



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-50952

54. TÍTULO

Procedimiento para purificar Diacerein

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK 3116

C07C 69/00, 67/48, 67/58

71. SOLICITANTE

Synteco S.p.A.

DOMICILIO

San Martino Siccomario, Italia

74. APODERADO

Dilia Mario Rodríguez D'Alessandro

22. BOGOTÁ, D. C.,

Mayo 23, 2005

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 29-06-05

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: SYNTECO S.P.A.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Dirección: Via Parco Del Ticino, 10, I-27028 San Martino Siccomario, Italia Nacionalidad o domicilio: San Martino Siccomario, Italia Lugar de constitución: Italia		
	Teléfono: E. Mail:	Fax:	
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
	Dirección: Carrera 11 N°. 88-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co		
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: MAGGI, Domenico		
	Nacionalidad o Domicilio: Italiano Dirección: Via Parco del Ticino, 10, I-27028 San Martino Siccomario, Italia		
5) PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/013194 Fecha: Nov. 24, 2003 Publicación Internacional No. WO 2004/050601 A3 Fecha: Junio 17, 2004			
6) Título (54) PROCEDIMIENTO PARA PURIFICAR DIACEREINA			
7) Clasificación Internacional: C07C 69/00, 67/48, 67/58			
8) PRIORIDAD		33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		Italia	Nov., 29, 2002
			(31) Número de Solicitud MI2002A 002535
9) Comprobante de pago N°. 05-37,660 Fecha: Mayo 20, 2005			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina			

2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 85050932 00000000 Folios: 56
Fecha (AMD): 2005-05-25 16:24:27
Tramite : 11 PAT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAL
Dependencia: 212 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 37,660
FECHA : MAYO 20 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41478402	20/05/2005	4,276,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2045

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros:

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.854.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 June 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/050601 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07C 69/00, 67/48, 67/58

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/013194

(22) International Filing Date:
24 November 2003 (24.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
MI2002A 002535
29 November 2002 (29.11.2002) IT

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(71) Applicant (*for all designated States except US*): SYN-TECO S.P.A. [IT/IT]; Via Parco del Ticino, 10, I-27028 San Martino Siccomario (IT).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): MAGGI, Domenico [IT/IT]; Via Parco del Ticino, 10, I-27028 San Martino Siccomario (IT).

(88) Date of publication of the international search report:
19 August 2004

(74) Agents: BIANCHETTI, Giuseppe et al.; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR PURIFYING DIACEREIN

(57) Abstract: A process for obtaining diacerein with an aloe-emodine content lower than 100 ppm, preferably of 0-5 ppm, is herein disclosed. The process comprises subjecting an aqueous-organic solution of a diacerein salt with a weak base to extraction with a water immiscible or sparingly water-miscible solvent, such as toluene, acetates of C₂-C₄ alcohols, halohydrocarbons and the like.

WO 2004/050601 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C69/00 C07C67/48 C07C67/58

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 636 602 A (MEDIDOM LAB) 1 February 1995 (1995-02-01) cited in the application	1-10
X	page 4, line 8 - line 50	11,12
Y	US 5 756 782 A (STEBA BEHEER BV ; COHEN AVRAHAM (IL)) 26 May 1998 (1998-05-26) cited in the application	1-10
X	claim 1; examples column 4, line 19 - line 20; example 1	11,12
Y	US 5 391 775 A (CARCASONA ALFONS ET AL) 21 February 1995 (1995-02-21) column 5, line 4 - line 34 column 7, line 52 - line 68; example 1	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 2004

Date of mailing of the international search report

03/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bede1, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/13194

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0636602	A	01-02-1995	CA 2141247 A1	28-07-1996
			CZ 9500090 A3	17-07-1996
			HU 73498 A2	28-08-1996
			IT 1264545 B1	02-10-1996
			SK 4495 A3	07-08-1996
			US 5670695 A	23-09-1997
			EP 0636602 A1	01-02-1995
			JP 7053462 A	28-02-1995
			AT 165335 T	15-05-1998
			DE 69409722 D1	28-05-1998
			DE 69409722 T2	13-08-1998
			DK 636602 T3	11-01-1999
			ES 2115814 T3	01-07-1998
US 5756782	A	26-05-1998	CH 689279 A5	29-01-1999
			AT 178882 T	15-04-1999
			CA 2187210 A1	15-08-1996
			DE 69602062 D1	20-05-1999
			DE 69602062 T2	16-12-1999
			EP 0754173 A1	22-01-1997
			ES 2132872 T3	16-08-1999
			GR 3030759 T3	30-11-1999
			WO 9624572 A1	15-08-1996
			IL 117047 A	06-12-1998
			JP 9511766 T	25-11-1997
US 5391775	A	21-02-1995	DE 4120989 A1	07-01-1993
			AT 135341 T	15-03-1996
			AU 645208 B2	06-01-1994
			AU 1848492 A	11-03-1993
			CA 2072283 A1	26-12-1992
			CZ 9201948 A3	13-01-1993
			DE 59205646 D1	18-04-1996
			DK 520414 T3	01-04-1996
			EP 0520414 A1	30-12-1992
			ES 2084877 T3	16-05-1996
			FI 922930 A	26-12-1992
			GR 3019321 T3	30-06-1996
			HU 61263 A2	28-12-1992
			IE 922046 A1	30-12-1992
			JP 5186394 A	27-07-1993
			JP 8025955 B	13-03-1996
			PL 295006 A1	22-02-1993
			SK 194892 A3	08-02-1995
			RU 2104996 C1	20-02-1998
			TW 400333 B	01-08-2000
			US 6624192 B1	23-09-2003
			ZA 9204644 A	31-03-1993

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 June 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/050601 A2

(51) International Patent Classification: **C07C 69/00**

(74) Agents: **BIANCHETTI, Giuseppe et al.**; Bianchetti Bracco Minoja S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).

(21) International Application Number:
PCT/IT2003/013194

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HK, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
24 November 2003 (24.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
MI2002A 002535
29 November 2002 (29.11.2002) IT

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(71) Applicant (*for all designated States except US*): SYN-TECO S.p.A. [IT/IT]; Via Parco del Ticino, 10, I-27028 San Martino Siccomario (IT).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): MAGGI, Domenico [IT/IT]; Via Parco del Ticino, 10, I-27028 San Martino Siccomario (IT).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **PROCESS FOR PURIFYING DIACERIN**

(57) Abstract: A process for obtaining diacerein with an aloe-emodin content lower than 100 ppm, preferably of 0-5 ppm, is herein disclosed. The process comprises subjecting an aqueous-organic solution of a diacerein salt with a weak base to extraction with a water immiscible or sparingly water-miscible solvent, such as toluene, acetates of C₂-C₄ alcohols, halohydrocarbons and the like.

WO 2004/050601 A2

PROCESS FOR PURIFYING DIACEREIN

Field of the invention

The present invention relates to a process for the purification of diacerein, which allows to obtain diacerein with a low aloe-emodine content (lower than 100 ppm or, if desired, from 0 to 5 ppm) and is easy to carry out.

5 State of the art

Diacerein (1,8-diacetoxy-3-carboxy-antrachinone) is a known compound with antiarthritic activity, obtainable with various processes (see The Merck Index, XIII and., 2979; EP 0 243 698; EP 0 520 414; EP 636 602; PCT EP 00/03691, PCT EP 01/06019), generally through acetylation of aloin
10 (10-glucopyranosyl-1,8-dihydroxy-3-hydroxymethyl-9(10H)-anthracenone; The Merck Index, XIII and., 304) followed by chromic oxydation of the acetyl derivative. This process was disclosed about one hundred years ago by R. Robinson and J. L. Simonsen (Journal of the Chemical Society (Transactions), 1909, 1085-1095). In the paper aloin is referred to by means of its synonym,
15 barbaloin (see The Merck Index, XIII and., 304); a substantially identical process is also disclosed in the aforementioned EP 0 636 602, which also discloses a process for the purification of the resulting crude diacerein, in order to reduce the aloe-emodine (1,8-dihydroxy-3-hydroxymethyl-antrachinone) content below 70-20 ppm. In fact, even though aloe-emodine is
20 defined as a cathartic compound (The Merck Index, XIII ed., 303), mutagenic properties have also been attributed thereto, even though convincing proofs in this respect have not been given yet. According to the current good manufacturing practices (GPM), pharmaceutical marketed products must contain the lowest possible amount of impurities (this is based on the
25 assumption that substances devoid of a therapeutical effect are noxious, for the mere fact that they are chemicals); in the case of diacerein, numerous

attempts have been made to reduce to the minimum the content of the allegedly mutagenic aloin-emodine, for instance by crystallization of crude diacerein from various solvents. For example, the aloe-emodine content can be reduced to 50-100 ppm by crystallising from acetic anhydride in admixture
5 with acetic acid, as disclosed in PCT/EP 00/03691, whereas according to EP 0 636 602 (page 4, lines 25-28) the crystallization of crude diacerein from 2-methoxyethanol or dimethylacetamide yields an aloe-emodine content lower than 70 ppm. This patent also reports an aloe-emodine content lower than 20 ppm (page 5, lines 7-9), which can be obtained through the process described
10 on page 4, page 5 (lines 1-6) and in the examples, as summarised hereinbelow.

Procedure according to example 1 of EP 0 636 602:

- a) drying crude diacerein from the oxydation step until the water content is lower than 1%;
- b) salification with triethylamine in methylene chloride and filtration of
15 the solution;
- c) acidification of the filtrate with aqueous acetic acid and further acidification with 32% hydrochloric acid;
- d) centrifugation and drying at 70-80°C until loss-on-drying is lower than 0.5%;
- 20 e) crystallization from 2-methoxyethanol by heating under reflux for three hours, cooling to +5°C, centrifugation of the precipitate and drying until loss on drying is lower than 0.5%;
- f) crystallization from anhydrous dimethylacetamide by heating at 110°C for 30 minutes, cooling to 0°C, centrifugation, re-suspension of the solid in
25 deionized water, further centrifugation, washing with water for six times and final drying.

The overall yield of steps b) to f) is 74%.

Procedure according to example 2 of EP 0 636 602:

- a) see above, example 1;
- b) crystallization from dimethylacetamide and acetic anhydride by heating at 100°C for 15 minutes, hot-filtration, cooling to 0-2°C, centrifugation and drying;
- c) second crystallization from dimethylacetamide, as described in b);
- d) third crystallization from dimethylacetamide, as described in b);
- e) final purification by heating in refluxing ethyl alcohol for one hour, cooling to 0-2°C, centrifugation, washing with deionized water to remove the majority of the alcohol and final drying.

The overall yield of steps b) to e) is 65%.

It is not clear if emodine levels lower than 70 ppm (page 4, line 28) or 20 ppm (page 5, line 9) can be obtained according to example 1 or according to example 2, respectively, or viceversa. Nevertheless, it is evident that both methods are troublesome and provoke a remarkable decrease in the yield of pure diacerein with respect to crude diacerein. Moreover, they are highly expensive in terms of solvents, equipments and time, not only to obtain pure diacerein but also to recover the diacerein that is lost throughout the various steps and the high volumes of methoxyethanol and dimethylacetamide.

EP 520 414 and EP 554 880 teach to obtain diacerein with very low aloe-emodine contents by liquid-liquid separation. The processes are carried out, respectively, on diacerein and on rein-9-antron-8-glycoside, which is in turn obtained from Senna and subsequently transformed into diacerein. In both cases the yields are high, but the liquid-liquid separation procedure requires the use of a particular apparatus ("Mixer-Settler-Apparatus" with 60 mixing-separation units) and of thirty volumes of organic phase per volume of mixture from which aloe-emodine is to be extracted, which is considerably diluted. Moreover, the whole process (from the starting material to pure diacerein)

comprises at least six steps.

Detailed disclosure of the invention

It has now been found that diacerein with a very low aloe-emodine content can be obtained by salifying crude diacerein (prepared from aloin according to the process described by Robinson e Simonsen) with a weak base, subjecting an organic-aqueous solution of the salt to discontinuous or continuous extraction in a water-immiscible or sparingly miscible solvent and precipitating pure diacerein by acidification.

In the present application the term "aloe-emodine" means either "aloe-emodine" as such, or aloe-emodine in admixture with the corresponding mono, di- and/or tri-acetyl derivatives which might also be present in crude diacerein.

The weak base is preferably a weak organic base, more preferably selected from the group consisting of trimethylamine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, pyrrolidine and mixtures thereof. The molar ratio diacerein/organic base ranges from 1:1 to 1:1.15; diacerein and the organic base are preferably in a substantially stoichiometric ratio.

The aqueous-organic solvent is a mixture of water and a solvent selected from the group consisting of acetone, methyl ethyl ketone, ethanol, propanol, isopropanol, other water-soluble solvents and mixtures thereof. The volume ratio of water to solvent (or solvent mixture) ranges from 20:80 to 80:20, preferably from 60:40 to 40:60, depending on the organic solvent.

Suitable water-immiscible or sparingly miscible solvents are acetates and propionates of lower alcohols, aromatic hydrocarbons, aliphatic or aromatic halohydrocarbons and mixtures thereof. Particularly preferred are acetates of lower alcohols, in particular ethyl and butyl acetate, toluene and xylene. The number of extraction steps, which depends on the solvent and on the volume ratio solvent/diacerein salt solution, can be easily determined by

the person skilled in the art with preliminary tests, depending on the aloe-emodine content in the final product. The same applies when the extraction is carried out in a continuous extractor.

The determination of the aloe-emodine content is carried out by HPLC with the external standard method. The reference solution is prepared by accurately weighing 40 mg of diacerein, 10 mg of aloe-emodine and 20 mg of rein in 50 ml of dimethylacetamide; 1 ml of the solution is diluted to 100 ml with the mobile phase (see below). The chromatographic conditions are as follows:

- 10 • Apparatus: Perkin Elmer chromatograph Series 200 pump fitted with a diode array or a similar apparatus;
- Column: Lichrosphere 100 RP-18 (5 μ m), 250 mm x 4 mm I.D. or equivalent thereof;
- Mobile phase: acetic acid (pH = 2.7)/acetonitrile (53/47) solution;
- 15 • Flow: 0.8 ml/min;
- Detection wavelength: 254 nm;
- Injection volume: 20 μ l;
- Analysis time: 35 min;
- Integration parameters: bunching factor 3 - threshold area 50 - noise
- 20 100 (these values are only indicative and should be adjusted case by case to optimize integration);

In these conditions the following retention times are obtained:

- Diacerein: 7.2;
- Aloe-emodine: 11.5;
- 25 • Rein: 12.2.

The reference solution (20 μ l) is injected and eluted. If the peak resolution between aloe-emodine and rein in the chromatogram is lower than 1.4, the column is washed with water (15 min; 1 ml/min flow), a 50/50

water/acetonitrile mixture (15 min; 1 ml/min flow), acetonitrile (15 min a flow 1 ml/min) and the test is repeated.

Purified diacerein is recovered from the salt solution by acidification, for example with hydrochloric or phosphoric acid; after centrifugation, washing with water and drying, diacerein is crystallized from acetic acid/acetic anhydride, as disclosed in PCT/EP 00/03691 and in PCT/EP 01/06019.

The following examples illustrate the invention in more detail.

Example 1

A suspension of 15.6 kg of crude diacerein, containing about 500 ppm of aloe-emodine, in a mixture of 80 l of acetone and 80 l of water is added with 4.27 kg of triethylamine. The resulting solution is extracted with four aliquots of butyl acetate (100 l each); the organic phases are pooled and butyl acetate is recovered and recycled to the process. The diacerein salt solution is acidified with diluted HCl; precipitated diacerein is centrifuged, thoroughly washed with water and dried to afford 14.8 kg of diacerein with an aloe-emodine content not higher than 2 parts per million. Crystallisation from acetic anhydride/acetic acid is subsequently carried out according to what reported above.

Example 2

The same procedure as example 1 is followed, limiting the number of the extractions to three (final aloe-emodine content ~ 45 ppm) or two (final aloe-emodine content = 85 ppm).

Example 3

The same procedure as example 1 is followed, using toluene as the extraction solvent. After five subsequent extractions diacerein contains no more than 3 ppm of aloe-emodine (about 33 ppm after four extractions).

Example 4

The same procedure as example 1 is followed, using methylene chloride

as the extraction solvent. After four extractions diacerein with aloe-emodine content of about 3 ppm is obtained.

Example 5

The same procedure as the previous examples is followed, using
5 tributylamine as the base and butyl acetate as the extraction solvent. The aloe-emodine content is lower than 2 ppm.

Example 6

A solution of 100 grams of crude diacerein (aloe-emodine content of about 500 ppm) in 500 ml of methyl ethyl ketone, 500 ml of water, 27.5 grams
10 of triethylamine and 50 ml of methylene chloride is loaded in a Soxhlet apparatus suitable for liquid-liquid extraction. 1 Litre of methylene chloride is loaded in the round-bottom flask for the extraction solvent and heated up to reflux temperature. Extraction is continued for about one hour (the extraction solvent, being denser than the aqueous acetone phase, passes up through it and
15 overflows from the body of the Soxhlet, siphoning over to the flask containing methylene chloride, thus removing the extracted aloe-emodine), thereafter the extraction solvent is then replaced with 500 ml of fresh methylene chloride and extraction is continued for another hour. The water-acetone solution of the diacerein salt is allowed to stand, then separated from the methylene chloride
20 phase (containing emodine traces) and acidified to pH 1 with diluted hydrochloric acid to precipitate diacerein. After filtration and drying under vacuum at 60°C, diacerein (94 grams) contains less than 4 parts per million of aloe-emodine. The extraction can also be interrupted and addition of fresh methylene chloride can be avoided when aloe-emodine levels sufficiently low
25 for the intended use are reached.

Highly pure diacerein can be obtained by crystallization from acetic acid/acetic anhydride (70/9 v/v).

CLAIMS

1. A process for obtaining diacerein with a content of aloe-emodine and mono-, di- and tri-acetyl derivatives thereof lower than 100 parts per million,
5 characterized in that an aqueous-organic solution of a diacerein salt with a weak base is extracted with a water immiscible or sparingly water-miscible solvent.
2. A process as claimed in claim 1 wherein the content of aloe-emodine and mono-, di- and tri-acetyl derivatives thereof ranges from 0 to 5 parts per
10 million.
3. A process as claimed in claim 1 or 2, characterized in that the weak base is an organic base selected from the group consisting of trimethylamine, triethylamine, pyrrolidine, ter-butylamine, other weak organic bases and mixtures thereof.
- 15 4. Process as claimed in any one of claims 1 to 3, characterized in that the organic-aqueous solvent is a mixture of water and a water-miscible solvent selected from the group consisting of acetone, methyl ethyl ketone, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, other and mixtures thereof.
5. A process as claimed in claim 4, characterized in that the volume ratio
20 of water to water-miscible organic solvent ranges from 80:20 to 20:80.
6. A process as claimed in claim 5, characterized in that the volume ratio ranges from 60:40 to 40:60.
7. A process as claimed in any one of claims 1 to 6, characterized in that the extraction solvent is selected from the group consisting of acetates, propionates or butyrates of C₂-C₄ alcohols, aromatic hydrocarbons, aliphatic
25 or aromatic halohydrocarbons and mixtures thereof.
8. A process as claimed in claim 7, characterized in that the solvent is selected from the group consisting of ethyl and butyl acetate, toluene, xylene,

methylene chloride and mixtures thereof.

9. A process according to any one of claims 1 to 8, characterized in that the extraction is carried out discontinuously.

10. A process according to any one of claims 1 to 7, characterized in that
5 the extraction is carried out continuously.

11. Diacerein containing from 0 to 100 parts per million of aloe-emodine, as obtained through the process of any one of claims 1 to 10.

12. Diacerein containing from 0 to 5 parts per million of aloe-emodine, as obtained through the process of any one of claims 1 to 10.

PROCEDIMIENTO PARA PURIFICAR DIACEREINA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la purificación de diacereína, el cual permite obtener diacereína con un bajo contenido de aloe-emodina (inferior a 100 ppm o, si se desea, de 0 a 5 ppm) y el cual es fácil de llevar a cabo.

ANTECEDENTES DE LA TECNICA

La diacereína (1,8-diacetoxi-3-carboxi-antraquinona) es un compuesto conocido con actividad antiartrítica, que se puede obtener con diversos procedimientos (véase The Merck Index, XIII y., 2979; EP 0 243 698; 15 EP 0 520 414; EP 636 602; PCT ETP 00/03691, PCT EP 01/06019), generalmente a través de acetilación de aloína (10-glucopiranosil-1,8-dihidroxi-3-hidroximetil-9(10H)-antracenona; The Merck Index, XIII y., 304) seguida de oxidación crómica del derivado acetilo. Este procedimiento fue descrito hace aproximadamente 100 años por R. Robinson y J. L. Simonsen 20 (Journal of the Chemical Society (Transactions), 1909, 1085-1095). En el documento, se hace referencia a la aloína por medio de su sinónimo, barbaloína (véase The Merck Index, XIII y., 304); también se describe un procedimiento sustancialmente idéntico en el documento EP 0 636 602 antes

5 mencionado, el cual también describe un procedimiento para la purificación de la diacereína cruda resultante, con el fin de reducir el contenido de aloe-emodina (1,8-dihidroxi-3-hidroximetil-antraquinona) por debajo de 70-20 ppm. De hecho, aunque la aloe-emodina se define como un compuesto catártico (The Merck Index, XIII ed., 303); también se le han atribuido propiedades mutagénicas, a pesar de que todavía no se tienen pruebas convincentes al respecto. De acuerdo con las buenas prácticas de fabricación (GMP) actuales, los productos farmacéuticos comercializados deben contener la cantidad más baja posible de impurezas (esto con base en la suposición de que las sustancias carentes de un efecto terapéutico son nocivas, por el simple hecho de que son químicos); en el caso de diacereína, se han realizado muchos intentos para reducir al mínimo el contenido de la aloína-emodina supuestamente mutagénica, por ejemplo mediante cristalización de diacereína cruda a partir de diversos solventes. Por ejemplo, el contenido de aloe-emodina se puede reducir a 50-100 ppm a través de cristalización de anhídrido acético en combinación con ácido acético, como se describe en el documento PCT/EP00/03691, mientras que de acuerdo con el documento EP 0 636 602 (página 4, líneas 25-28), la cristalización de diacereína cruda a partir de 2-metoxietanol o dimetilacetamida produce un contenido de aloe-emodina inferior a 70 ppm. Esta patente también informa un contenido de aloe-emodina inferior a 20 ppm (página 5, líneas 7-9), el cual se puede obtener a través del procedimiento descrito en la página 4, página 5 (líneas 1-6) y en los ejemplos, tal como se resume a continuación.

Procedimiento de acuerdo con el ejemplo 1 del documento EP 0

636 602:

- a) secar la diacereína cruda a partir del paso de oxidación hasta que el contenido de agua sea inferior a 1%;
- 5 b) salificación con trietilamina en cloruro de metileno y filtración de la solución;
- c) acidificación del filtrado con ácido acético acuoso y acidificación posterior con ácido clorhídrico al 32%;
- d) centrifugación y secado a 70–80°C hasta que la pérdida por
- 10 secado sea inferior a 0.5%;
- e) cristalización a partir de 2-metoxietanol mediante calentamiento bajo reflujo durante 3 horas, enfriamiento a +5°C, centrifugación del precipitado y secado hasta que la pérdida por secado sea inferior a 0.5%;
- f) cristalización a partir de dimetilacetamida anhidra mediante
- 15 calentamiento a 110°C durante 30 minutos, enfriamiento a 0°C, centrifugación, re-suspensión del sólido en agua desionizada, centrifugación posterior, lavado con agua seis veces y secado final.

El rendimiento global de los pasos b) a f) es 74%.

20 **Procedimiento de acuerdo con el ejemplo 2 del documento EP 0**

636 602:

- a) ver el ejemplo 1 anterior;

b) cristalización a partir de dimetilacetamida y anhídrido acético mediante calentamiento a 100°C durante 15 minutos, filtración en caliente, enfriamiento a 0-2°C, centrifugación y secado;

c) segunda cristalización a partir de dimetilacetamida, como se describe en b);

d) tercera cristalización a partir de dimetilacetamida, como se describe en b);

e) purificación final mediante calentamiento al someter en reflujo alcohol etílico durante 1 hora, enfriamiento a 0-2°C, centrifugación, lavado con agua desionizada para remover la mayoría del alcohol y secado final.

El rendimiento global de los pasos b) a e) es 65%.

No es claro si los niveles de emodina inferiores a 70 ppm (página 4, línea 28) o 20 ppm (página 5, línea 9) se pueden obtener de acuerdo con el ejemplo 1 o con el ejemplo 2, respectivamente, o viceversa. No obstante, es evidente que ambos métodos son problemáticos y provocan una disminución notable en el rendimiento de la diacereína pura con respecto a la diacereína cruda. Además, son altamente costosos en términos de solventes, equipos y tiempo, no solamente para obtener diacereína pura sino para recuperar la diacereína que se pierde a través de los diversos pasos y los altos volúmenes de metoxietanol y dimetilacetamida.

Los documentos EP 520 414 y EP 554 880 enseñan la obtención de diacereína con contenidos de aloe-emodina muy bajos mediante separación de líquido-líquido. Los procedimientos se llevan a cabo,

16

respectivamente, en diacereína y en rein-9-antron-8-glucósido, el cual a su vez es obtenido de Senna y posteriormente transformado en diacereína. En ambos casos, los rendimientos son elevados, pero el procedimiento de separación líquido-líquido requiere el uso de un aparato particular ("Aparato Mezcladora-Separadora" con 60 unidades de mezcla-separación) y de 30 volúmenes de fase orgánica por volumen de mezcla a partir de la cual se extraerá la aloe-emodina, la cual está considerablemente diluida. Además, todo el procedimiento (desde el material de partida hasta la diacereína pura) comprende por lo menos seis pasos.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Ahora se ha encontrado que la diacereína con un contenido muy bajo de aloe-emodina se puede obtener al salificar diacereína cruda (preparada a partir de aloína de acuerdo con el procedimiento descrito por Robinson y Simonsen) con una base débil, someter una solución acuosa orgánica de la sal a extracción discontinua o continua en un solvente inmiscible en agua o escasamente miscible y precipitar la diacereína pura mediante acidificación.

20

En la presente solicitud, el término "aloe-emodina" significa ya sea "aloe-emodina" como tal, o aloe-emodina en combinación con los derivados correspondientes mono-, di- y/o tri-acetilo los cuales también pudieran estar presentes en la diacereína cruda.

La base débil de preferencia es una base orgánica débil, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, pirrolidina y mezclas de las mismas. La relación molar de diacereína/base orgánica varía de 1:1 a 1:1.15; la
5 diacereína y la base orgánica de preferencia están en una relación sustancialmente estequiométrica.

El solvente orgánico acuoso es una mezcla de agua y un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetona, metiletilcetona, etanol, propanol, isopropanol, otros solventes solubles en agua y mezclas de
10 los mismos. La relación de volumen de agua a solvente (o mezclas de solvente) varía de 20:80 a 80:20, preferiblemente de 60:40 a 40:60, dependiendo del solvente orgánico.

Los solventes inmiscibles en agua o escasamente miscibles adecuados son acetatos y propionatos de alcoholes inferiores, hidrocarburos
15 aromáticos, halohidrocarburos alifáticos o aromáticos y mezclas de los mismos. Se prefieren particularmente acetatos de alcoholes inferiores, en particular acetato de etilo y butilo, tolueno y xileno. El número de pasos de extracción, que depende del solvente y de la relación de volumen de solvente/solución de sal de diacereína, puede ser fácilmente determinado por
20 el experto en la técnica con pruebas preliminares, dependiendo del contenido de aloe-emodina en el producto final. Lo mismo aplica cuando la extracción se lleva a cabo en un extractor continuo.

La determinación del contenido de aloe-emodina se realiza mediante HPLC con el método estándar externo. La solución de referencia se prepara al pesar de manera precisa 40 mg de diacereína, 10 mg de aloe-emodina y 20 mg de reína en 50 ml de dimetilacetamida; se diluye 1 ml de la
5 solución a 100 ml con la fase móvil (véase más adelante). Las condiciones cromatográficas son las siguientes:

- Aparato: bomba del cromatógrafo Perkin Elmer serie 200 equipada con una disposición de diodos o un aparato similar;
- Columna: Lichrosphere 100 RP-18 (5(m), 250 mm x 4 mm D.I.)
10 o su equivalente;
- Fase móvil: ácido acético (pH=2.7)/solución de acetonitrilo (53/47);
- Flujo: 0.8 ml/min;
- Longitud de onda de detección: 254 nm;
- 15 • Volumen de inyección: 20 µl;
- Tiempo de análisis: 35 min;
- Parámetros de integración: factor de agrupamiento 3 - área de umbral 50 - ruido 100 (estos valores son solamente indicativos y se deben ajustar caso por caso para optimizar la integración);
- 20 En estas condiciones, se obtienen los siguientes tiempos de retención:
- Diacereína: 7.2;
- Aloe-emodina: 11.5;

• **Reína: 12.2.**

La solución de referencia (20 µl) se inyecta y eluye. Si la resolución pico entre aloe-emodina y reina en el cromatograma es inferior a 1.4, la columna se lava con agua (15 minutos; flujo de 1 ml/min), una mezcla
5 50/50 de agua/acetonitrilo (15 minutos; flujo de 1 ml/min), acetonitrilo (15 minutos, flujo de 1 ml/min) y se repite la prueba.

La diacereína purificada se recupera a partir de la solución de sal mediante acidificación, por ejemplo con ácido clorhídrico o fosfórico; después de centrifugación, lavado con agua y secado, la diacereína se cristaliza a
10 partir de ácido acético/anhídrido acético, como se describe en los documentos PCT/EP00/03691 y en PCT/EP01/06019.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle.

EJEMPLO 1

15

Una suspensión de 15.6 kg de diacereína cruda, que contiene aproximadamente 500 ppm de aloe-emodina, en una mezcla de 80 l de acetona y 80 l de agua, se añade con 4.27 kg de trietilamina. La solución resultante es extraída con cuatro alícuotas de acetato de butilo (100 l cada
20 una); las fases orgánicas se agrupan y el acetato de butilo se recupera y recicla al procedimiento. La solución de sal de diacereína se acidifica con HCl diluido; la diacereína precipitada es centrifugada, lavada completamente con agua y secada para dar 14.8 kg de diacereína con un contenido de aloe-

emodina no mayor a 2 partes por millón. Posteriormente se lleva a cabo la cristalización a partir de anhídrido acético/ácido acético de acuerdo con lo reportado anteriormente.

5

EJEMPLO 2

Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, limitando el número de las extracciones a tres (contenido final de aloe-emodina ~ 45 ppm) o dos (contenido final de aloe-emodina = 85 ppm).

10

EJEMPLO 3

Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, utilizando tolueno como el solvente de extracción. Después de cinco extracciones posteriores, la diacereína no contiene más de 3 ppm de aloe-emodina (aproximadamente 33 ppm después de cuatro extracciones).

15

EJEMPLO 4

Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, utilizando cloruro de metileno como el solvente de extracción. Después de cuatro extracciones, se obtiene diacereína con un contenido de aloe-emodina de aproximadamente 3 ppm.

20

EJEMPLO 5

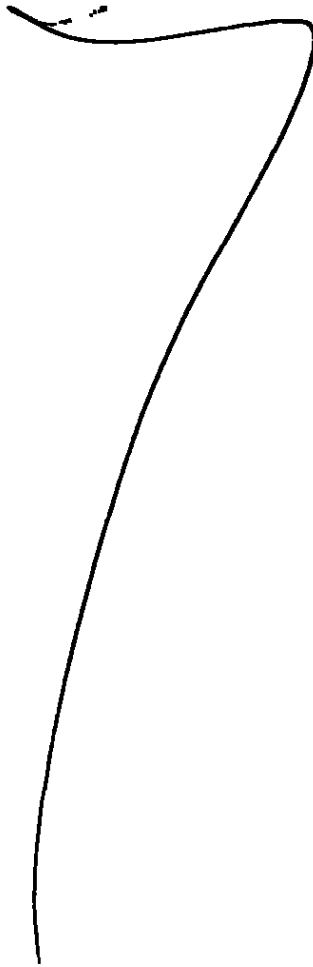
Se sigue el mismo procedimiento que en los ejemplos anteriores, utilizando tributilamina como la base y acetato de butilo como el solvente de extracción. El contenido de aloe-emodina es inferior a 2 ppm.

EJEMPLO 6

Una solución de 100 gramos de diacereína cruda (contenido de aloe-emodina de aproximadamente 500 ppm) en 500 ml de metiletilcetona, 500 ml de agua, 27.5 gramos de trietilamina y 50 ml de cloruro de metileno se carga en un aparato Soxhlet adecuado para extracción de líquido-líquido. Se carga 1 litro de cloruro de metileno en el matraz de base redonda para el solvente de extracción y se calienta hasta la temperatura de reflujo. La extracción continúa durante aproximadamente 1 hora (el solvente de extracción, que es más denso que la fase de acetona acuosa, sube a través de ésta y se desborda del cuerpo del Soxhlet, sifonando sobre el matraz que contiene cloruro de metileno, removiendo así la aloe-emodina extraída), posteriormente el solvente de extracción es remplazado con 500 ml de cloruro de metileno fresco y la extracción continúa durante otra hora. Se deja reposar la solución de agua-acetona de la sal de diacereína, luego se separa de la fase de cloruro de metileno (que contiene trazas de emodina) y se acidifica a

pH 1 con ácido clorhídrico diluido para precipitar la diacereína. Después de filtración y secado bajo vacío a 60°C, la diacereína (94 gramos) contiene menos de 4 partes por millón de aloe-emodina. La extracción también puede ser interrumpida y se puede evitar la adición de cloruro de metileno fresco cuando se alcancen niveles de aloe-emodina suficientemente bajos para el uso destinado.

Se puede obtener diacereína altamente pura mediante cristalización a partir de ácido acético/anhídrido acético (70/9 v/v).



NUEVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un procedimiento para obtener diacereína con un contenido de aloe-emodina y derivados mono-, di- y tri-acetilo de la misma inferior a 100 partes por millón, caracterizado porque una solución orgánica acuosa de una sal de diacereína con una base débil se extrae con un solvente inmiscible en agua o escasamente miscible en agua.
- 10 2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el contenido de aloe-emodina y derivados mono-, di- y tri-acetilo de la misma varía de 0 a 5 partes por millón.
- 3.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque la base débil es una base orgánica
- 15 seleccionada del grupo que consiste en trimetilamina, trietilamina, pirrolidina, terbutilamina, otras bases orgánicas débiles y mezclas de las mismas.
- 4.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque el solvente acuoso orgánico es una mezcla de agua y un solvente miscible en agua seleccionado
- 20 del grupo que consiste en acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, otros y mezclas de los mismos.

5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la relación de volumen de agua a solvente orgánico miscible en agua varía de 80:20 a 20:80.

6.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5,
5 caracterizado además porque la relación de volumen varía de 60:40 a 40:60.

7.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque el solvente de extracción se selecciona del grupo que consiste en acetatos, propionatos o butiratos de alcoholes de C₂-C₄, hidrocarburos aromáticos, halohidrocarburos alifáticos o
10 aromáticos y mezclas de los mismos.

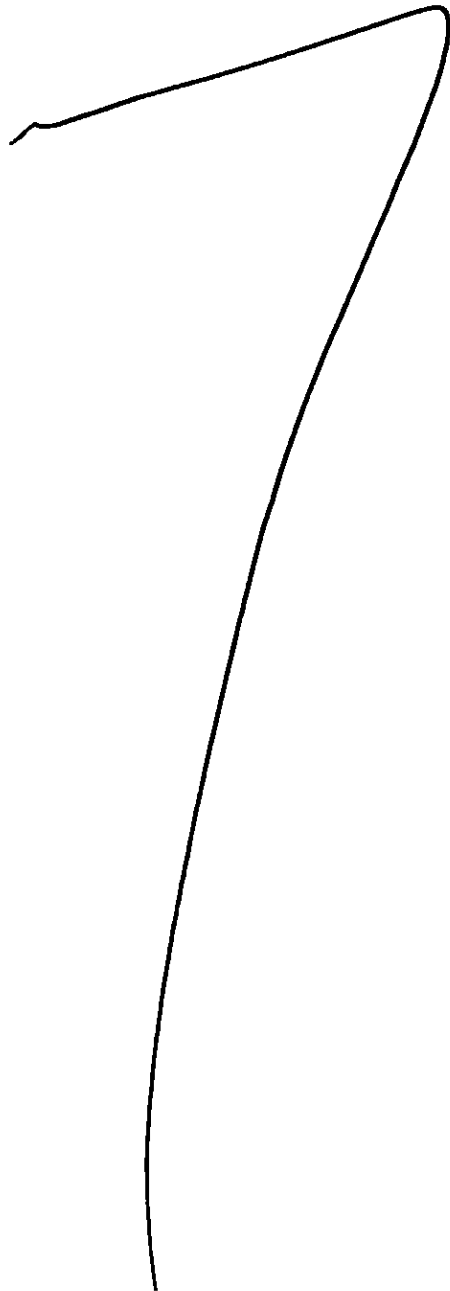
8.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el solvente se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo y butilo, tolueno, xileno, cloruro de metileno y mezclas de los mismos.

9.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque la extracción se lleva a cabo de manera discontinua.
15

10.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque la extracción se lleva a cabo de manera continua.
20

11.- Diacereína que contiene de 0 a 100 partes por millón de aloe-emodina, obtenida a través del procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12.- Diacereína que contiene de 0 a 5 partes por millón de aloe-
emodina, obtenida a través del procedimiento de cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 10.



/

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe en la presente un procedimiento para obtener diacereína con un contenido de aloe-emodina inferior a 100 ppm, 5 preferiblemente de 0-5 ppm; el procedimiento comprende someter una solución orgánica acuosa de una sal de diacereína con una base débil para extracción con un solvente inmiscible en agua o escasamente miscible en agua, tal como tolueno, acetatos de alcoholes de C₂-C₄, halohidrocarburos y similares.

10

15

20

4A/kra*tpr*dvb*

P05/651F

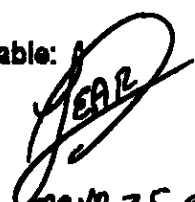
REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()
----------	-----	------------	-----

DISEÑO INDUSTRIAL	()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()	
- Representación gráfica o folográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()	
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()

ESQUEMA DE TRAZADO	()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()	
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()	
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()	
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()

Firma Responsable: 
Fecha: mayo 25 de 2005

28

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D'ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	5 50952
	Solicitud internacional	EP2003/013194
	Fecha inicio fase nacional	29/06/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4 , , 6914

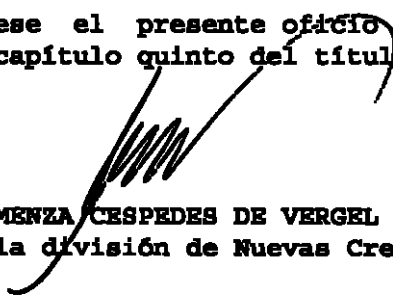
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 AGO. 2005
adpal

382
646