

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

260/265

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT- FASE NACIONAL

SOLICITUD DIVISION

21. EXPEDIENTE No.

05-122635A

22. TITULO

PROCESO PARA PRODUCIR EXTRACTO DE CARALLUMA

**CLASIFICACION
INTERNACIONAL**

SOLICITANTES *RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN*

DOMICILIO

BANGSLORE, INDIA

APODERADO

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Bogotá, D.C.,

REPTORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-122635-A-00000-0000

Fecha: 2011-12-14 11:58:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

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	Nombre RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN		IDENTIFICACIÓN
SOLICITANTE (71)	Dirección No 5 BDA Domlur II stage III phase Bangalore 560 071 INDIA		CC ☐ NIT ☐
	Nacionalidad o domicilio INDIA		CE ☐ Otro ☐
	Lugar de Constitución		Cual _____
	Teléfono _____ Fax _____		Numero _____
E-mail _____			
3	Nombre JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS		IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE O APODERADO	Dirección Avda 22 No 37 - 31 of 202 BOGOTA		CC ☒ NIT ☐
	Teléfono 2444096 Fax 2442496		CE ☐ Otro ☐
	E-mail _____		Cuál _____
			Numero 19 270 955 T P 43 308 C S J
4	Nombre RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN		
INVENTOR (ES) (72)	Dirección - No 5 BDA Domlur II stage III phase Bangalore 560 071 INDIA		
	Nacionalidad o Domicilio INDIA		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No PCT/IN2004/000150 Fecha 31 - 05 2004 Publicación Internacional No WO 2004/108148 A1 Fecha 16 - 12 - 04		
6	Título (84) "PROCÉSOS PARA PRODUCIR EXTRACTOS DE CARALLUMA Y USOS"		
7	Clasificación internacional (81) _____ /IN 451/MAS/2003		
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		IN	04/06/2003
9	Comprobante de pago No		Fecha.
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página			

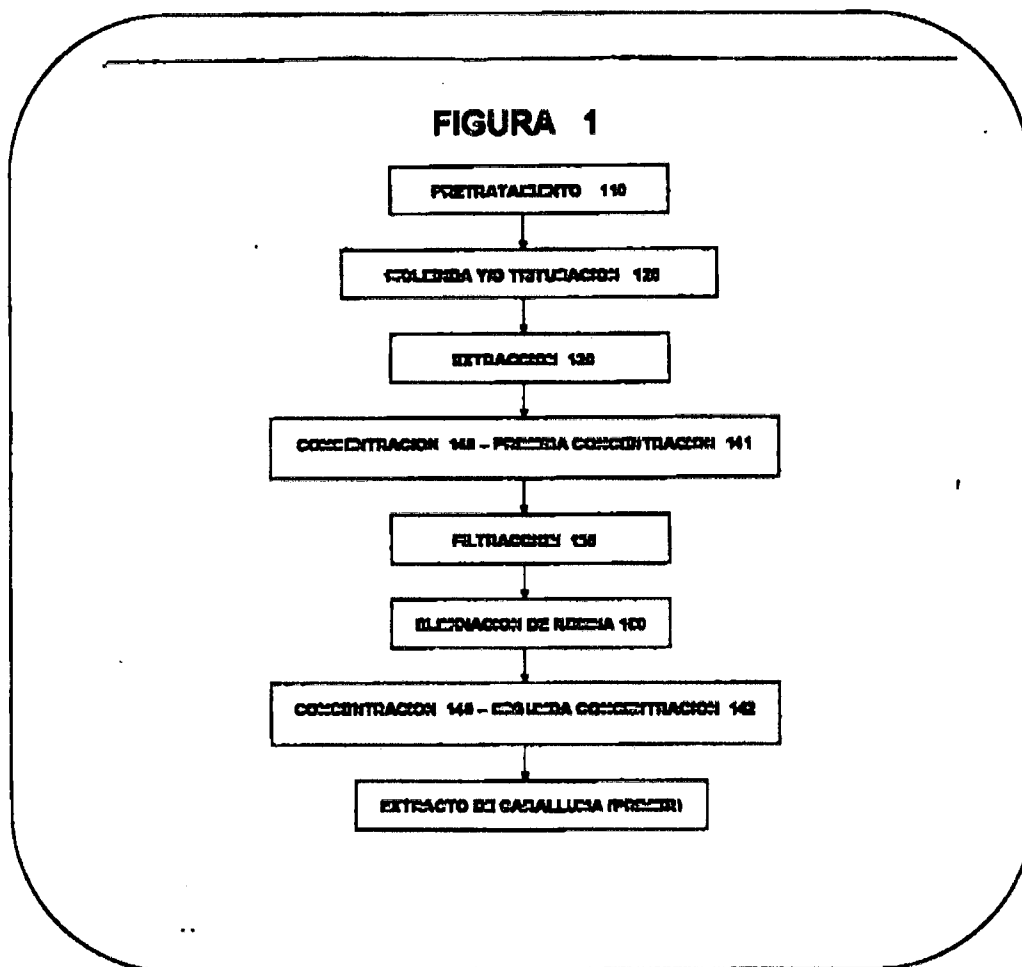
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la conceción de la patente.

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO ALLEGAS

FIRMA:

C.C. 16.270.866 T.P. 43.306

PETITORIO			
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT SOLICITUD DIVISION ENTRADA EN FASE NACIONAL EXP. 05-122.635			
1	SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN Dirección: No. 5 BDA Domlur, II stage III phase Bangalore 560 071, INDIA Nacionalidad o domicilio: INDIA Lugar de Constitución: INDIA Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número:
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA Teléfono: 2444096 Fax: 2442496 E-mail		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cuál Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S BOGOTA
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN Dirección: No. 5 BDA Domlur, II stage III phase Bangalore 560 071, INDIA Nacionalidad o Domicilio: INDIA		
5	PCT '(86) Solicitud Internacional No. PCT/IN04/000150 Fecha: 31 - 05 - 04 Publicacion Internacional No. WO/2004/108148 A1 Fecha: 16- 12 - 04		
6	Titulo (54): PROCESO PARA PRODUCIR EXTRACTOS DE CARALLUMA		
7	Clasificación internacional (51) _____		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen IN	(32) Fecha 04/06/2003
		(31) Número de Solicitud 451/MAS/2003	
9	Comprobante de pago No.		Fecha:
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

ANEXOS

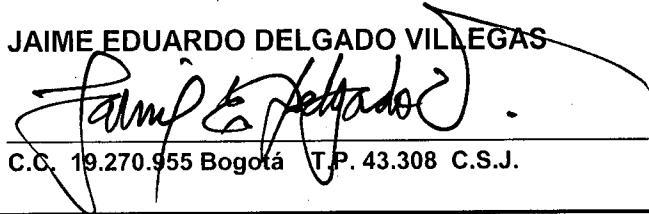
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPER).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☐ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO/2004/108148 A1

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:


C.C. 19.270.955 Bogotá T.P. 43.308 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0063544

Bogotá D.C., Junio 30 de 2011 - 14:13:34

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406571841	30/06/2011	18.729.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.*

Marca: PCT/IN04/000150Expediente: 05-122 635

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-122635- -00015-0000

Fecha: 2011-07-07 15:51:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 30 de 2011 - 14:13:37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0064937

Bogotá D.C., Julio 05 de 2011 - 15:43:13

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	387617160	05/07/2011	17.957.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	135.000.00	135.000.00
				\$135.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.*
Marca: PCT/1004/000150
Expediente: 05-122.635

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-122635- -00015-0000

Fecha: 2011-07-07 15:51:09
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 5 de 2011 - 15:43:17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0054360

Bogotá D.C., Junio 07 de 2011 - 12:04:15

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	402999332	07/06/2011	23.345.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Este recibo debe ser utilizado
únicamente para tramites de
MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA
05-122-635
PCT/1104/000150

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-122635- -00015-0000

Fecha: 2011-07-07 15:51:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 7 de 2011 - 12:04:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0054361

Bogotá D.C., Junio 07 de 2011 - 12:04:15

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	402999332	07/06/2011	23.345.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Este recibo debe ser utilizado
 Únicamente para tramites de
 Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
 No. PCT/M 2004/000150
 05-122-635

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-122635- -00015-0000

Fecha: 2011-07-07 15:51:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 523 RESPUESTA Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 7 de 2011 - 12:04:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0054362

Bogotá D.C., Junio 07 de 2011 - 12:04:15

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	402999332	07/06/2011	23.345.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA
PCT/1104/000150
05-122.635*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-122635- -00015-0000

Fecha: 2011-07-07 15:51:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 7 de 2011 - 12:04:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0054363

Bogotá D.C., Junio 07 de 2011 - 12:04:15

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	402999332	07/06/2011	23.345.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
únicamente para tramites de
PCT/In2004/000150
05-122.635*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-122635- -00015-0000

Fecha: 2011-07-07 15:51:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 7 de 2011 - 12:04:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0063557

Bogotá D.C., Junio 30 de 2011 - 14:13:34

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406571841	30/06/2011	18.729.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.*

Marca: PCT/1n04/000150

Expediente: 05-122.635

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-122635- 00015-0000

Fecha: 2011-07-07 15:51:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 30 de 2011 - 14:13:37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0063558

Bogotá D.C., Junio 30 de 2011 - 14:13:34

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406571841	30/06/2011	18.729.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL RESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.*

Marca: PCT/1104/000150

Expediente: 05-122.635

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-122635- -00015-0000

Fecha: 2011-07-07 15:51:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 30 de 2011 - 14:13:37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0063559

Bogotá D.C., Junio 30 de 2011 - 14:13:34

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406571841	30/06/2011	18.729.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

*Este recibo debe ser utilizado
únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.*

Marca: PCT/1204/000150

Expediente: 05-122.635

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-122635- -00015-0000

Fecha: 2011-07-07 15:51:09
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 86

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 30 de 2011 - 14:13:37

Esta invención se refiere a la Técnica para Extraer la planta *Caralluma* y a un Extracto de *Caralluma*, y también a los procesos para su producción, los primeros inician con plantas de *Caralluma* y los últimos inician con los primeros o alternativamente, directamente a partir de plantas de *Caralluma*.

En esta especificación, dependiendo del contexto, el término "extracción" se refiere ya sea al proceso de extracción como un todo o a la etapa individual de extracción (lixiviación) que forma parte del proceso. En la etapa individual de extracción, las plantas de *Caralluma* o partes de la misma, se ponen en contacto con un solvente adecuado que extrae (lixivia) uno o más constituyentes/componentes de las mismas. Similarmente, el término "extracto" se refiere, dependiendo del contexto, ya sea a la solución que se obtiene durante y/o al final de la etapa de extracción o a la masa sólida que se obtendría después de la eliminación por evaporación o de otra manera, del solvente contenido en tal solución. La masa sólida también algunas veces se denomina en la presente como el "solute", término que también se ha usado en la presente para referirse a uno o más componentes de *Caralluma*, que no son solubles en el solvente. Se pueden obtener los componentes solubles desde el punto de vista de extracción o de otra manera.

El grupo de plantas *Caralluma* pertenece a la familia *Asclepiadaceae* y comprende diversas especies que se encuentran distribuidas en todo el mundo. Algunas de estas especies son: *c. indica*, *c. fimbriata*, *c. attenuata*, *c. tuberculata*, *c. edulis*, *c. adscendens*, *c. stalagmifera*, *c. umbellata* y *c. lasientha*. Algunas de estas especies se encuentran en la India, distribuidas en varias partes del país.

Las plantas de *Caralluma* son pequeñas, erectas y carnosas. Tienen tallos casi redondos, de 4 acanaladuras. Generalmente no tienen hojas y forman pequeñas flores de varios colores oscuros. Sus vainas son erectas, lineales y de aproximadamente 2.5 cm de longitud y son aterciopeladas al tacto. Las espinas de la *Caralluma* son suaves. Las especies de *Caralluma* encontradas en la India son comestibles y forman parte del sistema medicinal tradicional del país.

Las propiedades medicinales de *Caralluma* han sido reconocidas en el sistema medicinal tradicional de la India y en los sistemas medicinales tradicionales y populares de otros países. En la actualidad se han dado muchos estudios de investigación sobre las plantas de *Caralluma* y éstos han tenido la tendencia a confirmar sus propiedades curativas conocidas tradicionalmente. Por ejemplo, un grupo ha confirmado las propiedades antidiabéticas y

antihiperoglucémicas de la *Caralluma* con respecto a ratones, mientras que otro ha verificado las propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas de la misma en ratones y en ratas. Aparte de las diversas propiedades curativas, también se le han atribuido a la *Caralluma* efectos estimulantes y tónicos.

Las propiedades curativas/medicinales observadas/reportadas en la literatura son:

- i. carminativas,
- ii. febrífugas,
- iii. antihelmínticas,
- iv. antirreumáticas,
- v. antidiabéticas y antihiperoglucémicas,
- vi. antipiréticas,
- vii. antiinflamatorias,
- viii. antinociceptivas; y
- ix. antioxidantes,

Las propiedades medicinales de las plantas *Caralluma* se han atribuido a los glucósidos que contienen. Un glucósido es un producto de condensación, obtenido a partir de un azúcar y un compuesto que no es azúcar y puede tener componentes adicionales como por ejemplo, estructuras de anillo que están sustituidas o no sustituidas. Los glucósidos contenidos en la *Caralluma* pertenecen a glucósidos del grupo pregnano. Algunos glucósidos del

grupo pregnano encontrados en las plantas de *Caralluma* son:

- i. caratubérsido A,
- ii. caratubérsido B,
- iii. boucerósido I,
- 5 iv. boucerósido II,
- v. boucerósido III,
- vi. boucerósido IV,
- vii. boucerósido V,
- viii. boucerósido VI,
- 10 ix. boucerósido VII,
- x. boucerósido VIII,
- xi. boucerósido IX,
- xii. boucerósido X,
- xiii. tomentogenina,
- 15 xiv. silosterol,
- xv. luteolin-4-neohesperidósido, y
- xvi. kaenferol-7-0-neohesperósido.

El caratubérsido constituye el componente más grande del contenido de glucósido de *Caralluma* que después es el boucerósido. Se encuentran dos isómeros del primero y diez del último en *Caralluma*.

Mientras que se han descrito una u otra de las propiedades medicinales de los glucósidos de *Caralluma*, ningún investigador ha reportado o descrito la presencia de alguna sinergia mostrada por los glucósidos de *Caralluma*.

Aparentemente los inventores de la presente son los primeros en haber observado la sorprendente sinergia mostrada por los glucósidos de *Caralluma* con respecto a sus efectos medicinales. Estos inventores han encontrado que tal sinergia es particularmente fuerte con referencia a los siguientes tres nuevos efectos fisiológicos (medicinales) de los glucósidos: la reducción de peso corporal y tratamiento de obesidad en sujetos; la reducción de glucosa sanguínea y reducción y/o eliminación de dolores artríticos y de otros dolores articulares en sujetos. Tales efectos fueron observados primeramente por estos inventores.

La sinergia se muestra por pares de glucósidos de *Caralluma* y por combinaciones de orden más alto, aunque la sinergia contribuida, si la hay, por las combinaciones de orden más alto no es de mucha importancia, en vista del hecho de que el contenido de glucósidos diferentes a los dos anteriormente mencionados, específicamente, caratubérsidos y boucerósidos en *Caralluma*, es extremadamente pequeño. La sinergia de caratubérsido-boucerósido es, por lo tanto, la única de cierta importancia y relevancia para esta especificación e incluye la sinergia que surge de interacciones isómero-isómero en los dos glucósidos. Un hecho interesante que se ha observado por primera vez, por estos inventores es que la sinergia máxima de caratubérsido-boucerósido se encuentra

prácticamente en la proporción de los dos glucósidos que se encuentran naturalmente en *Caralluma*.

Los comentarios sobre la sinergia dados anteriormente se dan principalmente con referencia a *Caralluma indica*. Otras tres especies, específicamente, *fimbriata*, *attenuata* y *tuberculata* generalmente son similares a *c. indica* con respecto a su contenido total de glucósidos y de manera más importante con respecto a la proporción de caratubérsido-boucerósido. El contenido de glucósidos de las especies *stalagmifera*, *umbellata*, *lasientha* y *edulis* es ligeramente menor que el del otro grupo, sin embargo, es importante la proporción de caratubérsido-boucerósido que no es significativamente diferente al grupo anterior. Los dos grupos, uno que comprende la especie *Caralluma indica*, *fimbriata*, *attenuata* y *tuberculata* y el otro que comprende *stalagmifera*, *umbellata*, *lasientha* y *edulis* se denominan en la presente Grupo I y Grupo II, respectivamente. También para fines de concisión, la proporción de caratubérsido-boucerósido se denomina en lo sucesivo como la Proporción CB, o CBR (CB ratio) para abreviar.

Hablando en general, el contenido de glucósidos de *Caralluma* varía de una especie a otra y en una especie de una región a otra en la que se desarrolle. También se observaron variaciones en el contenido en las plantas de

Caralluma durante sus tiempos de vida. Se observa que el contenido se encuentra en su máximo por ejemplo, inmediatamente antes de la etapa de florecimiento en las plantas de *Caralluma*.

5 Se observará que en especies donde la proporción CB corresponda al valor deseado, sería de utilidad llevar a cabo la extracción de tal manera que no solamente se extraiga prácticamente todo el contenido de glucósidos de la planta, sino que se preserve la proporción CB a su nivel
10 deseado desde la planta hasta el extracto. Por lo tanto, es importante asegurarse de que no ocurra pérdida de glucósidos, ya sea por descomposición o por otra causa, en el proceso de extracción o bien en la etapa de extracción o en la etapa en donde la solución esté concentrada por la
15 eliminación de solvente de los mismos. Este es uno de los objetos de esta invención. Este inventor fue el primero en observar que la descomposición aparentemente ocurrió en los procesos de la técnica anterior. Esto se describe también más adelante.

20 Los glucósidos son extraíbles, y han sido extraídos de plantas de *Caralluma* por medio de etanol. La técnica anterior proporciona cuatro referencias, en donde la extracción de plantas de *Caralluma* se efectúa por medio de etanol acuoso al 10% para obtener extractos que han sido
25 usados en estudios farmacológicos. Las cuatro referencias

son las siguientes.

En la primera referencia (2001, M.N.M. Zakaria et al.), *c. arabica*, una especie de *Caralluma* que se encuentra en Asia Occidental, se extrajo usando etanol al 10%. Las partes aéreas de la planta se secaron a la sombra, se pulverizaron y luego se extrajeron con etanol acuoso al 10%. El solvente se eliminó del extracto mediante evaporación a vacío a 40°C utilizando un evaporador giratorio. El extracto seco obtenido se resuspendió en agua destilada y la pasta se utilizó para una investigación farmacológica con el fin de establecer las propiedades anti-nociceptivas y antiinflamatorias de *c. arabica* en ratones y ratas.

En la segunda referencia (1999, M. Kamil et al.), se extrajo material de la planta *c. arabica* en polvo, utilizando etanol acuoso al 10% en un extractor Soxhlet por ocho horas. Los flavona-glucósidos, luteolin-4'-O-neohesperidósido y caempferol-7-O-neohesperidósido se aislaron del extracto y se calcularon sus concentraciones en *c. arabica*.

En la tercera referencia (1999, Radhakrishnan, R., et al.) y en la cuarta referencia (1999, Zakaria, M.N.M. et al.), se estableció que las partes aéreas de *c. arabica* habían sido extraídas por medio de etanol al 10%. No se describen detalles adicionales del proceso adoptado.

No se encontraron otras referencias en la técnica anterior que se relacionen con cualquier extracto o producto de extracto de *Caralluma* para extracción, ya sea del tipo de nivel de laboratorio o industrial.

5 Estos inventores observan que la descomposición de los glucósidos ocurre cuando una solución se concentra más allá de un cierto punto. Cuando una solución se calienta para la evaporación del solvente, ocurre la carbonización del material en altas concentraciones incluso
10 en casos en que se provea mezcla/agitación considerables. La carbonización, es decir, el sobrecalentamiento provoca la degradación y pérdida de glucósidos. La descomposición también ocurre cuando se mantienen temperaturas superiores a aproximadamente 75°C en las etapas de extracción o de
15 concentración, y es mayor a medida que es mayor la temperatura.

Otra consideración importante desde el punto de vista de los presentes inventores es que los componentes no glucósidos de *Caralluma* y las partes de las mismas pueden,
20 ser extraídos junto con los glucósidos. Los componentes no glucósidos son: taninos, pectinas y material resinoso. Estos componentes no tienen importancia medicinal y de hecho, su presencia es algo problemática. Por ejemplo, el material resinoso de *Caralluma* puede provocar reacciones
25 alérgicas en humanos, si es retenido en los glucósidos.

Los otros componentes no glucósidos afectan las propiedades de almacenamiento y la vida de anaquel de los glucósidos.

Una tercera consideración es la concentración del solvente etanol acuoso usado. A concentraciones inferiores, de etanol (acuoso) por debajo de aproximadamente 30%, los taninos y pectinas son extraídos de preferencia en comparación con los glucósidos, mientras que a concentraciones superiores, es el componente de resina de Caralluma el que está de preferencia en solución sobre los glucósidos. La concentración del solvente etanol usado tiene implicaciones importantes también desde el punto de vista de la economía del proceso.

Las tres consideraciones mencionadas anteriormente aparentemente no han sido tomadas en cuenta o adoptadas en los procesos de la técnica anterior, ni alguna referencia de la técnica anterior ha contemplado o descrito estas consideraciones, que son nuevas.

En la primera referencia, la solución se calienta hasta sequedad prácticamente total. Aunque en el proceso se ha adoptado la evaporación a vacío, en la opinión de los presentes inventores, la descomposición debe ocurrir y conducir a la pérdida de glucósidos. La temperatura de extracción y el método de contacto no se describen por los investigadores, en vista de lo cual es difícil comentar acerca de la descomposición, si la hay, ocurre en la etapa

de extracción. Ciertamente, en vista de la adopción de solvente etanol acuoso al 10%, los componentes indeseables, específicamente taninos y pectinas deben ser extraídos en la etapa de extracción junto con los glucósidos.

5 Los investigadores de la segunda referencia han adoptado el proceso en aparato soxhlet para la etapa de extracción, que implica someter los glucósidos en la solución a temperaturas superiores a 75°C durante periodos prolongados. Esto origina la descomposición del contenido
10 de glucósidos. Además, probablemente se debe extraer cantidad considerable del material no glucósido en este proceso conforme el material que es extraído se somete a altas concentraciones de etanol.

 Los detalles de las etapas de extracción y
15 concentración no se describen en la tercera y cuarta referencias, excepto que se dice que se usó como solvente etanol acuoso al 10%. Es claro asumir que este fue un estudio farmacológico, la solución en éste debe haber sido calentada prácticamente hasta sequedad y el material seco
20 resuspendido para proporcionar el material inyectable para probarse en los animales de laboratorio. Es así que, puede esperarse que ocurra la descomposición en los procesos de las referencias 3 y 4, ya sea en la etapa de extracción o en la etapa de concentración o en ambas. Estos procesos
25 también sufrirían del inconveniente relacionado con el uso

de etanol acuoso de la concentración particular y de la extracción consecuente de componentes no esperados junto con los glucósidos.

5 Los procesos de la técnica anterior, descritos anteriormente en la presente, ofrecen productos de extracto de *Caralluma* que son extractos básicamente crudos, que no son muy reproducibles y que además no están estandarizados ni son representativos del contenido de glucósidos en el material inicial de plantas de *Caralluma* originales. El
10 uso de extractos crudos es comprensible, ya que el objetivo en dichos estudios farmacológicos fue solamente establecer, o verificar una o la otra de las propiedades medicinales de glucósidos de *Caralluma*. Por lo tanto, fue suficiente si sólo se extraía una pequeña cantidad del contenido de
15 glucósidos de la *Caralluma* y la descomposición si la hubiera, no fue consecuencia. También, parece que no es consecuencia extraer de algunos de los componentes de *Caralluma* no esperados como las resinas, pectinas y taninos.

20 En resumen, los inconvenientes de los procesos de la técnica anterior son:

- i. productos no estandarizados, no representativos y no reproducibles;
- ii. las condiciones de proceso conducen a la
25 descomposición y pérdida de los glucósidos;

iii. presencia de cantidades considerables de componentes de *Caralluma* no esperados en los extractos, por ejemplo, taninos, pectinas y resinas;

iv. no hay provisión para la eliminación de impurezas provenientes del producto en proceso; y

v. parámetros de proceso no optimizados desde el punto de vista de la economía del proceso.

Los productos y procesos de esta invención han tenido cuidado de los inconvenientes mencionados anteriormente.

Por consiguiente, esta invención proporciona un proceso para producir el Extracto de *Caralluma Industrial*, un extracto líquido, en donde prácticamente todo el contenido de glucósidos de las plantas de *Caralluma* originales puede ser extraído sin la aparición de descomposición en alguna cantidad significativa y que prácticamente preserva la proporción CB originalmente presente en el material inicial al comienzo de la extracción. Por lo tanto, el proceso de la invención es capaz de ofrecer un producto que es prácticamente estandarizado, representativo y reproducible con respecto a cada especie de *Caralluma* o con respecto a especies de *Caralluma* en general. El proceso, diferente a los procesos de la técnica anterior, también proporciona por sí mismo un conjunto de etapas de purificación de modo que su producto

final está prácticamente libre de materiales resinosos. Las nuevas especificaciones del solvente en el proceso de la invención aseguran que los taninos y pectinas se dejan casi sin extraer durante la extracción, dando por resultado
5 que el producto del proceso está prácticamente libre de estas impurezas. Las nuevas especificaciones del solvente también aseguran que se minimice la extracción de las resinas con los glucósidos. Distinto a los procesos de la técnica anterior, el proceso de la invención comprende dos
10 etapas de concentración de los extractos. Éste es nuevo. El proceso de la invención se basa en la concentración parcial del extracto en primer lugar, es decir, inmediatamente después de la etapa de extracción. En la primera etapa de concentración que se provee inmediatamente
15 después de la etapa de extracción, el extracto se concentra con calor y a vacío a una concentración que está muy por debajo del valor en donde se origine la posibilidad de carbonización, y la descomposición consecuente de los glucósidos. El material parcialmente concentrado en
20 seguida es tratado con un solvente adecuado para eliminar el material resinoso. Esto es nuevo. El material prácticamente libre de resina entonces se concentra en una segunda etapa de concentración. Con respecto a las dos etapas de concentración, se encuentra dentro del alcance de
25 la invención efectuar la concentración en una operación

simple o en un conjunto de operaciones. El material está prácticamente libre de material resinoso, es más propenso a fluir y menos viscoso y en consecuencia no es capaz de carbonizarse durante la segunda fase de concentración, en donde se encuentran altas concentraciones. Por lo tanto, el proceso de la invención proporciona un producto líquido de gran pureza que contiene prácticamente todo el contenido de glucósidos del material de planta de *Caralluma* usado en la extracción y que está prácticamente libre de material resinoso y de los taninos y pectinas de *Caralluma*.

Esta invención proporciona también un proceso que ofrece un producto sólido denominado Extracto de *Caralluma* Estandarizado que contiene los glucósidos en forma de polvo, es decir, adsorbidos en un excipiente adecuado. En este proceso, el Extracto de *Caralluma Industrial* que es el producto del proceso previo, anteriormente descrito y que está en forma líquida, se pone en contacto con un excipiente adecuado que adsorbe el producto en forma líquida. El excipiente además de realizar su función como un vehículo para los glucósidos, también proporciona una gran área superficial para secar casi la totalidad del producto de glucósidos con respecto al contenido de agua si la hay, y el contenido si lo hay, de la extracción y los solventes que disuelven resinas usados en el proceso. En estas condiciones, la humedad y rastros del solvente de

extracción y el solvente que elimina resinas, se evaporan fácilmente hasta sequedad casi total. Por este nuevo uso doble del material excipiente, se elimina la necesidad de aplicar calor al material para provocar el secado y también
5 el riesgo de descomposición de los glucósidos por sobrecalentamiento y carbonización.

Esta invención además proporciona un proceso para producir Extracto de *Caralluma* Estandarizado, un producto sólido que comienza con las plantas de *Caralluma*. Este
10 proceso es una combinación de los procesos para producir el Extracto de *Caralluma Industrial* descrito anteriormente. En este proceso, iniciando con plantas de *Caralluma* el Extracto de *Caralluma Industrial* primero se produce siguiendo las etapas en la primera parte de este proceso.
15 En la segunda parte del proceso, el Extracto de *Caralluma Industrial* se convierte en Extracto de *Caralluma Estandarizado* al seguir las etapas indicadas en la segunda parte del proceso. Como se puede observar, las etapas en la primera y segunda partes corresponden respectivamente a
20 las etapas en el proceso para el Extracto de *Caralluma Industrial* y para el Extracto de *Caralluma Estandarizado*, descritas anteriormente.

Por consiguiente, esta invención proporciona un nuevo producto de Extracto de *Caralluma Industrial*. Tal
25 producto aparentemente no se menciona en la literatura de

la técnica anterior y difiere de los extractos crudos de la técnica anterior en que es reproducible, estandarizado y puede ser representativo de la especie de *Caralluma* de la cual se produce.

5 Además, se ha provisto el límite superior para las impurezas resinosas que permanecen en él. Este límite también es nuevo y no se provee en productos o procesos de la técnica anterior.

10 El Extracto de *Caralluma Industrial* es un producto de fase líquida y es nuevo. Éste es esencialmente los glucósidos de *Caralluma* y puede contener uno o más o todos los glucósidos de *Caralluma*. El contenido total de glucósido pregnano del Extracto Industrial como caratubérsido puede estar en cualquier lugar hasta
15 aproximadamente 20% en peso. Los diferentes glucósidos en el Extracto Industrial pueden estar en cualquier proporción.

 Esencialmente, el contenido de resina del Extracto industrial no debe exceder del 0.5% en peso. Por
20 lo tanto, dentro del alcance de la invención, son factibles varias composiciones diferentes del Extracto Industrial con respecto al contenido de glucósidos de las mismas.

 Esta invención ha considerado varias composiciones de Extracto Industrial que son de uso
25 práctico y/o de importancia comercial y/o son precursores

para la fabricación de diversos alimentos, bebidas y productos farmacológicos. De hecho, esta es nueva, las aplicaciones corriente abajo del Extracto Industrial de la invención también son nuevos desarrollos efectuados por
5 estos inventores.

En consecuencia, esta invención proporciona dos composiciones específicas para el Producto de Extracto Industrial, una en la que el contenido de glucósido pregnano, expresado como caratubérsido oscila entre 5% en
10 peso y 15% en peso y otra en donde tal contenido es superior al 15% en peso. Las dos especificaciones de producto han sido seleccionadas con base en su conveniencia y adaptabilidad en la fabricación de varios productos corriente abajo que han sido desarrollados por estos
15 inventores y porque son obtenidos de manera conveniente y económica a partir de las especies de *Caralluma* del Grupo I y II respectivamente usando el proceso de la invención. Sin embargo, dentro del alcance de la invención, el contenido de glucósidos del Producto de Extracto Industrial
20 puede estar en cualquier valor y también puede estar fuera de los intervalos específicos y de las cifras mencionadas anteriormente.

Dentro del alcance de la invención, las composiciones y proporciones del Extracto Técnico pueden
25 obtenerse iniciando con plantas de *Caralluma* y empleando el

proceso de la invención o cualquier otro o mediante el proceso de mezcla de los componentes individuales.

5 Algunas de las aplicaciones del Extracto Industrial son la incorporación en varios alimentos y bebidas y la combinación con otros extractos vegetales para obtener efectos específicos farmacológicos y a la salud. El Extracto Industrial se incorpora fácilmente en cápsulas de gelatina suave para la conveniencia de administración a sujetos.

10 Esta invención también proporciona un Extracto de *Caralluma* Estandarizado.

Este producto también es nuevo; se encuentra en forma de polvo y tiene varias aplicaciones nuevas, desarrolladas por estos inventores.

15 Como en el caso del Extracto Industrial, el producto del Extracto de *Caralluma* Estandarizado también contiene los glucósidos de *Caralluma*. Puede contener uno o más o todos los glucósidos de *Caralluma* y es un producto más rico en glucósidos que el Extracto Industrial. El
20 contenido total de glucósido pregnano del Extracto Estandarizado (expresado como caratubérsido) puede ser cualquier valor que esté dentro del alcance de la invención. En forma similar, las proporciones de glucósidos también pueden tener cualquier valor que esté
25 dentro del alcance de la invención. Esencialmente, el

contenido de resina en el Extracto Estandarizado no puede exceder el 1.0% en peso.

Como en el caso del Extracto Industrial, después de considerar el contenido de glucósidos que sería más
5 conveniente para usarse en aplicaciones corriente abajo y que podrían producirse de manera óptima y más económica de los dos grupos de especies de *Caralluma*, esta invención ha llegado a dos contenidos preferidos de glucósidos, específicamente, de 25% a 30% en peso y más de 30% en peso.
10 Tales concentraciones se refieren al contenido de pregnano-glucósidos, expresado como caratubérsido. Las aplicaciones corriente abajo son nuevas aplicaciones desarrolladas por estos inventores. Se observará que las dos concentraciones son las que se obtienen iniciando respectivamente con los
15 Extractos Industriales obtenidos de las especies de *Caralluma* del Grupo I y II, usando el proceso de la invención de una manera generalmente óptima para producir los Extractos Industriales. Por lo tanto, esta invención define dos concentraciones preferidas para el producto de
20 Extracto Estandarizado de *Caralluma* como se dio en el caso del producto de Extracto Industrial. Las dos concentraciones del producto estandarizado corresponden a las dos concentraciones preferidas provistas para los Extractos Industriales.

25 El Extracto Estandarizado puede agregarse a

diversos alimentos y bebidas e incorporarse en cápsulas o formularse en tabletas.

De acuerdo a la invención, por lo tanto, se proporciona un producto de Extracto de Caralluma Industrial.

Además, de acuerdo a la invención, se proporciona un producto de Extracto Estandarizado de Caralluma.

Más aún, de acuerdo a la invención, se proporciona un proceso para producir Extracto de Caralluma Industrial que comprende los glucósidos de Caralluma, provenientes de plantas de Caralluma, que comprende las etapas de:

i. pretratamiento del material de la planta de Caralluma por operaciones opcionales como lavado, limpieza, secado, corte, blanqueado, picado y otros, cómo y cuándo sean necesarios;

ii. trituration y/o molienda del material de la planta, obtenido de la etapa (i);

iii. extracción del material obtenido de la etapa (ii) en una o más etapas con un solvente adecuado o con una solución obtenida de otra extracción anterior, por cierto periodo y a cierta temperatura,

iv. concentración parcial de uno o más extractos (soluciones) obtenidos de la etapa (iii) mediante eliminación del solvente en una o más operaciones por

cualquier medio conocido como evaporación del solvente;

v. someter el o los extractos (soluciones) obtenidos de la etapa (iv) a filtración ya sea en forma simple o como una mezcla de dos o más extractos y regresar si es necesario uno o más de los extractos (soluciones) de la etapa (iv) a la etapa (iii) para poner en contacto con el material vegetal que será extraído;

vi. lavar el filtrado obtenido de la etapa (v) una o más veces con un solvente adecuado para eliminar el material resinoso contenido en éste;

vii. separar el filtrado lavado de la etapa (vi) en una primera capa en la resina, disolviendo el solvente de la etapa (v) y una segunda capa que comprende los glucósidos de *Caralluma* en solución, en el solvente de extracción de la etapa (iii) por medio de cualquier medio conocido de separación de líquido-líquido;

viii. recuperar, si se necesita, el solvente que disuelve resina de la primera capa por cualquier medio conocido de eliminación de solvente como evaporación y condensación; y

ix. concentrar la segunda capa por cualquier medio conocido de eliminación de solvente como evaporación para producir el Producto de Extracto de *Caralluma Industrial*.

Más aún, de acuerdo a la invención, se

proporciona un proceso para producir un Extracto de *Caralluma* Estandarizado a partir del Extracto de *Caralluma Industrial*, que comprende las etapas de:

5 i. poner en contacto el Extracto de *Caralluma Industrial* con un excipiente adecuado y además con un aglutinante adecuado, como sea necesario, y someter el material a una operación de mezcla/combinación;

ii. secar el material obtenido de la etapa (i) por cualquiera de los métodos conocidos;

10 iii. pulverizar el material obtenido de la etapa (ii) si se requiere y al tamaño requerido por cualquiera de los métodos conocidos de trituración; y

15 iv. tamizar el material triturado de la etapa (iii) y posteriormente mezclar el material tamizado para producir el Extracto de *Caralluma* Estandarizado.

Además, de acuerdo a la invención, se proporciona un proceso para producir el Extracto de *Caralluma* Estandarizado, a partir de plantas de *Caralluma*, que comprende las etapas de:

20 i. pretratamiento del material de la planta de *Caralluma* por operaciones opcionales como lavar, limpiar, secar, cortar, blanquear, picar y otras, cómo y cuándo sean necesarias;

25 ii. triturar y/o moler el material vegetal obtenido de la etapa (i);

iii. extraer el material obtenido de la etapa (ii) en una o más etapas con un solvente adecuado o con una solución obtenida de una extracción previa, por un cierto periodo y a una cierta temperatura;

5 iv. concentrar parcialmente uno o más extractos (soluciones) obtenidos de la etapa (iii) mediante eliminación del solvente en una o más operaciones por cualquier medio conocido como la evaporación del solvente;

10 v. someter uno o más extractos (soluciones) obtenidos de la etapa (iv) a filtración ya sea de manera simple o como una mezcla de dos o más extractos y regresar, si es necesario, uno o más de los extractos (soluciones) de la etapa (iv) a la etapa (iii) para poner en contacto con el material vegetal que se extraerá;

15 vi. lavar el filtrado obtenido de la etapa (v) una o más veces con un solvente adecuado para eliminar el material resinoso contenido en éste;

20 vii. separar el filtrado lavado de la etapa (vi) en una primera capa abundante en solvente que disuelve resina de la etapa (v) y una segunda capa que comprende los glucósidos de *Caralluma* en solución en el solvente de extracción de la etapa (iii) por medio de cualquiera de los métodos conocidos de separación de líquido-líquido.

25 viii. recuperar si se necesita, el solvente que disuelve resina de la primera capa por cualquiera de los

métodos conocidos de eliminación de solvente como evaporación y condensación;

ix. concentrar la segunda capa por cualquiera de los medios conocidos de eliminación de solvente como evaporación para producir el Producto de Extracto de Caralluma Industrial;

x. poner en contacto el Extracto de Caralluma Industrial de la etapa (ix) con un excipiente adecuado y también con un aglutinante adecuado como sea necesario, y someter los materiales a una operación de mezcla/combinación;

xi. secar el material obtenido de la etapa (x) por cualquiera de los métodos conocidos;

xii. pulverizar el material obtenido de la etapa (xi) si se requiere y al tamaño requerido por cualquiera de los métodos conocidos de molienda; y

xiii. tamizar el material molido de la etapa (xii) y posteriormente mezclar el material tamizado para producir el Extracto de Caralluma Estandarizado.

El Extracto de Caralluma Industrial de esta invención comprende esencialmente los glucósidos de Caralluma y puede consistir de uno o más o todos los glucósidos dentro del alcance de la invención. Similarmente, la proporción de los glucósidos en éste puede tener cualquier conjunto de valores dentro del alcance de

la invención. La configuración preferida es aquélla en que todos los glucósidos de *Caralluma* están presentes en el Extracto Industrial y la proporción preferida corresponde al valor encontrado en las especies de *Caralluma* de los Grupos I y II, es decir, una CBR de 9:1 a 11:1. Además, de preferencia el contenido de resina en el Extracto Industrial no excede el 0.5% en peso.

El contenido de glucósidos del Extracto Técnico de la invención puede tener cualquier valor dentro del alcance de la invención, es decir, el extracto de *Caralluma* puede estar concentrado a cualquier valor deseado. Sin embargo, considerando los costos de concentración, los costos de extracción relativa de la extracción de las especies de los Grupos I y II, el último de los cuales es más escaso en glucósidos que el primero, y la conveniencia implicada en la producción de productos corriente abajo, esta invención se ha provisto para dos concentraciones preferidas de glucósidos en el producto de Extracto Industrial. Las concentraciones preferidas son: superior a 15% en peso de glucósidos y de 5% a 15% de glucósidos. Estas cifras y contenidos de pregnano-glucósidos se expresan como caratubérsido. Los análisis típicos de los productos de Extracto Industrial que tienen dos concentraciones preferidas se dan enseguida.

TABLA I

Producto: Extracto de Caralluma Industrial (de la Especie de Caralluma Grupo I)	
Parámetros de prueba	Especificación
Apariencia	líquido café a café oscuro
Solubilidad en agua	Soluble
Sólidos disueltos totales	mínimo 65% p/p
Materiales amargos totales	mínimo 1.5% p/p
Glucósidos Saponina totales	mínimo 5% p/p
Pregnano-glucósidos totales (como caratubérsido)	superior a 15% p/p
Material resinoso	no más de 0.5% p/p
Cuenta microbiana total	máximo 5000 ufc/gm
<i>E. coli</i> y <i>salmonella</i>	Inexistentes
Coliformes	Inexistentes
<i>P. Aeruginosa</i>	Inexistente
<i>S. Aureus</i>	Inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm

TABLA II

Producto: Extracto de Caralluma Industrial (de la Especie de Caralluma Grupo II)	
Parámetros de prueba	Especificación
Apariencia	líquido café a café oscuro
Solubilidad en agua	soluble
Sólidos disueltos totales	mínimo 65% p/p
Materiales amargos totales	mínimo 0.5% p/p
Saponina-glucósidos totales	mínimo 2% p/p
Pregnano-glucósidos totales (como caratubérsido)	5%-15% p/p
Material resinoso	No más de 0.5% p/p
Cuenta microbiana total	Máximo 5000 ufc/gm
<i>E. coli</i> y <i>salmonella</i>	Inexistentes
Coliformes	Inexistentes
<i>P. Aeruginosa</i>	Inexistente
<i>S. Aureus</i>	Inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm

Dentro del alcance de la invención, el Extracto Industrial se puede producir por un proceso de mezcla de sus constituyentes o por el proceso de extracción de plantas de *Caralluma* provisto por esta invención o por otra. Sin embargo, al adoptar el proceso de la invención, sería posible lograr:

- i. extracción prácticamente completa de los glucósidos de *Caralluma*;
- ii. la CBR deseada;
- iii. el bajo contenido deseado de resina; y
- iv. el bajo contenido deseado de taninos y pectinas.

La adopción del proceso de la invención también permitiría obtener la concentración deseada de los glucósidos de *Caralluma* en el producto del Extracto Industrial mediante operación adecuada de las etapas del proceso de extracción y concentración.

Como se mencionó anteriormente, la invención ha desarrollado dos intervalos de concentración preferidos para el contenido de glucósidos en el Extracto Técnico. Estas dos modalidades se dan como ejemplo, y no para limitar el alcance de la invención. Los dos intervalos de composición tienen importancia comercial y práctica sustancial. Uno es obtenible por extracción de las plantas de *Caralluma* de especies del Grupo I y el otro por

extracción de plantas de *Caralluma* de especies del Grupo II, mediante operación del proceso de la invención de una manera generalmente óptima. Sin embargo, dentro del alcance de la invención tal proceso de la invención para producir el Extracto Industrial puede ser operado para producir el producto de Extracto de cualquier concentración de glucósidos. Los análisis típicos de los dos intervalos de concentración del producto de Extracto Industrial se dan anteriormente y los intervalos del contenido de glucósidos dados en la presente son los valores preferidos de ese parámetro en esta invención. Un contenido de glucósidos se obtendría iniciando con cualquier especie de *Caralluma*. La asociación de los dos contenidos de glucósidos respectivamente con los Grupos I y II se ha efectuado principalmente con los intereses de mejor economía del proceso y conveniencia de uso y no es restrictiva al alcance de la invención.

El producto de *Caralluma* estandarizado de la invención también comprende esencialmente los glucósidos de *Caralluma* y puede contener uno o más o todos los glucósidos. Similarmente, las proporciones de los glucósidos en éste pueden tener cualquier valor. De preferencia, el Extracto Estandarizado contiene todos los glucósidos y los intervalos de CBR desde 9:1 hasta 11:1. El Extracto Estandarizado comprende los glucósidos

adsorbidos en un excipiente adecuado y en forma de polvo. El contenido de los glucósidos en el Extracto Estandarizado puede tener cualquier valor dentro del alcance de la invención. Sin embargo, aquí también, la invención ha desarrollado dos valores preferidos del contenido con base en su importancia práctica y comercial. El material inicial para extracción, si es una *Caralluma* del Grupo I o del Grupo II, también se ha tomado en consideración y los dos valores se basan en la operación óptima del proceso de la invención con respecto a los dos grupos de especies de *Caralluma*. Los dos intervalos del contenido de glucósidos son los valores preferidos con respecto a esta invención. Los análisis típicos del Extracto Estandarizado obtenido iniciando con especies de *Caralluma* de los Grupos I y II se dan más adelante. Y los intervalos del contenido de glucósidos dados en la presente son los intervalos preferidos adoptados por esta invención. Los dos valores preferidos del contenido de glucósidos son: superior al 30% y del 25% al 30% y están asociados respectivamente con las especies de los Grupos I y II pero no son restricciones al alcance de la invención. Los dos valores preferidos son del contenido de pregnano-glucósidos y se expresan como caratubérsido. Los análisis típicos del Extracto Estandarizado que tienen los valores preferidos se dan enseguida.

TABLA III

Producto: Extracto de Caralluma Estandarizado (de la Especie de Caralluma del Grupo I)	
Parámetros de prueba	Especificación
Apariencia	Polvo café a café oscuro
Solubilidad en agua	mínimo 75% p/v
Pérdida con el secado	máximo 10% p/p
Materiales amargos totales	mínimo 3% p/p
Saponina-Glucósidos totales	de 10% a 30% p/p
Pregnano-glucósidos totales (como Caratubérsido)	superior a 30% p/p
Material resinoso	no más de 1% p/p
Cuenta microbiana total	máximo 5000 ufc/gm
<i>E. Coli y Salmonella</i>	Inexistentes
Coliformes	Inexistentes
<i>P. Aeruginosa</i>	Inexistente
<i>S. Aureus</i>	Inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm

TABLA IV

Producto: Extracto de Caralluma Estandarizado (de la Especie de Caralluma del Grupo II)	
Parámetros de prueba	Especificación
Apariencia	Polvo café a café oscuro
Solubilidad en agua	mínimo 75% p/v
Pérdida con el secado	máximo 10% p/p
Materiales amargos totales	mínimo 1% p/p
Saponina-Glucósidos totales	de 3% a 5% p/p
Pregnano-glucósidos totales (como Caratubérsido)	de 25% a 30% p/p
Material resinoso	no más de 1% p/p
Cuenta microbiana total	máximo 5000 ufc/gm

Producto: Extracto de <i>Caralluma</i> Estandarizado (de la Especie de <i>Caralluma</i> del Grupo II)	
Parámetros de prueba	Especificación
<i>E. Coli</i> y <i>Salmonella</i>	Inexistentes
Coliformes	Inexistentes
<i>P. Aeruginosa</i>	Inexistente
<i>S. Aureus</i>	Inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm

5 Se observará que el contenido de glucósidos de tales productos, Extractos Industriales y Extracto Estandarizado de la invención no está restringido a sus intervalos respectivos de contenidos preferidos de glucósidos y similarmente los procesos de la invención no están restringidos a producir los productos de la invención de tales intervalos preferidos solos y por supuesto, son capaces de producir productos de otras concentraciones de glucósidos.

10 Una amplia gama de excipientes están disponibles en la técnica y la adopción de cualquiera de ellos se encuentra dentro del alcance de la invención. Como se mencionó anteriormente, tales excipientes se usan en esta invención con una doble capacidad, una es adsorber el material activo (glucósidos) y la otra es proveer un área superficial agrandada para eliminar las trazas de manera rápida y prácticamente completa si las hay, del solvente de extracción, agua y el solvente para disolver resinas. Los

excipientes preferidos basados en estas consideraciones son Maltodextrina y carbonato de magnesio.

El Extracto de *Caralluma* Estandarizado se puede producir por cualquiera de los dos procesos de la invención indicados anteriormente o por otro o por un proceso de
5 mezcla de los constituyentes dentro del alcance de la invención.

En el proceso de la invención para producir Extracto de *Caralluma Industrial* de plantas de *Caralluma*,
10 la primera etapa comprende una o más operaciones de pretratamiento a las plantas. Las operaciones de pretratamiento son opcionales, ya que la adopción de cualquiera de ellas estaría controlada por la naturaleza y condición del material de planta de *Caralluma* como el
15 tamaño, el contenido de humedad y otros factores. Por ejemplo, si el material vegetal es de tamaño grande, puede requerir una operación de picado o corte. Un mayor contenido de humedad en la materia prima vegetal necesitaría una operación de secado con el fin de hacerla
20 adecuada para triturarla en forma de polvo posteriormente. Los criterios para la adopción de las etapas opcionales serían lo que se requiere o se desea. En forma similar, el lavado y/o blanqueado se pueden adoptar como se requiera o se desee. En las condiciones de la India, el secado al
25 aire libre bajo la sombra es muy adecuado y este es el

método adoptado en la modalidad del proceso descrito con
detalle más adelante. Por supuesto, otros métodos de
secado se encuentran dentro del alcance de la invención.
En seguida se da un diagrama de flujo de este proceso de la
5 invención.

DIAGRAMA DE FLUJO DE UNA MODALIDAD PREFERIDA DEL PROCESO
DE LA INVENCION PARA EXTRACTO DE CARALLUMA INDUSTRIAL
(de Especie de Caralluma):

10

Partes aéreas de planta de Caralluma, justo en la etapa de
florecimiento



Secar a la sombra (plataforma cementada)

15



Pulverizar (molino de martillo)



Extraer con alcohol acuoso al 30% a 75°C durante 6 horas,
tres veces (extractor de acero inoxidable)

20



Concentrar extracto I hasta 1/10 de volumen, este es A
(concentrador/evaporador de película delgada)



25

Concentrar extracto II hasta 1/10 de volumen, este es B
(concentrador/evaporador de película delgada)



Preservar el extracto III para extracción del siguiente lote (tanque de acero inoxidable)



5 Combinar A y B (reactor con agitador)



Filtrar sobre un lecho de filtro (filtro de hoja/filtro-prensa/burbujeador/centrífuga)



10 Lavar el filtrado con hexano dos veces y separar la capa acuosa alcohólica en un separador de líquido-líquido (recuperar solvente de las capas de hexano en una unidad de recuperación de solvente)



15 Concentrar capa acuosa alcohólica hasta 1/5 de volumen (concentrador/evaporador de película delgada)



EXTRACTO DE CARALLUMA INDUSTRIAL

20 El material vegetal seco se tritura hasta convertirlo en polvo en la segunda etapa, la idea es reducir el tamaño de partícula e incrementar el área superficial. Esto logra un mejor contacto entre el material vegetal y el solvente de extracción, dando por

47

resultado la extracción más rápida. Se puede utilizar cualquier aparato de trituración dentro del alcance de la invención. De preferencia, se usa un molino de martillo giratorio.

5 La etapa (iii) es la etapa de extracción en donde el material de planta de *Caralluma* triturado proveniente de la etapa (ii) se somete a extracción (lixiviación) poniéndolo en contacto con un solvente adecuado.

10 En la técnica se conocen varios esquemas para la etapa de extracción como, en lotes, en forma continua, a contracorriente, en co-corriente, arreglo en serie, arreglo paralelo y otros. Además, existen las combinaciones de estos esquemas principales así como los esquemas híbridos formados al fusionar uno o más de los esquemas. El esquema
15 adoptado en la modalidad descrita con detalle en la presente es uno de extracción en lotes semiparalelos con alimentación de solvente a semi-contracorriente. Se utilizan diversos extractores, en donde un lote de material vegetal pasa por tres operaciones de extracción separadas
20 antes de ser sacado de los extractores como material usado. Las tres operaciones de extracción se denominan en la presente como A, B y C. En la operación A, el solvente alimentado no comprende solvente puro, pero el extracto débil se obtiene en la operación C de otro extractor. El
25 extracto débil de una operación C usualmente se filtra para

eliminar el material suspendido, si existe, antes de que se cargue en una operación A conforme se alimenta el solvente. El solvente alimentado, cargado en las operaciones B y C es prácticamente solvente puro, el cual puede ser solvente fresco, o bien solvente recuperado. Las letras A, B y C se refieren a las tres etapas de extracción de un lote de material de planta de *Caralluma* así como a los extractos (soluciones) obtenidos en tales etapas.

Se observará que en lo que se refiere a la etapa de extracción, son posibles y factibles numerosos cambios y combinaciones de los métodos, esquemas, alimentaciones de solvente y la elección se rige principalmente por los factores económicos del proceso como por ejemplo, costos de solventes, costos de recuperación de solvente, tiempos por lote, costos de energía para el calentamiento del contenido del extractor, costos de capital de planta y equipo extractor.

Está disponible una amplia selección para elegir el equipo extractor y los diversos métodos de contacto entre la masa sólida y el solvente alimentado, el método de calentamiento del contenido del extractor, y el diseño del equipo. Esta gama de posibilidades y selecciones se encuentran dentro del alcance de la invención. La elección se realiza con base en consideraciones económicas y con la idea de mantener los tiempos por lote al mínimo.

El equipo extractor provisto en la modalidad descrita con detalle en la presente comprende tanques extractores de acero inoxidable provistos con elementos de agitación adecuados y de un forro para calentar por medio de vapor el contenido en el extractor.

Esta invención ha investigado diversos solventes polares para la etapa de extracción. Estos son acetona, alcohol isopropílico, metanol, etanol, etanol acuoso y n-etanol acuoso. La adopción de mezclas de tales solventes como solventes de extracción también se encuentra dentro del alcance de la invención. Existen otros solventes considerados por esta invención que forman mezclas muy útiles con los solventes anteriormente mencionados. Algunos de esos solventes son acetato de etilo, n-butanol y dicloruro de etileno. Esta invención no prefiere usar otros solventes simplemente por sí mismos en el proceso de extracción de la invención, pero ha encontrado que las combinaciones (mezclas) de tales solventes y de otros solventes son buenas proposiciones para usarse en el proceso de la invención. Algunas de las mezclas de tales solventes y de otros solventes son por ejemplo: acetato de etilo con etanol, acetato de etilo con metanol, n-butanol con etanol o con metanol y una combinación de dicloruro de etileno con metanol. También se consideraron otros solventes polares, pero los factores de costo estuvieron en

5 contra de su adopción en una base convencional. De preferencia, los solventes para la etapa de extracción son metanol acuoso y etanol acuoso. El solvente más preferido es etanol acuoso y es el que se eligió en la modalidad descrita con detalle en la presente.

10 Se puede elegir etanol acuoso de cualquier concentración para la etapa de extracción, pero de preferencia la concentración debe ser oscilar entre 10% y 85% en volumen. Con más preferencia, la concentración elegida puede oscilar entre 20% y 40% en volumen. La concentración elegida en las modalidades descritas con detalle en la presente es etanol acuoso al 30%. Esto se basa en consideraciones de costo y en el desempeño de la extracción del solvente. Hablando en general, mientras

15 mayor es la concentración, menores son los costos de recuperación del solvente, pero cuando la concentración es superior al 30%, el solvente tiende a extraer de preferencia el material resinoso, reduciendo y/o disminuyendo la extracción de glucósidos. Si la

20 concentración es inferior al 30%, de preferencia el solvente toma en solución las pectinas y taninos de Caralluma. Nuevamente, la extracción de glucósidos baja en términos de la velocidad de extracción o de la cantidad de extracción, o ambos.

25 La descomposición y pérdida de glucósidos ya se

ha indicado anteriormente en la presente. La descomposición es mayor cuando es mayor la temperatura de extracción. Sin embargo, estos inventores observaron que la descomposición se vuelve importante solamente a niveles de temperatura de 75°C y superiores. Hablando en general, es aconsejable conducir la extracción a la más alta temperatura posible, ya que esto tiende a bajar los tiempos por lote. Los costos de calentamiento, es decir, el costo de calentamiento del contenido del extractor se tiene que balancear contra ésta. De acuerdo a esta invención, la temperatura de extracción puede oscilar entre la temperatura ambiente y 98°C. De preferencia, la temperatura de extracción se encuentra en el intervalo de 70°C a 75°C. Se eligió una temperatura de 75°C en la modalidad 1 descrita con detalle como ejemplo más adelante.

Se dispone de una gran flexibilidad en lo que respecta a los tiempos por lote. Los tiempos por lote se determinan por la temperatura de extracción, el número de veces que una masa de material inicial, específicamente plantas de *Caralluma*, se somete a extracción, el grado deseado de extracción, el contenido de solutos, si existen en el solvente alimentado y otros factores. En la modalidad descrita con detalle en la presente como ejemplo, se eligieron tiempos por lote de aproximadamente 6 horas. Esto no es una restricción al alcance de la invención.

En la etapa (iv), el o los extractos obtenidos de la etapa (iii) están concentrados, es decir, el solvente en éstos se evaporó y también se recuperó, cuando y como se desee. Están disponibles numerosos métodos de desolventificación (eliminación de solvente) entre los que se incluye la evaporación de solvente por calentamiento, y también se encuentran dentro del alcance de la invención. La evaporación del solvente por calentamiento se puede llevar a cabo a presión atmosférica o a vacío. Este es el método de desolventificación preferido adoptado en esta invención. Los parámetros preferidos en esta primera etapa de concentración en el proceso de la invención son la evaporación a temperaturas de 40-50°C a vacío. En la modalidad descrita con detalle más adelante, se adoptó una temperatura de 45°C para la etapa de concentración del extracto o extractos, es decir, para la evaporación del solvente.

La etapa (iii) ofrece la posibilidad de varios lotes de extracto provenientes de esa etapa del proceso. También, esta etapa incluye la posibilidad de llevar a cabo la primera etapa de concentración en los lotes de extracto (o un lote simple de extracto, como pueda ser el caso) en una operación única o en varias operaciones. Más aún, si están presentes varios lotes de extracto, la operación de concentración se puede llevar a cabo simplemente sobre uno.

de los lotes o sobre una mezcla de uno o más lotes. Tales combinaciones ofrecen flexibilidad y oportunidad operacional de la planta para la minimización de costos. Tales combinaciones de operaciones de concentración y agrupamiento de lotes (mezclado) se encuentran dentro del alcance de la invención.

En la modalidad descrita con detalle más adelante, los lotes A y B de extracto pasan por una primera operación de concentración simplemente hasta aproximadamente un décimo de sus volúmenes originales. Posteriormente, los lotes A y B después de haber pasado por las operaciones individuales de concentración, se mezclan y luego se concentran más hasta aproximadamente un quinto de su volumen inicial. Las concentraciones de los pregnanoglucósidos (expresados como caratubérsido) al final de la concentración del lote mixto, son de preferencia aproximadamente 3-8% en peso. La concentración es inferior a tal valor, y si fuera una cantidad significativamente superior, probablemente ocurriría la descomposición.

La viscosidad de un lote de extracto que pasa por la concentración, se eleva con el incremento de la concentración de glucósido, produciendo el riesgo de carbonización y en consecuencia la descomposición. Este problema está compuesto adicionalmente por la presencia del material resinoso en el extracto. Como se mencionó, en el

proceso de la invención, la concentración se da en dos etapas. La primera etapa de concentración implica la concentración del extracto o extractos que provienen de la etapa (iii). Aquí, la concentración se da a un valor en el que el riesgo de la descomposición es prácticamente inexistente o es insignificante. El o los extractos luego se someten a una operación de eliminación de resina, en donde se extrae una gran parte por medio de un solvente que disuelve resina. En seguida, el material de extracto en proceso se somete a la segunda etapa de concentración. Dentro del alcance de la invención, la segunda etapa de concentración puede comprender una o más operaciones individuales de concentración.

En la etapa (v), el o los extractos concentrados parcialmente, obtenidos al final de la etapa (iv) pasan por una operación de filtración para eliminar el material suspendido, si lo hubiera. Esta operación se puede llevar a cabo en cualquiera de los dispositivos/equipos de filtración conocidos dentro del alcance de la invención. En esta modalidad descrita con detalle más adelante, la filtración se lleva a cabo en un burbujeador.

En la etapa (vi), el filtrado obtenido de la etapa (v) es lavado en una o más operaciones de lavado con un solvente adecuado que puede lixiviar el material resinoso que estaba contenido en las plantas de *Caralluma* y

que fue extraído a un grado mayor o menor junto con los glucósidos durante la etapa de extracción. Cualquier equipo de lavado, conocido en la técnica, se puede usar y está dentro del alcance de la invención.

5 Un solvente no polar se elige para disolver el material resinoso. Los solventes levemente polares como el éter, también se pueden usar. La elección de este solvente se realiza de un grupo que comprende hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno, éter; dicloruro de metileno y
10 dicloruro de etileno. Los solventes preferidos son hexano y éter de petróleo y el más preferido es el hexano. Los solventes benceno, tolueno y éter no son preferidos debido al riesgo carcinogénico que poseen los rastros de estos solventes, si los hubiera, dejados en el material en
15 proceso.

 El filtrado lavado de la etapa (vi) se somete a una operación de separación, en donde ocurre la separación en una capa ligera abundante en solvente de eliminación de resina y una capa pesada que comprende los glucósidos en
20 solución. Un gran número de equipo/aparatos de separación de líquido-líquido se encuentran disponibles en la técnica para este propósito y su elección está dentro del alcance de la invención.

 La capa ligera abundante en solvente que disuelve
25 resina se desecha o bien se somete a una operación de

recuperación de solvente por cualquiera de los medios conocidos de eliminación de solvente provistos en la técnica. De preferencia, la recuperación de solvente se realiza mediante su vaporación y condensación.

5 La capa pesada contiene los glucósidos. Ésta se somete a la segunda etapa de concentración en la etapa (ix) del proceso de la invención. Como se mencionó anteriormente, se conocen en la técnica varios medios de eliminación de solvente de soluciones, y cualquiera de
10 ellos se puede elegir dentro del alcance de la invención. De preferencia, el solvente se evapora por calentamiento al vacío de la capa pesada. La evaporación se efectúa de preferencia a temperaturas de 40 a 50°C.

 La eliminación de solvente se continúa hasta que
15 se obtiene la concentración deseada de glucósidos en la capa pesada. La capa pesada en esta etapa constituye el producto de Extracto de *Caralluma Industrial*.

 Para la concentración de la solución por evaporación de solvente en las etapas (iv) y (ix), la
20 técnica provee varios equipos y aparatos como por ejemplo, evaporadores de película delgada. El uso de cualquier equipo en el proceso de la invención se encuentra dentro del alcance de la misma. De preferencia, se usan evaporadores de película delgada para ese propósito.

25 En el proceso de la invención para elaborar

producto de *Caralluma* Estandarizado del Extracto de *Caralluma Industrial*, este último se pone en contacto en primer lugar con un excipiente adecuado. La técnica provee diversos excipientes adecuados. El Extracto Industrial se

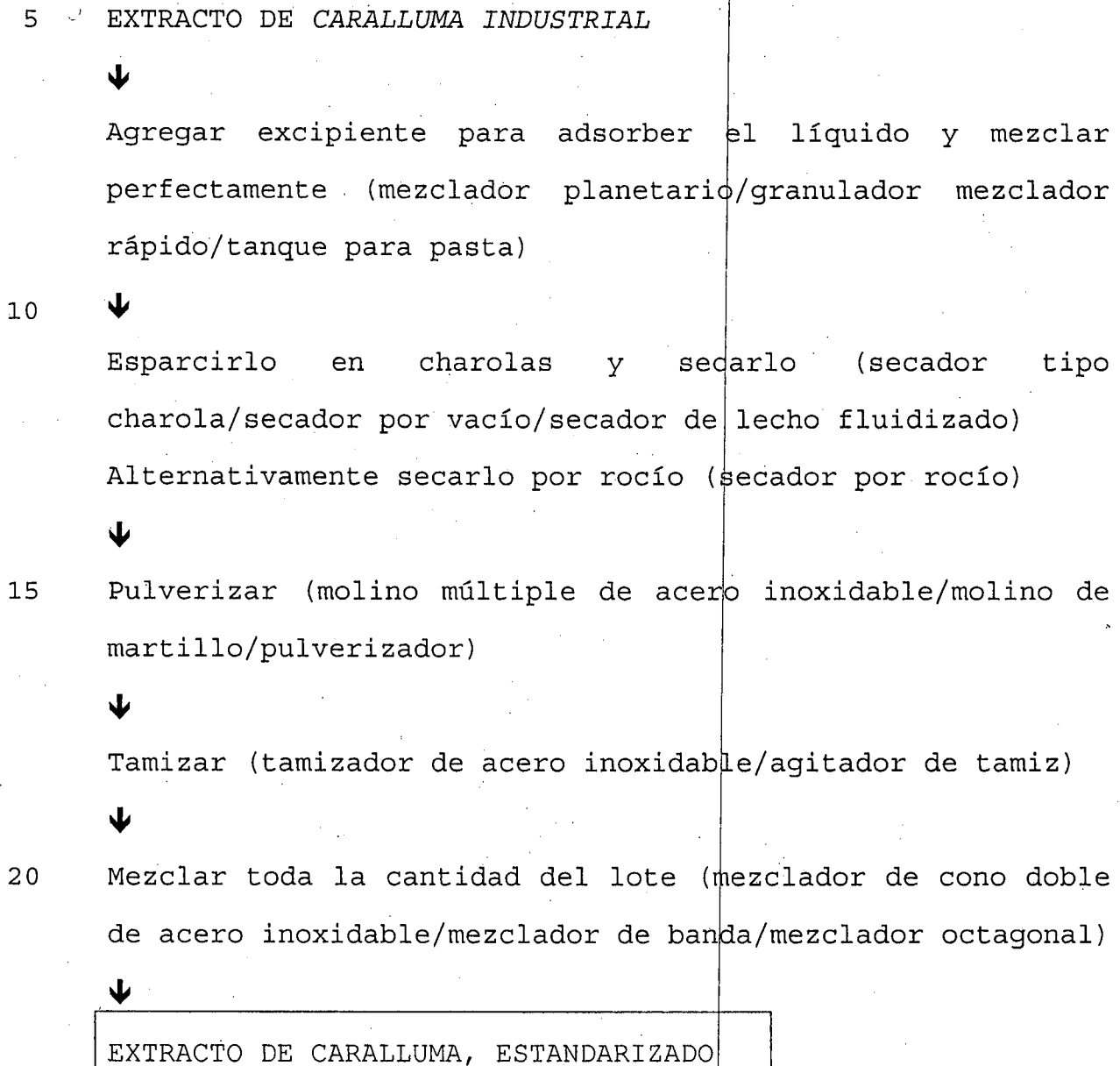
5 pone en contacto con un excipiente en cualquier equipo de mezcla, disponibles en la técnica para tal fin, como por ejemplo, mezcladores planetarios, granuladores mezcladores rápidos, tanques para pasta y otros. La elección de cualquiera de los métodos y equipo de mezclado se encuentra

10 dentro del alcance de la invención. Junto con el excipiente, también se agregan aglutinantes adecuados (agentes de aglutinación), siempre y cuando se requieran. La cuestión de los excipientes preferidos ya se ha descrito anteriormente. Los agentes aglutinantes preferidos son

15 almidón, goma guar y goma de acacia. Cuando está completa la adsorción con el excipiente, da por resultado un recubrimiento homogéneo de glucósidos y aglutinante sobre las partículas de excipiente, el material aglutinado se recoge para secarse. En seguida se da un diagrama de flujo

20 de este proceso de la invención.

DIAGRAMA DE FLUJO DE UNA MODALIDAD PREFERIDA DEL PROCESO
DE LA INVENCIÓN PARA EXTRACTO DE CARALLUMA ESTANDARIZADO
(de Extracto de Caralluma Industrial):



El secado se lleva a cabo por cualquiera de los

diversos métodos de secado, conocidos, usando cualquiera de los equipos/aparatos conocidos como por ejemplo, secadores tipo charola, secador de lecho fluidizado, secadores por rocío, secadores a vacío. De preferencia, se usa un
5 secador tipo charola cuando el material mezclado se esparce finamente en sus charolas, para ayudar y acelerar la evaporación de las trazas finales de humedad, el solvente de extracción y el solvente que disuelve resina. Como ya se mencionó, el excipiente en este proceso de la invención
10 desempeña una doble función, de adsorción y de facilitación del secado. Esto es nuevo.

El material proveniente de la operación de secado es básicamente el Extracto de *Caralluma Estandarizado* de la invención. De preferencia, éste se somete a una operación
15 de molienda para reducir el tamaño de partícula. Esta operación de molienda/trituración se puede llevar a cabo en cualquiera de los equipos/aparatos conocidos y disponibles en la técnica, como por ejemplo, molinos múltiples, molinos de martillos y pulverizadores. La elección de cualquier
20 equipo de molienda/trituración se encuentra dentro del alcance de la invención.

El material molido de la etapa (iii) en seguida se tamiza en cualquiera de los equipos/aparatos de tamizado, conocidos como por ejemplo, un agitador de tamiz
25 o un tamizador. La elección de cualquier equipo se

encuentra dentro del alcance de la invención.

El material tamizado después se somete a una operación de mezclado en uno de los aparatos/equipos de mezclado conocidos, como mezcladores de cono doble, mezcladores de cinta, mezcladores octagonales y otros. La elección de cualquier equipo o aparato se encuentra dentro del alcance de la invención.

La salida de la operación de mezclado es el producto de *Caralluma Estandarizado* de la invención.

El proceso de la invención para elaborar el producto de *Caralluma Estandarizado*, iniciando con material de planta de *Caralluma* comprende un total de trece etapas, de las cuales se observará que las primeras nueve etapas corresponden totalmente a las nueve etapas que forman el proceso de la invención para elaborar el Extracto de *Caralluma Industrial* anteriormente descrito y las cuatro etapas restantes corresponden a las cuatro etapas del proceso de la invención para elaborar el producto de Extracto de *Caralluma Estandarizado* del Extracto de *Caralluma Industrial*. Por lo tanto, la descripción y comentarios dados anteriormente con respecto al proceso de la invención para elaborar el Extracto Industrial también se aplican a las primeras nueve etapas de este proceso de la invención para elaborar el Extracto de *Caralluma Estandarizado* iniciando con material de planta de

Caralluma. De manera similar, los comentarios dados anteriormente con respecto al proceso de la invención para elaborar Extracto Estandarizado del Extracto Industrial se aplican también a las cuatro etapas de este proceso de la invención para elaborar el Extracto Estandarizado iniciando con material de planta de Caralluma. Se observará que los dos grupos de descripción y comentarios no se repiten para fines de concisión. En seguida se da un diagrama de flujo de este proceso de la invención.

10

DIAGRAMA DE FLUJO DE UNA MODALIDAD PREFERIDA DEL PROCESO DE LA INVENCIÓN PARA EXTRACTO DE CARALLUMA ESTANDARIZADO (de la especie Caralluma):

15 Partes aéreas de la planta Caralluma, justo en la etapa de florecimiento



Secar a la sombra (plataforma cementada)



20 Pulverizar (molino de martillo)



Extraer con alcohol acuoso al 30% a 75°C por 6 horas, tres veces (extractor de acero inoxidable)



25 Concentrar extracto I hasta 1/10 de volumen, este es A

(concentrador/evaporador de película delgada)



Concentrar extracto II hasta 1/10 de volumen, este es B
(concentrador/evaporador de película delgada)

5



Preservar el extracto III para extracción de siguiente lote
(tanque de acero inoxidable)



Combinar A y B (reactor con agitador)

10



Filtrar sobre un lecho de filtro (filtro de hoja/filtro-
prensa/burbujeador/centrífuga)



15 Lavar el filtrado con hexano dos veces y separar la capa
alcohólica acuosa en un separador de líquido-líquido.
(Recuperar solvente de las capas de hexano en una unidad de
recuperación de solvente)



20 Concentrar capa alcohólica acuosa hasta 1/5 de volumen
(concentrador/evaporador de película delgada)



EXTRACTO DE CARALLUMA INDUSTRIAL



25 Agregar excipiente para adsorber el líquido y mezclar
perfectamente (mezclador planetario/granulador mezclador)

rápido/tanque para pasta)



Esparcir en charolas y secar (secador tipo charola/secador por vacío/secador de lecho fluidizado)

5 Alternativamente secar por rocío (secador por rocío)



Pulverizar (molino múltiple de acero inoxidable/molino de martillo/pulverizador)



10 Tamizar (tamizador de acero inoxidable/agitador de tamiz)



Mezclar toda la cantidad del lote (mezclador de cono doble de acero inoxidable/mezclador de banda/mezclador octagonal)



EXTRACTO DE CARALLUMA, ESTANDARIZADO

15

Con el fin de proporcionar una comprensión clara de la invención y sin restringir su alcance, ahora se describirán tres modalidades de la misma, una es del proceso de la invención para elaborar Extracto de *Caralluma Industrial* de plantas de *Caralluma* y las otras dos son del proceso de la invención para elaborar el Extracto de *Caralluma Estandarizado* iniciando con Extracto de *Caralluma Industrial*.

Modalidad 1:

Las partes aéreas de planta *Caralluma indica* se recolectaron y se secaron al aire libre bajo la sombra. El material seco se trituró en un molino de martillo giratorio y este material se cargó en un extractor. El extractor incluía un recipiente de acero inoxidable con una capacidad de aproximadamente 5,000 litros, provisto con un sistema agitador y un forro que lo rodeaba para el calentamiento a vapor. Aproximadamente 2,000 litros de solvente de etanol acuoso a aproximadamente 30%, se cargaron en el extractor. Los contenidos del extractor se mantuvieron a aproximadamente 70-75°C por calentamiento con vapor y la extracción se efectuó por aproximadamente seis horas. Este extracto se denominó como A. El volumen de extracto A fue de aproximadamente 1,500 litros.

El residuo en el extractor que comprende el material de planta de *Caralluma* parcialmente extraído se sometió a una segunda operación de extracción (lixiviación). Aproximadamente 2,000 litros de etanol acuoso aproximadamente al 30%, se cargaron en el extractor y la extracción se efectuó a aproximadamente 70-75°C. El extracto se retiró del extractor. La cantidad obtenida de extracto fue de aproximadamente 1,500 litros. Este extracto se denominó como B.

El residuo vegetal en el extractor, que comprende el material de *Caralluma* extraído dos veces, se sometió a la tercera extracción. Aproximadamente 1,500 litros de solvente etanol acuoso aproximadamente al 30% se cargaron en el reactor (extractor) para producir aproximadamente 1,500 litros de extracto al final de la operación de extracción que se efectuó a aproximadamente 70-75°C. Este extracto se denominó C.

Los extractos A y B se concentraron separadamente en concentradores bajando hasta un volumen de aproximadamente 150 litros cada uno. El extracto C se utilizó como carga de solvente (solvente alimentado) para la primera etapa de extracción del siguiente lote de material de planta de *Caralluma*. Se observará que en esta modalidad, la carga de solvente en la primera extracción era etanol acuoso sin soluto de aproximadamente 30% de concentración. En el curso normal, la carga de solvente de la primera extracción sería el extracto C obtenido de otro lote. Pero siendo una operación de extracción recién comenzada, el extracto C aún estaría disponible y por tanto, se utilizó el solvente sin soluto.

En esta etapa, los extractos concentrados A y B se combinaron, originando aproximadamente 300 litros de material. Éste se filtró en un filtro tipo Nutsche de acero inoxidable utilizando un auxiliar de filtro. El

lecho del filtro se lavó con aproximadamente 50 litros de etanol acuoso aproximadamente al 30%.

El filtrado contiene los glucósidos en solución en solvente etanol acuoso. Aproximadamente 300 litros de n-hexano se agregan a la solución de glucósidos para disolverlos y eliminar el material resinoso en éstos. Después de dejar un cierto periodo de tiempo para que el hexano disuelva el material resinoso, el material en proceso se somete a una operación de separación que da por resultado la separación de una capa ligera abundante en hexano y la solución pesada de glucósidos. La capa rica en hexano se envía para la recuperación de hexano, mientras que la capa de solución de glucósidos se somete a otro tratamiento con n-hexano. El filtrado se sometió a otro lavado con hexano. El procedimiento de separación se repitió, dando las dos capas, de las cuales la capa más ligera de hexano se envió para la recuperación de hexano y la capa más pesada de glucósidos se envió para la segunda etapa de concentración, en donde la concentración se efectuó en un evaporador de película delgada a aproximadamente 45°C y a vacío menor de 20 mm de Hg. El material concentrado constituyó el producto de Extracto de *Caralluma Industrial* de la invención. El análisis del producto obtenido se da enseguida.

TABLA V

Producto: Extracto de Caralluma Industrial (proveniente de Caralluma indica)		
Parámetros de prueba	Especificación	Valores reales
Apariencia	líquido café a café oscuro	Cumple
Solubilidad en agua	Soluble	Soluble
Sólidos disueltos totales	mínimo 65% p/v	71% p/v
Materiales amargos totales	mínimo 1.5% p/p	2% p/p
Saponina-Glucósidos totales	mínimo 5% p/p	7% p/p
Pregnano-glucósidos totales (como caratubérsido)	superior a 15% p/p	19.6% p/p
Material resinoso	no más de 0.5% p/p	0.05% p/p
Cuenta microbiana total	máximo 5000 ufc/gm	25 ufc/g
E. coli y Salmonella	Inexistentes	Inexistentes
Coliformes	Inexistentes	Inexistentes
P. Aeruginosa	Inexistente	Inexistente
S. Aureus	Inexistente	Inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm	Cumple

Modalidad 2:

En esta modalidad, el producto del Extracto de

Caralluma Estandarizado de la invención se preparó iniciando con el Extracto de Caralluma Industrial obtenido de la Modalidad 1.

5 El Extracto de Caralluma Industrial obtenido en la Modalidad 1 se mezcló con la cantidad requerida de maltodextrina, almidón y goma de acacia en un mezclador y se mezclaron por aproximadamente 30 minutos hasta obtener una masa homogénea.

10 La masa homogénea se secó en un secador tipo charola. El material se dispersó en una capa delgada sobre las charolas de acero inoxidable del secador y se secaron a una temperatura de aproximadamente 60°C.

15 El producto seco de la etapa anterior se pulverizó en un micropulverizador y luego se tamizó en un tamizador S.S. hasta un tamaño de partícula de aproximadamente malla 40-80. El material tamizado se mezcló en un mezclador de cono doble por aproximadamente una hora para obtener un polvo homogéneo.

20 El polvo homogéneo fue el producto de Extracto de Caralluma Estandarizado de la invención. El análisis del producto obtenido se da enseguida.

TABLA VI

Producto: Extracto de <i>Caralluma</i> Estandarizado (proveniente de <i>Caralluma indica</i>)			
Parámetros de prueba	Especificación		Valores reales
Apariencia	polvo café a café oscuro		Cumple
Solubilidad en agua	mínimo 75% p/v		97.0% p/v
Pérdida con el secado	máximo 10% p/p		2.8% p/p
Materiales amargos totales	mínimo 3% p/p		6.3% p/p
Saponina-glucósidos totales	mínimo 10% p/p		17.8% p/p
Pregnano-glucósidos totales (como caratubérsido)	Superior a 30% p/p		55.2% p/p
Material resinoso	No más de 1% p/p		0.15% p/p
Cuenta microbiana total	máximo 5000 ufc/gm		25 ufc/g
<i>E. coli</i> y <i>Salmonella</i>	Inexistentes		Inexistentes
Coliformes	Inexistentes		Inexistentes
<i>P. Aeruginosa</i>	Inexistente		Inexistente
<i>S. Aureus</i>	Inexistente		Inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm		Cumple

Modalidad 3

5 Como en el caso de la modalidad 2, en esta modalidad, el producto de Extracto de *Caralluma Estandarizado* de la invención también se preparó a partir

del Extracto de *Caralluma Industrial*. Se siguieron las mismas etapas que se describen en la modalidad 2, con la diferencia que el secado se condujo en un secador por rocío en vez de un secador tipo charola como se dio en la modalidad 2. La masa homogénea se disolvió en agua, como se requiere para la alimentación a un secador por rocío. Se utilizó una cantidad mínima de agua.

Modalidades y variaciones diferentes a las descritas anteriormente son factibles para los expertos en la técnica y ellas mismas se encuentran dentro del alcance y espíritu de la invención.

Fechado el día 4 de Junio de 2003.

Firmado
(A. P. JAPEE)

Agente para el Solicitante

NUEVAS REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un proceso para obtener un extracto sólido de *Caralluma*,
5 **CARACTERIZADO PORQUE** consta de las etapas de:
- proporcionar el material de planta de *Caralluma*; pretratar el material de planta de *Caralluma* por lo menos mediante una operación seleccionada del grupo que consta de lavado, limpieza, remojo, secado, corte, picado, blanqueado,
10 trituración y molienda del material de planta de *Caralluma*;
 - extraer el material de la planta de *Caralluma* utilizando un solvente seleccionado del grupo que consta de metanol, etanol, metanol acuoso, etanol acuoso, alcohol isopropílico, n-butanol, agua y dicloruro de etileno para obtener una
15 solución;
 - eliminar el material resinoso del material de planta de *Caralluma* utilizando un solvente seleccionado del grupo consta de n-hexano, éter dietílico, dicloruro de etileno, éter de petróleo, benceno, tolueno y dicloruro de metileno; y
 - concentrar la solución para obtener el extracto de
20 *Caralluma*;
- en donde la etapa de extracción se efectúa a una temperatura entre 70 a 75° C, y la etapa de eliminación del material resinoso se lleva a cabo en la etapa de
25 pretratamiento o en la etapa de extracción o entre la etapa de pretratamiento y la etapa de extracción o después de la etapa de extracción o en la etapa de concentración;
- añadir el excipiente para absorber el líquido del extracto líquido de *Caralluma*;
 - secar el extracto líquido de *Caralluma* para obtener el
30 extracto seco de *Caralluma* que no tenga más de 1% p/p del

material resinoso;

- pulverizar el extracto sólido de *Caralluma* seco;
- colar el extracto sólido de *Caralluma* pulverizado; y
- mezclar el extracto sólido de *Caralluma*.

5

2. El proceso de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** dicho material de planta de *Caralluma* se selecciona del grupo que consta de las especies de *fimbriata*, *attenuata*, *tuberculata*, *adscendens* e *indica* del género *Caralluma*.

10

3. El proceso de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** dicho material de planta de *Caralluma* se selecciona del grupo que consta de las especies de *stalagmifera*, *umbellata*, *lasiantha* y *edulis* del género *Caralluma*.

15

4. El proceso de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** dicha etapa de extracción además comprende la etapa en la que se extrae el material de planta de *Caralluma* utilizando dicha solución.

20

5. El proceso de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** el solvente utilizado en la etapa de extracción es etanol acuoso.

25

6. El proceso de la reivindicación 5, **CARACTERIZADO PORQUE** el etanol acuoso es de 10-80% v/v.

30

7. El proceso de la reivindicación 5, **CARACTERIZADO PORQUE** el etanol acuoso es de 20 a 40% v/v.

8. El proceso de la reivindicación 5, **CARACTERIZADO PORQUE** la etapa de concentración se lleva a cabo a una temperatura que va de 40 a 50° C a vacío.
- 5
9. El proceso de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** la etapa de concentración comprende el concentrado de la solución por evaporación.
- 10
10. El proceso de la reivindicación 9, **CARACTERIZADO PORQUE** además comprende la recuperación del solvente de extracción evaporado mediante dicha evaporación.
- 15
11. El proceso de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** dicha etapa de concentración comprende las etapas de:
- en primer lugar concentrar la solución; y
 - en segundo lugar concentrar la primera solución concentrada.
- 20
12. El proceso de la reivindicación 11, **CARACTERIZADO PORQUE** después de la primera etapa de concentración, la concentración del pregnano-glucósidos es de 3-8% p/p.
- 25
13. El proceso de la reivindicación 11, **CARACTERIZADO PORQUE** además de comprender la etapa de eliminación del material resinoso de la primera solución concentrada, antes de dicha segunda etapa de concentración.
- 30
14. El proceso de la reivindicación 13, **CARACTERIZADO PORQUE** además comprende la etapa de filtrar la primer

solución concentrada para eliminar las impurezas, entre la etapa de eliminación y la segunda etapa de concentración.

5 15. El proceso de la reivindicación 14, **CARACTERIZADO PORQUE** dicha etapa de eliminación comprende las etapas de:

- lavar el primer concentrado filtrado con un solvente seleccionado del grupo consta de n-hexano, éter dietílico, dicloruro de etileno, éter de petróleo, benceno, tolueno y
10 dicloruro de metileno; y

- separar el material resinoso del primer concentrado lavado.

15 16. El proceso de la reivindicación 11, **CARACTERIZADO PORQUE** además comprende la etapa de filtrar la primera solución concentrada para eliminar las impurezas, antes de la segunda etapa de concentración.

20 17. El proceso de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** el excipiente se selecciona del grupo que consta de maltodextrina y carbonato de magnesio.

25 18. El proceso de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** además de comprender la etapa de adicionar agentes aglutinantes.

30 19. El proceso de la reivindicación 18, **CARACTERIZADO PORQUE** dichos agentes aglutinantes se seleccionan del grupo que consta de almidón, goma de Acacia, goma guar y polivinilpirrolidona.

20. El proceso de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO**

PORQUE dicha etapa de secado se lleva a cabo utilizando un secador seleccionado del grupo que consta de un secador tipo charola, un secador de lecho fluido, un secador por rocío y un secador a vacío.

5

21. El proceso de la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** además de comprender la etapa de pulverizar el extracto de *Caralluma* seco.

10

22. El proceso de la reivindicación 21, **CARACTERIZADO PORQUE** además de comprender la etapa de colar el extracto de *Caralluma* pulverizado y subsecuentemente se mezcla el extracto de *Caralluma* colado.

15

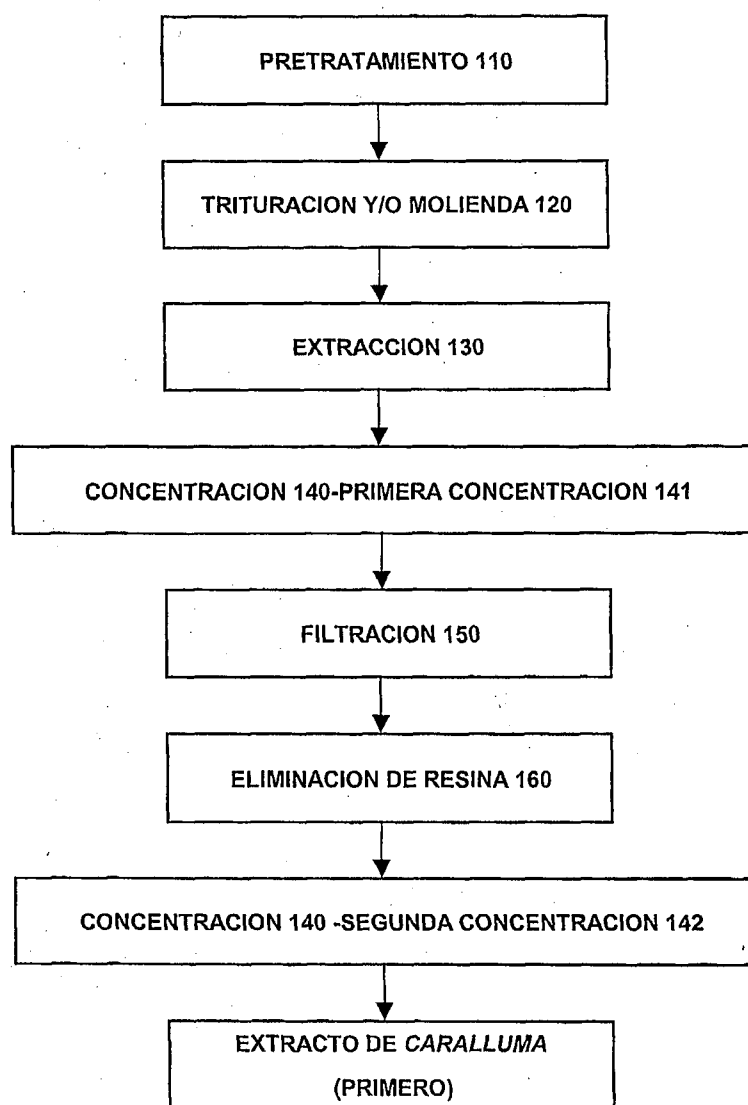
20

RESUMEN DE LA INVENCION

Un extracto de *Caralluma* y un método para su producción, que
5 puede estandarizarse y reproducible, y que previene la
descomposición de los glucósidos y puede reducir los
componentes no glucósidos indeseables. En el primer extracto de
Caralluma, el material resinoso no excede 0.5% en peso y, en el
segundo extracto de *Caralluma*, el material resinoso no excede
10 1.0% en peso. El primer extracto es producido mediante
pretratamiento opcional de materiales de la planta, trituración y/o
molienda opcional, extracción, y concentración. La etapa de
filtración y la etapa de eliminación de la resina se pueden efectuar
opcionalmente. El segundo extracto es producido al poner en
15 contacto el primer extracto de *Caralluma* con excipientes, secar,
pulverizar, tamizar y mezclar. Los extractos de *Caralluma* de la
presente invención se pueden utilizar para fines médicos y como
aditivos en alimentos.

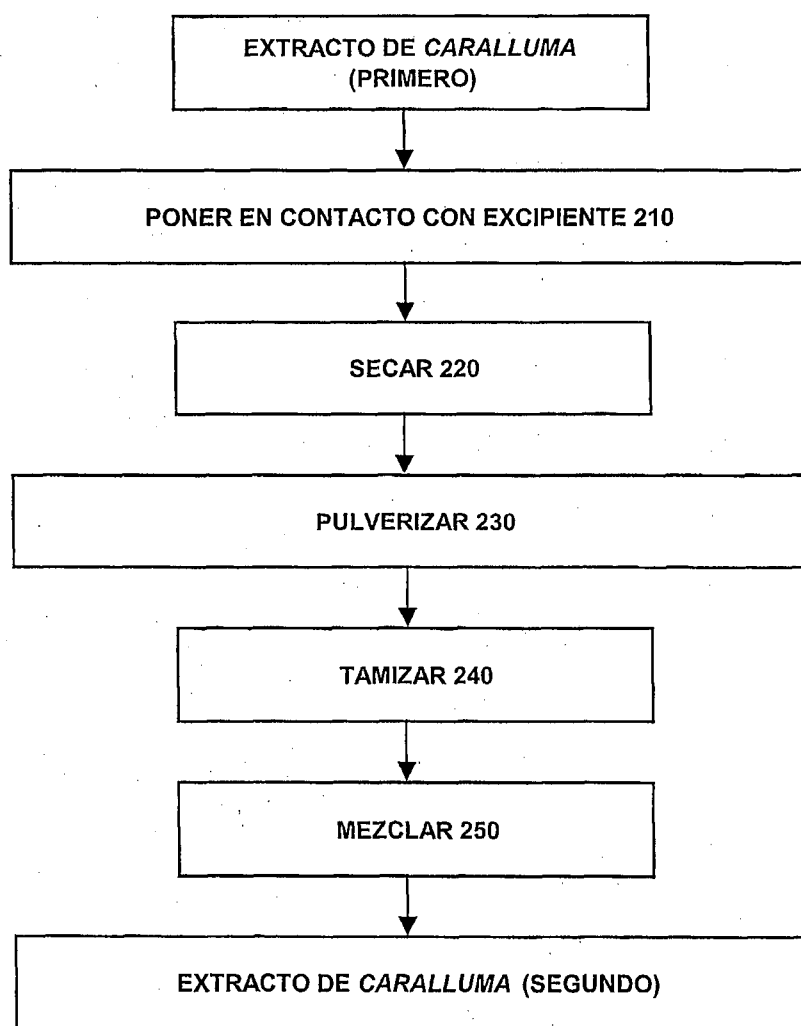
1/4

FIG. 1



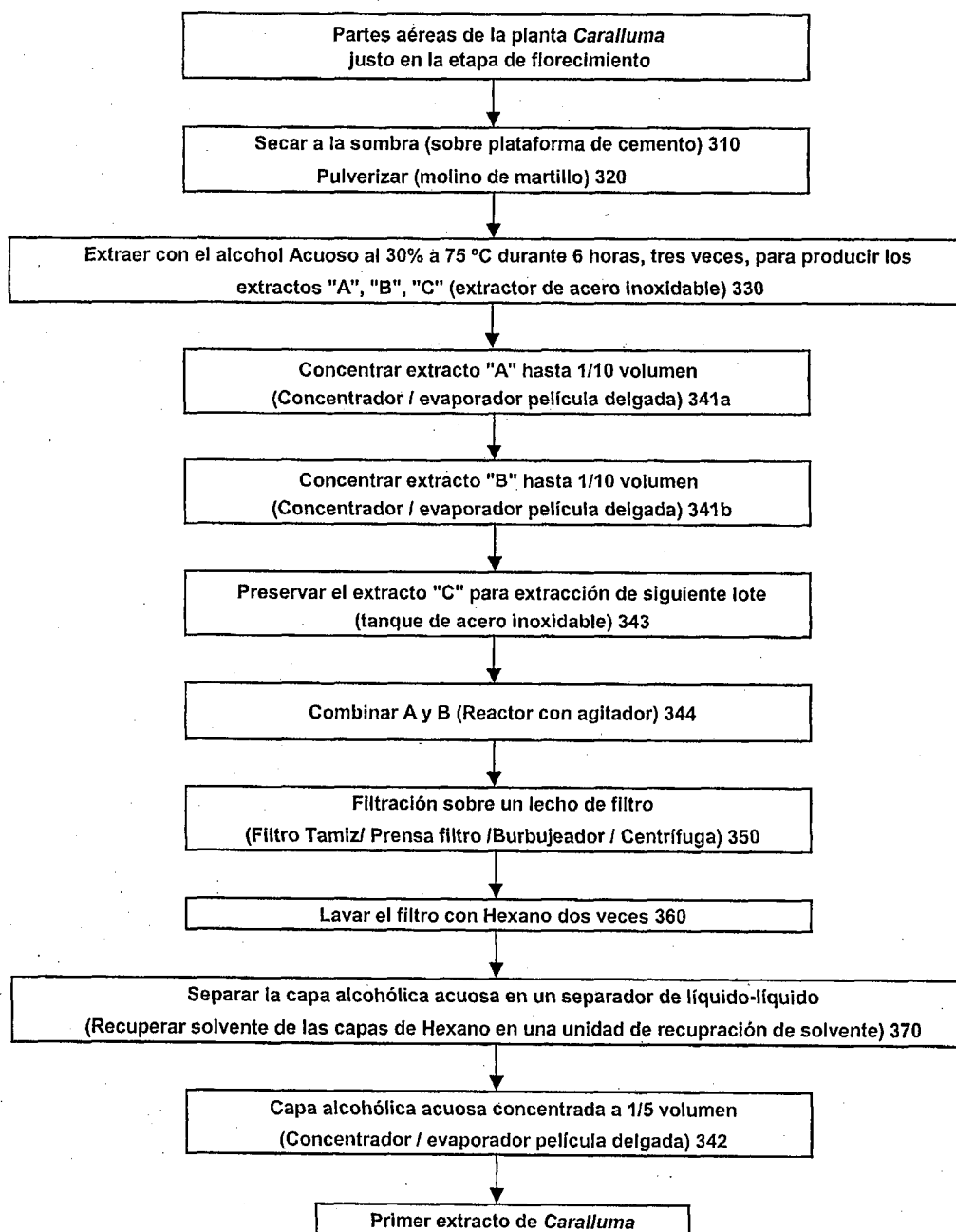
2/4

FIG. 2



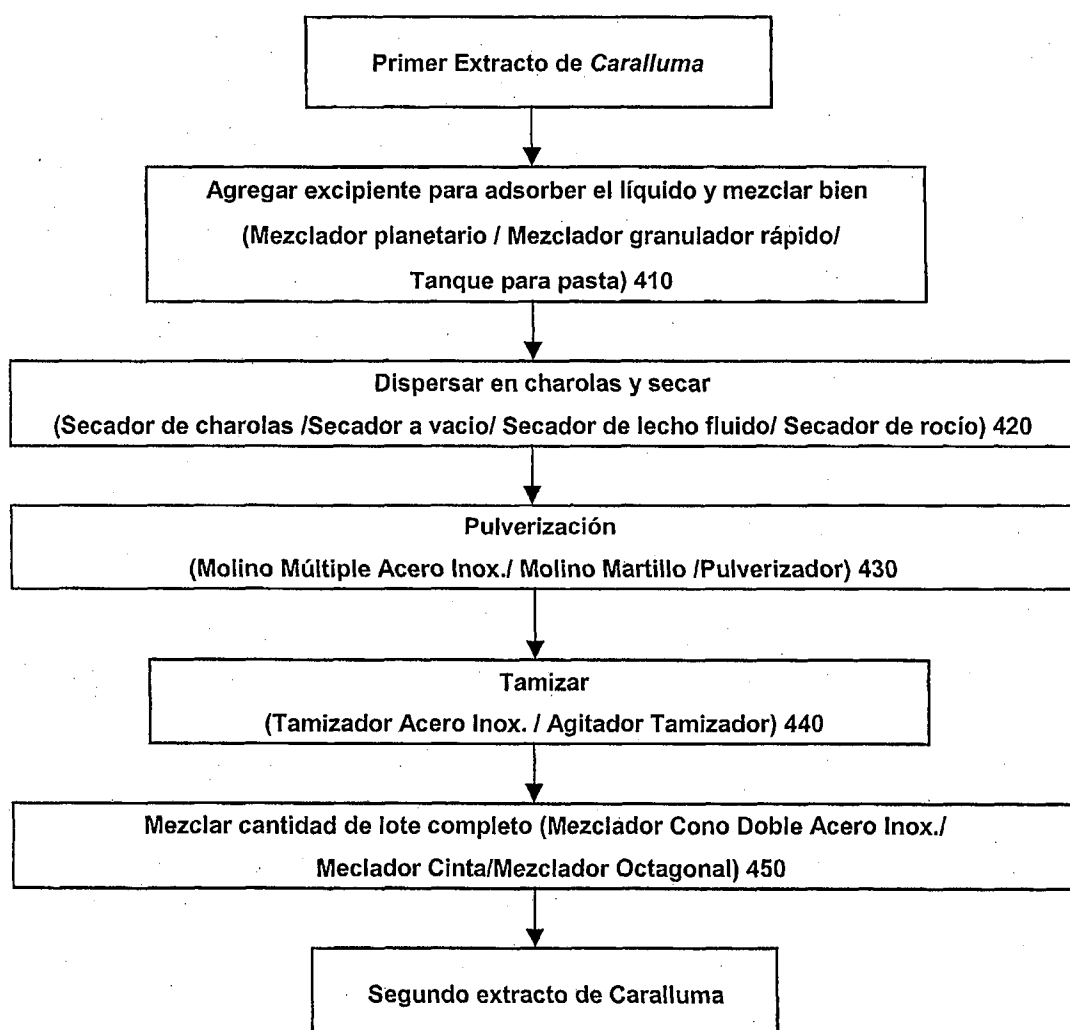
3/4

FIG. 3



4/4

FIG. 4



No. 75492

Entregar a Lic. Baudelio Hernández Domínguez

NOTARÍAS 140 Y 236

Jorge Alfredo Domínguez Martínez
Alejandro Domínguez García Villalobos

I. PROTOCOLIZACIÓN DE UN DOCUMENTO OTORGADO EN EL
EXTRANJERO QUE CONTIENE UN PODER CONFERIDO POR LOS SEÑORES
RAMASWAMY RAJENDRAN Y KAMALA RAJENDRAN A FAVOR DE LOS
SEÑORES LICENCIADOS BAUDELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ, ROSA
MARÍA CASTILLO HERNÁNDEZ, LAURA E. ORDORICA BERNAL, JUDITH
GUERRERO, CONSTANZA LUCINI, FELIPE BUENDÍA MORALES Y OMAR
ISRAEL CARREÑO ROBLES. - - II. PODER QUE EL SEÑOR LICENCIADO
BAUDELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ, CONFIERE A FAVOR DE LOS
SEÑORES DOCTORES JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Y
CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS. -----
PRIMER TESTIMONIO QUE SE EXPIDE PARA LOS APODERADOS. -----



Escritura Número 75,492

Libro 1483

Fecha 3 de febrero de 2006.

Cotejó cmv

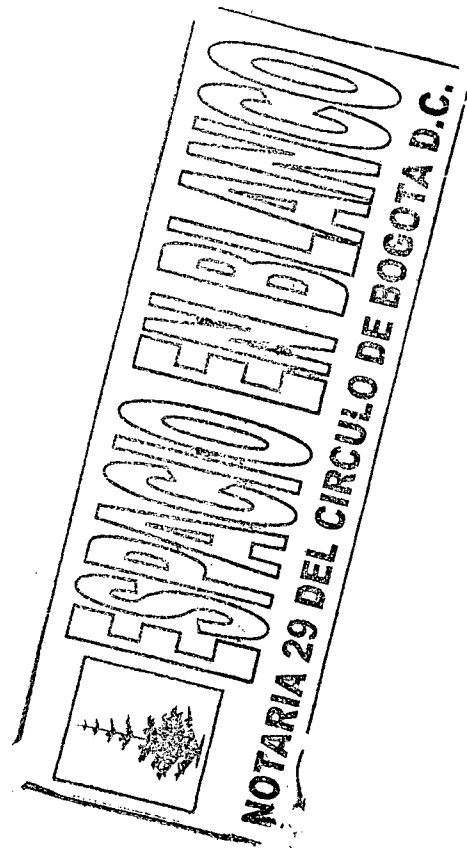
55449911

AV. CUAUHTÉMOC 738
03020 MÉXICO, D.F.

5682-4621 5669-1424

5682-4699 5669-2171

FAX 5523-7066





82
JADM
LMGV
gcl
cmv

INSTRUMENTO SETENTA Y CINCO MIL CUATROCIENTOS NOVENTA Y DOS

LIBRO MIL CUATROCIENTOS OCHENTA Y TRES

FOLIO NOVENTA Y TRES MIL QUINIENTOS SESENTA Y OCHO

----- DISTRITO FEDERAL, MÉXICO, a tres de febrero de dos mil seis -----

----- En éste, el protocolo de la notaría ciento cuarenta de la entidad, con fundamento en el artículo ciento ochenta y seis de la Ley del Notariado, actúan indistintamente los notarios JORGE ALFREDO DOMÍNGUEZ MARTÍNEZ, como su titular, y ALEJANDRO DOMÍNGUEZ GARCÍA VILLALOBOS, titular de la notaría doscientos treinta y seis, como asociado.-----

----- Yo, el primer notario indicado, plenamente identificado en este asunto, hago constar: -----

----- I.- LA PROTOCOLIZACIÓN DE UN DOCUMENTO otorgado en el extranjero que contiene un poder conferido por los señores RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN a favor de los señores licenciados BAUDELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ, ROSA MARÍA CASTILLO HERNÁNDEZ, LAURA E. ORDORICA BERNAL, JUDITH GUERRERO, CONSTANZA LUCINI, FELIPE BUENDÍA MORALES y OMAR ISRAEL CARREÑO ROBLES, mismo documento que consta de una foja escrita por uno solo de sus lados; y -----

----- II.- EL PODER que el señor licenciado BAUDELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ, en su carácter de apoderado de los señores RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN, confiere a favor de los señores doctores JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS y CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS. -----

----- Los actos mencionados tienen lugar a solicitud del señor licenciado BAUDELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ, como apoderado de los señores RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN, de conformidad con lo siguiente: -----

----- DE LA PROTOCOLIZACIÓN DE DOCUMENTO -----

----- A).- El señor licenciado BAUDELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ compareció ante mí, me exhibió lo mencionado y con el carácter indicado me solicitó la protocolización de lo exhibido. -----

----- B).- En atención de lo solicitado, protocolizo lo exhibido y al efecto en copia certificada que concuerda con su original lo agrego al apéndice con el número "UNO", para incluir reproducción del mismo en los testimonio que de la presente se expidan. -----

----- DEL PODER -----

----- El señor licenciado BAUDELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ, en su carácter de apoderado y en representación de los señores RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN, como sustitución del poder que al efecto tiene conferido por su representado, del que manifiesta se reserva su ejercicio, confiere a favor de los señores doctores JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS y CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, quienes según me manifestó el compareciente son abogados, mayores y vecinos de Bogotá, Colombia, para que lo ejerciten conjunta o separadamente, poder en los términos textuales que expresamente me ha instruido, que es, poder general, amplio y suficiente, para que los apoderados en representación del poderdante realicen toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el registro y renovación en donde corresponda, de toda clase de marcas de producto y servicio, depósitos de nombre y enseña comercial, modelos industriales y patentes de invención, patentes de modelo de utilidad, esquemas de circuitos integrados, nombres de dominio, derechos de autor, variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación,

cambio de nombre, cambio de domicilio, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como apoderados generales todo asunto referente a la propiedad industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir, renunciar derechos, presentar acciones de cancelación por no uso, por notoriedad y/o genericidad y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias, en los términos del documento que agrego al apéndice con el número "DOS", para incluir reproducción del mismo en los testimonios que de la presente se expidan. -----

----- TEXTO DEL ARTÍCULO DOS MIL QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO -----
----- DEL CÓDIGO CIVIL -----

---- En cumplimiento a lo dispuesto en el párrafo final del artículo dos mil quinientos cincuenta y cuatro del Código Civil y para el sólo efecto de que las personas interesadas fijen los alcances del poder aquí otorgado, transcribo dicho precepto a continuación:-----

---- "ART. 2554.- En todos los poderes generales para pleitos y cobranzas, bastará que se diga que se otorga con todas las facultades generales y las especiales que requieran cláusula especial conforme a la ley, para que se entiendan conferidos sin limitación alguna.-----

---- En los poderes generales para administrar bienes, bastará expresar que se dan con ese carácter, para que el apoderado tenga toda clase de facultades administrativas.-----

---- En los poderes generales, para ejercer actos de dominio, bastará que se den con ese carácter para que el apoderado tenga todas las facultades de dueño, tanto en lo relativo a los bienes, como para hacer toda clase de gestiones a fin de defenderlos.-----

---- Cuando se quisieren limitar, en los tres casos antes mencionados, las facultades de los apoderados, se consignarán las limitaciones, o los poderes serán especiales.-----

---- Los notarios insertarán este artículo en los testimonios de los poderes que otorguen."-----

----- PERSONALIDAD -----

---- El compareciente acreditó su carácter de apoderado de los señores RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN con el documento protocolizado en el presente instrumento y agregado al apéndice con el número "UNO", y agrega que su personalidad está vigente en sus términos y que sus representados son personas capaces. -----

---- POR SUS GENERALES, el compareciente manifestó ser mexicano por nacimiento, originario de Xouayaulco, Hidalgo, donde nació el ocho de noviembre de mil novecientos cincuenta y tres, casado, abogado, con domicilio en la casa marcada con el número trescientos setenta y cinco de la calle Cerro de la Estrella, colonia Campestre Churubusco, en esta ciudad y se identifica con credencial para votar folio "08892475", expedida por el Instituto Federal Electoral. -----

----- YO EL NOTARIO HAGO CONSTAR BAJO MI FE: -----

---- I.- Que el compareciente se identificó con el documento que se relaciona al final de sus generales y lo estimo con capacidad legal. -----

---- II.- Que lo relacionado e inserto concuerda fiel y exactamente con sus originales a los que -----



me remito y tuve a la vista.

III.- Que respecto a este instrumento y en relación con el compareciente:

A).- Le hice saber el derecho que tiene de leerlo personalmente y de que su contenido le sea explicado por el suscrito.

B).- Le fue leído íntegro y se lo explique.

C).- Lo ilustré acerca del valor, consecuencias y alcances legales de su contenido.

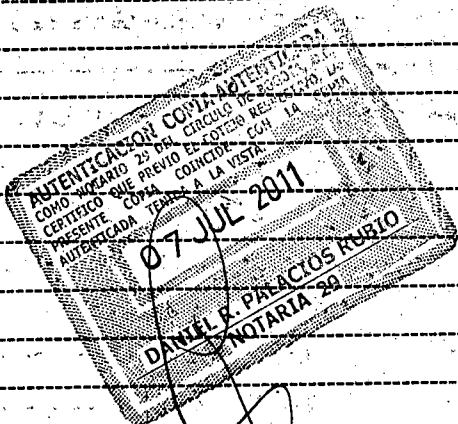
D).- Expresó su comprensión plena respecto de todo ello, y

E).- Lo otorga al manifestar su conformidad con el mismo y firmarlo ante mí el día siete del mes de su fecha, acto en el cual lo AUTORIZO DEFINITIVAMENTE desde luego. DOY FE.

BAUDELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ.- Firma.

J. DOMÍNGUEZ MARTÍNEZ.- Firma.- El sello de autorizar.

DOCUMENTOS DEL APÉNDICE



[Handwritten signature]

MEXICO

FOR COMPANIES AND
INDIVIDUALS

CARTA PODER
(POWER OF ATTORNEY)

*THIS POWER OF ATTORNEY WILL BE USED ONLY TO OBTAIN LEGAL PROTECTION OF INDUSTRIAL AND PROPERTY MATTERS
BUT NOT FOR LITIGATION EXCEPT IF IS NOTARIZED AND LEGALIZED OR APOSTILLED

BAUDELIO HERNANDEZ Y ASOCIADOS, S.C.

PATENT - TRADEMARK - LICENSING AND COPYRIGHT MATTERS

Place and date

SEÑOR (ES) LICS. BAUDELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ Y/O ROSA MARÍA CASTILLO HERNÁNDEZ Y/O LAURA E.
ÓRDORICA BERNAL Y/O JUDITH GUERRERO Y/O CONSTANZA LUCINI Y/O FELIPE BUENDÍA MORALES Y/O
OMAR ISRAEL CARREÑO ROBLES CONJUNTA O INDISTINTAMENTE.

Por la presente se les confiere a Ustedes Poder amplio y suficiente para que conjunta o separadamente y en nuestro nombre y representación, procedan a representarnos en toda clase de asunto en las materias de propiedad industrial e intelectual en México y/o Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela.

En relación con el anterior objeto de este mandato, se otorga a Ustedes las facultades inherentes a un mandato general y particularmente las necesarias para presentar toda clase de solicitudes y ocurso, ante toda clase de autoridades y particulares; para autorizar con su firma toda clase de documentos; para pagar derechos e impuestos, así como para incurrir en cualquier otro gasto que resulte necesario, para presentar oposiciones y consentimientos en relación con solicitudes de registro de marcas de terceros para hacer limitaciones o aclaraciones; para presentar cancelaciones voluntarias de registro de marcas propiedad del otorgante, para oír, recibir y contestar toda clase de notificaciones y resoluciones, para recurrirlas ante la autoridad que corresponda, sea judicial o administrativa; para promover juicios de amparo o para ocurrir a ellos como parte tercera perjudicada; para defender la validez de toda clase de patentes y registro de marcas; para promover y obtener declaraciones de nulidad y de extinción de registro de terceros, de infracción de patentes, registros marcarios y demás derechos de propiedad industrial e intelectual, para presentar querrelas y denuncias y de cualquiera otra manera perseguir infracciones de tales derechos y en general para hacer todo lo necesario para la constitución, conservación y defensa de los mismos incluyendo las facultades de sustituir total o parcialmente este poder y de ratificar toda clase de actos jurídicos realizados anteriormente por Ustedes o por otros apoderados en las antes mencionadas materias.

El otorgante cuenta con la facultad de otorgar poderes que le ha sido conferida por el siguiente documento (Estatuto, Acta Constitutiva, Resolución del Consejo de Administración) de fecha emitido en la ciudad de

SIGNATURE AND ADDRESS OF TWO WITNESSES

(Firma y domicilio de dos testigos)

1. NAME OF WITNESS: (Nombre) VIJAYA RAGHAVAN: P
ADDRESS: (Dirección) NEW NO. 42/1, 1 CROSS
GUPTHA LAYOUT, ULSCOR, BANGALORE - 560008

SIGNATURE OF WITNESS

(Firma del testigo)

2. NAME OF WITNESS: (Nombre) MANJUNATH

ADDRESS: (Dirección) NEW NO. 42/1, 1 CROSS
GUPTHA LAYOUT, ULSCOR, BANGALORE - 560008
KARNATAKA INDIA

SIGNATURE OF WITNESS

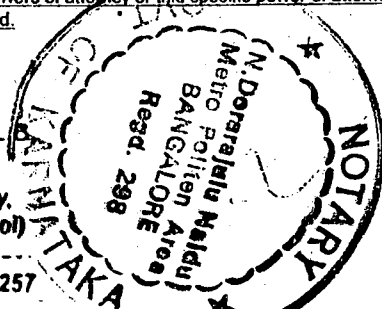
(Firma de testigo)

IMPORTANT NOTES:

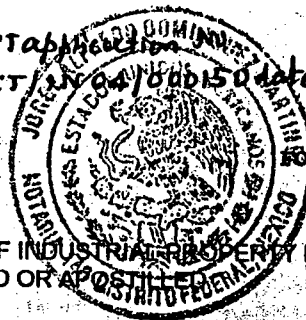
- (1) This document does not require notarial certification or legalization nor apostille.
- (2) Please identify the corporate resolution (such as Chart of Incorporation or Bylaws or Board of Directors Meeting) whereby the Officer executing this document was given authority to grant powers of attorney or this specific power of attorney, mentioning its date and place of execution as well.
- (3) For individuals, signature is only required.

KARAN AHMED B.Com., LL.B.
Advocate

No. 50, 2nd Cross, Noshan Colony,
Tilaknagar, (near C.E.S. High School)
Jayanagar, Bangalore - 560 041 -
Mobile : 98451 08175, Res : 26543257



Re: PCT Application
PCT/JP/04/000150 dated 31-5-04



By this presents an ample and sufficient Power of Attorney is granted to you in order that jointly or separately and in our name and representation, you may proceed to represent us in all kind of intellectual and industrial property matters in Mexico and/or Argentine, Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Panama, Paraguay, Peru, Uruguay and Venezuela.

In relation with the above object of this Power of Attorney the faculties inherent to a general power are bestowed to you particularly those faculties necessary to file all kind of applications and petitions before all kind of authorities and individuals; to authorize with your signature all kind of documents; to pay fees and taxes as well as to disburse any other necessary expenses; to file oppositions and consents in connection with applications for trademark registrations lodged by third parties, to make limitations and clarifications; to hear, receive and answer all kind of notifications and to respond to them before the corresponding authority be it judicial or administrative; to promote "Amparo" suits and to intervene in them as third damaged party; to defend the validity of all kind of patents and trademarks registrations; to promote and to obtain declarations of nullity and of extinction of registrations of third parties and of infringement of patents, trademarks registrations and of other industrial property and intellectual property rights; to file complaints and denouncements and to persecute in any other manner infringements of said rights and in general to do anything necessary for the enforcement preservation, and defense of the same rights, including the power to fully or partially substitute this power and to ratify all kind of legal acts previously executed by you and by other proxies or mandatories in the above fields.

Grantor has been authorized to grant and execute powers of attorney by means of corporate resolution contained in (Bylaws, Chart of Incorporation, Board of Directors Meeting) dated (date) in the city of BANGALORE (place of issuance).

(i) Mr. RAMASWAMY RAJENDRAN
NAME OF THE GRANTOR: (ii) Ms. KAMALA RAJENDRAN, both

(Nombre del otorgante) NO. 5, DOMLUR BDA, 2ND STAGE,

COMPANY 3rd PHASE, BANGALORE-560

(Compañía) KARNATAKA, INDIA

TITLE: both are applicants/inventor.

(Puesto) both are INDIAN NATIONALS.

5 DEC 2005

(i) Mr. RAMASWAMY RAJENDRAN (ii) Ms. KAMALA RAJENDRAN

SIGNATURE OF GRANTOR

(Firma del otorgante)

Signature of the Officer executing this document as well.

N. DORAJULU NAIDU
Advocate & Notary
245, 1st Main,
5th Block, Indira Nagar,
Bangalore - 560 095

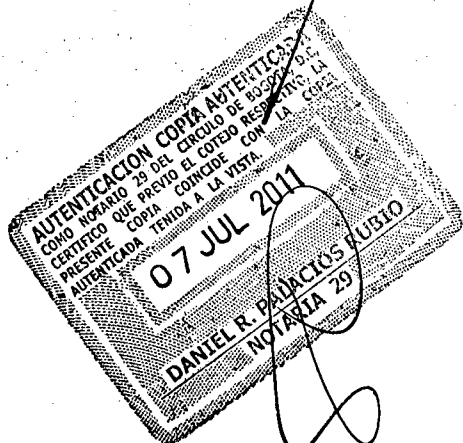
5 DEC 2005



84

SIGUIENTE ES UNA CERTIFICACION DE FE DE HECHOS
COMPARACION EN EL COTEJO DE ESTA COPIA CON SU ORIGINAL Y
DESPRENDER DE ESA COMPARACION, CON LOS DOS A LA VISTA, SI
QUEBIA ES REPRODUCCION DE ESTE. TIENE LUGAR CON FUNDAMEN-
TO EN LOS ARTICULOS 97, 155 FRACCION I Y 160, TODOS DE LA
LEY DEL NOTARIADO.

JORGE ALFREDO DOMINGUEZ MARTINEZ, TITULAR DE LA NOTARIA 140
DEL D.F. C E R T I F I C O QUE ESTA COPIA DE UNA FOJA ES
FIEL REPRODUCCION DE SU ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA.- EL
PRESENTE COTEJO QUEDO REGISTRADO ESTA FECHA CON EL NUMERO
SEIS MIL NOVECIENTOS VEINTICINCO, LIBRO NUEVE DE COTEJOS
DE LA NOTARIA A MI CARGO.- DOY FE.- DISTRITO FEDERAL,
MEXICO, A PRIMERO DE FEBRERO DE DOS MIL SEIS.



Marcas - Patentes
Modelos - Diseños
Nombres Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690824
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI - ASIPI - AIPPI

The Undersigned BAUDELIO HERNANDEZ DOMINGUEZ, citizen, adult and living in MEXICO, in my position of legal Representative of _____ with headquarters in _____, which was initially incorporated at _____, Country _____,

grant ample an sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out before your office all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, change of name, change of address, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute, waiving to rights, to file cancellation actions for not using, for notoriety and/or genericity and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

ID Card No. HRDMBD53110813H700 issued in Mexico

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading _____ is authentic: that signer is _____ and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of _____

All the foregoing facts are know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich he, the Notary, attests.

Granted and signed, at _____ on _____

Notary Public.

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial Certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a Usted BAUDELIO HERNANDEZ DOMINGUEZ ciudadano MEXICANO mayor y vecino de MEXICO para manifestarle que en mi condición de Representante legal de RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN domiciliados en No. 5 BDA Domlur, II Stage III phase, Bangalore 560 071, India, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten ante Ustedes toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, cambio de nombre, cambio de domicilio, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir, renunciar derechos, presentar acciones de cancelación por no uso, por notoriedad y/o genericidad y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente.

El presente poder revoca y cancela cuantos poderes se hubieren otorgado por la Compañía con anterioridad a esta fecha en el territorio de la República de Colombia.

Atentamente,

C.C.

Certificación Notarial:

El infrascrito Notario Publico certifica que la firma que antecede y dice _____ es auténtica: que el firmante es _____ de _____

que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de _____

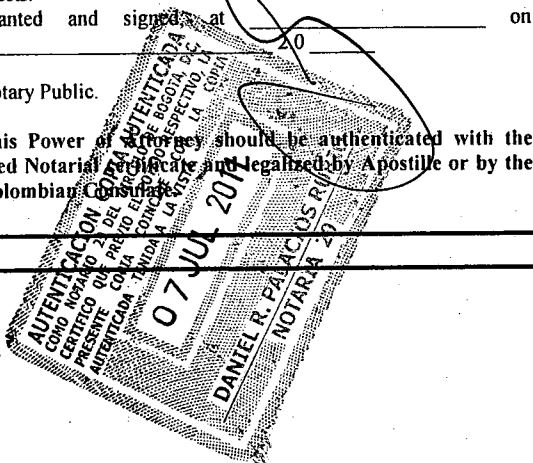
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____ el _____ de _____ de 2.0 _____

Notario Público.

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.

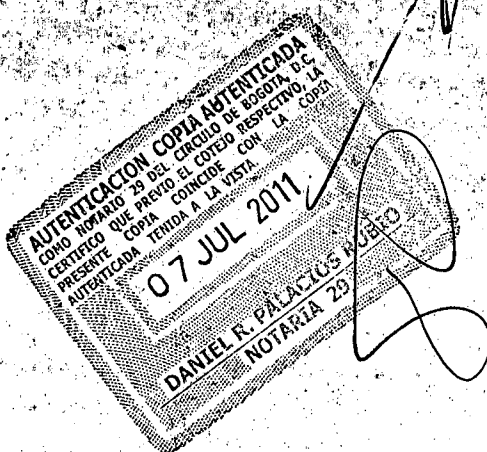




ES PRIMER TESTIMONIO QUE SE EXPIDE PARA LOS APODERADOS, SEÑORES LICENCIADOS BADELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ, ROSA MARÍA CASTILLO HERNÁNDEZ, LAURA E. ORDORICA BERNAL, JUDITH GUERRERO, CONSTANZA LUCINI, FELIPE BUENDÍA MORALES, OMAR ISRAEL CARREÑO ROBLES, JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS Y CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, PARA QUE LES SIRVA DE TÍTULO CON QUE ACREDITAR SU PERSONALIDAD.- LE CORRESPONDE SER EL PRIMERO EN SU ORDEN DE EXPEDICIÓN.- VA EN CUATRO FOJAS ÚTILES COTEJADAS Y PROTEGIDAS POR KINEGRAMAS, LOS CUALES PUEDEN NO TENER NUMERACIÓN SEGUIDA.- DISTRITO FEDERAL, MÉXICO, A SIETE DE FEBRERO DE DOS MIL SEIS.- DOY FE. -----

EXP. 06_0253

[Handwritten signature]



210

OFFICE



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
CONSEJERIA JURIDICA Y
DE SERVICIOS LEGALES
Dirección General Jurídica
y de Estudios Legislativos
México

D. F.



Apostille
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

Derechos \$ 52.48

No. Orden 1784

En Mexico el presente documento público ha sido firmado
por **JORGE ALFREDO DOMINGUEZ MARTINEZ**
quien actúa en calidad de **NOTARIO 140 DEL DISTRITO FEDERAL.**

y está revestido del sello correspondiente a **NOTARIA 140 DISTRITO
FEDERAL, MEXICO.**

Certificado en **MEXICO, D.F.** por **OSCAR LÓPEZ ROSAS**
SUBDIRECTOR CONSULTIVO Y DE CONTRATOS DE LA D.G.J.E.L. DE LA
CONSEJERIA JURIDICA Y DE SERVICIOS LEGALES.

MEXICO el **09** de **FEBRERO** de **2006**

Firma

OLR/MTCT/1784

AUTENTICACION COPIA AUTENTICA
COMO NOTARIO 29 DEL CIRCULO DE BOGOTA
PRESENTE COPIA CONCORDA CON LA COPIA
AUTENTICADA TENER A LA VISTA.
07 JUL 2011
DANIEL R. PALACIOS RUBIO
NOTARIA 29

ESPACIO EN BLANCO



NOTARIA 29 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

The chemical literature search on the species of *Caralluma* and *Boucerosia* revealed that they contain saponins, triterpenes and other categories of chemical compounds. Preliminary investigation on *Caralluma edulis* showed the presence of protein, carbohydrates and different elements (i.e. Mg, Na, Ca) [37]. Whereas *Caralluma burchardii* is reported to contain, sitosterol, sitosterol acetate, lupeol, lupeol acetate, guimarenol, lupenone and 3,4-seco-lup-20 (29)-ene-3-oic acid methyl ester [33]. The examination of *Caralluma dalzielii* showed the presence of desacyl genin.

The herb drug, *Caralluma* is utilized in Oriental system of medicine to cure diabetic and rheumatic patients. Although some of the *Caralluma* species have been examined phytochemically, however, there was very little published work on *Caralluma tuberculata* as well as *C. edulis* prior to this investigation. Therefore an attempt has been made to extract and isolate different types of chemical constituents from *Caralluma tuberculata* and *C. edulis*, and in turn elucidate their structures through chemical and spectroscopic means. It was also intended to correlate either the extract or the isolated chemical substances from these two species with their biological evaluation, i.e. brine shrimp bioassay, hypoglycaemic activity, antibacterial screening, cardiovascular profile, pregnane-³H-ouabain binding assay and platelet aggregation.

The experimental work on both the species was started with the extraction of fresh material of the entire plants of *Caralluma tuberculata* and *C. edulis* through percolation with ethanol. This procedure was repeated three times, and the combined ethanolic extract was evaporated under reduced pressure to furnish a dark brown syrupy liquid. This syrupy matter was partitioned vigorously with ethyl acetate and water. The ethyl acetate was discarded and the aqueous layer processed further. The aqueous layer was partitioned with *n*-butanol, and the *n*-butanol soluble parts were poured in diethyl ether furnishing precipitates of crude pregnane glycosidic mixture and other types of chemical constituents. Later on crude precipitates, after removing moisture, was lyophilized and obtained as an amorphous powdered material. The quantitative estimates of the different extracts and isolates of the above mentioned procedure are given in the experimental part.

The crude ethanolic extract was tested chromatogenically for sterols, terpenoids, flavonoids and pregnane types of glycosides. The positive results for the presence of aforementioned chemical classes of compounds were obtained by spraying with Liebermann-Buchardt, vanillin sulphate, vanillin phosphoric acid and ceric sulphate reagents.

The crude extract of *Caralluma tuberculata* and *C. edulis* was subjected to silica gel column chromatography. The elution was carried out into a solvent gradient of increasing order of polarity containing hexane, ethyl acetate, methanol and finally with only pure methanol. The several hundred fractions so eluted were repeatedly chromatographed, and on the terms dictated through TLC monitoring grouped into eight different fractions depending upon the nature of different compositions of chemical substances present therein. Fractions so classified were: fraction I (n-hexane, 100%), fraction II (n-hexane-ethyl acetate, 90:10), fraction III (n-hexane-ethyl acetate, 50:50), fraction IV (n-hexane-ethyl acetate, 30:70), fraction V (ethyl acetate only), fraction VI (ethyl acetate-methanol, 85:15), fraction VII (ethyl acetate-methanol, 90:10), fraction VIII (ethyl acetate-methanol, 85:15). Out of these fractions pure compounds of various categories were obtained through repeated column chromatography, preparative thin layer chromatography (PTLC), flash chromatography, and high pressure or performance liquid chromatography (HPLC). These fractions afforded different types of molecules such as: Fraction I: β -sitosterol; Fraction II: taraxasterol; Fraction III: α -amyrin, β -amyrin, α -amyrin cinnamate and α -amyrin acetate; Fraction IV: β -sitosterol glycoside; Fraction V: luteolin-4'-glycoside; kaempferol-3-glycoside and kaempferol-

7-glycoside; Fraction VI: Caratuberside A and B; Fraction VII: Caratuberside C, D and E; Fraction VIII: Caratuberside F and G.

The compounds so isolated in pure form were subjected to extensive spectroscopy such as ultraviolet, infra red, nuclear magnetic resonance and mass spectroscopy. In the NMR spectroscopy, both $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and $^{13}\text{C-NMR}$ spectroscopy were carried out, which included experiments such as decoupled and coupled spectra, NOE difference measurements DEPT spectra, COSY-45, J-resolved spectra and heteroocopy experiments. Mass spectrometric measurements of different isolated compounds were determined through EI, FD, FAB positive and FAB negative procedure. Alternatively, HRMS (high resolution mass spectrometry) and elemental analysis were also carried out to ascertain the molecular weights of the glycosides.

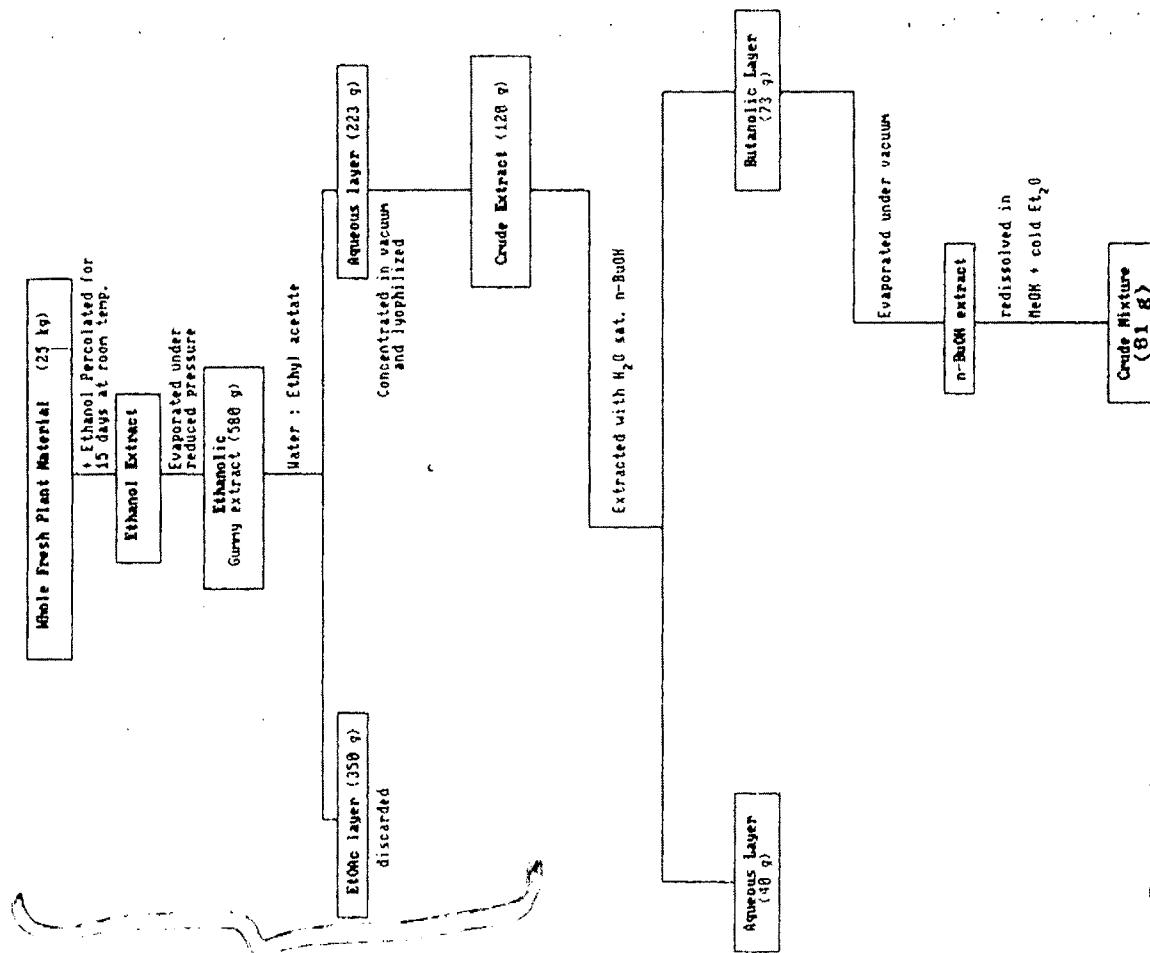
The chemical degradation of glycosidic constituents, such as acid hydrolysis and enzyme hydrolysis were also performed. In derivatization experiments of the isolated compounds, acetate formation was also achieved. All these endeavours in turn consequently led to the elucidation of structures of different types of chemical compounds present in the plant.

"b" were gently mixed before use and heated for 10-15 minutes at 100°C, with this chromogenic reagent brown and bluish spots of glucose and O-methyl fucose sugars may be observed respectively.

(b) EXTRACTION AND FRACTIONATION

The whole plant of *Caralluma tuberculata* N. E. Brown (25 kg) was purchased from the vegetable market of Karachi, and identification was kindly carried out by Prof. Dr. S. I. Ali, Department of Botany, University of Karachi, Karachi. A voucher specimen of the plant was deposited on herbarium sheet in the Department of Pharmacognosy. The fresh material was chopped into small pieces and extracted with EtOH after percolation at room temperature for fifteen days. The EtOH extract was evaporated under reduced pressure, which furnished a dark green thick semi-solid residue (580 g). In this extract water was added followed by EtOAc to separate lipophilic compounds. The EtOAc fraction was discarded and aqueous fraction was concentrated under reduced pressure and lyophilized to give (223 g) of crude mixture of different chemical compounds.

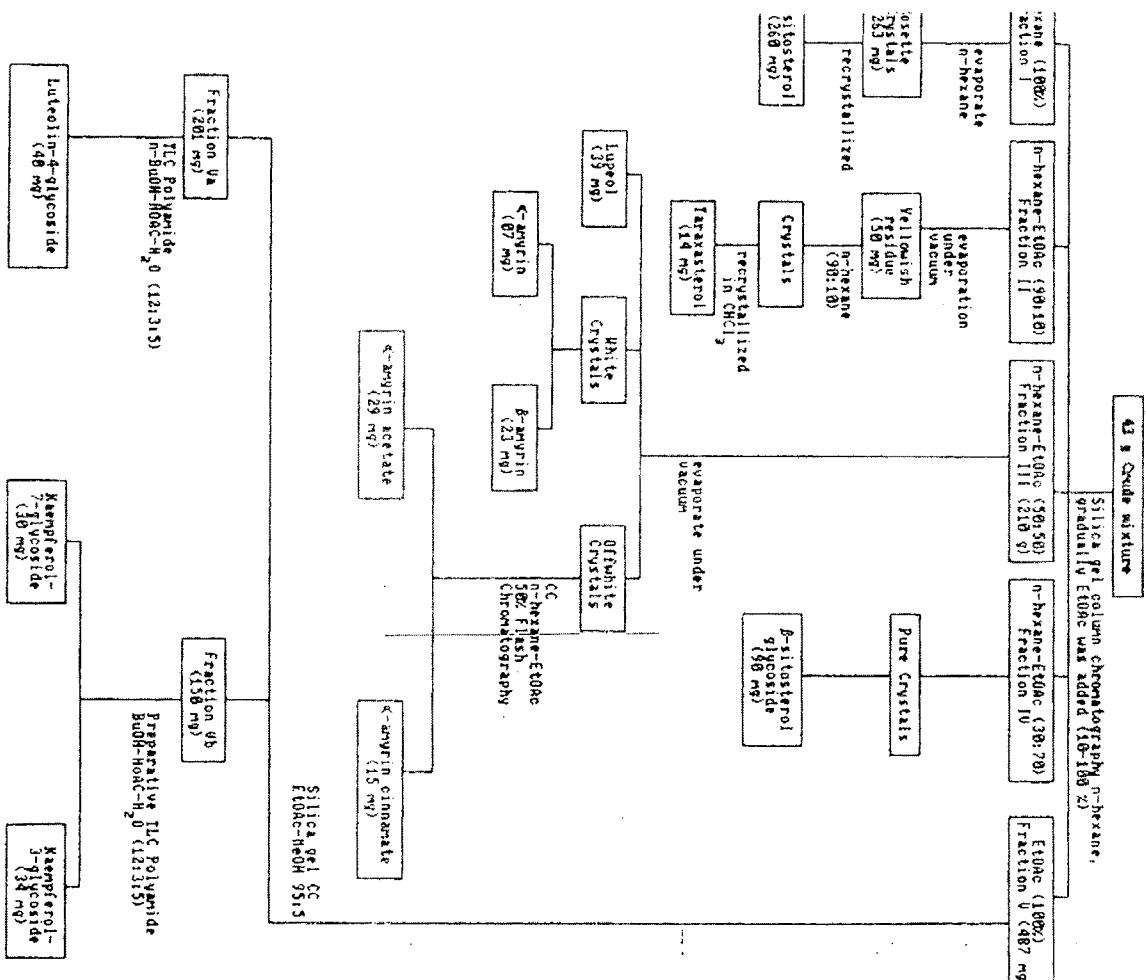
The extract so obtained was partitioned between water and presaturated n-BuOH. The n-BuOH extract (73 g) was redissolved in a small quantity of MeOH and then poured into



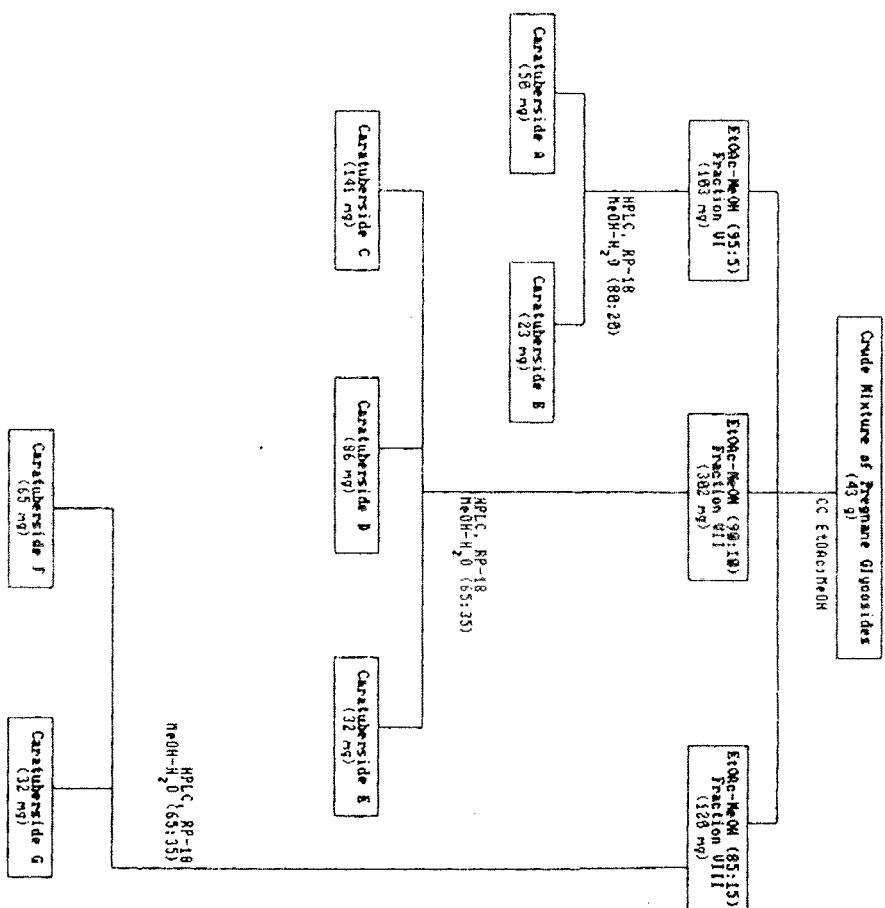
SCHEME-10

Schematic diagram of the isolation and purification of chemical compounds.

(continued...)



[continued...]



Gold-Et-O which resulted the precipitation of crude glycoside mixture. The procedure was repeated several times and the yellow precipitate was collected by filtration. The crude mixture (51-g) gave a positive Liebermann-Burchardt test for sterols, triterpenes and glycosides, whereas vanillin-sulphate and ceric sulphate reagents showed the presence of earlier mentioned groups of compounds.

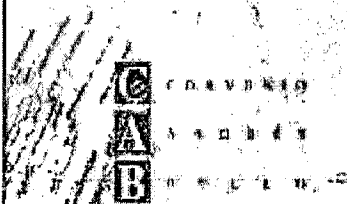
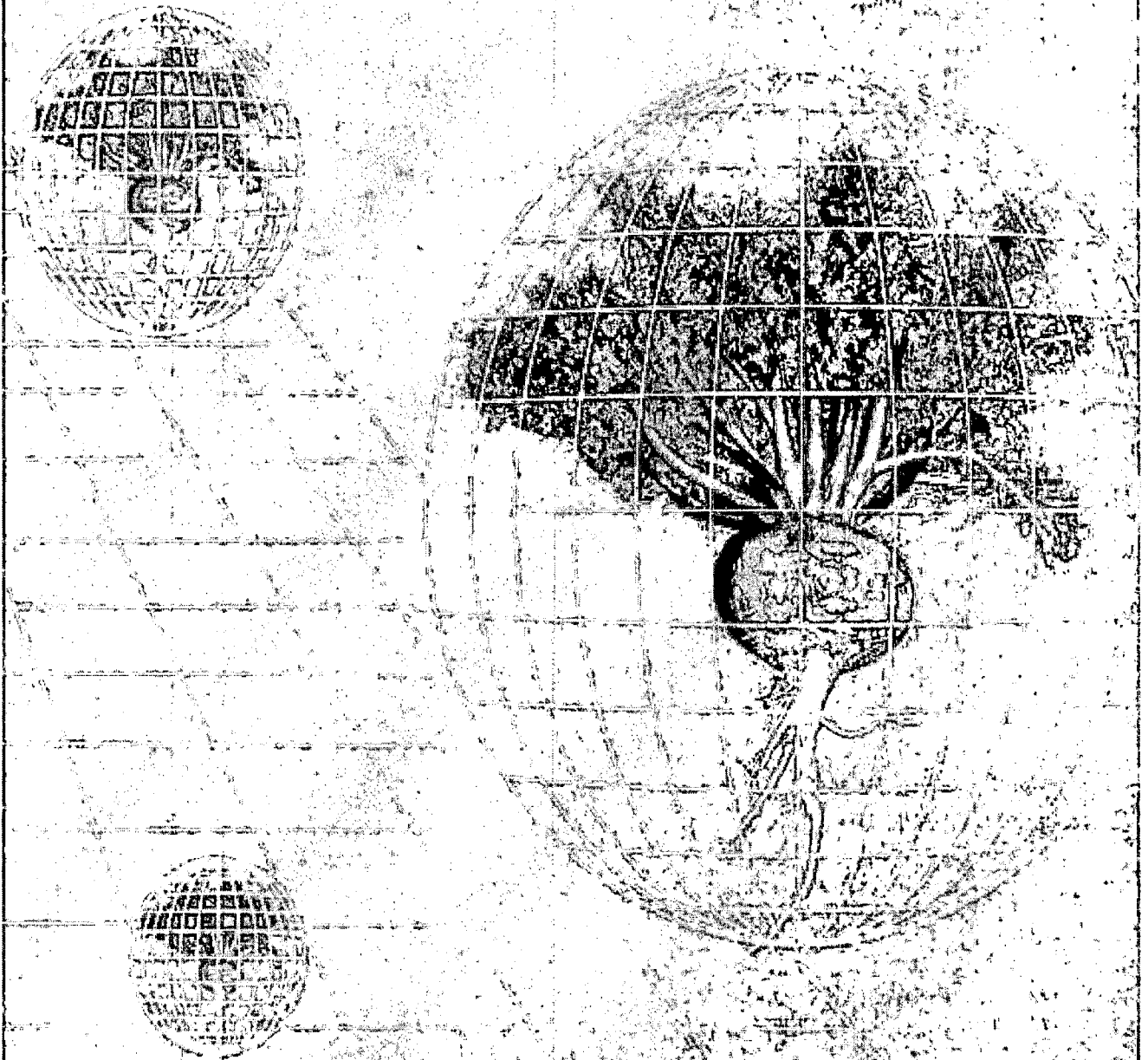
(c) ISOLATION AND CHARACTERIZATION

The crude mixture (43 g) was subjected to silica gel column chromatography and eluted first with *n*-hexane, thereafter EtOAc and MeOH were gradually added. Several fractions (250 ml each) were collected. The schematic representation of isolation of different chemical compounds is given in the Scheme-10.

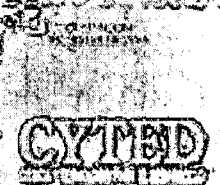
Fraction (I) (*n*-hexane):

The *n*-hexane was evaporated from the fraction under vacuum as a result of which rosette crystals (263 mg) were obtained. The crystals upon recrystallization in CHCl₃ furnished a pure compound (260 mg). It was identified as *n*-sitosterol on the basis of spectroscopic evidences and by comparison with an authentic sample (Co-TLC, Co-mps).

Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos



Autor:
Nikolai Shatopri
Editor:
Roberto Pinzón S.



© Convenio Andrés Bello, 2000
© Subprograma X Cyted, 2000
© Nikolar Sharapin, et al.

Primera edición: marzo del 2000
Realización: Área de Ciencia y Tecnología del Convenio Andrés Bello
& Red Iberoamericana de Productos Fitofarmacéuticos
(RIPROFITOI) del Subprograma X del CYTED.

Secretaría Ejecutiva del Convenio Andrés Bello (SECAB)
Avenida 13 No. 85-80
Apartado Aéreo 53465
Teléfonos: (571) 6181712, 6181701, 5301640.
Fax (571) 6100139.
E-mail: ecobello@int.cab.int.co
Internet: <http://www.cab.int.co>
Santafé de Bogotá, D.C., Colombia.

Editor: Roberto Pinzón S.
Coordinación editorial: Henry Yesid Bernal, Mahabir P. Gupta & Alvaro Campo Cabal
Diseño de cubierta: Camilo Molina
Ilustraciones: Luis Aurelio Durán
Fotografías de cubierta: Rolando Aliaga Cárdenas. *Lepidium meyeri* Walpers.
Diseño y armada electrónica: Azucena Martínez - Soporte Editorial
Impresión: Quebecor-Imprimeandes
Santafé de Bogotá, D.C., Colombia.

Reservados todos los derechos.
Este libro no podrá ser reproducido en forma alguna,
total o parcialmente, sin la autorización escrita
del Convenio Andrés Bello.
Queda hecho el Depósito Legal que exige el Decreto 460 de 1995.

El contenido de este libro es responsabilidad de los autores.

Impreso en Colombia
Printed in Colombia

EXTRACCIÓN

CONSIDERACIONES INICIALES

Antes de empezar un proceso extractivo en una escala piloto o industrial, se debe definir la selectividad del solvente a ser usado en el proceso. Dependiendo del propósito al que se destine, se puede obtener un extracto cuya composición química contenga la mayor parte de los constituyentes químicos de la planta, o un extracto que contenga solamente constituyentes químicos con una determinada característica. En el primer caso, normalmente se usa un solvente de naturaleza general, de alta polaridad, como el alcohol etílico o el metanol. En el segundo caso se emplea un solvente selectivo, de menor polaridad, como el hexano que sólo extrae de la planta las grasas vegetales y otros componentes apolares. La escogencia del solvente de extracción, así como la permanencia en la composición química de la materia vegetal, representan dos aspectos de suma importancia en cualquier proceso de fabricación, bien sea de productos fitoterapéuticos o bien sea de sustancias naturales aisladas.

La materia prima vegetal en la industria de fitofármacos está representada, en la mayoría de las ocasiones, por la droga seca. De esta manera, cuando la droga se pone en contacto con el solvente se inicia un proceso opuesto al proceso de secado que tiende a reconstituir el estado original de la célula. Inicialmente el solvente penetra en la célula vegetal y expulsa el aire contenido en el citoplasma, dándose inicio de esta forma al proceso extractivo. La penetración del solvente en la célula induce un momento dipolar en las moléculas de los compuestos que van a ser extraídos. Es de esta manera como las sustancias extraíbles se adhieren a las moléculas del solvente. La capacidad de asociación puede expresarse en términos de la constante dieléctrica (ϵ). Cuanto más polar sea un solvente, mayor será su respectiva constante dieléctrica. Compuestos ionizables y/o altamente polares se disuelven en solventes de elevada constante dieléctrica; al igual que compuestos apolares se disolverán en solventes de baja constante dieléctrica. En la Tabla 5 están relacionados diversos solventes y sus respectivos valores de la constante dieléctrica.

La salida del complejo "droga-solvente", en el caso de células enteras, depende del equilibrio entre la concentración de este complejo en el interior y en el exterior de la célula. Los procesos extractivos interfieren en la constante de equilibrio desplazándolo hacia el exterior de la célula.

Tabla 5. Valores de la constante dieléctrica de algunos solventes^a

Solventes	Constante dieléctrica (ε) a 25°C
Hexano	1,89
Ciclohexano	2,02
1,4-dioxano	2,21
Tetracloruro de carbono	2,24
Benceno	2,28
Tolueno	2,38
Acetonitrilo	3,88
Éter etílico	4,34
Cloroformo	4,87
Acetato de etilo	6,02
Ácido acético	6,15
Tetrahidrofurano	7,58
Diclorometano	9,14
Piridina	12,3
2-butanol	15,8
1-butanol	17,8
2-propanol	18,3
1-propanol	20,1
Acetona	20,7
Etanol	24,3
Metanol	33,6
Glicerina	43,0
Agua	78,3

La capacidad de una mezcla de solventes de inducir un momento dipolar puede ser calculada. La constante dieléctrica del sistema depende de la constante de cada uno de ellos y de su respectivo porcentaje en la mezcla. Siendo así, se puede calcular la constante dieléctrica (ε) del sistema a través de la fórmula:

$$\epsilon \text{ del sistema} = \frac{\epsilon A \times \%A + \epsilon B \times \%B + \dots \epsilon n \times \%n}{100}$$

Un sistema constituido por 50% de agua, 30% de alcohol etílico y 20% de glicerina, posee una constante dieléctrica de:

$$\epsilon = \frac{(80,4 \times 50) + (24,3 \times 30) + (43 \times 20)}{100} = 56,09$$

Los solventes más usados en las industrias de productos fitoterapéuticos son el agua, el alcohol etílico, la glicerina, el propilenoglicol y mezclas de estos líquidos.

En la industria de aislamiento de productos naturales puros, los solventes más utilizados son los hidrocarburos, los hidrocarburos clorados, los alcoholes, los ésteres, los éteres, las cetonas y los aceites.

En el proceso de escogencia de un solvente determinado es necesario considerar aspectos relacionados con la selectividad, la facilidad de manipulación, el precio, la seguridad y los riesgos en cuanto a una posible contaminación ambiental. Sin embargo, el aspecto más importante a ser considerado es el grado de toxicidad del solvente. En el supuesto caso en que parte del solvente permanezca en el producto acabado, el solvente debe ser aprobado por el órgano nacional responsable del registro del producto fitoterapéutico. Por esta razón, los productos fitoterapéuticos son elaborados, principalmente, con mezclas hidro-alcohólicas.

En el caso de aislamiento de productos naturales puros, pueden usarse otros solventes orgánicos, incluso mezclas azeotrópicas. Estas mezclas mantienen la misma concentración relativa de sus componentes cuando alcanzan su punto de ebullición, y el punto de ebullición de la mezcla es inferior al del componente cuyo punto de ebullición es más alto, por lo cual pueden ser usados en procesos extractivos, incluso del tipo Soxhlet, ya que no se presenta la separación de los componentes de la mezcla. Ejemplos de sistemas azeotrópicos binarios se pueden observar en la Tabla 6.

El agua utilizada en los procesos extractivos no necesita ser desmineralizada o destilada, puesto que la materia prima vegetal contiene sustancias minerales en diferentes concentraciones. Por consiguiente, es suficiente que el agua pase por las pruebas que la clasifican apta para el consumo humano, es decir que sea potable, y será utilizada siempre y cuando no posea dureza excesiva y tenga pureza microbiológica compatible.

Durante el proceso de extracción ocurren dos fenómenos paralelos: la lixiviación de las sustancias solubles de células rotas y la disolución y difusión de las sustancias solubles de células intactas. Mientras la lixiviación de las sustancias de las células rotas es rápida, la difusión de las sustancias a través de la membrana de células intactas es lenta y requiere etapas de humedecimiento y ablandamiento para aumentar la permeabilidad de la membrana. Este proceso comprende tres etapas: la penetración del solvente en la célula, la disolución de las sustancias extraíbles y la difusión de la solución fuera de la célula vegetal.

Tabla 6 . Sistemas azeotrópicos binarios y sus respectivos puntos de ebullición³

Componente 1	% (p/p)	Componente 2	% (p/p)	Punto de ebullición (°C)
n - hexano	81	Benceno	19	68,9
n - hexano	96	n - propanol	04	65,7
n - hexano	78	Isopropanol	22	61,0
Cloroformo	72	n - hexano	28	60,0
Cloroformo	88	Metanol	12	53,5
Cloroformo	93	Étanol	07	59,4
Metanol	27	n - hexano	73	50,0
Metanol	37	Ciclohexano	63	54,2
Metanol	39	Benceno	61	48,3
Metanol	21	CCl4	79	55,7
Metanol	86	Acetona	14	55,7
Metanol	19	Acetato de etilo	81	54,0
Metanol	92	Acetato de etilo	08	62,3
Etanol	95,57	Agua	4,43	78,15
Etanol	21,0	n-hexano	79,0	58,6
Etanol	30,6	Acetato de etilo	69,4	71,8
Etanol	40	Metiletilcetona	60,0	74,8
Isopropanol	23	Acetato de etilo	77,0	74,8
Metiletilcetona	86	Metanol	14	55,9
Metiletilcetona	89	Agua	11	73,6
Metiletilcetona	37	Benceno	63	78,3
Metiletilcetona	29	CCl4	71	73,8
Dietyl éter	40	Etanol	60	74,8
Acetato de etilo	95	Agua	05	34,2
Acetato de etilo	81	Metanol	19	54
Acetato de etilo	69	Etanol	31	71,8

VARIABLES DEL PROCESO EXTRACTIVO

Las variables que interfieren en el proceso de extracción, independientemente de la escala de producción o del tipo de producto final, son: el estado de división de la droga, la agitación, la temperatura, el pH, la naturaleza del solvente y el tiempo de extracción.

ESTADO DE DIVISIÓN DE LA DROGA

Teóricamente, la eficiencia del proceso extractivo sería mayor cuanto menor sea el tamaño de las partículas, ya que así se obtiene una mayor área de contacto con el solvente. En la práctica, la presencia de partículas muy finas dificulta los procesos de percolación, pues se presenta compactación y formación de falsas vías, y los procesos de maceración, en donde las partículas pasan al extracto, haciendo necesaria la realización de la etapa adicional de filtración, la cual no siempre es de fácil ejecución.

Por otro lado, la penetración del solvente en fragmentos mayores de la droga es lenta y la salida de las sustancias extraíbles es difícil. Por esta razón, se recomienda la utilización de polvos moderadamente gruesos para la gran mayoría de las drogas.

AGITACIÓN

La eficiencia del proceso extractivo es función del equilibrio de saturación del solvente. La agitación hace que nuevas cantidades de solvente, pobre en las sustancias extraíbles, entren en contacto con el sólido y un nuevo punto de equilibrio de saturación sea alcanzado. El movimiento del líquido, con ayuda de bombas para la recirculación del solvente o agitadores mecánicos, desplaza el equilibrio en el sentido de la saturación del solvente, aumentando la eficiencia del proceso.

TEMPERATURA

La disolución de las sustancias extraíbles es facilitada por el aumento de la temperatura; de la misma manera que la agitación, la temperatura contribuye al desplazamiento de la constante de equilibrio de saturación y aumenta la eficiencia del proceso. Sin embargo, muchos principios activos son termolábiles y pueden ser destruidos, total o parcialmente, a temperaturas elevadas. El aumento de la temperatura también puede causar la pérdida de sustancias volátiles, como por ejemplo, los componentes de aceites esenciales.

pH

El pH influye en la solubilidad de diversos compuestos ya que permite la posibilidad de formación de sales. La obtención de alcaloides constituye un ejemplo clásico de la influencia del pH en el proceso de extracción. La extracción de alcaloides con solventes orgánicos de baja polaridad exige un pretratamiento con soluciones alcalinas,

buscando con esto liberar los alcaloides de sus sales y, así, volverlos solubles en el solvente orgánico. En el caso de extracción de alcaloides con soluciones acuosas es necesario un pH ácido, buscando con esto la conversión de los alcaloides en sus respectivas sales, solubles en agua.

NATURALEZA DEL SOLVENTE

Dependiendo de la finalidad deseada, el solvente utilizado extrae, selectivamente o no, cierta clase de compuestos. Entre los solventes generales, los más utilizados son los alcoholes alifáticos de hasta 3 carbonos o mezclas de éstos con el agua. Estos solventes logran extraer la gran mayoría de las sustancias naturales de interés como los alcaloides, los flavonoides, los glicósidos cardiotónicos y los terpenos. Debido a su poder extractivo, estos solventes son los indicados para los casos en que los constituyentes activos de las plantas no son bien conocidos, siendo necesario agotar completamente la droga. El alcohol etílico y sus mezclas con agua es el solvente por excelencia para la obtención de extractos y tinturas.

- Cuando no existen estudios específicos, se recomienda utilizar una mezcla de alcohol: agua 7:3 ó 8:2 para la extracción de las partes leñosas de la planta, raíces y semillas, mientras la proporción de 1:1 es recomendada para extraer las hojas o las partes aéreas verdes², ya que en esta concentración se evita la extracción de la clorofila y de las sustancias polimerizadas o resinoides que, generalmente, no presentan actividad terapéutica, pero complican las etapas siguientes de purificación, por el hecho de presentar precipitados viscosos.

TIEMPO DE EXTRACCIÓN

El tiempo de extracción se determina experimentalmente en función del solvente y del equipo seleccionado. Esta variable es resultante de todos los factores mencionados previamente. El tiempo de extracción debe ser suficiente para permitir la separación de los compuestos de interés, aunque se debe prestar cuidado para que no sea excesivo. Prolongar el tiempo de extracción más allá del estrictamente necesario, no influye en el proceso negativamente, pero sí influye en los costos del consumo de energía y de mano de obra no necesaria, lo que acarrea un encarecimiento del proceso industrial.

PROCESOS DE EXTRACCIÓN

Los procesos de extracción varían en función de la escala de producción, de la naturaleza y calidad de la materia prima y de la natu-

raleza del solvente. Los procesos de extracción pueden ser divididos en dos grupos:

- procesos que dan como resultado un equilibrio de la concentración entre el soluto y el residuo, y
- procesos que agotan completamente la droga.

Los procesos que dan como resultado un equilibrio de la concentración son la maceración y la maceración dinámica. Los procesos que agotan completamente la droga son: la percolación, la re-percolación y la extracción en contra corriente.

Los procesos de maceración y de percolación están descritos en la mayoría de las farmacopeas^{6,7}. La primera edición de la Farmacopea Brasileña describe cuatro procesos generales de preparación de extractos⁸. Todas las farmacopeas especifican el solvente, la relación entre la droga y el solvente, y la técnica a ser utilizada. Las descripciones precisas de la técnica eran la garantía de la calidad del extracto en una época en que pocos constituyentes activos de las drogas eran conocidos y las técnicas analíticas eran menos sofisticadas. Modernamente, los extractos se caracterizan por el contenido de sus constituyentes activos, determinación del residuo seco y del contenido alcohólico, no detallándose el proceso de su obtención⁸.

MACERACIÓN

El proceso de maceración consiste en poner en contacto la droga y el solvente, durante varios días. Se trata de un proceso que da como resultado un equilibrio de concentración entre la droga y el solvente, y depende de factores que están unidos a la droga, como por ejemplo, su naturaleza, el tamaño de partícula, su contenido de humedad y cantidad y factores que están relacionados con el solvente, como por ejemplo, la selectividad y la cantidad. El rendimiento del extracto disminuye cuando la relación droga/solvente aumenta. El hinchamiento de la droga es factor importante, porque aumenta la permeabilidad de la pared celular y la difusión del solvente. La velocidad con que se obtiene el equilibrio está en función del tamaño de partícula de la droga molida, así como, del grado de hinchamiento de las células y de las propiedades del solvente, como por ejemplo, su viscosidad y polaridad.

El proceso clásico de maceración consiste en dejar la droga en contacto con el solvente durante varios días, con agitación ocasional. Este proceso, también conocido como maceración simple o estática, es sumamente lento. Para abreviar el tiempo de operación, la droga y el solvente deben mantenerse en movimiento constante. Este procedimiento es conocido como maceración dinámi-

Página siguiente

ca. Tanto la maceración simple como la maceración dinámica pueden ser ejecutadas a una temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas. En este último caso el procedimiento es conocido como digestión.

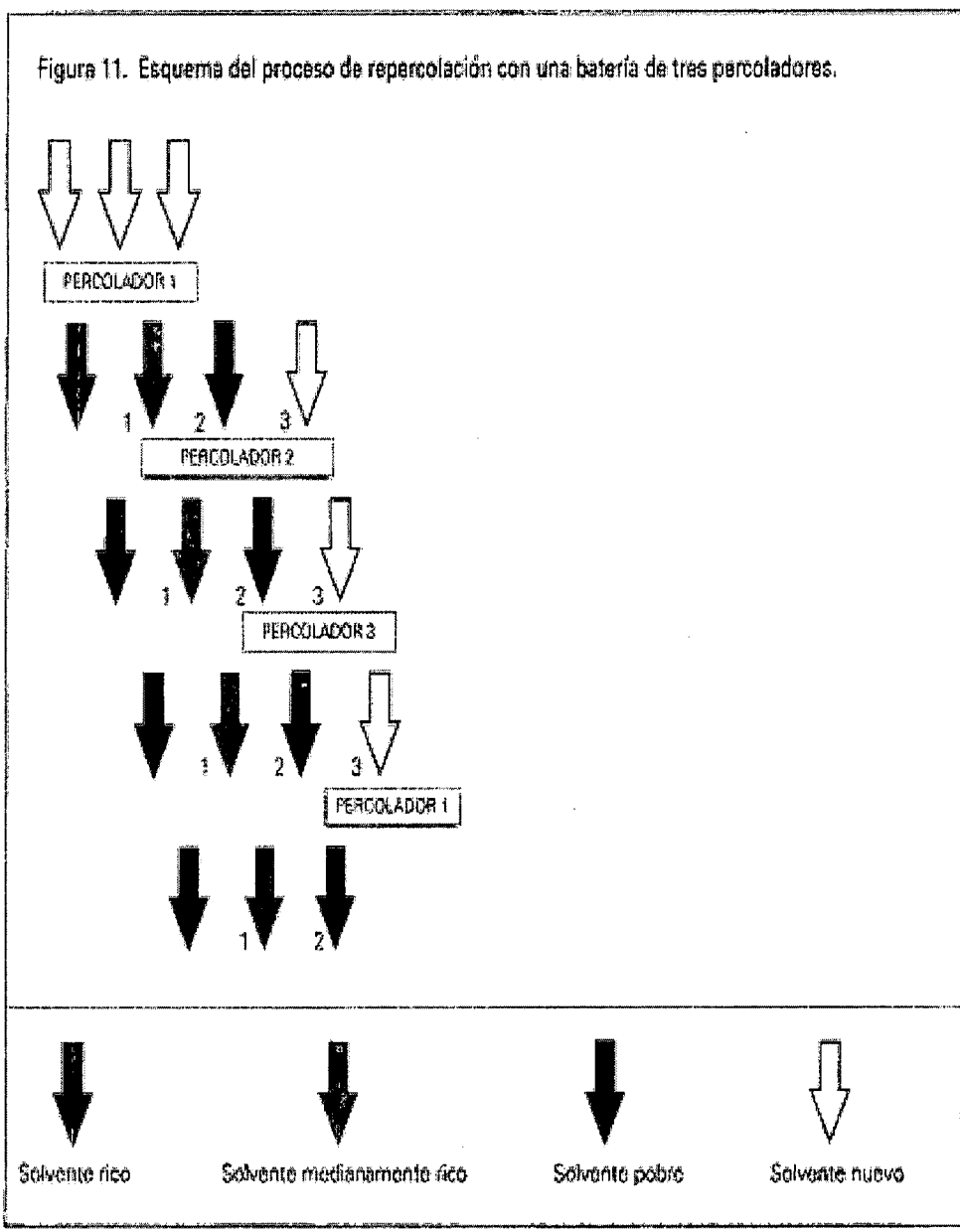
Las grandes desventajas del proceso de maceración son la lentitud del proceso y el hecho de no ser posible alcanzar la extracción completa de la droga. Para disminuir las pérdidas del extracto en el residuo de la extracción, la operación de maceración (estática o dinámica) puede repetirse dos o tres veces, después de haber escurrido el solvente de la extracción anterior. Este procedimiento disminuye la cantidad de extracto retenido en el residuo, pero aumenta la cantidad de solvente a ser recuperado. Este inconveniente puede superarse, adoptándose el esquema de procesamiento en serie, conforme es descrito para la percolación.

Este proceso es bastante utilizado para las preparaciones en pequeña escala; el uso industrial de la maceración se limita a la fabricación de extractos a partir de drogas vegetales ricas en mucílagos. Las drogas que contienen mucílagos se hinchan, de manera tal que pueden aumentar hasta en 4 veces su volumen original y dificultan el paso del solvente, lo que contraindica el uso de procesos de percolación o extracción en contracorriente. La etapa final del proceso es el prensado o la centrifugación del residuo para la recuperación de la parte del extracto retenido en él.

EQUIPOS PARA LA MACERACIÓN ESTÁTICA Y DINÁMICA

Los equipos para la maceración estática son grandes y cerrados, en ellos la droga está en contacto con el solvente durante el tiempo necesario. Este tipo de proceso está prácticamente abolido en escalas industriales y fue sustituido por los equipos con agitación. El movimiento de la droga y del solvente puede ser alcanzado por medio de un agitador interno o por el giro completo del recipiente alrededor de un eje. Ejemplos de equipos para la maceración pueden ser observados en las figuras 5, 6 y 7.

En este sistema, solamente el primer lote de materia prima es extraído con un nuevo solvente. El primer extracto, rico en sustancias extraíbles, es utilizado para el procesamiento subsecuente. El segundo extracto, todavía bastante rico en sustancias extraíbles, sirve como solvente para la primera extracción del lote siguiente, contenido en el percolador 2. El tercer extracto, pobre en sustancias extraíbles, servirá como segundo solvente, en el percolador 2 y, como primer solvente, en el percolador 3. La última extracción siempre se realiza con un nuevo solvente. Terminadas las extracciones en el percolador 1, se desocupa completamente, para que reciba una nueva porción de la droga y así continuar el proceso. El sistema de repercolación, con la utilización de baterías de percoladores, se asemeja al sistema de extracción en contracorriente.



El número de extracciones, así como el tiempo de extracción, la temperatura, la concentración alcohólica del solvente y otras variables deben determinarse experimentalmente. [31]² recomienda experimentos factoriales en donde varía solamente un factor mientras los otros permanecen fijos.

En la tabla 7 puede observarse un experimento en el cual se pretende determinar la temperatura de extracción, la concentración alcohólica del solvente y el tiempo de extracción.

Tabla 7. Determinación de la temperatura, tiempo de extracción y concentración alcohólica.

Tabla 7. Determinación de la temperatura, tiempo de extracción y concentración alcohólica.			
Parámetros	Experimento I	Experimento II	Experimento III
Concentración alcohólica	50%	50%	50%
Tiempo de extracción	1 hora	1 hora	1 hora
Temperatura	40°C	60°C	80°C
Rendimiento	2%	2,3%	1,4%

Tabla 8. Determinación de la temperatura, tiempo de extracción y concentración alcohólica.			
Parámetros	Experimento I	Experimento II	Experimento III
Concentración alcohólica	30%	50%	70%
Tiempo de extracción	1 hora	1 hora	1 hora
Temperatura	80°C	60°C	60°C
Rendimiento	1,7%	2,3%	2,9%
Tabla 9. Determinación de la temperatura, tiempo de extracción y concentración alcohólica.			
Parámetros	Experimento I	Experimento II	Experimento III
Concentración alcohólica	70%	70%	70%
Tiempo de extracción	0,5 hora	1 hora	2 hora
Temperatura	60°C	60°C	60°C
Rendimiento	1,6%	2,9%	2,9%

Los resultados muestran que las condiciones de operación son: temperatura: 60°C, concentración alcohólica: 70% y tiempo de extracción: 1 hora. Según el ejemplo arriba mencionado, la temperatura de 80°C, implica una destrucción parcial de los principios activos, mientras el hecho de prolongar la extracción por más de una hora no trae beneficios y produce el gasto inútil de energía y mano de obra.

Para mejorar el flujo del solvente a través de las drogas que tienden a la compactación y a la formación de falsas vías está indicada la adición de material inerte de buenas características de permeabilidad. En la práctica esto se consigue incorporando la cascarilla de los granos de arroz en una proporción de hasta el 10% del peso de la droga. La cascarilla de arroz está constituida casi exclusivamente por celulosa y, en la práctica, no alcanzan a pasar sus constituyentes químicos al extracto de una manera significativa. La cascarilla de los granos de arroz posee un tamaño apropiado y debe ser mezclada con la droga vegetal antes de su humedecimiento. La incorporación de la cascarilla de arroz mejora el rendimiento de la percolación en porcentajes que llegan a alcanzar el 12% (extractos de regaliza - *Glycyrrhiza glabra*) y 10% (extracción de rutina de *Gardneriana dimorphandra*)¹⁰.

EQUIPOS PARA LA PERCOLACIÓN

En los procesos industriales de repercolación son utilizados los percoladores cerrados, generalmente de forma cilíndrica, provistos de camisa de vapor, punto de inyección de vapor directo, condensadores y bombas para la circulación del solvente. La operación de carga y descarga se realiza a través de las aberturas de carga, superior, y descarga, en la parte inferior del percolador. El condensador permite operar a temperaturas próximas a la ebullición del solvente, devolviendo el condensado hacia el interior del percolador. La camisa de vapor tiene como objetivo calentar el solvente, y puede ser sustituida por un aparato de calor externo, lo cual es una ventaja, pues en el caso anterior parte de la droga en contacto con las paredes del percolador puede recibir calor excesivo. Después de la extracción exhaustiva de la droga se inyecta vapor directo en el percolador para recuperar el solvente residual. La figura 12 muestra el esquema de un equipo para la repercolación.

La operación de descarga de los percoladores es, generalmente, dificultosa y toma bastante tiempo. Por esta razón están ganando espacio los percoladores cónicos, con la base más ancha para abajo. Esta forma facilita la descarga. (Figura 13).

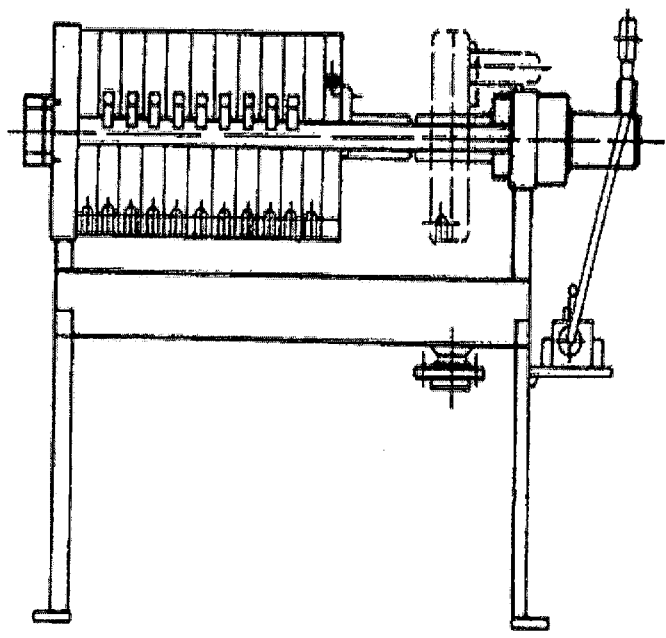
CLARIFICACIÓN DE LOS EXTRACTOS

El objetivo de esta etapa es retirar el residuo de droga que a veces queda presente en los extractos, así como el material indeseable formado durante el proceso de concentración. Mientras la percolación da como resultado generalmente extractos límpidos, el proceso de maceración frecuentemente involucra el paso de partículas finas de la droga al extracto. Por lo cual, los extractos concentrados, al enfriarse, presentan frecuentemente precipitados floculentos, constituidos generalmente por material inerte.

La manera más simple de separar los sólidos indeseables del extracto es la sedimentación o decantación, que consiste en dejar la suspensión en reposo hasta que las partículas sólidas se depositen en el fondo del recipiente. El sobrenadante límpido se separa haciendo sifón.

Industrialmente la clarificación puede obtenerse a través de la centrifugación o a través de la filtración, en un filtro-prensa. Los filtros-prensa son equipos versátiles y la superficie filtrante puede estar constituida por papel de filtro, telas o tejidos sintéticos.

Figura 15. Filtro-prensa.



Los mismos resultados pueden obtenerse con centrifugas de cesta; sin embargo, cuando las partículas del residuo son muy finas, estas atraviesan la membrana filtrante. En este caso se puede utilizar una pre-capa preparada con un auxiliar de filtración, como la diatomita o kieselguhr. No obstante, deben tomarse precauciones porque la sustancia auxiliar de filtración podrá adsorber parte de los principios activos, lo que sería perjudicial. Se obtienen resultados mejores con centrifugas de tubo que funcionan a alta velocidad. Las centrifugas de tubo son bastante eficientes para retirar las partículas finas. El proceso es discontinuo y el residuo debe ser removido manualmente. Como el área de retención del residuo es pequeña, el paso del extracto a ser clarificado por la centrifuga de tubos debe ser precedido por una filtración convencional o centrifugación en una centrifuga de cesta.

CONCENTRACIÓN

La concentración representa la etapa siguiente al proceso de extracción. El proceso de concentración busca aumentar el contenido de sólidos en el extracto con la finalidad de: a) alcanzar un determinado contenido del residuo seco; b) fabricar extractos blandos y el como etapa preliminar en la producción de extractos secos. Los extractos pueden también ser concentrados para la extracción en contracorriente con solventes no miscibles, con miras a la fabricación de extractos purificados o al aislamiento de sustancias puras.

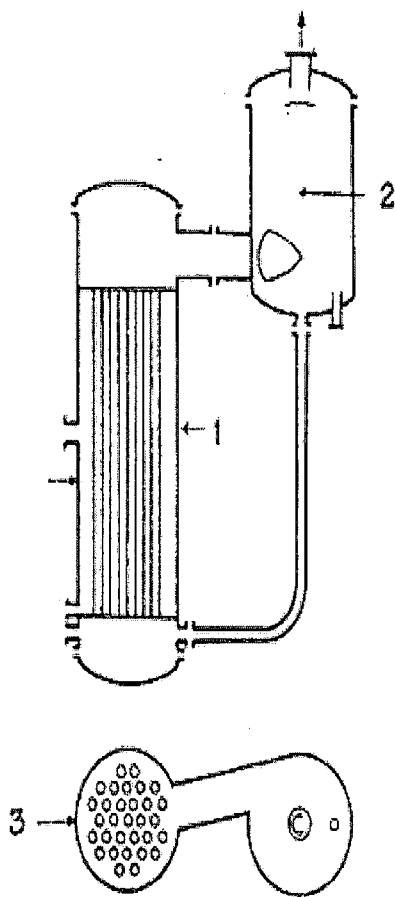
En la fabricación de los productos fitoterapéuticos, la concentración es una etapa problemática, debido a la posibilidad de degradación de sustancias termolábiles. Las soluciones que contienen sustancias estables pueden ser concentradas en equipos comunes y a presión normal o al vacío, pero la mayoría de los extractos deben ser evaporados a temperaturas bastante bajas en la medida de lo posible, así como, al vacío.

El clásico concentrador de Roberts es el equipo más utilizado industrialmente para la concentración de los extractos. Consiste en una batería de tubos delgados dispuestos concéntricamente dentro de un tubo central, más largo. Los tubos son calentados con vapor y la solución a ser concentrada pasa por el interior de los mismos, donde es evaporada. El solvente se separa del líquido en la cámara de evaporación, en donde un dispositivo impide que gotas de la solución concentrada sean removidas conjuntamente con el vapor. El líquido concentrado regresa al fondo del concentrador y la circulación del líquido es garantizada por la diferencia de densi-

dades del líquido en los tubos de evaporación y en el tubo de retorno.

Este tipo de concentrador puede operar con circulación normal del líquido o puede ser forzada por intermedio de bombas y operar al vacío.

Figura 16. Concentrador de Roberts.



- 1. Concentrador.
- 2. Cámara de separación
- 3. Vista del corte.

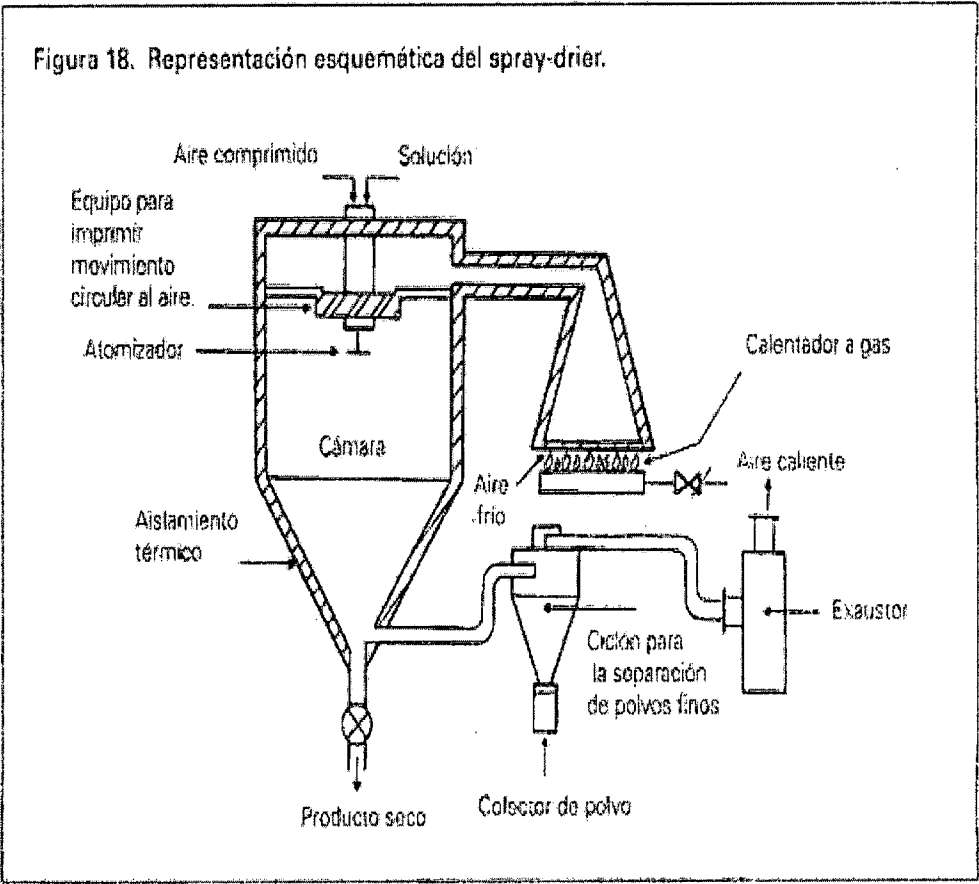
Para la concentración de soluciones que contienen sustancias termolábiles se recomienda el evaporador de película. En este equipo, el cambio de fase ocurre en una capa bastante fina del líquido. Como el volumen de la solución involucrado en el proceso es pequeño, el tiempo de permanencia del extracto dentro del equipo es corto.

SECADO

La operación de secado consiste en retirar el agua u otro solvente y se lleva a cabo cuando se quiere obtener extractos secos, que ofrecen ventajas particulares, como la estabilidad química y mayor facilidad de almacenamiento y transporte. Los extractos secos normalmente presentan una menor carga bacteriana en relación con los otros tipos de extractos, pudiendo ser esterilizados por radiación gamma. Al igual que en la operación de concentración de los extractos, las sustancias termolábiles pueden ser destruidas durante el proceso; por consiguiente las condiciones de secado deben ser establecidas teniendo en cuenta la naturaleza de sus constituyentes.

Para el secado de los extractos acuosos, que contienen sustancias termolábiles, la liofilización sería el proceso a escoger. El proceso consiste en congelar la solución a una temperatura de aproximadamente -40°C y colocarla al vacío, para que ocurra la sublimación del hielo. En la industria de productos fitoterapéuticos el proceso es muy poco utilizado, debido a su costo alto. Sin embargo, constituye un proceso ideal para la preparación de muestras para pruebas farmacológicas. La liofilización prácticamente no afecta los constituyentes del extracto; no obstante cuando el vacío es muy alto puede que ocurran pérdidas de sustancias volátiles.

Industrialmente el proceso más utilizado es la atomización ("spray-drying"). La solución que va a ser secada es dispersada en forma de gotículas muy finas en una corriente de aire caliente. En este proceso la superficie de contacto del material con el aire caliente se multiplica considerablemente. El sistema permite obtener goticas de aproximadamente $100\text{ }\mu\text{m}$ de diámetro, lo que representa una superficie de aproximadamente 70 m^2 para un litro del líquido. Estas gotículas, desde el momento de su formación, se desplazan a una velocidad de aproximadamente 100 m/seg . La temperatura del aire caliente está entre 150°C – 200°C , y el secado se produce en fracciones de segundo. Es recomendable para sustancias termolábiles que son capaces de resistir altas temperaturas durante un tiempo corto (fracciones de segundo). El extracto concentrado debe presentar un contenido de sólidos de al menos 30%. Las soluciones más diluidas producen partículas secas muy finas ocasionando pérdidas, ya que no son retenidas por la corriente de aire. Para lograr buenos resultados se debe adicionar material inerte como el "Aerosil", malta-dextrina, lactosa o almidón.



El proceso no es utilizable con solventes inflamables. Los extractos hidro-alcohólicos solamente pueden ser secados por atomización después de evaporar el alcohol del extracto.

La parte principal del equipo es el atomizador, el cual puede ser de dos tipos: neumático o centrífugo. Se prefieren los atomizadores centrífugos pues son más versátiles y permiten la utilización de líquidos viscosos o sistemas heterogéneos.

Paralelamente al proceso de secado por atomización, que permite las condiciones casi que ideales para el secado de los extractos, todavía se utiliza con frecuencia el proceso tradicional de secado en estufas. Las estufas con circulación de aire operan a temperaturas de 60 a 80°C. Son adecuadas para pequeñas cantidades de extracto y no pueden ser utilizadas para secar productos termolábiles. El secado no siempre es uniforme. También se han utilizado estufas al vacío. En estas estufas, las bandejas que contienen el producto se apoyan en tubos o placas caloríficas, mientras que en las bandejas con circulación de aire, la calefacción se realiza por el aire caliente que circula entre las bandejas.

Las estufas al vacío son más adecuadas que las estufas de circulación de aire y pueden ser utilizadas para materiales termolábiles. Sin embargo, el producto obtenido no presenta aspecto uniforme.

polímeros de metacrilatos o con metilcelulosa. Este procedimiento es aconsejable para evitar que la humedad que pasa a través de la gelatina no dañe los gránulos libres formando un bloque compacto de solubilidad difícil.

Los extractos secos presentan fenómenos de higroscopicidad y frecuentemente tienen un punto eutéctico bajo. La adición de ácido silícico micronizado reduce la higroscopicidad de los extractos y mejora su fluidez. El ácido silícico micronizado se utiliza también en la fabricación de cápsulas que contienen aceites esenciales, en virtud de su excelente capacidad absorbente y su inercia química. La cantidad máxima de aceites esenciales para las cápsulas es de aproximadamente 0,1 g¹.

COMPRIMIDOS

CONSIDERACIONES GENERALES

Los productos fitoterapéuticos, en su forma de comprimidos, se elaboran a partir de polvos de plantas y de extractos secos. También se pueden utilizar tinturas y extractos fluidos y blandos, adsorbidos en excipientes sólidos¹.

Las formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, granulados, cápsulas duras de gelatina), prácticamente no presentan problemas específicos de estabilidad, porque las degradaciones provocadas por la hidrólisis, las oxidaciones, las polimerizaciones, etc., ocurren con mayor dificultad en el estado sólido.

En las formulaciones que poseen más de un extracto se pueden presentar interacciones entre los componentes de extractos diferentes con formación de productos con nuevas características de solubilidad. La formulación de extractos que contienen alcaloides junto con extractos que contienen taninos o ácidos orgánicos puede producir la formación de complejos alcaloides-taninos, de baja solubilidad, o la formación de sales de alcaloides, bastante solubles. En ambos casos la biodisponibilidad esperada del producto será modificada. En el primer caso la liberación de las sustancias activas será más lenta y, en el segundo caso, más rápida. Este problema puede ser resuelto cuando se granula separadamente cada extracto y se recubren los gránulos con resina; en esta forma los granulados pueden mezclarse y ser comprimidos².