155 1 153

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
Corresponsalía 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) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442498 A.A. No. 8207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawpt@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05122635 00000003 Folios: 150
Fecha (AMD): 2006-03-22 16:24:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEÑOR
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
E. S. D

Ref.

PROCESOS PARA PRODUCIR EXTRACTOS DE CARALLUMA Y USOS
Expediente No. 05-122635

Solicitante	**RAMASWAMI RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN**
Dirección	**No. 5 BDA Domlur, II Stage III phase Bangalore 5600 071, INDIA**
Inventores	**RAMASWAMI RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN**

Auto No. 776 **Estado : Enero 27 de 2.006**

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, abogado, mayor y vecino de Bogotá D.C., identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 19.270.955 de Bogotá D.C. y Tarjeta Profesional de Abogado No. 43.308 del Consejo Superior de la Judicatura, y con el fin de dar contestación a lo requerido por su Despacho, adjunto:

1. Fotocopia autenticada del Documento de poder otorgado ante la Notaría 150 del Distrito Federal de México, mediante la cual, el citado Notario hace constar:
   1. La protocolización del poder otorgado por RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN a favor de BAUDIO HERNANDEZ DOMINGUEZ, ROSA MARÍA CASTILLO HERNÁNDEZ, LAURA E. ORDORICA BERNAL, JUDITH GUERRERO, CONSTANZA LUCINI, FELIPE BUENDÍA MORALES y OMAR ISRAEL CARREÑO ROBLES.
   2. El poder de BAUDELIO HERNANDEZ DOMINGUEZ, como apoderado de RAMASWAMY RAJENDRAN y KAMALA RAJENDRAN, a favor de JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS y CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, para trámites de Propiedad Industrial Incluyendo la tramitación de patentes

Este documento se encuentra debidamente legalizado por Apostilla (según el Convenio de la Haya).

2. Además manifiesto que no adjunto:

   - Documento de cesión, debido a que los solicitantes son los mismos inventores.
   - Documento donde acredite la existencia de la Sociedad, teniendo en cuenta que, los solicitantes son personas naturales.

Finalmente, adjunto:

Solicitud de Patente, tal y como fue presentada en la India.

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
Corresponsalía 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) 2444066 – 3690624
Fax (571) 2442498 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawofi@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

154

1. Formato PCT de la Opinión Escrita PCT ISA/237, con su traducción al español.
2. Traducción al español de los siguientes formatos de PCT:
   2.1. Publicación Internacional y
   2.2. Reporte de búsqueda Internacional.

Atentamente,

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. 19.270.955 Bogotá
T.P. 43.308 del C. S. de la J.
dccm..-

157
155

Entregar a Lic. Baudelio Hernández Domínguez No. 7542

NOTARÍAS
140 Y 236

Jorge Alfredo Domínguez Martínez
Alejandro Domínguez García Villalobos

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

PRIMER TESTIMONIO QUE SE EXPIDE PARA LOS APODERADOS. ----------

Escritura Número 75,492

Libro 1483

Fecha 3 de febrero de 2006.

Cotejó cmv

55449911

AV. CUAUHTÉMOC 738
03020 MÉXICO, D.F.

5682-4621 5669-1424
5682-4699 5669-2171

258 4
156

JADM
LMGV
gcl
cmv

INSTRUMENTO SETENTA Y CINCO MIL CUATROCIENTOS NOVENTA Y DOS. ——————
LIBRO MIL CUATROCIENTOS OCHENTA Y TRES. ——————
FOLIO NOVENTA Y TRES MIL QUINIENTOS SESENTA Y OCHO. ——————

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

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

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

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

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

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

—————— DE LA PROTOCOLIZACIÓN DE DOCUMENTO ——————

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

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

—————— DEL PODER ——————

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

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

———— TEXTO DEL ARTÍCULO DOS MIL QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO ————

———————————— DEL CÓDIGO CIVIL ————————————

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

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

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

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

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

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

———————————— P E R S O N A L I D A D ————————————

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

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

———————— YO, EL NOTARIO, HAGO CONSTAR BAJO MI FE: ————————

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

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

El documento relacionado en el apéndice con el número 71 consta de [illegible] que fue tenido a la vista para la presente certificación. Conste. México, D.F. a 2 MAY 2006

MAURICIO GARCÍA-IRREPOSO
NOTARIO 71 TITULAR

160
158

me remito y tuve a la vista. ——————————————————————————————

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

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

- - - - B).- Le fue leído íntegro y se lo expliqué; ——————————————————————

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

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

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

- - - - BAUDELIO HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ.- Firma. ——————————————————————

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

———————————— DOCUMENTOS DEL APÉNDICE ————————————————————

El suscrito Notario 71 del Distrito Federal, DOY FE: QUE EL PRESENTE TESTIMONIO HACE CONCORDANCIA con la diligencia que presenta, cotejada con la misma, que tuve a la vista.

22 MAR 2006

MAURICIO GARCÍA HERRERO
NOTARIO 71 TITULAR

FOR COMPANIES AND INDIVIDUALS

MEXICO

CARTA P DER
(POWER F ATTORNEY)

Re: PCT Application No. ... dated 31-5-04

Folio Nº 2

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

BAUDELIO HERNANDES Y ASOCIADOS, S.C.
PATENT - TRADEMARK - LICENSING AND COPYRIGHT MATTERS

Place and date _____

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

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

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

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

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

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

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

SIGNATURE AND ADDRESS OF TWO WITNESSES
(Firma y domicilio de dos testigos)

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

_____
1. SIGNATURE OF WITNESS
(Firma del testigo)

2. NAME OF WITNESS: (Nombre) S MANJUNATH
ADDRESS: (Dirección) 40/1 I CROSS GUPTHA LAYOUT ULSOOR BANGALORE -560008 KARNATAKA INDIA

_____
2. SIGNATURE OF WITNESS
(Firma de testigo)

NAME OF THE GRANTOR: (i) Mr. RAMASWAMY RAJENDRAN (ii) Mrs. KAMALA RAGENDRAN, both of
(Nombre del otorgante) No.5, DOMLUR 5TH A, 2nd STAGE, 8-d PHASE, BANGALORE-560071
COMPANY (Compañía) KARNATAKA, INDIA
TITLE: (Puesto) both are applicants/inventors. both are INDIAN NATIONALS.

5 DEC 2005

(i) Mr. RAMASWAMY RAJENDRAN (ii) Mrs. KAMALA RAGENDRAN
SIGNATURE OF GRANTOR
(Firma del otorgante)

IMPORTANT NOTES:
(1) This document does not require notarial certification or legalization nor apostille.
(2) Please identify the corporate resolution (such as Chart of Incorporation or Bylaws or Board of Directors minutes) in which this document was given authority to grant powers of attorney in this specific power of attorney, mentioning all data and place of execution thereof.
(3) For individuals, signature is only required.

KARAR AHMED B.Com., LL.B.
Advocate
No.50, 2nd Cross, Roshan Colony,
Tilaknagar, (near C.E.S. High School)
Jayanagar, Bangalore - 560 041.
Mobile : 98451 08175, Res : 26543257

N. DORAIRAJULU NAIDU
Advocate & Notary
Bangalore - 560 001

22 MAR 2006

ANTE MI el C. que CONSTAR la(s) firma(s) de ... que lee(n) y firma(n) el presente instrumento.

LIC. MARCO GARCIA-HERREROS C.
NOTARIO 71 TITULAR
2005

LA PRESENTE SIGUIENTE ES UNA CERTIFICACION DE FE DE HECHOS [illegible]ENTES EN EL COTEJO DE ESTA COPIA CON SU ORIGINAL Y [illegible]ACION DE ESA COMPARACION, CON LOS DOS A LA VISTA, SI [illegible] REPRODUCCION DE ESTE. TIENE LUGAR CON FUNDAMEN- [illegible] ARTICULOS 97, 155 FRACCION I Y 160, TODOS DE LA [illegible] NOTARIADO.----------

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

El Suscrito Notario 71 del Circulo de Bogotá D.C., HACE CONSTAR que la anterior copia presentada coincide con la fotocopia solicitada de que da fe.

22 MAR 2006

MAURICIO GARCIA-HERREROS C.
NOTARIO 71 TITULAR

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
Corresponsalía 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. 20
Tels. (571) 2444086 – 3690
Fax (571) 2442498 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

The Undersigned BAUDELIO HERNANDEZ DOMINGUEZ, citizen, adult and living in MEXICO, in my position of legal Representative of ——————with headquarters in _____, which was initially incorporated at_____, Country_____, grant ample an sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out before your office all tipes of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotipe, industrial models and drawings, invention patents, utility models, integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, change of name, change of address, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intelectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to aprove exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute, waiving to rights, to file cancellation actions for not using, for notoriety and/or genericity and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.
For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.
The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.
Sincerely,

ID Card No. HRDMBD53110813H700 issued in Mexico

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:
The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading_____is authentic: that signer is _____ of_____and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of _____
All the foregoing facts are know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich he, the Notary, attests.
Granted and signed, at _____ on _____2.0_____

Notary Public.

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

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

_____
C.C.

Certificación Notarial:
El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice _____ es auténtica: que el firmante es _____ de _____ que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de _____.
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____ el _____ de_____ de 2.0_____

Notario Público.

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

El Suscrito Notario 71 del Círculo de Bogotá D.C. HACE CONSTAR que la anterior copia presentada coincide con el documento auténtico que se le puso de presente

22 MAR 2006

MAURICIO GARCIA HERREROS
NOTARIO 71 TITULAR

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

EXP. 06_0253

JORGE ALFREDO DOMÍNGUEZ MARTÍNEZ
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
NOTARÍA 140 DISTRITO FEDERAL, MÉXICO

El Suscrito Notario 71 del Distrito Federal, CERTIFICA que la(s) presente(s) copia(s) fotostática(s) concuerda fielmente con la(s) que tuvo a la vista.

22 MAR. 2006

ANTONIO GARCIA-HERREROS C.
NOTARIO 71 TITULAR

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
CONSEJERÍA JURÍDICA Y

v de Estudios Legislativos

165
163

GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
CONSEJERÍA JURÍDICA Y
DE SERVICIOS LEGALES
Dirección General Jurídica
v de Estudios Legislativos

México D. F.

Apostille
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

Derechos $ 52.48

No. Orden 1784

En Mexico el presente documento público ha sido firmado
por JORGE ALFREDO DOMINGUEZ MARTINEZ.

quien actúa en calidad de NOTARIO 140 DEL DISTRITO FEDERAL.

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

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

MEXICO, D.F. el 09 de FEBRERO de 2006

Firma

El Suscrito Notario del Distrito Federal, CERTIFICA: Que la presente fotocopia concuerda fielmente con el documento que tuve a la vista.
Doy fe.
22 MAR 2006
MAURICIO GARCIA-HERREROS C.
NOTARIO 71 TITULAR

1663
164

FORM 1

THE PATENTS ACT, 1970
(39 of 1970)

APPLICATION FOR GRANT OF A PATENT
(See sections 5(2), 7,54 and 135 and rule 33A)

1. I/We i. Mr. Ramaswamy RAJENDRAN, M.Sc.(Biochem.) (R.Rajendran)
Proprietor, M/s. GREEN CHEM, of
No. 5, BDA Domlur II Stage, III Phase,
Bangalore-560 071, Karnataka
an INDIAN National

and

ii. Mrs. Kamala RAJENDRAN, B.Sc.(Special Chemistry) of
No. 5, BDA Domlur II Stage, III Phase,
Bangalore-560 071, Karnataka
an INDIAN National

2. hereby declare :

(a)that I am/we are in possession of an invention titled

'A HERBAL EXTRACT'

(b)that the Provisional/~~Complete~~ Specification relating to this invention is filed with this application.

(c)that there is no lawful ground of objection to the grant of a patent to me/us.

3. further declare that the inventor(s) for the said invention is/are: OURSELVES, namely

i. Mr. Ramaswamy RAJENDRAN, M.Sc.(Biochem.) (R.Rajendran)
Proprietor, M/s. GREEN CHEM, of
No. 5, BDA Domlur II Stage, III Phase,
Bangalore-560 071, Karnataka
an INDIAN National

and

ii. Mrs. Kamala RAJENDRAN, B.Sc.(Special Chemistry) of
No. 5, BDA Domlur II Stage, III Phase,
Bangalore-560 071, Karnataka
an INDIAN National

4. I/We claim the priority from the application(s) filed in convention countries, particulars of which are as follows:

Not applicable

5. I/We state that the said invention is an improvement in or modification of the invention, the particulars of which are as follows and of which I/We are the applicant/patentee:

Not applicable

6. I/We state that the application is divided out of my/our application, the particulars of which are given below and pray that this application be deemed to have been filed on under section 16 of the Act.

Not applicable

7. That I am/We are the assignee or legal representative of the true and first inventors.

Not applicable

8. That my/our address for service in India is as follows:

C/o Mr. A.P.Japee (Regn. No. 101)
17(Old 3), Brightons Road,
Chennai-600 012 Tamil Nadu

9. Following declaration was given by the inventor(s) or applicant(s) in the convention country:

I/We the true and first inventors for this invention or the applicant(s) in the convention country declare that the applicant(s) herein is/are my/our assignee or legal representative

Not applicable

10 That to the best of my/our knowledge, information and belief the fact and matters stated herein are correct and that there is no lawful ground of objection to the grant of patent to me/us on this application.

15
166

11. Following are the attachment with the application:

(a) Provisional/~~Complete~~ specification(3 copies).
(b) ~~Drawings(3 copies)~~.
(c) ~~Priority document(s)~~.
(d) ~~Statement and Undertaking on FORM 3~~.
(e) Power of authority. (copy of GPA)
(f)
(g)
(h)
(i) Fee Rs. 750/- In cash/cheque/bank draft bearing No. 310058 dated 29.5.03 on CORPORATION Bank. Chennai.

I/We request that a patent may be granted to me/us for the said invention.

Dated this 4th day of JUNE 2003.

(i) (Mr. Ramaswamy Rajendran)

(ii) (Mrs. Kamala Rajendran)

To
The Controller of Patents,
The Patent Office,
Chennai.

TB
167

FORM 2

THE PATENTS ACT, 1970
(39 OF 1970)

PROVISIONAL/~~COMPLETE~~ SPECIFICATION
(See section 10)

"A HERBAL EXTRACT"

i. Mr. Ramaswamy RAJENDRAN . M.Sc.(Biochem.) (R.Rajendran)
Proprietor, M/s. GREEN CHEM. of
No. 5, BDA Domlur II Stage, III Phase,
Bangalore-560 071. Karnataka
an INDIAN National

and

ii. Mrs. Kamala RAJENDRAN, B.Sc.(Special Chemistry) of
No. 5, BDA Domlur II Stage, III Phase,
Bangalore-560 071. Karnataka
an INDIAN National

The following specification particularly describes the nature of the invention and the manner in which it is to be performed.

This invention relates to Caralluma Extract Technical and to a Standardised Caralluma Extract and further to processes for making the same, the former starting with Caralluma plants and the latter starting with the former or, alternatively, directly from Caralluma plants.

In this specification, depending on the context the term 'extraction' refers either to the process of extraction as a whole or to the individual step of extraction (leaching) that forms a part of said process. In said individual step of extraction, Caralluma plants, or parts thereof, are contacted with a suitable solvent that extracts out(leaches out) one or more constituents/components thereof. Similarly, the term 'extract' refers, depending on the context, either to the solution that is obtained during, and/or at the end of said extraction step, or to the solid mass that would be obtained upon removal by evaporation or otherwise, of the solvent contained in said solution. Said solid mass is also sometimes referred to herein as the 'solute', which term has also been used herein to refer also to the one or more components of Caralluma that are soluble in said solvent. Said soluble components may be desired ones from the point of view of extraction or otherwise.

The Caralluma group of plants belong to the Asclepiadaceae family and comprises a number of species that are distributed throughout the world. Some of these species are: c. *indica, c.fimbriata, c.attenuata, c. tuberculata, c. edulis, c. adscendens, c. stalagmifera, c. umbellata and c.lastentha.* Some of said species are found in India distributed in various parts of the country.

Caralluma plants are small, erect and fleshy. They have 4-grooved stems that are almost round. They are generally devoid of leaves and form small flowers in a variety of dark colours. Their pods are erect, linear and about 2.5 cms. in length and are velvety to touch. The thorns of Caralluma are soft. The species of Caralluma found in India are edible and form part of the traditional medicine system of the country.

The medicinal properties of Caralluma have been recognised in the traditional medicine system of India and in the folk and traditional medicine systems of a number of other countries. Many investigative studies have been done on Caralluma plants in recent times and these have tended to confirm the traditionally known curative properties thereof. For example, one group has confirmed the anti-diabetic and anti-

hyperglycaemic properties of Caralluma with respect to mice while another has verified the anti-inflammatory and anti-nociceptive properties thereof in mice and rats. Apart from several curative properties stimulant and tonic effects have also been attributed to Caralluma.

Said curative/medicinal properties that have been observed/reported in literature are:

i. carminative,
ii. febrifugal,
iii. anthelmintic,
iv. anti-rheumatic,
v. anti-diabetic and anti-hyperglycaemic,
vi. anti-pyretic,
vii. anti-inflammatory,
viii. anti-nociceptive and
ix. anti-oxidant.

The medicinal properties of Caralluma have been attributed to the glycosides contained therein. A glycoside is a condensation product obtained from a sugar and non-sugar compound and may have further components such as for example, ring structures that are substituted or non-substituted. The glycosides contained in Caralluma belong to the pregnane group of glycosides. Some of said pregnane group of glycosides found in Caralluma plants are:

i. caratuberside A,
ii. caratuberside B,
iii. bouceroside I,
iv. bouceroside II,
v. bouceroside III,
vi. bouceroside IV,
vii. bouceroside V,
viii. bouceroside VI,

ix. bouceroside VII,

x. bouceroside VIII,

xi. bouceroside IX,

xii. bouceroside X,

xiii. tomentogenin,

xiv. sitosterol,

xv. luteolin-4-neohesperidoside, and

xvi. kaempferol-7-o-neohesperidoside.

Caratuberside forms the largest component of the glycoside content of Caralluma the next in order being bouceroside. Two isomers of the former and ten of the latter are found in Caralluma.

While several papers disclose one or the other medicinal properties of Caralluma glycosides, no worker has reported or disclosed the presence of any synergy exhibited by the Caralluma glycosides. These inventors are apparently the first to have observed the surprising synergy exhibited by said Caralluma glycosides with respect to the medicinal effects thereof. These inventors have found that said synergy is particularly strong with reference to the following three novel physiological (medicinal) effects of said glycosides: the reduction of body weight and treatment of obesity in subjects; the reduction of blood glucose and reduction and/or elimination of arthritic and other joint pains/aches in subjects. Said effects were first observed by these inventors.

Said synergy is exhibited by pairs of Caralluma glycosides and by higher order groups although the synergy contributed, if any, by such higher order groups is not of much significance in view of the fact that the content of glycosides other than the abovementioned two, namely, caratuberside and bouceroside, in Caralluma is extremely small. The caratuberside-bouceroside synergy is therefore the only one of any significance and relevance to this specification and it includes the synergy arising out of isomer-isomer interactions in the two glycosides. An interesting fact that has been observed for the first time, by these

inventonis that the maximum of said caratuberside-bouceroside synergy is found to be substantially at the ratio of the two glycosides occurring in Caralluma.

Comments on synergy given above are primarily in reference to Caralluma indica. Three other species. namely, fimbriata, attenuata and tuberculata are generally similar to c. indica in respect of their overall glycoside content and more importantly in respect of said caratuberside-bouceroside ratio. The glycoside content of the stalagmifera, umbellata, lasientha and edulis species is somewhat less than that of the other group but interestingly the caratuberside-bouceroside ratio is not significantly different from the previous group. The two groups, one comprising the caralluma species, indica, fimbriata, attenuata and tuberculata and the other comprising stalagmifera, umbellata, lasientha and edulis are referred to hereinafter as Group I and Group II respectively. Further in the interests of conciseness, the said caratuberside-bouceroside ratio is referred to hereinafter as the CB Ratio, or CBR for short.

Generally speaking, the glycoside content of Caralluma varies from species to species and within a species from region to region where it is grown. Varintions in said content are also observed in Caralluma plants during their lifetimes. Said content is observed, for example, to be at its maximum immediately before the flowering stage in Caralluma plants.

It will be noted that in species where the said CB ratio corresponds to the desired value it would be useful to carry out the extraction in such a manner that not only substantially the entire glycoside content of the plant is extracted out but that said CB ratio is preserved at the desired value thereof in going from the plant to the extract. It is therefore important to ensure that no loss of glycoside occurs, either by decomposition or otherwise, in the extraction process either at the extraction step or in the step wherein said solution is concentrated by the removal of solvent therefrom. This is one of the objects of this invention. This inventor was the first to observe that said decomposition was apparently occurring in the prior art processes. This is discussed further hereinbelow.

Said glycosides are extractable, and have been extracted, from Caralluma plants by means of ethanol. Prior art provides four references wherein extraction of caralluma plants has been carried out by 10% aq. ethanol to yield extracts that have been used for pharmacological studies. Said four references are as follows.

In the first said reference(2001, M.N.M.Zakaria et al), c. arabica, a Caralluma species found in West Asia, was extracted using 10% ethanol. The aerial parts of the plant were dried in the shade, powdered and then extracted with 10% aq. ethanol. Solvent was removed from the extract by evaporation under vacuum at 40 degrees C using a rotary evaporator. The dried extract obtained was re-suspended in distilled water and the slurry used for a pharmacological investigation to establish the anti-nociceptive and anti-inflammatory properties of c. arabica with respect to mice and rats.

In the second said reference(1999, M. Kamil et al), powdered c. arabica plant material was extracted using 10% ethanol in a soxhlet extractor for eight hours. The flavone glycosides luteolim-4'-O-neohesperidoside and kaempferol-7-)-neohesperidoside were isolated from the extract and the concentrations thereof in c. arabica were calculated.

In both said third(1999, Radhakrishnan, R., et al) and fourth references(1999,Zakaria, M.N.M., et al), aerial parts of c. arabica are stated to have been extracted by means of 10% ethanol. No further details of the process adopted are disclosed.

No other references were found in the prior art relating to any Caralluma extract product or process for extraction whether of the laboratory level type or industrial

These inventors observe that decomposition of the glycosides occurs when a said solution is concentrated beyond a certain point. When a said solution is heated for evaporation of solvent, charring of the material occurs at high concentrations even in cases where considerable stirring/agitation is provided. Said charring, that is, overheating causes the degradation and loss of glycosides. Said decomposition also occurs

when temperatures higher than about 75 degrees C are encountered in the extraction or concentration steps and is greater the higher the temperature.

Another important consideration in the view of these inventors is the non-glycoside components of Caralluma that may, and indeed parts thereof would be extracted out along with the glycosides. Said non-glycoside components are: tannins, pectins and resinous matter. These components have no medicinal significance and in fact, their presence is somewhat problematic. For example, the resinous matter of Caralluma can cause allergic reactions in humans if retained in the glycosides. The other said non-glycoside components affect the storage properties and shelf life of the glycosides.

A third consideration is the strength of the aq. ethanol solvent used. At lower concentrations below about 30% ethanol(aq) said tannins and pectins are preferentially extracted as compared to the glycosides whereas at higher said concentrations, it is the resin component of Caralluma that preferentially goes into solution over the glycosides. The strength of the ethanol solvent used has important implications also from the point of view of the economics of the process.

The three considerations mentioned hereinabove have not apparently been taken into account or adopted in the prior art processes nor any prior art reference has contemplated or disclosed these considerations which are novel.

In said first reference, said solution thereof is heated to substantially total dryness. So that eventhough vacuum evaporation has been adopted in the process, in the opinion of these inventors decomposition must occur and lead to loss of glycosides. The extraction temperature and method of contact are not disclosed by the workers in view of which it is difficult to comment about said decomposition if any, occurring in the extraction step. Certainly, in view of adoption of 10% aq. ethanol solvent, undesirable components namely, tannins and pectins must be getting extracted out in the extraction step along with the glycosides.

The workers of said second reference have adopted the soxhlet process for the extraction step which involves subjecting the glycosides in said solution therein to temperatures higher than 75 degrees C over prolonged periods. This is bound to lead to said decomposition of the glycoside content. Further, considerable amount of said non-glycoside matter is also likely to be extracted out in this process as the material being extracted is subjected to high concentrations of ethanol.

No details of the extraction and concentration steps are disclosed in said third and fourth references except to say that 10% aq. ethanol was used as solvent. It is fair to assume that as it was a pharmacological study, said solution thereof must have been heated to substantial dryness and the dried material re-suspended so as to provide the injectable for testing on the laboratory animals. Thus, said decomposition can be expected to occur in the processes of said references 3 and 4 either at the extraction step or at the concentration step or at both. These processes would also suffer from the said drawback associated with the use of aq. ethanol of the particular strength and of the consequent extraction of undesired components along with the glycosides.

The processes of prior art discussed hereinabove, offer Caralluma extract products that are basically crude extracts that are not quite reproducible and further are not standardised nor representative of the glycoside content in the original Caralluma plant starting material. The use of crude extracts was understandable in that the objective in said pharmacological studies was merely to establish, or verify one or the other of the medicinal properties of Caralluma glycosides. It was therefore, quite sufficient if just a small quantity of the glycoside content of the Caralluma was extracted out and said decomposition if any, that occurred therewith was of no consequence. Of no consequence it seems, also was the extracting out of some of the said unwanted Caralluma components such as the resins, pectins and tannins.

In summary the drawbacks of the said prior art processes are:

i. unstandardised, non-representative and non-reproducible products:

ii. process conditions conducive to the decomposition and loss of the glycosides;

iii. presence of considerable amounts of unwanted Caralluma components in the extracts, for example, tannins, pectins and resins;

iv. no provision for removal of said impurities from the product under process; and

v. process parameters not optimised from the point of view of process economics.

The products and processes of this invention have taken care of the said drawbacks mentioned hereinabove.

Thus, this invention provides for a process for making Caralluma Extract Technical, a liquid extract, wherein substantially the entire glycoside content of the original Caralluma plants can be extracted out without occurrence of said decomposition in any substantial amount and that substantially preserves the said CB ratio originally present in the starting material at the commencement of extraction. The process of the invention is therefore able to offer a product that is substantially standardised, representative and reproducible with respect to each Caralluma species or with respect to Caralluma species in general. Said process, unlike prior art processes, further provides a set of purification steps therein such that the end product thereof is substantially free of said resinous materials. Novel solvent specifications in the process of the invention ensure that said tannins and pectins are substantially left unextracted during the extraction with the result that the process product is substantially free of these impurities. Said novel solvent specifications also ensure that the extracting out of the resins with the glycosides is minimised. Unlike the processes of prior art, the process of the invention comprises two stages of concentration of the extracts thereof. This is novel. The process of the invention is based on partial concentration of said extract in the first instance, that is, immediately after said extraction step. In the first stage concentration that is provided immediately following said extraction step, said extract is concentrated under heat and vacuum to a concentration that is well below the value wherein the possibility of charring , and consequent decomposition of the glycosides arises. The partially concentrated material is then treated with a suitable solvent to remove the resin matter. This is novel. The substantially resin free material is then concentrated in a second concentration step. With regard to said two concentration steps, it is within the scope of the invention to carry out said concentration in a single operation or in a plurality of operations. The material being substantially free of resinous matter, it is more free-flowing and less viscous and is consequently not liable to charring during this second phase of concentration where high concentrations are encountered. Thus, the process of the invention provides for a liquid product of high purity containing substantially the

entire glycoside content of the Caralluma plant material used in the extraction and that is substantially free of said resinous matter and of the tannins and pectins of Caralluma.

This invention further provides a process that offers a solid product called Standardised Caralluma Extract containing said glycosides in a powder form, that is, adsorbed over a suitable excipient. In this process, said Caralluma Extract Technical which is the product of the previous process described hereinabove and which is in the liquid form is brought into contact with a suitable excipient which adsorbs said liquid form product. Said excipient apart from performing its function as a carrier for the glycosides also provides a large surface area for substantially total drying of the glycoside product with respect to water content if any, and content, if any of the extraction and resin dissolving solvents used in the process. Under these conditions, the moisture and traces of the extracting solvent and the resin removing solvent are easily evaporated off to substantially total dryness. By this novel dual use of the excipient material, the necessity to apply heat to the material to cause drying is eliminated and so also the risk of decomposition of the glycosides by overheating and charring.

This invention, still further, provides a process for making said Standardised Caralluma Extract, a solid product starting with the Caralluma plants. This process is a combination of the processes for making said Caralluma Extract Technical and said Standardised Caralluma Extract described hereinabove. In this process, starting with Caralluma plants said Caralluma Extract Technical is first produced by following the steps in the first part of this process. In the second part of the process, said Caralluma Extract Technical is converted into said Standardised Caralluma Extract by following the steps indicated in the second part of the process. As would be observed, the steps in said first and second parts correspond respectively with the steps in the process for Caralluma Extract Technical and for Standardised Caralluma Extract described hereinabove.

Thus, this invention provides for a novel Caralluma Extract Technical product. Such a product is not apparently mentioned in prior art literature and differs from said crude extracts of prior art in that it is reproducible, standardised and can be representative of the Caralluma species from which it is made.

Furthermore, upper limit has been provided for the resinous impurities remaining therein. This is also novel and not provided for in the prior art products or processes.

Said Technical Extract is a liquid phase product and is novel. It is essentially the glycosides of Caralluma and may contain one, more or all of said Caralluma glycosides. The total pregnane glycoside content of said Technical Extract as caratuberside may be anywhere upto about 20% by wt. The different glycosides in said Technical Extract may be in any proportions.

Essentially, the resin content of said Technical Extract must not exceed 0.5% by wt.
Thus, within the scope of the invention , several different compositions of said Technical Extract are feasible with respect to the glycoside content thereof.

This invention has considered several said compositions of Technical Extract that are of practical use and/or commercial significance and/or are precursors to the manufacture of various food, beverage and pharmacological products. This is novel. Indeed, said downstream applications of the Technical Extract of the invention are also novel developments carried out by these inventors.

Thus, this invention provides two specific compositions for said Technical Extract Product one in which the pregnane glycoside content expressed as caratuberside is from 5% by wt. to 15% by wt. and another wherein said content is above 15% by wt. Said two product specifications have been selected on the basis of their convenience and adaptibility in the making of several downstream products that have been developed by these inventors and because they are conveniently and economically obtained from said Group I and II Caralluma species respectively using the process of the invention. However, within the scope of the invention, said glycoside content of said Technical Extract Product may be of any value and may also be outside said specific ranges and figures mentioned hereinabove.

Within the scope of the invention, said compositions and proportions of said Technical Extract may be obtained by starting with Caralluma plants and employing the process of the invention or by another, or by the process of admixture of the individual components.

Some of said applications of the Technical Extract are: incorporation in various foods and beverages and combining with other plant extracts to obtain specific pharmacological and health effects. Said Technical Extract is easily incorporated in soft gelatin capsules for convenience of administration to subjects.

This invention also provides a Standardised Caralluma Extract.

This product is also novel; is in a powder form and has several novel applications developed by these inventors.

As in the case of said Technical Extract, Standardised Caralluma Extract product also contains the glycosides of Caralluma. It may contain one, more or all of said Caralluma glycosides and is a product richer in glycosides than said Technical Extract. The total pregnane glycoside content of said Standardised Extract (expressed as caratuberside) may be of any value within the scope of the invention. Similarly, said glycoside proportions also may have any value within the scope of the invention. Essentially, the resin content in said Standardised Extract may not exceed 1.0 wt%.

As in the case of said Technical Extract, after considering the glycoside contents that would be most convenient for use in the downstream applications and that could be most optimally and economically produced from said two groups of species of Caralluma, this invention has arrived at two preferred glycoside contents, namely, 25% to 30% by wt. and above 30% by wt. Said strengths refer to the content of pregnane glycosides expressed as caratuberside. Said downstream applications are novel applications developed by these inventors. It will be observed that said two strengths are what is obtained respectively starting with the said Technical Extracts obtained from said Group I and II Caralluma species using the process of invention in a generally optimum manner for making said Technical Extracts. Thus, this

invention defines two preferred strengths for said Standardised Caralluma Extract product as was done in the case of said Technical Extract product. Said two strengths of the standardised product correspond to the two said preferred strengths provided for said Technical Extracts.

Said Standardised Extract may be added to various foods and beverages and incorporated in capsules or fomulated into tablets.

According to the invention. therefore. there is provided a Caralluma Extract Technical product.

Further, according to the invention, there is provided a Standardised Caralluma Extract product.

Still further, according to the invention, there is provided a process for making Caralluma Extract Technical comprising the Caralluma glycosides, from Caralluma plants comprising the steps of:

i. pre-treatment of the Caralluma plant material by optional operations such as washing. cleaning. drying. cutting. blanching. chopping and others. if and as necessary;

ii. crushing and/or grinding of the plant material obtained from step (i);

iii. extracting the material obtained from step (ii) in one or more stages with a suitable solvent or with a solution obtained from an earlier extraction, for a certain period and at a certain temperature;

iv. partial concentration of the one or more extracts(solutions) obtained from step (iii) by removal of said solvent in one or more operations by any one of the known means such as evaporation of said solvent;

v. subjecting the one or more said extracts(solutions) obtained from step (iv) to filtration either singly or as a mixture of two or more said extracts and returning if necessary one or more of said extracts(solutions) of step (iv) to step (iii) for contacting with the said plant material to be extracted;

vi. washing the filtrate obtained from step (v) one or more times with a suitable solvent for removing the resinous matter contained therein;

vii. separating the washed filtrate of step (vi) into a first layer rich in the resin dissolving solvent of step (v) and a second layer comprising said Caralluma glycosides in solution in said extraction solvent of step (iii) by means of any one of the known means of liquid-liquid separation;

viii. recovering if required, said resin-dissolving solvent from said first layer by any of the known means of solvent removal such as evaporation and condensation; and

ix. concentrating said second layer by any of the known means of solvent removal such as evaporation to yield said Caralluma Extract Technical Product.

Still further, according to the invention, there is provided, a process for making a Standardised Caralluma Extract from Caralluma Extract Technical comprising the steps of:

i. contacting said Caralluma Extract Technical with a suitable excipient and further with a suitable binder as necessary, and subjecting the materials to a mixing/blending operation;

ii. drying the material obtained from step (i) by any of the known methods;

iii. powdering the material obtained from step (ii) if required and to the size required by any one of the known methods of milling; and

iv. sifting the milled material of step (iii) and subsequently blending the sifted material to yield said Standardised Caralluma Extract.

Still further, according to the invention, there is provided a process for making said Standardised Caralluma Extract from said Caralluma plants comprising the steps of:

i. pre-treatment of the Caralluma plant material by optional operations such as washing, cleaning, drying, cutting, blanching, chopping and others, if and as necessary;

ii. crushing and/or grinding of the plant material obtained from step (i);

iii. extracting the material obtained from step (ii) in one or more stages with a suitable solvent or with a solution obtained from an earlier extraction, for a certain period and at a certain temperature;

iv. partial concentration of the one or more extracts(solutions) obtained from step (iii) by removal of said solvent in one or more operations by any one of the known means such as evaporation of said solvent;

v. subjecting the one or more said extracts(solutions) obtained from step (iv) to filtration either singly or as a mixture of two or more said extracts and returning if necessary one or more of said extracts(solutions) of step (iv) to step (iii) for contacting with the said plant material to be extracted;

vi. washing the filtrate obtained from step (v) one or more times with a suitable solvent for removing the resinous matter contained therein;

vii. separating the washed filtrate of step (vi) into a first layer rich in the resin dissolving solvent of step (v) and a second layer comprising said Caralluma glycosides in solution in said extraction solvent of step (iii) by means of any one of the known means of liquid-liquid separation;

viii. recovering if required, said resin-dissolving solvent from said first layer by any of the known means of solvent removal such as evaporation and condensation;

ix. concentrating said second layer by any of the known means of solvent removal such as evaporation to yield said Caralluma Extract Technical Product,

x. contacting said Caralluma Extract Technical of step (ix)with a suitable excipient and further with a suitable binder as necessary, and subjecting the materials to a mixing/blending operation;

xi. drying the material obtained from step (x) by any of the known methods;

xii. powdering the material obtained from step (xi) if required and to the size required by any one of the known methods of milling; and

xiii. sifting the milled material of step (xii) and subsequently blending the sifted material to yield said Standardised Caralluma Extract.

The Caralluma Extract Technical of this invention essentially comprises the glycosides of Caralluma and may consist of one, more or all of said glycosides within the scope of the invention. Similarly, the proportions of said glycosides therein may have any set of values within the scope of the invention. The preferred configuration is that all said Caralluma glycosides are present in said Technical Extract and the preferred said proportion corresponds to the value as found in Caralluma species of Groups I and II, that is, a CBR of 9:1 to 11:1. Further, preferably the resin content in said Technical Extract does not exceed 0.5 % by wt.

The glycoside content of said Technical Extract of the invention may have any value within the scope of the invention that is, said Caralluma extract may be concentrated to any desired value. However, considering the concentration costs, the relative extraction costs of extraction of said Groups I and II species, the latter of which being poorer in glycosides than the former, and the convenience involved in the production of downstream products, this invention has provided for two preferred strengths of said glycosides in the said Technical Extract product. Said preferred strengths are: above 15% by wt. glycosides and from 5% to 15% glycosides. These figures are contents of pregnane glycosides and are expressed as caratuberside. Typical analyses of said Technical Extract products having said two preferred strengths are given below.

TABLE I

Product: Caralluma Extract Technical (from Group –I species of Caralluma)	
Test Parameters	Specification
Appearance	Brown to dark brown liquid
Solubility in water	Soluble
Total Dissolved Solids	65% minimum w/w
Total Bitters	1.5% minimum w/w
Total Saponin Glycosides	5% minimum w/w

Total Pregnane Glycosides (as Caratuberside)	Above 15% w/w
Resinous matters	Not more than 0.5% w/w
Total microbial count	5000 cfu/gram max
E.coli & Salmonella	Absent
Coliforms	Absent
P. Aeruginosa	Absent
S.Aureus	Absent
Heavy metals	10 PPM maximum

TABLE II

Product: Caralluma Extract Technical (from Group –II species of Caralluma)	
Test Parameters	Specification
Appearance	Brown to dark brown liquid
Solubility in water	Soluble
Total Dissolved Solids	65% minimum w/w
Total Bitters	0.5% minimum w/w
Total Saponin Glycosides	2% minimum w/w
Total Pregnane Glycosides (as Caratuberside)	5%-15% w/w
Resinous matters	Not more than 0.5% w/w
Total microbial count	5000 cfu/gram max
E.coli & Salmonella	Absent
Coliforms	Absent
P. Aeruginosa	Absent
S.Aureus	Absent
Heavy metals	10 PPM maximum

Within the scope of the invention, said Technical Extract may be made by a process of admixing of the constituents thereof or by the process of extraction of Caralluma plants provided by this invention or by another. However, by adoption of the process of the invention, it would be possible to achieve:

i. substantially complete extraction of the Caralluma glycosides;

ii. the desired CBR;

iii. the desired low resin content; and

iv. the desired low content of said tannins and pectins.

The adoption of the process of the invention would also allow one to obtain the desired strength of the Caralluma glycosides in said Technical Extract product by suitable operation of the extraction and concentration steps of the process.

As mentioned hereinabove, the invention has developed two preferred concentration ranges for the glycoside content in said Technical Extract. These two embodiments are by way of example, and without limitation to the scope of the invention. Said two composition ranges are of substantial practical and commercial significance. One is obtainable by extraction of the Caralluma plants of Group I species and the other by extraction of Caralluma plants of the Group II species by operation of the process of the invention in a generally optimum manner. However, within the scope of the invention said process of the invention for producing said Technical extract may be operated to give said Extract product of any concentration of said glycosides. Typical analyses of the two said strength ranges of the Technical Extract product are given hereinabove and the ranges of the glycosides content given therein are the preferred values of that parameter in this invention. A said glycoside content could be obtained starting with any Caralluma species. The association of said two glycoside contents respectively with said Groups I and II has been made primarily in the interests of better process economics and convenience of use and is without limitation to the scope of the invention.

The Standardised Caralluma product of the invention also essentially comprises the said Caralluma glycosides and may contain one, more or all of said glycosides. Similarly, the proportions of said glycosides therein may have any value. Preferably, the Standardised Extract contains all said glycosides and the CBR therein ranges from 9:1 to 11:1.

Said Standardised Extract comprises said glycosides adsorbed on a suitable excipient and is in a powder form. The content of said glycosides in the Standardised Extract may have any value within the scope of the invention. However, here too, this invention has developed two preferred values of said content on the basis of their practical and commercial significance. The starting material for extraction, whether it is a Caralluma of Group I or Group II has also been taken into consideration and said two values are based on

the substantially optimum operation of the process of the invention with respect to said two groups of Caralluma species. Said two ranges of glycoside content are the preferred values thereof with regard to this invention. Typical analyses of the said Standardised Extract obtained starting with said Group I and II Caralluma species are given hereinbelow. And the ranges of the glycoside content ranges given therein are the two preferred ranges adopted by this invention. Said two preferred values of the glycoside content are: above 30% and from 25% to 30% and are respectively associated with said Groups I and II species but without being limitations to the scope of the invention. Said two preferred values are of pregnane glycoside content and are expressed as caratuberside. Typical analyses of said Standardised Extract having said preferred values are given hereinbelow.

TABLE III

Product: Caralluma Extract Standardised (from Group-I species of Caralluma)	
Test Parameters	Specification
Appearance	Brown to dark brown powder
Solubility in water	75% minimum w/v
Loss on Drying	10% maximum w/w
Total Bitters	3% minimum w/w
Total Saponin Glycosides	10% to 30% w/w
Total Pregnane Glycosides (as Caratuberside)	Above 30% w/w
Resinous matters	Not more than 1% w/w
Total microbial count	5000 cfu/gram max
E.coli & Salmonella	Absent
Coliforms	Absent
P. Aeruginosa	Absent
S.Aureus	Absent
Heavy metals	10 PPM maximum

TABLE IV

Product: Caralluma Extract Standardised (from Group-II species of Caralluma)	
Test Parameters	Specification
Appearance	Brown to dark brown powder
Solubility in water	75% minimum w/v
Loss on Drying	10% maximum w/w
Total Bitters	1% minimum w/w

Total Saponin Glycosides	3% to 5% w/w
Total Pregnane Glycosides (as Caratuberside)	25% to 30% w/w
Resinous matters	Not more than 1% w/w
Total microbial count	5000 cfu/gram max
E.coli & Salmonella	Absent
Coliforms	Absent
P. Aeruginosa	Absent
S.Aureus	Absent
Heavy metals	10 PPM maximum

It will be observed that the glycoside contents of said products, Technical Extracts and Standardised Extract of the invention are not limited to their respective said preferred glycoside content ranges and similarly the processes of the invention are not limited to making said products of the invention of said preferred ranges alone and are indeed, capable of producing products of other concentrations of said glycosides..

A wide range of excipients are available in the art and the adoption of any of them is within the scope of the invention. As mentioned hereinabove, said excipients are used in this invention in a dual capacity, one being to adsorb the active material(glycosides) and the other to provide an enlarged surface area for rapid and substantially complete removal of the traces, if any, of said extraction solvent, water and the resin dissolving solvent. The preferred excipients based on these considerations are Malto Dextrin and Magnesium Carbonate.

Said Standardised Caralluma Extract may be made by either of the two processes of the invention outlined hereinabove or by another or by a process of admixture of the constituents within the scope of the invention.

In the process of the invention for making said Caralluma Extract Technical from Caralluma plants the first step comprises one or more pre-treatment operations on said plants. Said pre-treatment operations are optional in that adoption of any thereof would be governed by the nature and condition of the Caralluma plant material as regards the size, moisture content and other factors thereof. For example, if the said plant

material is large in size it may require a chopping or cutting operation. A higher moisture content in the said plant raw material would necessitate a drying operation so as to make it suitable for grinding into powder form subsequently. The criteria for the adoption of said optional steps would be what is required or desired. Similarly, washing and/or blanching may be adopted as required or desired. In the Indian conditions, drying in open-air under a shade is quite adequate and this is the method adopted in the embodiment of the process described in detail hereinbelow. Other drying methods are indeed, within the scope of the invention. A flow sheet of this process of the invention is given hereinbelow.

FLOW CHART OF A PREFERRED EMBODIMENT OF THE PROCESS OF THE INVENTION FOR CARALLUMA EXTRACT TECHNICAL (from Caralluma Species) :

Aerial parts of Caralluma plant, just at the flowering stage

↓

Dry under shade (Cemented platform)

↓

Powder (Hammer mill)

↓

Extract with 30% Aqueous Alcohol at 75°C for
6 hours , three times (Stainless Steel Extractor)

↓

Concentrate I extract to 1/10th volume, this is A (Concentrator / thin film evaporator)

↓

Concentrate II extract to 1/10th volume, this is B (Concentrator / thin film evaporator)

↓

Preserve the III extract for extraction of next batch (Stainless Steel tank)

↓

Combine A and B (Reactor with agitator)

↓

Filter over a filter bed (Leaf filter / Filter press / Sparkler /Centrifuge)

↓

Wash the filtrate with Hexane twice and separate the aqueous alcoholic layer in a liquid-liquid separator. (Recover solvent from the Hexane layers in a solvent recovery unit)

↓

Concentrate aqueous alcoholic layer to 1/5th volume (Concentrator / thin film evaporator)

↓

CARALLUMA EXTRACT TECHNICAL

The dried plant material is ground to a powder in the second step, the idea being to reduce the particle size and increase the surface area. This gives better contact between the plant material and the extraction solvent resulting in faster extraction. Any grinding apparatus may be adopted within the scope of the invention. Preferably, a swing hammer mill is used.

Step (iii) is the said extraction step wherein said ground Caralluma plant material from step (ii) is subjected to extraction(leaching) by contacting with a suitable solvent.

Several schemes are known in the art for said extraction step such as batch, continuous, countercurrent, co-current, series arrangement, parallel arrangement and others. Further, there are the combinations of these major schemes as well as the hybrid schemes formed by fusing together one or more said schemes. The scheme adopted in the embodiment described in detail herein is one of semi-parallel batch extraction with semi-countercurrent solvent feed. A plurality of extractors are used wherein a batch of plant material undergoes three separate extraction operations before being taken out of the extractors as spent material. The three extraction operations are referred to herein as A, B and C. In operation A, the solvent feed does not comprise pure solvent but the weak extract obtained in the C operation of another extractor. The weak

extract of a C operation is usually filtered to remove suspended matter if any before being charged into an A operation as the solvent feed thereof. The solvent feed charged in said B and C operations is substantially pure solvent, which may be either fresh solvent or recovered. Said letters A, B and C are used to refer both to the three extraction stages of a batch of Carallumn plant material as well as to the extracts(solutions) obtained in said stages.

It will be observed that as far as said extraction step is concerned, numerous permutations and combinations of said methods, schemes, solvent feeds are possible and fensible and the choice is mostly governed by process economic factors such as for example, solvent costs, solvent recovery costs, batch times, energy costs for the heating of the extractor contents, capital costs of the extractor plant and equipment.

Wide choice is available in the choice of extractor equipment and the various methods of contact between the solid mass and solvent feed, method of heating the extractor contents, and in the design of the equipment. This range of possibilities and choices are within the scope of the invention. The choice is usually made on the basis of economic considerations and with the idea of keeping the batch times to the minimum.

The extractor equipment provided in the embodiment described herein in detail comprises stainless steel extractor tanks provided with suitable agitation means and a jacket for heating of the extractor contents by steam.

This invention has investigated a number of polar solvents for said extraction step. These are acetone, iso-propyl alcohol, methanol, ethanol, aq. ethanol and aq. n ethanol. Adoption of mixtures of said solvents as extraction solvents are also within the scope of the invention. There are other solvents considered by this invention that form very useful mixtures with the abovementioned said solvents. Some of said other solvents are Ethyl Acetate, n-butanol and ethylene dichloride. This invention does not prefer use of said other solvents singly by themselves in the extraction process of the invention but has found that

combinations(mixtures) of said solvents and said other solvents are good propositions for use in the process of the invention. Some of said mixtures of said solvents and said other solvents by way of example, are: Ethyl Acetate with ethanol, Ethyl Acetate with methanol, n-butanol with ethanol or with methanol and a combination of ethylene dichloride with methanol. Other polar solvents were also considered but the cost factors were against their adoption on a commercial basis. Preferably the solvents for said extraction step are aq. methanol and aq. ethanol. The most preferable solvent is aq. ethanol and is the one adopted in the embodiment described in detail herein.

Aqueous ethanol of any strength may be adopted for said extraction step but preferably the said strength should be from 10% to 85% by volume. More preferably the strength adopted may be from 20% to 40% by volume. The strength adopted in the embodiments described in detail herein is 30% aq. ethanol. This is based on cost considerations and on the extraction performance of the solvent. Generally speaking, the higher the strength the lower the solvent recovery costs but when said strength is above about 30% the solvent tends to preferentially extract the resinous matter reducing, and/or slowing down the extraction of the glycosides. Where said strength is below about 30%, the solvent preferentially takes into solution said pectins and tannins of Carallumа. Again, the extraction of said glycosides suffers either in terms of the speed of extraction or the quantum of extraction or both.

Decomposition of and loss of said glycosides has already been referred to hereinabove. Said decomposition is greater the greater the temperature of extraction. However, these inventors observe that said decomposition becomes significant only at temperature levels of 75 degrees C and above. Generally speaking, it is advisable to conduct extraction at the highest temperature feasible as this tends to bring down the batch times. The heating costs, that is, the cost of heating of the extractor contents has to be balanced against this. According to this invention, the extraction temperature may range from room temperatures to 98 degrees C. Preferably, the extraction temperature is in the range of 70 degrees C to 75 degrees C. A temperature of 75 degrees C was adopted in the embodiment 1 described in detail by way of example hereinbelow.

A large amount of flexibility is available in so far as batch times are concerned. Batch times are determined by the temperature of extraction, the number of times a mass of said starting material namely, Caralluma plants is subjected to extraction, the desired degree of extraction, said solute content if any in the solvent feed and other factors. In the embodiment described in detail herein by way of example batch times of about 6 hours have been adopted. This is without limitation to the scope of the invention.

In step (iv), the extract(s) obtained from step (iii) are concentrated, that is, solvent therein is evaporated and furthermore, recovered, if and where desired. Numerous methods of desolventification are available including evaporation of solvent by heating and they are all within the scope of the invention. Evaporation of solvent under heating may be carried out at atmospheric pressure or under a vacuum. This is the preferred method of desolventification adopted in this invention. The preferred parameters in this said first stage of concentration in the process of the invention are evaporation at temperatures from 40-50 degrees C under a vacuum. In the embodiment described in detail hereinbelow, a temperature of 45 degrees C was adopted for said extract(s) concentration, that is, for evaporation of solvent.

Step (iii) provides for the possibility of a plurality of extract batches coming out at that stage of the process. Further, this step includes the possibility of carrying out said first stage concentration on said extract batches(or a single said extract batch as the case may be) in a single operation or in a plurality of operations. Still further, where said multiple extract batches are present, a concentration operation may be carried out singly on individual said batches or on a mixture of one or more of said batches. Such combinations offer plant operational flexibility and scope for cost minimisation. Said combinations of concentration operations and batch grouping(mixing) are within the scope of the invention.

In the embodiment described in detail hereinbelow, said extract batches A and B undergo a first operation of concentration singly to about one-tenth of the original volumes thereof. Subsequently, said batches A and B after having undergone said individual concentration operations are mixed and then concentrated further to about one-fifth of the starting volume thereof. The concentrations of said pregnane glycosides(expressed as caratuberside) at the end of said mixed batch concentration is preferably about 3-8

wt%. Said concentration is below the value at, and above which significant amount of said decomposition is likely to occur.

The viscosity of an extract batch under concentration rises with increasing glycoside concentration posing the risk of said charring and consequent said decomposition. This problem is compounded many number of times by the presence of said resinous matter in the extract. As mentioned, in the process of the invention said concentration is done in two steps. The first concentration step, involves concentration of the extract(s) arising out of step (iii). Here, the concentration is done to a value at which risk of said decomposition is substantially absent or insignificant. Said extract(s) is then subjected to a resin removal operation wherein a large part thereof is extracted out by means of a resin dissolving solvent. Subsequently, the extract material under process is subjected to said second concentration step. Within the scope of the invention, said second concentration step may comprise one or more individual concentration operations.

In step (v), the partially concentrated extract(s) obtained at the end of step (iv) undergo a filtration operation to remove suspended matter if any. This operation can be carried out in any one of the known filtration devices/equipment within the scope of the invention. In the embodiment described in detail hereinbelow, the filtration is carried out in a Sparkler type filter.

In step (vi), the filtrate obtained from step (v) is washed in one or more washing operations with a suitable solvent that can leach out the resinous matter that was contained in Carnthum and that got extracted out to a greater or lesser extent along with the said glycosides during said extraction step. Any of the washing equipment known in the art may be used and this is within the scope of the invention.

A non-polar solvent is adopted for dissolving out said resin matter. Mildly polar solvents such as ether may also be used. The choice of this solvent is therefore, from a group comprising hexane, petroleum ether, benzene, toluene, ether, methylene dichloride and ethylene dichloride. The preferred solvents are hexane and petroleum ether and the more preferred solvent is hexane. Solvents benzene, toluene and ether are not

preferred in view of the carcinogenic risk posed by traces of these solvents if any. left in the material under process.

The washed filtrate from step (vi) is subjected to a separation operation wherein separation occurs into a light layer rich in said resin removing solvent and a heavy layer comprising the said glycosides in solution. A large number of liquid-liquid separation equipment/apparatus are available in the art for this purpose and their adoption is within the scope of this invention.

Said light layer rich in the resin dissolving solvent is either discarded or subjected to a solvent recovery operation by any of the known means of solvent removal provided in the art. Preferably said solvent recovery is carried out by evaporation and condensation thereof.

Said heavy layer contains said glycosides. It is subjected to said second concentration step in step (ix) of the process of the invention. As mentioned hereinabove, a number of means of removal of solvent from solutions are known in the art and any one of them may be adopted within the scope of the invention. Preferably, said solvent is evaporated off by heating said heavy layer under vacuum. Said evaporation is carried out preferably at temperatures of 40-50 degrees C.

Said solvent removal is continued till the desired concentration of glycosides is obtained in said heavy layer. Said heavy layer at this stage constitutes said Caralluma Extract Technical product.

For concentration of said solution by evaporation of solvent in steps (iv) and (ix), the art provides several equipment or apparatus such as for example, Thin Film Evaporators. The use of any such equipment in the process of the invention is within the scope thereof. Preferably, thin film evaporators are used for the purpose.

In the process of the invention for making said Standardised Caralluma product from said Caralluma Extract Technical the latter is first contacted with a suitable excipient. The art provides a number of

suitable excipients. Said Technical Extract is brought into contact with a said excipient in any of the many mixing equipment available in the art for the purpose such as for example, Planetary Mixers, Rapid Mixer Granulators, Slurry Tanks and others. Adoption of any of said mixing methods and equipment is within the scope of the invention. Along with the excipient, suitable binders(binding agents) are also added if, and as, required. The question of preferred excipients has already been discussed hereinabove. Preferred binding agents are Starch, Guar Gum and Gum Acacia. When said adsorption upon the excipient is complete resulting in a homogeneous coating of glycosides and binder over the excipient particles, the blended material is taken up for drying. A flow sheet of this process of the invention is given hereinbelow.

FLOW CHART OF A PREFFERED EMBODIMENT OF THE PROCESS OF THE INVENTION FOR CARALLUMA EXTRACT, STANDARDISED (from Caralluma Extract Technical) :

CARALLUMA EXTRACT TECHNICAL

↓

Add Excipient to adsorb the liquid and mix well (Planetary mixer / Rapid Mixer Granulator/ Slurry Tank)

↓

Spread it on trays and dry (Tray drier / Vacuum Drier/ Fluid Bed Drier)
Alternately spray dry it (Spray Drier)

↓

Powder (Stainless Steel Multi mill / Hammer Mill / Pulveriser)

↓

Sieve (Stainless Steel Sifter / Sieve Shaker)

↓

Blend entire batch quantity (Stainless Steel Double Cone Blender / Ribbon Blender / Octagonal Blender)

↓

The drying is carried out, by any of several known drying methods using any of the known equipment/apparatus such as for example, tray driers, fluid bed dryers, spray driers and vacuum driers. Preferably, a tray drier is used wherein the said blended material is thinly spread in the trays thereof so as to assist and accelerate the evaporation of the final traces of moisture, the extraction solvent and the resin dissolving solvent. As mentioned hereinabove, the excipient in this process of the invention performs a dual function of adsorption and of drying facilitation. This is novel.

The material from said drying operation is basically the Standardised Caralluma Extract of the invention. Preferably, it is subjected to a grinding operation to reduce the particle size. This operation of grinding/milling may be carried out in any of known equipment/apparatus available in the art such as for example, Multi-millers, Hammer Mills and Pulverisers. The adoption of any of said grinding/milling equipment is within the scope of the invention.

Said milled material of step (iii) is then sifted in any of known sifting equipment/apparatus such as for example, a sieve shaker or a sifter. The adoption of any of said equipment is within the scope of the invention.

Said sifted material then undergoes a blending operation in one of known blending apparatus/equipment such as Double Cone Blenders, Ribbon Blenders, Octagonal Blenders and others. Adoption of any of said equipment or apparatus is within the scope of the invention.

The output of said blending operation is the Standardised Caralluma product of the invention.

The process of the invention for making said Standardised Caralluma product starting with said Caralluma plant matter comprises a total of thirteen steps of which the first nine steps, it will be observed, fully correspond with the nine steps forming the process of the invention for making said Caralluma Extract Technical described hereinabove and the remaining four steps thereof correspond with the four steps of the process of the invention for making said Standardised Caralluma Extract product from said Caralluma Extract Technical. Thus, the description and comments given hereinabove with regard to the process of the invention for making said Technical Extract also apply to said first nine steps of this process of the invention for the making of said Standardised Extract starting with Caralluma plant matter. Similarly, the comments given hereinabove with regard to the process of the invention for making said Standardised Extract from said Technical Extract apply also to said four steps of this process of the invention for making said Standardised Extract starting with Caralluma plant matter. It will be noted that said two sets of description and comments are not repeated hereat in the interests of conciseness. A flow sheet of this process of the invention is given hereinbelow.

FLOW CHART OF A PREFFERED EMBODIMENT OF THE PROCESS OF THE INVENTION FOR CARALLUMA EXTRACT STANDARDISED (from Caralluma Species) :

Aerial parts of Caralluma plant, just at the flowering stage

↓

Dry under shade (Cemented platform)

↓

Powder (Hammer mill)

↓

Extract with 30% Aqueous Alcohol at 75°C for 6 hours , three times (Stainless Steel Extractor)

↓

Concentrate I extract to $1/10^{th}$ volume, this is A (Concentrator / thin film evaporator)

↓

Concentrate II extract to 1/10th volume, this is B (Concentrator / thin film evaporator)

↓

Preserve the III extract for extraction of next batch (Stainless Steel tank)

↓

Combine A and B (Reactor with agitator)

↓

Filter over a filter bed (Leaf filter / Filter press / Sparkler /Centrifuge)

↓

Wash the filtrate with Hexane twice and separate the aqueous alcoholic layer in a liquid-liquid separator. (Recover solvent from the Hexane layers in a solvent recovery unit)

↓

Concentrate aqueous alcoholic layer to 1/5th volume (Concentrator / thin film evaporator)

↓

CARALLUMA EXTRACT TECHNICAL

↓

Add Excipient to adsorb the liquid and mix well (Planetary mixer / Rapid Mixer Granulator/ Slurry Tank)

↓

Spread it on trays and dry (Tray drier / Vacuum Drier/ Fluid Bed Drier)
Alternately spray dry it (Spray Drier)

↓

Powder (Stainless Steel Multi mill / Hammer Mill / Pulveriser)

↓

Sieve (Stainless Steel Sifter / Sieve Shaker)

↓

Blend entire batch quantity (Stainless Steel Double Cone Blender / Ribbon Blender / Octagonal Blender)

↓

CARALLUMA EXTRACT, STANDARDISED

In order to provide a clearer understanding of the invention and without limitation to the scope thereof three embodiments thereof will now be described one being of the process of the invention for making Caralluma Extract Technical from Caralluma plants and the other two being of the process of the invention for making the Standardised Caralluma Extract starting with said Caralluma Extract Technical.

Embodiment 1:

The aerial parts of Caralluma Indica plant were collected and dried in open-air under a shade. The dried material was ground in a Swing Hammer Mill and this material was charged to an extractor. The extractor comprised a stainless steel vessel of about 5000 litres capacity provided with an agitator system and a surrounding jacket for heating by means of steam. About 2000 litres of about 30% aq. ethanol solvent were charged into the extractor. The extractor contents were maintained at about 70-75 degrees C by heating with steam and the extraction was carried out for about six hours. This extract was denoted A. The volume of extract A was about 1500 L.

The residue in the extractor comprising the partly-extracted Caralluma plant material was subjected to a second extraction(leaching) operation. About 2000 litres of about 30% aq. ethanol was charged into the extractor and the extraction carried out at about 70-75 degrees C. The extract was taken out of the extractor. The quantity of extract obtained was about 1500 L. This extract was denoted B.

The plant residue in the extractor, comprising the twice-extracted Caralluma matter was subjected to the third extraction. About 1500 L of about 30% aq. ethanol solvent was charged into the reactor(extractor) to yield about 1500 L of extract at the end of the extraction operation which was carried out at about 70-75 degrees C. This extract was denoted C.

Extracts A and B were both separately concentrated in concentrators down to a volume of about 150 L. each. Extract C was used as solvent charge(solvent feed) for the first stage extraction of the next batch of Caralluma plant material. It will be observed that in this embodiment, the solvent charge in the first extraction was solute-free aq. ethanol of about 30% strength. In the normal course, the solvent charge to said first extraction would be the C extract obtained from another batch. But being a freshly commenced extraction operation, said C extract was yet to become available and hence solute-free solvent was used.

At this stage, the concentrated extracts A and B are combined giving about 300 L. of material. This was filtered in a stainless steel Nutsche type Filter using Hyflosupercel as filter aid. The filter bed was washed with about 50 L of about 30% aq. ethanol

The filtrate comprises the said glycosides in solution in aqeuous ethanol solvent. About 300 L of n-hexane was added to the glycosides solution to dissolve out and remove the resinous matter therein. After allowing a period of time for the hexane to dissolve said resinous matter the material in process was subjected to a separation operation resulting in the separation of a light hexane-rich layer and the heavier glycoside solution. The hexane-rich layer was sent for hexane recovery while the glycoside solution layer was subjected to another treatment with n-hexane. The filtrate was subjected to another hexane wash. The separation procedure was repeated giving said two layers out of which the lighter hexane layer was sent for hexane recovery and the heavier glycoside layer was sent for said second concentration step where concentration was carried out in a thin film evaporator at about 45 degrees C and under a vacuum of less than 20 mm. of Hg. The concentrated material constituted the Caralluma Extract Technical product of the invention. The analysis of the product obtained is given below.

TABLE V

Product: Caralluma Extract Technical (From Caralluma Indica)		
Test Parameters	Specification	Actual Values
Appearance	Brown to dark brown liquid	Complies
Solubility in water	Soluble	Soluble
Total dissolved Solids	65% minimum w/v	71% w/v
Total Bitters	1.5% minimum w/w	2% w/w

Total Saponin Glycosides	5% minimum w/w	7% w/w
Total Pregnene Glycosides (as Caratuberside)	Above 15% w/w	19.6% w/w
Resinous matters	Not more than 0.5% w/w	0.05% w/w
Total microbial count	5000 cfu/gram max	25 cfu/g
E.coli & Salmonella	Absent	Absent
Coliforms	Absent	Absent
P. Aeruginosa	Absent	Absent
S.Aureus	Absent	Absent
Heavy metals	10 PPM maximum	Complies

Embodiment 2:

In this embodiment, said Standardised Caralluma Extract product of the invention was prepared starting with said Caralluma Extract Technical obtained from Embodiment 1.

Said Caralluma Extract Technical obtained in Embodiment 1 was mixed with the required quantity of Maltodextrin, Starch and Gum Acacia in a mixer and blended for about 30 minutes to get a homogeneous mass.

Said homogeneous mass was dried in a tray drier. The material was spread in a thin layer over the stainless steel trays of the drier and dried at a temperature of about 60 degrees C.

The dried product from the foregoing step was powdered in a micropulveriser and then sifted in an S.S. Sifter to a particle size of about 40-80 mesh. The sifted material was blended in a Double Cone Blender for about one hour to get a homogeneous powder.

Said homogeneous powder was the Standardised Caralluma Extract product of the invention. The analysis of the product obtained is given hereinbelow.

TABLE VI

Product: Caralluma Extract, Standardised (from Caralluma Indica)		
Test Parameters	Specification	Actual Values
Appearance	Brown to dark brown powder	Complies
Solubility in water	75% minimum w/v	97.0% w/v
Loss on Drying	10% maximum w/w	2.8% w/w
Total Bitters	3% minimum w/w	6.3% w/w
Total Saponin Glycosides	10% minimum w/w	17.8% w/w
Total Pregnene Glycosides (as Caratuberside)	Above 30% w/w	55.2% w/w
Resinous matters	Not more than 1% w/w	0.15% w/w
Total microbial count	5000 cfu/gram max	25 cfu/g
E.coli & Salmonella	Absent	Absent
Coliforms	Absent	Absent
P. Aeruginosa	Absent	Absent
S.Aureus	Absent	Absent
Heavy metals	10 PPM maximum	Complies

Embodiment 3:

As in the case of embodiment 2, in this embodiment also, Standardised Caralluma Extract product of the invention was prepared from Caralluma Extract Technical. The same steps as outlined in said embodiment 2 were followed the difference being that drying was conducted in a Spray Drier instead of a Tray Drier as was done in embodiment 2. Said homogeneous mass was dissolved in water as is required for feeding to a spray drier. The minimum quantity of water was used.

Embodiments and variations other than described hereinabove are feasible by persons skilled in the art and the same are within the scope and spirit of the invention.

Dated the 4th day of JUNE 2003.

A. P. Japee

(A.P.JAPEE)
Agent for Applicant

References:

1. 2001, M.N.M. Zakaria, M.W. Islam, R.Radhakrishnan, H.B.Chan, M. Kamil, A.N. Giffri, K. Chan, A. Al-Attas, J. of Ethnopharmacology, 76(2001), 155-158.
2. 1999, M. Kamil, A.F. Jayaraj, F. Ahmed, C. Gunasekhar, S. Samuel, K. Chan, M. Habibullah, J. Pharm. Pharmacol. 1999, 5. (Supplement), 225.
3. 1999, M.N.M. Zakaria, M.W. Islam, R. Radhakrishnan, H.B. Chan, A. Ismail, K. Chan, M. Habibullah, J. Pharm. Pharmacol. 1999, 5, (Supplement): 117.
4. 1999, R. Radhakrishnan, M.N.M Zakaria, M.W. Islam, X.M. Liu, K.Chan, M. Habibullah, J. Pharm. Pharmacol. 1999, 5. (Supplement), 16.

52
203

TRADUCCION AL ESPAÑOL DE
PRIORIDAD INDU
451/MAS/2003
DE FECHA 4 DE JUNIO DE 2003

53
294

FORMA 1

Ley de Patentes, 1970

(39 de 1970)

SOLICITUD PARA OTOTRGAMIENTO DE PATENTE
(Ver secciones 5(2), 7, 54 y 135 y regla 33 A)

1. Nosotros :

i. Sr. Ramaswamy **RAJENDRAN**, Maestro en Ciencias (Bioquímica) (R. Rajendran)
Propietario M/s, GREEN CHEM, de
No. 5 BDA Domlur II Stage, III phase,
Bangalore 560 071, Karnataka
Nacionalidad Indú

ii. Sra. Kamala **RAJENDRAN**, Licenciada en Ciencias (Química especial)
No. 5, BDA Domlur II Stage, III Phase,
Bangalore-560 071, Karnataka
Nacionalidad Indú

2. Por medio de la presente declaro:

(a) Que poseemos una invención titulada

UN EXTRACTO HERBAL

(b) Que la especificaión provisional relacionada a esta invención se presenta con esta solicitud.

(c) Que no existe argumento legal de objeción para el otorgamiento de una patente a nosotros.

3. Adicionalmente declaro que los inventores de la invención somos nosotros,

y nuestros nombres son:

i. Sr. Ramaswamy **RAJENDRAN**, Maestro en Ciencias (Bioquímica) (R. Rajendran)
Propietario M/s, GREEN CHEM, de
No. 5 BDA Domlur II Stage, III phase,
Bangalore 560 071, Karnataka
Nacionalidad Indú

ii. Sra. Kamala **RAJENDRAN**, Licenciada en Ciencias (Química especial)
No. 5, BDA Domlur II Stage, III Phase,
Bangalore 560 071, Karnataka
Nacionalidad Indú

4. Hacemos el reclamo de las prioridades en la solicitud presentada en países miembros de la Convención, en particular los siguientes:

No aplicable

5. Declaramos que dicha invención es una mejora o modificación de la invención, cuyos datos particulares son los siguientes y de los cuales somos los solicitantes de la patente:

No aplicable

6. Declaramos que la solicitud es una divisional de nuestra solicitud, cuyos datos particulares se mencionan abajo y rogamos que esta solicitud sea considerada como presentada bajo la sección 16 de la Ley.

No aplicable

7. Que nosotros somos los cesionarios o representantes legales de los verdaderos y primeros inventores.

No aplicable

8. Que nuestra dirección en India es la siguiente:

C/o Sr. A.P. Japee (regn. No. 101)
17 (Old 3), Brightons Road,
Chennai-600 012 Tamil Nadu

9. La siguiente declaración fue proporcionada por el inventor o solicitante en el país miembro de la convención:

Nosotros somos los verdaderos y primeros inventores de esta solicitud en el país miembro de la convención, declaro que los solicitantes aquí mencionados son nuestros cesionarios o representantes legales.

No aplicable

10. Que en el mejor de nuestro conocimiento, la información y la fe de los hechos y la materia declarada aquí es correcta y que no existe argumento legal de objeción para otorgar la patente a nosotros en ésta solicitud.

11. Los documentos siguientes son los anexos de la solicitud:

(a) Especificación provisional (3 copias)
(b) Dibujos
(c) Documento de prioridad
(d) Declaración del acuerdo en la forma 3
(e) Poder de autoridad (copia de poder)
(f)
(g)
(h)
(i) Gastos Rs. 750/- Transferencia bancaria No. 310058 de fecha 29-May-03 en la Corporación banco. Chennai.

Solicitamos que la patente sea otorgada a nosotros para dicha invención.

Fechado este 4 de Junio de 2003

(Firmado)

i. (Sr. Ramaswamy Rajendran)

(Firmado)

ii. (Sra. Kamala Rajendran)

Para:

El Director de Patentes
La Oficina de Patentes
Chennai

57
208

FORMA 2

LA LEY DE PATENTES, 1970
(39 DE 1970)

ESPECIFICAION PROVISIONAL
(Ver sección 10)

UN EXTRACTO HERBAL

i. Sr. Ramaswamy **RAJENDRAN**, Maestro en Ciencias (Bioquímica) (R. Rajendran)
Propietario M/s, GREEN CHEM, de
No. 5 BDA Domlur II Stage, IIphase,
Bangalore 560 071, Karnataka
Nacionalidad Indú

ii. Sra. Kamala **RAJENDRAN**, Licenciada en Ciencias (Química especial)
No. 5, BDA Domlur II Stage, III Phase,
Bangalore 560 071, Karnataka
Nacionalidad Indú

La siguiente especificación particularmente describe la naturaleza de la invención y la manera en la que será producida.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

i. caratubérsido A,

ii. caratubérsido B,

iii. boucerósido I,

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,

xiii. tomentogenina,

xiv. silosterol,

xv. luteolin-4-neohesperidósido, y

xvi. kaenferol-7-0-neohesperósido.

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

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

62
219

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

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

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

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

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

64
215

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

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

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

son las siguientes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

68
219

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

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

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

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

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

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

i. productos no estandarizados, no representativos y no reproducibles;

ii. las condiciones de proceso conducen a la descomposición y pérdida de los glucósidos;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El Extracto Estandarizado puede agregarse a

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

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

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

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

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

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

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

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

cualquier medio conocido como evaporación del solvente;

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

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

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

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

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

Más aún, de acuerdo a la invención, se

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

métodos conocidos de eliminación de solvente como evaporación y condensación;

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

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

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

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

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

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

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

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

TABLA I

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

TABLA II

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

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

i. extracción prácticamente completa de los glucósidos de *Caralluma*;

ii. la CBR deseada;

iii. el bajo contenido deseado de resina; y

iv. el bajo contenido deseado de taninos y pectinas.

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

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

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

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

87
238

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

TABLA III

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

TABLA IV

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

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

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

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

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

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

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

91/242

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

DIAGRAMA DE FLUJO DE UNA MODALIDAD PREFERIDA DEL PROCES DE LA INVENCIÓN PARA EXTRACTO DE *CARALLUMA INDUSTRIAL* (de Especie de *Caralluma*):

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

↓

Secar a la sombra (plataforma cementada)

↓

Pulverizar (molino de martillo)

↓

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

↓

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

↓

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

92
243

↓

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

↓

Combinar A y B (reactor con agitador)

↓

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

↓

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

↓

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

↓

EXTRACTO DE CARALLUMA INDUSTRIAL

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

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

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

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

94
245

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

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

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

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

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

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

Se puede elegir etanol acuoso de cualquier concentración para la etapa de extracción, pero de preferencia la concentración debe ser oscilar entre 10% y 85% en volumen. Con más preferencia, la concentración elegida puede oscilar entre 20% y 40% en volumen. La concentración elegida en las modalidades descritas con detalle en la presente es etanol acuoso al 30%. Esto se basa en consideraciones de costo y en el desempeño de la extracción del solvente. Hablando en general, mientras mayor es la concentración, menores son los costos de recuperación del solvente, pero cuando la concentración es superior al 30%, el solvente tiende a extraer de preferencia el material resinoso, reduciendo y/o disminuyendo la extracción de glucósidos. Si la concentración es inferior al 30%, de preferencia el solvente toma en solución las pectinas y taninos de *Caralluma*. Nuevamente, la extracción de glucósidos baja en términos de la velocidad de extracción o de la cantidad de extracción, o ambos.

La descomposición y pérdida de glucósidos ya se

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

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

98
249

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

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

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

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

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

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

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

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

101
252

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

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

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

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

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

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

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

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

En el proceso de la invención para elaborar

producto de *Caralluma* Estandarizado del Extracto de *Caralluma Industrial*, este último se pone en contacto en primer lugar con un excipiente adecuado. La técnica provee diversos excipientes adecuados. El Extracto Industrial se pone en contacto con un excipiente en cualquier equipo de mezcla, disponibles en la técnica para tal fin, como por ejemplo, mezcladores planetarios, granuladores mezcladores rápidos, tanques para pasta y otros. La elección de cualquiera de los métodos y equipo de mezclado se encuentra dentro del alcance de la invención. Junto con el excipiente, también se agregan aglutinantes adecuados (agentes de aglutinación), siempre y cuando se requieran. La cuestión de los excipientes preferidos ya se ha descrito anteriormente. Los agentes aglutinantes preferidos son almidón, goma guar y goma de acacia. Cuando está completa la adsorción con el excipiente, da por resultado un recubrimiento homogéneo de glucósidos y aglutinante sobre las partículas de excipiente, el material aglutinado se recoge para secarse. En seguida se da un diagrama de flujo de este proceso de la invención.

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

EXTRACTO DE *CARALLUMA INDUSTRIAL*

↓

Agregar excipiente para adsorber el líquido y mezclar perfectamente (mezclador planetario/granulador mezclador rápido/tanque para pasta)

↓

Esparcirlo en charolas y secarlo (secador tipo charola/secador por vacío/secador de lecho fluidizado) Alternativamente secarlo por rocío (secador por rocío)

↓

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

↓

Tamizar (tamizador de acero inoxidable/agitador de tamiz)

↓

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

↓

EXTRACTO DE CARALLUMA, ESTANDARIZADO

El secado se lleva a cabo por cualquiera de los

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

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

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

106
252

encuentra dentro del alcance de la invención.

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

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

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

107
258

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

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

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

↓

Secar a la sombra (plataforma cementada)

↓

Pulverizar (molino de martillo)

↓

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

↓

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

102
259

(concentrador/evaporador de película delgada)

↓

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

↓

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

↓

Combinar A y B (reactor con agitador)

↓

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

↓

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

↓

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

↓

EXTRACTO DE *CARALLUMA INDUSTRIAL*

↓

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

409
26°

rápido/tanque para pasta)

↓

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

Alternativamente secar por rocío (secador por rocío)

↓

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

↓

Tamizar (tamizador de acero inoxidable/agitador de tamiz)

↓

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

↓

EXTRACTO DE CARALLUMA, ESTANDARIZADO

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

Modalidad 1:

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

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

41
262

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

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

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

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

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

113
264

TABLA V

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

Modalidad 2:

En esta modalidad, el producto del Extracto de

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

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

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.

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

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

115
266

TABLA VI

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

Modalidad 3

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

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

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

Fechado el día 4 de Junio de 2003.

Firmado
(A. P. JAPEE)
Agente para el Solicitante

Referencias:

1. 2001, M.N.M. Zakaria, 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
2. 1999 M. Kamil, A.F. Jayaraj, F. Ahmed, C. Gunasekhar, S. Samuel, K. Chan M. Habibullah , J. Pharm. Pharmacol. 1999, 5: (Suplemento), 225.
3. 1999, M.N.M. Zakaria, M.W. Islam R. Radhakrishnan, H .B . Chan. A. Ismael, K. Chan, M. Habibullah, J. Pharm. Pharmacol. 1999, 5 (Suplemento): 117
4. 1999, R. Radhakrishnan, M.N.M. Zakaria, M.W. Islam, X.M. Liu, K. Chan. M. Habibullah, J. Pharm. Pharmacol. 1999, 5 (Suplemento), 16.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial para la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
16 diciembre 2004 (16.12.2004)

WIPO OMPI

(Código de Barras)

PCT

(10) No. de Publicación Internacional
WO 2004/108148 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: A61K 35/78

(21) No. de solicitud internacional:
PCT/IN2004/000150

(22) Fecha de Presentación Internacional:
31 de mayo del 2004 (31.05.2004)

(25) Idioma de Presentación:
Inglés

(26) Idioma de Publicación:
Inglés

(30) Datos de Prioridad
451/MAS/2003 4 de junio del 2003 (04.06.2003) IN

(71) Solicitantes e
(75) Inventores: RAJENDRAN, Ramaswamy [IN/IN]; No. 5 BDA Domlur, II stage III phase, Bangalore 560 071 (IN). RAJENDRAN, Kamala [IN/IN]; No. 5 BDA Domlur, II stage III phase, Bangalore 560 071 (IN)

(74) Mandatario: JAPEE, Arun, P.; 17 (old No. 3) Brightons Road, Chennai 600 012 (IN).

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

(84) Estados Designados *(a menos que se indique lo contrario, para toda clase de protección nacional disponible):* Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
- *Con informe de búsqueda internacional.*
- *Antes del término del plazo para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en caso de recepción de modificaciones.*

Para el código de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las " Notas de Guía para Códigos y Abreviaciones" que aparece al inicio de cada una de las publicaciones regulares de la Gaceta del PCT.

(54) Título: PROCESOS PARA PRODUCIR EXTRACTOS DE CARALLUMA Y USOS

[Dibujo]

(57) Extracto:

Un extracto de *Caralluma* y un método para su producción, que puede estandarizarse y reproducible, y que previene la descomposición de los glucósidos, que puede reducir los componentes no glucósidos indeseables. En el

WO 2004/108148 A1 (CÓDIGO DE BARRAS)

primer extracto de *Caralluma*, el material resinoso no excede de 0.5% en peso y, en el segundo extracto de *Caralluma*, el material resinoso no excede de 1.0% en peso. El primer extracto es producido mediante pretratamiento opcional de materiales de la planta, trituración y/o molienda opcional, extracción, y concentración. La etapa de filtración y la etapa de eliminación de la resina se pueden efectuar opcionalmente. El segundo extracto es producido al poner en contacto el primer extracto de *Caralluma* con excipientes, secar, pulverizar, tamizar y mezclar. Los extractos de *Caralluma* de la presente invención se pueden utilizar para fines médicos y como aditivos en alimentos.

281+20

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/IN2004/000150

A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA EN CUESTIÓN

IPC 7 A61K35/78

De acuerdo a la clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con las clasificaciones nacional e IPC

B. CAMPOS DE BÚSQUEDA

Documentación mínima examinada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

IPC7 A61K

Documentación examinada diferente de la documentación mínima para el alcance de que tales documentos sean incluidos en el campo de búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en su caso, términos de búsqueda usados)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, COMPENDEX, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría°	Cita de los documentos, con indicación, en su caso, de los pasajes relevantes	Reivindicación relevante No.
X	RAMESH M ET AL: "Antinociceptive and anti-inflammatory activity of carumbelloside-I isolated from Caralluma umbellata." JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY. 15 de diciembre de 1999, Vol. 68, no. 1 a 3, 15 de diciembre de 1999 (1999-12-15), páginas 349-352, XP001183713 ISSN: 0378-8741 resumen sección 2.2	1-34, 37-88, 90-103 105

- - - - -

- / --

☒ En la continuación del cuadro C se enlistan documentos adicionales ☒ En el anexo se enlistan miembros de la familia de Patentes

° Categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica, pero que no es considerado de particular relevancia.
"E" documento de fecha anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional.
"L" documento que puede arrojar duda en la(s) reivindicación(es) de prioridad o que es citado para establecer la fecha de publicación de otra referencia o por otra razón especial (como se especificó).
"O" documento referido a una descripción oral, uso, exhibición u otros medios.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reclamada.
"T" último documento presentado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no se opone a la solicitud pero es citado para entender el principio o teoría implícito de la invención
"X" documento de particular relevancia, la invención reivindicada no puede ser considerada original o no puede ser considerada con actividad inventiva, cuando solo se toma el documento.
"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención reivindicada involucre una actividad inventiva cuando el documento es combinado con uno o más documentos diferentes, siendo tal combinación evidente para una persona experta en la técnica.
"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del informe de búsqueda internacional
28 de septiembre del 2004	02/11/2004

Nombre y domicilio postal de la Administración de Búsqueda Internacional	Funcionario Autorizado
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Pilling, S

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/IN2004/000150

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Cita de documentos, con indicación, en su caso, de los pasajes relevantes	Reivindicación relevante No.
X	USMANGHANI K: "CHARACTERIZATION OF CHEMICAL CONSTITUENTS AND TOXICITY EVALUATION OF SOME POISONOUS PLANTS" JAMES, L. F., ET AL. (ED.). POISONOUS PLANTS; THIRD INTERNATIONAL SYMPOSIUM, LOGAN, UTAH, USA, 1988. XV+661P. IOWA STATE UNIVERSITY PRESS: AMES, IOWA, USA. ILLUS. MAPS, 1992, páginas 314-326, XP009036963 ISSN: 0-8138-1241-0 resumen página 318, párrafo 2 – página 321	1-34, 37-88, 90-103, 105
X	RIZWANI G H ET AL: " Biological efficacy of the extracts and constituents of caralluma tuberculata and C. edulí" J. FAC. PHARM. GAZI UNIV. 11, NO. 1, 43-53, CODEN: GUEDE3 ISSN: 1015-9592 AV - DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSY, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITY OF KARACHI, KARACHI 75270, PAKISTÁN., 1994, XP009036980 resumen	1-34, 37-88, 90-103, 105
X	AHMAD V U ET AL: "NEW PREGNANE GLYCOSIDES FROM CARALLUMA-TUBERCULATA" JOURNAL OF NATURA PRODUCTS (LLOYDIA) vol. 51, no. 6, 1988, páginas 1092-1097, XP009036962 ISSN: 0163-3864 resumen "plant material" y "extraction and separation" en las páginas 1095-1096	1-34, 37-88, 90-103, 105
X	RIZWANI GHAZALA H ET AL: "Structures of caratuberside E and F" PHARMAZIE, vol. 50, no. 6, 1995, páginas 426-428 XP001183719 ISSN: 0031-7144 resumen sección 3 en las páginas 427 a 428	1-34, 37-88, 90-103, 105
X	RIZWANI G H (REPRINT) ET AL : "CARATUBERSIDE-A2 – A NEW PREGNANE FROM CARALLUMA-TUBERCULATA" SPECTROSCOPY LETTERS, VOL 26, NO. 8, PAG. 1427-1434. ISSN: 0038-7010., 1993, XP009036978 resumen "experimental" en páginas 1431 a 1432	1-34, 37-88, 90-103, 105

-/--

283 122

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IN2004/000150

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Cita de documentos, con indicación, en su caso, de los pasajes relevantes	Reivindicación relevante No.
X	BADER A ET Al: "Futher constituents from Caralluma negevensis" PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 62, no. 8, abril de 2003 (04-2003), páginas 1277-1281, XP004414490 ISSN: 0031-9422 resumen secciones 3.2 y 3.3 en la página 1279	1-34, 37-88, 90-103, 105
X	BRACA A ET AL: "New pregnane glycosides from Caralluma negevensis" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM. NL, vol. 58, no. 29, 15 de julio de 2002 (07-15-2002), páginas 5837-5848, XP004370136 ISSN: 0040-4020 resumen sección 3.3 en la página 5845	1-34 37-88, 90-103, 105
X	QIU S-X ET AL: "Acylated C-21 steroidal bisdesmosidic glycosides from Caraluma umbellata" PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 46, no. 2, septiembre de 1997 (09-1997), páginas 333-340, XP 004293446 ISSN: 0031-9422 resumen "plant material" and "extraction and isolation" en las páginas 339-340	1-34, 37-88, 90-103, 105
X	HALIM AHMED F ET AL: "Pregnane glycosides from Caralluma retrospiciens" PHYTOCHEMESTRY (OXFORD). vol. 42, no. 4, 1996, páginas 1135-1139, XP001183711 ISSN: 0031-9422 resumen "extraction and isolation of the glycosides" en la página 1137	1-34, 37-88, 90-103, 105
X	ABDUL-AZIZ AL-YAHYA M ET AL: "Pregnane glycosides from Caralluma russeliana." JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS. OCT 2000, vol. 63, no. 10, octubre de 2000 (10-2000), páginas 1451-1453, XP001183712 ISSN: 0163-3864 resumen "plant material" y "extraction and isolation" en la página 1452	1-34, 37-88, 90-103, 105

-/--

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/IN2004/000150

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Cita de documentos, con indicación, en su caso, de los pasajes relevantes	Reivindicación relevante No.
X	ABDEL-SATTAR E ET AL: "Penicillosides A-C, C-15 oxypregnane glycosides from Caralluma penicillata" PHYTOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS, GB, vol. 57, no. 8, agosto de 2001 (08-2001) páginas 1213-1217, XP001183721 ISSN: 0031-9422 resumen secciones 3.1 y 3.2 en la página 1216	1-34, 37-88, 90-103, 105
X	QIU S-X ET AL: "Bisdesmosidic pregnane glycosides from Caralluma lasiantha" PHYTOCHEMESTRY, PERGAMON PRESS, GB; vol. 50, no. 3, 1999, páginas 485-491 XP004290882 ISSN: 0031-9422 resumen secciones 3.2 y 3.3 en las páginas 489 a 490	1-34, 37-88, 90-103, 105
	LEE K Y ET AL: "New acetylcholinesterase-inhibitory pregnane glycosides of Cynanchum atratum roots" HELVETICA CHIMICA ACTA 2003 SWITZERLAND, vol. 86, no. 2, 2003, páginas 474-483, XP001183724 resumen página 477, línea 1 – línea 10 página 481, línea 5 – línea 8	1-34, 37-88, 90-103, 105
X	LEE JEONGHYUNG ET AL: "Multidrug resistance reversing and antiangigenic activity of pregnane glycosides from Cynanchum wilfordii" PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, no. 41, marzo de 2000 (03-2000), página 751, XP001183726 & 91ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH.; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA; ABRIL 01-05, 2000 ISSN: 0197-016X resumen	1-34, 37-88, 90-103, 105
X	US 5 270 457 A (LABELLA FRANK S ET AL) 14 de diciembre de 1993 (14-12-1993) resumen	1-34, 37-88, 90-103, 105

INFORMACIÓN ADICIONAL QUE CONTINÚA DE LA FORMA PCT/ISA/ 210

Continuación de la casilla II.2

Reivindicaciones Nos.: 35, 36, 89, 104, 106

Las reivindicaciones 35, 36, 89, 104, 106 están redactadas en la "forma de ómnibus". Esta forma de reivindicación NO está reconocida por la actual Administración de Búsqueda Internacional. Por tal motivo, se considera que la materia de estas reivindicaciones no es clara de acuerdo con el significado del Artículo 6 del PCT, ya que hace imposible una búsqueda significativa para estas reivindicaciones.

Se llama la atención del solicitante al hecho de que no es necesario someter a un examen preliminar internacional las reivindicaciones relacionadas con las invenciones respecto de las cuales no se ha establecido un informe de búsqueda internacional (Regla 66.1(e) del PCT). Se le notifica al solicitante que la política de la Oficina Europea de Patentes, cuando actúa como Administración del Examen Preliminar Internacional, es normalmente no llevar a cabo un examen preliminar sobre una materia que no ha sido anteriormente sometido a búsqueda. Este es el caso, independientemente de si se les han hecho modificaciones a las reivindicaciones después de la recepción del informe de búsqueda o durante algún procedimiento del Capítulo II. Si la solicitud procede a la etapa regional ante la Oficina Europea de Patentes, se le recuerda al solicitante

que se puede efectuar una búsqueda durante el examen ante la Oficina Europea de Patentes (ver Norma de la Oficina Europea de Patentes número C-VI, 8.5), si se superan las objeciones que dieron lugar a la declaración del Artículo 17(2).

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IN2004/000150

Casilla II **Observaciones sobre ciertas reivindicaciones en las que no procede efectuar la búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)**

No se estableció este Informe de Búsqueda Internacional con relación a determinadas reivindicaciones conforme al Artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan a una materia que no requiere de búsqueda por esta Administración, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 35, 36, 89, 104, 106
porque se relacionan a partes de una solicitud internacional que no cumplen en la medida necesaria con los requerimientos prescritos para que se efectúe una búsqueda internacional significativa, específicamente:
vea la hoja PCT/ISA/210 para MÁS INFORMACIÓN

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con las segunda y tercer frases de la Regla 6.4(a).

Casilla III **Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)**

Esta Administración de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Ya que todas las tasas de búsqueda adicional requeridas fueron pagadas a tiempo, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones a las que se aplica efectuar la búsqueda.

2. ☐ Ya que la búsqueda en todas las reivindicaciones a las que se aplica efectuar la búsqueda no implicó un esfuerzo adicional que justifique una tasa adicional, esta administración no solicitó el pago de una tasa adicional.

3. ☐ Ya que sólo algunas de las tasas adicionales de búsqueda fueron pagadas a tiempo por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre sólo aquellas reivindicaciones para las cuales se cubrió la tasa, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó a tiempo la tasa adicional de búsqueda requerida. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; ésta cubre las reivindicaciones Nos.:

Notas acerca de quejas
☐ A la tasa adicional de búsqueda le acompañó una queja del solicitante.
☐ Al pago de la tasa adicional de búsqueda no le acompañó una queja del solicitante.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre Familia de Patentes

Solicitud Internacional No. PCT/IN2004/000150

Documento de patentes citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación
US 5270457 A	14-12-1993	NINGUNO	

La suscrita, perito traductora **INGLÉS-ESPAÑOL**, miembro No. 32 de la Organización Mexicana de Traductores, A.C. hace constar que la anterior es una traducción fiel y correcta del documento anexo, según su leal saber y entender.

México D. F., 8 de diciembre de 2005

ANA CARMEN DELGADO ROSAS
Cerro de la Estrella No. 375
Col. Campestre Churubusco
04200, México, D.F.
delgado@mail.internet.com.mx

OMT
ANA CARMEN DELGADO ROSAS
32

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day.month.year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day.month.year)*	Priority date *(day.month.year)*
PCT/IN2004/000150	31.05.2004	04.06.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K35/78

Applicant
RAJENDRAN, Ramaswamy

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Pilling, S

Telephone No. +49 89 2399-8461

280 129 2007

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IN2004/000150

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was field, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ in written format

      ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in computer readable form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IN2004/000150

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished

   ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a))

   ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

   Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IN2004/000150

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 35,36,89,104,106

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 35,36,89,104,106

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form
- ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard

the computer readable form
- ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-34,37-88,90-103,105
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-34,37-88,90-103,105
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-34,37-88,90-103,105
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. No International Search Report has been established with respect to Claims 35, 36, 89, 104 and 106. Hence, no international preliminary examination is presently required of these claims in view of the provisions of Rule 66.1(e) PCT.

Re Item V

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

2. The documents cited in the International Search Report (ISR) are consecutively numbered D1 to D16 in the order of their listing. If not indicated otherwise, reference is made to the passages cited in said ISR.

3. The relevant disclosures of the aforementioned prior art documents are summarised as follows;

D1: solvent extraction of an antinociceptive pregnane glycoside, *i.e.* carumbelloside-I, from *Caralluma umbellata*

D2-D6: solvent extraction of pregnane glycosides, *i.e.* caratubersides A-F, from *Caralluma tuberculata*

D7/D8: solvent extraction of pregnane glycosides from *Caralluma negevensis*

D9: solvent extraction of pregnane glycosides, *i.e.* carumbellosides, from *Caralluma umbellata*

D10/D11: solvent extraction of pregnane glycosides from *Caralluma retrospiciens* or *russeliana* respectively

D12: solvent extraction of pregnane glycosides, *i.e.* penicillosides, from *Caralluma penicillata*

D13: solvent extraction of pregnane glycosides, *i.e.* lasianthosides, from *Caralluma lasiantha*

D14: solvent extraction of antiamnesic pregnane glycosides from *Cyanchum atratum*

D15: extraction of an anticancer pregnane glycoside, *i.e.* CW-1, from *Cynanchum wilfordii*

D16: pregnane glyosides with therapeutic cardiac activity

Claim 1

4. Present Claim 1 is directed towards a composition *"for medicinal, nutraceutical and food applications comprising one or more pregnane glycosides..Etc"*. Thus, Claim 1 appears to be directed towards pregnane glycosides *per se*. Since each of the presently cited prior art documents (D1-D16) shows that pregane glycosides including those extracted from *Caralluma* species are known, it follows that the subject matter of Claim 1 is not new (Article 33(2) PCT).

Claim 37 and 105

5. Although the subject matter of Claims 37 and 105 is unclear (see the comments herein below under Item VIII), the presently cited prior art documents (D1-D15) show that extraction of pregane glycosides from plant matter using solvents is wholly conventional. Thus the subject matter of Claim 37 and 105 lacks novelty in view of the aforementioned prior art documents (Article 33(2) PCT.

6. The many vague and unclear terms used in the present claims and the large number of claims presented, makes further detailed analysis of the subject matter of each of the further claims impractical and inefficient (see the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines 17.57 (iv)). It is noted however that the further claims define subject matter which is explicitly disclosed in the prior art documents (leading to lack of novelty in the sense of Article 33(2) PCT) or are routine modifications of the disclosures of the prior art documents at least (leading to lack of inventive step in the sense of Article 33(3) PCT). The Applicant

is also advised that, in general, unclear terms cannot be relied upon to distinguish the subject matter of the invention from the prior art.

Re Item VIII
Certain observations on the international application

7. The present claims comprise many definitions which appear vague and unclear (Article 6 PCT). The Applicant is advised that such vague and unclear definitions cannot be relied upon to distinguish the invention in terms of novelty and/or inventive step from any of the presently cited prior art documents. In view of the large number of vague and unclear definitions the following list should not be considered to be exhaustive:

(i) Claim 4; "*said Group I*" (none of the preceding claims refer to a Group I, *i.e* no antecedent basis); similar comments apply in respect of Claims 7, 11, 12, 41, 82, 83 to 85, 105.

(ii) Claim 5; "*and the like*" (it is not clear which plants are "*like*" the *Caralluma* species listed in this claim); Similar comments apply in respect of Claim 34, 49, 71 and 72.

(iii) Claim 9; "*(isomers of caratubersides)..//..(isomers of bouceroside)*" (in general definitions in brackets are considered to be unclear since it is not clear whether these definitions are essential features of the claim or not); Similar comments apply in respect of Claim 39, 40, 56, 90 and 105.

(iv) Claim 31; "*one or more therapeutic agents for treatment and/or management of/for obesity, arthritis..Etc*" (the definition of the therapeutic agents is considered to be vague and unclear. Thus, the therapeutic/management agents falling within the scope of this claim is unclear and this claim appear to potentially include almost any substance); Similar comments apply in respect of Claim 32.

(v) Claim 38; "*extract that is representative of said plant matter*" (the purpose of an extraction process is to yield an extract that is not representative of the plant matter)

(vi) Claim 37; "*minimise/prevent the decomposition of of..Etc*" (this definition is vague and subjective). Similar comments apply in respect of Claim 43, 44 and 70.

(vii) Claim 59; "*maximise production and plant utilisation and minimise costs*" (this definition is also vague and subjective).

(viii) step i in Claim 70; "*pre-treatment..//...by one or more optional operations*"; (it is not clear if the pre-treatment step is essential or merely "*optional*"); Similar comments apply in respect of *"if and to the extent. desired"* in step ii in Claim 70.

(ix) Claim 80; "*process as claimed in any of the preceding claims 37 to 79 wherein said resin dissolving solvent*" (Claim 37 for example does not provide any antecedent basis for "*said resin dissolving solvent*"); similar comments apply in respect of the definition of "*said first concentration step*" in Claim 82; similar comments apply in respect of Claim 83

(x) Claim 90; "*said first caralluma extract"..//..said first extract"* (this claim fails to define any such first extracts); Similar comments apply in respect of the definitions of "*said caralluma plant matter*", "*said first caralluma extract*" and "*said second caralluma extract*" in Claim 105.

8. Since the features of Claims 10, 12, 57, 77, 100, 101 are merely preferred it appears that these claims do not set out any further features of the invention defined in previous claims. Hence, the aforementioned claims are redundant leading to lack of conciseness of the claims

9. The excessively large number of claims including the plurality of independent claims and repetition of certain features in different claims results in lack of conciseness (Article 6 PCT).

288 137 291

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

ver forma PCT/ISA/220

PCT

DICTAMEN ESCRITO DE LA ADMINISTRACIÓN DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(Regla 43 bis.1 del PCT)

Fecha de envío por correo
(día/mes/año)
ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

0Referencia del solicitante o mandatario
FSC 9 WO
ver forma PCT/ISA/220

PARA ACCIÓN ADICIONAL
Ver el párrafo 2 siguiente

Solicitud Internacional No.	Fecha de Presentación Internacional *(día/mes/año)*	Fecha de Prioridad *(día/mes/año)*
PCT/IN2004/000150	31.05.2004	04.06.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC
A61K35/78

Solicitante
RAJENDRAN, Ramaswany

1. Este dictamen contiene indicaciones relacionadas con las siguientes cuestiones:

- I ☒ Bases del dictamen.
- II ☒ Prioridad
- III ☒ El dictamen no se formula con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial
- IV ☐ Falta de unidad en la invención
- V ☒ Declaración con exposición de motivos conforme a la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración
- VI ☐ Algunos documentos citados
- VII ☐ Algunas irregularidades en la solicitud internacional
- VIII ☒ Algunas observaciones en la solicitud internacional

2. **ACCIÓN ADICIONAL**

Si se lleva a cabo una solicitud de examen preeliminar internacional, se considerará que este dictamen es un dictamen escrito de la Administración de Examen Preeliminar Internacional ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante elige una Administración diferente para que actúe como IPEA y ésta haya notificado al Departamento Internacional, conforme a la Regla 66.1*bis*(b) que los dictámenes escritos de esta Administración de Búsqueda Internacional no se considerará con tal carácter.

Si este dictamen se considera, según se proporciona anteriormente, que es un dictamen escrito de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una contestación por escrito junto con las modificaciones, cuando sea procedente, antes de un término de 3 meses a partir de la fecha en que se haya enviado por correo la Forma PCT/ISA/220 o antes de un término de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, cualquiera que expida después.

Para opciones adicionales, refiérase a la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, refiérase a las notas de la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y domicilio postal de la administración encargada de la Búsqueda Internacional ISA/US
Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax +49 89 23 99 -4465

Funcionario autorizado/Examinador
Pilling,S
Teléfono No.: +49 89 2399-8461

SELLO

DICTAMEN ESCRITO DE LA ADMINISTRACIÓN DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/IN2004/000150

Casilla I. Bases del Dictamen

1. Respecto al idioma, este dictamen se ha establecida con base en la solicitud internacional, en el idioma en el que se presentó, a menos que se indique lo contrario a continuación.
   ☐ Este dictamen se estableció con base en una traducción del idioma original al idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para fines de la búsqueda internacional (de acuerdo con las Reglas 12.3 y 23.1 (b) del PCT).

2. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** que se expone en la solicitud internacional y que sea necesaria para la invención reivindicada, este dictamen se llevó a cabo con base en:

   a. tipo de material
      ☐ un listado de secuencias
      ☐ tabla(s) relacionadas con el listado de secuencias

   b. formato de material
      ☐ en una forma escrita
      ☐ en un formato legible en computadora

   c. tiempo en el que se presentó/proporcionó
      ☐ contenido en la solicitud internacional, tal como se presentó.
      ☐ presentado junto con la solicitud internacional en un formato legible en computadora.
      ☐ proporcionado de manera subsecuente a esta administración para fines de búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso de que se haya presentado o proporcionado más de una versión o copia del listado de secuencias y/o tabla relacionada con el mismo, se proporcionaron, debidamente, las declaraciones necesarias en cuanto a que la información en las copias subsecuentes o adicionales es idéntica a la que aparece en la solicitud, tal como se presentó, o que no tiene algún agregado respecto de la solicitud, tal como se presentó.

4. Observaciones adicionales:

290

DICTAMEN ESCRITO DE LA ADMINISTRACIÓN DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/IN2004/000150

Casilla II Prioridad

1. ☒ El siguiente documento no ha sido presentado:

   ☒ copia de la solicitud anterior sobre la cual se reivindica la prioridad (Regla 43*bis*.1 y 66.7(a)).

   ☐ traducción de la solicitud anterior sobre la cual se reivindica la prioridad (Regla 43*bis*.1 y 66.7(b)).

   Por consiguiente, no es posible considerar la validez de la prioridad reivindicada. Sin embargo, este dictamen ha sido establecido con la conjetura de que la fecha relevante es la fecha de prioridad reivindicada.

2. ☐ Este dictamen se ha establecido como si no se hubiera reivindicado prioridad debido a que la reivindicación de prioridad se ha encontrado invalida (Regla 43*bis*.1 y 64.1). Para los fines de este dictamen, la fecha de presentación internacional antes indicada se considera como la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, en su caso.

241 140 2004

DICTAMEN ESCRITO DE LA ADMINISTRACIÓN DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/IN2004/000150

Casilla III El dictamen no se formula con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial

La interrogante respecto a saber si el objeto de la invención reivindicada es novedoso, implica una actividad inventiva (no es evidente) o es susceptible de aplicación industrial no es ni será examinado en o que se refiere a:

☐ el conjunto de la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 35, 36, 89, 104, 106

debido a que:

☐ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. en cuestión, con relación a IA, se relacionan a la siguiente materia, la cual no requiere un Examen Preliminar Internacional (precisar):

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos *(indique los elementos específicos a continuación)* o las reivindicaciones Nos. , en cuestión, no son claras, de manera que no es posible formular un dictamen significativo (precisar):

☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nos. en cuestión no están fundadas en forma adecuada en la descripción de manera que no es posible formular un dictamen significativo.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos. 35, 36, 89, 104, 106.

☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con los estándares proporcionados en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, donde se:

la forma escrita	☐	no ha sido presentada
	☐	no cumple con los estándares
la forma legible por computadora	☐	no ha sido presentada
	☐	no cumple con los estándares

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos, en caso que se encuentren únicamente en formato legible en computadora, no cumplen con los requerimientos técnicos establecidos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas

☐ ver hoja separada para detalles adicionales

292 147 295

DICTAMEN ESCRITO DE LA ADMINISTRACIÓN DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/IN2004/000150

Casilla V. Declaración con exposición de motivos conforme a la Regla 43bis-1(a)(i) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan esta declaración.

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-34, 37-88, 90-103, 105
Actividad Inventiva (IS)	Sí: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-34, 37-88, 90-103, 105
Aplicación Industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones	1-34, 37-88, 90-103, 105
	No: Reivindicaciones	

2. CITAS Y EXPLICACIONES

VER HOJA SEPARADA

Casilla VIII. Algunas observaciones en la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones en la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o en la interrogante de si las reivindicaciones están completamente sustentadas por la descripción:

VER HOJA SEPARADA

Respecto al Inciso III

Ningún establecimiento de opinión con respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. No se ha establecido Reporte de Búsqueda Internacional con respecto a las Reivindicaciones 35, 36, 89, 104 y 106. Por consiguiente, actualmente no se requiere examen preliminar internacional de estas reivindicaciones, por las nuevas provisiones de la Regla 66.1(e) del PCT.

Respecto al Inciso V

Declaración motivada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan tal declaración

2. Los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR) por lo tanto están numerados consecutivamente del D1 al D16 en el orden de su listado. Si no se indica de otro modo, se hace referencia a los pasajes citados en el ISR.

3. Las descripciones relevantes de los documentos de la

técnica anterior, antes mencionados, se resumen en seguida:

D1: extracción de solvente de un pregnano-glucósido anticonceptivo, por ejemplo carumbelósido I, de *Caralluma umbellata*

D2-D6: extracción de solvente de pregnano-glucósidos, por ejemplo caratubérsidos A-F, de *Caralluma tuberculata*

D7/D8: extracción de solvente de pregnano-glucósidos de *Caralluma nevegensis*

D9: extracción de solvente de pregnano-glucósidos, por ejemplo carumbelósidos, de *Caralluma umbellata*

D10/D11: extracción de solvente de pregnano-glucósidos de *Caralluma retrospiciens* o *russeliana* respectivamente

D12: extracción de solvente de pregnano-glucósidos, por ejemplo penicilósidos, de *Caralluma penicillata*

D13: extracción de solvente de pregnano-glucósidos,

por ejemplo lasiantósidos, de *Caralluma lasiantha*

D14: extracción de solvente de pregnano-glucósidos antiamnésicos, de *Cyanchum atratum*

D15: extracción de un pregnano-glucósido anticáncer, por ejemplo CW-1, de *Cynanchum wilfordii*

D16: pregnano-glucósidos con actividad terapéutica cardiaca

Reivindicación 1

4. La presente reivindicación 1 está enfocada en una composición "*para aplicaciones medicinales, nutricionales y alimenticias que comprenden uno o más pregnano-glucósidos… etc.*" Por lo tanto, la Reivindicación 1 parece estar enfocada en pregnano-glucósidos *per se*. Ya que cada uno de los documentos de la técnica anterior citados en la presente (D1-D16) muestran que los pregnano-glucósidos entre los que se incluyen los extraídos de la especie *Caralluma*, son conocidos, se desprende que la materia objeto de la Reivindicación 1 no es nueva

(Artículo 33(2) del PCT).

Reivindicaciones 37 y 105

5. Aunque la materia objeto de las Reivindicaciones 37 y 105 no es clara (ver los comentarios en la presente bajo el inciso VIII), los documentos de la técnica anterior citados en la presente (D1-D15) muestran que la extracción de pregnano-glucósidos de material vegetal usando solventes es totalmente convencional. Por lo tanto, la materia objeto de las Reivindicaciones 37 y 105 carece de novedad en vista de los documentos de la técnica anterior antes mencionados (Artículo 33(2) del PCT).

6. La cantidad de términos vagos y no claros usados en las presentes reivindicaciones y el gran número de reivindicaciones presentadas, hace al análisis detallado adicional de la materia objeto de cada una de las reivindicaciones adicionales, impráctico e ineficaz (ver las Guías de Búsqueda Internacional y de Examen Preliminar del PCT 17.57 (iv)). Sin embargo se observa que las reivindicaciones adicionales definen materia objeto que se describe explícitamente en los documentos de la técnica

anterior (conduciendo a falta de novedad en el sentido del Artículo 33(2) del PCT) o son modificaciones de rutina de las descripciones de los documentos de la técnica anterior al final (conduciendo a falta de actividad inventiva en el sentido del Artículo 33(3) del PCT). También se le notifica al Solicitante que, en general, no se puede confiar en términos no claros para distinguir la materia objeto de la invención, de la técnica anterior.

Respecto al Inciso VIII

Ciertas observaciones a la solicitud internacional

7. Las presentes reivindicaciones comprenden muchas definiciones que parecen vagas y no claras (Artículo 6 del PCT). Se le notifica al Solicitante que no se puede confiar en tales definiciones vagas y no claras para distinguir la invención en términos de novedad y/o actividad inventiva de cualquiera de los documentos de la técnica anterior citados en la presente. En vista del gran número de definiciones vagas y no claras, la siguiente lista no se debe considerar como exhaustiva:

(i) Reivindicación 4; "*dicho Grupo I*" (ninguna de las

reivindicaciones precedentes se refiere a un Grupo I, es decir no hay base antecedente); se aplican comentarios similares con respecto a las Reivindicaciones 7, 11, 12, 41, 82, 83 a 85, 105.

(ii) Reivindicación 5; "*y similares*" (no es claro cuáles plantas son "similares" a las especies de *Caralluma* listadas en esta reivindicación); se aplican comentarios similares con respecto a las Reivindicaciones 34, 49, 71 y 72.

(iii) Reivindicación 9; "*(isómeros de caratubérsidos)…//… (isómeros de boucerósido)*" (en general, definiciones colocadas en paréntesis no son consideradas claras, ya que no es claro si estas definiciones son características esenciales de la reivindicación o no); se aplican comentarios similares con respecto a las Reivindicaciones 39, 40, 56, 90 y 105.

(iv) Reivindicación 31; "*uno o más agentes terapéuticos para tratamiento y/o control de/para obesidad, artritis, etc.*" (se considera que la definición de los agentes terapéuticos es vaga y no clara. Por lo

tanto, los agentes terapéuticos/de control que caen dentro del alcance de esta reivindicación no son claros y esta reivindicación parece incluir potencialmente casi cualquier sustancia); se aplican comentarios similares con respecto a la Reivindicación 32.

(v) Reivindicación 38; *"extracto que es representativo del material vegetal"* (el propósito de un proceso de extracción es producir un extracto que no es representativo del material vegetal)

(vi) Reivindicación 37; *"minimizar/prevenir la descomposición de… etc."* (esta definición es vaga y subjetiva); se aplican comentarios similares con respecto a las Reivindicaciones 43, 44 y 70.

(vii) Reivindicación 59; *"maximizar producción y utilización de planta y minimizar costos"* (esta definición también es vaga y subjetiva).

(viii) Etapa 1 en la Reivindicación 70; *"pretratamiento…//… por una o más operaciones opcionales"*; no es claro si la etapa de pretratamiento es esencial o

solamente "opcional"); se aplican comentarios similares con respecto a *"si se desea y al grado deseado"* en la etapa 11 en la Reivindicación 70.

(ix) Reivindicación 80; *"proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 37 a 79, en donde dicho solvente que disuelve resina"* (la Reivindicación 37 por ejemplo no provee alguna base antecedente para *"el mencionado solvente que disuelve resina");* se aplican comentarios similares con respecto a la definición de *"dicha primera etapa de concentración"* en la Reivindicación 82; se aplican comentarios similares con respecto a la Reivindicación 83

(x) Reivindicación 90; *"dicho primer extracto de Caralluma"…//…dicho primer extracto"* (esta reivindicación falla en definir cualquier primer extracto tal); se aplican comentarios similares con respecto a las definiciones de *"dicho material de planta de Caralluma"; "dicho primer extracto de Caralluma"* y *"dicho segundo extracto de Caralluma"* en la Reivindicación 105.

8. Ya que las características de las Reivindicaciones 10,

12, 57, 77, 100, 101 son solamente preferidas, parece que estas reivindicaciones no establecen alguna característica adicional de la invención definida en reivindicaciones previas. Por lo tanto, las reivindicaciones anteriormente mencionadas son redundantes, lo que conduce a falta de concisión de las reivindicaciones.

9. El número excesivamente grande de reivindicaciones, incluso la pluralidad de reivindicaciones independientes y la repetición de ciertas características en diferentes reivindicaciones, da por resultado la falta de concisión (Artículo 6 del PCT).

La suscrita, perito traductora **INGLÉS-ESPAÑOL**, miembro No. 32 de la Organización Mexicana de Traductores, A.C. hace constar que la anterior es una traducción fiel y correcta del documento anexo, según su leal saber y entender.

México D. F., 24 de febrero de 2006

ANA CARMEN DELGADO ROSAS
Cerro de la Estrella No. 375
Col. Campestre Churubusco
04200, México, D.F.
delgado@mail.internet.com.mx

OMT
ANA CARMEN DELGADO ROSAS
32

302

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 305

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
RAJENDRAN RAMASWAMY
RAJENDRAN KAMALA

REFERENCIA		
	Radicación No.	05 122635
	Solicitud internacional	IN2004/000150
	Fecha inicio fase nacional	04/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	480
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Commidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,
24 ABR. 2006

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

adpa10