

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 770676 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 770676

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 02.03.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 02.03.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 09.03.1978

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

08.09.1976 DE 2640275

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bhat, Sujata Vasudev, Thana, INTIA, (IN)

2 • De Souza, Noel John, India, INTIA, (IN)

3 • Dornauer, Horst, India, INTIA, (IN)

4 • Bhattacharya, Bani Kanta, India, INTIA, (IN)

5 • Dohadwalla Alehusein Nomanbha, INDIA, INTIA, (IN)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

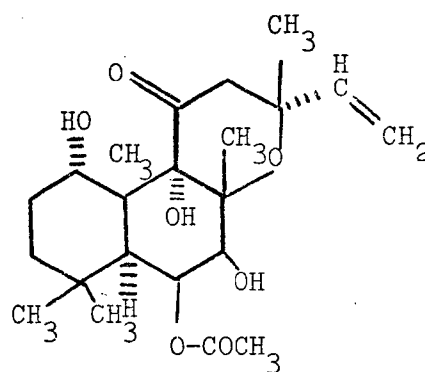
Huulikuukaisista saatava farmakologisesti vaikuttava aine

Farmakologiskt verksamt substans av labiatae-familjen

Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt/Main 80, Länsi-Saksa

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen koleforsiinin talteenottamiseksi -
Förfarande för utvinning av terapeutiskt användbar koleforsin

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen koleforsiinin talteenottamiseksi, jonka kaava on



E. joul
koleforsiinia saadaan huulikukkaiskasveista.

Huulikukkaisten heimo sisältää 180 lajia ja 3500 erilaista kasvia. Näistä mainittakoon erikoisesti Plectranthus, Coleus, Anisolus, Lavandula ja Leonitis. Intiasta on löydetty noin 30 Plectranthuslajia, joista yleisimpiä ovat P. macranthus

P. mollis, P. stocksii, P. coetsa ja P. incanus. Intiassa on noin 9 Coleus-lajia nimiltään C. amboinicus, C. forskohlii, C. malabraicus, C. parviflorus, C. spicatus, C. rotundifolius, C. scutellarioides, C. blumei ja C. lacinatus. Anisochilus-ryhmästä, johon kuuluvia on ilmoitettu Intiasta löydetyn 13, ovat yleisempiä A. Cornosus ja A. verticillatus. Lavandula-lajeista ovat mielenkiintoisia L. bipinatta, L. officinalis, L. gibsoni ja L. burmanni. Kahdesta Leonotis-lajista on Leonotis nepetaefolia tunnetumpi.

Coleus forskohlii on intialainen pensas, joka kuuluu Labiatae-heimoon ja joka on sama kuin Coleus barbatus (Benth). Näitä kasveja kasvaa Intian eri alueilla ja esiintyy niitä yleisesti subtrooppisella Himalaja-alueella sekä Deccan niemimaalla, Gujarat'issa, Bihar'issa ja Etelä-Intiassa. Kasveja viljellään myös eri alueilla Intiassa, pääasiassa Bombay'ssa, Gujarat'issa ja Saurashtra'ssa. Coleus forskohlii'n morfologisia ominaisuuksia ja levinneisyyttä on esitetty jo aikaisemmin (kts. ^{The Wealth} ~~Wealth~~ of India, Vol. II, C.S.I.R. Intia, 1950 sivu 308).

Koleforsiini on farmakologisesti vaikuttava aine, jonka vaikutus on pääasiassa verenpainetta alentava ja positiivinen inotrooppinen. Edullisesti talteenottoon käytetään Coleus forskohlii'n juuria. Keksinnölle on tunnusomaista:

(a) Jauhetut kasvinosat uutetaan liuottimella, kuten aromaattisilla hiilivedyillä, aromaattisilla tai alifaattisilla halogenoiduilla hiilivedyillä, dialkyylietereillä, dialkyyliketoneilla, alkanoleilla, karboksyylihapoilla ja niiden esterillä tai muilla liuottimilla, jotka liuottavat koleforsiinia, esimerkiksi dimetyyliformamidilla, dioksaanilla, tetrahydrofuraanilla tai dimetyylisulfoksidilla.

(b) Uute haihdutetaan kuiviin.

(c) Kuten seuraavassa tarkemmin esitetään, käsitellään jäännöstä sen erilaista liukoisuutta hyväksi käyttäen eri liuottimiin liuottimella ja/tai liuotina-aineseoksella raakatuotteen saamiseksi.

(d) Kuten seuraavassa tarkemmin esitetään, käsitellään raakatuotetta emäksellä, jolloin saadaan raaka terpenoidiseos.

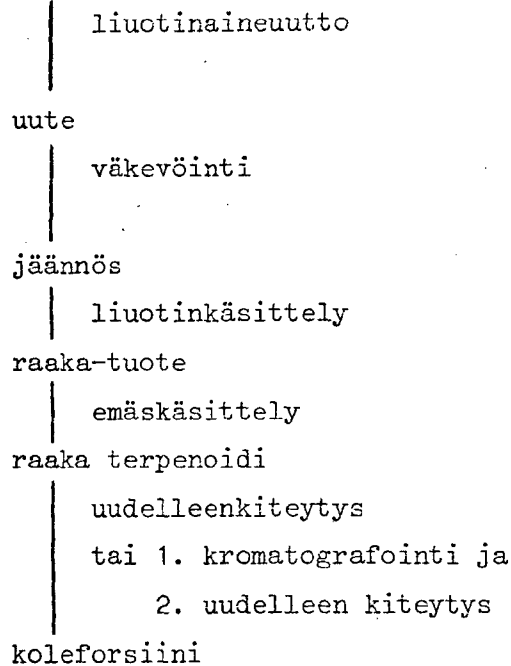
(e) Raaka terpenoidiseos voidaan kromatografisesti erottaa puolipähtaaksi terpenoidiksi.

(f) Raaka terpenoidiseos tai puolipuhdas terpenoidi kiteytetään uudestaan koleforsiiniksi.

Seuraava kaavio esittää menetelmän eri vaiheet:

Kaavio I

Jauhetut kasvinosat



Keksintöä esitellään tarkemmin seuraavassa sekä esimerkeissä.

*2. vaihtoehtoinen
simultaaninen
tietty jaks*
On tarkoituksenmukaista käyttää edullisesti esikuivattuja ja jauhettuja Coleus forskohlii'n juuria ja suorittaa niille esiuutto hiilivedyllä mukana olevien kasvisrasvojen ja vahojen poistamiseksi. Käytetään edullisesti hiilivetyä, joka sisältää 5-7 hiiliatomia, edullisesti petroolieetteriä, pentaania tai heksaania suhteessa 1:2 - 1:10 paino-osaa kasvismateriaalia liuotinta kohti.

*3. vaihtoehtoinen
vähä*
Aktiivisen aineosan liuottamiseksi Coleus forskohlii kasvista käytetään edullisesti aromaattisia hiilivetyjä tai alifaattisia halogenoituja hiilivetyjä, jotka sisältävät 1-3 hiiliatomia ja 1-3 halogeeniatomia, erikoisesti 1-3 klooriatomia tai alempaa alkanolia, joka sisältää 1-6 hiiliatomia. Näistä uuteaineista käytetään edullisesti bentseeniä, tolueenia tai ksyleeniä, metyleenikloridia tai kloroformia, metanolia tai etanolia. Tätä liuotinta käytetään edullisesti suhteessa 1:2 - 1:10 paino-osaa kasvismateriaalia liuotinta kohti. Uutto tapahtuu huoneenlämpötilan ja uuttamiseen käytetyn liuottimen kiehumispisteen välissä olevassa lämpötilassa, edullisesti välillä 30-40°C.

Uute haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, edullisesti tyhjiössä, jolloin saadaan jäännös.

Riippuen uuttamiseen käytetystä liuottimesta ja jäännöksen liukoisuusominaisuuksista eri liuottimiin voidaan jäännöstä käsitellä useiden eri menetelmien mukaan. Kaaviot II, III ja IV, jotka ovat kaavion I laajennuksia siinä esiteltyjen menetelmävaiheiden suhteen "jäännöksestä" "raakatuotteeksi", esittävät suositeltuja menetelmävaiheita jäännöksen käsittelemiseksi.

Kaavio IIJäännös

1. moninkertainen saostus
2. suodatus

Raakatuote

Kaavion II mukaan liuotetaan, käyttäen kasvien uuttamiseen aromaattista hiilivetyä, esimerkiksi bentseeniä tai tolueenia tai alifaattista halogenoitua hiilivetyä, esimerkiksi kloroformia, uutosliuksesta saatu jäännös toistuvasti ja saostetaan lisäämällä liuotinta, johon jäännös on osaksi tai kokonaan liukene-
maton. Esimerkiksi voidaan jäännös liuottaa minimimäärään liuotinta, kuten aromaattiseen hiilivetyyn, edullisesti bentseeniin tai tolueeniin tai halogeenihii-
livetyyn, edullisesti kloroformiin tai esteriin, edullisesti etikka_esteriin huone-
neenlämpötilan ja käytetyn liuottimen kiehumispisteen välissä olevassa lämpöti-
lassa, edullisesti 30-40°C:ssa ja liukseen lisätään liuotinta, kuten esimerkiksi
5-7 hiiliatomia sisältävää alifaattista hiilivetyä, edullisesti petrolieetteriä,
pentaania tai heksaania, kunnes saostuminen on täydellinen. Suspension annetaan
seistä niin kauan, kunnes sakka on laskeutunut, poistetaan sakan yläpuolella oleva
neste dekantoimalla ja toistetaan saostus kolme kertaa. Sakka eroitetaan suodat-
tamalla, jolloin saadaan raaka tuote.

Kaavio IIIJäännös

Uutto alkanolilla

Alkanoliliuos

Haihdutetaan kuiviin

Jäännös

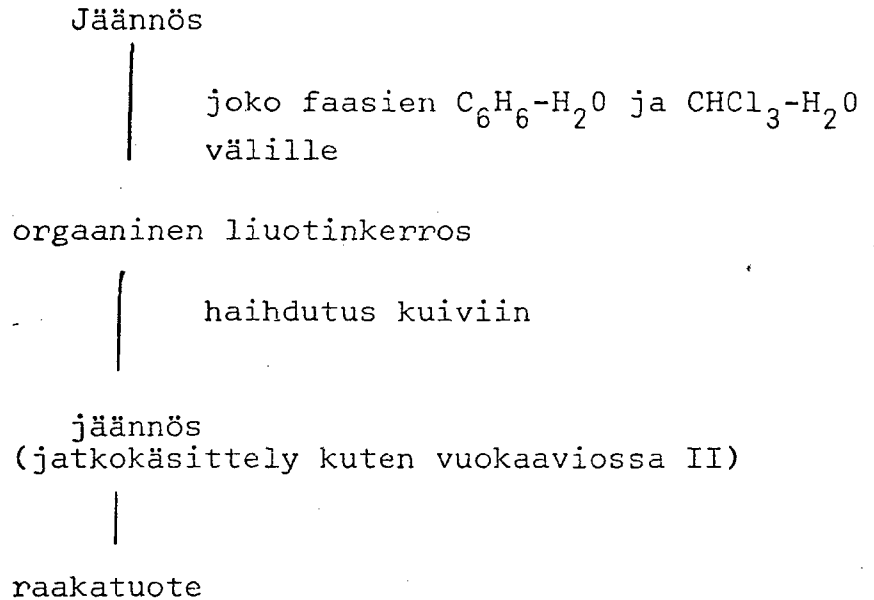
(jälkikäsitteily kuten kaaviossa I)

II ?

Raakatuote

Kaavion III mukaan voidaan jäännös uuttaa aromaattisesta hiilivetyuutteesta tai halogeenihiilivetyuutteesta 1-6 hiiliatomia sisältävällä alemmalla alkanolilla, edullisesti metanolilla tai etanolilla, kunnes kaikki alkanoliin liukeneva ma-
teriaali on liuennut.

Alkanolia käytetään edullisesti suhteessa 1:10 - 1:40 paino-osaa jään-
nöstä alkanolia kohti. Uutto voidaan suorittaa huoneen lämpötilan ja käytetyn liu-
ottimen kiehumispisteen välissä olevassa lämpötilassa, edullisesti 30-40°C.
Alkanoliuutteet yhdistetään, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa pai-
neessa, edullisesti tyhjiössä. Jäännös voidaan kaaviossa II esitetyn menettelyn
mukaan käsitellä raakatuotteeksi.

Kaavio IV

Kaavion IV mukaan jaetaan jäännös, joka saadaan alkanolilla, kuten metanolilla tai etanolilla uuttamalla, kahden toisiinsa sekoittumattoman liuottimen välille, jolloin haluttu aine liukenee vain toiseen liuottimeen, esimerkiksi aromaattiseen hiilivetyyn, edullisesti bentseeniin tai alifaattiseen tai aromaattiseen halogeenihiilivetyyn, edullisesti kloroformiin ja toisena liuottimena on vesi. Bentseeniä tai kloroformia ja vettä käytetään edullisesti tilavuussuhteessa noin 1:1. Orgaaninen kerros eristetään, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, edullisesti tyhjiössä. Jäännöstä voidaan käsitellä kaaviossa esitetyllä tavalla raakatuotteeksi.

Jonkun kaaviossa II, III ja IV esitetyn menetelmän mukaan saatua raakatuotetta käsitellään emäksellä myös jonkin useista tavoista valitun menettelyn mukaan. Eräitä suositeltavia menettelytapoja on esitetty seuraavassa.

Raakatuotetta voidaan käsitellä alkalialkoksidilla, edullisesti natriummetylaatilla tai natriumetylaatilla. Käsittely voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa, esimerkiksi eetterin, edullisesti dioksaanin, tetrahydrofuraanin tai dietyylieetterin läsnäollessa huoneen lämpötilan ja liuottimen kiehumispisteen välissä olevassa lämpötilassa edullisesti 30-40°C:ssa. Saadun liuoksen pH säädetään orgaanisella hapolla, esimerkiksi etikkahapolla tai epäorgaanisella hapolla, esi-

merkiksi suolahapolla arvoon 5-7, liuos väkevöidään, laimennetaan vedellä ja raakaterpenoidien seos eroitetaan suodattamalla.

Toisen emäskäsittelyn mukaan voidaan raakatuotetta käsitellä alkalikarbonaatilla, edullisesti natriumkarbonaatilla, kaliumkarbonaatilla tai alkalivetykarbonaatilla, edullisesti kaliumvetykarbonaatilla. Käsittely voidaan suorittaa liuottimen, esimerkiksi 1-6 hiiliatomia sisältävän alkanolin, edullisesti metanolin tai etanolin tai vesipitoisten alkanolien läsnäollessa huoneenlämpötilan tai liuottimen kiehumispisteen välissä olevassa lämpötilassa, edullisesti 30-40°C:ssa. Saatu liuos voidaan väkevöidä, laimentaa vedellä ja raakaterpenoidiseos eroittaa suodattamalla.

Kolmannen emäskäsittelymenettelyn mukaan voidaan raakatuotetta käsitellä emäksisellä metallioksidilla, kuten emäksisellä alumiinioksidilla. Käsittely voidaan suorittaa liuotinaaineen, edullisesti aromaattisen hiilivedyn, erikoisesti bentseenin tai tolueenin tai eetterin, edullisesti dietyylieetterin, dioksaanin tai tetrahydrofuraanin läsnäollessa ja huoneenlämpötilan ja liuottimen kiehumispisteen välissä olevassa lämpötilassa, edullisesti 30-40°C:ssa. Suspensio suodatetaan, metallioksidia uutetaan toistuvasti orgaanisella liuottimella, edullisesti etikkahappoetyyliesterillä, asetonilla, kloroformilla, metanolilla, etanolilla ja/tai kahden tai useamman näiden liuottimen seoksella ja saatu uute haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa, edullisesti tyhjiössä, jolloin saadaan raakaterpenoidiseos.

Terpenoidien raakaseos, joka saadaan jonkin edellä esitetyn menettelyn avulla, voidaan jakaa kromatografisesti. Kromatografisten liikkuvuuserojen perusteella ja käyttäen apuna terpenoidien tekemistä näkyviksi ruiskutusreagenssien, esimerkiksi vanilliinirikkihapon tai anisaldehydirikkihapon avulla voidaan saada puolipuhdas terpenoidi. Raakaterpenoidiseos voidaan joko ennen kromatografista erottamista tai puolipuhdas terpenoidi kromatografisen erotuksen jälkeen kiteyttää uudestaan liuottimista, esimerkiksi etikkahappoetyyliesteristä, kloroformista tai bentseenistä kulloinkin sekoitettuna 5-7 hiiliatomia sisältävän alifaattisen hiilivedyn, edullisesti petrolieetterin, heksaanin tai pentaanin kanssa keksinnön mukaiseksi yhdisteeksi, koleforsiiniksi. Koleforsiinin sulamispiste on 208-211°C.

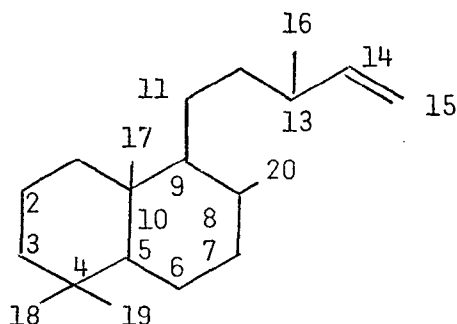
Koleforsiini-vaikutusaineen bruttokaava on $C_{22}H_{34}O_7$, joka voidaan

määrittää massaspektrografisesti mitatun 410 massayksikköä olevan molekyylipainon sekä alkuaineanalyttisten arvojen C = 64-65 %, H = 8-8,5 %, mukaan. $C_{22}H_{34}O_7$ antaa C = 64,37 % ja H = 8,35 %.

Ultraviolettispektri osoittaa absorption max. 208-210 (maks. 1000-1200) ja 305-310 nm:llä (max. 45-50). Kuviossa 1 on esitetty NMR-spektri ja kuviossa 2 infrapunaspektri. Optiset kiertoarvot $[\alpha]$ määrätään liuottimen lävitse, jossa mittaukset suoritetaan. Metanoli antaa arvot +15 ja +25 (C = 2,8 Me OH:ssa).

Koleforsiini liukenee orgaanisiin liuottimiin, kuten esimerkiksi metanoliin, etanoliin, propanoliin, asetoniin, kloroformiin, metyleenikloridiin, etikkahappoetyyliesteriin, bentseeniin, eetteriin, dioksaaniin, tetrahydrofuraaniin, dimetyyliformamidiin ja dimetyyli-sulfoksidiin.

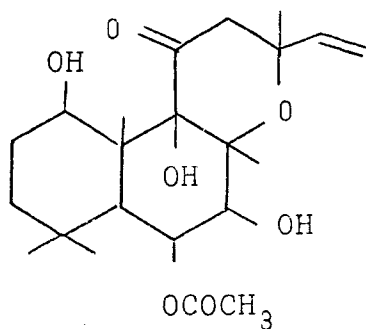
Koleforsiinilla on fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet, jotka tavallisesti kuuluvat terpenoideille. Erikoisesti spektrianalyysien ja kemiallisten analyysien tulokset osoittavat, että koleforsiini on seuraavan hiilirakenteen omaava terpenoidi



joka sisältää happipitoisia funktionaalisia ryhmiä ja on siten substituoitu, että vaikutusaineessa on seuraavat rakenne-elementit:

A) kaksi sekundääristä hydroksyyli ryhmää, b) tertiäärinen hydroksyyli-ryhmä, c) oksidiryhmä, d) asetoksiryhmä ja e) ketoryhmä.

Spektroskooppiset ja kemialliset arvot antavat seuraavan rakenteen koleforsiinille:



jolloin kaavaan kuuluvat kaikki mahdolliset stereoisomeeriset muodot.

Uudella vaikutusaineella on erittäin hyvä verenpainetta alentava vaikutus. Lisäksi sillä on verisuonia laajentava vaikutus perifeerisissä suonissa sekä positiivinen inotrooppinen vaikutus.

Sen verenpainetta alentavan vaikutuksen vuoksi on uusi vaikutusaine sopiva sydän- ja verenkiertosairauksien, kuten esimerkiksi essentiaalisen ja malignin hypertonian, sydänvajaatoiminnan, angina pectoriksen ja perifeeristen verenkiertohäiriöiden hoitoon. Vaikutusainetta voidaan käyttää terapiassa yhdessä muiden farmakologisten vaikuttavien aineiden, kuten esimerkiksi diureettisten aineiden, anti-arrytmisten aineiden, β -estoaineiden, rauhoitusaineiden, sydänverisuonia laajentavien aineiden, hypolipideemisten aineiden jne. kanssa.

Positiivisen inotrooppisen vaikutuksensa vuoksi on uusi vaikutusaine sopiva sydämen vajaatoiminnan sekä verenvuotojen ja shokkitilojen aiheuttamien tajuttomuustilojen hoitoon.

Keksinnön mukaista vaikutusainetta voidaan annostella peroraalisesti tai suonensisäisesti. Sairauden vakavuuden ja potilaan painon mukaan voi päivittäinen annos olla välillä 25-1000 mg.

Seuraavat esimerkit esittävät uuden vaikutusaineen uuttamista *Coleus forskohlii* kasvista.

Esimerkki 1

Coleus forskohlii'n kuivattuja ja jauhettuja juuria (12 kg) uutettiin kaksi kertaa kulloinkin 25 litralla petroolieetteriä (kp. 60-80°C). Juuria uutettiin sitten useita kertoja kulloinkin 25 litralla bentseeniä 35-40°C:ssa, kunnes ne olivat täydellisesti uutettuja. Käytettiin kaikkiaan 100 litraa bentseeniä. Bentseeniuutteet yhdistettiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Jäännös (noin 300 g) liuotettiin bentseeniin (noin 60 ml) ja lisättiin petroolieetteriä (kp. 60-80°C) (noin 1 l) sekoittaen, jolloin muodostui sakka. Kun se oli laskeutunut, poistettiin yläosassa oleva neste ja jäännös liuotettiin vielä kolme kertaa bentseeniin ja saostettiin jokaisella kertaa petroolieetterillä. Kolmannen saostuksen jälkeen suodatettiin sakka ja kuivattiin.

Sakan (7,0 g) sekoitettuun liuokseen kuivatussa dioksaanissa (140 ml) lisättiin natriummetylaattia (1,0 g) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yksi tunti. Liuokseen lisättiin etikkahappoliuosta, kunnes pH oli saavuttanut suunnilleen arvon 5, liuotin haihdutettiin pois tyhjöissä, lisättiin vettä, seosta jäähdytettiin puoli tuntia 0,5°C:ssa ja saatu sakka erotettiin suodattamalla.

Jäännös (noin 6,0 g) kromatografoitiin piihappogeelipylväässä. Tuotteen sisältämät jakeet, jotka voitiin todeta ohutkerroskromatografian avulla terpenoidispesifisiä ruiskutusaineita, esimerkiksi vanilliini-rikkihappoa, käyttäen, yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Jäännös kiteytettiin uudestaan etyleeniasetaatti-petroolieetteristä (kp. 60-80°C), jolloin saatiin koleforsiinin värittömiä kiteitä.

Esimerkki 2

Coleus forskohlii'n kuivattuja, jauhettuja ja rasvasta puhdistettuja juuria uutettiin bentseenillä, uutos väkevöitiin ja jäännös saostettiin useita kertoja bentseenin liuoksesta petrolieetterillä, kuten esimerkissä 1 kappaleessa 1 on esitetty. Sakan (6,0 g) liuokseen 80-prosenttisessa metanolin vesiliuoksessa (200 ml) lisättiin kaliumkarbonaattia (1,4 g) ja liuosta sekoitettiin tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Liuos väkevöitiin kymmenenteen osaan tilavuudestaan ja lisättiin vettä, jolloin muodostui sakka. Sakka eroitettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudestaan kloroformi-petrolieetteristä (kp. 60-80°C) (1:5), jolloin saatiin koleforsiniin värittömiä kiteitä.

Esimerkki 3

Coleus forskohlii'in kuivattuja, jauhettuja ja rasvasta puhdistettuja juuria uutettiin bentseenillä, uute väkevöitiin ja jäännös saostettiin useita kertoja bentseenin liuoksesta petrolieetterillä, kuten esimerkin 1 kappaleessa 1 on esitetty.

Sakan (6,0 g) liuokseen bentseenissä (150 ml) lisättiin 90 g alumiinioksidia ja saatua suspensiota sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Alumiinioksidi eroitettiin suodattamalla ja sitä uutettiin useita kertoja ravistelemalla etyyliasetaatit-metanoli-seoksella (95:5). Yhdistetyt etyyliasetaatit-metanoli-uutteet haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Jäännös kiteytettiin uudestaan bentsoli-petrolieetteristä (kp. 60-80°C) (1:5), jolloin saatiin koleforsiniin värittömiä kiteitä.

Esimerkki 4

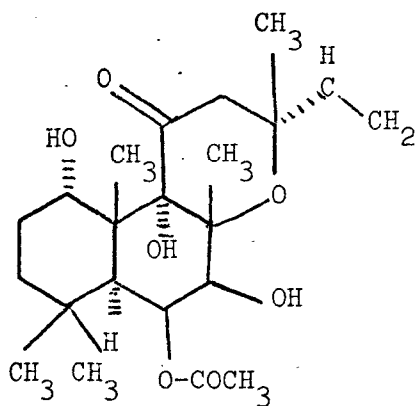
Coleus forskohlii'n jauhettuja ja kuivattuja juuria (12 kg) uutettiin useita kertoja käyttäen kulloinkin 25 l kloroformia, kunnes uutto oli täydellinen. Käytettiin kaikkiaan 75 l kloroformia. Yhdistetyt kloroformiuutteet suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Jäännös (noin 300 g) sekoitettiin kolme kertaa kulloinkin 1,5 litraan metanolia ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin kumimainen jäännös (noin 200 g). Jäännöstä käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1, 2 ja 3 kasvien bentseeniuutteesta saatua jäännöstä.

Esimerkki 5

Coleus forskohlii'n koko kasvista saatua kuivattua ja jauhettua materiaalia, (12 kg) uutettiin käyttäen 25 litran metanolimäärää, kunnes uutto oli täydellinen. Kaikkiaan käytettiin 100 litraa metanolia. Yhdistetyt metanoliuutteet suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä kuiviin. Jäännös (noin 650 g) jaettiin kloroformin (2 l) ja veden (1,5 l) kesken. Kloroformikerros erotettiin. Vesikerrosta uutettiin yhdessä vesi- ja kloroformikerroksen välissä olevan kerroksen kanssa useita kertoja käyttäen kulloinkin 1,5 l kloroformia ja kloroformikerros erotettiin. Yhdistetyt kloroformiuutteet suodatettiin, kuivatettiin vedettömään natriumsulfaatin yläpuolella ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Saatiin kumimainen jäännös (noin 300 g). Jäännöstä käsiteltiin esimerkeissä 1, 2 ja 3 esitetyllä tavalla kasvien bentseeniuutteen jäännöksen suhteen.

Patenttivaatimus:

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen koleforsiinin talteenottamiseksi, jonka kaava on



t u n n e t t u siitä, että Colen's forskohlii kasvimateriaalille suoritetaan liuotinaineuutto,

a) uutოსjäännös liuotetaan ja saostetaan uudestaan, jolloin tämä käsittely toistetaan tarvittaessa ja saostuma eroitetaan,

b) saostuma uutetaan alkoholilla ja uutოსjäännöstä käsitellään kuten kohdassa a) tai

c) saostuma jaetaan kahden keskenään sekoittumattoman liuottimen välille ja ainetta sisältävästä faasista saatua jäännöstä käsitellään kuten kohdassa a)

ja sitä käsitellään emäksellä ja raakatuote kiteytetään uudestaan tai kromatografoidaan ja kiteytetään uudestaan.

- Patentkrav:

