

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5403 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

Señores
UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPLEJOS METFORMINA CON METALES DE TRANSICIÓN Y ELEMENTOS DEL GRUPO P”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2020/057476

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de agosto de 2020.

PRIORIDAD: 8/08/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/884,597

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 16 de junio de 2022, bajo el número NC2022/0008418, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar complejos a base de metformina, metales de transición y elementos del grupo P, para proponer nuevas alternativas terapéuticas, al aprovechar las características de los fármacos actuales en sinergia con la actividad de los cationes metálicos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona métodos de preparación de las formas cristalinas de complejos de metformina-hierro (II), metformina-cobalto (II), metformina-níquel (II), metformina-cobre (II), metformina-Zinc (II) y metformina-bismuto (III).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 16 de junio de 2022, bajo el número NC2022/0008418.

4. De la solicitud de patente

4.1. Resultado de examen de patentabilidad de solicitud extranjera (PPH)

La solicitud en trámite, para la cual se presentó el procedimiento acelerado de patente (PPH) cumple con los requisitos documentales establecidos por el numeral 1.2.2.5.2.1. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. En consecuencia, el estudio de la presente solicitud ha sido anticipado.

Oficio N° 5403 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

Sin embargo, esta Oficina considera que las reivindicaciones presentadas no cumplen con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486, más exactamente con lo estipulado en el artículo 30 debido a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio, en el artículo 28 puesto que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla, en el artículo 25 ya que no existe unidad de invención en el capítulo reivindicatorio y en el artículo 18 puesto que la invención carece de nivel inventivo frente a los documentos D1 Refat, et al. *Russian Journal of General Chemistry* y D2 Al-Abdali, et al. *Iraqi Journal of Science*.

Por las razones anteriormente expuestas, es necesario realizar un requerimiento de acuerdo con el artículo 45.

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...) "

Esta oficina informa que, la reivindicación 3 reclama un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo metformina-zinc que comprende cualquiera de las etapas posteriores 1) o 2), pero en la etapa 2 se emplea una solución acuosa de sulfato de níquel. Se sugiere realizar la corrección necesaria.

Se sugiere mejorar la redacción del capítulo reivindicatorio, de tal manera que cada etapa del método comience con un verbo en infinitivo: adicionar, agregar, secar, mezclar, etc.

La reivindicación 1 no es clara al reclamar "(...) tome el reflujo y agite (...)", "(...) tomar para reflujo (...) ". Se sugiere realizar la corrección necesaria.

Se sugiere unificar las concentraciones reclamadas en el capítulo reivindicatorio, ya que se encuentran mmol, molL⁻¹ y equivalentes.

Las reivindicaciones 3 - 6 reclaman el color de los productos obtenidos (sólido incoloro, anaranjado, púrpura, rojo intenso, color crema). Se aclara al solicitante que estos deben ser definidos en base a su estructura química y el color no corresponde a una característica técnica esencial. Se sugiere realizar la corrección necesaria.

Se aclara que un método se define por sus etapas y condiciones necesarias en cada una de ellas, mas no por los equipos que son empleados, de tal forma que se sugiere eliminar la referencia al imán y al matraz de fondo plano en las reivindicaciones 2-6.

La reivindicación 4 se refiere al rendimiento de la reacción, que es un resultado a alcanzar y no define al proceso, por lo tanto, no es considerado una característica técnica de la invención. Puede aparecer en las reivindicaciones, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención y que contribuyen a la obtención de ese efecto.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

Oficio N° 5403 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En este sentido el capítulo descriptivo en la página 10 enseña: “De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a 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 10 ($C_4H_{12}N_5Cl$) (119 mg, 0,72 mmol) se mezclaron con 4 ml de una solución acuosa de cloruro de zinc (II) ($ZnCl_2$) (...); o

2) En un matraz de fondo plano, (66 mg, 0,4 mmol) del ligando, Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) 15 se disuelven en 4 ml de una solución acuosa de sulfato de níquel ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (47 mg, 0,2 mmol) (...). ”.

Por tanto, no se observa una etapa posterior 2 en la que se emplee una sal de zinc, para poder obtener el complejo metformina-zinc.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común corresponde a complejos de metformina los cuales son empleados en el tratamiento de sobrepeso, obesidad y diabetes, y se encuentran divulgados en el estado de la técnica, específicamente en los documentos Refat, *et al.* *Russian Journal of General Chemistry* (Pág. 767), y Al-Abdali, *et al.* *Iraqi Journal of Science* (Pág. 3037), la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Se resalta que a pesar de que los metales cobalto, níquel, zinc, cobre y hierro pertenecen al mismo periodo (4), los elementos dentro del mismo periodo tienen un número diferente de electrones en sus capas de valencia (el número aumenta de izquierda a derecha) y una configuración de electrones en la capa de valencia diferente; de tal manera que los elementos en el mismo periodo son químicamente diferentes¹.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-cobalto (Reivindicación 1).

Grupo inventivo 2: Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-níquel (Reivindicación 2).

Grupo inventivo 3: Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-zinc (Reivindicación 3).

¹Berkeley City College. An Overview of The Properties of Elements in The Periodic Table. Tomado de: <https://www.berkeleycitycollege.edu/somar/files/2013/01/Periodic-Properties-of-Elements.doc> (Fecha de consulta 08/03/2024)

Oficio N° 5403 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

Grupo inventivo 4: Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-cobre (Reivindicación 4).

Grupo inventivo 5: Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-hierro (Reivindicación 5).

Grupo inventivo 6: Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-bismuto (Reivindicación 6).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de agosto de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Refat, et al. <i>Russian Journal of General Chemistry</i>	"Synthesis, spectroscopic, thermal, free radical scavenging ability, and antitumor activity studies of cobalt(II) metformin complex"	abril 2014
D2	Al-Abdali, et al. <i>Iraqi Journal of Science</i>	"Synthesis and Spectroscopic Studies of Some transition metal Complexes with Mixed ligand of Metformin and Cysteine"	2015

D1² divulga que se ha sintetizado y caracterizado un nuevo complejo [Co(Mfn-HCl)2(NO3)2]·6H2O mediante análisis microanalítico, conductancia molar, espectroscopia (IR y UV-Vis), momento magnético efectivo y análisis térmico (Resumen).

D2³ enseña la preparación de complejos de ligandos mixtos de Cu(II), Ni(II) y Co(II) con metformina (MTF) como ligando primario y cisteína (Cys) como ligando secundario, además de la caracterización mediante análisis elemental, absorción atómica,

²Refat, Moamen & Kobeasy, Mohamed. (2014). Synthesis, spectroscopic, thermal, free radical scavenging ability, and antitumor activity studies of cobalt(II) metformin complex. *Russian Journal of General Chemistry*. 84. 767-774. <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363214040288>

³Al-Abdaly, Basim & Shakir, Prof. Issam & Nafea, Huda. (2015). Synthesis and Spectroscopic Studies of Some transition metal Complexes with Mixed ligand of Metformin and Cysteine. 3036-3047. https://www.researchgate.net/publication/328653250_Synthesis_and_Spectroscopic_Studies_of_Some_transition_metal_Complexes_with_Mixed_ligand_of_Metformin_and_Cysteine



Oficio N° 5403 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

conductividad molar, medidas de susceptibilidad magnética, estudios espectrales FTIR, UV-Vis, ¹H-NMR y ¹³C-NMR (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

Grupo inventivo 1

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0008418 de 16 de junio de 2022) refiere a: “Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-cobalto que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-cobalto que comprende:	procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-cobalto que comprende: (Pág. 769. Col. 1)	procedimiento de preparación para una forma sólida del complejo metformina-cobalto que comprende: (Pág. 3037)
Mezcla de 4 ml de una solución acuosa del ligando de metformina (Mfn) (C ₄ H ₁₂ N ₅ Cl) 510 mg, 3,08 mmols	Mezclar 25 ml de una solución en metanol de ligando de metformina (C ₄ H ₁₂ N ₅ Cl) 2 mmol (Pág. 769. Col. 1)	Mezcla de 10 ml de una solución acuosa del ligando de metformina (C ₄ H ₁₂ N ₅ Cl) 165 mg, 1 mmol (Pág. 3037)
con 4 ml de la solución acuosa de CoCl ₂ · 6H ₂ O 200 mg, 1.54 mmols	Con 25 ml de solución en metanol de Co(NO ₃) ₂ · 6H ₂ O 1 mmol (Pág. 769. Col. 1)	con 10 ml de la solución acuosa de CoCl ₂ · 6H ₂ O 170 mg, 1 mmol (Pág. 3037)
agregar NaOH 5 ml 2molL ⁻¹	-	agregar NaOH 1mmol (Pág. 3037)
reflujo	Calentar a reflujo (Pág. 769. Col. 1)	-
agitar 60 minutos	agitar 120 minutos (Pág. 769. Col. 1)	agitar 10 minutos (Pág. 3037)
enfriar	enfriar (Pág. 769. Col. 1)	enfriar (Pág. 3037)
filtrar	filtrar (Pág. 769. Col. 1)	Filtrar (Pág. 3037)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-cobalto Co(II)–2Mfn·HCl. Se disolvieron 2 mmol de clorhidrato de metformina en 25 mL de metanol, luego se mezclaron con 25 mL de una solución metanólica de 1 mmol de Co(NO₃)₂ · 6H₂O. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó continuamente a ~70°C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se dejó reposar durante la noche hasta que apareció un precipitado. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con éter dietílico, luego se dejó sobre cloruro de calcio anhidro para obtener el complejo deseado con un rendimiento de aproximadamente el 60% en forma de cristales



Oficio N° 5403 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

turquesa. Los porcentajes calculados son: C 15.44; H 5.83; Co 9.47; N 27.01. Los porcentajes encontrados son: C 15.11; H 6.43; Co 8.93; N 26.32. La fórmula molecular es $C_8H_{36}Cl_2CoN_{12}O_{12}$.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D1 consiste en que las soluciones utilizadas son acuosas, la sal de cobalto empleada es cloruro en lugar de nitrato, en incluir la etapa de agregar 5 ml de NaOH 2molL^{-1} y en variar el tiempo de agitación y las cantidades de los reactivos.

No hay efecto asociado a incluir que las soluciones utilizadas son acuosas, la sal de cobalto empleada es cloruro, la etapa de agregar 5 ml de NaOH 2molL^{-1} , ni en variar el tiempo de agitación y las cantidades de los reactivos, puesto que un método de preparación de la forma cristalina de complejos de metformina-cobalto (II), ya había sido prevista en dicho documento (Pág. 769. Col. 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, el incluir que las soluciones utilizadas son acuosas, la sal de cobalto empleada es cloruro, y la etapa de agregar NaOH para obtener un método, ya está divulgado en D2 que se refiere a un procedimiento de preparación para una forma sólida del complejo metformina-cobalto, donde a una solución acuosa (10 ml) de 1 mmol de $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (0.237 g), se le añadió una solución acuosa (10 ml) de metformina.HCl (0.165 g, 1 mmol) que contenía NaOH (0.04 g, 1 mmol). La mezcla se agitó y se mantuvo en un baño de agua hirviendo durante 10 minutos. Luego se añadió una solución acuosa (5 ml) de cisteína (0.121 g, 1 mmol) con agitación, y se calentó durante 1.5 horas en un baño de agua. El pH se ajustó a 7.5~8.0 con NaOH, y apareció un precipitado de color intenso. La mezcla se enfrió, se filtró, y se lavó con agua, seguido de etanol absoluto, éter, y luego se secó sobre gel de sílice (Pág. 3037).

Es fundamental destacar que, si bien los documentos no enseñan las cantidades específicas reclamadas, se establece una relación molar entre la metformina y la sal de cobalto de 2 a 1 (3.08/1.54), la cual es previamente mencionada en D1 (2/1) (Página 769, Columna 1). Por ende, el uso de diferentes unidades de medida, ya sean moles, gramos o mililitros, siempre y cuando se conserve la relación molar de 2 a 1, se considera una variación común y rutinaria que realiza la persona del oficio normalmente versada en la materia, y que no representa un salto cualitativo en la técnica.

Además, es relevante señalar que, a pesar de la falta de información en D1 y D2 respecto al tiempo de agitación de 60 minutos, este valor puede inferirse a partir de los periodos de agitación indicados en ambos documentos. En D1, se menciona un tiempo de 120 minutos (Página 769, Columna 1), mientras que D2 presenta un periodo de agitación de 10 minutos (Página 3037). La elección de un tiempo de agitación de 60 minutos, situado dentro del rango abordado en la técnica conocida, se percibe como una alternativa previsible. Esta decisión no conlleva efectos inesperados, dado que no existe una relación causal clara entre la variación del tiempo de agitación y algún impacto significativo en el proceso. Esta variación corresponde a las prácticas habituales en la materia, donde la selección de parámetros dentro de un rango establecido es una práctica estándar y no implica cambios sustanciales en la técnica. La falta de una relación causal entre la diferencia en los tiempos de agitación y cualquier efecto notable refuerza la justificación de esta elección como una variación común y razonable dentro de los límites de la técnica conocida.

Oficio N° 5403 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir que las soluciones utilizadas son acuosas, que la sal de cobalto empleada es cloruro, y la etapa de agregar NaOH de D2, junto con modificaciones rutinarias en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Refat, et al. <i>Russian Journal of General Chemistry</i>	1	Nivel Inventivo
D2	Al-Abdali, et al. <i>Iraqi Journal of Science</i>	1	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 5403 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0002680		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2020/057476		7 de agosto de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
08/08/2019				x					
Solicitante									
UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		2-6	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1					
Palabras clave utilizadas				Metformin, complex, metal, cobalt, NaOH, KOH, Biguanide, crystal					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 31/555, A61P 3/10, C07F 1/08, C07F 3/06, C07F 9/94, C07F 15/02, C07F 15/04, C07F 15/06				
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(1)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica					Categoría del documento citado(2)
SIPI	98072232	03/12/1998	-						A
	10162245	24/12/2010	-						A
ISR	Ali (2016)	2016	-						A
	Kirin (2016)	2016	-						A
	Quan (2015)	2015	-						A
	Al-Saif (2013)	2013	-						A
	Makarycheva (2017)	2017	-						A
	Olar (2010)	2010	-						A
	Abu-El-Wafa (1987)	1987	-						A
	Elshami (2020)	01/2020	-						P
Orbit	WO0016782	30/03/2000	-						A
	GB1095902	20/12/1967	-						A
Patbase	US3634506	11/01/1972	-						A
	CN1457773	26/11/2003	-						A
STNext	Vasanth (2017)	2017	-						A



Oficio N° 5403 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

	Refat (2014)	2014	1	Pág. 769. Col. 1	Y
Google	Al-Abdali (2015)	2015	1	Pág. 3037	Y
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Ali, Mohsin & Mumtaz, Majid & Maqsood, Zahida & Haider, S. & Ammad, Muhammad & Ahmed, Shakil & Ali, Syed. (2016). Characterization and Cytotoxicity of N,N-dimethylbiguanide Complexes. Australian Journal of Basic and Applied Sciences. 10. 88-93.				
	Kirin, V. & Demkin, Artem & Smolentsev, Anton & Il'icheva, T. & Maksakov, V.. (2016). Cobalt(III) complexes with biguanide derivatives: Synthesis, structures, and antiviral activity. Russian Journal of Coordination Chemistry. 42. 260-266.				
	Quan, Xueling & Uddin, Rokon & Heiskanen, Arto & Parmvi, Mattias & Nilson, Katharina & Donolato, Marco & Hansen, Mikkkel & Rena, Graham & Boisen, Anja. (2015). Copper binding properties of metformin – QCM-D, XPS and nanobead agglomeration. Chem. Commun.. 51.				
	Alsaif, Foziah & Refat, Moamen. (2013). Synthesis, spectroscopic, and thermal investigation of transition and non-transition complexes of metformin as potential insulin-mimetic agents. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 111.				
	Makarycheva, Aleksandra & Slizhov, Yu & Kirin, V.. (2017). Adsorption properties of new Silochrome-based chelate-containing gas chromatographic materials. Russian Journal of Applied Chemistry. 90. 533-540.				
	Rodica, Olar & Badea, Mihaela & Marinescu, Dana & Chifiriuc, Mariana & Bleotu, Coralia & Grecu, Maria & Iorgulescu, Emilia & Bucur, Marcela & Lazar, Veronica & Finaru, Adriana-Luminita. (2010). 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. 45. 2868-75.				
	Abu-El-Wafa, S.M. & EL-RIES, M. & AHMED, F.. (1987). ChemInform Abstract: Formation of Metformin Complexes with Some Transition Metal Ions: Their Biological Activity.. ChemInform. 18.				
	Elshami, Fawzya & Ramadan, Abd El-Motaleb & Ibrahim, Mohamed & El-Mehasseb, Ibrahim & Al-Juaid, Salih & Shaban, Shaban. (2020). Metformin Containing Nickel (II) Complexes: Synthesis, Structural Characterization, Binding and Kinetic Interactions with BSA, Antibacterial and in-vitro Cytotoxicity Studies. Applied Organometallic Chemistry. 34.				
	Villamizar-Delgado, Stephanny & Porras-Osorio, Laura & Piñeros, Octavio & Ellena, Javier & Balcázar, Norman & Varela-Miranda, Ruben & D'vries, Richard. (2020). Biguanide–transition metals complexes as potential drug for hyperglycemia treatment. RSC Advances. 10. 22856-22863.				
	Vasantha, P. & Kumar, B Sathish & Shekhar, B. & Lakshmi, Anantha. (2017). Cobalt(II)-metformin complexes containing α-diimine/α-diamine as auxiliary ligand: DNA binding properties: Cobalt (II)-metformin ternary complexes - DNA binding properties. Applied Organometallic Chemistry. 32. e4074.				
Refat, Moamen & Kobeasy, Mohamed. (2014). Synthesis, spectroscopic, thermal, free radical scavenging ability, and antitumor activity studies of cobalt(II) metformin complex. Russian Journal of General Chemistry. 84. 767-774.					
Al-Abdaly, Basim & Shakir, Prof. Issam & Nafea, Huda. (2015). Synthesis and Spectroscopic Studies of Some transition metal Complexes with Mixed ligand of Metformin and Cysteine. 3036-3047.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (08/03/2024)					

