

DOCTORA:**EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO**

Directora Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2022/0002680
SOLICITUD PATENTE: COMPLEJOS METFORMINA CON METALES
DE TRANSICIÓN Y ELEMENTOS DEL GRUPO
P
SOLICITANTE: UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 5403** DEL 14 DE MARZO DE
2024.

LEONORA JUDITH LESMES MENDEZ, mayor de edad, domiciliada en Cali, identificada con cédula No 51.745.835 expedida en Bogotá D.C., actuando en calidad de apoderado general de la **UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI**, conforma al poder otorgado por el **Dr. CARLOS ANDRES PEREZ GALINDO**, identificado con cédula de ciudadanía No 94.460.631 expedida en Cali (V), en calidad de Rector y Representante Legal de la institución; Poder que fue protocolizado en la Notaria 21 del circuito de Cali, Escritura Publica No 123 de enero de 2020, para tal efecto se allega el instrumento público y el certificado de existencia y representación legal profesional por el Ministerio de Educación Nacional, y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado.

En respuesta al oficio No. 5403, me permito manifestar que encontrara lo siguiente:

- Respuesta a cada uno de los puntos del oficio
- Comprobante de pago del cambio de capitulo reivindicatorio
- Comprobante de pago del cambio de capitulo descriptivo
- Comprobante de pago de examen de patentabilidad.

1. Reivindicaciones

El examinador de la solicitud manifiesta que: "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."

Por lo anterior, nos permitimos mencionar que se ha eliminado dicho procedimiento de preparación de las reivindicaciones, como se evidencia en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto.

El examinador de la solicitud manifiesta que: "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".

Se hace las respectivas correcciones en el capítulo reivindicatorio, como se evidencia en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto.

El examinador de la solicitud manifiesta que: "La reivindicación 1 no es clara al reclamar "(...) tome el reflujo y agite (...)", "(...) tomar para reflujo (...)" . Se sugiere realizar la corrección necesaria."

Se hace las respectivas correcciones en el capítulo reivindicatorio, como se evidencia en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto.

El examinador de la solicitud manifiesta que: "Se sugiere unificar las concentraciones reclamadas en el capítulo reivindicatorio, ya que se encuentran mmoles, molL-1 y equivalentes"

Se hace las respectivas correcciones en el capítulo reivindicatorio, como se evidencia en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto.

El examinador de la solicitud manifiesta que: "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 hace las respectivas correcciones en el capítulo reivindicatorio, como se evidencia en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto.

El examinador de la solicitud manifiesta que: "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."

Se hace las respectivas correcciones en el capítulo reivindicatorio, como se evidencia en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto. Adicionalmente se incluye un nuevo set de reivindicaciones para ser evaluadas por el examinador dando la salvedad que cada nueva reivindicación está contenida dentro de lo divulgado en el capítulo descriptivo y provienen de la PCT.

El examinador de la solicitud manifiesta que: "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"

Se hace las respectivas correcciones en el capítulo reivindicatorio, como se evidencia en el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto.

2. Descripción

El examinador de la solicitud manifiesta que: "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 hace las respectivas correcciones en el capítulo descriptivo, como se evidencia en el nuevo capítulo descriptivo adjunto.

3. Unidad de invención

El examinador de la solicitud manifiesta que: "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 diferentes"

De conformidad con lo expuesto por el examinador, me permito amablemente informar que se ha escogido como unidad de invención el siguiente grupo:

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

Por tal razón, el capítulo reivindicatorio se ha modificado con el fin de continuar con la unidad de la invención escogido. Así mismo, siguiendo con lo indicado por el examinador, se adjunta a la presente contestación comprobante de pago de examen de patentabilidad.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Nivel Inventivo

Referente a lo establecido por el examinador, me permito informar que al escoger el grupo inventivo 4: *Un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo metformina-cobre* para la solicitud en curso la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad realizados no serían el idóneo, dado que este, como se indica fue realizado para el primer grupo.

Como complemento de lo anterior, me permito indicar que en los documentos citados por el evaluador para el grupo inventivo 4 (complejo metformina-cobre). En La presente solicitud no se reivindican complejos con fórmulas generales completamente diferentes a los presentados en los artículos. Además, no se reivindican complejos mixtos como se presentan en los artículos citados, ni se enuncia la síntesis de dos complejos de coordinación derivados de metformina que no tienen nada que ver con los compuestos sometidos en la solicitud en curso.

En cuanto a la metodología de síntesis, en todos los casos se utiliza la misma técnica de calentamiento por reflujo, pero las cantidades equivalentes de reactivos, tipos de reactivos, solventes, tiempos de reacción difieren para cada caso. Desde el punto de vista químico son procedimientos totalmente diferentes. Como se observa en la tabla siguiente, los compuestos resultantes en la patente a evaluar, el D1 y el D2 son totalmente distintos y para poder llegar a estos resultados se utiliza una sal metálica distinta, una relación de equivalentes de metformina, el tiempo de reacción varía, la relación de solvente/cantidad y sobre todo el uso de la base/concentración es distinta publicada en los tres documentos.

En conclusión, entiéndase que una persona versada en la materia no podría llegar al compuesto de la patente el cual es $[\text{Cu}(\text{met})_2]\text{Cl}_2$ combinando los procedimientos del documento D1 y D2 dado que los compuestos resultantes son totalmente diferentes.

Compuesto	Sal metálica	Equivalentes M:metformina	Tiempo de reacción	Solvente/Cantidad	Uso de base/concentración
$[\text{Cu}(\text{met})_2]\text{Cl}_2$	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1:2	60 minutos	$\text{H}_2\text{O}/8 \text{ mL}$	$\text{KOH}/2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$
$[\text{Co}(\text{met})_2(\text{NO}_3)_2]$	$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	1:2	50 minutos	Metanol/50 mL	No se usa
$[\text{Cu}(\text{met})(\text{Cys})]\text{Cl}_2$	$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1:1	1.5 horas	$\text{H}_2\text{O}/15 \text{ mL}$	$\text{NaOH}/0,4 \text{ g}$

$[\text{Cu}(\text{met})_2]\text{Cl}_2$ = "Complejos metformina con metales de transición y elementos del grupo p"

$[\text{Co}(\text{met})_2(\text{NO}_3)_2]$ = Refat, *et al.* Russian Journal of General Chemistry. (D1)

$[\text{Cu}(\text{met})(\text{Cys})]\text{Cl}_2$ = Al-Abdali, *et al.* Iraqi Journal of Science. (D2)

Así, se solicita a la examinadora que, basado en lo expresado en este memorial, de por resuelto el requerimiento y continúe el trámite con normalidad.

Agradezco su atención.


LEONORA JUDITH LESMES MENDEZ

CC No. 51.745.835 expedida en Bogotá D.C.

T.P. No. 121176 del Consejo Superior la de Judicatura

Adjunto lo anunciado.

Elaboró: Elizabeth Holguin-Abogada

Revisó: Elizabeth Holguin-Abogada

Aprobó David Hurtado Martinez- CEO



Complejos Metformina con Metales de Transición y Elementos del Grupo P

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional No.
5 62/884,597 titulada "Metformin complexes with transition metals and P group elements, methods for therapeutic use and preparation method" presentada el 8 de agosto de 2019,

La presente invención se refiere al campo técnico de los complejos de metformina
10 con metales de transición y elementos del grupo P, con los métodos de uso terapéutico en el tratamiento de pacientes con sobrepeso y obesidad, y con el método de preparación.

TÉCNICA ANTECEDENTE

15 Alrededor de 100 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes tipo II (NIDDM), que se caracteriza por hiperglucemia debido a la producción excesiva de glucosa en el hígado y resistencia a la insulina periférica, cuyas causas fundamentales aún se desconocen. La hiperglucemia se considera el principal
20 factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones diabéticas.

Esta enfermedad está ligada al síndrome metabólico, problemas cardiovasculares y renales que aumentan la morbilidad y mortalidad de las personas que la padecen. La obesidad también está ligada a un aumento en la incidencia y prevalencia de la
25 diabetes tipo II y algunos tipos de cáncer. La incidencia de la diabetes va en aumento y afecta entre el 8 % y el 12 % de la población obesa mayor de 40 años.

La obesidad es la epidemia más crítica del siglo 21, ya que se relaciona con otras patologías tales como las enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes tipo II, que consumen recursos masivos de la economía estatal y familiar.

- 5 Los productores de farmacéuticos antiobesidad han desarrollado fármacos que incluyen diferentes mecanismos de acción que actúan sobre el sistema nervioso central, tales como la reducción del apetito, alteración del metabolismo o inhibición de la absorción calórica. Estos fármacos comerciales han revelado graves efectos adversos que han obligado a retirarlos del mercado. Por ejemplo, se retiraron del
- 10 mercado la Sibutramina y el Rimonabant, cuyo mecanismo de acción afecta el sistema nervioso central en las rutas serotoninérgica, adrenérgica y dopaminérgica, en los estados de saciedad, hambre, apetito y anorexia. Otros medicamentos actúan a nivel periférico, tales como Orlistat, pero se ha informado que presentan efectos adversos graves, tales como diarrea y dolores
- 15 abdominales.

- Actualmente, una de las alternativas farmacéuticas más utilizadas es la fórmula comercial de clorhidrato de metformina, la cual es muy buscada por su efectividad y seguridad. Este fármaco está dirigido principalmente a la población con diabetes
- 20 tipo II. Sin embargo, ha demostrado ayudar en el tratamiento de la obesidad, cáncer y enfermedades infecciosas relacionadas con protozoos (Malaria) y bacterias (TBC), entre otras.

- Por otra parte, los metales de transición tales como el cobalto, níquel y cobre entre
- 25 otros, son considerados biometales, ya que se encuentran inmersos en muchos procesos bioquímicos esenciales para la operación de biomoléculas involucradas en la producción de energía, procesos metabólicos hematopoyéticos y operación neural. A base de metales de transición se han obtenido diferentes complejos

metálicos que exhiben actividad para el tratamiento de enfermedades metabólicas y diabetes tipo II.

5 Actualmente, no existen soluciones enfocadas en el desarrollo de nuevos fármacos que intervengan en el eje intestino-cerebro y la operación del sistema gastroenteropancreático, que define específicamente al hipotálamo como el centro homeostático del estado del apetito y, por tanto, del control del peso corporal. Adicionalmente, algunos usos secundarios de sustancias más antiguas no han sido evaluados en la industria farmacéutica, con base en monoterapias o posibles
10 combinaciones con indicaciones para el manejo de la obesidad. Estos nuevos fármacos y sus derivados deben tener un mecanismo de acción periférico y presentar mínimos efectos adversos.

Considerando este problema y la falta de opciones farmacéuticas, este trabajo se
15 enfoca en el desarrollo de nuevos 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.

20 **RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a nuevos complejos de metformina con metales de transición como hierro (II), cobalto (II), níquel (II), cobre (II) y Zinc (II), y elementos del grupo P tales como bismuto (III).

25

Adicionalmente, la invención se refiere a métodos para el uso terapéutico de los complejos de metformina-metal de transición definidos anteriormente y al método de preparación de los mismos.

Los nuevos compuestos de la invención, al tener un efecto terapéutico a nivel celular, específicamente en la mitocondria, atacan el núcleo energético del organismo lo que conduce a una mayor eficiencia en la reducción de peso en contraste con las tecnologías que tienen un impacto en el sistema nervioso

5 central. Esto se traduce en menores tiempos de acción y menores efectos secundarios.

La presente invención busca brindar una solución a estos problemas mediante la generación de complejos de metformina que sean útiles para el tratamiento de la
10 diabetes, particularmente la diabetes tipo II, así como hiperglucemia, obesidad, hipertrigliceridemia, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, cáncer, y enfermedades relacionadas.

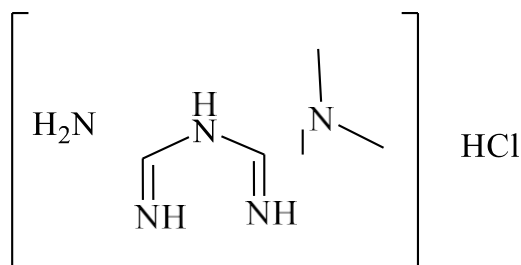
Particularmente, la presente invención ofrece nuevas formas cristalinas de los
15 complejos de metformina de la invención como se definió anteriormente.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también se refiere a las formas cristalinas de complejos de metformina-transición como se definió anteriormente, preferiblemente a las formas cristalinas de complejo de metformina-hierro (II),
20 metformina-cobalto (II), metformina-níquel (II), metformina-cobre (II), metformina-Zinc (II) y metformina-bismuto (III), y más preferiblemente a las formas cristalinas del complejo de metformina-cobalto (II) y metformina-níquel (II).

La presente invención también se refiere al método de preparación de las formas
25 cristalinas de complejos de metformina definidas anteriormente.

La metformina se compone de dos moléculas de guanidina, un compuesto alcalino incoloro. Su estructura química consiste en un andamiaje de aminas primarias, secundarias y terciarias, que dan lugar a compuestos altamente polares, también

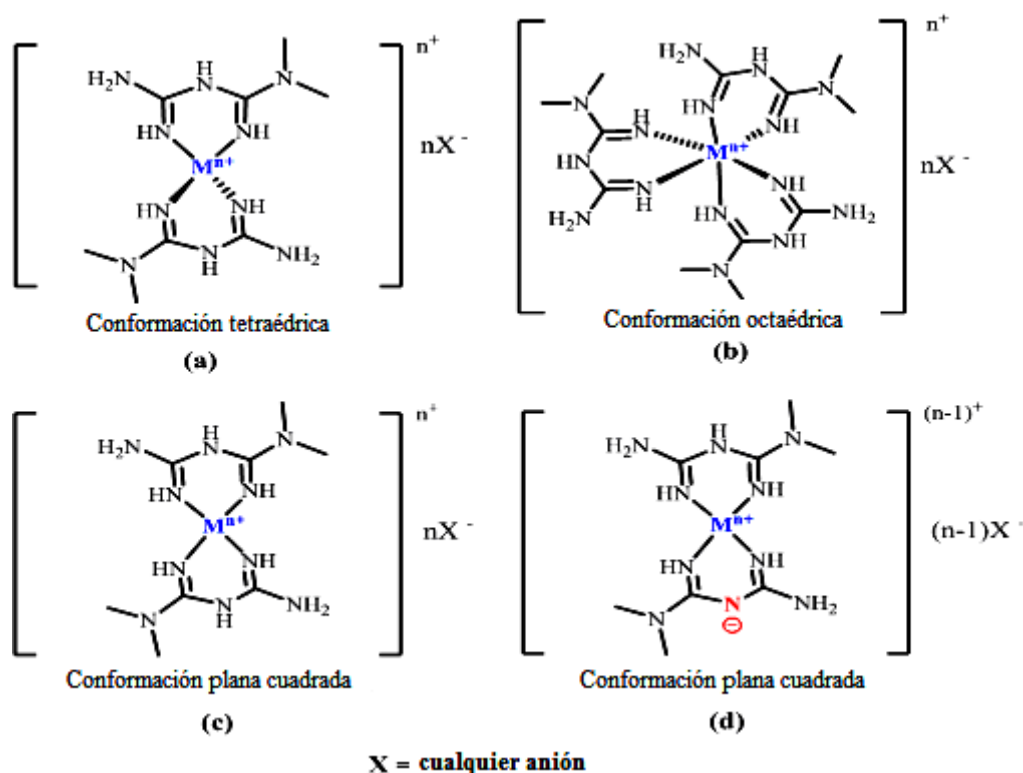
considerados como bases de Lewis. El clorhidrato de metformina se representa por la siguiente fórmula estructural representada en la fórmula I:



Fórmula I

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, los complejos de metformina-metales de transición obtenidos pueden ser de forma cuadrado planar, tetraédrica u octaédrica dependiendo del metal utilizado.

De acuerdo con lo anterior, un primer aspecto de la invención se refiere a un complejo de metformina-metal de transición de cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b), (c) o (d):



en las que M^{n+} ($n+ =$ carga positiva) corresponde a metales con conformaciones tetraédricas o cuadrado planas para níquel (II), cobre (II) y zinc (III) (fórmula (a), fórmula (c) o fórmula (d)) o conformaciones octaédricas para cobalto (II), cobre (II), 5 hierro (II) y bismuto (III) (fórmula (b)).

En otra realización la invención se refiere a los complejos de metformina-metal de transición como se definió anteriormente, seleccionados de complejo metformina-cobre, complejo metformina-hierro, complejo metformina bismuto, complejo metformina-níquel, complejo metformina-zinc.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la forma cristalina de los complejos de metformina-metal de transición.

15 En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de complejos metformina-cobalto caracterizada por difracción de rayos X de polvo que

comprende los siguientes valores 2Θ : 9,82; 10,31; 10,59; 10,67; 11,62; 12,12; 12,66; 13,04; 14,11; 14,53; 15,07; 15,39; 15,57; 16,06; 16,24; 16,59; 17,11; 17,47; 17,99; 18,47; 19,12; 19,71; 20,05; 20,72; 20,99; 21,28; 21,46; 21,69; 22,08; 22,94; 23,16; 23,31; 23,67; 24,03; 24,50; 25,21; 25,51; 25,87; 26,25; 26,87; 27,19; 27,47;
5 27,87; 28,09; 28,39; 28,64; 28,86; 29,48; 30,11; 30,41; 31,03; 31,31; 31,68; 32,19; 32,37; 32,53; 32,74; 33,20; 33,52; 33,99; 34,44; 34,63; 35,02; 35,23; 35,85; 36,16; 36,66; 37,17; 37,81; 38,07; 38,49; 38,72; 38,95; 39,24; 39,48; 39,70; 39,90; 40,03; 40,14; 40,38; 40,87; 41,36; 41,66; 42,21; 42,37; 42,59; 42,80; 43,16; 43,35; 44,00; 44,19; 44,41; 44,79; 45,11; 45,38; 45,55; 45,79; 46,06; 46,63; 47,37; 48,05; 48,45;
10 48,67; 49,00; 49,35; 49,81.

En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de complejos metformina-níquel caracterizada por difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2Θ : 9,78; 11,62; 14,24; 15,60; 16,86; 19,13;
15 20,14; 20,85; 23,25; 23,34; 23,64; 23,97; 24,68; 25,80; 26,33; 26,71; 27,53; 28,85; 30,83; 31,36; 31,96; 32,69; 33,61; 34,09; 34,45; 34,82; 34,99; 35,44; 35,76; 36,14; 36,44; 36,75; 37,17; 37,75; 37,98; 38,32; 38,46; 38,66; 38,83; 39,44; 39,76; 40,32; 40,90; 41,36; 41,74; 41,84; 41,96; 42,08; 42,30; 42,44; 42,79; 43,19; 43,65; 44,15; 44,53; 44,83; 45,31; 45,64; 45,83; 46,11; 46,39; 46,53; 46,97; 47,52; 47,74; 48,06;
20 48,26; 48,47; 48,76; 49,04; 49,47; 49,62.

En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de complejos metformina-cobre caracterizada por difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2Θ : 9,65; 11,78; 14,05; 15,31; 16,42; 18,79;
25 18,90; 19,37; 20,31; 21,40; 23,15; 23,49; 23,82; 24,33; 24,80; 24,92; 25,25; 26,03; 26,82; 28,22; 29,07; 29,22; 30,33; 30,68; 31,48; 31,81; 32,00; 32,08; 33,02; 33,19; 33,61; 33,94; 34,59; 35,73; 36,04; 36,42; 36,72; 36,89; 37,07; 37,95; 38,21; 38,33; 38,58; 38,91; 39,19; 39,39; 40,54; 40,64; 40,80; 40,95; 41,30; 41,57; 41,79; 42,39; 42,86; 43,05; 43,23; 43,41; 43,59; 44,10; 44,23; 44,78; 45,10; 45,27; 45,86; 46,07;

46,94; 47,14; 47,33; 47,54; 48,02; 48,20; 48,45; 48,63; 48,84; 49,12; 49,52; 49,72.

En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina de complejos metformina-zinc caracterizada por difracción de rayos X de polvo que

5 comprende los siguientes valores 2Θ : 7,68; 13,71; 14,07; 14,41; 14,79; 15,39; 16,25; 17,26; 18,11; 18,49; 18,94; 19,20; 19,42; 22,04; 22,88; 23,66; 24,44; 24,82; 25,12; 25,24; 26,89; 27,45; 27,71; 28,00; 28,35; 28,63; 28,93; 29,06; 29,58; 29,73; 30,14; 30,65; 30,88; 31,06; 31,30; 31,48; 32,16; 32,71; 33,36; 33,75; 34,11; 34,93; 35,69; 36,85; 37,15; 37,46; 37,68; 37,85; 38,11; 38,39; 38,53; 38,79; 38,97; 39,11;
10 39,44; 39,74; 40,30; 40,40; 40,71; 40,85; 41,61; 42,08; 42,17; 42,58; 42,79; 43,11; 43,41; 43,74; 44,22; 44,54; 44,85; 44,94; 45,20; 45,48; 45,60; 45,85; 46,22; 46,46; 46,63; 47,08; 47,28; 47,36; 47,58; 48,23; 48,42; 48,73; 48,99; 49,12; 49,48; 49,44.

De acuerdo con otro aspecto relacionado con la invención, la metformina puede
15 formar compuestos de coordinación utilizando dos opciones: 1) al desprotonar el nitrógeno de la amina con la ayuda de una base fuerte, generando de esta manera una molécula cargada negativamente, es decir, un nucleófilo que se puede coordinar a una especie metálica central; 2) se agrega una base que permite la formación de la metformina neutra, que puede actuar como base de Lewis a
20 través de pares libres de las aminas para formar complejos con los cationes metálicos Fe^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} y Bi^{3+} . En esta segunda opción, los centros metálicos se comportarán como ácidos de Lewis, es decir, electrófilos, dando lugar a nuevos complejos metálicos de coordinación o metalofármacos biológicamente activos.

25 De acuerdo con la reactividad del ligando, las posibles fórmulas generales que se pueden obtener son $[\text{M}^{n+}(\text{Mfn})_n] \cdot n\text{X}^-$, $[\text{M}^{n+}(\text{Mfn})_{n+1}] \cdot n\text{X}^-$, $[\text{M}^{n+}(\text{Mfn})^{m-}_n] \cdot n-m\text{X}$, en las que:

M representa el catión central (Fe^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , y Bi^{3+}); $n+$ representa la carga positiva;

m representa la carga negativa;

X representa cualquier monoanión; y

Mfn representa la metformina.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se ha desarrollado un método de preparación para la caracterización espectroscópica, térmica y estructural de complejos metformina-metal de transición.

10 De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación para una forma cristalina del complejo de metformina-cobalto que comprende cualquiera de las etapas posteriores a) o b):

- a) mezclar 4 ml de una solución acuosa del ligando de metformina (Mfn) ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5\text{Cl}$) (510 mg, 3,08 mmol) con 4 ml de la solución acuosa de cloruro de cobalto (II) ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (200 mg, 1,54 mmol), adicionar 5 ml de NaOH 2 mol L^{-1} .
- 15 La mezcla de reacción se lleva a reflujo bajo constante agitación por 60 minutos. Dejar enfriar la mezcla de reacción y filtrar para obtener un sólido cristalino del complejo de metformina-cobalto; o
- b) Mezclar 10 ml de una disolución metanólica de 33 mg (0,2 mmol) del ligando de Mfn ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5\text{Cl}$) con 1,2 equivalentes de NaOH y 5 ml de solución metanólica de la sal de cloruro decobalto (II) ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (23 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se lleva a reflujo bajo constante agitación durante
- 20 60 minutos. Dejar enfriar la mezcla de reacción y filtrar para obtener un sólido cristalino del complejo de metformina-cobalto.

De acuerdo con otro aspecto, la invención puede también refiere a un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de metformina-níquel que comprende cualquiera de las etapas posteriores a) o b):

25

- a) Mezclar 4 ml de una solución acuosa del ligando Mfn ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5\text{Cl}$) (510 mg, 3,08 mmol) con 4 ml de la solución acuosa de sulfato de níquel ($\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (200 mg, 1,54 mmol) adicionando gota a gota 4 ml de una solución de KOH 2 mol L^{-1} . La mezcla de reacción se lleva a reflujo bajo constante agitación por 60 minutos. Dejar enfriar la mezcla de reacción y filtrar para obtener un sólido

cristalino del complejo de metformina-níquel; o

- b) Disolver 66 mg (0,4 mmol) 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 mmol). Adicionar a la mezcla de reacción 53 mg (1,33 mmol) de NaOH, luego se lleva a reflujo bajo constante agitación por 60 minutos. Enfriar la mezcla de reacción y filtrar para obtener un sólido cristalino del complejo de complejo de metformina-níquel

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 a) o b):

- 10 a) Adicionar 4 ml de una solución acuosa del ligando de Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (119 mg, 0,72 mmol) y 4 ml de una solución acuosa de cloruro de zinc (II) ($ZnCl_2$) (200 mg, 1,46 mmol) en un matraz de fondo. La mezcla de reacción es basificada con 1,2 equivalentes de NaOH. Agitar la mezcla de reacción durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Filtrar la solución resultante para obtener un sólido incoloro.; o
- 15 b) Adicionar 66 mg (0,4 mmol) del ligando Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) en un matraz de fondo plano y disolver en 4 ml de una solución acuosa de sulfato de níquel ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (47 mg, 0,2 mmol) a la que se agrega 53 mg (1,33 mmol) de NaOH. Agitar la mezcla de reacción magnéticamente durante 60 minutos. El sólido resultante se filtra y se lava para obtener un sólido incoloro.

20

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de metformina-cobre que comprende las etapas posteriores a) y b):

- a) Mezclar 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 cobre (II) ($CuCl_2 \cdot 2H_2O$) (200 mg, 1,17 mmol) y 1,2 equivalentes de NaOH.
- b) Agitar durante 60 minutos a temperatura ambiente la mezcla. La solución resultante se concentra, enfriar a temperatura ambiente y filtrar para obtener un sólido. Disolver el sólido en agua y cristalizar por evaporación lenta para obtener cristales innecesarios.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de metformina-hierro que comprende las etapas posteriores a) y b):

- a) Mezclar 4 ml de una solución acuosa del ligando de 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 en un matraz de fondo plano,
- b) Agitar la mezcla de reacción durante 60 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se concentra, enfría a temperatura ambiente, y se filtra para obtener un sólido.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo de metformina-bismuto que comprende las etapas posteriores a) y b):

- a) Adicionar 4 ml de una solución acuosa del ligando de Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (204 mg, 1,23 mmol) y 4 ml de una solución metanólica de nitrato de bismuto (III) (200 mg, 0,41 mmol) en un matraz de fondo plano y agregar 1,2 equivalentes de NaOH.
- b) Llevar la mezcla a reflujo durante 60 minutos. Enfriar la mezcla de reacción y se filtra para separar el sólido cristalino.

20 En un aspecto particular de la invención, se siguió la misma metodología para la síntesis de todos los compuestos de coordinación. Sin embargo, en algunos casos, las bases tales como NaOH, KOH y trietilamina se variaron para determinar el efecto de una base fuerte y una base débil. Adicionalmente, se llevaron a cabo pruebas con diferentes disolventes para encontrar el mejor ambiente de reacción y cristalización.

25 Los complejos de metformina pueden estar en forma de sal; adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, se propone un método para tratar la hiperglucemia, que incluye la diabetes tipo II (DMNDI) y/o diabetes tipo I (DMDI) en el que se da al paciente una dosis terapéuticamente efectiva del complejo de metformina-clorhidrato, incluyendo sus formas cristalinas y a base de sal.

5 Los complejos de metales de transición de metformina pueden mostrar otras configuraciones polimórficas.

10 En otra realización, se evaluó la viabilidad celular de los complejos metformina-metal de Co(II), Ni(II) y Cu(II) obtenidos en células musculares de ratón C2C12 (ATCCRL-1772TM) y células de carcinoma hepático humano HepG2 (ATCC HB-8065TM) mediante el ensayo MTT después del tratamiento de los tres compuestos diferentes durante 4 horas (C2C12) o 48 horas (HepG2), para determinar el potencial de los compuestos como nuevos fármacos seguros. Los resultados demuestran que los compuestos presentan una baja citotoxicidad a dosis inferiores a 250 µg/ml con una viabilidad celular superior al 80 %.

15

Las formulaciones de la presente invención se incluyen para administración oral, nasal, tópica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar en forma de dosificación unitaria o múltiple, de liberación inmediata, retardada o prolongada y se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con materiales portadores o excipientes para producir una única forma de dosificación será la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En general, esta cantidad variará, para formas de dosificación sólidas, entre aproximadamente 50 mg y 800 mg para administrar cada 8 horas en formas de liberación inmediata, 150 mg a 1200 mg para formas de liberación prolongada de 12 horas o 150 a 2400 mg para formas de liberación sostenida en 24 horas. Para formas de dosificación no sólidas, concentraciones entre 1 % y aproximadamente 99 % del ingrediente activo, preferiblemente entre aproximadamente 5 por ciento y aproximadamente 70 por ciento.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende los complejos de metformina-metal tal como se definieron anteriormente.

5

Las formas farmacéuticas para la administración oral de las formulaciones de la invención pueden ser cápsulas, sobres, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (utilizando una base saborizada, generalmente sacarosa y goma arábica o tragacantina), polvos, gránulos o como una solución o suspensión líquida, acuosa
10 o no acuosa, o como emulsión líquida de aceite en agua (o/w) o agua en aceite (w/o), como elixir o jarabe, o como tableta (utilizando una base inerte, como gelatina y glicerina o sacarosa). Cada uno contiene una cantidad predeterminada de un complejo de metformina de la presente invención tal como un fármaco o ingrediente activo.

15

Otras formas farmacéuticas de la invención son aquellas de liberación prolongada para facilitar la administración y adherencia. Esto se puede hacer en comprimidos y cápsulas, utilizando los fármacos descritos y aprobados en las farmacopeas. Estos nuevos complejos tienen la característica de tener una polaridad neutra en la
20 mayoría de los casos, lo que les otorga una mayor permeabilidad para mejorar su coeficiente de partición aceite/agua, aumentando su absorción, disminuyendola cantidad de ingrediente activo que se va a utilizar para lograr un efecto terapéutico. Posteriormente se continuará con el proceso para determinar su permeabilidad y solubilidad de acuerdo con la farmacopea, posteriormente farmacocinética
25 in vitro y animales. Ensayos farmacodinámicos en modelos mitocondriales y hepáticos.

Si bien la presente invención se ha descrito en términos de realizaciones y aplicaciones particulares, tanto en forma resumida como detallada, no se pretende

que estas descripciones limiten de ninguna manera su alcance a dichas realizaciones y aplicaciones, y se entenderá que muchas sustituciones, cambios y variaciones en las realizaciones descritas, aplicaciones y detalles del método y sistema ilustrados en el presente documento y de su operación se pueden realizar
5 por aquellos expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de esta invención.

La terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito de solo describir realizaciones particulares y no pretende ser limitativa de la invención. Como se utiliza en el presente documento, el término “y/o” incluye cualquiera y
10 todas las combinaciones de uno o más de los ítems enumerados asociados. Como se utiliza en el presente documento, las formas singulares “un”, “una” y “el” pretenden incluir las formas plurales, así como las formas singulares, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

15 Se entenderá adicionalmente que los términos “comprende” y/o “que comprende”, cuando se utilizan en esta especificación, especifican la presencia de características, pasos, operaciones, elementos y/o componentes establecidos, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, pasos, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos. Las expresiones
20 “que consiste” y/o “que consiste esencialmente en” se utilizan en lugar de comprender como expresión sinónima.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos (que incluyen los términos técnicos y científicos) utilizados en el presente documento tienen el mismo
25 significado que comúnmente entienden los expertos con conocimientos básicos en la materia a la que pertenece esta invención. Se entenderá adicionalmente que los términos, tales como aquellos definidos en los diccionarios de uso común, se deben interpretar con un significado que sea consistente con su significado en el contexto de la técnica relevante y la presente divulgación y no se interpretarán de

una manera idealizada o sentido excesivamente formal a menos que así se defina expresamente en el presente documento.

En la descripción de la invención, se entenderá que se divulgan una serie de técnicas y pasos. Cada uno de estos tiene un beneficio individual, y cada uno también puede utilizarse junto con una o más, o en algunos casos todas, de las otras técnicas descritas. De acuerdo con lo anterior, en aras de la claridad, esta descripción se abstendrá de repetir todas las combinaciones posibles de los pasos individuales de manera innecesaria. No obstante, la especificación y las reivindicaciones en una patente no provisional, una solicitud PCT o una solicitud de patente adicional a la que se hace referencia para reivindicar la prioridad de esta Solicitud de Patente Provisional se deben leer con el entendimiento de que dichas combinaciones están completamente dentro del alcance de la invención y las reivindicaciones.

15

En el presente documento se discuten nuevos complejos de metformina con metales de transición y elementos del grupo P, métodos para uso terapéutico y su método de preparación. En la siguiente descripción, con fines explicativos, se establecen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de la presente invención. Sin embargo, será evidente para alguien experto en la técnica que la presente invención se puede poner en práctica sin estos detalles específicos.

La presente divulgación se debe considerar como un ejemplo de la invención y no pretende limitar la invención a las realizaciones específicas ilustradas por las figuras o la descripción a continuación.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al complejo de metformina-metal de transición como se definió anteriormente o a una composición farmacéutica del mismo, para uso en terapia.

- 5 El clorhidrato de metformina se utiliza ampliamente en el tratamiento y prevención de la diabetes tipo II, especialmente en pacientes que sufren de sobrepeso y función renal normal. Su ventaja es que no produce crisis hipoglucémicas que puedan poner en peligro la vida. También ayuda a reducir los niveles de LDL y triglicéridos en sangre y es el único medicamento conocido para prevenir enfermedades
- 10 cardiovasculares relacionadas con la diabetes. Inicialmente se utilizó para tratar la malaria y como fármaco antiviral antibacteriano. La metformina tiene una biodisponibilidad entre el 40 y el 60 % y no se une a proteínas plasmáticas. No es metabolizado por el hígado y es excretado de forma inalterada por el riñón.
- 15 Su distribución tisular es rápida, acumulándose en el tubo digestivo y en menor proporción en el hígado y el riñón. Tiene un lento acceso a los eritrocitos (5 % de la dosis en sangre), alcanzando una menor concentración en sangre que en plasma. El volumen de distribución (V_d) es de 654 ± 358 l.
- 20 Su farmacodinamia se centra en controlar la glucogénesis en el hígado, aumentando la captación celular de glucosa y reduciendo el apetito, así como la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, sin producir hiperinsulinemia. Es la única molécula hipoglucemiante que reduce el riesgo de trastornos macrovasculares y
- 25 microvasculares y protege al cuerpo contra las complicaciones cardiovasculares ligadas con la diabetes.

La metformina es un fármaco seguro y eficaz, probado durante muchos años y en millones de pacientes. Rara vez ha mostrado efectos secundarios, que incluyen acidosis láctica, que está ligada a una función renal alterada.

- 5 Por otro lado, los elementos del bloque P (que tienen sus electrones de valencia en el orbital p) se ubican en los grupos III-A VIII-A de la tabla periódica de elementos. En estos elementos, el nivel energético más externo corresponde a los orbitales p. Los metales de transición, también conocidos como elementos de transición, son el grupo al que pertenece el cobalto. El cobalto tiene algunas características
- 10 de los metales de transición, que incluyen la configuración electrónica del orbital d, parcialmente lleno de electrones. Esto tiene implicaciones en la estructura y la cadena respiratoria mitocondrial, que se basa en el transporte de electrones.
- 15 Exhibe estados de oxidación bajos ya que los compuestos en los que el cobalto tiene un estado de oxidación de +4 son poco comunes. El estado de oxidación +2 es muy frecuente, al igual que el +3. También existen complejos esenciales con un estado de oxidación de +1.
- 20 El cobalto es esencial para todos los animales, incluyendo los humanos. Forma parte de la cobalamina (vitamina B12). Una deficiencia de cobalto puede provocar anemia. No obstante, la anemia secundaria debido a la deficiencia de cobalto es bastante rara, ya que consumir trazas del elemento es suficiente para mantener una homeostasis adecuada. Adicionalmente, el cobalto es un elemento que se
- 25 puede encontrar en diversos alimentos, lo que dificulta que sufra una carencia por su baja ingesta.

Las proteínas a base de cobalamina utilizan el anillo corrin para mantener unido el cobalto. La coenzima B12 ofrece el enlace C-Co, que participa en las reacciones.

Sin embargo, en el caso de altas concentraciones de estos iones metálicos, pueden surgir graves consecuencias para la salud. Aún no se han definido rangos para su uso en humanos con fines terapéuticos y nutricionales

- 5 De acuerdo con lo anterior, otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad en el que se da al paciente una dosis terapéuticamente efectiva de un complejo de metformina-metal de transición o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección en el que se da al paciente una dosis terapéuticamente efectiva de un complejo de metformina-metal de transición o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad se selecciona de diabetes, especialmente diabetes tipo II, así como hiperglucemia, obesidad,
- 15 hipertrigliceridemia, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, cáncer y afecciones relacionadas, preferiblemente en el que la enfermedad se selecciona de diabetes, obesidad, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, aterosclerosis y cáncer, y más preferiblemente en el que la enfermedad se selecciona de diabetes tipo II (DMNDI), diabetes tipo I (DMDI), síndrome metabólico,
- 20 hipertrigliceridemia, hiperglucemia, aterosclerosis, malaria y cáncer.

- Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad seleccionada de diabetes, obesidad, hipertrigliceridemia, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, cáncer y afecciones relacionadas en el que se da al
- 25 paciente una dosis terapéuticamente efectiva de un complejo de metformina-metal de transición o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente en el que la enfermedad se selecciona de diabetes, obesidad, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, aterosclerosis y cáncer, y más preferiblemente en el que la enfermedad se selecciona de diabetes tipo II (DMNDI), diabetes tipo I (DMDI),

obesidad, síndrome metabólico, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, aterosclerosis, malaria y cáncer o la paciencia experimenta la infección por protozoos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5

La **Fig. 1.** Ilustra fotografías de los nueve complejos de metformina-metal de la presente invención.

La **Fig. 2.** Ilustra las estructuras de los compuestos obtenidos **a)**
10 $[\text{Co}(\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5)_3]\text{Cl}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, **b)** $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5)_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, **c)** $[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_2]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ y **d)**
 $[\text{Zn}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)\text{Cl}_3]$

La **Fig. 3.** Ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el compuesto MfnCo (a).

15

La **Fig. 4.** Ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el compuesto MfnNi (f).

La **Fig. 5.** Ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el compuesto
20 MfnCu (e).

La **Fig. 6.** Ilustra el patrón de difracción de rayos X en polvo para el compuesto MfnZn (h).

25 La **Fig. 7.** Ilustra el gráfico espectroscópico de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) del clorhidrato de metformina.

La **Fig. 8.** Ilustra el gráfico espectroscópico de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) del compuesto de coordinación de cobalto (II) con el método 1 (a).

La **Fig. 9.** Ilustra el gráfico espectroscópico de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) del compuesto de coordinación de cobalto (II) con el método 2 (b).

- 5 La **Fig. 10.** Ilustra el gráfico espectroscópico de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) del compuesto de coordinación de cobre (II) con el método 1 (c).

La **Fig. 11.** Ilustra el gráfico espectroscópico de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) del compuesto de coordinación de cobre (II) con el método 1 (d).

10

La **Fig. 12.** Ilustra el gráfico espectroscópico de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) del compuesto de coordinación de cobre (II) con el método 2 (e).

- 15 La **Fig. 13.** Ilustra el gráfico espectroscópico de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) del compuesto de coordinación de cobre (II) con el método 1 (f).

La **Fig. 14.** Ilustra el gráfico espectroscópico de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) del compuesto de coordinación de níquel (II) con el método 2 (g).

- 20 La **Fig. 15.** Ilustra el gráfico espectroscópico de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) del compuesto de coordinación de zinc (II) (h).

La **Fig. 16.** Ilustra el gráfico espectroscópico de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) del compuesto de coordinación de bismuto (III) (i).

25

La **Fig. 17.** Ilustra el gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el ligando de clorhidrato de metformina.

La **Fig. 18.** Ilustra el gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría

de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina-cobalto (II) con el método 1 (a).

5 La **Fig. 19.** Ilustra el gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina-níquel (II) con el método 1 (c).

10 La **Fig. 20.** Ilustra el gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina-cobre (II) con el método 1 (f).

La **Fig. 21.** Ilustra el gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la metformina-zinc (II) (h).

15 La **Fig. 22.** Ilustra el gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la metformina-bismuto (III) (i).

La **Fig. 23.** Ilustra la citotoxicidad de diferentes moléculas en las estirpes celulares C2C12 y HepG2.

20

Ejemplos

Procedimiento de preparación de los complejos de metformina-metales de transición

25

Ahora se describe el primer procedimiento para la preparación del complejo clorhidrato-metformina-cobalto:

En un matraz de fondo plano, 10 ml de soluciones metanólicas del ligando de Mfn

($C_4H_{12}N_5Cl$) (33 mg, 0,2 mmol) se mezclaron con 1,2 equivalentes de NaOH y 5 ml de cloruro de cobalto (II) ($CoCl_2 \cdot 6H_2O$) (23 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 60 minutos. La solución resultante se concentró y se enfrió a temperatura ambiente. Se obtuvieron cristales cúbicos de color rojizo

- 5 mediante evaporación lenta después de 4 semanas (rendimiento =61,57 %).
Análisis Elemental Calculado para $[Co(C_4H_{11}N_5)_3]Cl_2 \cdot 2H_2O$
($C_{12}H_{37}N_{15}O_2Cl_2Co$): C, 26,05; H, 6,74; N, 37,97. Encontrado: C, 25,86; H, 6,02; N, 37,21.

- 10 Un segundo procedimiento para la preparación del complejo de metformina- cobalto es el siguiente:

En un matraz de fondo plano, 10 ml de soluciones metanólicas del ligando de metformina ($C_4H_{12}N_5Cl$) (33 mg, 0,2 mmol) se mezclaron con 1,2 equivalentes de
15 NaOH y 5 ml de la sal de cloruro de cobalto (II) ($CoCl_2 \cdot 6H_2O$) (23 mg, 0,1 mmol). Se llevó a reflujo y se agitó durante 60 minutos a 100°C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente permitiendo su evaporación en un evaporador, dando lugar a un sólido rojizo.

- 20 En una realización, se describe ahora el primer procedimiento para la preparación de un complejo de metformina-níquel:

- En un matraz de fondo plano, 4 ml de una solución del ligando de Mfn ($C_4H_{12}N_5Cl$) (66 mg 0,4 mmol) se mezclaron con 4 ml de solución acuosa de sulfato de níquel
25 (II) ($NiSO_4 \cdot 6H_2O$) (47 mg, 0,2 mmol) y 53 mg de NaOH (1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para separar el sólido naranja (polvo cristalino) obtenido. El sólido obtenido se disolvió en agua, y se agregó en forma de gotas HCl hasta disolución. El compuesto se recrystalizó

mediante evaporación lenta para obtener cristales de naranja prisma (rendimiento =53,70 %). Análisis Elemental Calculado para $[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_5)]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ($\text{C}_8\text{H}_{23}\text{N}_{10}\text{OClNi}$): C, 26,01; H, 6,27; N, 37,91. Encontrado: C, 25,67; H, 5,81; N, 37,03.

5

En otra realización, el segundo procedimiento para la preparación de un complejo de metformina-níquel es el siguiente:

10 En un matraz de fondo plano, (66 mg, 0,4 mmol) del ligando, Mfn ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5\text{Cl}$) 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 agregó (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).

15 En otra realización, el procedimiento para la preparación de un complejo de metformina-cobre es el siguiente:

20 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 recristalizó mediante evaporación lenta para obtener cristales superfluos púrpura (rendimiento
25 =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.

En otra realización, el procedimiento para la preparación de un complejo de

metformina-hierro es el siguiente:

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
5 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.

10 En otra realización, el procedimiento para la preparación de un complejo de metformina-bismuto es el siguiente:

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
15 de metanol de nitrato de bismuto (III) (200 mg, 0,41 mmoles) al que se agregaron 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).

Por lo tanto, la invención basada en la síntesis de complejos de metal-metformina
20 (metal = Fe^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Bi^{3+} , Ni^{2+}) se llevó a cabo en un solo paso, a través del uso de calentamiento por reflujo. De acuerdo con la presente invención se obtuvieron nueve compuestos diferentes para los cuales se obtuvieron las propiedades fisicoquímicas, y se analizaron a través de diferentes técnicas espectroscópicas, térmicas y de difracción de rayos X, las cuales se presentan
25 más adelante para cada compuesto.

Adicionalmente, los productos de reacción se analizaron a través de microscopía óptica, detectándose de esta manera cristales para los compuestos (a), (b), (e), (f) y (g), con configuraciones irregulares de cubos, bloques y placas.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos de coordinación obtenidos.

Compuesto	Color	Textura	Solubilidad	Punto de fusión (°C)
<i>MfnCo(a)</i>	naranja rojizo	Sólida	DMSO/MeOH/agua (parcialmente soluble)	270
<i>MfnCo(b)</i>	naranja rojizo	Sólida	agua/metanol	246
<i>MfnCu(c)</i>	Rosa pálido	Polvorienta	Insoluble	245
<i>MfnCu(d)</i>	Rosa fucsia	Similar al algodón	DMSO	225
<i>MfnCu(e)</i>	Rojo persa	Polvorienta	Agua	255
<i>MfnNi (f)</i>	Naranja	Polvorienta	metanol (parcialmente soluble)	316
<i>MfnNi (g)</i>	Naranja	Polvorienta	DMSO/cloroformo	314
<i>MfnZn (h)</i>	Blanco	Polvorienta	DMSO	229
<i>MfnBi (i)</i>	Blanco	Sólida		---

5

Los complejos de metformina-metal informados se caracterizaron por completo mediante difracción de rayos X de cristal único, presentando los siguientes parámetros de celda e información cristalográfica. En particular, la tabla 2 muestra los datos cristalográficos de los complejos metformina-metal (M= Co, Ni, Cu y Zn)

10 como se muestra:

Tabla 2. Datos cristalográficos y parámetros de refinamiento para los compuestos
 (1) $[\text{Co}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_3]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, (2) $[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_5)]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$, (3)
 $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y (4) $[\text{Zn}(\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5)\text{Cl}_3]$.

Compuesto	(1)	(2)	(3)	(4)
	$\text{C}_{12} \text{H}_{33} \text{N}_{15} \text{Co}$, 2(Cl), H_2O	$\text{C}_{16} \text{H}_{42} \text{N}_{20} \text{Ni}_2$, 2(Cl), $2\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_8 \text{H}_{22} \text{N}_{10}$ Cu, 2(Cl), 2($\text{H}_2 \text{O}$)	$\text{C}_4 \text{H}_{12} \text{Cl}_3 \text{N}_5$ Zn
Fórmula Emp.				
FW (g/mol)	535,38	739,05	428,83	301,91
Sistema de cristal	Monoclínico			
Grupo Espacial	C2/c	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c
Celda Unitaria				
<i>a</i> (Å)	36,470(2)	13,3863(6)	5,1596(14)	12,5200(12)
<i>b</i> (Å)	8,5892(6)	7,4187(5)	11,562(2)	7,5140(6)
<i>c</i> (Å)	17,3656(13)	15,7512(9)	15,091(4)	13,0298(13)
β (°)	99,376(6)	104,757(5)	95,63(3)	113,199(12)
Volumen (Å ³)	5367,1(6)	1512,64(15)	895,9(4)	1126,7(2)
Z	4	4	2	2
Calculado ρ (mg/m ³)	1,325	1,618	1,590	1,780
Coeficiente Abs. (mm ⁻¹)	0,872	1,476	1,541	2,856
F(000)	2248	772	446	608
Rango θ (°)	2,7 – 28,0	2,7-34,5	2,7-26,5	3,2 – 29,0
Ref. recolectada/ [R(int)Un] Único	38196, 6485 [0,120]	4364,2843 [0,019]	5415, 1863 [0,091]	5154, 2966 [0,025]
Compleitud (%)	99,6	98,8	99,9	99,2
Datos/ rest. /parámetro	6485/0/323	2843/0/111	1863/0/119	2966/0/120
Gof en F ²	1,01	1,09	1,04	1,09

R1 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0601	0,0512	0,0585	0,0373
wR2 [$I > 2\sigma(I)$]	0,1598	0,1314	0,1570	0,0928

El $[\text{Co}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_3]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (compuesto de MfnCo (b)) se cristaliza dentro del sistema cristalino monoclinico con un grupo espacial C2/c. Este compuesto está compuesto de tres moléculas de ligando de Mfn coordinadas con el catión Co^{2+} ,
5 dos aniones de Cl y dos moléculas de agua de cristalización por unidad asimétrica. El ligando se coordina con el catión metálico a través del nitrógeno del grupo amino que forma un quelato. Este modo de coordinación produce la estabilidad a la molécula y permite su formación. El catión se coordina con seis átomos de nitrógeno, que forma un compuesto con geometría octaédrica. El nuevo compuesto
10 es un compuesto iónico donde $[\text{Co}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_3]^{2+}$ es el catión, y los iones de cloruro actúan como contraiones.

El compuesto $[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_2]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (compuesto MfnNi (f)) se obtuvo como cristales amarillos que se cristalizan en el grupo espacial monoclinico C2/c. El compuesto
15 contiene dos complejos catiónicos, dos aniones de cloruro y dos moléculas de agua en la unidad asimétrica. Los complejos se forman por un ligando de metformina y una metformina desprotonada coordinada con el centro Ni^{2+} , que forma una disposición de cuatro coordenadas (NiN_4) con un poliedro plano cuadrado distorsionado o paralelepípedo.

20 El $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5)_2]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (compuesto MfnCu (e)) MfnCu se obtuvo como cristales púrpuras. La unidad asimétrica se forma por un medio catión metálico Cu^{2+} ubicado en un centro de simetría, el cual se coordina por un ligando quelato de metformina, un anión cloruro como un contraión y una molécula de agua libre. El complejo
25 se forma por la coordinación de dos ligandos quelados de metformina para generar un poliedro rectangular de cuatro coordenadas (CuN_4).

El $[\text{Zn}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)\text{Cl}_3]$ (compuesto MfnZn (h)) se obtuvo como cristales incoloros con un metal Zn^{2+} coordinado por tres aniones de cloruro y una molécula de metformina protonada en la unidad asimétrica. El complejo final presenta una disposición tetraédrica (ZnNCl_3) alrededor del centro de Zn.

5

La Figura 5 muestra el espectro infrarrojo del ligando de clorhidrato de metformina; la molécula se compone por varios tipos de enlaces tales como C-N, N-H, C-H, y C=N, que corresponden a diferentes grupos funcionales que absorben radiación bajo longitudes de onda específicas.

10

Las bandas características de los grupos funcionales en el espectro: (C-N): 1053 cm^{-1} y 1163 cm^{-1} ; (C=N): 1562 cm^{-1} y 1629 cm^{-1} ; (C-H): 2811 cm^{-1} y (N-H): 3168 cm^{-1} , 3293 cm^{-1} y 3377 cm^{-1} . Adicionalmente, se observa una gran banda de intensidad a 2358 cm^{-1} que se debe a la presencia de CO_2 durante el proceso de medición.

15

La Figura 6 muestra el espectro infrarrojo obtenido para el compuesto de coordinación metformina de Co(II) (a) con las bandas características de los grupos funcionales: (C-N): 1049 cm^{-1} y 1226 cm^{-1} , donde se evidencia un desplazamiento bajo una mayor longitud de onda en esta última banda de absorción; (C=N): 1575 cm^{-1} ; (C-H): 2859 cm^{-1} y 2937 cm^{-1} . Para el (N-H), se observa un ancho de banda muy intenso en 3336 cm^{-1} y 3624 cm^{-1} . Finalmente, se presenta una banda a 2358 cm^{-1} debido a la presencia de CO_2 durante el proceso de medición del compuesto de coordinación.

20

25

La Figura 7 muestra el espectro infrarrojo para el compuesto de coordinación de cobalto obtenido por el método 2, donde se pueden detallar las bandas características de los grupos funcionales: (C-N): 1062 cm^{-1} , 1192 cm^{-1} y 1245 cm^{-1} , mientras que un ligero desplazamiento también es evidente bajo una mayor

- longitud de onda en esta última banda de absorción; (C=N): 1512 cm⁻¹ y 1673 cm⁻¹, con el último que tiene una gran intensidad. Para (N-H) y (O-H): 3406 cm⁻¹, se observa un ancho de banda grande e intenso debido a la superposición de las bandas respectivas de cada grupo funcional ya que el ambiente de reacción del compuesto **(b)** era metanol. Adicionalmente, no se detectaron bandas para el grupo funcional (C-H), cuyo rango de absorción es de 2960-2850 cm⁻¹, ya que las bandas también pueden estar superpuestas con la banda grande (N-H) y (O-H), como una consecuencia de su tamaño e intensidad de absorción.
- 10 La Figura 8 muestra el espectro infrarrojo para el compuesto de coordinación de cobre. Se aprecian las bandas características de los grupos funcionales: (C-N): 1278 cm⁻¹; (C=N): 1676 cm⁻¹; (C-H): 3164 cm⁻¹ y (N-H): 3216 cm⁻¹, 3358 cm⁻¹ y 3398 cm⁻¹.
- 15 La Figura 9 muestra el espectro infrarrojo para el compuesto de coordinación de cobre (II) del método 1 (d); se ven las bandas características de los grupos funcionales: (C-N): 1266 cm⁻¹; (C=N): 1519 cm⁻¹ y 1645 cm⁻¹; (C-H): 3254 cm⁻¹ y para (N-H): un 3372 cm⁻¹ y 3431 cm⁻¹.
- 20 La Figura 10 muestra el espectro obtenido para el compuesto de coordinación de cobre (II) a través del método 2 **(e)**. Las bandas características para los grupos funcionales fueron: (C-N): 1058 cm⁻¹ y 1277 cm⁻¹; (C=N): 1567 cm⁻¹ y 1621 cm⁻¹; (C-H): 2851 y 2941 cm⁻¹; (N-H) un 3285 cm⁻¹; 3381 cm⁻¹ y 3464 cm⁻¹. Se observa una banda intensa a 2335 cm⁻¹ que es causada por la presencia de CO₂ cuando se miden las muestras.
- 25

La Figura 11 corresponde al espectro infrarrojo del compuesto de coordinación de níquel (II) del método 1 (f). Las bandas características de los grupos funcionales son: (C-N): 1041 cm⁻¹ y 1372 cm⁻¹ para el (C=N): 1572 cm⁻¹; (C-H): 2801 cm⁻¹ y (N-

H): 3227 cm⁻¹, 3344 cm⁻¹ y 3458 cm⁻¹.

La Figura 12 corresponde al espectro infrarrojo del compuesto de coordinación de níquel (II) del método 2 (g). Las bandas características de los grupos funcionales son: (C-N): 1058 cm⁻¹ y 1306 cm⁻¹; (C=N): 1572 cm⁻¹. Una banda fuerte está presente en 1469 cm⁻¹, que corresponde a los dos grupos de radicales metilo combinados con la amina terciaria. Para (C-H): 2803, 2864, 2936 y 3001 cm⁻¹; (N-H): 3248, 3342 cm⁻¹ 3431 y 3496 cm⁻¹.

La Figura 13 corresponde al espectro infrarrojo del compuesto de coordinación (h) de zinc (II). Las bandas características de los grupos funcionales son: (C-N): 1076 cm⁻¹, 1180 cm⁻¹ y 1240 cm⁻¹, con un ligero desplazamiento a mayores longitudes de onda bajo esta última banda de absorción; (C=N): 1666 cm⁻¹, que es la mayor absorción de todo el espectro. También se detecta una banda en 1491 cm⁻¹ que corresponde a dos grupos de metal radicales combinados con la amina terciaria. (C-H): 2831 cm⁻¹, y 2940 cm⁻¹ y (N-H): 3272 cm⁻¹, 3350 cm⁻¹ y 3437 cm⁻¹.

La Figura 14 corresponde al espectro infrarrojo del compuesto de coordinación de bismuto (III). Las bandas características de los grupos funcionales son: (C-N): 1058 cm⁻¹ y 1377 cm⁻¹, con un ligero desplazamiento bajo mayores longitudes de onda en esta última banda de absorción; (C=N): 1585 y 1628 cm⁻¹; (C-H): 2948 cm⁻¹ y finalmente (N-H): 3172 cm⁻¹ y 3365 cm⁻¹.

La Tabla 3 muestra un resumen de los valores de absorción para cada compuesto.

El análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC), suministraron los siguientes resultados:

La Figura 16 muestra el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina y cobalto (II) con el método 1 (a). Se pueden evidenciar dos pérdidas de masa. Están marcados en la curva TGA como 1 y 2, con los porcentajes de pérdida de masa presentados en la Tabla 4.

- 5 Cabe mencionar que se pueden proponer posibles estructuras moleculares que coincidan con la masa del compuesto.

Tabla 3. Absorciones en el espectro IR de los compuestos de coordinación obtenidos.

Compuesto	grupo funcional	Vibración (cm ⁻¹)	Compuesto	grupo funcional	Vibración (cm ⁻¹)
Metformina	C-N	1053, 1163	MfnCu (e)	C-N	1058, 1277
	C=N	1562, 1629		C=N	1567, 1621
	C-H	2811		C-H	2851, 2941
		3168,		N-H	3285,
MfnCo (a)	N-H	3293, 3377	MfnNi (f)		3381, 3464
	C-N	1049, 1226		C-N	1041, 1372
	C=N	1575		C=N	1572
	C-H	2859, 2937		C-H	2801
MfnCo (b)	N-H	3336, 3624	MfnNi (g)	N-H	3227,
	C-N	1062,			3344, 3458
		1192, 1245		C-N	1058, 1306
	C=N	1512, 1673		C=N	1572
MfnCu (c)	C-H		MfnZn (h)	C-H	2803,
	N-H	3406			2864, 3001
	C-N	1278		N-H	3248,
	C=N	1676			3342,
	C-H	3164		C-N	3431, 3496

MfnCu (d)	N-H	3216, 3358, 3398	MfnBi (i)	C=N	1076, 1180, 1240
	C-N	1266		C-H	1666
	C=N	1519, 1645		N-H	2831, 2940
	C-H	3254			3272,
	N-H	3372, 3431		C-N	3350, 3437
				C=N	1058, 1377
				C-H	1585, 1628
				N-H	2948
					3172,
					3365.

Para este compuesto, se propone la fórmula molecular $[\text{Co}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)](\text{Cl})_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$, y, de acuerdo con los cálculos, los porcentajes teóricos de pérdida de masa que corresponden a las pérdidas de masa experimental (marcadas como 1 y 2 en la

5 curva de TGA) se relacionan con la pérdida de $\frac{1}{2}$ de la molécula de agua y la pérdida de la molécula de ligando, respectivamente.

La Figura 17 corresponde al análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina de cobalto (II) con el

10 método 2, donde se pueden observar dos pérdidas de masa, marcadas como 1 y 2 en la curva de TGA, cuyos porcentajes de pérdida de masa experimental se representan en la Tabla 4.

Para este compuesto, la fórmula molecular es $[\text{Co}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_3](\text{Cl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ de

15 acuerdo con la caracterización mediante XRD de cristal único, por tanto, se llevó a cabo el cálculo del porcentaje de pérdida de masa teórica (véase Anexos). De acuerdo con los cálculos, las pérdidas de masa experimental, que corresponden a la curva de TGA (marcadas como 1 y 2), se vinculan a la pérdida de dos

moléculas de agua de cristalización y la pérdida de dos moléculas de ligando.

La Figura 18 revela el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial para el complejo de metformina de cobre (II) con el método 1 (c), donde
5 se aprecian dos intervalos de pérdida de masa significativamente diferentes, marcados como 1 y 2 en la curva, cuyos porcentajes de pérdida de masa teórica se muestran en la Tabla 4.

Para este compuesto, la fórmula molecular propuesta es $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)(\text{Cl})_2] \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$
10 y se llevó a cabo el cálculo del porcentaje de pérdida de masa teórica (véase Anexos). De acuerdo con los cálculos, las pérdidas de masa experimental, que corresponden a las marcas 1 y 2 de la curva TGA, son causadas por la pérdida de la molécula de agua y la molécula de ligando, respectivamente.

15 La Figura 19 muestra el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina de cobre (II) con el método 1 (d). El compuesto (d) se obtuvo del mismo entorno de reacción que el compuesto (c); Sin embargo, al calcular los porcentajes de pérdida de masa, se determinó que las fórmulas moleculares propuestas para ambos compuestos no coinciden.
20 Por lo tanto, se propone la fórmula molecular $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)(\text{Cl})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ para el compuesto **(d)**.

El termograma muestra dos pérdidas de masa significativamente diferentes, señaladas como 1 y 2 en la curva TGA, cuyos porcentajes de pérdida de masa
25 experimental se muestran en la Tabla 4. De acuerdo con la fórmula molecular propuesta se llevaron a cabo los cálculos correspondientes (véase Anexos). Por tanto, las pérdidas de masa experimental marcadas con 1 y 2 se relacionan con la pérdida de moléculas de agua del compuesto, seguida por la pérdida de la molécula de ligando.

La Figura 20 muestra el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina de cobre (II) con el método 2 (e), donde se evidencian tres masas significativamente diferentes y marcadas como 1, 2 y 3, cuyos porcentajes de pérdida de masa experimental se muestran en la Tabla 4.

Para este compuesto se propone la fórmula molecular $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)(\text{Cl})_2] \cdot$ y se calculó el porcentaje de pérdida de masa teórica (véase Anexos). De acuerdo con los cálculos, las pérdidas de masa experimental marcadas con 1, 2 y 3, se debena la pérdida de la molécula de agua presente en su fórmula, pérdida del ligando y eliminación de las dos moléculas de Cl, respectivamente.

La Figura 21 corresponde al análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina de níquel (II) del método 1 (f). Se llevó a cabo el análisis termogravimétrico, evidenciándose de esta manera dos pérdidas de masa significativamente diferentes (marcadas como 1 y 2) cuyo porcentaje de pérdida de masa experimental se presenta en la Tabla 4.

Para este compuesto se propuso la siguiente fórmula molecular: $[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_5)]\text{Cl}$. Se calculó el porcentaje de masa teórico y, de acuerdo con lo anterior, se determinó que las pérdidas de masa corresponden a la pérdida inicial de una molécula de ligando, seguida por la pérdida de una segunda molécula de ligando.

La Figura 22 ilustra el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina de níquel (II) con el método 2, donde dos pérdidas de masa significativamente diferentes, marcadas en la curva

TGA como 1 y 2, cuyos porcentajes de pérdida de masa experimental se muestran en la Tabla 4.

5 Para este compuesto, se supone que la fórmula molecular es $[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_2] (\text{Cl}^-)(\text{OH}^-)$. Sin embargo, cabe mencionar que, aunque se asume la misma fórmula molecular, existen diferentes fases según el análisis de polvo XRD. Por lo tanto, se calcularon los porcentajes de pérdida de masa teórica (véase Anexos) que permitieron afirmar que la primera pérdida de masa es causada por la pérdida de una molécula de ligando y el anión OH^- , mientras que la segunda pérdida
10 corresponde a la molécula de ligando.

La Figura 23 muestra el análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina de zinc (II) (h), donde se evidencia una sola pérdida de masa y marcada en la curva TGA como 1 (véase Figura 36),
15 cuyo porcentaje de pérdida de masa experimental se muestra en la Tabla 4.

Para este compuesto, se propuso la fórmula molecular $[\text{Zn}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)\text{Cl}_3]$, y se calculó la pérdida de masa teórica de acuerdo con lo anterior. La pérdida de masa
20 corresponde a la descomposición total de la molécula.

La Figura 24 corresponde al análisis termogravimétrico (TGA) y la calorimetría de barrido diferencial (DSC) para el complejo de metformina de bismuto (III) (i). Muestra dos pérdidas de masa marcadas como 1 y 2 en la curva TGA, cuyos porcentajes
25 de pérdida de masa experimental se presentan en la Tabla 4. Adicionalmente, la curva TGA muestra que la descomposición es incompleta ya que la declinación de la curva alcanza el intervalo 75-80 %, donde permanece constante hasta que se concluye el experimento.

Para este compuesto, se propone la fórmula molecular $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_3](\text{NO}_3)$ y, de acuerdo con lo anterior, se calculó la pérdida de masa teórica. Las pérdidas de masa corresponden a la pérdida del anión de nitrato y la eliminación de una molécula de ligando.

5

Tabla 4. Porcentajes de pérdida de masa teórica y experimental y fórmula propuesta para los compuestos de coordinación obtenidos.

Muestra	% de pérdida de masa teórica	% de pérdida de masa experimental	Fórmula propuesta
Ligando		95,4 %	$(\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5)\text{Cl}$
MfnCo (a)	3,3 % 48,1 %	3,2 % 46,05 %	$[\text{Co}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)](\text{Cl})_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$
MfnCo (b)	6,51 % 46,68 %	6,87 % 49,74 %	$[\text{Co}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_3](\text{Cl})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$
MfnCu (c)	1,67 % 48,17 %	1,5 % 49,46 %	$[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5) \text{Cl}_2] \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$
MfnCu (d)	12,01 % 43,11 %	13,63 % 41,77 %	$[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5) \text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
MfnCu (e)	8,4 % 60,2 %	8,1 % 64,3 %	$[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_2](\text{Cl})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
MfnNi (f)	4,9 % 69,6 %	5,8 % 73,2 %	$[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_5)]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
MfnNi (g)	39,5 % 34,96 %	35,199 % 32,827 %	$[\text{Ni}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_2](\text{Cl})(\text{OH})$
MfnZn (h)	82,03 %	86,65 %	$[\text{Zn}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)(\text{Cl})_3]$
MfnBi (i)	9,41 %	7,14 %	$[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5)_3](\text{NO}_3)$

19,6 %

14,5 %

Se evaluó la viabilidad celular de los complejos de metformina-metal de Co(II), Ni(II) y Cu(II) obtenidos en células de músculo de ratón C2C12 (ATCC CRL- 1772TM) y células de carcinoma hepático humano HepG2 (ATCC HB-8065TM) mediante el ensayo MTT después del tratamiento de los tres compuestos diferentes durante 4 horas (C2C12) o 48 horas (HepG2), para determinar el potencial de los compuestos como nuevos fármacos seguros. Los resultados demuestran que los compuestos exhiben una baja citotoxicidad a dosis menores que a 250 µg/ml con una viabilidad celular mayor que el 80 %.

La viabilidad celular se evaluó utilizando el ensayo MTT, como se muestra en la Figura 25.

La Figura 25 muestra la citotoxicidad de diferentes moléculas sobre las estirpes celulares C2C12 y HepG2. Las células sembradas en placas de 96 pozos se trataron con las moléculas durante 4 h (C2C12) o 48 h (HepG2). La citotoxicidad se evaluó mediante ensayo MTT. Los valores se expresan como la media $\pm$ EEM. Se realizó ANOVA con Tukey post-hoc para comparaciones múltiples. **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$. $n = 3$. Como control positivo se utilizan insulina 0,3 mM (INS) y metformina 5 mM (MET).

COMPROBANTE

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	MASTERCARD	111662062	864803	17/06/2024 12:44:32-p.m.

Razón Social: **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Usuario Pagador: **94460631**

Descripción del Pago: **SIPI Mastercard**

Dirección IP: **190.99.238.167**

Total Pagado **\$ 218,769.17**

Descripción	Cantidad	Valor Pagado	Valor Servicio
SIPI Mastercard	1	\$ 218,769.17	COP\$ 218,769.17

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	MASTERCARD	111662062	864803	17/06/2024 12:44:32-p.m.

Número Id del Pagador

94460631

Identificador de Pago

3517372

Nombre y Apellidos Pagador

CARLOS ANDRES PEREZ GALINDO

Tipo de Documento Empresa R

NI

Numero de Factura

1150548

Tipo de Documento Pagador

CC

Numero Id Empresa R

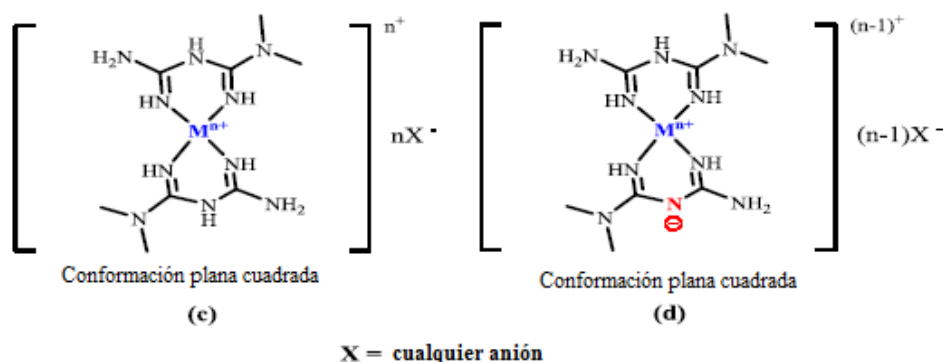
890303797

Nombre Empresa R

UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI

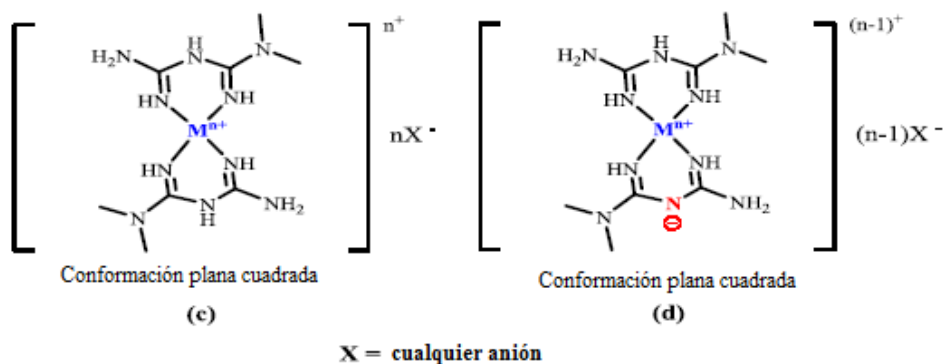
REINVINDICACIONES

1. Forma cristalina del complejo metformina cobre de cualquiera de las siguientes fórmulas (c) o (d):



donde M^{n+} ($n+ =$ carga positiva) corresponde a metales con conformaciones planas cuadradas para cobre (II) (fórmula (c) o fórmula (d))

2. El complejo según la reivindicación 1, en el que los cationes metálicos (M^{2+}) para la conformación cuadrada (fórmula (c) y (d)) se seleccionan con cobre (II).
3. El complejo según la reivindicación 1, en el que el complejo se selecciona del complejo metformina-cobre.
4. El complejo según la reivindicación 1, en el que el complejo está en una forma cristalina.
5. El complejo según la reivindicación 4, en el que una forma cristalina de los complejos de metformina-cobre se caracterizan por difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de 2θ : 9,65; 11,78; 14,05; 15,31; 16,42; 18,79; 18,90; 19,37; 20,31; 21,40; 23,15; 23,49; 23,82; 24,33; 24,80; 24,92; 25,25; 26,03; 26,82; 28,22; 29,07; 29,22; 30,33; 30,68; 31,48; 31,81; 32,00; 32,08; 33,02; 33,19; 33,61; 33,94; 34,59; 35,73; 36,04; 36,42; 36,72; 36,89; 37,07; 37,95; 38,21; 38,33; 38,58; 38,91; 39,19; 39,39; 40,54; 40,64; 40,80; 40,95; 41,30; 41,57; 41,79; 42,39; 42,86; 43,05; 43,23; 43,41; 43,59; 44,10; 44,23; 44,78; 45,10; 45,27; 45,86; 46,07; 46,94; 47,14; 47,33; 47,54; 48,02; 48,20; 48,45; 48,63; 48,84; 49,12; 49,52; 49,72.
6. Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo metformina cobre de cualquiera de las siguientes fórmulas (c) o (d):



donde M^{n+} ($n+$ = carga positiva) corresponde a metales con formas cuadradas planas para conformaciones para cobre (II) fórmula (c) o fórmula (d)), método que comprende:

- desprotonar el nitrógeno de la amina; o
- añadir una base para la formación de una metformina neutra

- Una composición farmacéutica que comprende el complejo metformina cobre de la reivindicación 1.
- Procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo metformina-cobre que comprende cualquiera de las etapas posteriores a) o b):
 - Mezclar 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 cobre (II) ($CuCl_2 \cdot 2H_2O$) (200 mg, 1,17 mmol) y 1,2 equivalentes de NaOH.
 - Agitar durante 60 minutos a temperatura ambiente la mezcla; la solución resultante se concentra, enfriar a temperatura ambiente y filtrar para obtener un sólido; disolver el sólido en agua y cristalizar por evaporación lenta para obtener cristales innecesarios.
- Una composición farmacéutica que comprende el complejo metformina-metal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

COMPROBANTE

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	MASTERCARD	111662943	865241	17/06/2024 12:52:28-p.m.

Razón Social: **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Usuario Pagador: **94460631**

Descripción del Pago: **SIPI Mastercard**

Dirección IP: **190.99.238.167**

Total Pagado **\$ 218,769.17**

Descripción	Cantidad	Valor Pagado	Valor Servicio
SIPI Mastercard	1	\$ 218,769.17	COP\$ 218,769.17

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	MASTERCARD	111662943	865241	17/06/2024 12:52:28-p.m.

Número Id del Pagador

94460631

Identificador de Pago

3517381

Nombre y Apellidos Pagador

CARLOS ANDRES PEREZ GALINDO

Tipo de Documento Empresa R

NI

Numero de Factura

1150557

Tipo de Documento Pagador

CC

Numero Id Empresa R

890303797

Nombre Empresa R

UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI

COMPROBANTE

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	MASTERCARD	111663394	865580	17/06/2024 12:58:29-p.m.

Razón Social: **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Usuario Pagador: **94460631**

Descripción del Pago: **SIPI Mastercard**

Dirección IP: **190.99.238.167**

Total Pagado **\$ 1,109,819.06**

Descripción	Cantidad	Valor Pagado	Valor Servicio
SIPI Mastercard	1	\$ 1,109,819.06	COP\$ 1,109,819.06

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	MASTERCARD	111663394	865580	17/06/2024 12:58:29-p.m.

Número Id del Pagador

94460631

Identificador de Pago

3517387

Nombre y Apellidos Pagador

CARLOS ANDRES PEREZ GALINDO

Tipo de Documento Empresa R

NI

Numero de Factura

1150563

Tipo de Documento Pagador

CC

Numero Id Empresa R

890303797

Nombre Empresa R

UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI