

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 71941

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 7 de marzo de 2022 con el No. NC2022/0002680, por UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPLEJOS METFORMINA CON METALES DE TRANSICIÓN Y ELEMENTOS DEL GRUPO P”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/IB2020/057476 del 7 de agosto de 2020.

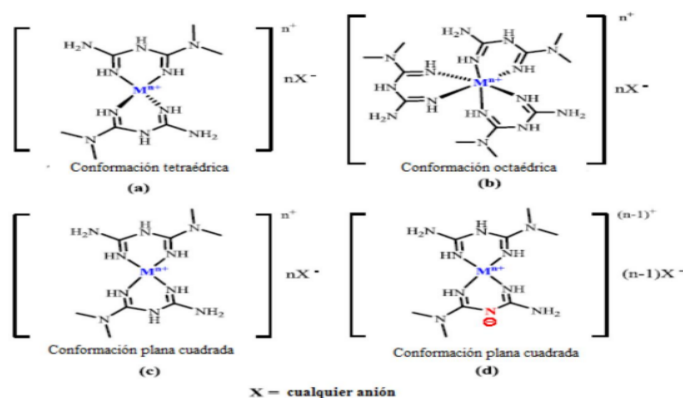
Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 963 el 31 de mayo de 2022, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A, las cuales una vez fueron estudiadas por esta Oficina, se estableció que no desvirtúan la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS DE LEGRAND S.A.

El opositor establece que según Oficio No. 14301 del 8 de septiembre de 2022, la solicitud colombiana en trámite NC2022/0002680 que se refiere a métodos para preparar el Compuesto I y sus sales, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos:

La reivindicación principal por medio de las fórmulas (a), (b), (c), (d) y sus variables Mn^{n+} , n^+ y X^- pretende la protección patentaría para un número indeterminado de compuestos químicos:



Ref. Expediente N° NC2022/0002680

Como se observa en las citadas figuras, la presente solicitud se refiere a agrupaciones de dos o 3 moléculas de metformina, que además pueden tener diferentes configuraciones espaciales, tales como tetraédrica, octaédrica, plana cuadrada y plana cuadrada.

Adicionalmente, la materia reivindicada incluye las vibraciones del patrón de difracción de rayos X para el complejo metformin-cobalto, metformin-níquel, metformin-cobre y metformin-zinc.

De acuerdo con lo anterior, la reivindicación analizada resulta ambigua, pues se refiere de forma general a metformin-complex de fórmulas (a), (b), (c) y (d), y de manera particular a los patrones DRX para los 4 complejos: metformin-cobalto, metformin-níquel, metformin-cobre y metformin-zinc.

Por otro lado, la reivindicación 8 se refiere a aquellas composiciones que contienen a dichos complejos de metformina:

8. Composición farmacéutica que comprende el complejo metformina-metal de la reivindicación 1.

Al igual que la reivindicación anterior, la reivindicación 8 cobija composiciones un número elevado de complejos de metformina, los cuales además no fueron divulgados ni presentados en los ejemplos de la descripción de la presente solicitud de patente.

(...)

Teniendo en cuenta que la reivindicación principal incluye diferentes posibles compuestos, y que además, parece referirse también a compuestos individuales bien caracterizados, se concluye que la presente solicitud carece de claridad, concisión y soporte en la descripción.

(...)

En cuanto a los documentos relevantes al estado de la técnica, la publicación Valtierra-Alvarado y col., 2014, se refiere a complejos de metalmetformina-haluro, su obtención y análisis mediante método espectrofotométrico.

Más específicamente, dicha publicación presenta el complejo metformina-cobre:

"La metformina es un fármaco oral de primera opción para el tratamiento de diabetes II. Esta es capaz de formar complejos de coordinación con algunos iones metálicos, especialmente con Cu(II). Este complejo puede modificar la función farmacológica de la metformina. Con el fin de evaluar in vitro, la formación y estabilidad de los complejos cobre(II)-metformina y su interacción con haluros, a través de un método espectrofotométrico, se llevó a cabo la determinación de constantes de formación de las especies generadas en disolución de metanol. En este estudio, ... observando que las especies cobre(II)-metformina-haluro son más estables."

Valtierra-Alvarado y col., 2014, además indican que la metformina es una hipoglucemiente oral de amplio uso y cuyo descubrimiento se realizó en 1950:

"Metformina (dimetilbiguanida) es el hipoglucemiante oral de primera opción recomendada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. Su historia puede remontarse al uso de Galega officinalis (rica en guanidina) como una medicina herbaria en Europa Medieval. La primera síntesis de metformina es atribuida a Werner y Bell, en 1922. Posteriormente el trabajo del profesor Stern, llevó al descubrimiento de metformina como un agente antidiabético en la década de 1950. La metformina reduce el nivel de glucosa en sangre al suprimir su producción hepática y potencializando su captación periférica, además disminuye la absorción intestinal de glucosa y reduce la resistencia insulínica."

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

El objeto de estudio es el sistema cobre(II)-metformina-halógeno, el cual puede ser Cloruro o Bromuro.

Con la finalidad de estudiar el sistema ternario de cobre(II)-metformina-halógeno se empleó una concentración equimolar de cobre:metformina, y es variada solamente la concentración de cloruro o bromuro en cada experimento, obteniendo únicamente la formación del complejo $[Cu(metf)Cl]1+$ y $[Cu(metf)Br]1+$, respectivamente. La formación del complejo mono es debida probablemente al impedimento estérico generado por la metformina unida al ion metálico y al carácter nucleófilico del metanol.

En cuanto a la conformación del complejo, los citados autores explican cómo los átomos metálicos y los haluros, influyen en la configuración del complejo:

"El valor logarítmico de la constante de formación global ($\log\beta$) del complejo $[Cu(metf)Cl]1+$ es de 8.88 ± 0.01 , mientras que el de $[Cu(metf)Br]1+$ es de 9.62 ± 0.02 (Tabla 1), el cual es un valor aproximadamente veinte mil y cien mil veces mayor que la del complejo $[Cu(metf)]2+$, respectivamente; lo anterior podría explicarse considerando que al existir una transferencia de carga de la metformina al ion metálico (Cu^{2+}) haciéndolo más rico en electrones (ácido blando), favorece la unión con una base blanda (principio de Pearson) como lo es el halogenuro, y/o que el halogenuro actuó como un estabilizador de la geometría del complejo, respecto al mayor valor presentado por el complejo $[Cu(metf)Br]1+$ esto puede explicarse con el hecho de que el bromuro al tener un mayor tamaño que el cloruro tenga mayor carácter de base blanda y por tanto su afinidad con el metal sea mayor".

Frente a lo anterior se puede destacar que tanto la metformina como sus formas acomplejadas con metales, como el cobre, ya eran conocidas a la fecha de prioridad, 08/08/2019, de la presente solicitud.

(...)

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS DE LEGRAND S.A

LABORATORIOS LEGRAND S.A. actuando a través de su apoderado manifiesta que la solicitud en trámite No. NC2022/0002680 cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención.

(...)

La solicitud actual no posee documentos en el estado del arte relevantes que afecten la novedad ni el nivel inventivo de la solicitud, ni mucho menos anticipe la materia de protección, según lo enunciado por el evaluador.

Adicionalmente, reforzando lo expuesto la solicitud de referencia posee actualmente una solicitud PPH en la cual se aportó la documentación requerida para darle un trámite acelerado a la solicitud, dado que ya cuenta con una evaluación previa realizada por la Oficina Europea de patentes.

(...)

La reivindicación principal es clara precisa y concisa, dado que no se está peticionando en el capítulo reivindicatorio todo lo relacionado a la metformina, sino los patrones de difracción presentados corresponden a la posibilidad de obtención de complejos isoestructurales que contengan cambios en el catión metálico, cerrando el campo de selección.

(...)

Con referencia a la publicación citada "Valtierra-Alvarado y col., 2014" esta hace alusión a un ejercicio académico de mostrar la posible interacción de la metformina y aniones haluro con el átomo de cobre. Este reporte no muestra ninguna evidencia estructural de la formación de complejos y simplemente muestran la interacción de forma espectroscópica. Desde el punto de vista químico, es evidente que cualquier molécula que tenga átomos

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

donadores de electrones tiene la posibilidad de interaccionar con los centros metálicos, pero la evidencia inequívoca de como ocurre la interacción requiere de más de un análisis por espectroscopia ultravioleta visible, así como lo demostramos en la solicitada patente y en el artículo publicado en la revista RSC Advances, 2020, 10, 22856.

La metodología de obtención de los compuestos en la solicitud No. NC2022/0012335 no tiene relación con los reportados en "Valtierra-Alvarado y col., 2014", ya que como se mencionó anteriormente, este reporte es un ejercicio académico de formación de complejos en solución, mientras nuestro reporte evidencia con múltiples análisis y datos estructurales mediante difracción de rayos X de monocristal, la formación de las estructuras.

La preparación de los complejos de metformina posee altura inventiva

Con referencia a lo expuesto por el opositor:

"Valtierra-Alvarado y col., 2014, enseña la preparación de soluciones de metformina, soluciones de las sales y soluciones del metal, y su posterior contacto entre sí para obtener los complejos de interés... partiendo de las enseñanzas de Valtierra-Alvarado para obtener los citados complejos, una persona versada en la materia habría podido llegar a los procedimientos reivindicados con una expectativa razonable de éxito."

Se presenta la opinión escrita realizada por el evaluador Bareyt, Sébastian de la Oficina Europea de Patentes:

"3. Actividad inventiva (Artículo 33(3) PCT) 3.1 Procedimiento de preparación de reivindicaciones 11-16 [Ahora las reivindicaciones 2 a 7 en la solicitud NC2022/0002680].

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

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

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

Un experto [en la técnica] no podría haber previsto a partir del conocimiento de la técnica anterior, que el uso de NaOH concentrado a altas temperaturas durante una hora, sería una forma confiable de obtener cristales de complejos metálicos de metformina. Las reivindicaciones 11-16 [Ahora las reivindicaciones 2 a 7 en la solicitud NC2022/0002680] involucran una actividad inventiva. (Texto añadido en corchetes, negrilla añadida)

Con respecto en la argumentación anterior expuesta, una persona versada en la materia no habría podido predecir el uso de NaOH ni la proporción de los cristales. Como conclusión, las reivindicaciones 2 a 7 poseen la altura inventiva para ser concedidas bajo el Art. 18 de la D.486.

Respuesta de la Oficina

En relación con la materia reivindicada, que carece de claridad y suficiencia en la descripción, se aclara que las modificaciones presentadas bajo el radicado número NC2025/0001369, del 06 de febrero de 2025, no incluyeron las reivindicaciones 2, 3, 4 y 6 las cuales hacen referencia a cationes metálicos M^{2+} ; forma cristalina; complejo b y d;

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

composición farmacéutica; “*cristales innecesarios*” y estructura planar cuadrada (c). Respecto a la descripción se ha ajustado las leyendas de las figuras para que coincidan con lo descrito en la descripción. Al respecto, está Oficina aclara que el capítulo reivindicatorio se limita a una reivindicación de producto y una de proceso.

Referente al artículo científico de Valtierra-Alvarado, y col., 2014, titulado: "Estudios de asociación de complejos cobre (II)-Metformina y su interacción con haluros para su potencial aplicación en Diabetes II" En: Jóvenes en la Ciencias - Revista de Divulgación científica. Vol. 1 no. 1, este no ha sido empleado en el estudio de patentabilidad ya que se refiere a complejos de metformina-haluro mediante método espectrofotométrico a través de ensayos cualitativos y de interacción, que no generan una estructura del complejo metformina-cobre. Por tal razón se emplean los documentos D3, D4 y D5 tal como se evidencia en el presente Oficio.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el No. NC2022/0002680 de 21 de junio de 2022, solicitó el reconocimiento de los resultados del examen de patentabilidad efectuado por la Oficina Europea de Patentes (EPO), allegando la documentación correspondiente y dando cumplimiento a los requisitos señalados en el numeral 1.2.2.5.2.1 del título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 19662 de 08 de noviembre de 2024, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el No. NC2022/0002680 de 06 de febrero de 2025 respondió oportunamente el requerimiento formulado. Adicionalmente, bajo el radicado No. NC2025/0001369 de 06 de febrero de 2025 presento las reivindicaciones 1 a 2 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Además, bajo el radicado No. NC2025/0001369 de 06 de febrero de 2025 presentó un capítulo descriptivo modificado. Sin embargo, no se acepta el nuevo capítulo descriptivo presentado, comoquiera que no se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486, toda vez que, se describe en las modificaciones: “*sólido naranja*” (Pág 10 línea 19), “*sólido púrpura*” (Pág 10 línea 28), “*sólido rojo intenso*” (Pág 11 línea 8) y “*sólido de color crema*” (Pág 11 línea 17). Adicionalmente, se ha eliminado en el método de preparación de metformina-cobre la etapa de “*Disolver el sólido en agua y cristalizar por evaporación lenta para obtener cristales innecesarios*” (Pág 10 línea 28 a 30); mientras que en la descripción inicial (Radicado bajo el No. NC2022/0002680 del 07 de marzo de 2022) se describe: “*sólido incoloro*” (Pág 10 línea 19), “*sólido*” (Pág 10 línea 28), “*sólido*” (Pág 11 línea 9) y “*sólido cristalino*” (Pág 11 línea 17). Además, está en el método de preparación de metformina-cobre la etapa de “*Disolver el sólido en agua y cristalizar por evaporación lenta para obtener cristales innecesarios*” (Pág 10 línea 28 a 30), por lo cual se considera que existe una ampliación del objeto de la solicitud. En consecuencia, se tendrá en cuenta el capítulo descriptivo presentado con el radicado N° NC2022/0002680 del 07 de marzo de 2022.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*”

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 2 incluidas en el radicado bajo el No. NC2025/0001369 de 06 de febrero de 2025, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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 complejos de metformina-cobre (II) y métodos de preparación de las formas cristalinas del complejo.

Descripción (Art. 28 Decisión 486)

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.

e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes

En este sentido, en el capítulo descriptivo (Radicado bajo el NC2022/0002680 del 07 de marzo de 2022), se evidencia que:

“En otra realización, el procedimiento para la preparación de un complejo de metformina-cobre 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 cloruro de cobre (II) ($CuCl_2 \cdot 2H_2O$) (200 mg, 1,17 mmol) y 1,2 equivalentes de NaOH. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró, enfrió a temperatura ambiente, y se filtró para obtener un sólido púrpura. El sólido se disolvió en agua y se recrystalizó mediante evaporación lenta para obtener cristales superfluos púrpura (rendimiento =88,02 %). Análisis Elemental Calculado para $[Cu(C_4H_{11}N_5)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ 25 ($C_8H_{26}N_{10}OCl_2Cu$): C, 22,41; H, 6,11; N, 32,66. Encontrado: C, 22,15; H, 6,21; N, 32,41.” (pág. 23 de la descripción).

(...)

“Por lo tanto, la invención basada en la síntesis de complejos de metal-metformina (metal = Cu^{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 más adelante para cada compuesto”. (pág. 24 de la descripción)

De acuerdo con lo anterior, la presente invención obtiene tres complejos de cobre diferentes a saber: $MfnCu(c)$, $MfnCu(d)$ y $MfnCu(f)$; a partir de un método con un solo paso. Sin embargo, esta Oficina aclara que los procesos de cristalización son únicos para cada cristal obtenido y no queda claro cómo, a partir de un solo método, se pueden obtener tres formas cristalinas diferentes, en caso de que existan. Por lo tanto, esta Oficina sostiene que la presente solicitud no está divulgada de la mejor manera.

Resolución N° 71941

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

De igual manera, en la descripción se menciona lo siguiente:

“(…) La Figura 8 muestra el espectro infrarrojo para el compuesto de coordinación de cobre.
(…)
La Figura 9 muestra el espectro infrarrojo para el compuesto de coordinación de cobre (II)
del método 1 (d); (…)
La Figura 10 muestra el espectro obtenido para el compuesto de coordinación de cobre (II)
a través del método 2 (e). (…)” (pág. 29 de la descripción)”

Sin embargo, no queda claro a qué se refieren los términos “método 1 (d)” o “método 2 (e)”, ya que a lo largo de la descripción no se menciona dichos métodos. Por otro lado, en tabla 1 para el compuesto de cobre (e) se menciona color rojo persa, pero en la pág. 27 se refieren al mismo compuesto y se menciona cristales púrpuras. Esto implica que un técnico medio que busque replicar la invención tendría que realizar una cantidad excesiva e injustificada de ensayos de prueba y error.

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
D3	Ali, Mohsin <i>Australian Journal of Basic and Applied Sciences</i>	“Characterization and Cytotoxicity of N,Ndimethylbiguanide complexes”	2 de junio de 2016
D4	Abu, S <i>Inorganica Chimica Acta</i>	“Formation of metformin complexes with some transition metal ions: their biological activity”	1987
D5	Al, Abdali <i>Iraqi Journal of Science</i>	“Synthesis and Spectroscopic Studies of Some transition metal Complexes with Mixed ligand of Metformin and Cysteine”	2015

D3¹ divulga actividad citotóxica de dos complejos metálicos de N,N-dimetilbiguanida (metformina) para el tratamiento de enfermedades como diabetes y cáncer (Resumen).

D4² divulga Complejos de Co(II), Ni(II), Cu(II) y Zn(II) con metformina se han sintetizado y caracterizado mediante análisis elemental, IR, electrónico, ¹H espectros de RMN y EPR, y medidas de conductancia, para arrojar más luz sobre su estructura y geometría (Resumen).

D5³ divulga un método de 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,

¹Ali, M. (2016). Characterization and Cytotoxicity of N, Ndimethylbiguanide Complexes. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 10(10), 88-93. https://www.researchgate.net/publication/326480149_Characterization_and_Cytotoxicity_of_NN-dimethylbiguanide_Complexes/link/5b51967b0f7e9b240ff0c2bd/download?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uliwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uli19.

²Abu, S. (1986). ChemInform Abstract: Formation of Metformin Complexes with Some Transition Metal Ions: Their Biological Activity. *Inorganica Chimica Acta*. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020169300811433>

³Al, A (2015). Synthesis and Spectroscopic Studies of Some transition metal complexes with Mixed ligand of Metformin and Cysteine. *Iraqi Journal of Science*. 56(4), 3036-3047. <https://www.iasj.net/iasj/download/bac56d4ccae7d9f7>



Ref. Expediente N° NC2022/0002680

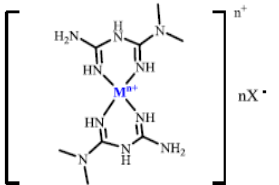
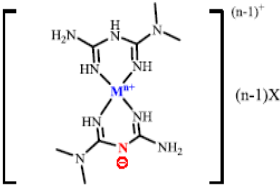
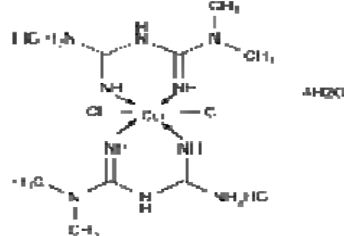
conductividad molar, medidas de susceptibilidad magnética, estudios espectrales FTIR, UV-Vis, ¹H-NMR y ¹³C-NMR (Resumen).

Novedad (Art. 16 Decisión 486)

Según lo dispuesto en el artículo 16 de la Decisión 486: “Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida”.

En el presente caso, el producto reclamado en la solicitud no es nuevo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “*Forma cristalina del complejo metformina cobre de cualquiera de las siguientes fórmulas (c) o (d) (...)*”. (Radicado No. NC2025/0001369 del 06 de febrero de 2025).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D3 que representa el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3
Forma cristalina caracterizado porque comprende:	Complejos de metformina:
 Conformación plana cuadrada (c)  Conformación plana cuadrada (d) X = cualquier anión	(Esquema 1)  (Esquema 1)
donde Mn+ (n+ = carga positiva) corresponde a metales con conformaciones planas cuadradas para cobre (II) (fórmula (c) o fórmula (d))	Donde Mn+ = Cu²⁺ (Esquema 1)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

D3 menciona que los espectros N,N-dimetilbiguanida (DMBG) O metilmorfina de cobre [Cu(MET)₂Cl₂].4H₂O, los enlaces intraespectrales del grupo imino (-C=NH) se encuentran en la misma región del ligando libre de DMBG con un cambio de intensidad significativo en la formación del complejo, DMBG está coordinado hacia iones metálicos a través del átomo de nitrógeno del grupo imino sin desplazamiento de protones (esquema 1, tabla 2, pág. 90 línea 1 a 4). D1 también menciona que DMBG tiene una morfología cristalina con cristales irregulares no esféricos, con forma de piedra, de una amplia distribución del tamaño de partícula. La superficie de estos cristales es relativamente lisa con bordes afilados de varios micrones. Los cristales del complejo DMBG-Cu presentan una estructura cúbica similar a una varilla con superficie lisa y bordes afilados (pág. 91 estudios morfológicos).

Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, el producto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación independiente 2 está referida a: “Procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo metformina-cobre que comprende (...)” (Radicado No. NC2025/0001369 del 06 de febrero de 2025).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación independiente 2, y las reveladas en los documentos D4 y D5 que representan el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4	D5
Procedimiento caracterizado porque comprende:	Procedimiento de preparación de complejos caracterizado porque comprende: (Experimental)	Procedimiento de preparación para una forma sólida del complejo metformina-cobre que comprende (Pág 3037)
a) Mezclar 4 ml de una solución acuosa del ligando Mfn (C ₄ H ₁₂ N ₅ Cl) (33 mg, 0,2 mmol)	Disolver 0,004mol de metformina en agua destilada (Experimental)	Mezclar 10 ml de una solución acuosa del ligando de metformina (C ₄ H ₁₂ N ₅ Cl) 165mg, 1 mmol (Pág. 3037)
con 4 ml de una solución acuosa de cloruro de cobre (II) (CuCl ₂ ·2H ₂ O) (200 mg, 1,17 mmol) y 1,2 equivalentes de NaOH.	Añadir gota a gota a la solución de metformina una solución etanólica del ión metálico (0,002mol) Añadir 0,0038mol KOH (Experimental)	con 10 ml de la solución acuosa de CuCl ₂ · 2H ₂ O 170 mg, 1 mmol y NaOH 40mg, 1mmol (Pág. 3037)
b)Agitar durante 60 minutos a temperatura ambiente la mezcla	Agitar la mezcla de reacción por 3 horas (Experimental)	Agitar por 10 min (Pág. 3037)
Concentrar la solución resultante	--	Mantener la mezcla en un baño de agua hirviendo por 10 min (Pág. 3037)
Enfriar a temperatura ambiente y filtrar para obtener un sólido	Filtrar (Experimental)	Enfriar y filtrar la mezcla (Pág. 3037)
Disolver el sólido en agua	Lavar con etanol y éter (Experimental)	Lavar con agua (Pág. 3037)
Cristalizar por evaporación lenta para obtener cristales innecesarios.	Secar al vacío (Experimental)	Lavar con etanol absoluto y secar (Pág. 3037)

D4 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga un método para formar complejos de metformina con Cu (II), donde los complejos formados se les realiza pruebas de actividad biológica (resumen).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y el método divulgado en D4, consiste en la etapa de mezclar 1,2 equivalentes de NaOH, concentrar, enfriar y agitar durante 60 minutos.



Ref. Expediente N° NC2022/0002680

No hay evidencia de que el incluir específicamente en la etapa de mezclar 1,2 equivalentes de NaOH, concentrar, enfriar y agitar durante 60 minutos proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D4, puesto que una forma sólida del complejo metformina-cobre ya había sido previsto en dicho documento (resumen).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D4 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir la etapa de mezclar 1,2 equivalentes de NaOH, concentrar, enfriar y agitar durante 60 minutos, ya está divulgado en D5 que se refiere a un método para preparación de complejos de ligandos mixtos de Cu (II) con metformina (MTF) como ligando primario y cisteína (Cys) como ligando secundario (resumen).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de mezclar 1,2 equivalentes de NaOH y agitar durante 60 minutos del D5 en el método de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las reivindicaciones

El solicitante argumenta que “(...) siguiendo las recomendaciones del examinador ha limitado a una reivindicación de producto y una reivindicación de proceso que contiene las características técnicas esenciales de la invención.

Ha eliminado la estructura planar cuadrada (c) y ha incluido el DRXp de la antigua reivindicación 5. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

Ha unificado la terminología del capítulo reivindicatorio

El solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 2, 3 y 4. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada

El solicitante ha eliminado las referencias de los complejos b y d, así como la referencia a la composición farmacéutica. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

El solicitante ha eliminado la expresión objetada que correspondía a un error en la redacción.

El solicitante ha incluido los valores de la difracción de rayos X en polvo. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanada.

El solicitante ha incluido en la nueva reivindicación 2 los pasos específicos del método que se busca proteger.

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha limitado a una reivindicación de producto (nueva reivindicación 1) y una reivindicación de proceso (nueva reivindicación 2) que contienen las características técnicas esenciales de la invención”.

Esta Oficina aclara que, tras la modificación del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2025/0001369 del 06 de febrero de 2025) se da por superadas las objeciones anteriores, debido a la eliminación de las antiguas reivindicaciones 2, 3 y 4; eliminación de las referencias del complejo b y d; eliminación de la composición farmacéutica,

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

eliminación del término “*cristales innecesarios*”, eliminación de la estructura planar cuadrada (c) y eliminación de la reivindicación 6. Adicionalmente, se ha adicionado los valores de difracción de rayos X en polvo y se ha limitado el nuevo capítulo reivindicatorio a una reivindicación de producto (nueva reivindicación 1) y una reivindicación de proceso (nueva reivindicación 2) que contienen las características técnicas esenciales de la invención.

Argumentos respecto a la descripción

El solicitante argumenta que: *“Manifiesta el examinador que 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. Ya que la descripción no revela una etapa posterior 2 en la que se emplee una sal de zinc. El solicitante ha eliminado la referencia a la sal de zinc en el capítulo reivindicatorio y por tanto entiende que la objeción habría sido subsanada.*

Continúa el examinar manifestando que la presente invención contiene tres complejos de cobre diferentes a saber: MfnCu(c), MfnCu(d) y MfbCu(f), a partir de un método con un solo paso. Sin embargo, está Oficina aclara que los procesos de cristalización son únicos para cada cristal obtenido y no queda claro cómo, a partir de un solo método, se pueden obtener tres formas cristalinas diferentes, en caso de que existan. Se ha eliminado en el capítulo reivindicatorio al complejo MfnCu(c) y por tanto entiende que la objeción a la descripción ha sido subsanada.

El solicitante ha limitado el capítulo reivindicatorio al complejo MfnCu(c) y por tanto entiende que la objeción a la descripción ha sido subsanada.

Menciona el examinador que no queda claro a qué se refieren los términos “método 1 (d)” o “método 2(e)”, ya que a lo largo de la descripción no se menciona dichos métodos,

El solicitante ha realizado las correcciones respectivas a la descripción, el solicitante quisiera además aclarar que cuando en la descripción se refiere a método 1 o 2 el mismo corresponde a los apartados de la descripción que incluyen pasos 1) o 2) y la letra en paréntesis (d-e) se refiere a estructura que se obtiene.

Menciona el examinador que en la tabla 1 para el compuesto de cobre € se menciona color rojo persa, pero en la pág.27 se refieren al mismo compuesto y se menciona cristales púrpuras

El solicitante ha realizado las correcciones respectivas en la descripción”

Esta Oficina aclara que en el capítulo descriptivo (Radicado bajo el No. NC2025/0001369 del 06 de febrero de 2025), se describe en las modificaciones: “*sólido naranja*” (Pág 10 línea 19), “*sólido púrpura*” (Pág 10 línea 28), “*sólido rojo intenso*” (Pág 11 línea 8) y “*sólido de color crema*” (Pág 11 línea 17). Además, se ha eliminado en el método de preparación de metformina-cobre la etapa de “*Disolver el sólido en agua y cristalizar por evaporación lenta para obtener cristales innecesarios*” (Pág 10 línea 28 a 30); mientras que en la descripción inicial (Radicado bajo el No. NC2022/0002680 del 07 de marzo de 2022) se describe: “*sólido incoloro*” (Pág 10 línea 19), “*sólido*” (Pág 10 línea 28), “*sólido*” (Pág 11 línea 9) y “*sólido cristalino*” (Pág 11 línea 17). Adicionalmente, está en el método de preparación de metformina-cobre la etapa de “*Disolver el sólido en agua y cristalizar por evaporación lenta para obtener cristales innecesarios*” (Pág 10 línea 28 a 30), por lo tanto, se concluye que las características de los sólidos son ampliación de materia y no cumple con los requerimientos legales.

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

Por otro lado, el capítulo descriptivo carece de suficiencia, ya que presenta complejos de metformina-metal de transición, seleccionados de complejos de metformina-hierro, complejo de metformina-bismuto, complejo de metformina-níquel, complejo de metformina-zinc, complejo de metformina-cobalto y complejo de metformina-cobre. Además, presenta la difracción de rayos X de los complejos metformina-cobalto, metformina-níquel, metformina-zinc y metformina- cobre generalizados, sin especificar la difracción de rayos X de las diferentes conformaciones de Cu(II) como octaédrica, tetraédrica y plana cuadrada. Además, se presenta en el capítulo descriptivo que se obtienen tres complejos de cobre diferentes: *MfnCu(c)*, *MfnCu(d)* y *MfbCu(f)*, a partir de un método con un solo paso, no queda claro cómo a partir de un solo método se obtienen tres formas cristalinas diferentes octaédrica, tetraédrica y plana cuadrada. Adicionalmente, el capítulo descriptivo presenta los procedimientos para la preparación cristalina del complejo metformina-cobalto, metformina-níquel, metformina-zinc, metformina-bismuto y metformina- cobre. En conclusión, el capítulo descriptivo no evidencia la obtención del complejo metformina-cobre en conformación cuadrada plana, la cual es reivindicada en el nuevo capítulo reivindicatorio Radicado bajo el No. NC2025/0001369 de 06 de febrero de 2025.

Argumentos respecto a los dibujos

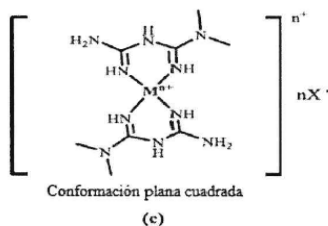
El solicitante argumenta que “(...) *se ha ajustado la descripción para que las figuras coincidan con lo descrito en la descripción*”

Esta Oficina informa que se da por superada la objeción, ya que las leyendas de las figuras en el capítulo descriptivo corresponden a los dibujos mencionados en la misma.

Argumentos respecto a Novedad

El solicitante argumenta que “(...) *quisiera manifestar su desacuerdo con la comparación realizada por el examinador, para el solicitante es claro que D3 no revela las características esenciales de la nueva reivindicación 1, para el solicitante es claro que D3 falla en revelar al menos los siguientes partados de la reivindicación 1:*

Un complejo de metformina-metal de transición de acuerdo con la formula (c)



en donde:

X es Cl⁻

Donde Mn⁺ (n+=carga positiva) corresponde a metales con conformaciones planas cuadradas para el cobre (II); y el complejo se encuentra en forma cristalina, y donde dicha 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; y 49,72

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

Subrayado fuera del texto original a fin de resaltar las diferencias.

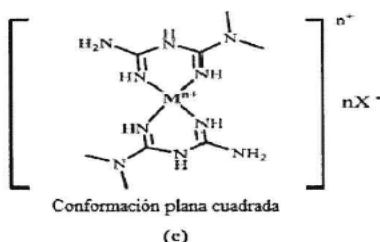
Es claro entonces para el solicitante que D3 no revela en su totalidad las características del complejo tal y como se reivindica en la nueva reivindicación 1”.

Está Oficina informa que, aunque D3 no menciona difracción de rayos X se puede inferir el complejo de metformina Cu^{2+} (esquema 1), donde el cobre DMBG-Cu presenta una estructura cúbica en forma de varilla con una superficie lisa y bordes afilados, donde la celda unitaria de Cu_2O tiene una estructura cúbica, evidenciando un cambio de morfología a octaédrica probablemente por la formación de complejos de (DMBG) y cobre (estudios morfológicos; conclusión). Adicionalmente, en la descripción no se evidencia ningún apartado, que mencione el difractograma para la conformación cuadrada, tetraédrica y octaédrica que puede formar el Cu(II) . Por otro lado, en la fig 5 de la descripción se evidencia el difractograma de rayos X en polvo para el compuesto MfnCu(e) , por lo anterior no es posible que el difractograma reivindicado corresponda a una forma cuadrada del complejo (c). Es de aclarar, que la caracterización por rayos X no le concierne, novedad al cristal. Adicionalmente, él solicitante no muestra evidencia que la difracción de rayos X presentada en el capítulo descriptivo del complejo metformina-cobre corresponda al complejo MfnCu(c) . Al no evidenciarse en el capítulo descriptivo dicha información, no es posible afirmar que lo reivindicado sea diferente a D3.

Argumentos respecto al Nivel inventivo

El solicitante informa que “(...)Respecto al nivel inventivo el solicitante quisiera manifestar que la única diferencia entre la nueva reivindicación 2 no consiste únicamente en “mezclar 1,2 equivalentes de NaOH, concentrar, enfriar y agitar durante 60 minutos” (tomado del oficio N° 19662), para el solicitante es claro que ni D4 o D5 tomados de forma individual o en combinación revelan:

Un procedimiento de preparación de una forma cristalina del complejo metformina-metal de transición de acuerdo con la formula (c):



Donde Mn^+ ($n^+ =$ carga positiva) corresponde a metales con formas cuadradas planas para conformaciones para cobre (II) fórmula (c), donde el método comprende: a)desprotonar el nitrógeno de la amina; o b) añadir una base para la formación de una metformina neutra;

Donde se incluyen los pasos posteriores a los pasos a) y b):

ai)Mezclar 4 ml de una solución acuosa del ligando Mfn ($\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_5\text{Cl}$) (33 mg, 0,2 mmol) 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.

bi) 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.

donde dicha forma cristalina de los complejos de metformina-cobre se caracterizan por una difracción de rayos X en polvo que comprende los siguientes valores de 2Θ : 9,65;

Resolución N° 71941

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

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; y 49,72.

Subrayado fuera del texto original a fin de resaltar las diferencias.

Así, se solicita al examinador que, con base a estos argumentos, reconsidere las objeciones relativas al nivel inventivo de la presente invención”.

Está Oficina informa que en el nivel inventivo se emplea D4 y D5, donde D4 divulga un método para formar complejos de metformina con Cu(II), que comprende las etapas de disolver metformina en agua destilada, añadir gota a gota la solución de metformina a una solución etanólica del ión metálico, añadir KOH, agitar la mezcla de reacción por 3 horas, filtrar, lavar con etanol-éter y secar al vacío (experimental). La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el método divulgado de D4, es la etapa de mezclar 1,2 equivalentes de NaOH, concentrar, enfriar y agitar durante 60min. Sin embargo, incluir la etapa de mezclar 1,2 equivalentes de NaOH, concentrar, enfriar y agitar durante 60min (Pág 3037) ya estaba divulgado en D5 que se refiere a un método para preparación de complejos ligandos mixtos de Cu(II) con metformina. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de mezclar 1,2 equivalentes de NaOH y agitar durante 60 minutos sugerido en D5 en el método de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia. Adicionalmente, en el capítulo descriptivo no se evidencia algún efecto técnico, al adicionar en el método reivindicado los pasos de mezclar 1,2 equivalentes de NaOH, concentrar, enfriar y agitar durante 60min.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el No. NC2025/0001369 de 06 de febrero de 2025, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “FORMA CRISTALINA DEL COMPLEJO DE METFORMINA-COBRE Y SU PROCESO DE OBTENCIÓN”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“FORMA CRISTALINA DEL COMPLEJO DE METFORMINA-COBRE Y SU PROCESO DE OBTENCIÓN”

Ref. Expediente N° NC2022/0002680

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a UNIVERSIDAD SANTIAGO DE CALI, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 17 de septiembre de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.09.17
23:02:09 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.