vuelve novedoso por estar definido por una nueva información espectral intrínseca (es decir, datos XRPD), del cual no se conoce de la técnica anterior, si no es evidente que dicho parámetro o propiedad sirva para distinguir claramente el producto de otros productos conocidos. Con el fin de establecer la novedad de las reivindicaciones 6-9, se deberá demostrar que los complejos de metformina con cobalto, cobre, níquel, zinc de D1-D7 no tienen los datos de XRPD de las reivindicaciones 6-9.

Por lo tanto, la novedad solo puede reconocerse para las reivindicaciones 11-16.

3. Actividad inventiva (Artículo 33(3) PCT)

3.1 Procedimiento de preparación de reivindicaciones 11-16

D1-D7, las cuales se considera que representan lo más relevante de la tecnología de punta, divulga procedimientos de preparación para complejos de metformina con cobre, níquel, zinc, cobalto o hierro de fórmula (a)-(d), de los cuales los actualmente reivindicados difieren en que (a) proporcionan cristales, (b) utilizan NaOH.

En esta solicitud, no se han presentado datos comparativos inequívocos entre los compuestos de D1-D7 y aquellos actualmente reivindicados se han dado en la presente solicitud. Por lo tanto, la diferencia estructural no se puede vincular a ningún efecto o propiedad adicional.

Por consiguiente, se puede considerar que el problema a resolver por la presente invención puede considerarse que brinda a un método alternativo/nuevo (dependiendo del metal) para preparar complejos metálicos de metformina cristalinos. En vista de los datos de las páginas 16-28 dicho problema se considera resuelto para los compuestos específicos descritos allí.

El experto no podría haber previsto a partir del conocimiento de la técnica anterior, que el uso de NaOH concentrado a altas temperaturas durante una hora, sería una forma confiable de obtener cristales de complejos metálicos de metformina. Las reivindicaciones 11-16 involucran una actividad inventiva.

3.2 Complejos metálicos de metformina específicos para usos médicos específicos.

No todos los complejos metálicos de metformina actualmente reivindicados, son conocidos para todos los usos médicos mencionados en la técnica anterior. Sin embargo, la contribución de la presente solicitud en esta área es bastante débil. La única demostración se refiere a la baja toxicidad de los complejos metálicos de metformina de Co(II), Ni(II) y Cu(II) en células musculares de ratón C2C12 y células de carcinoma hepático humano HepG2. Esto no es suficiente para reconocer el tratamiento de la diabetes, la obesidad, la hipertrigliceridemia, la hiperglucemia, la aterosclerosis o el cáncer.

Faltan datos favorables o cualquier información apropiada que pueda respaldar una actividad inventiva y demostrar que los compuestos divulgados en la presente reivindicación 1, realmente proporcionan un tratamiento para las enfermedades antes mencionadas. Se recuerda que, en ausencia de un objetivo específico, el suministro de compuestos, inclusive si son nuevos, simplemente se considera como un enriquecimiento de la química y, por lo tanto, no puede ser visto como que implique una actividad inventiva en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

Un compuesto químico no era patentable, simplemente porque enriquecía la química. En otras palabras, la originalidad estructural no tiene valor intrínseco o significancia para la evaluación de la actividad inventiva, mientras no se manifieste así misma, en una propiedad valiosa en el sentido más amplio, un efecto o un aumento en la potencia de un efecto. En ausencia de cualquier otra información adecuada, todas las demás estructuras de las reivindicaciones 1-10 deben ser consideradas como un simple enriquecimiento de la química y, por lo tanto, no pueden considerarse inventivas.

Ítem 6

Se hace referencia a los siguientes documentos:

09 Elshami et al., Appl. Organomet. Chem., 2020, 34(3), XP055747050.

010 Villamizar-Delgado et al., RSC Adv., 2020, 10(38), 22856-63, XP055747298.

D9 y D10 fueron publicados el 15-01-2010 y 16-06-2020. La presente solicitud ha sido radicada el 07-08-2020. Solo si la fecha de prioridad actualmente reivindicada del 08-08-2019, fue impugnada para la totalidad o parte del tema actualmente reivindicado, D8 y D9 se convertirían en estado de la técnica completa para la parte del asunto impugnado.

CLAIMS

11. A preparation procedure for a crystalline form of the metformin-cobalt complex that comprises any of the subsequent stages 1) or 2):
 - 1) Mixing 4 mL of an aqueous solution of the metformin (Mfn) ligand ($C_4H_{12}N_5Cl$) (510 mg, 3.08 mmols) with 4 mL of the aqueous solution of cobalt (II) chloride ($CoCl_2 \cdot 6H_2O$) (200 mg, 1.54 mmols), add 5 mL of $NaOH$ 2 mol L^{-1} , take to reflux and shake for 60 minutes. Cool off and filter to obtain a crystalline form of the metformin-cobalt complex; or
 - 2) Mixing methanolic solutions of 10 mL of the ligand Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (33 mg, 0.2 mmols) with 1.2 equivalents of $NaOH$ and 5 mL of the cobalt (II) chloride salt ($CoCl_2 \cdot 6H_2O$) (23 mg, 0.1 mmols), take to reflux and shake for 60 minutes at $100^\circ C$. Cool off at room temperature to obtain the crystalline form of the metformin-cobalt complex.
12. A preparation procedure of a crystalline form of the metformin-nickel complex that comprises any of the subsequent stages 1) or 2):
 - 1) Mixing 4 mL of the aqueous solution of the ligand, Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (510 mg, 3.08 mmols) with 4 mL of the aqueous solution of nickel sulfate ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (200 mg, 1.54 mmols) into 4 mL of KOH 2 mol L^{-1} , take to reflux and shake for 60 minutes. Cool off and filter to obtain a crystalline form of the metformin-nickel complex; or
 - 2) Dissolve (66 mg, 0.4 mmols) of the ligand, Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$), into 4 mL of aqueous solution of nickel sulfate ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (47 mg, 0.2 mmols), add (53 mg, 1.33 mmols) of $NaOH$ and shake with the help of a magnet for 60 minutes, to obtain the crystalline form of the metformin-nickel complex.
13. A preparation procedure of a crystalline form of the metformin-zinc complex that comprises any of the subsequent stages 1) or 2):
 - 1) In a flat-bottomed flask, 4 mL of an aqueous solution of the Mfn ligand ($C_4H_{12}N_5Cl$) (119 mg, 0.72 mmol) were mixed with 4 mL of an aqueous solution of zinc (II) chloride ($ZnCl_2$) (200 mg, 1.46 mmol) and 1.2 equivalents of $NaOH$. The reaction mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature. The resulting solution was filtered to obtain a colorless solid.; or
 - 2) In a flat bottom flask, (66 mg, 0.4 mmol) of the ligand, Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) are dissolved in 4mL of an aqueous solution of nickel sulfate ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (47 mg, 0.2

mmol) to which (53 mg, 1.33 mmols) of NaOH is added. It was magnetically stirred for 60 minutes. The resulting precipitate was filtered and washed with water (orange solid).

14. A preparation procedure of a crystalline form of the metformin-copper complex that comprises the subsequent stages: In a flat-bottomed flask, 4 mL of an aqueous solution of the Mfn ligand ($C_4H_{12}N_5Cl$) (33 mg, 0.2 mmol) were mixed with 4 mL of an aqueous solution of copper (II) chloride ($CuCl_2 \cdot 2H_2O$) (200 mg, 1.17 mmol) and 1.2 equivalents of NaOH. The reaction mixture was stirred for 60 minutes at room temperature. The resulting solution was concentrated, cooled to room temperature, and filtered to obtain a purple solid. The solid was dissolved in water and recrystallized by slow evaporation to obtain purple needless crystals (yield = 88.02 %). Elemental Anal. Calcd for $[Cu(C_4H_{11}N_5)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ ($C_8H_{26}N_{10}OCl_2Cu$): C, 22.41; H, 6.11; N, 32.66. Found: C, 22.15; H, 6.21; N, 32.41.
15. A preparation procedure of a crystalline form of the metformin-iron complex that comprises the subsequent stages: In a flat-bottomed flask, 4 mL of an aqueous solution of the Mfn ligand ($C_4H_{12}N_5Cl$) (33 mg, 0.2 mmol) were mixed with 4 mL of an aqueous solution of iron (II) chloride ($FeCl_2 \cdot 6H_2O$) (200 mg, 0.74 mmol) and 1.2 equivalents of NaOH. The reaction mixture was stirred for 60 minutes at room temperature. The resulting solution was concentrated, cooled to room temperature, and filtered to obtain a deep red solid.
16. A preparation procedure of a crystalline form of the metformin-bismuth complex that comprises the subsequent stages: In a flat bottom flask, 4 mL of the aqueous solution of the ligand Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (204 mg, 1.23 mmols) were mixed with 4 mL of the methanol-based solution of bismuth (III) nitrate (200 mg, 0.41 mmols) to which 1.2 equivalents of NaOH were added. It was taken to reflux for 60 minutes. After it cooled off, it was filtered by separating the obtained solid (cream color solid).

REIVINDICACIONES

11. Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo de metformina-cobalto que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2):
 - 3) 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
 - 4) 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.
12. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de metformina-níquel que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2):
 - 3) 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
 - 4) 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 ($\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (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 ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5\text{Cl}$) (33 mg, 0,2 mmol) se mezclaron con 4 ml de una solución acuosa de cloruro de cobre (II) ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (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 recrystalizó mediante evaporación lenta para obtener cristales de aguja púrpura (rendimiento =88,02 %). Análisis Elemental Calculado para $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\text{C}_8\text{H}_{26}\text{N}_{10}\text{OCl}_2\text{Cu}$): 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 ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5\text{Cl}$) (33 mg, 0,2 mmol) se mezclaron con 4 ml de una solución acuosa de cloruro de hierro (II) ($\text{FeCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (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 ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5\text{Cl}$) (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).

J.D. LUIS FERNANDO YEPES
Certified Translator / English-Spanish-French
Res. 1029 Department of Justice - 1991
ministerio@babeltraducciones.co