

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

MDE

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) 2444088 - 3880824
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI - ASIPI - AIPPI

SEÑOR

**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

Radicación: 05122635
Fecha (FEB): 2005-12-13 15:43:22
Trámite: 011 PCT-PATENTE 378 FASE NÚM 329 COMPLETEN
Dependencia: 0428 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF:

Expediente No.

05 122635

PATENTE PCT FASE I

PROCESO PARA PRODUCTIR EXTRACTOS DE CARALLUMA Y USOS

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, Abogado, mayor y vecino de Bogotá, e identificado con Cédula de Ciudadanía No. 19.270.955 de Bogotá y Tarjeta Profesional de Abogado No. 43.308 del Consejo Superior de la Judicatura, manifiesto y adjunto a su Digno Despacho lo siguiente:

El pasado 2 de diciembre, radiqué la solicitud de Patente PCT de la referencia.

Por medio del presente escrito, adjunto:

Traducción al Español de :

1. Antecedentes de la Invención (páginas 1 a 12)
2. Sumario de la Invención (páginas 12 a 22)
3. Breve descripción de los dibujos o figuras (páginas 22 a 23)
4. Descripción detallada de la Invención (páginas 23 a 59)
5. Reivindicaciones (Páginas 60 a 79)
6. Resumen de la Invención (Página 80)
7. Figuras (Páginas 1 a 4)

Atentamente,


JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19.270.955 de Bogotá
T.P. No. 43.308 del Consejo Superior de la Judicatura

docm..-

72
63

PROCESOS PARA PRODUCIR EXTRACTOS DE CARALLUMA Y USOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a extractos de la
5 planta *Caralluma*, sus usos y aplicaciones, así como a los
procesos para su producción.

El grupo *Caralluma* de plantas pertenece a la
familia *Asclepiadaceae* y comprende más de doscientas
especies que se encuentran distribuidas en todo el mundo.
10 Algunas de las especies investigadas por los inventores de
la presente son: *c. indica*, *c. fimbriata*, *c. attenuata*, *c.*
tuberculata, *c. edulis*, *c. adscendens*, *c. stalagmifera*, *c.*
umbellata, *c. arabica*, *c. penicillata*, *c. retrospiciens*, *c.*
russeliana y *c. lasiantha*. Algunas de estas especies se
15 encuentran en la India.

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
20 de aproximadamente 2.5 cm de longitud y son de tersura
aterciopelada. 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.

25 Se tiene información de que las plantas de

6a 21*

Caralluma poseen propiedades medicinales. 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 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,
- iv. boucerósido II,
- v. boucerósido III,
- vi. boucerósido IV,
- vii. boucerósido V,
- viii. boucerósido VI,
- ix. boucerósido VII,
- x. boucerósido VIII,
- xi. boucerósido IX,
- xii. boucerósido X,

Las propiedades curativas/medicinales reportadas en la literatura y/u observadas por estos inventores son:

- i. carminativas,

70 72

- ii. febrífugas,
iii. antihelmínticas,
iv. antirreumáticas,
v. antidiabéticas y anti-hiperglucémicas,
5 vi. antipiréticas,
vii. antiinflamatorias,
viii. anti-nociceptivas; y
ix. anti-oxidantes,
x. anti-hipertensivas,
10 xi. anti-obesidad y otras.

Otra propiedad importante de los glucósidos de *Caralluma* es su sorprendente sinergia. Al parecer, los inventores de la presente fueron los primeros en observar esa sinergia. La sinergia se muestra por pares de
15 glucósidos de *Caralluma* y por combinaciones de orden más alto, aunque la sinergia contribuida 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,
20 caratubérsidos y boucerósidos en *Caralluma*, es extremadamente pequeño. La sinergia de caratubérsido-boucerósido es, por lo tanto, de mayor importancia e incluye la sinergia que surge de interacciones isómero-isómero en los dos glucósidos. La sinergia es
25 particularmente fuerte con respecto a los siguientes tres

efectos fisiológicos de dichos glucósidos: reducción de peso corporal y tratamiento de obesidad; la reducción de glucosa sanguínea y la reducción o eliminación de dolores artríticos y otras dolores articulares. Los inventores de la presente han sido los primeros en estudiar e investigar el uso de *Caralluma* en los tres padecimientos anteriormente mencionados, así como el método de tratamiento de los mismos utilizando *Caralluma*. Estos inventores también fueron los primeros en estudiar el tema relacionado con el incremento de la masa muscular por el uso de *Caralluma* y un método de tratamiento del incremento de la masa muscular, utilizando *Caralluma*. Estos y otros usos de *Caralluma* y las investigaciones del método de tratamiento que involucran *Caralluma*, son los temas de otras solicitudes de patente de estos inventores.

Un hecho interesante observado primero por estos inventores es que la sinergia de caratubérsido-boucerósido se encuentra prácticamente en el máximo en la proporción de caratubérsido-boucerósido encontrada en *c. indica*. Otras tres especies, específicamente, *fimbriata*, *attenuata* y *tuberculata* tienen prácticamente la misma proporción y prácticamente el mismo contenido de glucósido que *c. indica*. Estas cuatro especies se denominan en lo sucesivo especies de *Caralluma* Grupo I. Una cuarta especie más, específicamente, *stalagnifera*, *umbellata*, *lasiantha* y

72 #
74

edulis también tienen prácticamente la misma proporción, pero un contenido ligeramente menor de glucósidos que las especies del Grupo I. Las cuatro especies se denominan en lo sucesivo especies Grupo II y la proporción se denomina
5 proporción CB, o CBR (*CB ratio*) para abreviar.

La técnica anterior proporciona un proceso para la extracción de *Caralluma*, en donde las partes aéreas de las plantas de *Caralluma* son extraídas por medio de etanol acuoso al 10%. El proceso de la técnica anterior tiene
10 diversos inconvenientes y da por resultado además solamente un producto de extracto crudo que no es estandarizado, que no es reproducible y que no es representativo del material de la planta original de la que se extrae. Estos inconvenientes del producto y proceso de la técnica
15 anterior se superan más adelante en la presente.

En esta especificación, dependiendo del contexto, el término "extracción" se refiere al proceso de extracción como un todo o bien a la etapa individual de extracción (lixiviación) que forma una parte del proceso. En la etapa
20 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. De manera similar, el término "extracto" se refiere, dependiendo del contexto, ya sea a la solución que
25 se obtiene durante y/o al final de la etapa de extracción,

o a la masa sólida que se obtendría después de la eliminación del solvente contenido en la solución, por evaporación o por otro método. La masa sólida algunas veces también se denomina en la presente "soluto", término
5 que también se ha utilizado con el fin de referirse a uno o más componentes de *Caralluma*, que son solubles en el solvente. Los componentes solubles pueden ser deseados desde el punto de vista de extracción o desde otro punto de vista.

10 En la primera referencia de la técnica anterior (M. N. M. Sacaria, M. W. Islam, R. Radhakrishnan, H. B. Chan, M. Kamil, A. N. Gifri, K. Chan, A. Al-Attas, J. of *Ethnopharmacology*, 76(2001), 155-158) *c. arabica*, una especie de *Caralluma* encontrada en Asia Occidental, se
15 extrajo utilizando etanol acuoso 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 se
20 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 de la técnica anterior
25 (M. Kamil, A. F. Jayaraj, F. Ahmed, C. Gimasekhar, S.

Samuel, K. Chan, M. Habibullah, J. Pharm. Pharmacology, 1999, 5 (Suplemento), 225) 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-nehesperidósido y caempferol-7-O-nehesperidósido se aislaron del extracto y se establecieron sus concentraciones en *c. arabica*.

En la tercera referencia (R. Radhakrishnan, M. N. M. Zakaria, M. W. Islam, X. M. Liu, K. Chan, M. Habibullah, J. Pharm. Pharmacology, 1999, 5 (Suplemento) 116) y en la cuarta referencia (M. N. M. Zakaria, M. W. Islam, R. Radhakrishnan, H. B. Chan, A. Ismail, K. Chan, M. Habibullah, J. Pharm. Pharmacology, 1999, 5 (Suplemento), 117) 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.

El primer y principal inconveniente del proceso de la técnica anterior es que durante el procesamiento ocurre la descomposición de los glucósidos de *Caralluma*. Este hecho no ha sido reconocido en la técnica anterior y fue observado primeramente por estos inventores. Estos inventores han observado que cuando un extracto (solución) de *Caralluma* es concentrado por evaporación del solvente en éste, ocurren carbonización y sobrecalentamiento del material a concentraciones más fuertes. El

sobrecalentamiento/carbonización provoca la descomposición, que se encontró ocurre a pesar de la agitación intensa.

La carbonización/sobrecalentamiento se origina principalmente por las altas viscosidades de los extractos de *Caralluma* de fuertes concentraciones. Las altas viscosidades se deben a la presencia del material resinoso de plantas de *Caralluma*, que se extrae en el extracto junto con los glucósidos y los productos de descomposición que surgen de la descomposición que ocurre durante la etapa de extracción. Estos inventores observan que bajo ciertas condiciones de extracción, se extraen cantidades considerables de las resinas junto con los glucósidos.

La descomposición se observó primeramente por estos inventores tanto en la etapa de concentración como en la etapa de extracción. Cuando la temperatura de extracción se mantiene a niveles superiores a 75°C, se encontró que ocurre la descomposición térmica de los glucósidos, originando productos a alta temperatura que aumentan además la viscosidad del extracto e incrementan el riesgo de descomposición en la etapa de concentración.

En un aparato tipo Soxhlet, debido al efecto de columna, el material de *Caralluma* entraría en contacto con vapores de solvente que tienen mucho mayor contenido de etanol que el 10% que se utiliza para cargar el aparato. La temperatura de extracción también permanecería

generalmente por arriba de 75°C. Bajo estas condiciones, estos inventores han observado que ocurre descomposición considerable durante la extracción y además se extraen grandes cantidades del material resinoso de la *Caralluma* en el extracto, lo que conduce a la descomposición posterior en la etapa de concentración.

Las condiciones del proceso no se describen totalmente en la tercera y cuarta referencias, pero es claro asumir que los extractos se evaporan hasta sequedad para obtener el producto en una forma sólida, adecuado para estudios farmacológicos. De este modo, en la opinión de estos inventores, debe ocurrir ciertamente descomposición en el método adoptado por la tercera y cuarta referencias.

El segundo inconveniente del proceso de la técnica anterior es la extracción simultánea de los componentes no glucósidos de la *Caralluma* junto con los glucósidos de la misma. Los componentes no glucósidos son taninos, pectinas, el material resinoso y otros. Los inventores de la presente han encontrado que a bajas concentraciones de etanol, por ejemplo al 10%, se extraen considerables cantidades de taninos y pectinas con los glucósidos, mientras que a altas concentraciones de etanol acuoso, las resinas se van de preferencia en la solución. Estos inventores observan que cuando se utiliza etanol acuoso al 10%, se obtiene un extracto de glucósido que

77 77 77

contiene porcentaje considerable de taninos y pectinas. Así, en las condiciones de proceso adoptadas en la primera, tercera y cuarta referencias, el extracto de *Caralluma* obtenido tendría impurezas considerables en forma de taninos y pectinas, que tienen un efecto dañino sobre la vida de anaquel del producto de glucósido. En la segunda referencia, probablemente del material de planta de *Caralluma* va a encontrar concentraciones de etanol superiores al 80% en el aparato Soxhlet y los inventores han encontrado que bajo estas condiciones el extracto contendría grandes cantidades de resinas de *Caralluma*.

El tercer inconveniente de la técnica anterior es que el producto de extracto de *Caralluma*, obtenido por el proceso de la técnica anterior no es estandarizado, ya que la composición del mismo variaría de una extracción a otra. No es representativo, ya que no reflejaría totalmente ninguno de los diversos constituyentes de glucósidos de *Caralluma* que se encuentran en la planta original ni sus proporciones relativas respecto a éste.

Además, como la composición variaría de extracto a extracto, el producto del extracto de *Caralluma* del proceso de la técnica anterior no se puede considerar reproducible.

Aparte de los estudios farmacológicos de unos pocos de los aspectos medicinales de *Caralluma*, la técnica

G
28

anterior no proporciona ninguna aplicación médica concreta de la *Caralluma*. Estos inventores son los pioneros en tales aplicaciones. Las aplicaciones requerirían constituyentes de *Caralluma* en diversas formas como tabletas, materiales inyectables y otros, que tendrían que ser producidos iniciando de un intermediario adecuado que contenga los principios de la *Caralluma*. Tal intermediario que contenga los principios de *Caralluma* y que sería el punto de inicio, no es conocido ni se define en la técnica anterior.

En resumen, los inconvenientes del proceso de la técnica anterior son:

- i. producto no estandarizado, no representativo y no reproducible;
- ii. las condiciones del proceso conducen a la descomposición de los glucósidos de *Caralluma*;
- iii. extracción de los componentes no glucósidos indeseables de *Caralluma* en los extractos; como taninos, pectinas y resinas que afectarían la pureza y propiedades de almacenamiento del producto y/o que tendrían efectos secundarios sobre los sujetos tratados con productos de glucósidos de *Caralluma*;
- iv. ninguna forma de eliminación de los componentes no glucósidos indeseables de los extractos en el proceso de la técnica anterior; y

v. los parámetros del proceso no se optimizan desde el punto de vista de los aspectos económicos del proceso o desde el punto de vista de la obtención del producto o productos intermediarios de *Caralluma* deseables.

5

SUMARIO DE LA INVENCION

El objetivo de esta invención es eliminar los inconvenientes anteriormente mencionados y definir uno o más productos adecuados de extracto de *Caralluma* (composiciones farmacéuticas) que estén estandarizados, sean representativos del material de planta de *Caralluma* del cual se derivan, sean reproducibles y formen materiales de inicio adecuados (intermediarios) para productos de *Caralluma* medicinales, nutricionales y alimenticios y que , además, sean adecuados para la administración directa a sujetos.

Otro objetivo de esta invención es planear procesos para la producción de productos de Extracto de *Caralluma*, en donde la descomposición se minimiza o se previene; donde la extracción de los componentes no glucósidos indeseables junto con los glucósidos, se minimiza o se previene y donde se proporcionan medios de purificación para la eliminación de los componentes indeseables de los extractos prácticamente de manera total o bajarlos hasta niveles inobjetablemente bajos.

Otro objetivo más de la invención es definir los productos de extracto de *Caralluma*, al menos uno de los cuales es un sólido y otro es un líquido, y optimizar las especificaciones de éstos, considerando los aspectos económicos del proceso, los requerimientos de las aplicaciones de *Caralluma* y los procesos corriente abajo.

Otro objetivo más de esta invención es mantener prácticamente la misma CBR en los productos de extracto de *Caralluma* como se encuentra en las especies de *Caralluma* del Grupo I y II, gracias a la presencia de sinergia máxima.

De acuerdo a la invención, por lo tanto, se proporciona un Primer Extracto de *Caralluma*, también denominado como Extracto Técnico de *Caralluma*.

De acuerdo a la invención, se proporciona además un Segundo Extracto de *Caralluma*, también denominado Extracto de *Caralluma* Estandarizado.

Además, esta invención proporciona un proceso para producir una composición para aplicaciones medicinales, nutricionales y alimenticias, que principalmente comprende uno o más pregnano-glucósidos, a partir de material vegetal, en donde la naturaleza de la mezcla de solvente/solvente para la extracción y las condiciones de extracción y de concentración del extracto, se seleccionan para prevenir/minimizar la descomposición de

87
81

los glucósidos y la extracción simultánea del material no glucósido como pectinas, taninos y el material resinoso contenido en el material vegetal.

Aún más, de acuerdo a la invención se proporciona un proceso para la producción de una modalidad del Primer Extracto (Extracto Técnico de *Caralluma*) a partir de plantas de *Caralluma*, una modalidad del proceso comprende las etapas de:

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

ii. trituración y/o molienda del material de la planta, obtenido de la etapa (i) si se realizan, y al grado deseado;

iii. extracción del material obtenido de la etapa (ii) en una o más etapas por medio de una mezcla adecuada de solvente/solvente y/o con una solución obtenida de otra extracción, la naturaleza de la mezcla de solvente/solvente y su concentración, y la temperatura de extracción se seleccionan a fin de minimizar o prácticamente prevenir la extracción de los taninos, pectinas y material resinoso en éste;

iv. concentración del lote(s) extraídos (soluciones) obtenidos de la etapa (iii) ya sea en forma

GH
82

simple o como mezclas de uno o más de éstos en una primera etapa de concentración y opcionalmente además en una segunda etapa de concentración mediante la eliminación de la mezcla de solvente/solvente por cualquier medio conocido, como evaporación de la mezcla de solvente/solvente, para producir el Primer Extracto de *Caralluma* (Extracto Técnico de *Caralluma*), la mezcla de solvente/solvente se recupera, si se desea;

v. regresar opcionalmente uno o más de los lotes del extracto o partes del mismo, antes de la primera etapa de concentración a la etapa (iii) para poner en contacto con el material vegetal por extraerse, el lote(s) se someten opcionalmente a filtración con el fin de eliminar material sólido particulado, si lo hay;

vi. opcionalmente someter el material en proceso a una operación de extracción de resina por medio de un solvente de disolución de resina como parte de la etapa (i), o inmediatamente después de las etapas (i) o (ii) o (iii) o inmediatamente después de la primera etapa de concentración.

Más aún, de acuerdo a la invención, se proporciona un proceso para producir una modalidad del Segundo Extracto (Extracto de *Caralluma* Estandarizado) a partir del Primer Extracto (Extracto Técnico de *Caralluma*) de la modalidad del proceso que comprende las etapas de:

85
83

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

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

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

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

15 Además, de acuerdo a la invención, se proporciona un proceso para producir una modalidad del Segundo Extracto de *Caralluma* (Extracto de *Caralluma* Estandarizado) a partir de material de planta de *Caralluma*, una modalidad del proceso comprende las etapas de:

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

ii. triturar y/o moler el material vegetal
25 obtenido de la etapa (i) si se desea y al grado deseado;

iii. extraer el material obtenido de la etapa (ii) en una o más etapas por medio de una mezcla adecuada de solvente/solvente y/o con una solución obtenida de otra extracción, la naturaleza de la mezcla de solvente/solvente y su concentración, y la temperatura de extracción se seleccionan a fin de minimizar o prácticamente prevenir la extracción de los taninos, pectinas y material resinoso;

iv. concentrar el lote(s) extraído(s) (soluciones) obtenidos de la etapa (iii) ya sea en forma simple o como mezclas de uno o más de los mismos en una primera etapa de concentración y además de manera opcional en una segunda etapa de concentración mediante la eliminación de la mezcla de solvente/solvente por cualquier medio conocido como la evaporación de la mezcla de solvente/solvente, para producir el Primer Extracto de *Caralluma* (Extracto Técnico de *Caralluma*), la mezcla de solvente/solvente se recupera, si se desea;

v. regresar opcionalmente uno o más de los lotes del extracto o partes del mismo, antes de la primera etapa de concentración a la etapa (iii) para poner en contacto con el material vegetal por extraerse, el lote(s) se someten opcionalmente a filtración con el fin de eliminar material sólido particulado, si lo hay;

vi. opcionalmente someter el material en proceso a una operación de extracción de resina por medio de un

87
85

solvente de disolución de resina como parte de la etapa (i), o inmediatamente después de las etapas (i) o (ii) o (iii) o inmediatamente después de la primera etapa de concentración.

5 vii. poner en contacto el Primer Extracto de *Caralluma* (Extracto Técnico de *Caralluma*) con un excipiente adecuado y posteriormente con un aglutinante adecuado como sea necesario, y someter los materiales a una operación de mezcla/combinación;

10 viii. secar el material obtenido de la etapa (vii) por cualquiera de los métodos conocidos;

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

15 x. tamizar el material molido/triturado de la etapa (ix) y posteriormente mezclar el material tamizado para producir el Segundo Extracto (Extracto de *Caralluma* Estandarizado).

 El producto del Primer Extracto de *Caralluma* de
20 esta invención es de preferencia un producto líquido que contiene los glucósidos de *Caralluma* y otros componentes de *Caralluma* en solución y que está diseñado para ser un material de inicio adecuado, intermediario para varios de los productos farmacéuticos, nutricionales y alimenticios
25 que contienen los principios de *Caralluma*. El producto

86

contiene los pregnano-glucósidos y puede contener uno o más o todos los glucósidos dentro del alcance de la invención. Similarmente, las proporciones de los glucósidos en éste pueden tener cualquier conjunto de valores dentro del

5 alcance de la invención. De preferencia, el producto contiene al menos, ambos pregnano-glucósidos (entre los que se incluyen los isómeros), específicamente, las caratubérsidos y boucerósidos. Además, de preferencia los dos glucósidos principales están prácticamente en las

10 proporciones que corresponden a las proporciones encontradas en las especies de *Caralluma* de los Grupos I y II. Es decir, la CBR, la proporción de caratubérsidos y boucerósidos en ésta es de preferencia de 9:1 a 11:1. Además, de preferencia el contenido de resina en el

15 producto no excede 0.5% en peso. De preferencia, el contenido de pregnano-glucósido en el Primer extracto es de 5% hasta 15% p/p o es superior a 15% p/p. De preferencia, el producto es adecuado para la administración directa a sujetos, sin ninguna conversión o tratamiento.

20 El contenido de glucósido del Extracto Técnico de la invención puede tener cualquier valor dentro del alcance de la invención, es decir, el Extracto Técnico de *Caralluma* puede ser de cualquier concentración deseada. Esta invención ha considerado los aspectos económicos del

25 proceso, entre los que se incluyen costos de extracción y

89
88

de concentración y los requerimientos de los procesos corriente abajo y además los diferentes contenidos de glucósidos de los Grupos I y II y ha llegado a dos concentraciones preferidas de glucósidos en el producto, específicamente, superiores a 15% en peso de glucósidos y de 5-15% en peso de glucósidos. El primer extracto también puede contener algunos o todos los glucósidos saponina de la *Caralluma* y los materiales amargos de *Caralluma*.

El Extracto de *Caralluma* Estandarizado de la invención de preferencia es un producto en forma sólida que está diseñado para ser un material de inicio adecuado (intermediario) para varios productos farmacéuticos, nutricionales y alimenticios que contienen los principios de *Caralluma*. De preferencia, el segundo extracto comprende los pregnano-glucósidos adsorbidos en un excipiente adecuado. El Extracto contiene los pregnano-glucósidos y puede contener uno, más o todos los glucósidos dentro del alcance de la invención. Similarmente, los glucósidos pueden estar en cualquier proporción relativa dentro del alcance de la invención. De preferencia, el extracto contiene ambos pregnano-glucósidos, específicamente, los caratubérsidos y los boucerósidos y de preferencia están prácticamente en las proporciones que se encuentran en las especies de *Caralluma* del Grupo I y II, es decir, que tienen una CBR de 9:1 a 11:1. De

40
88

preferencia, el contenido de resina en el extracto no excede 1.0% en peso. De preferencia, el producto es adecuado para la administración directa a sujetos, si se desea sin la necesidad de alguna conversión o tratamiento.

5 El contenido de glucósido del Extracto estandarizado puede tener cualquier valor dentro del alcance de la invención.

Después de considerar los aspectos económicos del proceso entre los que se incluyen los costos de extracción y concentración y la especificación deseable del Extracto para procesos corriente abajo para los productos farmacéuticos, nutricionales y alimenticios de *Caralluma* y también el contenido de glucósido de las especies del Grupo I y II, esta invención ha llegado a dos concentraciones preferidas del Extracto estandarizado de *Caralluma*, específicamente, un contenido de pregnano-glucósido superior a 30% y de 25% hasta 30% p/p. Los dos contenidos de glucósidos son las especificaciones obtenidas mediante la extracción de las especies de los Grupos I y II respectivamente, utilizando los procesos de la invención de una manera optimizada en general. El segundo extracto también puede contener uno o más de los glucósidos saponina de *Caralluma* y/o los materiales amargos de ésta.

25 El primero y el segundo extractos definidos por esta invención son composiciones farmacéuticas, ya que

91
89

pueden ser administradas directamente a sujetos. De manera similar, éstos son utilizables directamente como productos nutricionales y productos alimenticios. De este modo, la composición farmacéutica puede comprender el primero o el
5 segundo extractos u otros en su forma no convertida o en forma de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptadas. La composición puede estar en forma de tableta o formas inyectables o suspensión u otras formas farmacéuticas. Las composiciones pueden comprender uno o
10 más componentes terapéuticos adicionales y pueden incluir cualquiera de los aditivos farmacéuticamente aceptables, conocidos, como saborizantes, colorantes y otros.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS O FIGURAS

15 Se tendrá una apreciación más completa de la invención y de muchas de las ventajas esperadas de la misma, conforme se lea la siguiente descripción detallada, y se revisen los dibujos anexos, en los cuales se utilizan los mismos símbolos de referencia para indicar los mismos
20 componentes o componentes similares, y en donde:

La figura 1 muestra un ejemplo del proceso de la invención para producir el primer extracto de *Caralluma* a partir de material de la planta de *Caralluma*;

25 La figura 2 muestra un ejemplo del proceso de la invención para producir el segundo extracto de *Caralluma* a

22
23

partir de primer extracto de *Caralluma*;

La figura 3 muestra uno de los procesos preferidos de la invención para producir el primer extracto de *Caralluma* a partir de material de planta de *Caralluma*; y

5 La figura 4 muestra uno de los procesos preferidos de la invención para producir el segundo extracto de *Caralluma* a partir del primer extracto de *Caralluma*.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El producto del primer extracto de *Caralluma* de esta invención es de preferencia un producto líquido que contiene los glucósidos de *Caralluma* y otros componentes de *Caralluma* en solución. Está diseñado para ser un material
15 de inicio adecuado, intermediario, para varios productos farmacéuticos, nutricionales y alimenticios que contienen los principios de *Caralluma*. El producto puede contener cualquiera de los pregnano-glucósidos o mezclas de los mismos. De manera similar, las proporciones de los
20 glucósidos en éste pueden tener cualquier conjunto de valores dentro del alcance de la invención. De preferencia, el producto contiene al menos, los dos pregnano-glucósidos principales de *Caralluma*, específicamente, los caratubérsidos y boucerósidos.
25 Además, de preferencia los dos glucósidos principales están

g3
al

prácticamente en las proporciones que corresponden a las proporciones encontradas en las especies de *Caralluma* de los Grupos I y II. Es decir, la CBR, la proporción de caratubérsidos y boucerósidos en ésta es de preferencia de 9:1 a 11:1. Además, de preferencia el contenido de resina en el producto no excede 0.5% en peso. De preferencia, el contenido de pregnano-glucósido en el Primer extracto es de 5% a 15% p/p o es superior a 15% p/p.

El contenido de glucósido del Extracto Técnico de la invención puede tener cualquier valor dentro del alcance de la invención, es decir, el Extracto Técnico de *Caralluma* puede ser de cualquier concentración deseada. Esta invención ha considerado los aspectos económicos del proceso, entre los que se incluyen: los costos de extracción y concentración y los requerimientos de los procesos corriente abajo y además los contenidos diferentes glucósido de los Grupos I y II, y ha llegado a dos concentraciones preferidas de los glucósidos en el producto, específicamente, superior a 15% en peso de glucósidos y de 5-15% en peso de glucósidos. El primer extracto también puede contener algunos o todos los glucósidos saponina de *Caralluma* y los materiales amargos de *Caralluma*.

La composición típica del producto Extracto Técnico de *Caralluma* de la invención de las dos

94
02

concentraciones preferidas se dan enseguida.

TABLA I

Primer Extracto de *Caralluma* (Extracto Técnico de *Caralluma*) (de la Especie del Grupo I)

Parámetro 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	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>	Inexistente
Coliformes	inexistentes
<i>P. aeruginosa</i>	inexistente
<i>S. aureus</i>	inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm

95
dB

TABLA II

Primer Extracto de *Caralluma* (Extracto Técnico de *Caralluma*) (de la Especie del Grupo II)

Parámetro 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
Glucósidos Saponina totales	mínimo 2% p/p
Pregnano-glucósidos totales	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>	inexistente
Coliformes	inexistentes
<i>P. aeruginosa</i>	inexistente
<i>S. aureus</i>	inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm

El Extracto estandarizado de *Caralluma* de la
5 invención de preferencia es un producto en forma sólida que
está diseñado para ser un material de inicio adecuado
(intermediario) para varios productos farmacéuticos,
nutricionales y alimenticios que contienen los principios
de *Caralluma*. El Extracto puede contener cualquiera de los
10 pregnano-glucósidos o mezclas de los mismos dentro del
alcance de la invención. De preferencia, los glucósidos y
otros compuestos son adsorbidos en un excipiente adecuado.
De manera similar, los glucósidos pueden estar en cualquier

96
94

proporción relativa dentro del alcance de la invención. De preferencia, el Extracto contiene ambos pregnano-glucósidos principales, específicamente, caratubérsidos y boucerósidos, y de preferencia están prácticamente en las proporciones que se encuentran en las especies de *Caralluma* del Grupo I y II, es decir, una CBR de 9:1 a 11:1. De preferencia, el contenido de resina en el extracto no excede 1.0% en peso.

El contenido de glucósido del Extracto estandarizado puede tener cualquier valor dentro del alcance de la invención. Después de considerar los aspectos económicos del proceso entre los que se incluyen los costos de extracción y de concentración y la especificación deseable del Extracto para procesos corriente abajo y también el contenido de glucósido de las especies del Grupo I y II, estos inventores han llegado a dos concentraciones preferidas del Extracto estandarizado de *Caralluma*, específicamente, un contenido de pregnano-glucósido superior al 30% p/p y de 25% a 30% p/p. Las dos concentraciones de glucósidos son las especificaciones obtenidas por la extracción de las especies del Grupo I y II respectivamente, utilizando los procesos de la invención de una manera generalmente optimizada.

El Extracto estandarizado de *Caralluma* de la invención comprende los glucósidos de *Caralluma* adsorbidos

GA
CS

en un excipiente y en la forma de polvo. Los análisis típicos del Extracto estandarizado de *Caralluma* de las concentraciones preferidas (composiciones) se dan enseguida.

5

TABLA III

Extracto estandarizado de *Caralluma* (de la Especie de *Caralluma* del Grupo I)

Parámetro de prueba	Especificación
Apariencia	polvo café a café oscuro
Solubilidad en agua	mínimo 75% p/p
Pérdida con el secado	máximo 10% p/p
Materiales amargos totales	mínimo 3% p/p
Glucósidos Saponina totales	mínimo 10% p/p
Pregnano-glucósidos totales	superior a 30% p/p
Material resinoso	no más de 1% p/p
Cuenta microbiana total	máximo 5000 ufc/gm
<i>E. coli</i> y <i>salmonella</i>	inexistente
Coniformes	inexistentes
<i>P. aeruginosa</i>	inexistente
<i>S. aureus</i>	inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm

43
96

TABLA IV

Extracto estandarizado de Caralluma (de la Especie de *Caralluma* del Grupo II)

Parámetro de prueba	Especificación
Apariencia	Polvo café a café oscuro
Solubilidad en agua	máximo 75% p/p
Pérdida con el secado	máximo 10% p/p
Materiales amargos totales	mínimo 1% p/p
Glucósidos Saponina totales	3% a 5% p/p
Pregnano-glucósidos totales	25%-30% p/p
Material resinoso	no más de 1% p/p
Cuenta microbiana total	máximo 5000 ufc/gm
<i>E. coli</i> y <i>salmonella</i>	inexistente
Coliformes	inexistentes
<i>P. aeruginosa</i>	inexistente
<i>S. aureus</i>	inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm

5 Dentro del alcance de la invención, el Extracto Técnico de *Caralluma* y el Extracto estandarizado de *Caralluma* de la invención se pueden producir por un proceso de mezcla de los constituyentes de éstos o mediante el empleo de los procesos de extracción de la invención o por otros.

10 Sin embargo, al adoptar el proceso de la invención, el Extracto Técnico de *Caralluma* y el Extracto estandarizado de *Caralluma* se obtienen conteniendo prácticamente todos los glucósidos de *Caralluma*, la CBR

94
47

deseada, un bajo contenido de resina, es decir, que no excede los límites especificados y bajos contenidos de pectinas y taninos.

5 Los procesos de la invención para el Extracto Técnico de *Caralluma* y el Extracto estandarizado de *Caralluma* pueden proporcionar cualquier concentración deseada de glucósidos en los productos, por operación adecuada de etapas de extracción y concentración y de otras etapas.

10 Los dos intervalos de concentración preferidos del Extracto Técnico de *Caralluma* y el Extracto estandarizado de *Caralluma* de la invención se dan como ejemplos, es decir, a manera de modalidades preferidas y no se dan para limitar el alcance de la invención. El proceso
15 de la invención se puede operar para obtener los productos de la invención que tienen cualquier concentración (composición) de glucósidos en éstos, ya sea que el material de inicio sea de la especie del Grupo I ó II. Los dos intervalos de composición tienen una cierta cantidad de
20 significado práctico y comercial, ya que se obtienen por el proceso de las especies *Caralluma* del Grupo I y II mediante la operación de los procesos de la invención de una manera generalmente óptima. La asociación de los dos intervalos preferidos de concentración con las especies del Grupo I y
25 II está totalmente desde el punto de vista de economía del

proceso y requerimientos de procesamiento corriente abajo y no es restricción al alcance de la invención.

Dentro del alcance de la invención, el primero y el segundo extractos además pueden contener otros componentes de *Caralluma* como glucósidos saponina y materiales amargos de *Caralluma*.

El propósito del excipiente en el producto de Extracto estandarizado de *Caralluma* de la invención es adsorber los glucósidos de *Caralluma* en éste y además proporcionar un área superficial extendida para la eliminación rápida y prácticamente completa de las trazas de agua, el solvente de extracción y el solvente de disolución de resina si se utiliza. El uso de cualquiera de los excipientes conocidos se encuentra dentro del alcance de la invención, los excipientes preferidos son maltodextrina y carbonato de magnesio.

Dentro del alcance de la invención, el Extracto Técnico de *Caralluma* y el Extracto estandarizado de *Caralluma* de la invención, se pueden producir por cualquiera de los procesos de la invención indicados anteriormente o por un proceso de mezcla de los constituyentes de éstos o por cualquier otro proceso. El primero y el segundo extractos de la invención se pueden utilizar en medicinas que tienen al menos uno de los siguientes efecto farmacológicos, sin restringirse a sólo

181
29

estos:: carminativo, febrífugo, antirreumático, antidiabético y anti-hiperglucémico, antipirético, antiinflamatorio, antihipertensivo, antinociceptivo, antioxidante, antiartrítico, antiobesidad, reducción del índice de masa corporal (IMC) e incrementan el índice metabólico basal (IMB) y otros.

La presente invención y, particularmente, los términos "extracto de *Caralluma*" "materia de la planta *Caralluma*" y "material de la planta *Caralluma*" se refieren a cualquiera de la especie del grupo *Caralluma* y no se limitan a las especies de *Caralluma* listadas en la presente.

La primera etapa del proceso de la invención para producir Extracto Técnico de *Caralluma* a partir de material de planta de *Caralluma*, un ejemplo del cual se muestra en la figura 1, comprende una o más operaciones opcionales que se pueden requerir, considerando las condiciones del material de planta de *Caralluma*. Los factores a ser considerados son el tamaño del material vegetal y el contenido de humedad de éste, la cantidad de material extraño en ésta y otros. En regiones tropicales, es adecuado secar al sol el material vegetal.

La primera etapa 110 comprende una o más operaciones opcionales de pretratamiento como lavar, limpiar, remojar, secar, cortar, picar, blanquear, y otras,

102
100

si es necesario.

El material vegetal se extrae de preferencia como un polvo. De este modo, si el material vegetal está en trozos grandes, sería deseable una operación de corte/picado para reducir a un tamaño más pequeño, de modo que se pueda moler al tamaño de malla deseado para la operación de extracción. Reducir el tamaño del material vegetal proporciona mejor contacto durante la extracción y en consecuencia extracción más rápida y también mejor transferencia de calor y uniformidad de temperatura del lecho en el extracto. Material vegetal muy fino puede tender a formar grumos durante la extracción, reduciendo el contacto sólido-líquido.

La trituración y/o molienda 120 del material vegetal en bruto o el material de la planta obtenido del pretratamiento también es opcional. En esta aplicación, el término "trituración" incluye triturar o moler, o ambos. Están disponibles varios aparatos/equipos de molienda y se encuentran dentro del alcance de la invención. De preferencia se utiliza un molino de martillo giratorio. Si el material vegetal se encuentra en piezas en vez de un polvo, se requiere equipo más grande para el mismo tamaño del lote, y también sería necesaria una mayor cantidad de solvente (o mezcla) por lote. Los tiempos por lote también serían de manera correspondiente superiores. El tamaño

105
101

preferido del material en proceso después de la molienda es de -10 BSS a +80 BSS. La etapa de extracción 130 se puede efectuar por cualquiera de los diversos métodos conocidos, en lotes, en forma continua, a contracorriente, arreglo en serie, arreglo paralelo y otros, mediante combinaciones de uno o más de éstos, por esquemas híbridos formados al fusionar uno o más de los métodos.

Un ejemplo preferido del método de extracción es la extracción en lotes semiparalelos con alimentación de solvente a semi-contracorriente. Por ejemplo, en donde un lote de material vegetal pasa por tres operaciones de extracción separadas, se utilizan diversos extractores. Las tres operaciones se denominan en la presente como "E1", "E2" y "E3". El solvente alimentado en la operación "E1" no es solvente puro, pero el extracto algo débil se obtiene de la operación E3 de extracción. El solvente alimentado, cargado en las operaciones "E2" y "E3" es prácticamente solvente puro, el cual puede ser solvente fresco, o bien solvente recuperado. Las letras "A", "B" y "C" se refieren a los extractos (soluciones) obtenidos en las operaciones, E1, E2 y E3, respectivamente. En la etapa de extracción 130, también se extraen componentes de *Caralluma* no glucósidos, indeseables, como taninos, pectinas y resinas que podrían afectar la pureza y las propiedades de almacenamiento del producto y que tienen efectos

102

secundarios sobre los sujetos tratados con productos de glucósido de *Caralluma* o de extractos de *Caralluma*.

Son posibles numerosas combinaciones de los métodos de extracción, esquemas de extracción y sistemas de alimentación de solvente. La elección del método de extracción se rige por los factores económicos del proceso como costos de solventes y disponibilidad, costos de recuperación de solvente, tiempos por lote, costos de energía para el calentamiento del contenido del extractor, costos de capital de diversos tipos de equipo de extracción y otros. Tales factores varían de región a región y de ubicación a ubicación. Está disponible una amplia gama de equipo de extracción. La elección se efectúa usualmente sobre consideraciones de costo y con la idea de mantener los tiempos de lote al mínimo. Un ejemplo preferido del equipo extractor es un extractor de acero inoxidable forrado.

La selección del solvente es importante. En vista de los problemas reconocidos por la invención, un solvente debe ofrecer una buena velocidad de extracción a baja temperatura y poseer baja solubilidad para las resinas y también para los taninos y pectinas. La velocidad de solubilidad de resina, taninos y pectinas también debe tan baja como sea posible en las condiciones adoptadas para la extracción. Es decir, es importante optimizar la selección

185
103

del solvente y las condiciones de extracción (por ejemplo, temperatura y duración de extracción) para que se reduzca la disolución del material resinoso con el fin de eliminar la necesidad de la etapa opcional de eliminación de resina y de modo que se pueda realizar la concentración completa en la primera etapa de concentración.

Los presentes inventores han investigado diversos solventes para la extracción como por ejemplo, acetona, alcohol isopropílico, dicloruro de etileno, n-hexano, n-butanol, agua, metanol, etanol, metanol acuoso y etanol acuoso, tomando en cuenta los factores anteriores.

El metanol al 100% da un rendimiento escaso de glucósidos y extrae una gran cantidad de material resinoso. Éste eleva los costos de solvente y los costos de recuperación del solvente de extracción de resina. Se obtienen resultados similares con el metanol de concentración al 40% hasta el 100%. El mejor rendimiento de glucósidos con tiempo particular por lote se encuentra que está con metanol al 20%-40%. Pero la extracción de resina es todavía superior. Debido a la extracción de resina, el producto se vuelve pegajoso e higroscópico. En consecuencia, se efectúa de preferencia una operación de eliminación de resina. Por ejemplo, cuando el metanol se utiliza como un solvente para la extracción, se puede utilizar n-hexano para la eliminación de resina.

106
121

El uso de dicloruro de etileno como solvente, sin eliminación de resina da un producto de extracto de *Caralluma* pegajoso e higroscópico. Si se utiliza el solvente para eliminar resina como etanol acuoso fuertemente concentrado, el producto es mejor, pero el rendimiento de glucósidos con dicloruro de etileno es bajo en comparación al uso de etanol acuoso al 30%, en donde otros parámetros son prácticamente los mismos. Los costos del solvente y los costos de recuperación del solvente son altos, tanto para la extracción del solvente como para el solvente que disuelve la resina.

El uso de alcohol isopropílico como solvente dio un buen rendimiento de glucósidos. Se utilizó n-hexano como el solvente para la eliminación de resina. Cuando se utilizó alcohol isopropílico, el producto de extracto de *Caralluma* se encontró que era de calidad aceptable. Sin embargo, el alcohol isopropílico es un solvente costoso.

Si se utiliza agua como un solvente, con el solvente para disolver resina que es n-butanol, el rendimiento así como la calidad del producto son escasos. Además, n-butanol es un solvente caro.

En cuanto al costo, el etanol es preferible a otros solventes. El etanol acuoso da un buen rendimiento de glucósidos. Se observa que, en concentraciones superiores, el etanol acuoso tiende a extraer más resina

267
123

que en concentraciones inferiores, y que, en concentraciones más bajas, tiende a recoger más de los taninos y pectinas que en concentraciones superiores. En consecuencia, la optimización de la concentración es importante. Se prefiere que el etanol acuoso sea de 10%-85% de concentración. También se prefiere que la concentración del etanol sea de 20%-40% en volumen para obtener un buen rendimiento de glucósidos y simultáneamente minimizar la extracción de los taninos, pectinas y resinas.

Se investigaron varias mezclas de solventes por estos inventores, como mezclas de n-butanol, acetato de etilo y dicloruro de etileno con etanol, metanol, etanol acuoso, metanol acuoso y otros. Los rendimientos de la calidad del producto fueron buenos. El costo es la restricción en su adopción, ya que el n-butanol, dicloruro de etileno y acetato de etilo son solventes caros.

Mientras que la extracción a la temperatura más alta tiende a mantener los tiempos del lote más cortos, la descomposición de los glucósidos se incrementa con la temperatura. Por lo tanto, se debe considerar la optimización de la temperatura. De preferencia, la extracción se debe dar en el intervalo de temperatura de 70-80°C cuando se utiliza etanol acuoso como solvente. Con más preferencia, la extracción se debe dar en el intervalo de temperatura de 70-75°C debido a que, donde la

100
[26]

temperatura de extracción se mantiene a niveles superiores a los 75°C, ocurre la descomposición térmica de los glucósidos. Tales temperaturas altas aumentan la viscosidad del extracto e incrementan el riesgo de descomposición en la etapa de concentración.

Los tiempos por lote se pueden controlar mediante el control de la temperatura de extracción y el esquema de extracción adoptado, el solvente utilizado, el grado de agitación y otros factores. Con etanol acuoso al 20-40% como solvente y extracción a 70-80°C, de preferencia la extracción se efectúa en 3-4 etapas, de las cuales cada tiempo por lote es de aproximadamente 5-8 horas. En estas etapas, se utiliza solvente fresco o solución (o soluciones) débiles de otras extracciones.

La etapa 140 es una etapa de concentración. Están disponibles diversos métodos de desolventificación (eliminación de solvente) entre los que se incluye la evaporación. Será claro para los expertos en la técnica que cualquiera de los numerosos métodos disponibles para la etapa de concentración 140 servirán efectivamente.

El solvente evaporado se puede recuperar si se desea.

Es importante la temperatura de la evaporación. En donde se utilice etanol acuoso, la evaporación es efectuada de manera más preferente a las temperaturas desde

11/11
10/11

40 hasta 50°C a vacío.

Varios lotes de extracto pueden provenir de la etapa de extracción 130. En la primera fase de la etapa de concentración 141, la concentración del lote(s) de extracto se puede efectuar en una operación simple o en diversas operaciones. Más aún, donde la pluralidad del lote(s) esté presentes, la operación de concentración se puede efectuar simplemente sobre cada lote o sobre mezclas de uno o más de los lotes. Tales combinaciones ofrecen flexibilidad operacional de la planta y alcance para optimizar el uso de la planta.

Por ejemplo, con respecto a los lotes de extracto "A" y "B" que provienen de la etapa de extracción 130, los lotes "A" y "B" pueden pasar por una primera operación de concentración simplemente a aproximadamente un décimo de los volúmenes originales de éstos. Posteriormente, los lotes "A" y "B" se pueden mezclar y luego concentrar adicionalmente hasta aproximadamente una quinta parte del volumen inicial del mismo. La concentración de los pregnano-glucósidos al final de la concentración del lote mezclado es de preferencia de aproximadamente 3-8% en peso. Esta concentración preferida es inferior al intervalo en el que ocurre cualquier descomposición significativa de los glucósidos.

La viscosidad de un extracto que se concentra, se

108 110

eleva con el incremento de la concentración de glucósido. Este problema está compuesto adicionalmente por la presencia del material resinoso en el extracto. De hecho, donde la concentración de glucósido es superior a 3-8% en peso, el sobrecalentamiento y/o carbonización pueden ocurrir debido a la gran viscosidad. Por lo tanto, si el extracto contiene una gran cantidad de material resinoso, es considerable terminar la primera etapa de concentración en esta concentración y emprender la etapa de eliminación de resina 160, ya que es la resina la responsable de las altas viscosidades. Después de la eliminación de la resina, se puede elevar más la concentración (es decir, la segunda etapa de concentración 142). La primera y la segunda etapas de concentración 141, 142 pueden comprender varias operaciones de concentración individuales. En consecuencia, se prefiere que la etapa de eliminación de resina 160, si se requiere, se efectúe después de la primera etapa de concentración 141 y antes de la segunda etapa de concentración 142. El volumen reducido de la o las soluciones parcialmente concentradas puede reducir el requerimiento del solvente que disuelve resina.

La solución o soluciones parcialmente concentradas al final de la primera etapa de concentración 141 pueden incluir impurezas particuladas. Una operación de filtración opcional 150 puede ser emprendida en esta

26A
129

fase para eliminar las impurezas particuladas antes de enviar la o las soluciones a la segunda etapa de concentración 142, o a la etapa opcional de eliminación de resina 160 o antes de regresar una o más soluciones al extractor(es) para formar el solvente alimentado para una de las fases de la etapa de extracción 130.

Si la opción de extracción de resina se ejerce o no, depende del contenido de resina del material vegetal original y de qué cantidad de la resina se extrae en el extracto (es decir, solución). Esto último depende de la naturaleza del solvente y de su concentración, y de las condiciones de extracción como la temperatura y la duración, la agitación y otros.

La eliminación de resina 160 se puede dar como parte de la etapa de pretratamiento 110. El n-hexano se puede utilizar como el solvente que disuelve resina. En donde se logra la eliminación de resina prácticamente completa, la etapa de concentración 140 se puede dar en una fase, debido a la concentración completa incluso hasta la sequedad prácticamente total, entonces se daría en la primera etapa 141 sin alguna descomposición notable. La eliminación de resina 160 con n-hexano se puede dar con o sin reflujo del solvente. El inconveniente en esta modalidad es que el consumo de hexano, que es caro, es alto.

La etapa de eliminación de resina 160 también se

172
112

puede dar entre la etapa de pretratamiento 110 y la etapa de trituración/molienda 120. Después de la etapa de pretratamiento 110, el material vegetal es generalmente de un tamaño reducido, de modo que el requerimiento del solvente que disuelve resina, se reduce.

La etapa de eliminación de resina 160 se puede efectuar después de la etapa de trituración/molienda 120. En este arreglo, existiría reducción adicional en la cantidad requerida de solvente, porque la etapa de trituración/molienda 120 hace que el material esté en contacto con el solvente aún más fino. Éste tiene el efecto de reducir los tiempos por lote para la extracción de resina.

La etapa de eliminación de resina 160 se puede efectuar también después de la etapa de extracción 130. Si se da en esta etapa, ésta sería una operación de extracción de líquido-líquido. Poner en contacto los dos líquidos es una operación que se aleja de ser más eficiente y consecuentemente, la cantidad requerida del solvente sería aún menor en esta etapa, todas las otras condiciones son iguales. También se reducen los tiempos por lote.

Mientras se prefiere que la etapa de eliminación de resina se efectúe después de la primera etapa de concentración 141 y antes de la segunda etapa de concentración 142, los factores determinantes son el costo

243
111

y la disponibilidad del solvente para extracción de resina. La decisión en cuanto a dónde ubicar la etapa de eliminación de resina, se puede realizar con base en el costo y en la disponibilidad del solvente para resina.

5 Se trataron diversos solventes para disolución de resina en esta invención, como n-hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno, éter dietílico, dicloruro de metileno y dicloruro de etileno. El solvente para disolución de resina se puede seleccionar con base en el costo del
10 proceso y en el costo y disponibilidad del solvente y en consideraciones como la toxicidad, facilidad de eliminación de trazas y otros. En la presente invención, se prefiere el n-hexano.

Hablando en general, si se desea que el contenido
15 de resina se reduzca a los valores preferidos no mayores a 0.5% p/p para el primer producto de extracto de *Caralluma* y no mayores a 1.0% en peso para el producto del segundo extracto de *Caralluma*, sería necesario efectuar la etapa de eliminación de resina 160. Sin embargo, como se mencionó
20 anteriormente, esto depende del contenido de resina original en el material vegetal y qué cantidad de ésta sale en los extractos (soluciones) durante la etapa de extracción.

La etapa de eliminación de resina 160 puede
25 incluir la etapa de lavar el primer concentrado

214
112

opcionalmente filtrado, (la o las soluciones obtenidas después de la primera etapa de concentración 141) con un solvente adecuado que puede disolver el material resinoso contenido en el filtrado. El lavado (lixiviación) se puede
5 efectuar una o más veces. La etapa de lavado es de preferencia un proceso de extracción de líquido-líquido y se puede utilizar cualquiera de los diversos equipos conocidos en la técnica para estos fines.

El filtrado lavado se somete a una operación de
10 separación que da por resultado dos capas, la capa pesada son los glucósidos en solución y la capa ligera es el solvente de disolución de resina con el material resinoso en solución. La separación se puede efectuar en cualquiera del equipo/aparato conocido, disponible en la técnica para
15 esos fines y la adopción de cualquiera de ellos se encuentra dentro del alcance de la invención.

La capa ligera que tiene el material resinoso en solución se desecha o bien se somete a una operación de recuperación de solvente por cualquiera de los métodos
20 conocidos de eliminación de solvente provistos en la técnica. De preferencia, la recuperación del solvente se da por evaporación y condensación del solvente.

La capa pesada contiene los glucósidos de *Caralluma* y se somete a la segunda etapa de concentración
25 142.. Como la primera etapa de concentración 141, las

415
(13)

etapas de concentración convencionales y sus variaciones serán claras para los expertos en la técnica. De preferencia, la concentración 140 se da por evaporación del solvente a vacío, utilizando evaporadores de película delgada.

El intervalo preferido de temperatura para la evaporación es de 40 a 50°C cuando se utiliza etanol acuoso como el solvente de extracción. La evaporación se da a vacío. El solvente evaporado se puede recuperar por condensación. La selección del método de eliminación de solvente y del equipo para esto se basa a un mayor grado en factores de costo.

La concentración se continúa hasta que se alcanza la concentración deseada de glucósidos. La capa pesada, es decir, la solución concentrada en esta etapa constituye el primer producto de extracto de *Caralluma* de la invención.

Como se muestra en la figura 2, el producto del segundo extracto de *Caralluma* se puede producir a partir del primer extracto de *Caralluma*.

El primer extracto de *Caralluma* primero se pone en contacto con un excipiente adecuado 210. El contacto se puede efectuar en cualquier aparato/equipo para mezcla como, por ejemplo, mezcladores planetarios, mezcladores rápidos, granuladores, tanques para pasta y otros que se encuentran en la técnica. Están disponibles diversos

226
112

excipientes adecuados en la técnica y se pueden utilizar en el proceso de la invención. Los excipientes preferidos son maltodextrina y carbonato de magnesio.

5 Junto con el excipiente, los aglutinantes (agentes de aglutinación) se pueden agregar si se requiere o si se desea. Cualquiera de los agentes aglutinantes conocidos se puede utilizar en el proceso de la invención. De preferencia, el aglutinante se selecciona de los siguientes, almidón, goma de Acacia, goma guar y 10 polivinilpirrolidona. La mezcla se continúa hasta que se completa la adsorción del primer extracto de *Caralluma* sobre las partículas de excipiente, y las partículas tienen un recubrimiento homogéneo de los glucósidos y el aglutinante, si se utiliza.

15 En esta etapa, el material en proceso se retira y se somete a la etapa de secado 220. El secado 220 se efectúa por cualquiera de los diversos métodos conocidos de secado y por cualquiera de los diversos aparatos/equipo de secado que se encuentran disponibles en la técnica. 20 Secadores de charolas, secadores de lecho fluido, secadores por rocío y secadores a vacío, son algunos de los aparatos/equipo para secado disponibles en la técnica. Un secador tipo charola y un secador por rocío son los preferidos. El secador por rocío hace al producto pegajoso 25 e higroscópico. Por ejemplo, el material mezclado

115

proveniente de la etapa del excipiente 210 puede ser esparcido suavemente sobre las charolas del secador tipo charola. Esto ayuda y acelera a la evaporación de las trazas finales de humedad, extracción de solvente y el solvente para disolución de resina. En consecuencia, el excipiente se puede utilizar para desempeñar tanto la función de adsorción como la función de facilitar el secado.

El material seco es básicamente el segundo extracto de *Caralluma* de la invención. De preferencia, éste se somete a una operación de trituración/molienda (pulverización) 230 para obtener un polvo fino. El equipo/aparato convencional como molinos múltiples, molinos de martillo y pulverizadores, se pueden utilizar para la etapa de trituración/molienda 230.

El producto proveniente de la etapa de trituración/molienda 230 entonces se tamiza en cualquiera del equipo/aparato para tamizado conocido, sin restricción, como un agitador de tamiz o tamizador 240.

El material tamizado posteriormente se mezcla en una máquina mezcladora, pero sin restricción, como un mezclador de cono doble, un mezclador de banda, o un mezclador octagonal 250.

La salida de la etapa de mezcla 250 es el segundo extracto de *Caralluma* de la invención en una forma de

128
116

polvo.

El proceso de la invención para producir el Extracto estandarizado de *Caralluma*, iniciando con material de planta de *Caralluma* comprende un total de diez etapas, que incluyen algunas opcionales, de las cuales las primeras seis etapas son de hecho, idénticas a las etapas en el proceso de la invención para producir el Extracto Técnico de *Caralluma*. Se observará por lo tanto, que el Extracto Técnico de *Caralluma* es un producto intermediario en el proceso de la invención para producir Extracto estandarizado de *Caralluma* iniciando con material de planta de *Caralluma*. Las cuatro etapas remanentes son idénticas y se toman del proceso de la invención para convertir el Extracto Técnico de *Caralluma* al Extracto estandarizado de *Caralluma*. Se observará que cada una de las seis etapas y las cuatro etapas han sido cubiertas con detalle en la descripción anterior y que tal descripción y sus comentarios son aplicables a las etapas correspondientes en este proceso de la invención, específicamente, producir Extracto estandarizado, iniciando con plantas de *Caralluma*. Tal descripción y comentarios por lo tanto se refieren en este punto a la elaboración de este proceso de la invención y no se repiten en este punto para fines de concisión.

Las referencias a solventes anteriormente y en otras partes de esta especificación también incluyen

119

mezclas de solventes, a no ser que el contexto lo requiera otra cosa, es decir, la expresión "mezcla de solvente/solvente" se ha acortado a "solvente" para fines de claridad y concisión.

5 Los términos "material de planta de *Caralluma*" o "material vegetal" o "materia vegetal" se refieren a la materia prima al inicio del proceso, el "material vegetal" en diversas etapas de procesamiento en los procesos de la invención se refiere a un "material en proceso". Sin
10 embargo, por razones de claridad, concisión y conveniencia de término, "material vegetal", "materia vegetal" y "material en proceso" se utilizan intercambiabilmente. Sin embargo, su significado se considerará muy claro a partir del contexto.

15 Con el fin de proporcionar una comprensión más clara de la invención y sin limitar el alcance de la misma, ahora se describirán y se ilustrarán algunos ejemplos en las figuras 3 y 4.

20 Ejemplo 1

 Las partes aéreas de planta *Caralluma fimbriata* se recolectaron y se secaron al aire libre bajo la sombra 310. El material seco se trituró en un molino de martillo giratorio 320. Para la etapa de extracción 330,
25 aproximadamente 500 kg de este material en polvo seco se

120
118

cargaron a un extractor. El extractor incluye 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. El solvente cargado se formó al mezclar aproximadamente 600 litros de licor rectificado con aproximadamente 1,400 litros de agua. Los contenidos del extractor se mantuvieron en aproximadamente 70-75°C por calentamiento con vapor y la extracción se efectuó por aproximadamente seis horas. Este extracto se denomina 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 sacó del extractor. La cantidad obtenida de extracto fue de aproximadamente 1,500 litros. Este extracto se denomina como "B".

El residuo vegetal en el extractor, que comprende el material de *Caralluma* extraído dos veces, se sometió a

221
119

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 denomina "C".

Para la primera etapa de concentración 341, 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*. En este ejemplo, la carga de solvente en la primera extracción es 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 se iba a hacer disponible y aquí se utilizó el solvente sin soluto.

En esta etapa, los extractos concentrados "A" y "B" se combinaron, originando aproximadamente 300 litros de material (etapa 344). Éste se filtró en un filtro tipo Nutsche de acero inoxidable utilizando un auxiliar de filtro (etapa 350). El lecho del filtro se lavó con

122
129

aproximadamente 50 litros de etanol acuoso aproximadamente al 30%.

El filtrado contiene los glucósidos. Aproximadamente 300 litros de n-hexano se agregan a la solución de glucósidos para disolverlos y eliminar el material resinoso en éstos (etapa 360). 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 370 que da por resultado la separación en una capa ligera rica en hexano y la solución pesada de glucósido. 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. Nuevamente se utilizaron aproximadamente 300 litros de 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 342, 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 primer producto de extracto de *Caralluma*. El procedimiento anterior se efectuó cinco veces para verificar si los rendimientos eran reproducibles. La cantidad de producto obtenido osciló entre 55-65 kg. La

423
121

composición/análisis del producto obtenido se da enseguida.

TABLA 5

Producto: Primer Extracto de <i>Caralluma</i> (proveniente de <i>Caralluma fimbriata</i>)		
Parámetros de prueba	Especificación	Valores reales
Apariencia	líquido café a café oscuro	Cumple
Solubilidad en agua	Soluble	Soluble
Sólidos disueltos totales	mínimo 65% p/p	71% p/p
Materiales amargos totales	mínimo 1.5% p/p	2% p/p
Glucósidos Saponina totales	mínimo 5% p/p	7% p/p
Pregnano-glucósidos totales	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
<i>E. coli</i> y <i>salmonella</i>	Inexistente	Inexistente
Coniformes	Inexistentes	Inexistentes
<i>P. aeruginosa</i>	Inexistente	Inexistente
<i>S. aureus</i>	Inexistente	Inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm	Cumple

124
122

Ejemplo 2

El producto del extracto de *Caralluma* tipo sólido de la invención se preparó iniciando con el producto del Ejemplo 1.

5 Aproximadamente 60 kg del producto obtenido en el Ejemplo 1 se mezclaron 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 (la etapa 410).

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 (etapa 420).

 El producto seco de la etapa anterior se
15 pulverizó por ejemplo mediante un micropulverizador (etapa 430) y luego se tamizó en un tamizador S. S. hasta un tamaño de partícula de aproximadamente malla 40-80 (etapa 440). El material tamizado se mezcló en un mezclador de cono doble por aproximadamente una hora para obtener un
20 polvo homogéneo (etapa 450).

 El polvo homogéneo fue el producto del segundo extracto de *Caralluma* de la invención. El procedimiento anteriormente mencionado se repitió cinco veces. El intervalo de análisis del producto obtenido se da
25 enseguida.

123

TABLA 6

Producto: Segundo Extracto de *Caralluma* (Estandarizado)
(proveniente de *Caralluma fimbriata*)

Parámetro de prueba	Especificación	Valores reales
Apariencia	polvo café a café oscuro	Cumple
Solubilidad en agua	mínimo 75% p/p	97.0% p/p
Pérdida con el secado	máximo 10% p/p	2.8% p/p
Materiales amargos totales	mínimo 3% p/p	6.3% p/p
Glucósidos Saponina totales	mínimo 10% p/p	17.8% p/p
Pregnano-glucósidos totales	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
Coniformes	Inexistentes	Inexistentes
<i>P. aeruginosa</i>	Inexistente	Inexistente
<i>S. aureus</i>	Inexistente	Inexistente
Metales pesados	máximo 10 ppm	Cumple

5 Ejemplo 3

Se siguieron las mismas etapas como se señala en la modalidad 2, con las siguientes diferencias. En el Ejemplo 3, el secado se condujo en un secador por rocío en

126
124

vez de un secador tipo charola, y 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.

5 Se encontró que el extracto de *Caralluma* seco por rocío era más fino y más uniforme en tamaño y por lo tanto no fue necesario efectuar las etapas opcionales de pulverización y tamizado.

10 Ejemplo 4

 Se utilizó metanol al 100% como solvente para la extracción, mientras el solvente que disuelve la resina fue n-hexano, para producir el extracto técnico de *Caralluma*, comenzando con material de planta de *Caralluma*. El
15 rendimiento de los glucósidos fue relativamente bajo en comparación al uso de etanol acuoso al 30% como en el Ejemplo 1. El consumo de n-hexano fue alto, debido a la mayor cantidad de las resinas extraídas por metanol al 100%.

20 También se utilizaron solventes metanol de concentraciones 60%, 70%, 80% y 90%. Las observaciones de los inventores para estas concentraciones de metanol son generalmente las mismas que para el metanol al 100%.

25 Ejemplo 5

127
125

Se utilizó metanol acuoso de 30% de concentración. El rendimiento de los glucósidos fue mejor que para las concentraciones superiores. El rendimiento es óptimo en aproximadamente 30% de concentración de metanol y es comparable a la del etanol acuoso al 30% bajo condiciones comparables. El producto fue el primer extracto de *Caralluma* y el solvente que disuelve resina utilizado fue n-hexano. Se utilizó para el secado un secador tipo charola.

10 Ejemplo 6

La extracción se dio con dicloruro de etileno como solvente para producir el segundo extracto de *Caralluma*. Se efectuó la etapa opcional de eliminación de resina, para la cual se utilizó n-hexano. Se dio la adsorción sobre maltodextrina. Se encontró que el producto era higroscópico. El rendimiento de glucósidos fue inferior con el solvente etanol acuoso al 30% bajo condiciones similares.

Ejemplo 7

20 Metanol acuoso de 30% de concentración se utilizó como el solvente de extracción y n-hexano se utilizó para la eliminación de resina. El producto fue el segundo extracto de *Caralluma*. Se adoptó el secado por rocío. El rendimiento fue equivalente al del obtenido con etanol
25 acuoso al 30% bajo condiciones comparables. El producto fue

higroscópico.

Aunque la presente invención se ha descrito con detalle considerable con referencia a ciertas versiones preferidas de ésta, son posibles otras versiones. Por lo tanto, el espíritu y alcance de las reivindicaciones anexas no se deben limitar a la descripción de las versiones preferidas contenidas aquí.

Mientras que la invención ha sido descrita en conexión con modalidades específicas y preferidas, es posible hacer modificaciones adicionales sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Se pretende que esta solicitud cubra todas las variaciones, usos o adaptaciones de la invención, siguiendo, en general, los principios de la invención, incluidas las desviaciones de la presente descripción que se encuentran dentro de la práctica conocida o acostumbrada dentro de la técnica a la cual pertenece la invención, o las que sea obvias para la persona experta en la técnica, en el momento en que se realice esa desviación. Se debe apreciar que el alcance de esta invención no está limitado a la descripción detallada de la invención anteriormente descrita, la cual está diseñada solamente para ser ilustrativa, el objetivo de la descripción es explicar el tema definido por las reivindicaciones siguientes.

289
128REIVINDICACIONES:

1. Una composición para aplicaciones medicinales, nutricionales y alimenticias, que comprende uno o más pregnano-glucósidos como el constituyente importante y principal de la misma.

2. Una composición según la reivindicación 1, y que se obtiene por un proceso de extracción de material vegetal.

3. Una composición según la reivindicación 2, en donde el material vegetal comprende uno o más de los grupos de plantas *Caralluma* que pertenecen a la familia *Asclepiadaceae*.

4. Una composición según la reivindicación 3, en donde el material vegetal comprende una o más de las especies *Caralluma* del Grupo I.

5. Una composición según la reivindicación 4, en donde el material vegetal comprende una o más de las especies *Caralluma*: *fimbriata*, *indica*, *attenuata*, *tuberculata* y similares.

6. Una composición según la reivindicación 5, en donde el material vegetal comprende *c. fimbriata*.

7. Una composición según la reivindicación 3, en donde el material vegetal comprende una o más de las especies *Caralluma* del Grupo II.

8. Una composición según la reivindicación 7,

109
128

en donde el material vegetal comprende una o más de las especies de plantas *Caralluma*, *stalagmifera*, *umbellata*, *lasiantha*, *edulis* y similares.

5 9. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde los pregnano-glucósidos contenidos en ésta principalmente comprenden uno o más de los caratubérsidos (isómeros de caratubérsido) y boucerósidos (isómeros de boucerósido).

10 10. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la proporción de caratubérsidos a boucerósidos, denominada proporción CB, es de preferencia prácticamente igual a la encontrada en cualquier especie *Caralluma* de los Grupos I y II.

15 11. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la proporción CB es prácticamente igual a la encontrada en la especie de *Caralluma*, *fimbriata*.

20 12. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la proporción CB de preferencia oscila desde 9:1 hasta 11:1.

 13. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y la cual está en forma líquida y se denomina el primer extracto de *Caralluma*.

25 14. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y la cual está en forma sólida y

127
[29

se denomina el segundo extracto de *Caralluma*.

15. Una composición según la reivindicación 13, y que comprende los glucósidos y otro material, si lo hay, en solución.

5 16. Una composición según la reivindicación 14, en donde los glucósidos y otro material, si lo hay, es adsorbido en un excipiente adecuado.

10 17. Una composición según la reivindicación 16, en donde el excipiente se selecciona de maltodextrina y carbonato de magnesio.

18. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 16 y 17, y que comprende un aglutinante adecuado.

15 19. Una composición según la reivindicación 18, en donde el aglutinante se selecciona de almidón, goma guar, goma de acacia y polivinilpirrolidona.

20 20. Una composición según la reivindicación 19, en donde el aglutinante es polivinilpirrolidona.

25 21. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el contenido de los pregnano-glucósidos es desde 5% hasta 15% p/p.

22. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el contenido de los pregnano-glucósidos es superior a 15% p/p.

25 23. Una composición según cualquiera de las

132
130
(3)

reivindicaciones 1 a 20, en donde el contenido de los pregnano-glucósidos es desde 25% hasta 30% p/p.

24. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el contenido de los pregnano-glucósidos es superior a 30% p/p.

25. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 21 y 22, y que está en la forma líquida.

26. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 y 24, y que está en la forma sólida.

27. Una composición según la reivindicación 26, en donde los glucósidos y otro material, si lo hay, es adsorbido en un excipiente seleccionado de maltodextrina y carbonato de magnesio.

28. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde el contenido de resina no es mayor de aproximadamente 0.5% p/p y que está de preferencia en forma líquida.

29. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde el contenido de resina no es mayor de aproximadamente 1.0% p/p y que está de preferencia en forma sólida.

30. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde los glucósidos incluidos en ésta, están en forma de cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptadas.

103
(31)

31. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, y que comprende además uno o más agentes terapéuticos para tratamiento y/o manejo de obesidad, artritis, reumatismo, diabetes y reducción de azúcar en la sangre, hipertensión y reducción de presión sanguínea, reducción de peso, reducción de cintura, brazo y circunferencia de cadera, reducción de índice de masa corporal, incremento del índice de metabólico basal, incremento de masa corporal magra, reducción de apetito, pérdida de grasa o, es carminativa, febrífuga, antihelmíntica, antipirética, antiinflamatoria, antioxidante y/o antinociceptiva.

32. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, y que comprende además uno o más agentes nutricionales y/o aditivos para alimentos.

33. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, y que comprende además uno o más de los glucósidos saponina de *Caralluma* y/o los materiales amargos de *Caralluma*.

34. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, y que está en mezcla con uno o más de los agentes farmacéuticamente aceptados para dar sabor, color y lo semejante.

35. Una composición que es el primer extracto de *Caralluma* prácticamente como se describe en la presente.

1234
132

36. Una composición que es el segundo extracto de *Caralluma* prácticamente como se describe en la presente.

37. Un proceso para producir una composición para aplicaciones medicinales, nutricionales y alimenticias que comprende principalmente uno o más de los pregnano-glucósidos, el proceso comprende la extracción de material vegetal por medio de una mezcla de solvente/solvente, los parámetros de la extracción y la mezcla de solvente/solvente tienen el fin de minimizar/prevenir la descomposición de los glucósidos, con el fin de producir un extracto estandarizado y reproducible.

38. Un proceso según la reivindicación 37, en donde los parámetros son tales que se produce el extracto que es representativo del material vegetal, particularmente con respecto a los pregnano-glucósidos principales presentes, y las proporciones de éstos en el extracto.

39. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 y 38, en donde los glucósidos principales presentes en el material vegetal son los caratubérsidos (los diversos isómeros de caratubérsido) y los boucerósidos (los diversos isómeros de boucerósido).

40. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, en donde la proporción CB (la proporción de caratubérsidos a boucerósidos) presente en el material vegetal oscila desde 9:1 hasta 11:1.

238
(33)

41. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 40, en donde la proporción CB en el extracto oscila desde 9:1 hasta 11:1 y se obtiene, cuando se requiere, por mezcla del extracto con el componente
5 deficiente.

42. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41, en donde los parámetros son tales que se minimiza/previene la extracción del material no pregnano-glucósido durante la extracción.

10 43. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 42, en donde los parámetros son tales que se minimiza/previene la extracción del material resinoso durante la extracción.

15 44. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 43, en donde los parámetros son tales que se minimiza/previene la extracción de los taninos y pectinas durante la extracción.

20 45. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 44, en donde el extracto se concentra a la concentración deseada de los glucósidos en una o más etapas de concentración.

46. Un proceso según la reivindicación 45, y que comprende una primera y segunda etapas de concentración.

25 47. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 45 y 46, en donde la concentración es

136
134

mediante evaporación de la mezcla de solvente/solvente en el extracto, por calentamiento y opcionalmente a vacío, la evaporación se efectúa en cualquier equipo evaporador conocido pero de preferencia en un evaporador de película delgada.

48. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, en donde se recupera la mezcla evaporada de solvente/solvente.

49. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 48, en donde el material vegetal se somete adicionalmente a una o más operaciones de pretratamiento como lavado, limpieza, remojo, secado, corte, picado, blanqueado, trituration, molienda y similar, antes de pasar por la extracción.

50. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 49, y que comprende una operación adicional de eliminación de resina, en donde el material resinoso contenido en el material vegetal es extraído por tratamiento del material vegetal o material en proceso con un agente de disolución de resina.

51. Un proceso según la reivindicación 50, en donde la eliminación de resina se efectúa ya sea al inicio o durante el pretratamiento, pero de preferencia después de que se haya efectuado la reducción de tamaño del material vegetal.

134

52. Un proceso según la reivindicación 50, en donde la eliminación de resina se efectúa después del pretratamiento, si lo hay, y antes de la extracción.

53. Un proceso según la reivindicación 50, en donde la eliminación de resina se efectúa después de la extracción pero antes de la etapa de concentración.

54. Un proceso según la reivindicación 50, en donde la eliminación de resina se efectúa entre dos cualesquiera de las etapas de concentración, pero de preferencia entre la primera y la segunda etapas de concentración.

55. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 50 a 54, en donde el solvente de disolución de resina es recuperado después de la etapa de eliminación de resina por evaporación y condensación, u otro método.

56. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 55, en donde la extracción se efectúa en diversas etapas que dan por resultado varios extractos (soluciones).

57. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 56, en donde el o los extractos se someten opcionalmente a filtración para eliminar material sólido, si lo hay.

58. Un proceso según cualquiera de las

136

reivindicaciones 56 y 57, en donde una o más soluciones se regresan a la etapa de extracción para constituir las mezclas de solvente/solvente para una o más de las etapas de extracción, la solución o soluciones remanentes se someten a concentración ya sea en un lote o en una pluralidad de lotes.

59. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 56 a 58, en donde la combinación de los lotes para concentración y las etapas de extracción se seleccionan para maximizar la producción y la utilización de las plantas y minimizar costos.

60. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 59, en donde la composición está en forma líquida.

61. Un proceso según la reivindicación 60, en donde el contenido de resina en la composición de forma líquida no excede 0.5%.

62. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 60 y 61, en donde la composición comprende desde 5% hasta 15% p/p de pregnano-glucósidos.

63. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 60 y 61, en donde la composición comprende más de 15% p/p de pregnano-glucósidos.

64. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 59, en donde la composición está en

139
[38]

forma sólida.

65. Un proceso según la reivindicación 64, en donde el contenido de resina en la composición de forma sólida no excede 1.0%.

5 66. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 64 y 65, en donde la composición comprende entre 25% y 30% p/p de pregnano-glucósidos.

10 67. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 64 y 65, en donde la composición comprende más de 30% p/p de pregnano-glucósidos.

68. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 64 a 67, en donde la composición comprende además un excipiente adecuado como maltodextrina o carbonato de magnesio o similar.

15 69. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 68, en donde el material vegetal comprende uno o más del grupo de plantas *Caralluma* que pertenecen a la familia *Asclepiadaceae*.

20 70. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 69, y que comprende las etapas de:

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

25 ii. trituración y/o molienda del material de la

[28]

planta, obtenido de la etapa (i) si se realizan, y al grado deseado;

5 iii. extracción del material obtenido de la etapa (ii) en una o más etapas por medio de una mezcla adecuada de solvente/solvente y/o con una solución obtenida de otra extracción, la naturaleza de la mezcla de solvente/solvente y su concentración y la temperatura de extracción se seleccionan de manera de minimizar o prácticamente prevenir la extracción del material resinoso y los taninos y pectinas en éste;

10

 iv. concentración del lote o lotes de extracto (soluciones) obtenidos de la etapa (iii) ya sea en forma simple o como mezclas de uno o más de éstos en una primera etapa de concentración y, además, opcionalmente en una segunda etapa de concentración mediante la eliminación de la mezcla de solvente/solvente por cualquier medio, lo que se conoce como la evaporación de la mezcla de solvente/solvente para producir la composición denominada el Extracto Técnico de *Caralluma* (o el Primer Extracto de *Caralluma*), la mezcla solvente/solvente se recupera si se desea;

15

20

 v. opcionalmente regresar uno o más lotes de extracto o partes del mismo, antes de la primera etapa de concentración, a la etapa (iii) para ponerlo en contacto con el material vegetal por ser extraído, el o los lotes se

25

124
139

someten opcionalmente a filtración con el fin de eliminar material sólido particulado, si lo hay;

vi. opcionalmente someter el material en proceso a una operación de extracción de resina por medio de un solvente de disolución de resina como parte de la etapa (i), o inmediatamente después de las etapas (i) o (ii) o (iii) o inmediatamente después de la primera etapa de concentración.

71. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 70, en donde el material vegetal comprende una o más de las especies de *Caralluma* del Grupo I como *fimbriata*, *indica*, *tuberculata*, *adscendens* y otros.

72. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 70, en donde el material vegetal comprende una o más de las especies de *Caralluma* del Grupo II como *stalagmifera*, *umbellata*, *lasiantha*, *edulis* y otras.

73. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 72, en donde la proporción CB en el producto de la composición es prácticamente igual a aquélla en la especie *Caralluma* de la cual se extrae.

74. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 72, en donde la proporción CB en el producto de la composición oscila entre 9:1 y 11:1.

75. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 74, en donde la mezcla de

148

solvente/solvente se selecciona del grupo de solventes: metanol, etanol, metanol acuoso, etanol acuoso, alcohol isopropílico, n-butanol, agua y dicloruro de etileno y otros y del grupo de mezclas de solventes que comprende
5 mezclas de n-butanol, acetato de etilo y dicloruro de etileno con etanol, metanol, etanol acuoso, metanol acuoso y otros.

76. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 75, en donde el solvente para
10 extracción es etanol acuoso.

77. Un proceso según la reivindicación 76, en donde el etanol acuoso es de preferencia de 10-80% v/v de concentración y con más preferencia de 20-40% v/v.

78. Un proceso según cualquiera de las
15 reivindicaciones 37 a 77, en donde la etapa de extracción se efectúa a temperaturas que oscilan entre 70 y 80°C pero con más preferencia entre 70 y 75°C.

79. Un proceso según cualquiera de las
20 reivindicaciones 76 a 78, en donde la concentración se efectúa mediante evaporación del solvente en las temperaturas que oscilan entre 40 y 50°C a vacío en cualquier equipo evaporador conocido, pero de preferencia en un evaporador de película delgada.

80. Un proceso según cualquiera de las
25 reivindicaciones 37 a 79, en donde el solvente de

disolución de resina se selecciona de n-hexano, éter dietílico, dicloruro de etileno, éter de petróleo, benceno, tolueno y dicloruro de metileno.

81. Un proceso según la reivindicación 80, en donde el solvente de disolución de resina comprende n-hexano.

82. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 81, en donde la concentración de pregnano-glucósidos en la solución obtenida de la primera etapa de concentración y que va a pasar la extracción de resina es desde 3 hasta 8% p/p.

83. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 82, en donde la etapa de eliminación de resina del extractor o el primer concentrado comprende poner en contacto (lavar) el extracto o el primer concentrado con el solvente de disolución de resina una o más veces, separar el líquido después de cada lavado/contacto entre una capa pesada que comprende la solución de glucósidos y una capa ligera que comprende el solvente de disolución de resina, estando la resina extraída en solución; la capa ligera se desecha o se envía para recuperación del solvente de disolución de resina.

84. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 70 a 83, en donde el primer extracto de *Caralluma* comprende desde 5% hasta 15% p/p de pregnano-

244
142

glucósidos.

85. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 70 a 83, en donde el primer extracto de *Caralluma* comprende más de 15% p/p de pregnano-glucósidos.

5 86. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 70 a 85, en donde el contenido de resina de la composición no excede 0.5%.

10 87. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 86, en donde el material vegetal comprende plantas o partes de plantas de la especie *Caralluma fimbriata*.

15 88. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 37 a 87, en donde la composición comprende además el o los glucósidos saponina de *Caralluma* o bien los materiales amargos de *Caralluma* o ambos, obtenidos por extracción de la planta de *Caralluma* o incorporados en la composición por mezcla de éstos con la misma.

20 89. Un proceso para producir una composición, para aplicaciones medicinales, nutricionales y alimenticias, que comprende principalmente uno o más de los pregnano-glucósidos, prácticamente como se describe y se ilustra en la presente con referencia a los dibujos anexos.

25 90. Un proceso para producir una composición en forma sólida (Extracto estandarizado de *Caralluma* o Segundo Extracto de *Caralluma*), para aplicaciones medicinales,

248
143

nutricionales y alimenticias, que comprende principalmente uno o más de los pregnano-glucósidos del primer extracto de *Caralluma*, que comprende poner en contacto el primer extracto con un excipiente adecuado y someter el material a una operación de mezcla/combinación seguida por el secado del material por cualquiera de los métodos conocidos para obtener el producto.

91. Un proceso según la reivindicación 90, en donde el excipiente es maltodextrina o bien carbonato de magnesio.

92. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 90 y 91, en donde además del excipiente, el primer extracto de *Caralluma* también se pone en contacto con un agente aglutinante (aglutinador) adecuado.

93. Un proceso según la reivindicación 92, en donde el aglutinante se selecciona de almidón, goma guar, goma de acacia y polivinilpirrolidona.

94. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 90 a 93, en donde el mezclado/combinación se efectúa en un aparato/equipo seleccionado de: mezclador planetario, mezclador rápido, granulador, tanque de formación de pasta u otro.

95. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 90 a 94, en donde el secado se efectúa en uno seleccionado de: secador tipo charola, secador de

746
144

rocío, secador a vacío, secador de lecho fluidizado u otro.

96. Un proceso según la reivindicación 95, en donde el secado se efectúa en un secador tipo charola.

5 97. Un proceso según la reivindicación 95, en donde el secado se efectúa en un secador de rocío.

98. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 90 a 97, en donde el producto de composición en forma sólida adicionalmente se somete, de preferencia, a una operación de trituración/molienda para
10 obtener un producto fino.

99. Un proceso según la reivindicación 98, en donde la operación de trituración/molienda se efectúa en uno aparato seleccionado de: molino múltiple, molino de martillo u otro.

15 100. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 90 a 99, en donde el producto de composición en forma sólida adicionalmente se somete, de preferencia, a una operación de tamizado en un tamizador o un agitador de tamiz u otro, para obtener un producto de
20 tamaño uniforme.

101. Un proceso según la reivindicación 100, en donde el producto tamizado adicionalmente se somete, de preferencia, a una operación de mezcla en equipo de mezcla como un mezclador de cono doble, mezclador de cinta,
25 mezclador octagonal u otro equipo conocido para mezclar.

247
145

102. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 90 a 101, en donde la composición en forma sólida comprende entre 25% y 30% p/p de pregnano-glucósidos.

5 103. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 90 a 101, en donde la composición en forma sólida comprende más de 30% p/p de pregnano-glucósidos.

10 104. Un proceso para producir una composición en forma sólida (Extracto estandarizado de *Caralluma* o Segundo Extracto de *Caralluma*), para aplicaciones medicinales, nutricionales y alimenticias, que comprende principalmente uno o más de los pregnano-glucósidos provenientes del primer extracto de *Caralluma* prácticamente como se describe y se ilustra en la presente con referencia a los dibujos
15 anexos.

 105. Un proceso para producir una composición en forma sólida (Extracto estandarizado de *Caralluma* o Segundo Extracto de *Caralluma*), para aplicaciones medicinales, nutricionales y alimenticias, que comprende principalmente
20 uno o más de los pregnano-glucósidos, provenientes de material de planta de *Caralluma* que comprende las etapas del proceso para producir el primer extracto de *Caralluma* como se describe en las reivindicaciones 70 a 89, seguidas por las etapas del proceso para producir el segundo
25 extracto de *Caralluma* del primer extracto de *Caralluma* como

146

se describe en las reivindicaciones 90 a 103.

106. Un proceso para producir una composición en forma sólida (Extracto estandarizado de *Caralluma* o Segundo Extracto de *Caralluma*), para aplicaciones medicinales, 5 nutricionales y alimenticias, que comprende principalmente uno o más de los pregnano-glucósidos, proveniente de material de planta de *Caralluma*, prácticamente como se describe y se ilustra en la presente con referencia a los dibujos anexos.

148
1104RESUMEN DE LA INVENCION

Un extracto de *Caralluma* y un método para su producción, que puede estandarizarse y reproducible, y que previene la descomposición de los glucósidos y puede

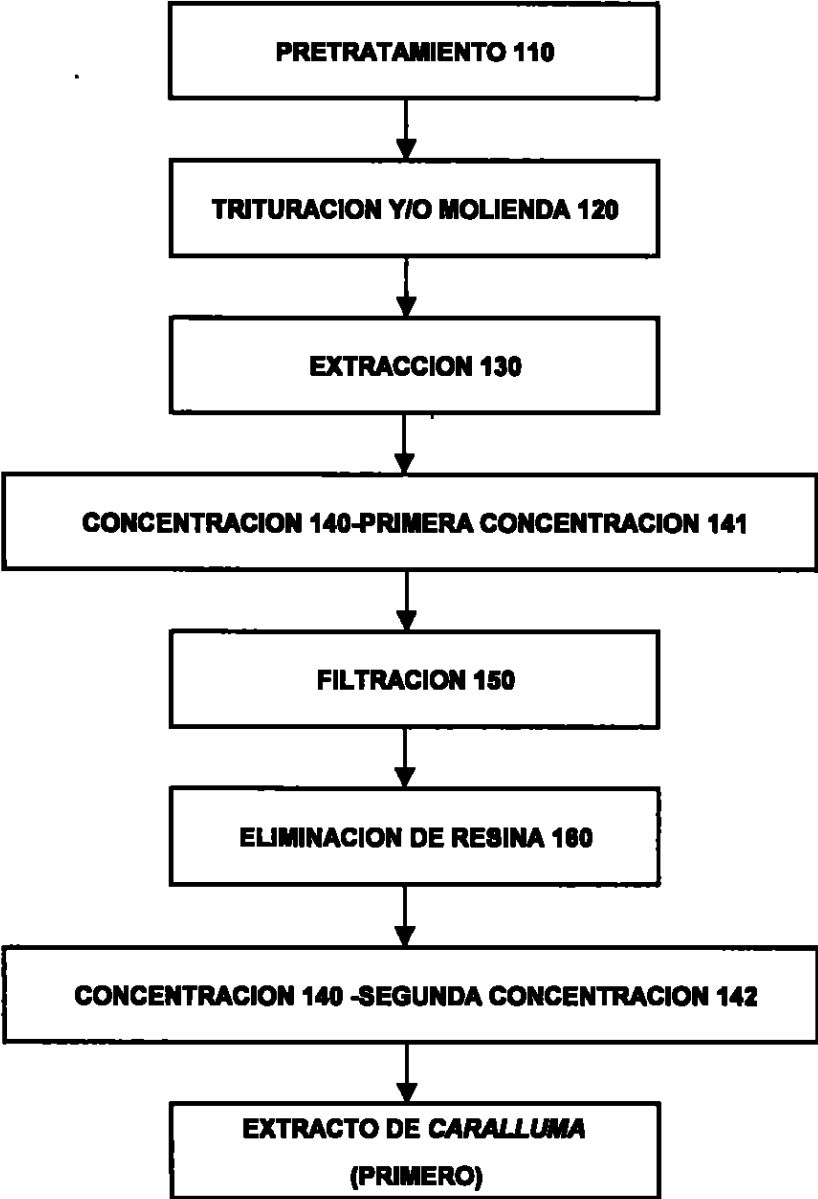
5 reducir los componentes no glucósidos indeseables. En el primer extracto de *Caralluma*, el material resinoso no excede 0.5% en peso y, en el segundo extracto de *Caralluma*, el material resinoso no excede 1.0% en peso. El primer extracto es producido mediante pretratamiento opcional de

10 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 contacto el primer extracto de *Caralluma* con

15 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.

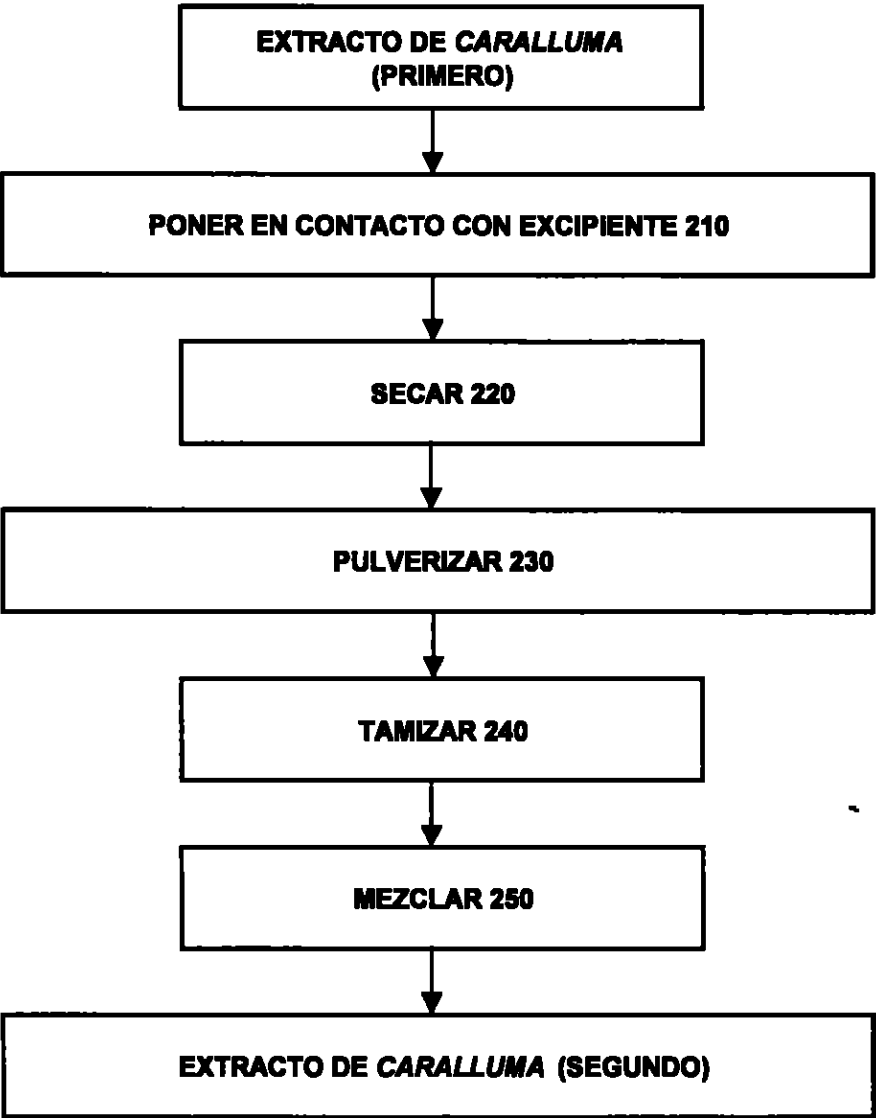
1502
148

FIG. 1



83
157
149

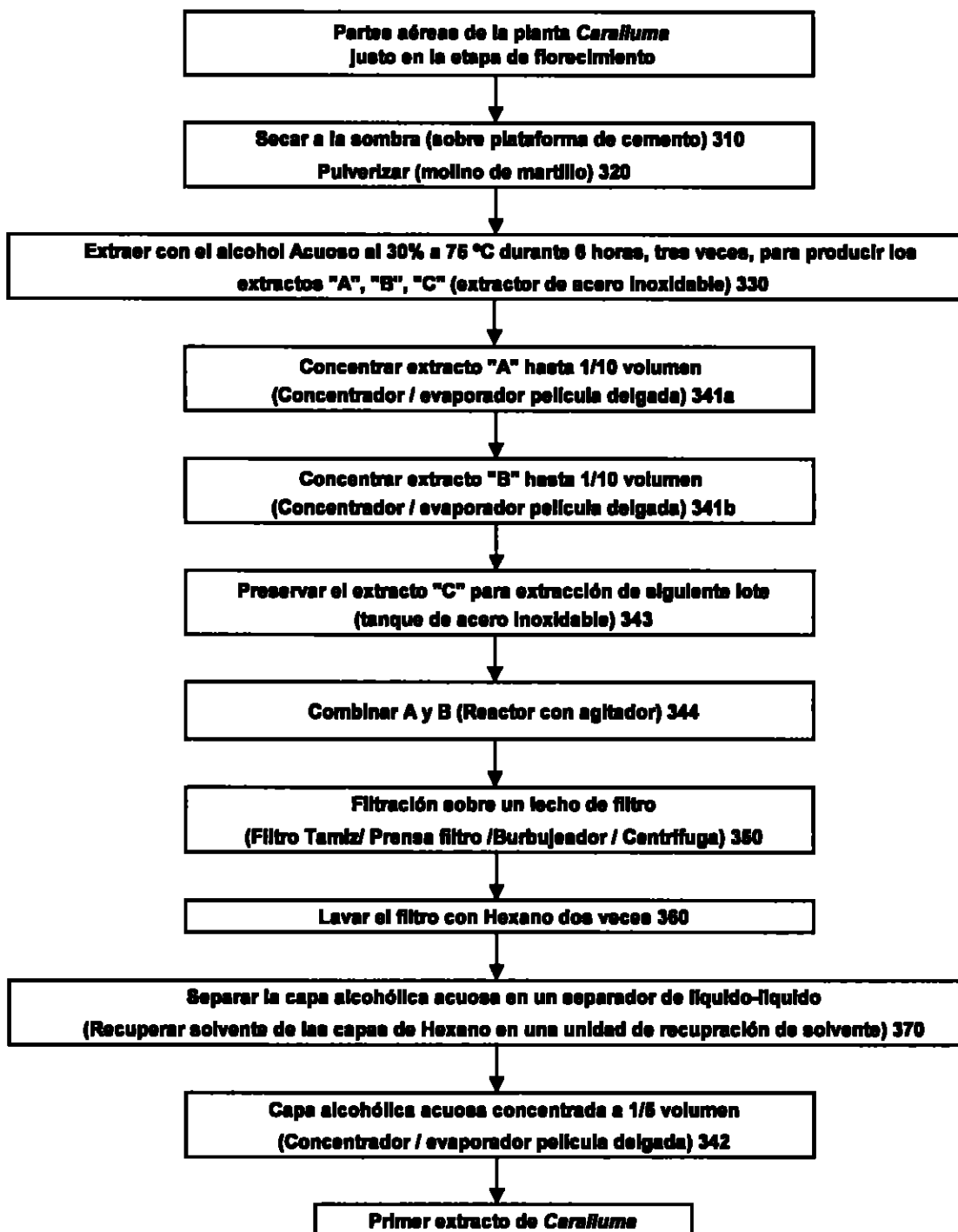
FIG. 2



7.7.2
150

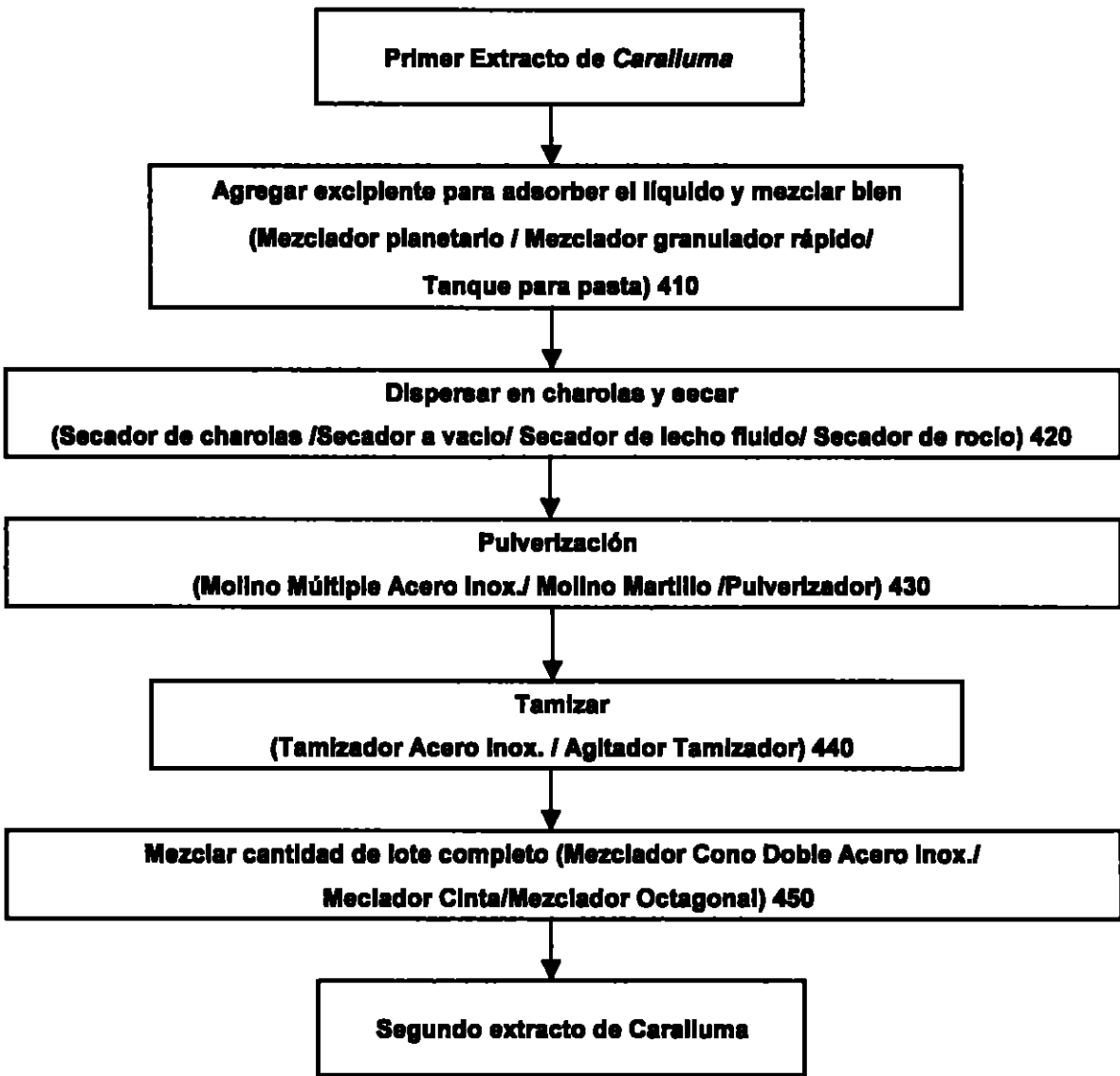
3/4

FIG. 3



85
153
1.5

FIG. 4



154
152

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

REFERENCIA	Radicación No.	5 122635
	Solicitud internacional	IN2004/000150
	Fecha inicio fase nacional	04/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	776

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

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11

27 ENE. 2006