



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-39959

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

UN METODO PARA PRODUCIR UN PRODUCTO DE KAVA PROCESADO QUE
TIENE UNA DISTRIBUCION DE KAVALACTONA ALTERADA Y PRODUCTOS
KAVA PROCESADOS PRODUCIDOS UTILIZANDO LOS MISMOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

HERBALSCIENCE, LLC

DOMICILIO

Naples, Estado de la Florida, Estados Unidos de América,

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTA, D.C.,

707040

S.S.

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y CIENCIA

Radicación : 84839539 60282323

Folios: 167 ón

Fecha (R.D): 2004-04-30 17:01:04

Trámite : 311 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2.20 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1		SOLICITUD DE:					
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.					
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.					
2	SOLICITANTE (71)	Nombre: HERBALSCIENCE, LLC sociedad constituida y existente bajo las leyes del estado de Florida, Estados Unidos de América Dirección: P.O. Box 7219, Naples, Florida 34101, Estados Unidos de América Domicilio: Naples, Florida, Estados Unidos de América	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____				
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: clientes@camvp.com . Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>				
4	INVENTOR (ES) (72)	<table><tr><td>1. Robert T. GOW P.O.Box. 7219, Naples, Florida 34119, Estados Unidos de América</td><td>2. John A. PIERCE P.O. Box. 111, Moreno Valley, California 92557, Estados Unidos de América</td></tr><tr><td>3. Brian PIERCE P.O. Box. 111, Moreno Valley, California 92557, Estados Unidos de América</td><td>4. William BIRDSALL 800 Laurel Oak Drive, Naples, Florida 34101, Estados Unidos de América</td></tr></table>		1. Robert T. GOW P.O.Box. 7219, Naples, Florida 34119, Estados Unidos de América	2. John A. PIERCE P.O. Box. 111, Moreno Valley, California 92557, Estados Unidos de América	3. Brian PIERCE P.O. Box. 111, Moreno Valley, California 92557, Estados Unidos de América	4. William BIRDSALL 800 Laurel Oak Drive, Naples, Florida 34101, Estados Unidos de América
1. Robert T. GOW P.O.Box. 7219, Naples, Florida 34119, Estados Unidos de América	2. John A. PIERCE P.O. Box. 111, Moreno Valley, California 92557, Estados Unidos de América						
3. Brian PIERCE P.O. Box. 111, Moreno Valley, California 92557, Estados Unidos de América	4. William BIRDSALL 800 Laurel Oak Drive, Naples, Florida 34101, Estados Unidos de América						
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US02/31771</u> Fecha: <u>03 de octubre de 2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/028882 A2</u> Fecha: <u>10 de abril de 2003</u>						
6	Título (54) UN MÉTODO PARA PRODUCIR UN PRODUCTO DE KAVA PROCESADO QUE TIENE UNA DISTRIBUCIÓN DE KAVALACTONA ALTERADA Y PRODUCTOS KAVA PROCESADOS PRODUCIDOS UTILIZANDO LOS MISMOS						
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31 / 365</u>						

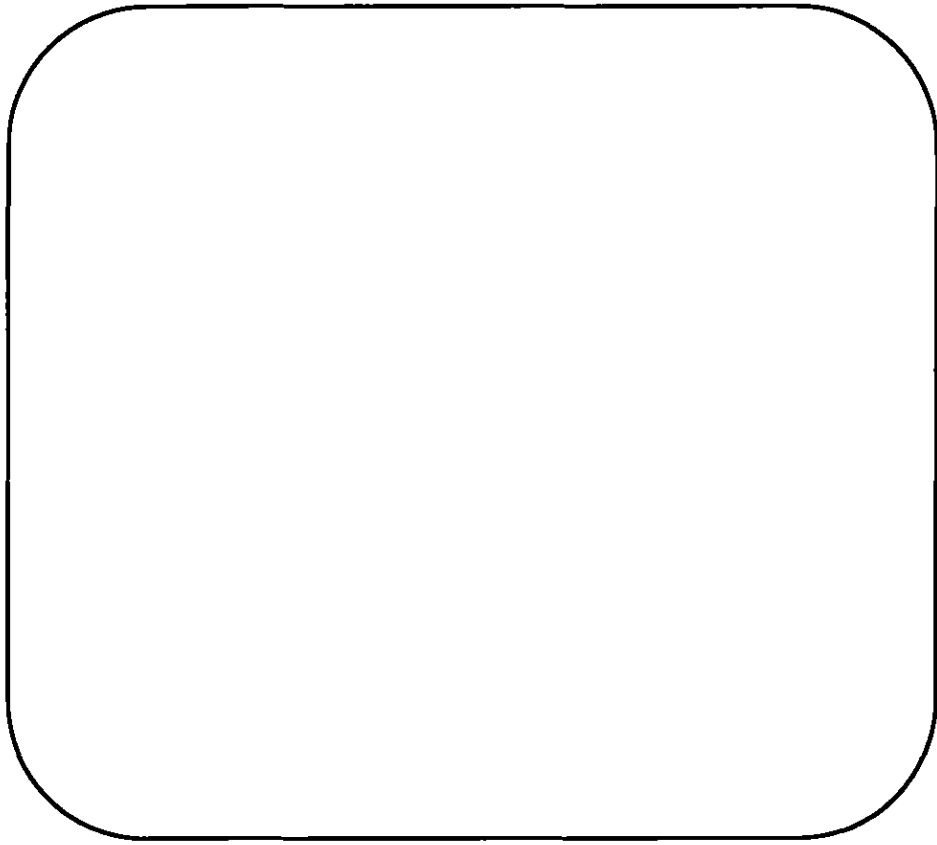
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		USA	03 de octubre de 2001	60/326.928
		USA	03 de abril de 2002	60/389.889

9	Comprobante de pago No.: 04 - 28.812	Fecha: 12 de abril de 2004
----------	---	-----------------------------------

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
☐	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☐	Poderes, si fuere el caso.
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☒	Traducción 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 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☐	Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
10 April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/028662 A2

- (51) International Patent Classification: A61K (74) Agent: FELLER, Mitchell, S.; Clifford Chance US LLP, 200 Park Avenue, New York, NY 10166 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US02/31771
- (22) International Filing Date: 3 October 2002 (03.10.2002)
- (23) Filing Language: English
- (24) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/326,928 3 October 2001 (03.10.2001) US
60/369,889 3 April 2002 (03.04.2002) US
- (31) Designated States (national): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (34) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Russian 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- (71) Applicant (for all designated States except US): HERBALSCIENCE, LLC [US/US]; P.O. Box 7219, Naples, FL 34101 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): GOW, Robert, T. [US/US]; P.O. Box 7219, Naples, FL 34119 (US). PIERCE, John, A. [US/US]; P.O. Box 111, Moreno Valley, CA 92557 (US). PIERCE, Brian [US/US]; P.O. Box 111, Moreno Valley, CA 92557 (US). BIRDSALL, William [US/US]; 800 Laurel Oak Drive, Naples, FL 34101 (US).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- 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.

WO 03/028662 A2

(54) Title: A METHOD OF PRODUCING A PROCESSED KAVA PRODUCT HAVING AN ALTERED KAVALACTONE DISTRIBUTION AND PROCESSED KAVA PRODUCTS PRODUCED USING THE SAME

(57) Abstract: A method of producing a processed kava product involves using an extraction solvent, such as liquid CO₂, to preferentially extract different kavalactones from the source material at different rates. By controlling the extraction parameters and stopping the extraction before all of the kavalactones have been extracted or allowing the extracted kavalactones to be preferentially precipitated in one or more collection environments, a processed kava product can be produced that has a kavalactone distribution profile that can differ substantially from that of the source material. As a result, roots from a less desirable kava cultivar can be used to produce a processed kava product which has a kavalactone distribution profile that is similar to that of a highly desired cultivar. The kava paste can be further processed to produce a dry flowable powder suitable for use in, e.g., a tableting formula. A rapid dissolve tablet formulation for use in the delivery of kavalactones is also disclosed.

**A METHOD OF PRODUCING A PROCESSED KAVA PRODUCT
HAVING AN ALTERED KAVALACTONE DISTRIBUTION AND PROCESSED
KAVA PRODUCTS PRODUCED USING THE SAME**

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS:

This application is claims priority under 35 U.S.C. § 119 to U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/326,928 entitled "Methods For Processing Kava Root (Piper Methysticum) And Kava-Derived Products Generated By These Methods Having Controllable Kavalactone Ratios", filed on October 3, 2001, and U.S. Provisional Application Serial No. 60/369,889 entitled "Dry Flowable Kava Extract Powder And Fast-Dissolve Kava Extract Composition For Oral Delivery", filed on April 3, 2002. The entire contents of both of these applications are hereby expressly incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION(S):

This invention is related to methods for processing kava to produce a kava extract with particular kavalactone concentration profile, a processed kava product, such as a dry flowable kava extract powder, and the use of such a powder in a rapid-dissolve tablet for oral delivery.

BACKGROUND:

Kava plants, a type of pepper plant also known as Piper methysticum, are generally found in Polynesia, Melanesia, and Micronesia. The kava plant contains high concentrations of kavalactones (sometimes referred to as kavapyrones), including kavain, methysticin, yangonin, dihydromethysticin, desmethoxyyangonin, and dihydrokavain, and has been used as an herbal medicine. The prized part of the kava plant is the root system because it contains the highest

6

concentrations of the active kavalactones. Kavalactones are also found in other parts of the plant. General information about kava plants can be found in Vincent Lebot, et al., *"Kava The Pacific Elixir, The Definitive Guide to its Ethnobotany, History, and Chemistry"*, Inner Traditions Intl. Ltd. (March 1997).

After a kava plant is harvested, the root is conventionally processed to generate a consumable product. In conventional and historical methods, the root is dried and ground to a powder. This powder contains not only the kavalactones but also plant oils, resins, and other substances. The powder can be mixed with water to form a beverage. The resinous ground dried root can also be packaged into capsules or other forms of delivery.

The effects of ingesting kava root extract will vary from person to person. Common effects include a state of relaxation and a reduction in muscle tenseness. Kava root has also been used to help sufferers of insomnia. It can also produce a mild state of euphoria. The ratios of the various kavalactones in the consumed product has a large impact on the effect experienced by the user.

There are a large number of different kava cultivars, each of which has differing ratios of the different kavalactones. Through historical knowledge and experimentation, various kava cultivars have been classified according to their effect, such as "daily" or "one-day", "custom", "two-day", "medicinal", and "no drink". "Daily" kava cultivars are generally consumed daily and have relatively short-term effects. "Custom" kava cultivars tend to be used for ritual and ceremonial purposes. "Two-day" kava cultivars tend to have pronounced physiological effects and are known as "two day" because the drinker is usually affected for two days. "Medicinal" kava cultivars are specific for the treatment of ailments like rheumatism. "No Drink" kava

2

cultivars are not recommended for consumption because they tend to induce nausea and other undesirable effects.

More recently, there have been concerns associating kava with occurrences of liver damage, although these reports are primarily anecdotal. Studies done in the 1970s and 1980s have found that "two day" kava cultivars have particularly high concentrations of methysticin and dihydromethysticin. These kavalactones contain a methylenedioxyphenyl functional group which, when activated through metabolic activity, forms intermediary compounds that can inactivate multiple P450 enzymes. There are some suggestions that inhibition of P450 enzymes can interfere with the metabolism of many pharmaceuticals. The solution proposed in the prior art is the development of new kava cultivars with reduced amounts of methysticin and dihydromethysticin and increased kavain content.

One of the most highly prized kava cultivars is a one-day cultivar that grows in Vanuatu. Relative to other cultivars, this cultivar is naturally low in methysticin and dihydromethysticin and has a proportionally higher concentration of kavain. However, this cultivar is not widely grown or available and most commercially available cultivars have increased levels of methysticin and dihydromethysticin and lower concentrations of kavain. Although breeding of new cultivars that can be widely grown and which have lower concentrations of methysticin and dihydromethysticin and increased concentrations of kavain is possible, this can be a time consuming process and is not assured of success. In addition, the kavalactones suspected of producing toxic effects when consumed by humans are also toxic to various insects and microorganisms, such as fungi. Thus, the hardest cultivars are generally those which are least suitable for human consumption.

In a kava extraction process, the rate at which various kavalactone components are extracted varies according to the extraction solvent and extraction conditions used. However, kava root extracts are conventionally sold based upon total kavalactone content. Thus, the focus of conventional commercial extraction techniques has been to extract as much of the kavalactone content from the root source as possible and knowledge regarding different rates of extraction for different kavalactones is used to adjust the extraction process or select appropriate extraction steps to provide for the greatest total kavalactone extraction.

Various extraction techniques have been used to process kava root. Such techniques include the use of supercritical carbon dioxide (CO₂) extraction, fluorocarbon extraction, and the use of various other organic and non-organic solvents to remove the kavalactones from the dried root. The resulting bulk extract is in the form of a paste.

Supercritical CO₂ processes have been found to extract the largest quantity of kavalactones from the root and thus conventional practice has been to focus on the use of supercritical CO₂ to extract all of the kavalactones from the root in the production of kava extracts. As will be appreciated, bulk extracts of substantially all of the kavalactones in the root will generally contain kavalactones in the same or nearly the same proportions as present in the source root. Because of the differing effects produced by variations in the kavalactone ratios of different cultivars, producers of such kava products are limited to specific kava cultivars as source materials in order to produce a kava product that produces a desired effect.

To the extent that the distribution profile of the various kavalactones in the extract have been of concern, conventional practice is to use additional processing steps, such as high pressure liquid chromatography (HPLC), to extract individual kavalactones. For example, HPLC and other chromatographic techniques, such as "flash" chromatography, have been used to

process bulk kava extracts to isolate individual kavalactones. This process is cumbersome to implement and requires the use of machinery that is bulky and expensive to operate. Methods for extracting and purifying kava, including supercritical CO₂ extraction and chromatography, are discussed in PCT publication WO 00/72861 to Martin et al. entitled "Pharmaceutical Preparations of Bioactive Substances Extracted from Natural Sources."

It would be advantageous and is an object of the present invention to provide a method of processing kava to provide an extract of kava as a paste, powder, or in other forms, and which allows the kavalactone profile to be altered during processing so as to have reduced levels of methysticin and dihydromethysticin and increased levels of kavain and dihydrokavain. It would be additionally advantageous if such techniques allowed the production of a processed kava product that had a kavalactone profile similar to (or improved upon) that of the most preferred "one-day" cultivars from Vanuatu by using a kava feedstock from a less desired cultivar. There would be yet a further advantage if such an altered-profile kava product could be produced using a minimal number of processing steps and without requiring additional processing, such as via chromatography, to isolate each individual kavalactone from the extract and then recombine the isolated kavalactones as appropriate.

There has been widespread use of bulk kava paste extracts as dietary supplements, e.g., mixed in drinks or packaged in capsules. Because kava paste is not always well suited for processing into consumable form or for distribution, e.g., as a dietary supplement, it would also be advantageous to produce a dry flowable kava powder. The powder can be distributed as is or further processed, e.g., to produce kava tablets.

When consumed, kava is typically swallowed. The kavalactones then pass through the stomach and intestines as they are absorbed into the bloodstream. It can take a relatively long



time for the body to process kava and the effect of the ingested kavalactones can then be further diminished as the compounds are processed by the liver. It would therefore also be advantageous to deliver kava in the form of a rapid-dissolve tablet which would permit the kavalactones to be absorbed orally.

SUMMARY OF THE INVENTION(S):

These and other objectives are met by use of the present methods of processing kava to produce a kava product, such as a paste, resin, oil, or a powder suitable for use in a fast dissolve tablet and other applications, and which has a kavalactone profile that is altered from the profile of the kava feedstock. The present methodologies also allow the distribution of kavalactones to be altered or adjusted to achieve a particular kavalactone profile wherein the effectiveness of the kava can be enhanced or the negative effects reduced. Various other novel kava extract compositions are also presented.

Preferably, a two stage process is used. First, the kavalactones are extracted from the kava root material to form a kava paste. Preferably, the paste is generated using liquid CO₂ extraction techniques. However, under some conditions, supercritical CO₂ extraction techniques can be used. During processing, an initial pressurization / depressurization step can also be included to increase the rate at which the kavalactones can be extracted from the rootstock. The output of the first processing step is a viscous paste, oil, and/or resin.

The paste can then be subjected to a second or further refinement stages, if desired, to further purify the kavalactones and produce a highly refined paste extract. Preferably, the parameters of the second processing stage (and possibly the first stage as well) are selected to alter the kavalactone distribution in the raw material in order to achieve a predetermined



distribution and concentration of the various kavalactones without the need of chromatography or other techniques conventionally used to extract individual kavalactones.

Advantageously, the use of the extraction techniques according to the various embodiments of the invention thus allows high quality kavalactone having a desired profile, such as reduced levels of methysticin and dihydromethysticin and increased levels of kavain and dihydrokavain, to be easily and economically produced from a kava feedstock, such as dried ground root, which has an undesired kavalactone profile. In a particular example, an undesired kava stock, such as a "two-day" or "no-drink" cultivar, can be processed to produce a kava extract having a kavalactone distribution profile which is comparable to the most desired "one-day" Vanuatu cultivar.

For example, processing of kava using CO₂ at pressures of 1100 psi or greater and at a temperature greater than 31°C places the CO₂ in a supercritical state and will extract on the order of 80% to 100% of the kavalactones in the source. However, the extraction rate of the various kavalactones are fairly similar and the resulting extract will have a kavalactone profile that is similar to, if not identical to, that of the feedstock. (However, with careful control over the extraction parameters, subtle changes in the kavalactone profile can be made using supercritical CO₂ extraction.)

In contrast, it has been found that processing the kava feedstock using liquid CO₂ at pressures of between about 1100 psi to about 1800 psi and temperatures between about 0°C and about 25°C produces preferential extraction wherein methysticin and dihydromethysticin are extracted at a considerably slower rate than other kavalactones. It has been further found that processing at between about 1100 to about 1500 psi at temperatures between about 5°C and

12

about 10°C also produces an increased relative concentrations of kavain and dihydrokavain relative to other kavalactones in the extract.

Through use of the present techniques, kava extracts can be produced having a kavalactone profile that is unlike those found in nature and the profile can be tailored to meet particular design considerations. Preferably, the kava product has kavalactone properties that have been selected to be low in the combined weight percentage of methysticin (M) and dihydromethysticin (DHM), low in the combined weight percentage of desmethoxy yangonin (DMY) and yangonin (Y), and high in the combined weight percentage of kavain (K) and dihydrokavain (DHK). The preferred kava product can be characterized according to one or more of the following attributes: (a) a combined weight percentage of the six major kavalactones methysticin (M), dihydromethysticin (DHM), yangonin (Y), desmethoxyyangonin (DMY), kavain (K), and dihydrokavain (DHK) of between about 20% to a maximum of about 90%; (b) a combined weight percentage of M and DHM between about 5-15% to about 29%; (c) a ratio of Y to DMY by weight, expressed as the logarithmic function $10 \cdot \text{LOG}_{10}(Y/DMY)$ in dB units, from about -1 to about 2; (d) a ratio of DHK to K by weight, expressed as the logarithmic function $10 \cdot \text{LOG}_{10}(DHK/K)$ in dB units, from about -4 to about 1; (e) a combined weight percentage of Y and DMY between about 5% to about 20-25%, and (f) a combined weight percentage of flavokavain A and flavokavain B of between about 0.3% to about 3%.

Once a suitable kava paste, resin, or oil, is provided, it can then processed for various uses. For direct ingestion, for example, a paste can be sweetened and flavored. In addition or alternatively, the paste can be mixed with other dietary supplements, such as the very sweet tasting herb Stevia, or other herbal or non-herbal ingredients.

A kava paste can also be further processed to prepare a high quality dry flowable powder which can be used, for example, to produce an ingestible kava tablet. In a first embodiment, a kava paste is combined with a carrier, such as maltodextrin, dextrose, or starches and mixed with a suitable solvent, such as ethyl alcohol or water. The mixture is then spray dried to produce a powder having grains comprised of kava extract and the carrier. In a second embodiment, an emulsion of kava paste is formed in water or ethyl alcohol using, e.g., magnesium carbonate, magnesium carbonate + silica (at up to about 2% by weight), whey protein, maltodextrin, carboxymethylcellulose and/or other suitable materials. The emulsion is then dried and powdered. In a third embodiment, the extract is processed with supercritical CO₂ and a carrier, such as maltodextrin, dextrose, or starches and then subjected to a rapid decompression of the supercritical fluid. As the fluid evaporates, the extract and kava are deposited as micro-sized particles.

The resulting powder, preferably having a preselected ratio of kavalactones, can then be formed into a tablet that, when placed in the mouth, dissolves rapidly over a period of between about 5 to about 180 seconds and preferably in about 15 to about 60 seconds. A tableting powder can be formed by combining between about 25% to about 60% by weight of the powdered kava extract with between about 30% to about 60% by weight of a dry water-soluble absorbant such as magnesium carbonate, or a diluent, such as lactose. Other dry tablet additives, such as one or more of a sweetener, flavoring and/or coloring agents, a binder, such as acacia or gum arabic, a lubricant, a disintegrant, and a buffer, can also be added to the tableting powder. Preferably, the dry ingredients are screened to a particle size of between about 80 to about 100 mesh.



To form the tablets, the tableting powder is then wet with a solvent, such as alcohol or water, until it achieves a doughy consistency. The paste is then molded or pressed into tablets which are dried and packaged. The tablets can be of any suitable size, shape, and weight. Preferably, the tablets are formed into disks or wafers having a diameter of between about 1/8 and about 1/2 inch, a thickness of between about 0.08 and about 0.2 inch, and a weight of between about 50 mg to about 1000 mg. The tablets are preferably homogeneous. However, they can also be formed of regions of kava extract composition separated by non-kava extract regions in periodic or non-periodic sequences as may be desired.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS:

The following detailed description of the preferred embodiment(s) will be better understood with reference to the following figures in which:

Fig. 1 is a plot of total kavalactone weight percentages measured in the lateral roots for five usage classes of Vanuatu kava cultivars: Daily, Custom, Two-day, Medicinal and No Drink;

Fig. 2 is a plot of Methysticin + dihydromethysticin weight percentages measured in the lateral roots for five usage classes of Vanuatu kava cultivars;

Fig. 3 is a plot of average dihydrokavain + kavain vs. yangonin + deamethoxyyangonin kavalactone concentration ratios measured in the lateral roots for various kava cultivars and extracts; and

Figs. 4-7 show plots of relative kavalactone concentrations for different kava cultivars and show changes in the kavalactone profile introduced during processing according to the present invention.

**DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENT(S):**

To better appreciate the utility of the present invention, it is useful to present data describing the differences between the total and relative amounts of various kavalactones in a variety of kava cultivars. The HPLC measurements for kava cultivars are taken from V. Lebot's and J. Levesque's paper in *Allertonia* (1989) entitled, "On The Origin And Distribution Of Kava (*piper methysticum* forst. F., *piperaceae*): A Phytochemical Approach". Lebot's and Levesque's procedure for the extraction and analysis of total kavalactone weight percentages and kavalactone concentration spectra for kava cultivars consisted of the following steps: First, select only the lateral roots of a kava plant that reached the age of two years. Next, dry lateral roots in an oven at 60-80°C for eight hours, and then grind the roots into powder. Then, perform a six hour Soxhlet extraction of powdered root using chloroform as the solvent. Finally, analyze the chloroform extract using HPLC.

Note that Lebot and Levesque used only the lateral roots to measure the kavalactone concentration spectrum for a given kava cultivar. This is important because different parts of the kava plant (e.g., rhizome, stem, leaves) have different kavalactone concentration spectra, as well as different total kavalactone weight percentages. Total kavalactone weight percentage is highest in the lateral roots, and decreases towards the aerial parts of the plant (pg. 67, Lebot, Merlin, Lindstrom, *Kava-The Pacific Elixir*, 1997). Lebot (1988) found in Vanuatu kava cultivars that when the total kavalactone weight percentage was about 15% in the lateral roots, it dropped to about 10% and 5% in the rhizome and basal stem, respectively. Lebot, *et al* (1997) on pp. 74-75 report that K and DMY are the dominant kavalactones in the rhizome, whereas DHK and DHM tend to be the kavalactones with the highest concentrations in the leaves. In summary, the kavalactone concentration spectrum and total kavalactone weight percentage for a

16

given kava cultivar can be determined by a number of factors, which include age of the plant, method of extraction, as well as the part of the plant.

66 of the 67 Vanuatu cultivars identified in Table 2 in Lebot and Levesque (1989) were analyzed (33 Daily, 11 Custom, 14 Two-day, 4 Medicinal, and 4 No Drink cultivars). Also analyzed were 26 of the 27 Fijian kava cultivars from Table 6 in Lebot and Levesque (1989). Lebot and Levesque did not classify these cultivars according to the system described above. HPLC was used to determine the total kavalactone weight percentages and kavalactone concentration spectra for the various samples.

Figure 1 presents a plot of the total kavalactone weight percentages measured by Lebot and Levesque (1989) in the lateral roots for the five usage classes of Vanuatu kava cultivars: Daily (D), Custom (C), Two-day (T), Medicinal (M), and No Drink (N). As will be appreciated, the total kavalactone weight percentage does not uniquely identify the type of kava cultivar, e.g., there are several D, C, T and M kava cultivars with total kavalactone weight percentages in the range of 11-12%. Figure 1 also shows that the selection of a kava cultivar with a very low total kavalactone percentage does not mean that it has the least effect because the class of No Drink kava cultivars has the lowest average total kavalactone concentration. Accordingly, kava cultivars that have high concentrations of desirable kavalactones may also contain high concentrations of undesirable kavalactones, making these cultivars unsuitable for use in producing consumable kava products without first altering the profile of the kavalactones.

Figure 2 is a bar graph plotting number of Vanuatu kava cultivars vs. the combined M+DHM weight percentage measured by Lebot and Levesque (1989) in the lateral roots for the D, C, T, M and N classes of kava cultivars described for Figure 1. Table 1 below summarizes the M%+DHM% averages for the five usage classes:

**TABLE 1**

Average Weight Percentage of Methysticin and Dihydromethysticin in Lateral Roots for the Five Usage Classes of Vanuatu Kava cultivars	
Kava Cultivar Usage Class	Average M%+DHM%
Daily	25 ± 4%
Custom	33 ± 9%
Two-day	39 ± 6%
Medicinal	33 ± 13%
No Drink	57 ± 10%

Figure 2 and Table 1 indicate that the frequency of use for a kava cultivar is proportional to the M%+DHM%, with the Daily kavas having the lowest average of 25 ± 4%, the Two-day kavas are 14% higher at 39 ± 6%, and the No Drink kavas have the highest M%+DHM% at 57 ± 10%. Thus, the higher the M%+DHM% for a Vanuatu kava cultivar, the less frequent its use.

Moreover, M%+DHM% has been found to be proportional to the degree of induced nausea, which could help explain why frequency of use drops with increasing M%+DHM%. In particular, Lebot, *et al* (1997) report on pg. 78 that DHM is a major component of Two-day (or *nudei*) kavas that frequently produce nausea. According to the work of the Meyer group in Freiburg, the M and DHM kavalactones are absorbed the slowest in the gastrointestinal tract. The strong anticonvulsive and muscle relaxant action of M and DHM (see Meyer group work) combined with the fact that M and DHM remain for longer periods of time in the gastrointestinal tract are consistent with the induction of nausea resulting from kava preparations containing high percentages of M and DHM.

The relationships between M%+DHM% and Vanuatu kava cultivar usage presented in Figure 2 and table 1 above are important steps in classifying Vanuatu kava cultivars, and can also be used to classify other kava preparations and products. However, this classification does not help with distinguishing the neuroactive effects of the different kava cultivars. In order to

better distinguish the neuroactive effects of kava products, a two-dimensional logarithmic coordinate system is presented which maps the concentrations of the neuroactive kavalactones that cross the blood-brain barrier the fastest: K, DHK, Y and DMY. The Y/DMY ratio defines the "X-axis" for this coordinate system and the DHK/K ratio defines the "Y-axis". The logarithmic nature of the coordinate system comes from the fact that the DHK/K and Y/DMY concentration ratios are in dB's, which means $10 \cdot \text{LOG}_{10}(\text{DHK/K})$ and $10 \cdot \text{LOG}_{10}(\text{Y/DMY})$. A point centered on the origin (0,0) signifies that the DHK/K and Y/DMY ratios are both 1. Positive values reflect ratios greater than 1, and negative values correspond to ratios less than 1.

Figure 3 is a map of average DHK/K vs. Y/DMY concentration ratios (in dB) for 1) lateral roots of the five different usage classes of Vanuatu kava cultivars, 2) lateral roots of 26 Fijian kava cultivars, 3) Alden Botanica's *Essence of Kava (or EoK)* extract of Vanuatu kava, and 4) Schwabe's Laitan kava extract. The DHK/K vs. Y/DMY map in Figure 3 is effective in separating the five classes of Vanuatu kava cultivars, the Fijian kava cultivars, EoK, and Laitan. The average for the Fijian kavas falls in the fourth quadrant (DHK < 1 and Y/DMY > 1), in contrast to the averages for the D, C, M, and T Vanuatu kava cultivars in the first quadrant (DHK > 1 and Y/DMY > 1), and the average for the N Vanuatu kava cultivars in the second quadrant (DHK > 1 and Y/DMY < 1). Although EoK is made from Vanuatu kava, the composition is about 20% lateral roots and 80% rhizome. The high percentage of rhizome in EoK could explain why its DHK/K ratio is less than 1 because K tends to dominate in the rhizome. The M%+DHM% for EoK is 21%, which is characteristic of a Vanuatu Daily kava. The lateral root and rhizome compositions in Laitan are not known, and so it is difficult to suggest a reason for its DHK/K vs. Y/DMY mapping. However, its M%+DHM% of 34% is closer to the average M%+DHM% for Vanuatu Custom, Medicinal and/or Two-day kava cultivars and the average for

19

Fijian kava cultivars. The high M%+DHM% of Laitan relative to that for EoK implies that Laitan will have a more muscle relaxing effect and a higher probability of inducing nausea.

As will be appreciated, there are many kava cultivars that contain kavalactone distributions which are not well suited for consumption. In order to generate a kava product, such as a paste or a dry flowable powder for use in fast dissolve tablet and other applications, raw kava root is processed to produce a kava paste, oil or resin (collectively referred to herein as "paste") that contains the kavalactones in the desired proportions, such as a distribution profile that corresponds to the most preferred Vanuatu one day cultivars. The paste can then be further processed, e.g., to produce a refined paste and/or a flowable powder. Preferred techniques are discussed below. These products generally can be referred to as a processed kava products.

As an initial step, the kava itself must be harvested, dried, and ground to size. The active kavalactones are most prevalent in the lateral roots of the plant. Various different cultivars are conventionally used, including but not limited to Isa, Mahakea, Moi, Papa Eleele, Borogu, Ahine, Kelaf, Palisi, Puna Green, Hanakapiai, Hiwa, Spotted Hiwa, Nene, SIG, Apu Awa, Alia, Melomelo, and Pia. Each cultivar has a typical concentration of the various kavalactones resulting in different effects from ingesting the root or a root extract. The harvested roots are preferably dried to a moisture content of between 3% and 10%, most preferably around 5%, and then ground to a particle size suitable for subsequent processing. A typical particle size is between about 60 mesh to about 300 mesh, which correlates to about 250 μ to about 50 μ , respectively, and preferably to between about 100 μ and about 75 μ .

The powdered kava root is then processed to produce a kava paste using techniques described below. In a preferred technique, the kava is processed using CO₂ in the liquid phase, but supercritical phase CO₂ extraction can be used. A solvent modifier, such as ethyl alcohol or

refrigerant chemicals, can be added. Preferably, prior to the primary extraction steps, the feedstock is initially processed by subjecting it to a high pressure carbon dioxide environment followed by a rapid decompression. This compression-decompression process advantageously results in a substantially higher kavalactone yield than achieved without the decompression step.

The paste can then be further processed to produce a flowable powder. Although a paste made according to the present invention is preferably used, kava pastes produced using various alternative techniques can alternatively be used. Such methods include those disclosed in Published PCT Application WO 00/72861 to Martin et al. entitled "Pharmaceutical Preparations of Bioactive Substances Extracted from Natural Sources" and in U.S. Patent 5,512,285 to Wilde entitled "Fragrance Extraction," the entire contents of which are both expressly incorporated by reference.

In a specific implementation of the method for producing the kava paste, the powdered dried root is placed in a stainless steel vessel and preprocessed by pressurizing the vessel with CO₂ to between about 1100 psi and about 4500 psi, preferably at least about 1800 psi, at a temperature of between about 10° C and about 60° C, and preferably between about 15° C and about 20° C. It is not required that the pressures reach the critical point of CO₂ (1100 psi and 31° C) during this stage. After the desired pressure is reached and held for a period of time, ranging from continuous flow to fill and hold, where the hold time can vary from between about 5 minutes to about 60 minutes, the pressure in the extraction vessel is rapidly and substantially reduced, preferably to a level at or near one atmosphere. This preprocessing, while not necessary, allows for a higher efficiency of extraction in the subsequent processing steps.

As noted above, various extraction steps can be used to prepare the refined kava paste from a starting material. The particular techniques and solvents used are selected, to some

extent, based on the moisture content present in the feedstock and on user preference. A specific factor that should be considered is the relative concentrations of the various kavalactones that is desired in the final product. For example, it can be beneficial to substantially reduce the amount of particular kavalactones in the extract which may cause interaction with various prescription drugs or cause various negative effects, while retaining high relative percentages of other kavalactones.

After the preferred decompression processing step is performed, the root contained within the stainless steel vessel is then processed to produce the kava extract paste. Various extraction processes (with or without the decompressive preprocessing) can preferably be used, with liquid CO₂ being the most preferred technique. The processes are preferably used in the alternative but two or more processes could be combined if desired. The processes are:

(1) CO₂ in the supercritical fluid phase.

(2) CO₂ in the liquid phase.

(3) CO₂ in the supercritical phase in combination with added ethyl alcohol as a modifier which is added in the range of 2% to 15%, and preferably between 2% and 10% based on the total mass.

(4) CO₂ in the liquid phase in combination with ethyl alcohol as a modifier which is added in the range of 2% to 15% and preferably between 2% and 10% based on the total mass.

(5) Refrigerant chemicals such as hydrofluorocarbons (HFCs), hydrochlorofluorocarbons (HCFCs), and/or chlorofluorocarbons (CFCs) such as: HFC-23, HFC-32, HFC-125, HFC-134a, HFC-143a, HFC-152a, R-404a, R-407c, R-410a, HCFC-22, HCFC-123, HCFC-141b, HCFC-142b, R-502, R-11, R-12, and R-113. A more complete listing of suitable refrigerant chemicals is

in Table 2. These refrigerants are widely available from various chemical manufacturers and suppliers.

The selection of one extraction procedure over another depends on the objectives of the extraction, the kavalactone concentration profile of the raw starting material and the desired concentration profile of the extract end product. In order to extract the largest quantity of kavalactones in the aggregate, supercritical CO₂ extraction generally provides the best results. To alter or adjust the kavalactone profile, liquid CO₂ extraction techniques are more suitable. However, a carefully controlled supercritical CO₂ process may also be used. A gaseous CO₂ process may also be suitable under certain circumstances.

For example, if a starting kava feedstock has a kavalactone concentration profile (specified as weight percentages of the individual kavalactones) that is relatively low in (K+DHK) and relatively high in both (M+DHM) and (DMY+Y), and a kava product is desired that is relatively high in (K+DHK) and relatively low in both (M+DHM) and (DMY+Y), then the CO₂ extraction in the liquid phase becomes the preferred process. The figures discussed below illustrate how liquid CO₂ extraction transformed the kavalactone concentration profile of the starting materials. In summary, the above extraction procedures provide maximum flexibility in starting with any kava raw product to obtain an extract end product with a specific kavalactone concentration profile.

In a first embodiment of the process, CO₂ is used in the supercritical phase to perform the extraction step. The pressure is held at a pressure and temperature regime that is between about 1100 psi and about 8000 psi and at a temperature between about 31° C and about 80° C. During the process the extractable material is collected within a stainless steel collection vessel that could be the same one as that used in the first "low pressure" extraction step, and the

supercritical CO₂ can either be recycled for future use or vented into the atmosphere. The solvent-to-feed ratio increases as the pressure and temperature of the supercritical CO₂ is lowered. It has been found that when the material is processed at a pressure of about 8000 psi and a temperature of about 80° C, all extractable material is obtained after a solvent-to-feed ratio of 8 is achieved.

In a second, most preferred, embodiment, CO₂ in the liquid phase is used to perform the extraction step. Since the CO₂ is in the liquid phase, the extraction temperature can not exceed about 31° C, however the pressure can rise to about 8000 psi. Conversely, the pressure can be maintained below about 1100 psi and the temperature can be varied from about 5° C up to about 70° C. During this process the extractable material is collected within the stainless steel collection vessel (which could be the same one as that used in a first "low pressure" extraction step). The liquid CO₂ can either be recycled for future use or vented into the atmosphere.

In a particular example of liquid CO₂ extraction and fractionation, CO₂ at a pressure between about 1100 and about 1800 psi is used at a temperature of between about 5° C and about 20° C. The low temperature during extraction is controlled via a recirculating chiller plumbed to jacketed extractors, and the pressure within the extraction vessel is controlled via a back pressure regulator. Because of preferential absorption, and as discussed more fully below with respect to Figs. 4-7, the kavalactone profile of the dissolved kava can be substantially different from the profile of the source kava.

The extract-laden fluid emanating from the extractor is then collected. A single collection vessel can be used or the fluid can be sequentially processed using multiple collecting vessels to allow for further refinement of the kava extract. In a particular example, the liquid is first heated, e.g., by using a heat exchanger, to a temperature between about 30° C and about 37°

24

C. The vessel into which the fluid is deposited is also maintained at the same temperature. A valve, such as a back pressure regulator situated just upstream of the collection vessel, can be used to allow the fluid to flow into the vessel at the set pressure. An additional back pressure regulator situated at the outlet of the first collection vessel can be used to maintain the first collection vessel at a pressure lower than that of the incoming fluid.

Maintaining the first collection vessel at a pressure of between about 1000 to about 1200 psi introduces a 100 psi to 800 psi pressure drop in the collection vessel relative to the fluid entering the collection vessel. The increase in temperature and decrease in pressure creates conditions that are not conducive to keeping the kavalactones, and kavain and dihydrokavain in particular, in solution. As a result, the kavalactones precipitate out of solution and can be collected in the collection vessel.

A second and third collection vessel can be situated in series with the first collection vessel such that a generally constant pressure in the two vessels of between about 1000 psi and about 1200 psi is maintained. However the temperature of each collection vessel increases so that, for example, the second collection vessel is maintained at a temperature above that of the first collection vessel, such as between about 35° C and about 45° C, and the third collection vessel is maintained at a temperature above that of the second collection vessel, such as between about 40° C and about 50° C.

In a third embodiment, CO₂ is used in the supercritical phase to perform the second extraction step with the addition of ethyl alcohol as a solvent modifier. The conditions are maintained identical to that described in (1) with the addition of ethyl alcohol at about 2% to about 15% and preferably between about 2% and about 10% of ethyl alcohol content by total mass. During the process the extractable material is collected within a stainless steel collection

25

vessel which can be the same vessel as used in the first "low pressure" preprocessing step, and the supercritical CO₂ can either be recycled for future use or vented into the atmosphere. In this embodiment the extract will contain ethyl alcohol that can be removed in subsequent processing steps. The addition of ethyl alcohol increases the polarity of the solvent, resulting in enhanced extraction of the kavalactones with higher polarity, such as methysticin and dihydromethysticin, relative to the other kavalactones in the source material.

In a fourth embodiment, the conditions are generally the same as in the third embodiment but liquid CO₂ is used instead of supercritical CO₂.

In a fifth embodiment, refrigerant chemicals, such as HFCs, HCFCs, and CFCs, are used in the liquid phase to perform the extraction step. A selection of suitable HFCs, HCFCs, and CFCs appears in Table 2. During the extraction, the refrigerant chemical(s) are maintained in the liquid state and the pressure is kept below about 400 psi. Because of the comparatively low pressure, the extraction is varied primarily by temperature. Preferably, the temperature is maintained at between about 20° C and about 70° C and, in order to ensure suitable control and predictability, to within about $\pm 0.1^\circ$ C of a target temperature. The refrigerant chemicals pass through the stainless steel extraction vessel containing the powdered root material and the extract-laden liquid is deposited into a stainless steel collection vessel (which can be the same one as that used in the preprocessing step). The refrigerant chemical of choice can be reclaimed via collection of the refrigerant chemical in its vapor state and subsequent pressurization into the liquid state. This is, in effect, a distillation process that leaves behind the root extract while recovering the refrigerant chemical as a liquid. The refrigerant chemical can then be re-cycled through the same mass of powdered root to repeat the process until all extractable material is



removed from the powdered root or, leveraging changes in temperature and extraction solvent, until the extract has a desired kavalactone concentration.

The above-discussed processing steps will produce a kava root extract as a viscous oil, resin, or paste. According to one aspect of the invention, the preferential and/or differing rates of extraction of the various kavalactones in the feedstock for different solvents and extraction methods can be leveraged to produce a final refined kava product that has a relative kavalactone concentration meeting predefined specifications, even when those specifications may differ considerably from the concentrations present in the input kava feedstock.

Multiple extraction steps can be performed. In addition, and although not necessary, extraction can also be performed during the compression-decompression preprocessing step to selectively alter various kavalactone concentrations.

According to a particular aspect of the invention, an improved paste extract can be produced by performing an additional extraction step comprising use of supercritical CO₂ as a mobile phase combined with an adsorbent material such as that used for solid-phase extractions (SPE) and/or diatomaceous earth. The bonded materials used as silica sorbents include but are not limited to: C18 (Octadecyl), C8 (Octyl), C2 (Ethyl), CH (Cyclohexyl), PH (Phenyl), and CN (End-capped Cyanopropyl). In operation, the extract paste material obtained by the initial processing, such as via the methods discussed above, is mixed with the SPE bonded phase in a ratio of about 5:1 to about 1:1 (SPE bonded phase to root extract) by mass to produce a mixture having a doughy consistency. The mixture is then placed in an extraction vessel. Fractions can then be collected over time by pressurizing the vessel to between about 1100 psi and about 8000 psi and a temperature between about 31° C and about 80° C. The material that elutes from this fractionation can be segregated from each other by using multiple stainless steel collection

vessels. Each fraction will generally have a different percentage of kavalactones, as well as a unique distribution of kavalactones that is distinct from that seen in the original root material. Typically, the percentages of kavain and dihydrokavain are increased relative to the other kavalactones in the extract.

As will be appreciated, the time during which a solvent is allowed to flow over the kava feedstock can also effect the ratio of the final product since, for example, even a solvent that extracts a particular kavalactone slowly may eventually extract all of that kavalactone if sufficient time has passed. The particular amount of time to allow the solvent to operate before extraction of dissolved material from the solvent begins is dependent on the kavalactone distribution of the feedstock, the different rates at which the solvent extracts each of the kavalactones, and the desired kavalactone profile of the kava extract. Given the information presented herein, one of ordinary skill in the art, using only routine experimentation can select an appropriate time to terminate the extraction process.

The composition of a kava product can be described in a variety of ways. In accordance with the present invention, several parameters are defined which can be used to describe the composition of a kava extract:

- 1) Combined weight percentage of the six major alpha-pyrones: methysticin (M), dihydromethysticin (DHM), yangonin (Y), desmethoxyyangonin (DMY), kavain (K), and dihydrokavain (DHK);
- 2) Combined weight percentage of M and DHM;
- 3) Combined weight percentage of DHK and K;
- 4) Combined weight percentage of Y and DMY;
- 5) Ratio of the weight percentages of Y and DMY, i.e., Y/DMY;

- 6) Ratio of the weight percentages of DHK and K, i.e., DHK/K;
- 7) Combined weight percentage of flavokavain A and flavokavain B.

The first property is a rough indicator of the potency of the extract, e.g., if the extract has 0% total kavalactones it has no potency, and if it has 100% total kavalactones it is very potent. Properties 2-6 combine to define whether the kava extract can be classified in the "Daily" or "non-daily" categories, such as "Two-Day" and "No Drink". Property 7 is an indicator of the amount of flavokavains in the extract, Flavokavains are flavanoids specific to the kava plant. Flavanoids in general are anti-oxidants.

A most preferred kavalactone distribution for a kava extract, such as in a kava paste or a dry flowable power for use in oral delivery has a combination of the following properties:

- 1) Total weight percentage of M + DHM + Y + DMY + DHK + K ranges from a minimum of about 20% to a maximum of about 90%;
- 2) Combined M+DHM weight percentage ranges from a minimum of about 15% or lower to a maximum of about 29%;
- 3) Combined weight percentage of DHK and K ranges from a minimum of about 50% to a maximum of about 70%-80%;
- 4) Combined weight percentage of Y and DMY ranges from a minimum of about 5% to a maximum of about 25%;
- 5) Ratio of Y weight percentage to DMY weight percentage, expressed as the logarithmic function $10 \cdot \text{LOG}_{10}(Y/\text{DMY})$ in dB units, ranges from a minimum of about -1 to a maximum of about 2;

- 6) Ratio of DHK weight percentage to K weight percentage, expressed as the logarithmic function $10 \cdot \text{LOG}_{10}(\text{DHK}/\text{K})$ in dB units, ranges from a minimum of about -4 to a maximum of about 1; and
- 7) Combined weight percentage of flavokavain A and flavokavain B ranges from a minimum of about 0.3% to a maximum of about 3%.

The value of these properties for a sample of a processed kava product can be determined using conventional analytical techniques, such as HPLC-UV-S (High Performance Liquid Chromatography with Ultra-Violet detection (254 nm) and Chemical Standards), or HPLC-Electrospray-Mass Spectrometry.

Property 1 indicates that in order to have a potent product, such as a tablet, it should have a minimum of about 20% kavalactones by weight, and a maximum of about 90% kavalactones by weight. Property 7 indicates that the weight percentage of the flavokavains should be about 0.3% to about 3%, which values are typical for unprocessed kava. However, in conventional processed kava extracts, the flavokavains tend to be removed, either deliberately or due to processing effects.

Properties 2-4 combine to define extracts with a kavalactone distribution typical of a "Daily" kava cultivar found in Vanuatu. Properties Attributes 2, 5 and 6 also combine to define extracts with a kavalactone distribution typical of a "Daily" kava cultivar found in Vanuatu. The range of properties 2-7 are taken from the values measured for "Daily" kava cultivars found in Vanuatu.

According to a preferred particular embodiment, a processed kava product produced according to the invention comprises less than about 15% of the combination of methysticin and dehyromethysticin, less than about 8% of the combination of yangonin and



desmethoxyyangonin, and greater than about 70% of the combination of kavain and dihydrokavain. A similar kavalactone composition comprises up to about 7% methysticin, up to about 5% dehyromethysticin, up to about 1 % yangonin, up to about 4% desmethoxyyangonin, and greater than about 38% kavain.

In the extraction methods discussed above, the desired kavalactones were extracted from a source material, such as ground kava root or a pre-processed kava paste, and the remainder contained the undesirable materials. The opposite technique can also be used. In particular, a kava source material can be processed using a solvent that preferentially extracts undesired kavalactones, such as methysticin and dehyromethysticin, faster than other, more desired kavalactones. The material remaining in the extraction vessel would then be collected and could have the desired altered kavalactone profile. It has been determined that the extraction rate of methysticin and dehyromethysticin increases with increasing polarity of the extract and that certain refrigerant solvents, such as R22, can extract these undesirable kavalactones at a sufficiently greater rate than remaining kavalactones to allow this alternative refinement technique to be used. The specific extraction environments, rates of extraction, and solvent used depends on the starting profile of the source material and the degree of profile change desired. Specific solvent and environmental attributes can be determined by those of ordinary skill in the art using no more than routine experimentation typical for adjusting a process to account for, e.g., variations in the attributes of starting materials that is to be processed to produce an output material that has specified attributes.

A kava paste extract, such as discussed above, can be processed to produce consumable items, for example, by mixing it in a food product or in a capsule, or providing the paste itself for use as a dietary supplement, with sweeteners and flavors added as appropriate. However, a paste

extract of this type can be difficult to process because it does not flow well and may therefore not be well suited for processing by various types of high speed machinery.

According to a further aspect of the invention, the kava paste extract discussed above (or a kava paste produced using other techniques) can be further processed to produce a dry, flowable kava powder. The powder can be used as a dietary supplement that can be added to various edible products. The powder is also suited for use in a rapid dissolve tablet.

According to a particular aspect of the invention, the kava extract powder is produced to have a kavalactone distribution that is particularly well suited for delivery in the oral cavity of human subjects, e.g., via a rapid dissolve tablet. Preferably, the desired distribution properties are achieved by adjusting the extraction process to take advantage of the differing extraction rates of the various kavalactones according to type of extraction method and the operating parameters used. Although this technique may not result in an extract that contains substantially all of the kavalactones from a sample (as is the goal of conventional extraction processes), the desired ratios can be achieved without having to perform extraction of individual kavalactones, e.g., through chromatography, and then a subsequent recombination of the individual extracts.

In one embodiment of a method for producing the kava powder, the extract paste is mixed with a suitable solvent, such as ethyl alcohol or water, along with a suitable food-grade carrier material, such as maltodextrin, dextrose, or starch and the mixture is spray air-dried using conventional techniques to produce a powder having grains of very small kava extract particles combined with the food-grade carrier material.

In a particular example, a kava extract paste, preferably about 60% to about 80% total kavalactones by weight, is mixed with about twice its weight of a food-grade carrier, such as maltodextrin having with an average particle size of between about 100 to about 150

micrometers and an ethyl alcohol solvent using a high shear mixer. Inert carriers, such as silica, preferably having an average particle size on the order of about 1 to about 50 micrometers, can be added to improve the flow of the mixture. Preferably, such additions are up to about 2% by weight of the mixture. The amount of ethyl alcohol used is preferably the minimum needed to form a solution with a viscosity appropriate for spray air-drying. Typical amounts are in the range of between about 5 to about 10 liters per kilogram of paste. The solution of kava extract, maltodextrin and ethyl alcohol is spray dried to generate a powder with an average particle size comparable to that of the starting carrier material and a kavalactone content of about 20% to about 35% by weight.

In a second embodiment, the kava extract paste and a food-grade carrier, such as magnesium carbonate, a whey protein, or maltodextrin, are dry mixed, followed by mixing in a high shear mixer containing a suitable solvent, such as ethyl alcohol or water. The mixture is then dried via freeze drying or refractive window drying. In a particular example, kava extract paste comprising on the order of about 60% to about 80% total kavalactones by weight is combined with about one and one-half times by weight of the paste of a food-grade carrier, such as magnesium carbonate, having an average particle size of about 20 to about 100 micrometers. Inert carriers, such as silica, and preferably having an average particle size of about 1 to about 50 micrometers can be added, preferably in an amount up to 2% by weight of the mixture, to improve the flow of the mixture. The magnesium carbonate and silica are then dry mixed in a high-speed mixer, similar to a food processor-type of mixer, operating at 100's of rpm. The kava extract paste then is heated until it flows like a heavy oil. Preferably, it is heated to at least about 50°C. The heated kava paste/oil is then added to the magnesium carbonate and silica powder mixture that is being mixed in mixer.

The mixing of the kava paste/oil and the magnesium carbonate and silica is continued preferably until the particle sizes are in the range of between about 250 micrometers to about 1 mm. Between about two to ten liters of cold water (preferably at about 4°C) per kilogram of paste is introduced into a high shear mixer. The mixture of kava extract paste, magnesium carbonate and silica is then introduced slowly or in increments into the high shear mixer while mixing. An emulsifying agent, such as carboxymethylcellulose can also be added to mixture if needed. Sweetening agents can also be added at this stage if desired, such as up to about 5% by weight. Alternatively, extract of *Stevia rebaudiana*, a very sweet-tasting dietary supplement, can be added instead of, or in conjunction with, a specific sweetening agent. (For simplicity, Stevia will be referred to herein as a sweetening agent.) After mixing is completed, the mixture is dried using freeze-drying or refractive window drying. The resulting dry flowable powder of kava extract, magnesium carbonate, silica and optional emulsifying agent and optional sweetener has an average particle size comparable to that of the starting carrier material and a kavalactone content of about 20% to about 35% by weight.

According to another embodiment, kava extract paste that is on the order of about 60% to about 80% total kavalactones by weight is combined with approximately an equal weight a food-grade carrier, such as whey protein, preferably having an average particle size of between about 200 to about 1000 micrometers. Inert carriers, such as silica preferably having an average particle size of between about 1 to about 50 micrometers, or carboxymethylcellulose, preferably having an average particle size of between about 10 to about 100 micrometers, can be added to improve the flow of the mixture. Preferably, this addition is no more than about 2% by weight of the mixture.

31

The whey protein and inert ingredient are then dry mixed in a food processor-type of mixer that operates at 100's of rpm. The kava extract paste is heated until it flows like a heavy oil. Preferably, it is heated to at least 50°C. The heated kava paste/oil is then added to the whey protein and inert carrier that is being mixed in the food processor-type mixer. The mixing of the kava paste/oil and the whey protein and inert carrier is continued until the particle sizes are in the range of about 250 micrometers to about 1 mm. Next, 2 to 10 liters cold water (preferably about 4C) per kilogram of paste is introduced into a high shear mixer. The mixture of kava extract paste, whey protein and inert carrier is preferably introduced slowly or in incremental amounts with the high shear mixer while mixing. Sweetening agents or other sweet-tasting additives of up to about 5% by weight, such as Stevia, can be added at this stage if desired.

After mixing is completed, the mixture is dried using freeze-drying or refractive window drying. The resulting dry flowable powder of kava extract, whey protein, inert carrier and optional sweetener has an average particle size of about 150 to about 700 micrometers and a kavalactone content of about 20% to about 35% by weight.

In a third embodiment, the kava extract paste is dissolved in a supercritical fluid, which is then adsorbed onto a suitable food-grade carrier, such as maltodextrin, dextrose, or starch. Preferably, supercritical CO₂ is used as the solvent. Specific examples include starting with a kava extract paste that is on the order of about 60% to about 80% total kavalactones by weight and adding from 1 to one one-half times the paste by weight of a food-grade carrier, such as maltodextrin, and having an average particle size of between about 100 to about 150 micrometers. This mixture is placed into a chamber containing mixing paddles and which can be pressurized and heated. The chamber is pressurized with CO₂ to a pressure in the range of between about 1100 to about 8000 psi and set at a temperature in the range of between about 20°

35

to about 100°C. The exact temperature and pressure is selected to place the CO₂ in a supercritical fluid state.

Once the CO₂ in the chamber is in the supercritical state, the kava extract paste is dissolved. The mixing paddles agitate the carrier powder so that it has intimate contact with the supercritical CO₂ that contains the dissolved kava extract paste. The mixture of supercritical CO₂, dissolved kava extract paste and the carrier powder is then vented through an orifice in the chamber so that it undergoes explosive decompression into a collection vessel which is at a pressure and temperature that does not support the supercritical state for the CO₂. The CO₂ is thus dissipated. The resulting powder in the collection vessel is the carrier powder impregnated with the kava extract paste. The powder has an average particle size comparable to that of the starting carrier material and a kavalactone content of between about 20% to about 40% by weight. The resulting powder is dry and flowable. If needed, the flow characteristics can be improved by adding inert ingredients to the starting carrier powder, such as silica at up to about 2% by weight as discussed above.

Once a dry kava powder is obtained, such as by the methods discussed herein, it can be distributed for use, e.g., as a dietary supplement or for other uses. In a particular embodiment, the powder is mixed with other ingredients to form a tableting composition of powder which can then be formed into tablets. In a particular embodiment, the tableting powder is first wet with a solvent comprising alcohol, alcohol and water, or other suitable solvents, in an amount sufficient to form a thick doughy consistency. Suitable alcohols include, but are not limited to, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, denatured ethyl alcohol containing isopropyl alcohol, acetone, and denatured ethyl alcohol containing acetone. The resulting paste is then pressed into a tablet mold. An automated molding system, such as described in U.S. Patent No. 5,407,339 can be

used. The tablets are then removed from the mold and dried, preferably by air-drying for at least several hours at a temperature high enough to drive off the solvent used to wet the tableting powder mixture, typically between about 70° to about 85° F. The tablets can then be packaged for distribution.

A wide variety of tablet formulations can be made. Preferably, the tablet has a formulation that results in a rapid dissolution or disintegration in the oral cavity. The tablet is preferably of a homogeneous composition that dissolves or disintegrates rapidly in the oral cavity to release the kava extract content over a period of about 2 seconds or less to about 60 seconds or more, preferably about 3 to about 45 seconds, and most preferably between about 5 to about 15 seconds.

Various rapid-dissolve tablet formulations known in the art can be used. Representative formulations are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,464,632, 6,106,861, and 6,221,392, the entire contents of which are expressly incorporated by reference herein. A particularly preferred tableting composition or powder contains about 10 % to about 60% by weight of the kava extract powder and about 30% to about 60% of a water-soluble diluent. Suitable diluents include lactose, dextrose, sucrose, mannitol, and other similar compositions. Lactose is a preferred diluent but mannitol adds a pleasant, cooling sensation and additional sweetness in the mouth. More than one diluent can be used. A sweetener can also be included, preferably in an amount of between about 3% to about 40% by weight depending on the desired sweetness. Preferred sweetening substances include sugar, saccharin, sodium cyclamate, aspartame, and Stevia extract, used singly or in combination, although other sweeteners could alternatively be used. Flavorings, such as mint, cinnamon, citrus (e.g., lemon or orange), can also be included, preferably in an amount between about 0.001% to about 1% by weight.

Typically, the kava extract added to the tablet has a golden color and it is considered unnecessary to include additional colorings. However, if a coloring is desired, natural and/or synthetic colors can be added, preferably in an amount of between about 0.5% to about 2% by weight.

Typically, this tableting composition will maintain its form without the use of a binder. However, if needed, various binders are suitable and can be added in an amount of between about 5% to about 15% or as necessary. Preferred binders are acacia or gum arabic. Alternative binders include sodium alginate, extract of Irish moss, panwar gum, ghatti gum, mucilage of isapol huaks, carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, VEEGUM® (available from R.T Vanderbilt Co., Inc. of Norwalk, CT), larch arabogalactan, gelatin, Kappa carrageenan, copolymers of maleic anhydride with ethylene or vinyl methyl ether.

A tablet according to this aspect of this invention typically does not require a lubricant to improve the flow of the powder for tablet manufacturing. However, if it is so desired, preferred lubricants include talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils, and carbowax in amounts of between about 2% to about 10% by weight.

Similarly, a disintegrant is not expected to be necessary to produce rapid dissolve tablets using the present tablet composition. However, a disintegrant can be included to increase the speed with which a resulting tablet dissolves in the mouth. If desired, between about 0.5% to about 1% by weight of a disintegrant can be added. Preferred disintegrants include starches, clays, celluloses, algin, gums, crosslinked polymers (including croscarmellose, crospovidone and sodium starch glycolate), VEEGUM® HV, agar, bentonite, natural sponge, cation exchange

resins, aliginic acid, guar gum, citrus pulp, sodium lauryl sulphate in an amount of about 0.5% to about 1% of the total mass of the tablet.

It is also generally considered unnecessary to buffer the tablet composition. However, a buffer may be beneficial in specific formulations. Preferred buffering agents include mono- and di-sodium phosphates and borates, basic magnesium carbonate and combinations of magnesium and aluminum hydroxide.

In a preferred implementation, the tableting powder is made by mixing in a dry powdered form the various components as described above, e.g., active ingredient (kava extract), diluent, sweetening additive, and flavoring, etc. An overage in the range of about 10% to about 15 % of the active extract of the active ingredient can be added to compensate for losses during subsequent tablet processing. The mixture is then sifted through a sieve with a mesh size preferably in the range of about 80 mesh to about 100 mesh to ensure a generally uniform composition of particles.

The tablet can be of any desired size, shape, weight, or consistency. The total weight of the kava extract in the form of a dry flowable powder in a single oral dosage is typically in the range of about 80 mg to about 600 mg. An important consideration is that the tablet is intended to dissolve in the mouth and should therefore not be of a shape that encourages the tablet to be swallowed. The larger the tablet, the less it is likely to be accidentally swallowed, but the longer it will take to dissolve or disintegrate. In a preferred form, the tablet is a disk or wafer of about 1/8 inch to about 1/2 inch in diameter and about 0.2 inch to 0.08 inch in thickness, and has a weight of between about 160 mg to about 1,200 mg. In addition to disk, wafer or coin shapes, the tablet can be in the form of a cylinder, sphere, cube, or other shapes. For example, the tablet can be formed into the general shape of a kava plant leaf. Although the tablet is preferably

homogeneous, the tablet may alternatively be comprised of regions of powdered kava extract composition separated by non-kava extract regions in periodic or non-periodic sequences, which can give the tablet a speckled appearance with different colors or shades of colors associated with the kava extract regions and the non-kava extract regions

An exemplary 250 mg tablet contains about 125.0 mg powdered kava extract, about 12.5 mg extract of Stevia, about 35.5 mg carboxymethylcellulose, and about 77.0 mg lactose. An exemplary 350 mg tablet contains about 160.0 mg powdered kava extract, about 15.0 mg extract of Stevia, about 15.0 mg acacia, and about 160.0 mg lactose. Other formulations are also possible.

Although the extraction techniques are discussed herein in terms of kava, it should be recognized that the disclosed techniques can be adapted for use in forming an extract, in the form of a dry flowable powder or another form and containing compositions extracted from other plant products, such as ginseng, cherry, lettuce, echinacea, mate, and areca. In addition, while the preferred rapid dissolved formulation is disclosed herein in the context of kava extract, the formulation can also be used to provide a rapid dissolve tablet containing additional or other active ingredients that can be provided in powder form, such as varieties of ginseng, cherry, lettuce, echinacea, mate, and areca.

70

EXAMPLES:

The following examples are illustrative of the nature of the present invention and are not to be regarded as limiting.

Example 1:

This example describes the preparation of a kava extract having the properties shown in Figs. 1-4 (i.e., properties typical of a "Daily" kava cultivar from Vanuatu). This process can be varied as needed and in accordance with the profile of the source kava and the desired kava profile of the extract.

About 30 lbs. of chopped and ground lateral roots of kava are added to a 32 liter extraction vessel. Pre-cooled liquid carbon dioxide (the pressurized liquid carbon dioxide was passed through a heat exchanger that was maintained at 0° C) was pumped through the vessel at a pressure of 1800 psi. The carbon dioxide expanded and flashed into a gas, thus cooling the lateral root to approximately 10° C. The resultant temperature equilibrium of the effluent flowing from the extraction vessel was between 5° C and 20° C. Approximately 500 lbs. of liquid carbon dioxide was passed through the lateral roots under pressure, but below the supercritical temperature. This extraction was high pressure liquid extraction. The extract laden liquid carbon dioxide was collected in a vessel that was at atmospheric pressure.

Figs. 1-4, respectively, are plots of (DHK%+K%) vs. (M%+DHM%), (DMY%+Y%) vs. (M%+DHM%), (DMY%+Y%) vs. (DHK%+K%), and $10 \cdot \text{LOG}_{10}(\text{DHK}/\text{K})$ vs. $10 \cdot \text{LOG}_{10}(\text{Y}/\text{DMY})$ for the appropriate values measured for "Daily", Two-Day" and "No Drink" kava cultivars from Vanuatu. The plots show the changes in the kavalactone profile introduced during processing according to the present invention. The plots show how the kavalactone

4/

profile of the processed product is shifted away from an undesirable profile to a more desired profile.

More generally, Figs. 1-4 show how a raw kava product with a kavalactone distribution that is not typical of the preferred "Daily" kava can be processed to yield an extract with a kavalactone distribution more typical of the "Daily" kava. Note that the processing method simultaneously changes all Properties 2-6, discussed above, as well as increasing the total kavalactone weight percentage. In an optional step, the extract laden liquid carbon dioxide was collected into a cascade of three different vessels that are maintained at different temperatures and under pressures so as to further altered the kavalactone profile of the extract collected in each vessel.

EXAMPLE 2:

A common kava feedstock was processed and passed through sequentially connected collection vessels containing different temperature and pressure environments to produce different extraction conditions. In particular, three vessels were used containing liquid, supercritical and gaseous CO₂, respectively. The profile of the kava extracts at each stage of processing compared with the profile of the source. The first collection vessel was used for liquid CO₂ extraction. The vessel was pressurized to 1150 psi and maintained at 26.2°C. The extraction was performed at 1200 psi and 7°C. The second collection vessel was used for supercritical CO₂ extraction. The vessel was pressurized to 1150 psi and maintained at 33.5°C. The third collector was used for gaseous CO₂ collection. The collection vessel was pressurized to 850 psi and maintained between 20°C and 30°C.

A comparison of the profile of the source feedstock and the profile of the extracts is shown in table 3, below:

42

TABLE 3

CHANGE IN KAVALACTONE PROFILE (in percentages)				
<u>Kavalactone</u>	<u>Feedstock</u>	<u>Profile in 1st</u> <u>extraction</u> <u>vessel</u>	<u>Profile in 2nd</u> <u>extraction</u> <u>vessel</u>	<u>Profile in 3rd</u> <u>extraction</u> <u>vessel</u>
Methysticin (M)	19.7	13.9	4.8	2.6
Dihydromethysticin (DHM)	10.2	10.4	13.0	8.7
Kavain (K)	22.5	41.8	39.0	28.0
Dihydrokavain (DHK)	12.7	10.9	30.0	52.4
Yangonin (Y)	22.7	5.8	1.4	0.0
Deamethoxyyangonin (DMY)	12.3	17.3	11.8	8.4

There are three dramatic changes that have occurred. First, the combined M + DHM content has dropped from 29.9% to as low as 11.3%. Second, the combined K + DHK content has increased from 35.2% to as high as 80.4%. Third, the yangonin content has dropped from 22.7% to a non-detected level, effectively 0.0%. As will be appreciated, a careful choice of the temperature and pressure for each collector will result in controlled and preferential distributions of the kavalactones.

TABLE 2 - Refrigerant chemicals

	HFC-23	HFC-32	HFC-125	HFC-134a	HFC-143a	HFC-152a	R-404A	R-407C	R-410A
		HFC-32	HFC-125	HFC-134a	HFC-143a	HFC-152a	HFC-125/143a/134a	HFC-32/125/134a	HFC-32/125
	HFC-23	HFC-32	HFC-125	HFC-134a	HFC-143a	HFC-152a			
	CHF ₃	CH ₂ F ₂	CHF ₂ CF ₃	CH ₂ FCF ₃	CH ₃ CF ₃	CH ₃ CHF ₂	1	2	3

	HCFC-22	HCFC-123	HCFC-141b	HCFC-142b	R-502	R-11	R-12	R-113
				HCFC-142b	HCFC-22/ CFC-115 (Azeotropic blend)	CFC-11	CFC-12	CFC-113
	HCFC-22	HCFC-123	HCFC-141b	HCFC-142b				
	CHClF ₂	CHClCF ₃	CH ₃ CClF ₂	CH ₃ CClF ₂	4	CCl ₃ F	CCl ₂ F ₂	CCl ₃ FOCCF ₃

- 1- CHF₂CF₃/CH₃CF₃/CH₂FCF₃(44/52/4mass%)
- 2- CH₂F₂/CHF₂CF₃/CH₂FCF₃(23/25/52mass%)
- 3- CH₂F₂/CHF₂CF₃(50/50mass%)
- 4- CHClF₂/CCl₂F₂/CF₃(48.8/51.2mass%)

CLAIMS:

1. A method of processing kava comprising the steps of:
 - (a) providing a kava source material having a plurality of kavalactones in a first distribution profile;
 - (b) extracting the kavalactones from the source material by applying a solvent to the feedstock at a predefined temperature and pressure, the solvent having different absorption rates for different kavalactones; and
 - (c) collecting materials dissolved in the solvent a predefined time prior to the extraction of substantially all of the kavalactones from the source material by the solvent, the predefined time selected to produce a known kavalactone ratio differential; the collected materials forming a processed kava product having a plurality of kavalactones in a second distribution ratio different from the first distribution ratio.
2. The method of claim 1, wherein the step (c) of collecting comprises collecting materials dissolved in the solvent using a plurality of series-connected collection vessels having generally constant pressure and wherein each subsequent collection vessel has a higher temperature than a preceding collection vessel, the processed kava product comprising the materials collected from at least one of the collection vessels.
3. The method of claim 1, wherein the second distribution ratio corresponds to a distribution ratio of a "one day" kavalactone cultivar.

✓5

4. The method of claim 1, wherein the combined weight percentage of methysticin, dihydromethysticin, yangonin, desmethoxyyangonin, kavain, and dihydrokavain in the processed kava product is between about 20% to about 90%.
5. The method of claim 1, wherein the combined weight percentage of methysticin and dihydromethysticin in the processed kava product is between about 5% to about 29%.
6. The method of claim 1, wherein the combined weight percentage of yangonin and desmethoxyyangonin in the processed kava product is between about 5% and about 25.
7. The method of claim 1, wherein the combined weight percentage of dihydrokavain and kavain is between about 50% to about 80%.
8. The method of claim 1, wherein LOG 10 of the ratio of the weight percentages of dihydrokavain to kavain in the processed kava product is between about -4 to about 1.
9. The method of claim 1, wherein LOG10 of a weight ratio of yangonin to desmethoxyyangonin in the processed kava product is between about -1 to about 2.
10. The method of claim 1, wherein the processed kava product comprises less than about 15% of the combination of methysticin and dehydromethysticin, less than about 8% of the combination of yangonin and desmethoxyyangonin, and greater than about 70% of the combination of kavain and dihydrokavain.

46

11. The method of claim 1, wherein the processed kava product comprises up to about 7% methysticin, up to about 5% dehyromethysticin, up to about 1% yangonin, up to about 4% desmoxyyangonin, and greater than about 38% kavain.
12. The method of claim 1, wherein the processed kava product comprises a combined weight percentage of flavokavain A and flavokavain B of about 0.3% to about 3%.
13. The method of claim 1, wherein the solvent comprises liquid CO₂.
14. The method of claim 13, wherein the solvent is at a temperature lower than about 31°C and a pressure lower than about 8000 psi.
15. The method of claim 14, wherein the solvent is at a temperature of between about 5°C and 20°C and the pressure is between about 1100 and about 1800 psi.
16. The method of claim 13, wherein the solvent is at a temperature of between about 5°C and about 70°C and a pressure below about 1100 psi.
17. The method of claim 13, wherein the solvent further comprises ethyl alcohol.
18. The method of claim 17, wherein the ethyl alcohol is added in an amount between about 2% to about 15% by mass.

47

19. The method of claim 18, wherein the ethyl alcohol is added in an amount between about 2% to about 10% by mass.
20. The method of claim 1, wherein the solvent comprises supercritical CO₂ at a pressure between 1100 psi and about 8000 psi and a temperature of between about 31°C to about 80°C.
21. The method of claim 20, wherein the solvent further comprises ethyl alcohol.
22. The method of claim 21, wherein the ethyl alcohol is added in an amount between about 2% to about 15% by mass.
23. The method of claim 22, wherein the ethyl alcohol is added in an amount between about 2% to about 10% by mass.
24. The method of claim 1, wherein the solvent comprises a refrigerant chemical selected from the group consisting of hydrofluorocarbons, hydrochlorofluorocarbons, and chlorofluorocarbons.
25. The method of claim 24, wherein the solvent is maintained at a temperature between about 20°C and about 70°C.

48

26. The method of claim 1, further comprising the steps of, prior to the extraction step: preprocessing the feedstock by placing it in an environment having a pressure of between about 1100 psi and about 4500 psi and rapidly reducing the pressure applied to the feedstock.
27. The method of claim 26, wherein the pressure during the preprocessing step is at least about 1800 psi.
28. The method of claim 26, wherein the temperature during the preprocessing step is between about 10°C and about 60°C.
29. The method of claim 28, wherein the temperature during the preprocessing step is between about 15°C and about 20°C.
30. The method of claim 26, wherein the preprocessing environment comprises CO₂.
31. The method of claim 30, further comprising the step of extracting kavalactones from the CO₂ used in the preprocessing environment.
32. The method of claim 1, wherein the source material is a kava extract, the method further comprising the step of mixing the source material with an adsorbent.
33. The method of claim 32, wherein the adsorbent material is added to the source material in an amount from about 1 times to about 5 times the amount of the source material by mass.

34. The method of claim 32, wherein the adsorbent comprises diatomaceous earth.
35. The method of claim 32, wherein the adsorbent comprises a silica sorbent.
36. The method of claim 1, wherein the source material comprises ground and dried kava plant material.
37. The method of claim 36, wherein the source material has a grain size substantially between about 50 to about 150 microns.
38. The method of claim 36, wherein the source material has a moisture content below about 7%.
39. The method of claim 1, further comprising repeating step (b) at at least one of a second pressure and a second temperature.
40. The method of claim 1, wherein the solvent is a first solvent having a first polarity; the method further comprising the step of repeating step (b) using a second solvent having a second polarity different from the first polarity.
41. A dry flowable kava powder prepared from a kava extract and comprising at least one kavalactone selected from the group consisting of methysticin, dihydromethysticin, yangonin, dearmethoxyyangonin, kavain, and dihydrokavain.

42. The powder of claim 41, further comprising between about 0.3% and about 3% of flavokavain A and flavokavain B by combined weight of the extract.
43. The powder of claim 41, wherein the combined weight percentage of methysticin, dihydromethysticin, yangonin, desmethoxyyangonin, kavain, and dihydrokavain is between about 20% to about 90% relative to the weight of the extract.
44. The powder of claim 41, wherein the combined weight percentage of methysticin and dihydromethysticin is between about 5% to about 29% relative to the weight of the extract.
45. The powder of claim 41, wherein the combined weight percentage of yangonin and desmethoxyyangonin is between about 5% and about 25% relative to the weight of the extract.
46. The powder of claim 41, wherein LOG 10 of the ratio of the weight percentages of dihydrokavain to kavain is between about -4 to about 1.
47. The powder of claim 41, wherein LOG10 of a weight ratio of yangonin to desmethoxyyangonin in the powder is between about -1 to about 2.
48. A processed kavalactone composition comprising less than about 15% of the combination of methysticin and dehydromethysticin, less than about 8% of the combination of yangonin and desmethoxyyangonin, and greater than about 70% of the combination of kavain and dihydrokavain.

49. An ingestible kava product comprising the composition of claim 48.
50. The product of claim 49, further comprising extract of stevia.
51. A processed kavalactone composition comprising up to about 7% methysticin, up to about 5% dehydromethysticin, up to about 1 % yangonin, up to about 4% deamoxyyangonin, and greater than about 38% kavain.
52. The composition of claim 51, wherein the composition is a paste extract containing the kavalactones.
53. The composition of claim 51, wherein the composition is a liquid extract containing the kavalactones.
54. The composition of claim 51, wherein the composition is an oil containing the kavalactones.
55. The composition of claim 51, wherein the composition is a powder containing the kavalactones.
56. The composition of claim 55, further comprising a carrier.
57. The composition of claim 55, wherein the carrier is capable of absorbing lipophilic kavalactones.

58. The composition of claim 57, wherein the carrier is magnesium carbonate.
59. An ingestible kava product comprising the composition of claim 51.
60. The product of claim 59, further comprising extract of stevia.
61. A powder comprising:
about 25% to about 60% by weight of a powdered extract of kava comprising at least one kavalactone selected from the group consisting of methysticin, dihydromethysticin, yangonin, desmethoxyyangonin, kavain, and dihydrokavain; and
about 30% to about 60% by weight of a water-soluble diluent.
62. The powder of claim 61, for use as a tableting powder.
63. The powder of claim 61, further comprising a lubricant.
64. The powder of claim 63, wherein the lubricant is selected from a group consisting of talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oil, and carbowax.
65. The powder of claim 61 for use as a capsule filling powder.
66. The powder of claim 61, further comprising between about 3% and about 40% by weight of a sweetener.

67. The powder of claim 66, wherein the sweetener is selected from a group consisting of sugar, saccharin, sodium cyclamate, aspartame, and extract of stevia.
68. The powder of claim 61, further comprising between about 0.001% and about 1% by weight of a flavoring agent.
69. The powder of claim 68, further comprising about 0.5% to about 2% by weight of a coloring agent.
70. The powder of claim 61, further comprising about 5% to 15% by weight of a binder.
71. The powder of claim 70, wherein the binder is selected from the group consisting of acacia, gum arabic, sodium alginate, extract of Irish moss, panwar gum, ghatti gum, mucilage of isapol husks, carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, Beegum, alarch arabogalactan, gelatin, carrageenan, and copolymers of maleic anhydride and ethylene and/or vinyl methyl ether.
72. The powder of claim 61, further comprising about 0.5% to 1% by weight of a disintegrant.
73. The powder of claim 72, wherein the disintegrant is selected from a group comprising starch, clay, cellulose, algin, gum, crosslinked polymers, Veegum, agar, bentonite, natural sponge, cation exchange resins, aliginic acid, guar gum, citrus pulp, and sodium lauryl sulphate.

57

74. The powder of claim 61, further comprising a buffer.
75. The powder of claim 75, wherein the buffer is selected from a group consisting of mono- and di-sodium phosphates and borates, magnesium carbonate, and a combination of magnesium hydroxide and aluminum hydroxide.
76. The powder of claim 61, further comprising a diluent.
77. The powder of claim 76, wherein the diluent is selected from a group consisting of lactose, dextrose, sucrose, and mannitol.
78. The powder of claim 61, wherein the combined weight of methysticin, dihydromethysticin, yangonin, desmethoxyyangonin, kavain, and dihydrokavain is between about 20% and about 90% by weight of the extract.
79. The powder of claim 78, wherein the combined weight of methysticin and dihydromethysticin is between about 5% and about 29% relative to the weight of the extract.
80. The powder of claim 61, wherein the combined weight of yangonin and desmethoxyyangonin is about 5% and about 25% relative to the weight of the extract.
81. The powder of claim 61, wherein the combined weight of flavokavain A and flavokavain B is between about 0.3% and about 3% relative to the weight of the extract.

82. The powder of claim 61, wherein LOG10 of a weight ratio of yangonin to deamethoxyyangonin in the extract is between about -1 to about 2.
83. The powder of claim 61, wherein LOG10 of a weight ratio of dihydrokavain to kavain in the extract is between about -4 to about 1.
84. A tablet formed from the powder of claim 61.
85. A capsule filled with the powder of claim 61.
86. The tablet of claim 84, wherein the powder is present in a weight of between about 80 mg to about 600 mg.
87. A rapid dissolve kavalactone tablet comprising: (a) between about 25% to about 60% by weight of a powdered extract of kava; (b) between about 30% to about 60% by weight of a water-soluble diluent; (c) between about 5% to about 15% by weight of a binder; and (d) between about 3% to about 40% by weight of a sweetener, with the percentages being by weight and totaling 100%.
88. The tablet of claim 87, wherein the water-soluble diluent is selected from the group consisting of lactose, dextrose, sucrose, and mannitol; wherein the binder is selected from the group consisting of acacia, gum arabic, sodium alginate, extract of Irish moss, panwar gum, ghatti gum, mucilage of isapol huaks, carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose,

methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, Veegum, larch arabogalactan, gelatin, carrageenan, and copolymers of maleic anhydride with ethylene and/or vinyl methyl ether; and wherein the sweetener is selected from the group consisting of sugar, saccharin, sodium cyclamate, aspartame, and extract of stevia.

89. The tablet of claim 88, wherein:

the powdered extract of kava is present in an amount of about 50% by weight;

the diluent is lactose and is present in an amount of about 31% by weight; and

the binder is carboxymethylcellulose and is present in an amount of about 14% by weight.

90. The tablet of claim 88, wherein:

the powdered extract of kava is present in an amount of about 46% by weight;

the diluent is lactose and is present in an amount of about 46% by weight;

the binder is acacia and is present in an amount of about 4%; by weight; and

the sweetener is stevia present in an amount of about 4% by weight.

91. The tablet of claim 87, wherein the tablet dissolves orally in between about 5 seconds and about 180 seconds.

92. The tablet of claim 91, wherein the tablet dissolves orally in between about 15 seconds and about 60 seconds.

93. A method of processing kava comprising the steps of:

(a) providing a kava source material having a plurality of kavalactones in a first distribution profile;

(b) extracting substantially all of the kavalactones in the feedstock using CO₂ at a first temperature and pressure to produce a kava extract having a plurality of kavalactones in substantially the first distribution profile, the first temperature and pressure selected to place the CO₂ in a supercritical state;

(c) transferring the CO₂ containing dissolved kavalactones to a collection environment at a second temperature and pressure selected to cause less than all of the kavalactones dissolved in the CO₂ to precipitate out of the CO₂ within a particular time; and

(d) collecting the precipitated kavalactones materials at the particular time, the collected materials forming a processed kava product having a plurality of kavalactones in a second distribution ratio different from the first distribution ratio, wherein at least one of the second environment and the particular time is selected produce a known difference between the first and second distribution ratios.

94. The method of claim 93, wherein the step (d) of collecting is performed using a plurality of series-connected collection vessels having generally constant pressure and wherein each subsequent collection vessel has a higher temperature than a preceding collection vessel; the processed kava product comprising the materials collected from at least one of the collection vessels.

95. The method of claim 94, wherein the generally constant pressure is between about 1000 psi and about 1200 psi and the step (d) of collection comprises collecting materials in a first collection vessel at a temperature of between about 30° C and about 37° and a second collection vessel at a temperature of between about 35° C and about 45° C.

96. The method of claim 95, wherein the step (d) further comprises collecting materials in a third collection vessel at a temperature of between about 40° C and about 50° C.

97. The method of claim 93, wherein the second distribution ratio corresponds to a distribution ratio of a "one day" kavalactone cultivar.

98. The method of claim 93, wherein the second temperature is lower than about 31°C and the second pressure is lower than about 8000 psi.

99. The method of claim 93, wherein second temperature is between about 5°C and 20°C and the second pressure is between about 1100 and about 1800 psi.

100. The method of claim 93, wherein the second temperature of between about 5°C and about 70°C and the second pressure is below about 1100 psi.

101. The method of claim 93, wherein ethyl alcohol is added to the liquid CO₂ during the extraction step (c).

102. The method of claim 101, wherein the ethyl alcohol is added in an amount between about 2% to about 15% by mass.

103. The method of claim 102, wherein the ethyl alcohol is added in an amount between about 2% to about 10% by mass.

104. A method of processing kava comprising the steps of:

(a) providing a kava source material having a plurality of kavalactones in a first distribution profile;

(b) removing a portion of the kavalactones from the source material by applying a solvent to the feedstock at a predefined temperature and pressure, the solvent having different absorption rates for different kavalactones; and

(c) collecting the source material to which the solvent has been applied a predefined time prior to the removal of substantially all of the kavalactones from the source material by the solvent, the predefined time selected to produce a known kavalactone ratio differential; the collected materials forming a processed kava product having a plurality of kavalactones in a second distribution ratio different from the first distribution ratio.

105. The method of claim 104, wherein the solvent is a refrigerant.

106. The method of claim 104, wherein the plurality of kavalactones comprises a first class of kavalactones comprising methysticin and dihydromethysticin and a second class of kavalactones comprising at least one of kavain, yangonin, deamethoxyyangonin, and dihydrokavain, and

wherein the solvent removes the first class of kavalactones at a greater rate than it removes the second class of kavalactones.

1 107. The method of claim 104, wherein the source material comprises a kava plant extract.

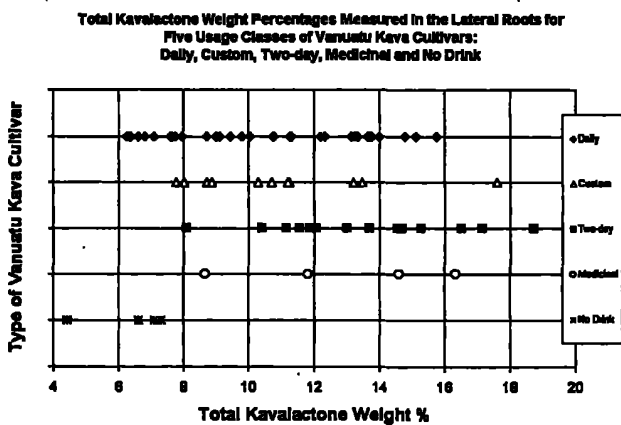


Fig. 1

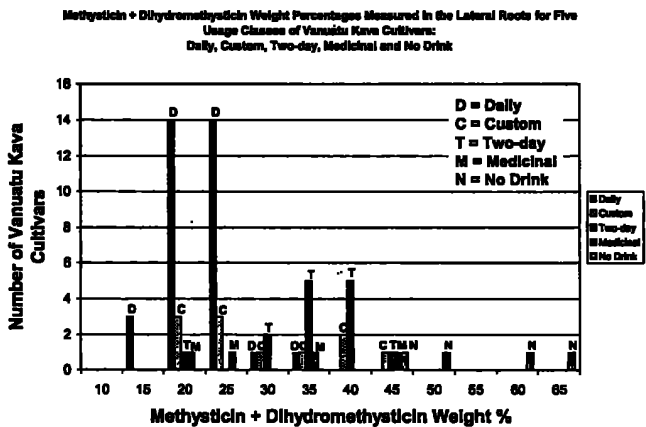


Fig. 2

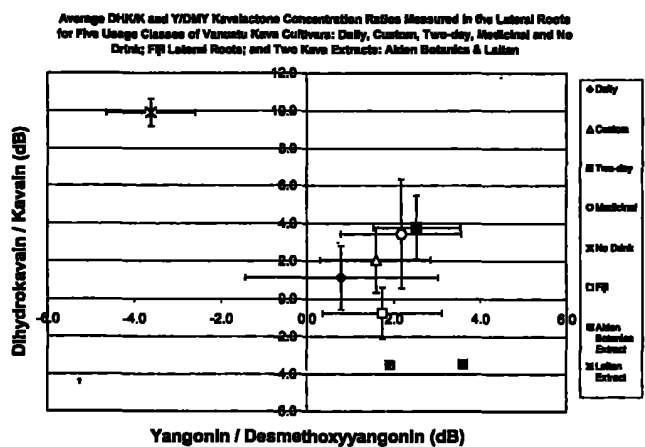


Fig. 3

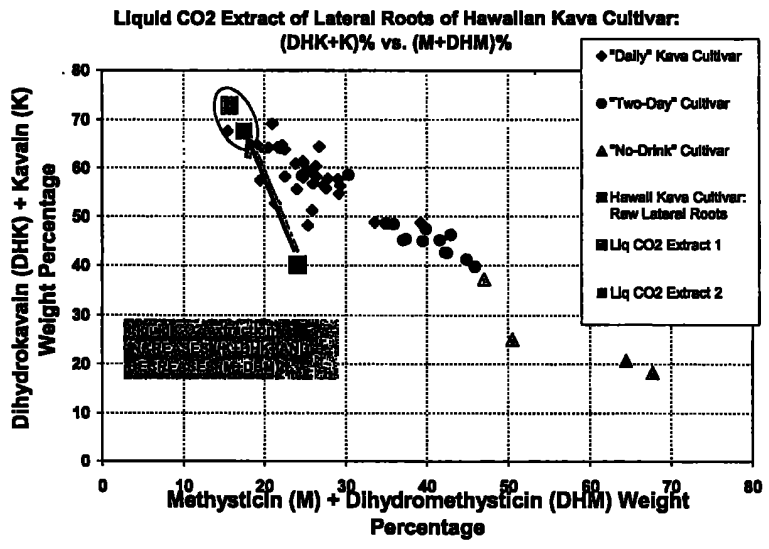


FIG. 4

WFO 03/02/2002
4/7
PCT/US02/21771

64

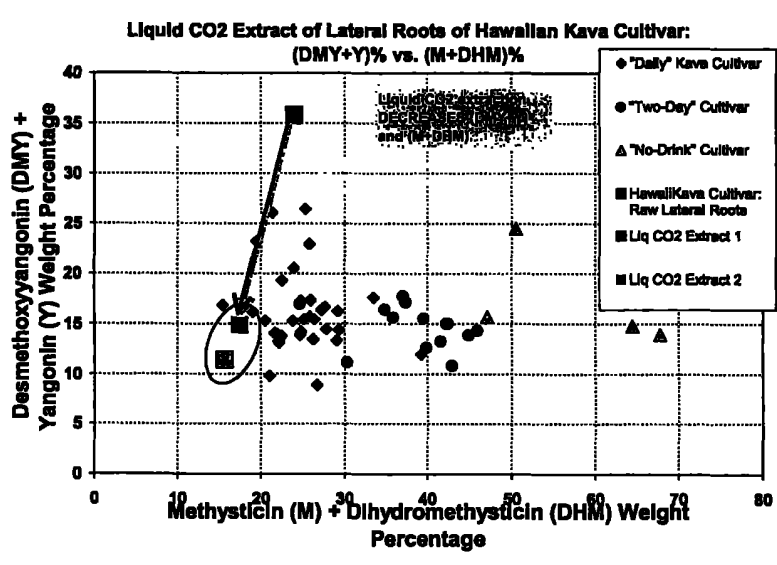


FIG. 5

68

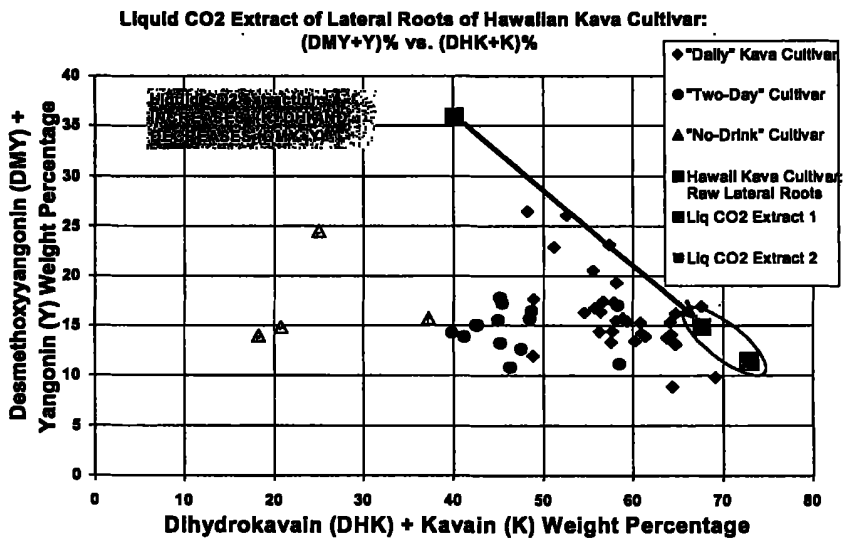


FIG. 6

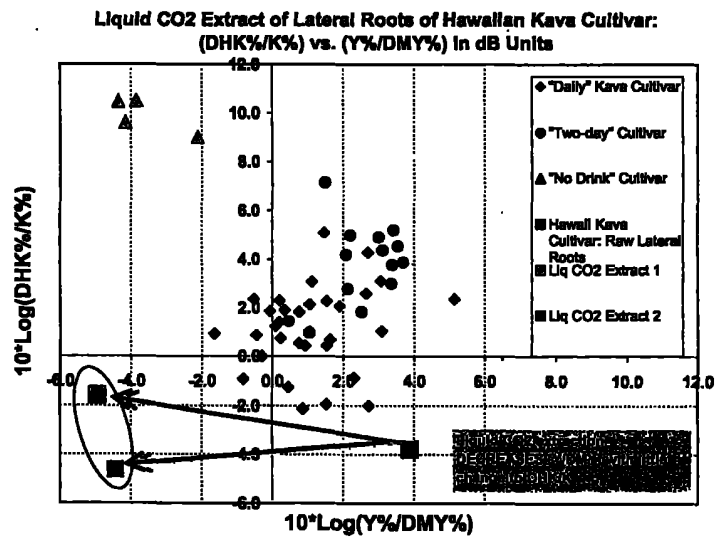


FIG. 7

UN MÉTODO PARA PRODUCIR UN PRODUCTO DE KAVA PROCESADO QUE
TIENE UNA DISTRIBUCION DE KAVALACTONA ALTERADA Y
PRODUCTOS KAVA PROCESADOS PRODUCIDOS UTILIZANDO LOS
MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS:

Esta solicitud reivindica prioridad bajo la 35 U.S.C. § 119 de la Solicitud de Patente Provisional U.S. Serie No. 60/326, 928 titulada "Métodos para Procesar Raíz de Kava (Piper Methysticum) y productos derivados de kava generados mediante estos métodos que tienen índices de kavalactona controlables", presentada en octubre 3 2001, y la Solicitud Provisional Serie No. 60/369,889 titulada "Polvo de Extracto de Kava. Fluible Seco y Composición de Extracto de Kava de Disolución Rápida para Suministro Oral", presentada en abril 3, 2002. Los contenidos totales de ambas solicitudes son expresamente incorporados aquí como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION:

Esta invención se relaciona con métodos para procesar kava para producir un extracto de kava con un perfil de concentración de kavalactona particular, un producto de cada procesado, tal como un polvo de extracto de kava fluible seco, el uso de tal polvo en una tableta de disolución rápida para suministro oral.

ANTECEDENTES

Las plantas de kava, un tipo de planta de pimienta también conocida como *Piper methysticum*, se encuentra generalmente en Polinesia, Melanesia, y Micronesia. La planta de kava contiene altas concentraciones de kavalactonas (algunas veces denominadas como kavapironas), incluyendo kavaina, metisticina, yangonina, dihidrometisticina, desmetoxiyangonina, y dihidrokavaina, y ha sido utilizadas como una medicina herbal. La parte premiada de la planta de kava es el sistema radicular por que este contiene las más altas concentraciones de kavalactonas activas. Las kavalactonas también se encuentran en otras partes de la planta. La información general acerca de las plantas de kava se puede encontrar

en Vincent Lebot, et al., "Kava The Pacific Elixir, The definitive Guide to its Ethnobotany. History, and Chemistry", Inner Traditions Intl. Ltd. (Marzo 1997).

Después de que una planta de kava es cosechada, la raíz es procesada convencionalmente para generar un producto consumible. En métodos convencionales e históricos la raíz es secada y molida hasta convertirse en polvo. Este polvo contiene no solo las kavalactonas sino también aceites de la planta resinas, y otras sustancias. El polvo se puede mezclar con agua para formar una bebida. La raíz seca molida resinosa también puede ser empacada en cápsulas o en otras formas de suministro.

Los efectos de ingerir extracto de raíz de kava variará de persona a persona. Los efectos comunes incluyen un estado de relajación y una reducción en la tensión muscular. La raíz de kava también se ha utilizado para ayudar a los que sufren de insomnio. Esta puede producir un estado medio de euforia. Los índices de varias kavalactonas en el producto consumido tienen un gran impacto sobre el efecto experimentado por el usuario.

Existe un gran número de diferentes cultivos de kava, cada uno de los cuales tiene diferentes índices de diferentes kavalactonas. A través del conocimiento y la experimentación histórica, los varios cultivos de kava han sido clasificados de acuerdo a su efecto, tal como "de diario" o "de un día", "de costumbre", de "dos días", "medicinal", y "no bebidas". Los cultivares de kava de "Diario" son generalmente diariamente consumidos y tienen efectos a relativamente corto plazo. Los cultivos de kava de "Costumbre" tienden a ser utilizados para rituales y propósitos de ceremonia. Los cultivos de kava de "Dos días" tienden a tener efectos fisiológicos pronunciados y son conocidos como de "dos días" por que el bebedor está usualmente afectado durante dos días. Los cultivos de kava "Medicinales" son específicos para el tratamiento de enfermedades como el reumatismo. Los cultivos de kava "No Bebida" no son recomendados para consumo por que ellos tienden a inducir náusea y otros efectos indeseables.

Más recientemente, se han producido preocupaciones que asocian la kava con ocurrencias de daño al hígado, aunque estos reportes son primariamente anecdóticos. Estudios hechos en los años 70 y en los 80 han encontrado

que los cultivos de kava de "dos días" tienen concentraciones particularmente altas de metisticina y dihidrometisticina. Las kavalactonas contienen un grupo funcional metilenodioxifenilo el cual, cuando se activa a través de la actividad metabólica, forma compuestos intermedios que pueden inactivar múltiples enzimas P450. Existen algunas sugerencias de que la inhibición de las enzimas P450 puede interferir con el metabolismo de muchos fármacos. La solución propuesta en la técnica anterior es el desarrollo de nuevos cultivos de kava con cantidades reducidas de metisticina y dihidrometisticina y contenido de kavaina incrementado.

Uno de los cultivos de kava altamente premiados es un cultivo de un día que crece en Vanuatu. Con relación a los otros cultivos, este cultivo es naturalmente bajo en metisticina y dihidrometisticina y tiene unas concentraciones proporcionalmente altas de kavaina. Sin embargo, este cultivo no crece o esta disponible ampliamente y los cultivares más comercialmente disponibles tienen niveles crecientes de metisticina y dihidrometisticina y más bajas concentraciones de kavaina. Aunque la siembra de nuevos cultivos puede ser ampliamente desarrollada y la cual tiene concentraciones

más bajas de metisticina y dihidrometisticina concentraciones incrementadas de kavaina es posible, este puede ser un proceso consumidor de tiempo y no se asegura el éxito. Además, las kavalactonas sospechosas de producir efectos tóxicos cuando se consume por los humanos son también tóxicas a varios insectos y microorganismos, tales como hongos. Así, los cultivos más duros son generalmente aquellos que son al menos adecuados para consumo humano.

En un proceso de extracción de kava, el índice en el cual los varios componentes de kavalactona son extraídos varía de acuerdo con el solvente de extracción y la condición de extracción utilizada. Sin embargo, los extractos de raíz de kava son convenientemente vendidos con base en el contenido de kavalactona total. Así, el foco de técnicas de extracción comercial convencional han sido extraer tanto del contenido de kavalactona de la fuente de raíz como sea posible y el conocimiento con relación a diferentes índices de extracción para diferentes kavalactonas se utiliza para ajustar el proceso de extracción o seleccionar las etapas de extracción apropiadas para suministrar la más grande extracción de kavalactona total.

Varias técnicas de extracción han sido utilizadas para procesar la raíz de kava. Tales técnicas incluyen el uso de extracción de dióxido de carbono (CO_2) supercrítico, extracción de fluorocarbono, el uso de varios otros solventes orgánicos e inorgánicos para remover las kavalactonas de la raíz seca. El extracto en masa resultante está en la forma de una pasta.

Los procesos de CO_2 supercríticos se han encontrado que extraen la mayor cantidad de kavalactonas de la raíz y así la practica convencional ha sido enfocar el uso de CO_2 supercrítico para extraer todas las kavalactonas de la raíz en la producción de extractos de kava. Se apreciará, que los extractos en masa de sustancialmente todas las kavalactonas en la raíz contendrán generalmente kavalactonas en la misma o aproximadamente las mismas proporciones que las presentes en la raíz fuente. En razón de los diferentes efectos producidos por las variaciones en los índices de las kavalactona de los diferentes cultivos, los productores de tales productos de kava están limitados a cultivos de kava específicos como materiales fuente con el fin de producir los productos de kava que producen un efecto deseado.

En la proporción en que el perfil de distribución de las varias kavalactonas en los extractos ha sido la preocupación, la practica convencional es utilizar etapas de procesamiento adicionales, tales como cromatografía líquida de presión (HPLC), para extraer las kavalactonas individuales. Por ejemplo, el HPLC y otras técnicas cromatográficas, tales como la cromatografía "flash", han sido utilizadas para procesar extractos de kava de masa para aislar kavalactonas individuales. Este proceso es problemático de implementar y requiere del uso de maquinaria que es voluminosa y costosa de operar. Los métodos para extraer y purificar kava, incluyendo la extracción de CO₂ supercrítico y la cromatografía, se discute en la publicación PCT WO 00/72861 de Martin et al. titulada "Pharmaceutical Preparations of Bioactive Substances Extracted From Natural Sources".

Sería ventajosos y es un objeto de la presente invención suministrar un método de procesamiento de kava para suministrar un extracto de kava como una pasta, polvo, o en otras formas, y que le permita al perfil de kavalactona ser alterado durante el procesamiento con el fin de tener niveles educidos de metisticina y

dihidrometisticina y niveles incrementados de kavaina y dihidrokavaina. Sería adicionalmente ventajoso si tales técnicas permitieran la producción de un producto adecuado procesado que tuviera un perfil de kavalactona similar (o mejorado) a aquel del cultivo más preferido de "un día" proveniente de Vanuatu al utilizar una fuente de alimentación de kava proveniente de un cultivo menos deseado. Habría aún una ventaja adicional si tal producto de kava de perfil alterado se pudiera producir utilizando un número mínimo de etapas de procesamiento y sin requerir procesamiento adicional, tal como vía de cromatografía, para aislar cada kavalactona individual del extracto y luego recombinar las kavalactonas aisladas según sea apropiado.

Ha habido un amplio uso de extractos de pasta de kava de masa como suplementos de dieta, por ejemplo, mezclados en bebidas o empacados en cápsulas. En razón a que la pasta de kava no es siempre bien adecuada para procesar en forma consumible o para distribución, por ejemplo, como suplemento de dieta, sería también ventajoso producir un polvo de kava fluible seco. El polvo se puede distribuir como es o procesado

adicionalmente, por ejemplo, para producir tabletas de kava.

Cuando se consume, la kava es químicamente tragada. Las kavalactonas pasan entonces a través del estomago y los intestinos en la medida en que ellas son absorbidas dentro del torrente sanguíneo. Puede tomar un tiempo relativamente largo para el cuerpo procesar la kava y el efecto de las kavalactonas ingeridas puede entonces ser adicionalmente disminuido en la medida en que los compuestos son procesados por el hígado. Sería por lo tanto también ventajoso suministrar kava en la forma de una tableta de rápida disolución que permitiera a las kavalactonas ser absorbidas oralmente.

RESUMEN DE LA INVENCION:

Estos y otros objetivos se cumplen mediante el uso de los presentes métodos de procesamiento de kava para producir un producto de kava, tal como una pasta, resina, aceite, o un polvo adecuado para uso en una tableta de rápida disolución y otras aplicaciones, y las cuales como un perfil de kavalactona que se altera del perfil de la fuente de alimentación de kava. Las presentes

metodologías también permiten la distribución de kavalactonas para ser alteradas o ajustadas para lograr un perfil de kavalactona particular en donde la efectividad de la kava se puede mejorar o los efectos negativos reducir. Otras varias composiciones de extracto de kava novedosos también son presentados.

Preferiblemente, se utiliza un proceso de dos etapas. Primero, las kavalactonas son extraídas del material de raíz de kava para formar una pasta de kava. Preferiblemente, la pasta es generada utilizando técnicas de extracción de CO₂ líquido. Sin embargo, bajo algunas condiciones, las técnicas de extracción de CO₂ supercrítico se pueden utilizar. Durante el procesamiento, una etapa de presurización/despresurización inicial también se puede incluir para incrementar el índice en el cual las kavalactonas se pueden extraer de la fuente de raíz. La salida de la primera etapa de procesamiento es una pasta viscosa, aceite, y/o resina.

La pasta puede ser entonces sometida a etapas de refinamiento segundas o adicionales, si se desea, purificar adicionalmente las kavalactonas y producir un

extracto de pasta altamente refinado. Preferiblemente, los parámetros de la segunda etapa de procesamiento (y posiblemente la primer etapa también) son seleccionados para alterar la distribución de kavalactona en la materia prima con el fin de lograr una distribución y concentración predeterminadas de las varias kavalactonas sin necesidad de cromatografía u otras técnicas convencionalmente utilizadas para extraer kavalactonas individuales.

Ventajosamente, el uso de técnicas de extracción de acuerdo con varias modalidades de la invención permite así kavalactona de alta calidad que tiene un perfil deseado tal como niveles reducidos de metisticina y dihidrometisticina y niveles crecientes de kavaina y dihidrokavaina, para ser fácil y económicamente producidas de una fuente de alimentación de kava, tal como una raíz molida seca, la cual tiene un perfil de kavalactona no deseado. En un ejemplo particular, una fuente de kava indeseada, tal como un cultivo de "dos días" o "medio día", se puede precisar para producir extracto de kava que tiene un perfil de distribución de kavalactona que es comparable con el cultivar de Vanuatu deseado de "un día".

Por ejemplo, el procesamiento de kava utilizando CO_2 a presiones de 1100 psi o mayores y a una temperatura mayor de 31°C ubica el CO_2 en un estado supercrítico y extraerá del orden de 80% a 100% de las kavalactonas en la fuente. Sin embargo, el índice de extracción de varios kavalactonas es aproximadamente similar y el extracto resultante tendrá un perfil de kavalactona que es similar a, sino idéntico a, aquel de la fuente de alimentación. (Sin embargo, con un control cuidadoso sobre los parámetros de extracción, los cambios sutiles en el perfil de kavalactona se pueden hacer utilizando extracción de CO_2 supercrítica).

En contraste, se ha encontrado que el procesamiento de la fuente de alimentación de kava utilizando CO_2 líquido en presiones de entre aproximadamente 1100 psi a aproximadamente 1800 psi y temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 25°C producen extracción preferencial en donde la metisticina y la dihidrometisticina son extraídas a un índice considerablemente más lento que otras kavalactonas. Se ha encontrado adicionalmente que el procesamiento en entre aproximadamente 1100 a aproximadamente 1500 psi a

temperaturas entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 10°C también produce unas concentraciones relativas incrementadas de kavaina y dihidrokavaina con relación a otras kavalactonas en el extracto.

A través del uso de las presentes técnicas, los extractos de kava se pueden producir teniendo un perfil de kavalactona que es poco probablemente el de aquellos encontrados en la naturaleza y el perfil se puede ajustar para cumplir con consideraciones de diseño particulares. Preferiblemente, el producto kava tiene propiedades de kavalactona que han sido seleccionadas por ser bajas en porcentajes de peso combinados de metisticina (M) y dihidrometisticina (DHM), bajas en porcentaje en peso combinado de desmetoxi yangonina (DMY) y yangonina (Y), y altas en porcentaje de peso combinado de kavaina (K) y dihidrokavaina (DHK). El producto de kava preferido se puede caracterizar de acuerdo a uno o más de los siguientes atributos: (a) un porcentaje en peso combinado de las seis mayores kavalactonas metisticina (M) dihidrometisticina (DHM), yangonina (Y), desmetoxiyangonina (DMY), kavaina (K), y dihidrokavaina (DHK) de entre aproximadamente 20% de un máximo de aproximadamente 90%; (b) un porcentaje en peso combinado

de M y DHM entre aproximadamente 5-15% a aproximadamente 29%; (c) un índice de Y a DMY en peso expresado como la función logarítmica $10 \cdot \text{LOG}_{10}(Y/DMY)$ en unidades dB, de aproximadamente -1 a aproximadamente 2; (d) un índice de DHK a K en peso, expresado como la función logarítmica $10 \cdot \text{LOG}_{10}(DHK/K)$ en unidades dB de aproximadamente -4 a aproximadamente 1; (e) un porcentaje en peso combinado de Y y DMY entre aproximadamente 5% a aproximadamente 20-25%, y (f) un porcentaje en peso combinado de flavokavaina A y flavokavaina B de entre aproximadamente 0,3% a aproximadamente 3%.

Una vez se suministra una pasta, resina, o aceite de kava adecuados, se pueden procesar para varios usos. Para ingestión directa, por ejemplo, una pasta se puede endulzar y saborizar. Además o alternativamente, la pasta se puede mezclar con otros suplementos de dieta, tales como la hierba de sabor muy dulce Stevia, u otros ingredientes herbales y no herbales.

Una pasta de kava también puede ser adicionalmente procesada para preparar una alta calidad de polvo fluible seco que se puede utilizar, por ejemplo, para producir una tableta de kava ingerible. En una primer modalidad,

una pasta de kava se combina por un portador, tal como maltodextrina, dextrosa, o almidones y se mezcla con un solvente adecuado, tal como etil alcohol o agua. La mezcla es entonces secada por roseado para producir un polvo que tiene granos comprimidos de extracto de kava y el portador. En una segunda modalidad, una emulsión de pasta de kava se forma en agua o en alcohol etílico utilizando, por ejemplo, carbonato de magnesio, carbonato de magnesio + sílice (en hasta aproximadamente 2% en peso), proteína de suero, maltodextrina, carboximetilcelulosa y/o otros materiales adecuados. Las emulsiones son entonces secadas y vueltas polvo. En una tercer modalidad, el extracto es procesado con CO₂ supercrítico y un portador, tal como maltodextrina, dextrosa, o almidones y luego sometido a una descompresión rápida del fluido supercrítico. En la medida en que el fluido se evapora, el extracto y la kava son depositados como partículas de microtamaño.

El polvo resultante, preferiblemente tiene un índice preseleccionado de kavalactonas, puede entonces ser formado en una tableta que, cuando se ubica en la boca, se disuelve rápidamente durante un periodo de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 180 segundos y

preferiblemente en aproximadamente 15 a aproximadamente 60 segundos. Un polvo para hacer tabletas se puede formar al combinar entre aproximadamente el 25% a aproximadamente 60% en peso del extracto de kava n polvo con entre aproximadamente 30% a aproximadamente 60% en peso de un absorbente soluble en agua seco tal como carbonato de magnesio, o un diluyente, tal como lactosa. Otros aditivos de tableta secos, tal como uno o más de un endulzador, saborizante y/o agentes colorantes, un ligador, tal como acacia o goma arábica como un lubricante, un desintegrante, y un amortiguador, también se pueden agregar al polvo para hacer tabletas. Preferiblemente, los ingredientes secos son tamizados a un tamaño de partícula de entre aproximadamente maya 80 a aproximadamente 100.

Para formar las tabletas, el polvo para tabletas es luego humedecido con un solvente, tal como alcohol o agua, hasta que este logra una consistencia de masa. La pasta es entonces moldeada y presionada formando tabletas las cuales son secadas y empacadas. Las tabletas pueden ser de cualquier tamaño forma y peso adecuados. Preferiblemente, las tabletas se forman en discos o galletas que tienen un diámetro de entre aproximadamente

1/8 y aproximadamente media pulgada de grosor, de entre aproximadamente 0,08 a aproximadamente 0,2 pulgadas, y un peso de entre aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg. Las tabletas son preferiblemente homogéneas. Sin embargo, ellas también se pueden formar de regiones de composición de extracto de kava separado por regiones de extracto sin kava en secuencias periódicas y no periódicas según se pueda desear.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La siguiente descripción detallada de las modalidades referidas será mejor entendida con referencia a las siguientes figuras en las cuales:

La figura 1 es una gráfica de porcentajes en peso de kavalactona total medidos en las raíces laterales para cinco clases de uso de cultivo de Vanuatu kava: Diariamente, De Costumbre, de Dos días, Medicinal, y No Bebida;

La figura 2 es una gráfica de porcentajes en peso de metisticina + dihidrometisticina medidos en las raíces

laterales para cinco clases de uso de cultivos de kava de Vanuatu;

La figura 3 es una gráfica de índices promedio de concentraciones de dihidrokavaina + kavaina vs. Yangonina + desmetoxiyangonina kavalactona medios en las raíces laterales para varios cultivos y extractos de kava; Y

La figura 4-7 muestra gráficas de concentraciones de kavalactonas relativas para diferentes cultivos de kava y muestran cambios en el perfil de kavalactona introducidos durante el procesamiento de acuerdo con la presente invención.

DESCRIPCION DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Para apreciar mejor la utilidad de la presente invención, es útil presentar datos que describan las diferencias entre las cantidades totales y relativas de varias kavalactonas en una variedad de cultivos kava. Las mediciones HPLC para cultivos kava son tomadas de V. Lebot's y J. Levsque's paper en *Allertonia* (1989) titulada, "On The Origin And Distribution Of Kava (*piper methysticum* forst. F., *piperaceae*): A Phytochemical

Approach". El procedimiento Lebot's y Levesque's para la extracción y análisis de los porcentajes en peso de kavalactona total y el espectro de concentración de kavalactona para cultivos de kava consistió de las siguientes etapas: Primero, seleccionar solamente las raíces laterales de la planta de kava que alcanzaba la edad de dos años. Luego, secar las raíces laterales en un horno a 60-80°C durante 8 horas, y luego moler las raíces para volverlas polvo. Luego, desarrollar una extracción Soxhlet de seis horas de raíz en polvo utilizando cloroformo como disolvente. Finalmente, analizar el extracto de cloroformo utilizando HPLC.

Notar que el Lebot y Levesque utilizan solamente las raíces laterales para medir el espectro de concentración de kavalactona para un cultivo de kava dado. Esto es importante por que diferentes partes de la planta de kava (por ejemplo rizoma, tallo, hoja) tienen diferentes espectros de concentración de kavalactona así como también diferentes porcentajes en peso de kavalactona total. El porcentaje en peso de kavalactona total es más alto en las raíces laterales, disminuye hacia las partes aéreas de la planta (página 67, Lebot, Merlin, Lindstrom, *Kava-The Pacific Elixir*, 1997). Lebot (1988) encontró en

los cultivos de kava de Vanuatu que cuando el porcentaje en peso de kavalactona total era de aproximadamente 15% de las raíces laterales, este caía a aproximadamente 10% y 5% en el rizoma y en el tallo basal respectivamente. Lebot, et al (1997) en la página 74-75 reportaron que K y DMY son las kavalactonas dominantes e el rizoma, mientras DHK y DHM tienden a ser las kavalactonas con las mayores concentraciones en las hojas. En resumen, el espectro de concentración de kavalactona y el porcentaje en peso de kavalactona para un cultivo de kava dado se puede determinar mediante un número de factores, los cuales incluyen edad de la planta, método de extracción, así como también la parte de la planta.

66 de los 67 cultivos de Vanuatu identificados en la tabla 2 en Lebot y Levesque (1989) fueron analizados (33 de Diario, 11 de Costumbre, 14 de Dos Días, 4 Medicinales y 4 cultivos de no Bebida). También fueron analizados los 26 de los 27 cultivos de kava de Fijian de la Tabla 6 en Lebot y Levesque (1989). Lebot y Levesque no clasificaron estos cultivos de acuerdo al sistema descrito anteriormente. El HPLC se utilizó para determinar los porcentajes en peso de kavalactona totales y el espectro de concentración de kavalactona para las varias muestras.

La figura 1 presenta una gráfica de los porcentajes en peso de kavalactona totales medidos mediante Lebot y Levesque (1989) en las raíces laterales para las cinco clases de uso de los cultivos de kava de Vanuatu: de Diario (D), De Costumbre (C), de dos Días (T), Medicinal (M), y no Bebida (N). Como se apreciará, el porcentaje de peso de kavalactona total no identifica únicamente el tipo de cultivo de kava, por ejemplo existen varios cultivos de kava D, C, T, y M con porcentajes de peso total de kavalactona en el rango de 11-12%. La figura 1 también muestra que la selección de los cultivos de kava con un porcentaje de kavalactona total muy bajo no significan que este tenga el menor defecto por que la clase de cultivo de kava no bebida tiene la concentración de kavalactona total promedio más baja. De acuerdo con esto, los cultivos de kava que tienen altas concentraciones de kavalactona deseables también pueden contener altas concentraciones de kavalactonas indeseables, haciendo estos cultivares inadecuados para uso en la producción de productos de kava consumibles sin alterar primero el perfil d las kavalactonas.

La figura 2 es una gráfica de barras que gráfica el número de cultivos de kava de Vanuatu vs. El porcentaje de peso M+DHM combinado medido por Lebot y Levesque (1989) en las raíces laterales para D, C, T, M, y N clases de cultivos de kava descritos en la figura 1. La Tabla 1 de adelante resume los remedos M%+DMH% para las cinco clases de uso:

TABLA 1

Porcentaje de Peso Promedio de Metisticina y Dihidrometisticina en Raíces Laterales para las Cinco Clases de Uso de Cultivos de Kava de Vanuatu.	
Clases de Uso de Cultivo de Kava	Promedio M%+DHM%
Diario	25±4%
De Costumbre	33±9%
Dos días	39±6%
Medicinal	33±13%
No Bebida	57±10%

La figura 2 en la Tabla 1 indica que la frecuencia de uso de los cultivos de kava es proporcional en el M%+DHM%, con las kavas de diario que tienen el promedio más bajo de $25 \pm 4\%$, las kavas de Dos días son 14% mayores en $39 \pm 6\%$, y las kavas No Bebida tienen el M%+DHM% más alto en $57 \pm 10\%$. Así, entre mayor el M%+DHM% para los cultivos de kava de Vanuatu, menos frecuente es el uso.

Más aún, el M%+DHM% se ha encontrado que es proporcional al grado de nausea inducido, el cual podría ayudar a explicar por que la frecuencia de uso cae con el incremento del M%+DHM%. En particular, Lebot, et al (1997) reportan en la página 78 que el DHM es un componente mayor de el kava de Dos días (o tudei) que frecuentemente produce nausea. De acuerdo con el trabajo del grupo de Meyer en Freiburg, las kavalactonas M y DHM son absorbidas mínimamente en el tracto gastrointestinal. La acción relajante anticonvulsiva y muscular fuerte de M y DHM (ver trabajo de grupo Meyer) combinada con el hecho de que el M y el DHM permanecen durante largos periodos de tiempo en el tracto gastrointestinal son consistentes con la inducción de nausea que resulta de la preparación de kava que contiene altos porcentajes de M y DHM.

La relación entre $M\%+DHM\%$ y el uso de cultivos de kava de Vanuatu presentados en la figura 2 y en la tabla 1 anterior son etapas importantes para clasificar los cultivos de kava de Vanuatu, y se pueden utilizar para clasificar otras preparaciones kava y productos. Sin embargo, la clasificación no ayuda a distinguir los efectos neuroactivos de los diferentes cultivos de kava. Con el fin de distinguir mejor los efectos neuroactivos los productos de kava, un sistema coordinado logarítmico bidimensional se presenta el cual mapea las concentraciones de kavalactonas neuroactivas que cruzan la barrera de la sangre-cerebro más rápido: K, DHK, Y y DMY. Los índices de Y/DMY definen el "eje-X" para este sistema de coordenadas y el índice DHK/K define el "eje-Y". La naturaleza logarítmica del sistema de coordenadas viene del hecho de que los índices de concentración de DHK/K y Y/DMY están en los dB, lo que significa $10 \cdot \text{LOG}_{10}(\text{DHK/K})$ y $10 \cdot \text{LOG}_{10}(\text{Y/DMY})$. Un punto centrado sobre el origen (0,0) significa que los índices de DHK/K y Y/DMY son ambos 1. Los valores positivos reflejan índices mayores de 1, y los valores negativos corresponden a índices menores de 1.

La figura 3 es un mapa de índices de concentración promedio de DHK/K vs. Y/DMY (en dB) para 1) raíces laterales de los cinco clases de uso diferentes de los cultivos de kava de Vanuatu, 2) raíces laterales de 26 cultivos de kava de Fijian 3) *Esencia de Kava* (o *EoK*) de la botánica Alden extracto de kava de Vanuatu, y 4) extracto de kava Laitan Schwabe's. El mapa DHK/K vs. Y/DMY en la figura 3 es efectivo para separar las cinco clases de cultivos de kava de Vanuatu, los cultivos de kava Fijian, *EoK*, y Laitan. En promedio para las kavas Fijian cae en el cuarto cuadrante ($DHK < 1$ y $Y/DMY > 1$), en contraste con los promedios para D, C, M, y T de los cultivos de kava de Vanuatu en el primer cuadrante ($DHK > 1$ y $Y/DMY > 1$), y el promedio para los cultivos de kava de Vanuatu en el segundo cuadrante ($DHK > 1$ y $Y/DMY < 1$). Aunque *EoK* es hecho de la kava de Vanuatu, la composición es aproximadamente 20% de raíces laterales y 80% de rizoma. El alto porcentaje de rizoma en el *EoK* podría explicar por que su índice DHK/K es menor de 1 por que K tiende a dominar en el rizoma. El $M\%+DHM\%$ para *EoK* 21% lo cual es característico de de un kava de Diario de Vanuatu. Las composiciones de a raíz lateral y el rizoma en Laitan no son conocidas, y por eso es difícil sugerir

una razón para su mapeo DHK/K vs. Y/DMY. Sin embargo, su $M\%+DHM\%$ del 34% es más cercano al promedio de $M\%+DHM\%$ para los cultivos de costumbre, Medicinal y/o de Dos días de Vanuatu y el promedio para los cultivos de cada Fijian. El $M\%+DHM\%$ alto de Laitan con relación al EoK implican que Laitan tendrá un mayor efecto relajante muscular y una mayor probabilidad de inducir náusea.

Como se apreciará, existen muchos cultivos kava que contienen distribuciones de kavalactona que son bien adecuadas para consumo. Con el fin de generar un producto kava, tal como una pasta o un polvo fluible seco para uso o una tableta de rápida disolución y otras aplicaciones, la raíz de kava materia prima es procesada para producir una pasta kava, aceite o resina (colectivamente denominada aquí como "pasta") que contiene kavalactonas en las proporciones deseadas, tales como un perfil de distribución que corresponde a la mayoría preferida de los cultivos de un día de Vanuatu. La pasta puede entonces ser adicionalmente procesada, por ejemplo, producir una pasta refinada y/o un polvo fluible. Las técnicas referidas se discuten adelante. Estos productos generalmente se pueden denominar como productos kava procesados.

Como una etapa inicial, la kava misma debe ser cosechada, secada, y molida a un tamaño. Las kavalactonas activas son más prevalentes en las raíces laterales de la planta. Varios diferentes cultivos son convencionalmente utilizados, incluyendo pero no estando limitados a Isa, Mahakea, Moi, Papa Eleele, Borogu, Ahine, Kelai, Palisi, Puna Green, Hanakapiai, Spotted Hiwa. Nene, SIG, Apu Awa, Alia, Melomelo, y Pia. Cada cultivo tiene concentraciones típicas de varias kavalactonas que resultan en efectos diferentes de la ingestión de la raíz o un extracto de la raíz. Las raíces cosechadas son preferiblemente secadas aun contenido de humedad de entre 3% y 10% más preferiblemente al rededor del 5%, y luego molido con un tamaño particular adecuado para el subsecuente procesamiento. Un tamaño de partícula típico esta entre aproximadamente más de 60 y aproximadamente más de 300, el cual se correlaciona con aproximadamente 250 μ a 50 μ , respectivamente, y preferiblemente a entre aproximadamente 100 μ y aproximadamente 75 μ .

La raíz de kava en polvo es luego procesada para producir la pasta de kava utilizando técnicas distintas

adelante. En una técnica preferida, la kava es procesada utilizando CO₂ en la fase líquida, pero la extracción de CO₂ de fase supercrítica se puede utilizar. Un modificador de solvente, tal como el alcohol etílico o químicos refrigerantes se pueden agregar. Preferiblemente, antes de las etapas de extracción primaria la fuente de alimentación es inicialmente procesada al someterla a un ambiente de dióxido de carbono de alta presión seguido por una descompresión rápida. Este proceso de compresión-descompresión da como resultado ventajosamente un rendimiento de kavalactona sustancialmente mayor que el logrado sin la etapa de descompresión. La pasta puede entonces ser adicionalmente procesada para producir un polvo fluible. Aunque la pasta que se hace de acuerdo con la presente invención es utilizada preferiblemente, las pastas de kava producidas utilizando varias técnicas alternativas pueden ser alternativamente utilizadas. Tales métodos incluyen aquellos descritos en la solicitud PCT Publicada WO 00/72861 de Martin et al titulada "Pharmaceutical Preparations of Bioactive Substances Extracted from Natural Sources" y la Patente U.S. 5,512,285 DE Wilde titulada "Fragrance Extraction", cuyos contenidos

completos son ambos expresamente incorporados como referencia.

En una implementación específica del método de producción de la pasta de kava, la raíz seca en polvo es ubicada en un recipiente de acero inoxidable y procesado al presurizar el recipiente con CO₂ entre aproximadamente 1100 psi y aproximadamente 4500 psi, preferiblemente al menos 1800 psi, a una temperatura de entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 60°C, y preferiblemente entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 20°C. No se requiere que las presiones alcancen el punto crítico de CO₂ (1100 psi y 31°C) durante esta etapa. Después la presión descrita es alcanzada y mantenida durante un periodo de tiempo, que varía desde un flujo continuo para llenar y mantener, donde el tiempo de mantenimiento puede variar de entre aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 60 minutos, la presencia en el recipiente de extracción es rápida y sustancialmente reducida, preferiblemente a un nivel o cerca de una atmósfera. Este preprocesamiento, aunque no necesario, permite una mayor eficacia de la extracción en las etapas de procesamiento subsecuentes.

Como se notó anteriormente, las varias etapas de extracción se pueden utilizar para preparar la pasta de kava refinada de un material de partida. Las técnicas particulares y los solventes utilizados son seleccionados en alguna proporción, basados en el contenido de humedad presente en la fuente de alimentación y en la preferencia del usuario. Un factor específico que se debe considerar son las concentraciones relativas de las varias kavalactonas que se desean en el producto final. Por ejemplo, puede ser benéfico reducir sustancialmente la cantidad de kavalactonas particulares en el extracto que pueden originar interacción con varias drogas de prescripción u originar varios efectos negativos, aunque reteniendo los porcentajes relativamente altos de otras kavalactonas.

Después de que es desarrollado el paso de procesamiento de descompresión preferido, la raíz contenida del recipiente de acero inoxidable es luego procesada para producir la pasta de extracto de kava. Varios procesos de extracción (con y sin procesamiento de descompresión) pueden ser preferiblemente utilizados, siendo el CO₂ líquido la técnica más preferida. Los procesos son preferiblemente utilizados en la alternativa

pero dos más procesos se podrían combinar si se desea.

Los procesos son:

(1) CO₂ en la fase fluida supercrítica.

(2) CO₂ en la fase líquida.

(3) CO₂ en la fase supercrítica en combinación con alcohol etílico como un modificador que es agregado en el rango de 2% a 15%, y preferiblemente entre 2% y 10% basados en la masa total.

(4) CO₂ en la fase líquida e combinación con alcohol etílico como un modificador que es agregado en el rango de 2% a 15% y preferiblemente entre 2% y 10% basados en la mas total.

(5) Químicos refrigerantes tales como hidroflorocarbonos (HFC), hidrocloroflorocarbonos (HCFC) y/o cloroflorocarbonos (CFC) tales como HFC-23, HFC-32, HFC-125, HFC-134a, HFC-143a, HFC-152a, R-404a, R-407c, R-410a, HCFC-22, HCFC-123, HCFC-141B, HCFC-142b, R-502, R-11, R-12, y R-113. Una lista más completa de químicos refrigerantes adecuados está en la tabla 2. Estos refrigerantes están ampliamente disponibles de varios fabricantes y suministradores de químicos.

100

La selección de un procedimiento de extracción sobre otro depende de los objetivos de la extracción, el perfil de concentración de kavalactonas del material de partida materia prima y el perfil de concentración deseado del producto final del extracto. Con el fin de extraer la mayor cantidad de kavalactonas en el agregado, la extracción de CO₂ supercrítica suministra generalmente los mejores resultados. Para alterar o ajustar el perfil de kavalactonas, las técnicas de extracción de CO₂ líquido son más adecuadas. Sin embargo, un proceso de CO₂ supercrítico controlado cuidadosamente se puede utilizar. Un proceso de CO₂ gaseoso también puede ser adecuado bajo ciertas circunstancias.

Por ejemplo, si un material de alimentación de partida de kava tiene un perfil de concentración de kavalactona (especificado como porcentajes en peso de las kavalactonas individuales) que es relativamente bajo en (K+DHK) y relativamente alto en ambas (M+DHM) y (DMY+Y), y el producto de kava es deseado que es relativamente alto en (K+DHK) y relativamente bajo tanto en (M+DHM) como (DMY+Y), entonces la extracción de CO₂ en la fase líquida se vuelve el proceso preferido. Las figuras discutidas adelante ilustran como la extracción de CO₂

101

líquido transforma el perfil de concentración de kavalactona del material de partida. En resumen, los procedimientos de extracción anteriores suministran una flexibilidad máxima en la partida con cualquier producto de materia prima de kava para obtener y extraer el producto final con un perfil de concentración de kavalactona específico.

En una primera modalidad el proceso, se utiliza CO₂ en una fase supercrítica para desarrollar la etapa de extracción. La presión es mantenida a una presión y régimen de temperaturas de entre aproximadamente 1100psi y aproximadamente 8000 psi a una temperatura entre aproximadamente 31°C y aproximadamente 80°C. Durante el proceso el material extraíble es recolectado dentro de recipientes de recolección de acero inoxidable que podrían ser los mismos que los utilizados en la primera etapa de extracción a "baja presión", y el CO₂ supercrítico puede ser reciclado para futuro uso o ventilado en la atmósfera. El índice de solvente a alimentación incrementa en la medida en que la presión y la temperatura de CO₂ supercrítico se disminuye. Se ha encontrado que cuando el material es procesado a una presión de aproximadamente 8000 psi y a una temperatura

de aproximadamente 80°C, todo el material extraíble es obtenido después de que un índice solvente a alimentación de 8 se logra.

En una segunda modalidad, más preferida el CO₂ en la fase líquida se utiliza para desarrollar la etapa de extracción, En razón a que el CO₂ está en la fase líquida, la temperatura de extracción puede no exceder a aproximadamente 31°C, sin embargo la presión puede elevarse a aproximadamente 8000 psi. Al contrario, la presión puede ser mantenida por debajo de aproximadamente 1100 psi y la temperatura puede variar desde aproximadamente 5°C hasta aproximadamente 70°C. Durante este proceso el material extraíble es recolectado dentro del recipiente de recolección de acero inoxidable (que podría ser el mismo de aquel utilizado en la primera etapa de extracción a "baja presión"). El CO₂ líquido puede ser reciclado para futuro uso o ventilado en la atmósfera.

En un ejemplo particular de extracción de CO₂ líquido y fraccionamiento, el CO₂ a una presión entre aproximadamente 1100 y aproximadamente 1800 psi se utiliza a una temperatura de entre aproximadamente 5°C y

aproximadamente 20°C. La temperatura baja durante la extracción es controlada por vía de un enfriador recirculante entubado a extractores encamisados, y la presión dentro del recipiente de extracción es controlada por vía de un regulador de retropresión. En razón de la absorción referencial, y como se discute con más detalle adelante con respecto a las figuras 4-7, el perfil de kavalactona de la kava disuelta puede ser sustancialmente diferente del perfil de la kava fuente.

El fluido de extracto laden que emana del extractor es entonces recolectado. Un recipiente de recolección censillo se puede utilizar o el fluido puede ser subsecuentemente procesado utilizando recipientes de recolección múltiple se para permitir el refinamiento adicional del extracto de kava. En un ejemplo particular, el líquido es primero calentado, por ejemplo, al utilizar un intercambiador de calor a una temperatura desde aproximadamente 30°C y aproximadamente 37°C. El recipiente e el cual el fluido es depositado es también mantenido a la misma temperatura. Una válvula, tal como un regulador de retropresión situado justo corriente arriba del recipiente de recolección, se puede utilizar para permitirle al fluido fluir en un recipiente a la presión

104

establecida. Un regulador de retropresión adicional situado a la salida del primer recipiente de recolección se puede utilizar para mantener el primer recipiente de recolección a una presión inferior a aquella de fluido entrante.

Manteniendo el primer recipiente de recolección a una presión de entre aproximadamente 1000 a aproximadamente 1200 psi se introduce una caída de presión de 1000 psi a 800 psi en el recipiente de recolección con relación a fluido que entra en el recipiente de recolección. El incremento en temperatura y la disminución en presión crea condiciones que no son conductivas para mantener las kavalactonas, y kavaina y dihidrokavaina en particular, en solución. Como resultado, las kavalactonas se precipitan de la solución y se pueden recolectar en el recipiente de recolección.

Un segundo y tercer recipiente de recolección se pueden situar en series con el primer recipiente de recolección tal que una presión generalmente constante en dos recipientes de entre aproximadamente 1000 psi y aproximadamente 1200 psi se mantiene. Sin embargo la temperatura de cada recipiente de recolección se

105-

incrementa de tal forma que, por ejemplo, el segundo recipiente de recolección se mantiene a una temperatura por encima de aquella del primer recipiente de recolección, tal como entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 45°C, y el tercer recipiente de recolección se mantiene a una temperatura por encima de aquel del segundo recipiente de recolección, tal como entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C.

En una tercera modalidad, el CO₂ se utiliza en una fase supercrítica para desarrollar el segundo paso de extracción con la adición de alcohol etílico en un modificador de solvente. Las condiciones son mantenidas idénticas a aquellas descritas en (1) con la adición de alcohol etílico a aproximadamente 2% a aproximadamente 15% y preferiblemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 10% de contenido de alcohol por masa total. Durante el proceso el material extraíble se recolecta dentro de un recipiente de recolección de acero inoxidable el cual puede ser el mismo recipiente que se utiliza en la primer etapa de procesamiento a "baja presión", y el CO₂ supercrítico puede ser reciclado para futuro uso o ventilado dentro de la atmósfera. En esta modalidad el extracto contendrá alcohol etílico que se

106

puede remover en etapas de procesamiento subsecuentes. La adición de alcohol etílico incrementa la polaridad del solvente, dando como resultado la extracción mejorada de kavalactonas con mayor polaridad, tal como metisticina y dihidrometisticina, con relación a las otras kavalactonas en material fuente.

En una cuarta modalidad, las condiciones son generalmente las mismas que en la tercer modalidad pero el CO₂ líquido se utiliza en lugar del CO₂ supercrítico.

En una quinta modalidad, los químicos refrigerantes, tales como HFC, HCFC, y CFC, son utilizados en la fase líquida para desarrollar la etapa de extracción. Una selección de HFC, HCFC, y CFC adecuados aparece en la Tabla 2. Durante la extracción, el los químicos refrigerantes son mantenidos en el estado líquido y la presión se mantiene por debajo de aproximadamente 400 psi. En razón a la comparativamente baja presión, la extracción es primariamente variada por la temperatura. Preferiblemente, la temperatura se mantiene entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 70°C y, con el fin de medir el control adecuado y predeciblemente, a entre aproximadamente $\pm 0,1^\circ\text{C}$ de una temperatura objetivo. Los

107

químicos refrigerantes pasan a través de un recipiente de extracción de acero inoxidable que contiene material de raíz en polvo y el líquido cargado con extractos se deposita en un recipiente de recolección de acero inoxidable (que puede ser el mismo que aquel utilizado en la etapa de preprocesamiento). El químico refrigerante de escogencia se puede reivindicar por vía de recolección del químico refrigerante en su estado de vapor y la subsecuente presurización en el estado líquido. Esto es, en efecto, un proceso de destilación que deja atrás el extracto de raíz aunque recuperando el químico refrigerante como un líquido. El químico refrigerante puede ser reciclado a través de la misma masa de raíz en polvo para repetir el proceso hasta que todo el material extraíble es removido de la raíz en polvo o, apalancando cambios en temperatura y solvente de extracción, hasta que el extracto tiene una concentración de kavalactona deseada.

Las etapas de procesamiento anteriormente discutidas producirán un extracto de la raíz de kava como un aceite viscoso, resina o pasta. De acuerdo con un aspecto de la invención los índices preferenciales y/o de la diferencia de la extracción de las varias kavalactonas en la fuente

108

de alimentación para diferentes solventes y métodos de extracción puede ser apalancado para producir un producto de kava final refinado que tenga una concentración de kavalactona relativa que cumpla especificaciones predefinidas, aún cuando aquellas especificaciones pueden diferir considerablemente de las concentraciones presentes en la fuente de alimentación de kava de entrada.

Las etapas de múltiple extracción se pueden desarrollar. Además, y aunque no es necesario, la extracción se pueden desarrollar. Además, y aunque no es necesario la extracción también se puede desarrollar durante la etapa de pre-procesamiento de compresión-descompresión para alterar selectivamente varias concentraciones de kavalactona.

De acuerdo a un aspecto particular de la invención, un extracto de pasta mejorado se puede producir al desarrollar una etapa de extracción adicional que comprende el uso de CO₂ supercrítico, como una fase móvil combinada con un material absorbente tal como aquel utilizado para extracciones de fase sólida (SPE)/tierra de diatomáceas. Los materiales unidos utilizados como

109

solventes de sílice incluye pero no están limitados a: C18(Octadecilo), C8(Octilo), C2(Etilo), CH(Ciclohexilo), PH(Fenilo), y CN(Cianopropilo terminado en tapón). En operación, el material de pasta del extracto obtenido mediante el procesamiento inicial, tal como por vía de los métodos discutidos anteriormente se mezcla con la fase unida SPE en un índice de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1 (la fase unida SPE al extracto de raíz) por masa para producir una mezcla que tiene una consistencia de masa. La mezcla es entonces ubicada en un recipiente de extracción. Las extracciones se pueden entonces recolectar durante el tiempo al presurizar el recipiente a entre aproximadamente 1100 psi a aproximadamente 8000 psi y una temperatura entre aproximadamente 31°C y aproximadamente 80°C. El material que se eluye de este fraccionamiento se puede segregar a uno del otro al utilizar recipiente de recolección de acero preferiblemente inoxidable múltiples. Cada fracción tendrá generalmente un porcentaje diferente de kavalactosas así como también una distribución única de kavalactosas que es distinta de aquella vista en el material de raíz original. Típicamente, los porcentajes de kavaina y hidrokavaina se incrementan en relación a las otras kavalactosas en el extracto.

110

Como se apreciara, el tiempo durante el cual aun solvente se le permite fluir sobre la cubeta de alimentación kava también puede efectuar el índice del producto final en razón, por ejemplo. A que aun un solvente que extrae una kavalactosa particular lentamente puede eventualmente extraer todas aquellas kavalactosas si a pasado suficiente tiempo. La cantidad particular de tiempo para permitirle al solvente operar antes que la extracción del material disuelto del solvente inicie es dependiente de la distribución de kavalactosa de la fuente de alimentación, los diferentes índices en los cuales el solvente extrae cada una de las kavalactosas, y el perfil de kavalactosa deseado del extracto de kava. Dada la información presentada aquí, un experto en la técnica, utilizando solo experimentación de rutina puede seleccionar un tiempo apropiado para terminar el proceso de extracción.

La composición del producto de kava se puede describir en una variedad de formas. De acuerdo con la presente invención, varios parámetros son definidos los cuales se pueden utilizar para describir la composición de un extracto de kava:



- 1) Porcentaje en peso combinado de los seis mayores alfa-pironas: metisticina(M), dihidrometisticina (DHM), yangonina (Y), desmetoxiyangonina (DMY), kavaina (K), y dihidrokavaina (DHK);
- 2) Porcentaje de peso combinado de M y DHM;
- 3) Porcentaje de peso combinado de DHK y K;
- 4) Porcentaje de peso combinado de Y y DMY;
- 5) Índice de porcentajes en peso de Y y DMY, es decir, Y/DM ;
- 6) Índice de porcentajes en peso de DHK y K, es decir, DHK/K ;
- 7) Porcentaje de peso combinado de flavokaina A y flavokaina B..

La primera propiedad es un indicador aproximado de la potencia de extracto, por ejemplo, si el extracto tiene 0% total de kavalactosas este no tienen potencia, si este tiene 100% total de kavalactosas este es muy potente. Las propiedades 2-6 se combinan para definir si el extracto de kava puede ser clasificado en las categorías "diario" o "no diario", tal como "Dos día" y "No bebidas". La propiedad 7 es un indicador de la cantidad de flavokavaina en el extracto, las

112

flavokavainas son flavonoides específicos de la planta de kava. Los flavonoides en general son antioxidantes.

Una distribución de kavalactosa más preferida para un extracto de kava, tal como en la parte de kava o en el polvo fluible seco para uso en suministro oral tiene una combinación de las siguientes propiedades:

- 1) Porcentaje total en peso de M + DHM + Y + DMY + DHK + K varía desde un mínimo de aproximadamente 20% a un máximo de aproximadamente 90%;
- 2) Porcentajes en pesos combinados M + DHM varían desde un mínimo de aproximadamente 15% o menos a un máximo de aproximadamente 29%;
- 3) Porcentajes en pesos combinados DHK y K varían desde un mínimo de aproximadamente 50% a un máximo de aproximadamente 70%-80%;
- 4) Porcentajes en pesos combinados Y+ DMY varían desde un mínimo de aproximadamente 5% a un máximo de aproximadamente 75%;
- 5) El índice de porcentaje del peso de Y a porcentaje de peso de DMY expresado como la función logarítmica $10 \cdot \text{LOG}_{10}(Y/DMY)$ en unidades de B, varía desde un

1/3

mínimo de aproximadamente -1 a un máximo de aproximadamente 2;

- 6) El índice de porcentaje del peso de DHK a porcentaje de peso de K expresado como la función logarítmica $10 \cdot \text{LOG}_{10}(\text{DHK}/\text{K})$ en unidades de B, varía desde un mínimo de aproximadamente -4 a un máximo de aproximadamente 1; y
- 7) Porcentajes en pesos combinados flavokaina A y flavokaina B varían desde un mínimo de aproximadamente 0.3% a un máximo de aproximadamente .3%.

El valor de estas propiedades para la muestra de un producto de kava procesado se puede determinar utilizando técnicas analíticas convencionales, tal como HPLC-UV-S (Cromatografía líquida de alto desempeño con detecciones ultravioleta (254 nm) y estándares químicos) o HPLC-Electro rociado-espectrometría de masa.

La propiedad 1 indica que con el fin de tener un producto potente, tal como una tableta se de tener como un mínimo de aproximadamente 20% de kavalactosas en peso, y un máximo de aproximadamente 90% de kavalactosas en peso. La propiedad 7 indica que el porcentaje en peso de

114

flavokainas debe ser aproximadamente 0,3% a aproximadamente 3% cuyos valores son típicos para kava no procesada. Si embargo. En extractos de kava procesados convencionales, las flavokainas tienden a ser removidas, bien sea deliberadamente o debidos a los efectos de proceso.

Las propiedades 2-4 se combinan para definir extractos con una distribución de kavalactosa típica de un cultivo de kava "diario" encontrado en Vanuatu. Los atributos de las propiedades 2, 5 y 6 también se combinan para definir extractos con una distribución de típica de un cultivo de kava "diario" encontrado en Vanuatu. El rango de propiedades 2-7 son tomadas de los valores leídos para cultivos de kava "diario" encontrados en Vanuatu.

De acuerdo a una modalidad particular preferida un producto de kava procesado o producido de acuerdo con la invención comprende menos de aproximadamente 15% de la combinación de metisticina y de dihidrometisticina, menos de aproximadamente 8% de la combinación de yangonina y desmetooxiyangonina, y mayor que aproximadamente 70% de la combinación e kavaina y dihidrokavaina. Una composición

115

de kavalactosa similar comprende hasta aproximadamente 7% de metisticina, hasta aproximadamente 5% de dihidrometisticina, hasta aproximadamente 1% de yangonina, hasta aproximadamente 4% de desmoxiyangonina, y mayor de aproximadamente 38% de kavaina.

En los métodos de extracción discutidos anteriormente, las kavalactosa deseadas fueron extritadas de un material fuente, tal como raíz de kava molida o una pasta de kava pre procesada, y el resto contenía los materiales indeseables. La técnica opuesta también se puede utilizar. En particular, un material de fuente de kava se puede procesar utilizando un solvente que extraiga preferencialmente las kavalactosas no deseadas tal como la metisticina y la dihidrometisticina, más rápido que otras kavalactosas más deseadas. El material restante en el recipiente de extracción sería entonces recolectado y enfriado y tendría el perfil de kavalactosa alterado deseado. Se ha determinado que el índice de extracción de metisticina y de dihidrometisticina se incrementa con el incremento de la polaridad del extracto y que ciertos solventes refrigerantes, tales como el R22, pueden extraer estas kavalactosas no deseadas a un índice suficientemente mayor que el resto de las kavalactosas

1/6

para permitir que esta técnica de refinamiento alternativa sea utilizada. Los ambientes de extracción específicos, los índices de extracción, y el solvente utilizado depende del perfil de inicio del material fuente y el grado del cambio del perfil deseado. Los atributos de solvente y ambiental específicos se pueden determinar por aquellos expertos en la técnica utilizando no más que la experimentación de rutina típica para ajustar un proceso que cuente, por ejemplo, variaciones en los atributos del material de partida que va a ser procesado para producir un material de salida que tenga atributos específicos.

Un extracto de pasta de kava, tal como el discutido anteriormente se puede procesar para producir ítems consumibles, por ejemplo, al mezclarlo en un producto alimenticio o en una cápsula, o suministrar la pasta misma como un suplemento de dieta con endulzantes y abortantes y saborizantes agregados según sea apropiado. Sin embargo, un extracto de pasta de este tipo puede ser difícil de procesar porque este no fluye bien y puede por lo tanto no ser bien adecuado para procesamiento mediante varios tipos de maquinaria de alta velocidad.

117

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención. El extracto de pasta de kava discutido anteriormente (o la pasta de kava producida utilizando otras técnicas) puede ser adicionalmente procesada para producir un polvo de kava seco fluible. El polvo se puede utilizar como un suplemento de dieta que se puede agregar a varios productos comestibles. El polvo es también adecuado para uso en una tableta de rápida disolución.

De acuerdo a un aspecto particular de la invención, el polvo de extracto de kava es producido para tener una distribución de kavalactosa es particularmente bien adecuada para suministrar en la cavidad oral de los sujetos humanos, por ejemplo, por vía de una tableta de disolución rápida. Preferiblemente, las propiedades de distribución deseadas se logran al ajusta el proceso de extracción para tomar ventaja de los índices de diferenciación de la varis kavalactosas de acuerdo al tipo de método de extracción y a los parámetros de operación utilizados. Aunque esta técnica no puede dar como resultado un extracto que contenga sustancialmente todas las kavalactosas de una muestra (como es la meta del proceso de extracción convencional), los índices deseados se pueden lograr sin tener una extracción de

118

desempeño de kavalactosa individuales, por ejemplo, a través de cromatografía, y luego un recombinación subsecuente de los extractos individuales.

En una modalidad de un método de producción de el polvo de kava la pasta del extracto es mezclada con un solvente adecuado, tal como alcohol etílico o agua, junto con un material portador de grado alimento adecuado, tal como maltodextrina, destroza, o almidón y la mezcla es secada al aire por roseado utilizando técnicas convencionales para producir un polvo que tenga granos de partículas de extracto de kava muy pequeñas combinadas con el material portador grado alimento.

En un ejemplo particular, la pasta de extracto e kava, preferiblemente aproximadamente 60% a aproximadamente 80% de kavalactosas totales en peso, se mezcla con aproximadamente 2 veces su peso en un portador grado alimento, tal como maltodextrina que tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 100 a aproximadamente 150 μm y un solvente de alcohol etílico que utiliza un mezclado r de alto corte. Los portadores inertes tales como sílice tiene preferiblemente un tamaño

119

de partícula promedio del orden de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μm , se pueden agregar para mejorar el flujo de la mezcla. Preferiblemente, tales adiciones son de hasta aproximadamente 2% en peso de la mezcla. La cantidad de alcohol etílico utilizado es preferiblemente la mínima necesaria para formar una solución con una viscosidad apropiada para secado al aire por rociado. Las cantidades típicas están en el rango de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 litros por kilogramo de pasta. La solución del extracto de kava, maltodextrina y alcohol etílico es secada por rociado para generar un polvo con un tamaño de partícula promedio comparable con aquel el material portador de partida y un contenido de kavalactosa de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% en peso.

En una segunda modalidad, la pasta de extracto de kava y el portador grado alimento, tal como carbonato de magnesio, una proteína de suero, o maltodextrina, son mezcladas en seco, seguida por una mezcla en un mezclador de alto corte que contiene un solvente adecuado, tal como alcohol etílico o agua. Esta mezcla luego secada por vía de secado por congelamiento o secado por ventana

JR

refractiva. En un ejemplo particular, la pasta de extracto de kava que comprende el orden de aproximadamente 60% a aproximadamente 80% de kavalactosas totales en peso se combina con aproximadamente un y media veces en peso de la pasta de un portador grado alimento tal como carbonato de magnesio que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 μm . Los portadores inertes tales como sílice y preferiblemente que tengan un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μm se pueden agregar, preferiblemente en una cantidad hasta de 2% en peso de la mezcla, para mejorar el flujo de la mezcla. El carbonato de magnesio y el sílice mezclados en seco en un mezclador de alta velocidad similar a un tipo de procesador de alimentos de mezclador, que opera a cientos de rpm. La pasta de extracto de kava entonces es calentada hasta que esta fluye como un aceite pesado. Preferiblemente, esta es calentada hasta al menos aproximadamente 50°C. La pasta/aceite de kava calentada es luego agregada al carbonato de magnesio y la mezcla de polvo de sílice que esta siendo mezclada en el mezclador.

La mezcla de 1 pasta/aceite de kava y el carbonato de magnesio y el sílice se continua preferiblemente hasta que los tamaños de partícula tales de rango de entre aproximadamente 250 μm a aproximadamente un mm. Entre aproximadamente 2 a 10 litros de agua fría (preferiblemente a aproximadamente 4 °C) por kilogramo de pasta se introducen en un mezclador de alto corte. La mezcla de pasta de extracto de kava, carbonato de magnesio y sílice es introducida lentamente o se incrementa en el mezclador de alto corte aunque mezclándose. Un agente de emulsificación, tal como la carboximetilcelulosa también se puede agregar a la mezcla si es necesario. Los agentes endulzantes también se pueden agregar en esta etapa si se desea, tal como hasta aproximadamente 5% en peso. Alternativamente, el extracto de Stevia rebaudiana, un suplemento de dieta con sabor muy dulce, se puede agregar en lugar de, o en conjunto con, un agente endulzante específico. (Por simplicidad, la Stevia se denominara aquí como un agente endulzante). Después de que la mezcla se completa, la mezcla es secada utilizando secado por congelamiento o secado por ventana refractiva. El polvo fluible seco resultante del extracto de kava, carbonato de magnesio, sílice y agente

emulsificante opcional y endulzante opcional tiene un tamaño de partícula promedio comparable con aquel del material portador de partida del contenido de kavalactosa de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% en peso.

De acuerdo a otra modalidad, en la pasta de extracto de kava que es de el orden de aproximadamente 60% a aproximadamente 80% de kavalactosas totales en peso se combina con aproximadamente un portador grado alimento de igual peso. Tal como proteína de suero que tenga preferiblemente un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 200 a aproximadamente 1000 μm . Los portadores inertes, tales como sílice preferiblemente tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μm o carboximetilcelulosa, preferiblemente tiene un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 10 a aproximadamente 100 μm , se pueden agregar para mejorar el flujo de la mezcla. Preferiblemente, esta adición es no más de aproximadamente 2% en peso de la mezcla.

La proteína de suero y el ingrediente inerte son entonces secados mezclado en un tipo de procesador de

alimento de mezclador que opera a cientos de rpm. La parte del extracto de kava es calentada hasta que esta fluye como un aceite pesado. Preferiblemente, esta se calienta al menos 50°C. Las pasta/aceite de kava calentada es luego agregada a la proteína de suero y el portador inerte que esta siendo mezclado en el mezclador tipo procesador de alimento. La mezcla de la pasta/aceite de kava y la proteína de suero y el portador inerte se continua hasta que los tamaños de partícula están en el rango de aproximadamente 250 μ m a aproximadamente 1 mm. Luego, 2 a 10 litros de agua fría (preferiblemente alrededor de 4°C) por kilogramo de pasta se introducen en un mezclador de alto corte. La mezcla de pasta de extracto de kava, la proteína de suero y el portador inerte se introducen preferiblemente lentamente o en cantidades crecientes en el mezclador de alto corte aunque mezclando. Los agentes endulzantes u otros aditivos con sabor dulce de hasta aproximadamente 5% en peso tal como Stevia, se pueden agregar en esta etapa si se desea.

Después de que se completa la mezcla, la mezcla es secada utilizando secado por congelamiento o secado por

124

ventana refractiva. El polvo fluible seco resultante del extracto de kava, la proteína de suero el portador inerte y el endulzante opcional tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 150 a aproximadamente 700 μm y un contenido de kavalactosa de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% en peso.

En una tercera modalidad, la pasta de extracto de kava se disuelve en un fluido supercrítico, el cual entonces absorbido sobre un portador de alimento adecuado, tal como maltodextrina, destroza, o almidón. Preferiblemente, el CO_2 supercrítico es utilizado como el solvente. Los ejemplos específicos incluyen arrancar con una pasta de extracto de kava que es de el orden de aproximadamente 60% a aproximadamente 80% de kavalactosas totales en peso y agregar de 1 a una y media veces la pasta en peso de un portador grado alimento, tal como maltodextrina, y que tiene un tamaño de partícula promedio desde aproximadamente 100 a aproximadamente μm . Esta mezcla es ubicada en una cámara que contiene unas paletas de mezcla y la cual se puede presurizar y calentar. La cámara es presurizada con CO_2 a una presión en el rango de entre aproximadamente 1100 a

125

aproximadamente 8000 psi y ajustada a una temperatura del rango entre aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C. La temperatura exacta y la presión se seleccionan para ubicar el CO₂ en un estado fluido supercrítico.

Una vez que el CO₂ en la cámara esta en el estado supercrítico la pasta de extracto de kava es disuelta. Las paletas de mezcla agitan el polvo portador de tal forma que este tiene un contacto íntimo con el CO₂ supercrítico que contiene la pasta de kava disuelta. La mezcla del CO₂ supercrítico, disuelve la pasta de extracto de kava y el poco portador es entonces ventilado a través de un orificio en la cámara de tal forma que este sufre de descompresión explosiva en un recipiente de recolección que esta a una presión de temperatura que no soporta el estado supercrítico para el CO₂. El CO₂ es entonces disipado. El polvo resultante en el recipiente de recolecciones, el polvo portador impregnado con la pasta de extracto de kava. El polvo tiene un tamaño de partícula promedio comparada con aquel del material portador de partida y un contenido de kavalactosa de entre aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso. El polvo resultante es seco y fluible. Si es necesario, las características del flujo se pueden mejorar al

126

agregar ingredientes inertes al polvo portador de partida, tal como sílice hasta aproximadamente 2% en peso como se discutió anteriormente.

Una vez que el polvo de kava seco se obtiene, tal como los métodos discutidos anteriormente se puede distribuir para uso, por ejemplo, como un suplemento de dieta otros usos. En una modalidad particular, el polvo se mezcla con otros ingredientes para formar una composición de tableta y polvo la cual se puede entonces conformar en tabletas. En una modalidad particular el polvo para tableta es primero humedecido con un solvente que comprende alcohol, alcohol y agua u otros solventes adecuados en una cantidad suficiente para formar una consistencia de masa espesa. Los alcoholes adecuados incluyen pero no están limitados a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol etílico desnaturalizado que contiene alcohol isopropílico, acetona y alcohol etílico desnaturalizado que contiene acetona. La pasta resultante es entonces presionada en un molde de tableta. Un sistema de moldeo automatizado tal como se describe en la patente estadounidense No. 5,407,339 puede ser utilizado. Las tabletas son entonces removidas del molde y secadas, preferiblemente por secado al aire durante al

127

menos arias horas a una temperatura suficientemente alta para expulsar el solvente utilizado para humedecer la mezcla de polvo para tabletas típicamente entre aproximadamente 70° a aproximadamente 85 °F. Las tabletas entonces pueden ser empacadas para distribución.

Una amplia variedad de formulaciones de tableta se puede hacer. Preferiblemente, la tableta tiene una formulación que resulta en una disolución desintegración más rápida en la cavidad oral. La tableta es preferiblemente de una composición homogénea que se disuelve o desintegra rápidamente en la cavidad oral para la liberar el contenido de extracto de kava durante un periodo de aproximadamente 2 segundo o menos a aproximadamente 60 segundos o más, preferiblemente aproximadamente 3 a aproximadamente 45 segundos, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 a aproximadamente 15 segundos.

Varias formulaciones de tableta de rápida disolución conocidas en la técnica se pueden utilizar. Las formulaciones representativas se escriben en las patentes estadounidense No 5,464,632, 6,106,861, y 6,221,392, cuyos contenidos completos se incorporan expresamente

128

aquí como referencia. Una composición o polvo para tableta particularmente preferido contiene aproximadamente 10% a aproximadamente 60% en peso del polvo de extracto de kava y aproximadamente 30% a aproximadamente 60% de diluyente soluble en agua. Los diluyentes adecuados incluyen lactosa, destroza, sucrosa, manitol, otras composiciones similares. La lactosa es un diluyente preferido pero el manitol le agrega una sensación placentera, refrescante y dulce adicional en la boca. Se puede utilizar más de un diluyente. Un endulzador también se puede incluir preferiblemente en una cantidad de entre aproximadamente 3% a aproximadamente 40% en peso dependiendo el dulce deseado. Las sustancias endulzantes preferidas incluyen azúcar, sacarina, ciclamato de sodio, aspartame y extracto de Stevia utilizado de manera sencilla o en combinación, aunque otros endulzantes podrían ser alternativamente utilizados. Los saborizantes, tales como la menta, la canela, cítricos (por ejemplo limón o naranja) también se pueden incluir preferiblemente en una cantidad entre aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso.

Típicamente, el extracto de kava agregado a la tableta tiene un color dorado y es considerado

179

innecesario incluir colorantes adicionales. Sin embargo, si se desea un colorante, se pueden agregar colores naturales y/o sintéticos preferiblemente en una cantidad entre aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% en peso.

Típicamente, esta composición para tableta mantendrá su forma sin el uso de un ligador. Sin embargo, si es necesario varios ligadores son adecuados y se pueden agregar en una cantidad de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 15% o como sea necesario. Los ligadores preferidos son acacia o goma Arabia. Los ligadores alternativos incluyen alquilato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucilago de cascara de isapol, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum® (disponible de R.T: Vanderbilt Co., Inc. De Norwalk, CT), arabogalactaa iarch, gelatina, carregenina Kappa, copolímero de anhídrido maleico con etileno o vinil metil éter.

Una tableta de acuerdo a este aspecto de la invención típicamente no requiere un lubricante para mejorar el flujo del polvo para elaborar tableta. Sin

130

embargo, si así se desea, los lubricantes preferidos incluyen tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite de vegetales hidrogenados, y carbonera en cantidades de entre aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso.

Similarmente, un desintegrante no se espera que sea necesario para producir tabletas de disolución rápida utilizando la prevete composición de tableta. Si embargo, un desintegrante se puede incluir para incrementar la velocidad con la cual la tableta resultante se disuelve en la boca. Si se desea, entre aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1% en peso de un desintegrante se puede agregar. Los desintegrantes preferidos incluyen almidones, arcilla, celulosas, alginas, gomas, polímeros reciclados (incluyendo croscarmelosa, crospovidona y glicolato de almidón de sodio), Veegum®, agar, bentonita, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, ácido aligínico, goma guar, pulpa cítrica, laurel sulfato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,5% a 1% de la masa total de la tableta.

También es generalmente considerado necesario amortiguar la composición de tableta. Sin embargo, un

131

amortiguador podría ser benéfico en formulaciones específicas. Los agentes amortiguadores preferidos incluyen mono y difosfato de sodio y boratos, carbonato de magnesio básico y combinaciones de hidróxido de magnesio y aluminio.

En una implementación preferida el polvo para tabletas se hace al mezclar en una forma de polvo seco los varios componentes como se describieron anteriormente, por ejemplo, ingredientes activos (extracto de kava), diluyente, aditivos endulzantes, y saborizantes, etc. Una sobre maduración en el rango de aproximadamente 10% a aproximadamente 15% del extracto de ingrediente activo se puede agregar para compensar las pérdidas durante el subsecuente procesamiento de tableta. La mezcla es entonces tamizada a través de un tamiz con un tamaño de malla preferiblemente en el rango de aproximadamente malla 80 a aproximadamente malla 100 para asegurar una composición de partículas generalmente uniforme.

La tableta puede ser de cualquier tamaño deseado, forma, peso, o consistencia. El peso total del extracto de kava en la forma de un polvo fluible seco en una dosis

132

oral simple esta típicamente en el rango de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 600 mg. Una consideración importante es que la tableta esta destinada a disolverse en la boca y debe por lo tanto estar en una forma que anime a que la tableta sea tragada. Entre mayor sea la tableta menor es la probabilidad de ser accidentalmente tragada, pero más tiempo llevara disolverse o desintegrarse. En una forma preferida, la tableta es un disco o galleta de aproximadamente 1/8 de pulgada a aproximadamente 1/4 pulgada de diámetro y aproximadamente 0,2 pulgadas a 0,8 pulgadas de grosor, y tiene un peso de entre aproximadamente 160 mg a aproximadamente 1200 mg. Además del disco, la galleta o las formas e moneda, la tableta puede también tener la forma de un cilindro, esfera, cubo u otras formas. Por ejemplo, la tableta puede estar de una forma general de una hoja de planta de kava. Aunque la tableta es preferiblemente homogénea, la tableta puede alternativamente estar comprendida de regiones de composición de extracto de kava en polvo separado por regiones sin extracto de kava en secuencias periódicas y no periódicas, lo cual le puede dar a la tableta una apariencia de manchas con diferentes colores o formas de

colores asociados con las regiones de extracto de kava y la regiones sin extracto de kava.

Un ejemplar de tableta de 250 mg contiene aproximadamente 125,0 mg de extracto de kava en polvo aproximadamente, aproximadamente 12,5 mg de extracto de Stevia, aproximadamente 35,5 mg de carboximetilcelulosa y aproximadamente 77,0 mg de lactosa. Un ejemplar de tableta de 350 mg contiene aproximadamente 160,0 mg de extracto de kava en polvo, aproximadamente 15,0 mg de extracto de Stevia, aproximadamente 15,0 mg de acacia y aproximadamente 160,0 mg de lactosa. Otras formulaciones también son posibles.

Aunque las técnicas de extracción son discutidas aquí en términos de kava, se debe reconocer que las técnicas descritas se pueden adaptar para uso en la formación de extracto, en la forma de un polvo fluible seco u otra forma y contiene composiciones extraídas de otros productos de planta tales como ginseng, cereza, lechuga, equinacea, mate y areca. Además, aunque la formulaciones de disolución rápida preferidas se describen a que en el contexto del extracto de kava, la formulación también se puede utilizar para suministrar

124

una tableta de rápido disolución que contiene ingredientes activos adicionales u otros que se pueden suministrar en forma de polvo tal como variedades de ginseng, cereza, lechuga, equinacea, mate y areca.

EJEMPLOS:

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la naturaleza de la presente invención y no son considerados como limitantes.

Ejemplo 1:

Este ejemplo describe la preparación de extracto de kava que tiene las propiedades mostradas en las figura 1-4 (es decir propiedades típicas de un cultivo de kava "diario" proveniente De Vanuatu). Este proceso puede ser variado según sea necesario y de acuerdo con el perfil de la fuente de kava y el perfil de kava deseado en el extracto.

Aproximadamente 30 libras de raíces picadas y molidas de kava son agregadas a un recipiente de extracción de 32 litros. El dióxido de carbono líquido

135

pre- enfriado (el dióxido de carbono líquido presurizado se pasa a través de un intercambiador de calor que se mantiene a 0 °C) se bombea a través de un recipiente a una presión de 1800 psi. El dióxido de carbono expandido y enviado en destellos como gas, enfría así la raíz lateral a aproximadamente 10 °C. La temperatura de equilibrio resultante del flujo de efluente proveniente del recipiente de extracción estaba entre 5 °C y 20 °C. Aproximadamente 500 libras de dióxido de carbono líquido se pasa a través de las raíces laterales bajo presión, pero por encima de la temperatura supercrítica. Esta extracción fue extracción de líquido a alta presión. El dióxido de carbono líquido cargado con extracto fue reconectado a un recipiente que estaba a presión atmosférica.

Las figuras 1-4 respectivamente, son gráficas de $(\text{DHK}\% + \text{K}\%)$ vs. $(\text{M5} + \text{DHM}\%)$, $(\text{DMY}\% + \text{Y}\%)$ vs. $(\text{M}\% + \text{DHM}\%)$, $(\text{DMY}\% + \text{Y}\%)$ vs. $(\text{DHK}\% + \text{K}\%)$, y $10 \cdot \text{Log}_{10}(\text{DHK}/\text{K})$ vs. $10 \cdot \text{Log}_{10}(\text{Y}/\text{DMY})$ para los valores apropiados medidos para los cultivos de kava "diario" "De dos días" y "No bebida" proveniente de Vanuatu. Las gráficas muestran los cambios en el perfil de kavolactona introducido durante el procesamiento de acuerdo con la presente invención.

Las gráficas muestran como el perfil de kavolactona del producto procesado de un perfil indeseable a un perfil más deseado.

Más generalmente, las figuras 1-4 muestran como un producto de kava de materia prima con una distribución de kavolactona que no es típica de "diaria" preferida se puede procesar para producir un extracto con una distribución de kavolactona más típica de la kava de "diario". Nótese que el método de procesamiento simultáneamente cambia todas las propiedades 2-6, discutidas anteriormente, así como también incrementa el porcentaje en peso total de kavolactona. En una etapa adicional, el dióxido de carbono líquido cargado con extracto se recolecta en una cascada de tres diferentes recipientes que son mantenidos a temperaturas diferentes y bajo presiones con el fin de alterar adicionalmente el perfil del kavolactona del extracto recolectado en cada recipiente.

Ejemplo2:

Una fuente de alimentación de kava común se procesó y se paso a través de un recipiente de recolección

conectado secuencialmente que contiene diferente ambientes de temperatura y presión para producir diferentes condiciones de extracción. En particular, a los tres recipientes fueron utilizados conteniendo líquido, CO₂ supercrítico y gaseoso respectivamente. El perfil de los extractos de kava en cada etapa del procesamiento se comparó con el perfil de la fuente. En el primer recipiente de recolección fue utilizado para la extracción de CO₂ líquido. El recipiente se presurizo a 1150 psi se mantuvo a 26.2 °C. La extracción se desarrollo a 1200 psi y 7 °C. El segundo recipiente de recolección se utilizo para la extracción de CO₂ supercrítico. El recipiente se presurizo a 1150 psi y se mantuvo a 33.5 °C. El tercer recolector se utilizó para recolección de CO₂ gaseoso. El recipiente de recolección se presurizo a 850 psi y se mantuvo entre 20 y 30 °C.

Una comparación de la fuente y el perfil de los extractos es mostrado en la tabla 3 adelante:

TABLA 3

CAMBIO DEL PERFIL DE KAVOLACTONA (EN PORCENTAJE)				
<u>KAVOLACTONA</u>	<u>FUENTE</u> <u>ALIMENTACION</u>	<u>PERFIL DEL</u> <u>1^{RA}</u> <u>RECIPIENTE</u> <u>DE</u> <u>EXTRACCION</u>	<u>PERFIL DEL</u> <u>2^{DO}</u> <u>RECIPIENTE</u> <u>DE</u> <u>EXTRACCION</u>	<u>PERFIL DEL</u> <u>3^{RA}</u> <u>RECIPIENTE</u> <u>DE</u> <u>EXTRACCION</u>
Metisticina (M)	19,7	13,9	4,8	2,6
Diidrometisticina (DHM)	10,2	10,4	13,0	8,7
Kavaina (K)	22,5	41,8	39,0	28,0
Dihidrokavaina (DHK)	12,7	10,9	30,0	52,4
Yangonina (Y)	22,7	5,8	1,4	0,0
Desmetoxiyangonina (DMY)	12,3	17,3	11,8	8,4

Existen tres cambios dramáticos que han ocurrido. Primero, el contenido combinado de M+DHM cayó de 29,9% a tan bajo como 11,3%. Segundo, el contenido combinado de K+DHK se incrementó desde 35,2 % a tan alto como 80,4%. Tercero, el contenido de yangonina cayó desde 22,7% a un nivel no detectado efectivamente 0,0%. Como se

apreciara, una escogencia cuidadosa de la temperatura y la presión para cada recolector unas distribuciones controladas referenciales de las kavolactonas.

i

i

..

.

TABLA 2 - QUÍMICOS REFRIGERANTES

NOMBRE DEL PRODUCTO	HFC						REFRIGERANTE MEZCLADO HFC		
	HFC-23	HFC-32	HFC-125	HFC-134*	HFC-143*	HFC-152-a	R-404*	R-407C	R-410A
COMPONENTE	HFC-23	HFC-32	HFC-125	HFC-134*	HFC-143*	HFC-152-a	HFC-125/143a/134a	HFC-32/125/134a	HFC-32/125
FORMULA QUIMICA	CHF ₃	CH ₂ F ₂	CHF ₂ CF ₃	C ₂ CF ₂ CF ₃	CH ₃ CF ₃	CH ₃ CHF ₂	1	2	3

NOMBRE DEL PRODUCTO	HCFC				REFRIGERANTE MEZCLADO CON CFC	CFC		
	HCFC-22	HCFC-123	HCFC-141b	HCFC-142b	R-502	R-11	R-12	R-113
COMPONENTE	HCFC-22	HCFC-123	HCFC-141b	HCFC-142b	HCFC-22/CFC-115 (Mezcla azeotrópica)	Cfc-11	Cfc-12	Cfc-113
FORMULA QUIMICA	CHClF ₂	CHCl ₂ CF ₃	CH ₃ CCl ₂ F	CH ₃ CClF ₂	4	CCl ₃ F	CCl ₂ F ₂	CCl ₂ FCClF ₂

- 1- CHF₂CF₃/CH₃CF₃/CH₂FCF₃ (masa 44/52/4%)
- 2- CH₂F₂/CHF₂CF₃/CH₂FCF₃ (masa 23/25/52%)
- 3- CHF₂F₂/CHF₂CF₃ (masa 50/50%) 4- CHClF₂/CCl₂CF₃/CH₂F₂CF₃ (masa 48.8/51.2%)

CH

/41

REIVINDICACIONES

1. Un método para procesar kava que comprende las etapas de :

(a) Suministrar una material de fuente de kava que tiene una pluralidad de kavalactosas en un primer perfil de distribución;

(b) Extraer las kavalactosas del material fuente al aplicar un solvente a la fuente de alimentación a una presión y temperatura predefinidas, el solvente tiene diferentes índices de absorción para diferentes kavalactosas; y

(c) Recolectar materiales disueltos en el solvente a un tiempo predefinido antes de la extracción de sustancialmente todas las kavalactosas provenientes del material fuente por el solvente, en el tiempo predefinido seleccionado para producir un índice diferencial de kavalactosa conocido; los materiales recolectados forman un producto de cada procesado que tiene una pluralidad de kavalactosas en un segundo índice de distribución diferente del primer índice de distribución.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa (c) de recolección comprende recolectar materiales

/ 42

disueltos en el solvente utilizando una pluralidad de de recipientes recolección conectados en serie que tiene una presión generalmente constante y en donde cada recipiente de recolección subsecuente tiene una temperatura mayor que el recipiente de recolección precedente, el producto ya procesado comprende los materiales recolectados de al menos uno de los recipientes de recolección.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el segundo índice de distribución corresponde a un índice de distribución de un cultivo de kavalactosa "un día".

4. El método de la reivindicación 1, en donde los porcentajes en peso combinado de metisticina, dihidrometisticina, yangonina, desmetoxiyangonina, kavaina, y dihidrokavaina en el producto de cada procesado esta entre aproximadamente 20% y aproximadamente 90%.

5. El método de la reivindicación 1, en donde el porcentaje en peso combinado de metisticina, y dihidrometisticina en el producto de cada procesado esta entre aproximadamente 5% y aproximadamente 29%.

143

6. El método de la reivindicación 1, en donde el porcentaje en peso combinado de yangonina, y desmetoxiyangonina en el producto de cada procesado esta entre aproximadamente 5% y aproximadamente 25%.

7. El método de la reivindicación 1, en donde el porcentaje en peso combinado de dihidrokavaina y kavaina en el producto de cada procesado esta entre aproximadamente 50% y aproximadamente 80%.

8. El método de la reivindicación 1, en donde LOG 10 de índice de porcentajes en peso de dihidrokavaina a kavaina en el producto de cada procesado esta entre aproximadamente -4 a aproximadamente 1.

9. El método de la reivindicación 1, en donde LOG 10 de un índice de peso de yangonina a desmetoxiyangonina en el producto de cada procesado esta entre aproximadamente -1 a aproximadamente 2.

10. El método de la reivindicación 1, en donde el producto de cada proceso comprende menos de aproximadamente 15% de la combinación de metisticina y dehirometisticina, menos e aproximadamente 8% de la

144

combinación de yangonina y desmetoxiyangonina, y más de aproximadamente el 70% de la combinación de kavaina y dihidrokavaina.

11. El método de la reivindicación 1, en donde el producto de cada procesado comprende hasta aproximadamente 7% de metisticina, hasta aproximadamente 5% de hirometisticina, hasta aproximadamente 1% de yangolina hasta aproximadamente 4% de desmetoxiyangonina, y más de aproximadamente 385 de kavaina.

12. El método de la reivindicación 1, en donde el producto de cada procesado comprende un porcentaje en peso combinado de flavokavaina A y flavokavaina B de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 3%.

13. El método de la reivindicación 1, en donde el solvente comprende CO₂ líquido.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el solvente está a una temperatura inferior a aproximadamente 31 °C y una presión inferior a aproximadamente 8000 psi.

145

15. El método de la reivindicación 14, en donde el solvente esta a una temperatura de aproximadamente 5°C y 20 °C y la presión esta dentro de aproximadamente 1100 y aproximadamente 1800 psi.

16. El método de la reivindicación 13, en donde el solvente esta a una temperatura de entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 70 °C y una presión por debajo de aproximadamente 1100 psi.

17. El método de la reivindicación 13, en donde el solvente además comprende alcohol etílico.

18. El método de la reivindicación 17, en donde el alcohol etílico es agregado de una cantidad entre aproximadamente 2% a aproximadamente 15% de masa.

19. El método de la reivindicación 18, e donde el alcohol etílico se agrega en una cantidad entre aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de masa.

20. El método de la reivindicación 1, en donde el solvente comprende CO₂ supercrítico a una presión entre

106

1100 psi a aproximadamente 8000 psi y una temperatura entre aproximadamente 31°C a aproximadamente 80°C.

21. El método de la reivindicación 20, en donde el solvente comprende además alcohol etílico.

22. El método de la reivindicación 21, en donde el alcohol etílico se agrega en una cantidad entre aproximadamente 2% a aproximadamente 15% DE MASA.

23. El método de la reivindicación 22, en donde el alcohol etílico se agrega en una cantidad entre aproximadamente 2% a aproximadamente 19% de masa.

24. El método de la reivindicación 1, en donde el solvente comprende un químico refrigerante seleccionado del grupo que consiste de hidrofluorocarburos, y clorofluorocarbonos.

25. El método de la reivindicación 24, en donde el solvente se mantiene a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 70°C.

✓7

26. El método de la reivindicación 1, que comprende además las etapas de, antes de la etapa de extracción:

Preprocesar la fuente de alimentación al ubicarla en un ambiente que tiene una presión de entre aproximadamente 1100 psi y aproximadamente 4500 psi y rápidamente reducir la presión aplicada a la fuente de alimentación.

27. El método de la reivindicación 26, en donde la presión durante la etapa de preprocesamiento es al menos aproximadamente 1800 psi.

28. El método de la reivindicación 26, en donde la temperatura durante la etapa de procesamiento está entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 60°C.

29. El método de la reivindicación 28, en donde la temperatura durante la etapa de preprocesamiento está entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 20°C.

30. El método de la reivindicación 26, en donde el ambiente de preprocesamiento comprende CO₂.

✓ 8

31. El método de la reivindicación 30, que comprende además la etapa de extraer kavalactonas del CO₂ utilizado en el ambiente de preprocesamiento.

32. El método de la reivindicación 1, en donde el material fuente es un extracto de kava, el método comprende además la etapa de mezclar el material fuente con un absorbente.

33. El método de la reivindicación 32, en donde el material adsorbente es agregado al material fuente en una cantidad de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 5 veces la cantidad del material fuente en masa.

34. El método de la reivindicación 32, en donde el adsorbente comprende tierra de diatomáceas.

35. El método de la reivindicación 32, en donde el adsorbente comprende un solvente de sílice.

36. El método de la reivindicación 1, en donde el material fuente comprende material de planta de kava molido y seco.

✓ 49

37. El método de la reivindicación 36, en donde el material fuente tiene un tamaño de grano sustancialmente entre aproximadamente 50 a aproximadamente 150 micrómetros.

38. El método de la reivindicación 36, en donde el material fuente tiene un contenido de humedad por debajo de aproximadamente 7%.

39. El método de la reivindicación 1, que comprende además repetir la etapa (b) al menos una de una segunda presión y una segunda temperatura.

40. El método de la reivindicación 1, en donde el solvente es un primer solvente que tiene una primer polaridad;

El método comprende además la etapa de repetir la etapa (b) utilizando un segundo solvente que tiene una segunda polaridad diferente a la primer polaridad.

41. Un polvo de kava fluible seco preparado de un extracto de kava y comprende al menos una kavalactona seleccionada del grupo que consiste de metisticina,



dihidrometisticina, yangonina, desmetoxiyangonina, kavaina, y dihidrokavaina.

42. El polvo de la reivindicación 41, que comprende además entre aproximadamente 0,3% y aproximadamente 3% de flavokavaina A y flavokavaina B y peso combinado del extracto.

43. El polvo de la reivindicación 41, en donde el porcentaje en peso combinado de metisticina, dihidrometisticina, yangonina, desmetoxiyangonina, kavaina, y dihidrokavaina está entre aproximadamente 20% a aproximadamente 90% con relación al peso del extracto.

44. El polvo de la reivindicación 41, en donde el porcentaje del peso combinado de la metisticina y la dihidrometisticina está entre aproximadamente 5% a aproximadamente 29% con relación al peso del extracto.

45. El polvo de la reivindicación 41, en donde el porcentaje del peso combinado de la yangonina y la desmetoxiyangonina está entre aproximadamente 5% y aproximadamente 25% con relación al peso del extracto.

151

46. El polvo de la reivindicación 41, en donde el LOG de 10 del índice de porcentajes en peso de la dihidrokavaina a kavaina está entre aproximadamente -4 a aproximadamente 1.

47. El polvo de la reivindicación 41, en donde LOG de 10 de un índice de peso de yangonina a desmetoxiyangonina en el polvo está entre aproximadamente -1 a aproximadamente 2.

48. una composición de kavalactona procesada que comprende menos de aproximadamente 15% de la combinación de metisticina y dehirometisticina, menos de aproximadamente 8% de la combinación de yangonina y desmetooxiyangonina, y más de aproximadamente el 70% de la combinación de kavaina y dihidrokavaina.

49. Un producto de kava ingerible que comprende la composición de la reivindicación 48.

50. El producto de la reivindicación 49, que comprende además extracto de stevia.

152

51. Una composición de kavalactona procesada que comprende hasta aproximadamente 7% de metisticina, hasta aproximadamente 5% de dehirometisticina hasta aproximadamente 1% de yangonina, hasta aproximadamente 4% desmoxiyangonina, y más de aproximadamente 38% de kavaina.

52. La composición de la reivindicación 51, en donde la composición es un extracto de pasta que contiene las kavalactonas.

53. La composición de la reivindicación 51 en donde la composición es un extracto líquido que contiene las kavalactonas.

54. La composición de la reivindicación 51, en donde la composición es un aceite que contiene las kavalactonas.

55. La composición de la reivindicación 51, en donde la composición es un polvo que contiene las kavalactonas.

56. La composición de la reivindicación 55, que comprende además un portador.

153

57. La composición de la reivindicación 55, en donde el portador es capaz de absorber kavalactonas lipofílicas.

58. La composición de la reivindicación 57, en donde el portador es carbonato de magnesio.

59. Un producto de kava ingerible que comprende la composición de la reivindicación 51.

60. El producto de la reivindicación 59, que comprende además extracto de stevia.

61. Un polvo que comprende:

Aproximadamente 25% a aproximadamente 60% en peso de un extracto de polvo de kava que comprende al menos una kavalactona seleccionada del grupo que consiste de metisticina, dihidrometisticina, yangonina, desmetoxiyangonina, kavaina, y dihidrokavaina; y

Aproximadamente 30% a aproximadamente 60% en peso de diluyente soluble en agua.

62. El polvo de la reivindicación 61, para uso como un polvo para tableta.

154

63. El polvo de la reivindicación 61, que comprende además un lubricante.

64. El polvo de la reivindicación 63, en donde el lubricante se selecciona de un grupo que consiste de talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, y carbonera.

65. El polvo de la reivindicación 61, para uso como un polvo llenador de cápsula.

66. El polvo de la reivindicación 61, que comprende además entre aproximadamente 3% y aproximadamente 40% en peso de un endulzador.

67. El polvo de la reivindicación 66, en donde el endulzador se selecciona del grupo que consiste de azúcar, zucarina, ciclamato de sodio, aspartame, y extracto de stevia.

68. El polvo de la reivindicación 61, que comprende además entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 1% en peso de un agente saborizante.

155

69. El polvo de la reivindicación 68, que comprende además aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% en peso de un agente colorante.

70. El polvo de la reivindicación 61, que comprende además aproximadamente 5% a 15% en peso de un ligador.

71. El polvo de la reivindicación 70, en donde el ligador se selecciona del grupo que consiste de acacia, goma arábica, alginato de sodio, extracto de musgo Irlandés, goma panwar, goma gatti, mucilago de cáscara de isapol, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma de abeja, arabogalactana, alarch, gelatina, carragenina, icopolímeros de anhídrido maleico y etileno y/o vinil metil eter.

72. El polvo de la reivindicación 61, que comprende además aproximadamente 0,5% a 1% en peso de un desintegrante.

73. El polvo de la reivindicación 72 en donde el desintegrante se selecciona de un grupo que comprende

153

almidón, arcilla, celulosa, algina, goma, polímeros reticulados, gomaVee, agar, bentonita, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa cítrica, y laurel sulfato de sodio.

74. El polvo de la reivindicación 61, que comprende además un amortiguador.

75. El polvo de la reivindicación 75, en donde el amortiguador se selecciona de un grupo que consiste de mono y difosfatos de sodio y boratos, carbonato de magnesio, y una combinación de hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio.

76. El polvo de la reivindicación 61, que comprende además un diluyente.

77. El polvo de la reivindicación 76, en donde el diluyente se selecciona del grupo que consiste de lactosa, dextrosa, sucrosa, y manitol.

78. El polvo de la reivindicación 61, en donde el peso combinado de metisticina, dihidrometisticina, yangonina, desmetoxiyangonina, kavaina, y dihidrokavaina está entre

152

aproximadamente 20% y aproximadamente 90% en peso del extracto.

79. El polvo de la reivindicación 78, en donde el peso combinado es de metisticina y dihidrometisticina está entre aproximadamente 5% y aproximadamente 29% con relación al peso del extracto.

80. El polvo de la reivindicación 61, en donde el peso combinado de yangonina y desmetoxiyangonina es aproximadamente 5% y aproximadamente 25% con relación al peso del extracto.

81. El polvo de la reivindicación 61, en donde el peso combinado de flavokavaina A y flavokavaina B está entre aproximadamente 0,3% y aproximadamente 3% con relación al peso del extracto.

82. El polvo de la reivindicación 61, en donde el LOG de 10 de un índice de peso de yangonina a desmetoxiyangonina en el extracto esta entre aproximadamente -1 a aproximadamente 2.

158

83. El polvo de la reivindicación 61, en donde el LOG de 10 de índice de peso de dihidrokavaina a kavaina en el extracto está entre aproximadamente -4 a aproximadamente 1.

84. Una tableta formada de un polvo de la reivindicación 61.

85. Una cápsula llenada con el polvo de la reivindicación 61.

86. La tableta de la reivindicación 84, en donde el polvo está presente en un peso de entre aproximadamente 80 mg a aproximadamente 600 mg.

87. Una tableta de kavalactona de disolución rápida que comprende: (a) entre aproximadamente 25% a aproximadamente 60% en peso de un extracto de polvo de kava; (b) entre aproximadamente 30% a aproximadamente 60% en peso de un diluyente soluble en agua; (c) entre aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de un ligador; y (d) entre aproximadamente 3% a aproximadamente 40% en peso de un endulzador, con siendo los porcentajes en peso y totalizando 100%.

159

88. La tableta de la reivindicación 87, en donde el diluyente soluble en agua se selecciona del grupo que consiste de lactosa, dextrosa, sucrosa, y manitol; en donde el ligador se selecciona del grupo que consiste de acacia, goma arabica, alginato de sodio, extracto de musgo Irlandés. Goma panwar, goma gati, mucílago de cáscara de isapol, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, gomaVee, arabogalactan larch, gelatina, carragenina, y copolímeros de anhídrido maleico con etileno y/o vinil metil eter; en donde el endulzador se selecciona del grupo que consiste de azúcar, sacarina, ciclamato de sodio, aspartame, y extracto stevia.

89. La tableta de la reivindicación 88, en donde: el extracto de polvo de kava está presente en una cantidad de aproximadamente 50% en peso;

El diluyente es lactosa y se presenta en una cantidad de aproximadamente 31% en peso; y

El ligador es carboximetilcelulosa y está presente en una cantidad de aproximadamente 14% en peso.

160

90. La tableta de la reivindicación 88, en donde:

El extracto de polvo de kava está presente en una cantidad de aproximadamente 46% en peso;

El diluyente es lactosa y está presente en una cantidad de aproximadamente 46% en peso;

El ligador es acacia y está presente en una cantidad de aproximadamente 4%; en peso ; y

El dulzante es stevia presente en una cantidad de aproximadamente 4% en peso

91. La tableta de la reivindicación 87, en donde la tableta se disuelve oralmente entre aproximadamente 5 segundos y aproximadamente 180 segundos.

92. La tableta de la reivindicación 91, en donde la tableta se disuelve oralmente entre aproximadamente 15 segundos y aproximadamente 60 segundos.

93. Un método para procesar kava que comprende las etapas de:

/6/

(a) suministrar un material fuente de kava que tiene una pluralidad de kavalactonas en un primer perfil de distribución;

(b) extraer sustancialmente todas las kavalactonas en la fuente de alimentación utilizando CO₂ a una primer temperatura y presión para producir un extracto de kava que tiene una pluralidad de kavalactonas en sustancialmente el primer perfil de distribución, la primer temperatura y presión seleccionada para ubicar el CO₂ en un estado supercrítico;

(c) transferir el CO₂ que contiene kavalactonas disueltas a u ambiente de recolección a una segunda temperatura y presión seleccionada para causar menos que todas las kavalactonas disueltas en el CO₂ precipitar el CO₂ en un tiempo particular;

(d) recolectar los materiales de kavalactonas precipitados a un tiempo particular, los materiales recolectados formando un producto de cada procesado que tiene una pluralidad de kavalactonas en un segundo índice de distribución diferente del primer índice de distribución, en donde al menos uno del segundo ambiente y el tiempo particular es seleccionado para producir una diferencia conocida entre el primer y segundo índice de distribución.

94. El método de la reivindicación 93, en donde la etapa (d) de recolectar se desarrolla utilizando una pluralidad de recipientes de recolección conectados en serie que tienen generalmente presión constante y en donde cada recipiente de recolección subsecuente tiene una mayor temperatura que un recipiente de recolección precedente; el producto de cada procesado comprende los materiales recolectados de al menos uno de los recipientes de recolección.

95. El método de la reivindicación 94, en donde la presión generalmente constante esta entre aproximadamente 1000 psi y aproximadamente 1200 psi y la etapa (d) de recolección comprende materiales de recolección en n primer recipiente de recolección a una temperatura de entre aproximadamente 30°C a aproximadamente 37° y un segundo recipiente de recolección a una temperatura de entre aproximadamente 35°C y aproximadamente 45°C.

96. El método de la reivindicación 95, en donde la etapa (d) comprende además materiales de recolección en un tercer recipiente de recolección a una temperatura de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C.

97. El método de la reivindicación 93, e donde el segundo índice de distribución corresponde a un índice de distribución de un cultivo de kavalactona de "un día".

98. El método de la reivindicación 93, en donde la segunda temperatura es inferior de aproximadamente 31°C y la segunda presión es inferior de aproximadamente 8000 psi.

99. El método de la reivindicación 93, en donde la segunda temperatura está entre aproximadamente 5°C y 20°C y la segunda presión está entre aproximadamente 1100 y aproximadamente 1800 psi.

100. El método de la reivindicación 93, en donde la segunda temperatura de entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 70°C y la segunda presión está por debajo de aproximadamente 1000 psi.

101. El método de la reivindicación 93, en donde el alcohol etílico se agrega al CO2 líquido durante la etapa de extracción (c).

164

102. El método de la reivindicación 101, en donde el alcohol etílico se agrega en una cantidad de entre aproximadamente 2% a aproximadamente 15% en masa.

103. El método de la reivindicación 102, en donde el alcohol etílico se agrega en una cantidad entre aproximadamente 2% y aproximadamente 10% en masa.

104. un método para procesar kava que comprende las etapas de:

(a) suministrar un material fuente de kava que tiene una pluralidad de kavalactonas en un primer perfil de distribución;

(b) remover una porción de las kavalactonas del material fuente al aplicar un solvente al material de alimentación a una temperatura y presión predefinidas, el solvente tiene diferentes índices de absorción para diferentes kavalactonas;

(c) recolectar el material fuente al cual el solvente ha sido aplicado en un tiempo predeterminado antes de la remoción de sustancialmente todas las kavalactonas provenientes del material fuente por el solvente, el tiempo predefinido seleccionado para producir el índice

165

de kavalactona conocido diferencial; los materiales recolectados formando un producto de kava procesado que tiene una pluralidad de kavalactonas en un segundo índice de distribución diferente del primer índice de distribución.

105. El método de la reivindicación 104, en donde el solvente es un refrigerante.

106. El método de la reivindicación 104, en donde la pluralidad de kavalactonas comprende una primer clase de kavalactonas que comprende metisticina y dihidrometisticina y una segunda clase de kavalactonas que comprende al menos uno de kavaina, yangonina, desmetoxiyangonina, y dihidrokavaina, y

En donde el solvente remueve la primera clase de kavalactonas a un índice mayor de lo que este remueve la segunda clase de kavalactonas.

107. El método de la reivindicación 104, en donde el material fuente comprende un extracto de planta de kava.

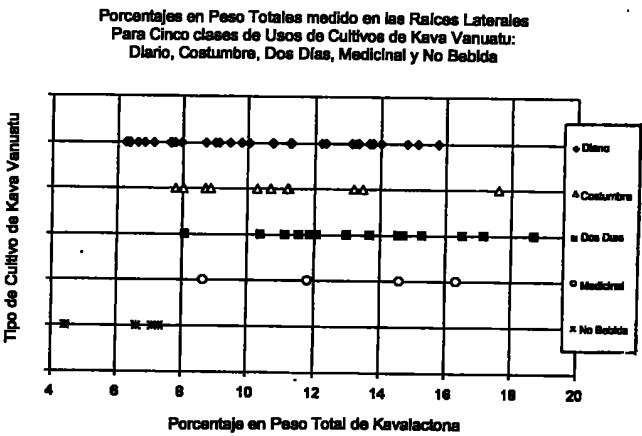


Fig. 1

[Handwritten signature]

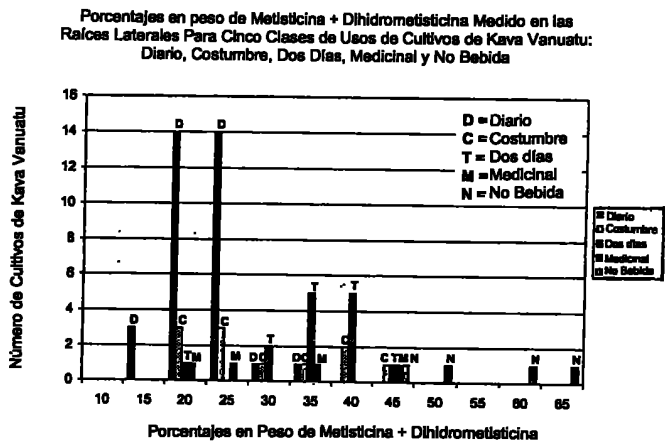


Fig. 2

Promedio de las tasas de Concentraciones de Kavalactona DHK/K y Y/DMY
Medido en las Raíces Laterales Para Cinco Clases de Usos de Cultivos de Kava Vanuatu:
Diario, Costumbre, Dos Dias, Medicinal y No Bebida; Raíces Laterales de Fiji;
y Dos Extractos de Kava: Alden Botanica & Laitan

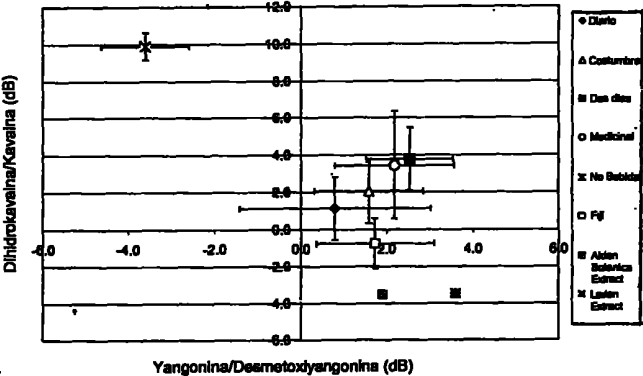


Fig. 3

169

WFO 03/02/8602

4/7

PCT/US02/31771

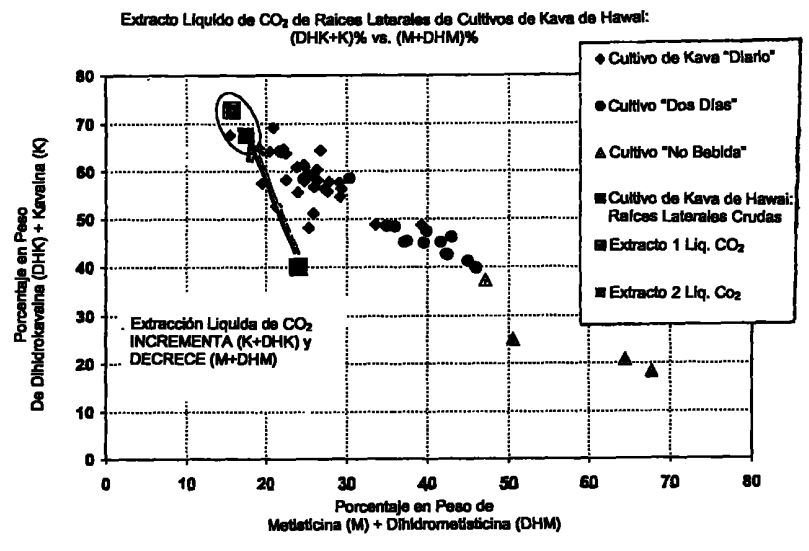


FIG. 4

169

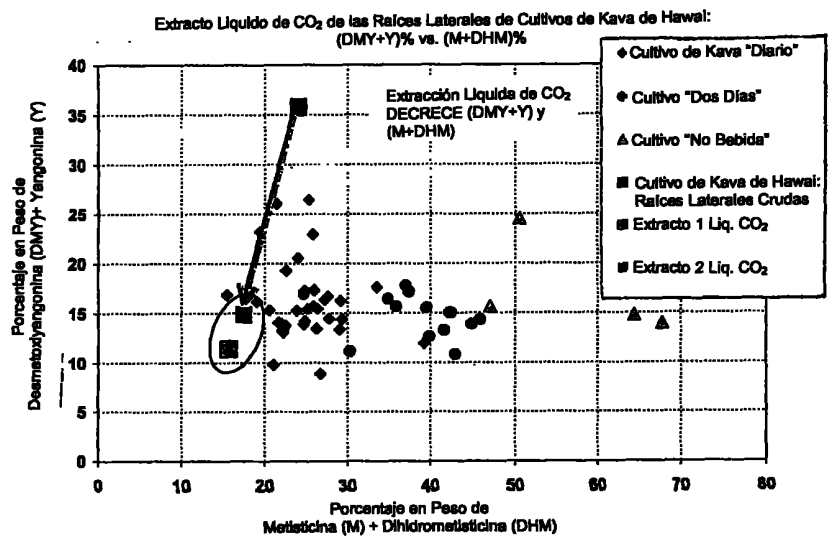
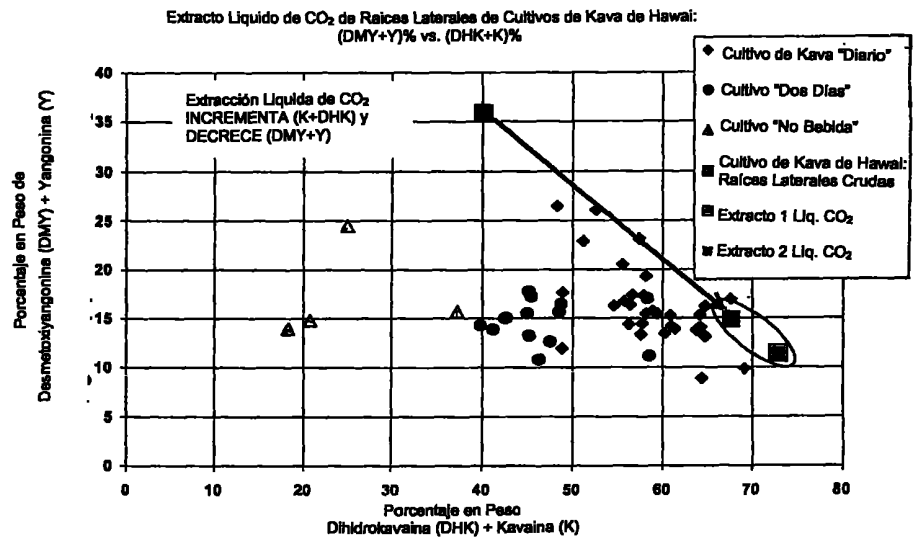


FIG. 5

171

W/O 03/02/86/2



6/7

PCT/US02/31771

[Signature]

FIG. 6

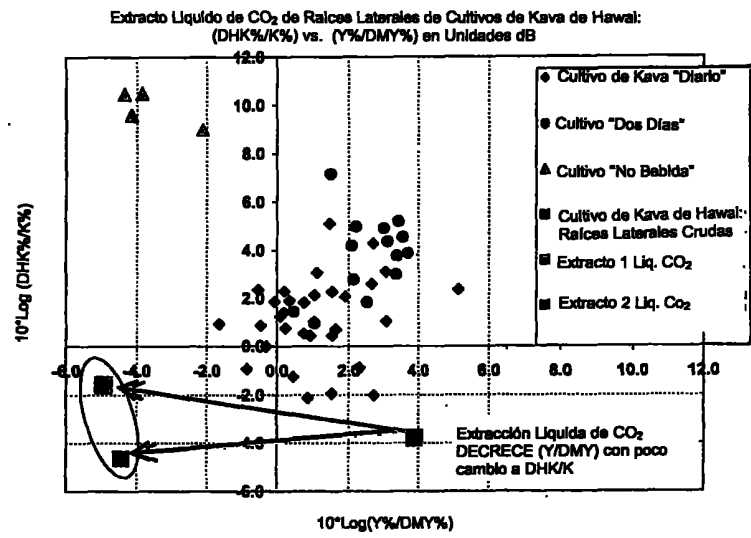


FIG. 7

[Handwritten signature]

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

123

Applicant : HERBALSCIENCE, LLC
Int'l Appl. No. : PCT/US02/31771
Int'l Filing Date : October 3, 2002
For : METHODS FOR PROCESSING KAVA ROOT
(PIPER METHYSTICUM) AND KAVA-DERIVED
PRODUCTS GENERATED BY THESE METHODS
HAVING CONTROLLABLE KAVALACTONE RATIOS

New York, New York 10166-0163

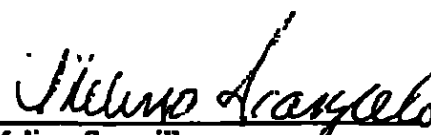
Commissioner for Patents
BOX PCT
Washington, D.C. 20231

CERTIFICATE OF MAILING BY EXPRESS MAIL

Express Mail Label No.: EV193936341US
Date of Deposit: April 22, 2003

I hereby certify that the enclosed DEMAND (Chapter II) (4 pages) and Fee Calculation Sheet for the identified application are being deposited with the United States Postal Services "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. §1.10 on the date indicated above and is addressed to:

Commissioner for Patents
Box PCT
Washington, D.C. 20231


Melissa Scanzillo.
Patent Paralegal

MAILING ADDRESS
Clifford Chance US LLP
200 Park Avenue
New York, NY 10166-0153

EV193936341US

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ US

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 5898-13
International application No. PCT/US02/31771	International filing date (day/month/year) 03 October 2002 (03.10.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 03 October 2001 (03.10.01)
Title of invention Methods for Processing Kava Root (Piper Methysticum) and Kava-Derived Products Generated by these Methods having Controllable Kavalactone Ratios		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) HERBALSCIENCE, LLC P.O. Box 7219 Naples, FL 34101 US		Telephone No.
		Facsimile No.
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GOW, ROBERT T. P.O. Box 7219 Naples, FL 34119 US		
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) PIERCE, JOHN A. P.O. Box 111 Moreno Valley, CA 92557 US		
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

125

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

PIERCE, BRIAN
P.O. Box 111
Moreno Valley, CA 92557
USState (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BIRDSALL, WILLIAM
800 Laurel Oak Drive
Naples, FL 34101
USState (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

176

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)FELLER, MITCHELL S.
Clifford Chance US LLP
200 Park Avenue
New York, NY 10166
US

Telephone No.

212-878-8545

Facsimile No.

212-878-8375

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

42,530

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34the drawings ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

123

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

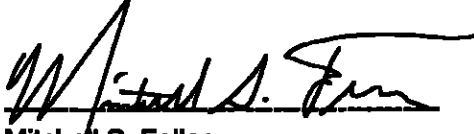
received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☒ other (specify): cert. of mailing, postcard |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).


Mitchell S. Feller
Reg. No. 42,530

4/21/03
Date

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

CHAPTER II

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/US02/31771 Applicant's or agent's file reference 5898-13 Applicant HERBALSCIENCE, LLC	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA								
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee \$490.00 P 2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>) \$172.00 H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box \$662.00 TOTAL									
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs) <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IPEA/ US Deposit Account No.: 50-0521 Date: 4/21/03 Name: Mitchell S. Feller Signature: <i>Mitchell S. Feller</i> </td> </tr> </table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ US Deposit Account No.: 50-0521 Date: 4/21/03 Name: Mitchell S. Feller Signature: <i>Mitchell S. Feller</i>						
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ US Deposit Account No.: 50-0521 Date: 4/21/03 Name: Mitchell S. Feller Signature: <i>Mitchell S. Feller</i>								

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

APR 20 2004

To:
MITCHELL S. FELLER
CLIFFORD CHANCE US LLP
200 PARK AVENUE
NEW YORK, NY 10166

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing (day/month/year)		12 APR 2004
Applicant's or agent's file reference 5898-013		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US02/31771	International filing date (day/month/year) 03 October 2002 (03.10.2002)	Priority date (day/month/year) 03 October 2001 (03.10.2001)
Applicant HERBALSCIENCE, LLC		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>Valerie L. Bell-Harrison</i> Randall Winston Telephone No. 571-272-0972
---	--

Form PCT/IPEA/416 (July 1997)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

180

Applicant's or agent's file reference 5898-013	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US02/31771	International filing date (day/month/year) 03 October 2002 (03.10.2002)	Priority date (day/month/year) 03 October 2001 (03.10.2001)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 31/366; A61K 9/70 and US Cl.: 424/400,401		
Applicant HERBALSCIENCE, LLC.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>0</u> sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 22 April 2003 (22.04.2003)	Date of completion of this report 16 March 2004 (16.03.2004)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>Valerie Bell-Harrison</i> Randall Winston Telephone No. 571-272-0972	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

181

I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:***

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-39 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 40-56 as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings:
pages 1-7 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages NONE
- ☒ the claims, Nos. NONE
- ☒ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

182

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. STATEMENT**

Novelty (N)	Claims <u>1-107</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-107</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-107</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-40 and 93-107 lack inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Prell et al. (EP 987026, Derwent Abstract). Prell et al. teaches the extraction of a Kava source material (i.e. Kava Piper methysticum plant material) with a solvent (i.e. carbon dioxide) at pressures and collecting the material material (i.e. remove flavokavines and removing carbon dioxide) to produce the claimed product (note: Prell teaches that its extraction method produces Kavapyrones which is the same as the claimed inventions products produced of Kavalactones). Prell et al. do not expressly teach the exact temperatures, the exact pressures and the added solvent ethyl alcohol. However, based on the overall beneficial teachings provided by Prell et al., the result effective adjustment of conventional working conditions therein (i.e. the exact temperatures, the exact pressure and the added solvent ethyl alcohol), is deemed merely a matter of judicious selection and routine optimization which is well within the purview of the skilled artisan. Accordingly the invention is prima facie obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made, especially in the absence of evidence to the contrary.

Claims 41-92 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Dente (US 6,227, 396). Dente teach powdered kavalactone tablet comprising of powdered extract of kava (i.e. its selected from methysticin, dihydromethystein etc.), water soluble diluent, binder, lubricants and sweeteners contained within its composition (see, column 7 line 30 and column 8 lines 5-21). Dente, however, does not teach the exact ranges of the above active ingredients. However, based on the overall beneficial teaching provided by Dente, the result effective adjustment of conventional working conditions therein (i.e. the exact ranges of the above active ingredients), is deemed merely a matter of judicious selection and routine optimization is well within the purview of the skilled artisan. Accordingly the invention is prima facie obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made, especially in the absence of evidence to the contrary.

Claims 1-107 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), because one of ordinary skill in the art can create a method of making a Kava product and a composition that contains each active ingredient.

----- NEW CITATIONS -----

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

183

Referencia del expediente del agente o solicitante 5888-013	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/US02/31771	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 03/10/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03/10/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(7): A61K 31/386; A61K 9/70 y Clasificación USA: 424/400, 401		
Solicitante HERBALSCIENCE, LLC.		

1.	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.
2.	Este INFORME consta de una total de <u>3</u> hojas, incluyendo la portada ☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas según el PCT) Estos anexos constan de un total de <u>0</u> hojas.
3.	Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos: I ☒ Fundamentos del Informe II ☐ Prioridad III ☐ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial IV ☐ Carencia de unidad de la invención V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 22/04/2003	Fecha de terminación de este reporte 16/03/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax: (703) 305-3230	Funcionario Autorizado Randall Winston Teléfono No. 571-272-0872

Formato PCT/IPEA/408 (portada) (julio 1998)

184

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

- ☒ La solicitud internacional como se presentó originalmente
☒ La descripción:
páginas 1 - 39, como se presentaron originalmente
páginas ninguna, presentadas con la solicitud de examen
páginas ninguna, presentadas junto con la carta del .
- ☒ Las reivindicaciones:
páginas 40 - 56, como se presentaron originalmente
páginas ninguna, como se modificaron (junto con cualquier declaración bajo el artículo 19)
páginas ninguna, presentadas con la solicitud de examen
páginas ninguna, presentadas junto con la carta del .
- ☒ Los dibujos:
páginas 1 - 7, como se presentaron originalmente
páginas ninguna, presentadas con la solicitud de examen
páginas ninguna, presentadas junto con la carta del .
- ☐ La parte de listado de secuencias de la descripción:
páginas ninguna, como se presentaron originalmente
páginas ninguna, presentadas con la solicitud de examen
páginas ninguna, presentadas junto con la carta del .

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje
el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☒ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☒ la descripción, páginas ninguna.
☒ las reivindicaciones, Nos. ninguna.
☒ los dibujos, página ninguna.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).**

* Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17).

** Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.

183

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1 - 107	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	NINGUNA	SI
	Reivindicaciones	1 - 107	NO
Aplicación Industrial (AI)	Reivindicaciones	1 - 107	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Las reivindicaciones 1 – 40 y 93 – 107 carecen de nivel inventivo bajo el artículo 33(3) del PCT dado que son obvias frente al documento de Prell et al. (EP 987026, Derwent Abstract). El documento Prell et al. Enseña la extracción de un material de fuente de Kava (es decir material vegetal de Kava Piper metisticum) con un solvente (es decir dióxido de carbono) a presiones y recolectando el material (es decir remover flavokavinas y remover dióxido de carbono) para producir el producto reivindicado (Nota: el documento de Prell enseña que su método de extracción produce priones de Kava lo cual es lo mismo que el producto reivindicado en la invención producido de Kavalactonas). El documento de Prell et al. No enseña expresamente las temperaturas exactas, ni las presiones exactas y tampoco el solvente adicionado alcohol etílico. Sin embargo, con base en las enseñanzas benéficas generales proporcionadas por el documento de Prell et al., el resultado de ajustes efectivos de condiciones de trabajo convencionales en el mismo (es decir las temperaturas exactas, la presión exacta y el solvente adicionado alcohol etílico), esta sujeto a penas a materia de selección juiciosa y optimización de rutina lo cual esta bien dentro del alcance del artesano versado. En concordancia, la invención es obvia *prima facie* para una persona normalmente versada en la materia técnica en el momento del tiempo que la invención fue hecha, especialmente en la ausencia de evidencia en contrario.

Las reivindicaciones 41 – 92 carecen de nivel inventivo bajo el artículo 33(3) del PCT dado que son obvias frente al documento Dente (US 6,227,396). El documento de Dente enseña una tableta de kavalactona en polvo que comprende un extracto de kava en polvo (es decir, es seleccionado de metisticina, dihidrometisticina, etc.), un diluyente soluble en agua, un ligante, lubricantes y endulzantes contenidos dentro de su composición (ver columna 7, renglón 30 y columna 8 renglones 5 – 21). El documento de Dente, sin embargo, no enseña los rangos de extractos de los ingredientes activos anteriormente. No obstante, con base en la enseñanza beneficiosa general proporcionada por el documento de Dente, el resultado de ajuste efectivo de condiciones de trabajo convencionales en el mismo (es decir, los rangos de los extractos de los ingredientes activos anteriores), esta sujeto tan solo a materia de selección juiciosa y optimización de rutina es bien dentro del alcance de un artesano versado. En concordancia, la invención es obvia *prima facie* para una persona normalmente versada e la materia técnica e el tiempo en el que fue hecha la invención, especialmente en ausencia de evidencia en contrario.

Las reivindicaciones 1 – 107 cumplen con los criterios establecidos en el artículo 33(4) del PCT, porque una persona normalmente versada en la materia puede crear un método para hacer un producto de Kava y una composición que contiene cada ingrediente activo.

187

NIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04039959 03032820
Fecha (R.M): 2-04-04 17:01:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: Es20 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 187

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 28,812
FECHA : ABRIL 12 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22196877	12/04/2004	53,734,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14247-841-001-2

188

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 04839959 C-22-22 Folios: 167
Fecha (RIB) 2004-04-30 17:01:04
Trámite 811 PCT-PATENT 379 FASE EXCT 411 PRESENTAC
Dependencia 2826 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicacion 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	()	()
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación grafica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO	()	()
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable *Claudia M. Nueva*

Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
HERBALSCIENCE LLC.

Oficio N° 65550

ASUNTO:	Radicación N°	04-39959
	Solicitud internacional	PCT/US2002/31771
	Fecha inicio fase nacional	03/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- ☐ 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. 28-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsecuentes 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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03/05/2004.