


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/34565 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. September 1997 (25.09.97)
---	----	---

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00591

(22) Internationales Anmeldedatum: 21. März 1997 (21.03.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 11 221.4	21. März 1996 (21.03.96)	DE
196 51 290.5	10. December 1996 (10.12.96)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. [DE/DE]; Willmar-Schwabe-Strasse 4, D-76227 Karlsruhe (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STUMPF, Karl-Heinz [DE/DE]; Fuchsbau 27, D-76228 Karlsruhe (DE). JAGGY, Hermann [DE/DE]; Berghausener Strasse 2, D-76229 Karlsruhe (DE). OSCHMANN, Rainer [DE/DE]; An den Thoräckern 57a, D-76829 Landau (DE). KOCH, Egon [DE/DE]; Am Gießbach 11a, D-76229 Karlsruhe (DE). SIMMET, Thomas [DE/DE]; Ruhr Universität Bochum, Universitätsstrasse 150, D-44780 Bochum (DE).

(74) Anwälte: VOSSIUS, Volker usw.; Holbeinstrasse 5, D-81679 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: HARPAGOSIDE-ENRICHED EXTRACT FROM HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS AND PROCESSES FOR PRODUCING SAME

(54) Bezeichnung: HARPAGOSID-ANGEREICHERTER EXTRAKT AUS HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG

(57) Abstract

The disclosure relates to extracts from Harpagophytum procumbens with a high harpagoside content, to processes for producing them, such extracts containing no components capable of stimulating the synthesis of thromboxane B₂ and cysteinylleucotrienes, and to pharmaceutical compositions containing such extracts.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben sind Extrakte aus Harpagophytum procumbens mit hohem Gehalt an Harpagosid und Verfahren zu ihrer Herstellung, die keine Inhaltsstoffe mit stimulierender Wirkung auf die Synthese von Thromboxan B₂ und Cysteinyl-Leukotrienen enthalten sowie diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Harpagosid-angereicherter Extrakt aus Harpagophytum procumbens und Verfahren zu seiner Herstellung

Aufgrund langjähriger Erfahrungen werden Teezubereitungen bzw. Extrakte aus Teufelskrallenwurzeln (*Radix harpagophyti*) bei dyspeptischen Beschwerden sowie zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen eingesetzt (Sticher, O., DAZ 117 (1977), 1279-1284). Die Arzneidroge besteht aus den unterirdischen Teilen, hauptsächlich den sekundären Speicherwurzeln von *Harpagophytum procumbens* (Volk, O.H., DAZ 104 (1964), 573-576; F.C. Czygan, Zeitschrift für Phytotherapie 8 (1987), 17-20).

Den Erfahrungsberichten und klinischen Beobachtungen trug die Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes Rechnung, indem sie 1989 eine positive Monographie "Radix harpagophyti" veröffentlichte. Danach werden Zubereitungen aus Teufelskrallenwurzeln eingesetzt bei dyspeptischen Beschwerden (Tagesdosis 1,5 g Droge) und zur unterstützenden Behandlung degenerativer Erkrankungen des Bewegungsapparates (Tagesdosis 4,5 g Droge) (Bundesanzeiger Nr. 43 vom 02.03.1989). Die Wirksamkeit konnte bisher noch nicht bestimmten Inhaltsstoffen zugeordnet werden.

Als wesentliche Inhaltsstoffe der Extrakte werden Iridoidglycoside, insbesondere Harpagosid, daneben Harpagid und Procumbid genannt. Weiterhin sind große Mengen Zucker (50-60 %), Fette, Wachse und Sterine enthalten (Steinegger, Hänsel, Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytopharmazie, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1988, S. 608-610). Im Handel befinden sich insbesondere Teezubereitungen (R. Jaspersen-Schib, DAZ 130 (1990), 71-73; F.-C. Czygan in M. Wichtl, Teedrogen WVA Stuttgart 1989, S. 495-497) sowie oral einzunehmende Kapsel- und Tablettenpräparate mit einfachen wässrigen oder wässrig alkoholischen Extrakten (Chrubasik et al., Forsch. Komplementärmed. 1996:3:57-63).

In jüngster Zeit konnte in einer klinischen Doppelblindstudie eine antirheumatische Wirksamkeit gezeigt werden. Dabei wurden Extrakte eingesetzt, die eine Dosierung von 50 mg Harpagosid pro Tag sicherstellten (S. Chrubasik, R. Ziegler in Phytopharmaka 2 - Forschung und klinische Anwendung - (Herausgeber: Loew, Rietbrock, Steinkopf Verlag Darmstadt 1996 (S. 101-114)).

Die üblichen pharmazeutischen Präparate mit einfachen Extrakten weisen Harpagosidgehalte von 1 bis 3 % auf (Chrubasik et al., Forsch. Komplementärmed. 1996:3:6-11), so daß zur Gewährleistung einer Zuführung von 50 mg Harpagosid/Tag große Extraktmengen von 1500 bis 4500 mg erforderlich werden. Dies wiederum erfordert große Arzneiformen oder häufige bzw. mehrfache Einnahme des Präparates und führt dadurch zu Verringerung der Patienten-Compliance.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Extrakte mit angereichertem Harpagosidgehalt bereitzustellen, in denen Inhaltsstoffe mit fehlenden oder unerwünschten pharmakologischen Wirkungen abgereichert sind. Eine weitere Aufgabe ist es, Verfahren zur Herstellung dieser Extrakte sowie diese Extrakte enthaltende Arzneiformen bereitzustellen.

Diese Aufgaben werden gemäß Patentansprüchen 1 bis 9 gelöst.

Die Erfindung beruht auf dem überraschenden Befund, daß wäßrige oder wäßrig-alkoholische Primärextrakte, deren Harpagosidgehalt in der Regel nur 1 bis 3 % beträgt, erfindungsgemäß durch Ausrühren mit einem reinen aliphatischen Alkohol oder aliphatischen Keton oder deren Gemischen hinsichtlich Harpagosid auf Werte von mindestens 5 % stark angereichert werden können, während Inhaltsstoffe mit stimulierenden Wirkungen auf die Synthese von Thromboxan B₂ und Cysteinyl-Leukotrienen vermindert oder eliminiert werden.

Der Ausdruck "wäßrig-alkoholische Primärextrakte" bezeichnet Extrakte, die durch Extrahieren von Radix harpagophyti mit einem Gemisch aus Wasser und Ethanol erhalten werden. Die aliphatischen Alkohole enthalten 1 bis 4 C-Atome, die aliphatischen Ketone enthalten 3 bis 4 C-Atome. Bevorzugt werden zum Ausrühren Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol, Isobutanol, tert.-Butanol, Aceton, Butanon und deren Gemische verwendet. Besonders bevorzugt ist Ethanol. Das Ausrühren wird bei einer Temperatur im Bereich von etwa 5 bis 25°C durchgeführt. Der Ausdruck "Ausrühren" bedeutet intensives Vermischen durch Rühren.

In einer bevorzugten Ausführung wird die zerkleinerte Droge mit 20 % Ethanol/Wasser extrahiert. Anschließend wird konzentriert und der erhaltene Primärextrakt bei Raumtemperatur mit Ethanol 96 % ausgerührt. Die lösliche Fraktion wird von der unlöslichen Fraktion abgetrennt und getrocknet. Sie enthält mindestens 5 % Harpagosid.

Ein weiterer überraschender Befund war, daß die nach dem angegebenen Verfahren hergestellten Extrakte im Vergleich zu Primärextrakten, aber auch im Vergleich zu reinem Harpagosid eine höhere pharmakologische Wirksamkeit aufwiesen. Es wurde festgestellt, daß übliche Primärextrakte Inhaltsstoffe enthalten, die eine potente Stimulation der Synthese proinflammatorischer Lipidmediatoren bewirken und dadurch den erwünschten antiphlogistischen Effekten entgegenwirken. Diese Inhaltsstoffe sind in den erfindungsgemäßen Extrakten abgereichert. Die Abreicherung bzw. Entfernung dieser unerwünschten Inhaltsstoffe erfolgt durch das erfindungsgemäße Ausrühren des Primärextraktes mit dem Alkohol oder Keton oder deren Gemischen.

Die erfindungsgemäßen Extrakte können unter Zusatz üblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe in bekannter Weise zu oral applizierbaren festen oder flüssigen Arzneizubereitungen mit antirheumatischer und antiphlogistischer Wirkung verarbeitet werden.

Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele weiter erläutert:

Beispiel 1

30 kg durch Mahlung zerkleinerte, getrocknete sekundäre Speicherwurzeln von *Harpagophytum procumbens* wurden mit 300 kg auf 85°C erhitztem vollentsalztem Wasser versetzt und zwei Stunden gerührt. Der Extrakt wurde über ein Plattenfilter unter Druck abfiltriert. Das Pflanzenmaterial wurde nochmals mit 120 kg heißem Wasser bei 85°C zwei Stunden extrahiert und der Extrakt abfiltriert. Die Extrakte aus beiden Extraktionsstufen wurden vereinigt: 348 kg. Sodann wurde der erhaltene Extrakt in einem Zentrifugalverdampfer unter Vakuum auf 19 kg mit einem Trockenrückstand von 60,5 % konzentriert. Der hierbei erhaltene Dickextrakt wurde bei max. 60°C und 20 mbar Druck getrocknet. Erhalten wurden daraus 11,4 kg Trockenextrakt mit einem Harpagosidgehalt von 2,25 % (mittels HPLC bestimmt).

Beispiel 2

90 kg getrocknete sekundäre Speicherwurzeln von *Harpagophytum procumbens* wurden in drei Chargen, entsprechend Beispiel 1, mit heißem Wasser extrahiert. Die vereinigten Extraktlösungen (1032 kg) wurden in einem Zentrifugalverdampfer unter Vakuum bei 180-220 mbar und 50°C auf 67 kg mit einem Trockenrückstand von 51,2 % konzentriert. Dieses Konzentrat,

d.h. der Primärextrakt, wurde unter Rühren in 350 kg 95 Gew.% Ethanol bei 20°C (Raumtemperatur) langsam eingetropft. Zum Absitzen des sich hierbei bildenden Niederschlags wurde das Gemisch zwei Stunden ohne Rühren belassen. Die überstehende Lösung wurde abgehebert und in einem Zentrifugalverdampfer auf einen Trockenrückstand von 54,4 % konzentriert. In einem Vakuumtrockenschrank wurde dieses Konzentrat bei max. 60°C und 20 mbar Druck getrocknet. Es resultierten 7,56 kg harpagosidreicher Trockenextrakt mit einem Harpagosidgehalt von 7,3 % (mittels HPLC bestimmt).

Beispiel 3

101,5 kg, über ein 7 mm-Sieb zerkleinerte, getrocknete sekundär Speicherwurzeln von *Harpagophytum procumbens* wurden mit 1420 kg 20 Gew.-% Ethanol zwei Stunden unter Rühren auf 75°C erwärmt. Nach Abkühlung auf 50°C wurde der Rückstand abfiltriert und nochmals mit 1010 kg 20 Gew.-% Ethanol bei 75°C extrahiert. Die vereinigten Extraktlösungen wurden in einem Zentrifugalverdampfer unter Vakuum bei 180-220 mbar/50°C auf 87 kg mit einem Trockenrückstand von 68 % konzentriert. Dieses Konzentrat (Primärextrakt) wurde unter Rühren zu 240 kg 95 Gew.-% Ethanol zugegeben. Nach dem Absitzen des Niederschlags wurde die überstehende Lösung abgetrennt und unter Vakuum bei 250 mbar in einem Zentrifugalverdampfer auf 16 kg konzentriert. Im Vakuumtrockenschrank wurde dieses Konzentrat bei max. 65°C und 20 mbar Druck getrocknet. Es resultierten 8,5 kg harpagosidreicher Extrakt mit 12,7 % Harpagosid (mittels HPLC bestimmt).

Beispiel 4

Der gemäß Beispiel 3 bei dem Ausrühren mit Ethanol entstandene Niederschlag wurde im Vakuumschrank bei 65°C und 20 mbar Druck getrocknet. Es resultierten 21 kg einer Extraktfraktion mit 0,35 % Harpagosid.

Beispiel 5

1,5 kg gemahlene getrocknete sekundäre Speicherwurzeln von *Harpagophytum procumbens* wurden mit 15 kg 80 Gew.-% Ethanol eine Stunde bei 60°C extrahiert. Die Extraktlösung wurde nach dem Abkühlen über eine Filterschicht abgesaugt. Der Extraktionsrückstand wurde noch einmal mit 15 kg 80 Gew.-% Ethanol eine Stunde bei 60°C nachextrahiert. Die vereinigten Extraktlösungen wurden am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 50 - 60°C unter Vakuum von 120 mbar konzentriert, bis kein Ethanol mehr überdestillierte.

Durch Zugabe von vollentsalztem Wasser wurde das Konzentrat auf einen Trockenrückstand von 10 % verdünnt. Diese Lösung (Primärextrakt) wurde dreimal mit jeweils 1800 g n-Butanol bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Die gebildete Butanol-Phase (Oberphase) wurde jeweils abgetrennt. Am Rotationsverdampfer wurden die vereinigten Butanol-Phasen unter Vakuum bei 20-30 mbar bis zur Trockne eingengt. Der Trockenextrakt wurde zerkleinert und im Vakuumtrockenschrank bei 60°C und 10 mbar nachgetrocknet. Es resultierten 61 g harpagosidreicher Extrakt mit einem Harpagosidgehalt von 19,3 % (mittels HPLC bestimmt).

Beispiel 6

Filmtabletten mit erfindungsgemäßem Extrakt

Filmtabletten mit 200 bzw. 400 mg des erfindungsgemäßen Trockenextraktes weisen folgende Zusammensetzung auf:

Trockenextrakt aus Teufelskrallenwurzel von Beispiel 5	200 mg	400 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	5 mg	10 mg
Polyvinylpyrrolidon (Mol.gew. 25000)	3 mg	6 mg
Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon	5 mg	10 mg
Magnesiumstearat	2 mg	4 mg
Cellulose, mikrokristallin	35 mg	70 mg

Die Bestandteile wurden gemischt und zu Tabletten verpreßt. Die Tabletten werden mit einem Filmüberzug auf Basis Methylhydroxypropylcellulose überzogen.

Pharmakologische Wirksamkeit verschiedener Extrakte

Die pharmakologischen Effekte auf die Bildung proinflammatorischer Lipidmediatoren wurden in humanem Vollblut nach Stimulation mit dem Calciumionophor A23187 (10 mM, 60 min bei 37°C) nach der Methode von I. Weide, K. Tschorn, T. Simmet (Thrombosis Research 67, S. 123-134 (1992)) untersucht. Eine hemmende Wirkung in diesem Modell weisen beispielsweise Glucocorticoide auf. Bestimmt wurde im Plasma die Konzentration der Cysteinyl-Leukotriene (LTC₄, LTD₄ und LTE₄) und des Thromboxans B₂ mit Hilfe eines

Radioimmunoassays. Es zeigte sich, daß Harpagosid bzw. Harpagophytum-Extrakte die Biosynthese dieser Stoffe konzentrationsabhängig hemmten. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt. Wie aus der Tabelle I ersichtlich ist, war die Cysteinyl-LT-Hemmwirkung der erfindungsgemäßen Extrakte (hergestellt nach Beispiel 2 oder 3) stärker ausgeprägt als die eines Primärextraktes (hergestellt nach Beispiel 1) oder auch die von reinem Harpagosid.

Bei der Untersuchung des zur Anreicherung wirksamer Inhaltsstoffe aus dem Primärextrakt nach Beispiel 3 entfernten Niederschlages (Beispiel 4) zeigte sich, daß dieser die Biosynthese von Cysteinyl-Leukotrienen und TXB₂ deutlich stimuliert (Tabelle II) und damit den gewünschten entzündungshemmenden Effekten entgegenwirkt.

Tabelle I:

Hemmung der Biosynthese von Cysteinyl-Leukotrienen und TXB₂ in humanen Vollblut nach Vorinkubation mit Harpagosid oder Harpagophytum-Extrakten (15 min bei 37°C) und anschließende Stimulation mit A23187 (10 mM, 37°C für 60 min). Angegeben ist die halb-maximale Hemmkonzentration (IC₅₀) bezogen auf den Gehalt an Harpagosid.

	IC ₅₀ TXB ₂	IC ₅₀ Cysteinyl-LT
Harpagosid	48,6 mM	39 mM
Harpagophytum-Extrakt (Primärextrakt hergestellt nach Beispiel 1)	> 100 mM	61,7 mM
Erfindungsgemäßer Harpagosid-reicher Extrakt (hergestellt nach Beispiel 2)	55,3 mM	9,2 mM

Tabelle II:

Stimulation der Biosynthese von Cysteinyl-Leukotrienen und TXB₂ in humanen Vollblut nach Vorbehandlung mit der gemäß Beispiel 4 erhaltenen Extraktfraktion (15 min bei 37°C) und anschließender Stimulation mit A23187 (10 mM, 37°C für 60 min). Angegeben ist die prozentuale Stimulation gegenüber einen Kontrollansatz bei einer Konzentration von 1 mg/ml.

	IC ₅₀ TXB ₂	IC ₅₀ Cysteinyl-LT
Harpagophytum-Extraktfraktion von Beispiel 4	+28,7 %	+70,5 %

Die Analysemethoden von Thromboxan B₂ und Cysteinyl-Leukotrienen sind in folgenden Literaturstellen eingehend beschrieben:

Simmet Th., Luck W. (1989), Clotting of whole human blood induces cysteinyl-leukotriene formation. *Thromb Res* 54:423-433.

Simmet Th., Weide I. (1991), Thromboxane and cysteinyl-leukotriene formation are differentially activated in spontaneously clotting whole human blood in vitro. *Thromb Res* 62:249-261.

Weide I., Tschorn K., Simmet Th. (1992), Effects of cyclooxygenase inhibitors on ex vivo cysteinyl-leukotriene production by whole human blood allowed to clot spontaneously. Comparison to stimulated blood. *Thromb Res* 67:123-134.

Weide I., Simmet Th. (1993), Leukotriene formation by peripheral monocytes in contact-activated human blood. *Thromb Res* 71:185-192.

Weide I., Römisch J., Simmet Th. (1994), Contact activation triggers stimulation of the monocyte 5-lipoxygenase pathway via plasmin. *Blood* 83:1941-1951.

Patentansprüche

1. Extrakt aus Harpagophytum procumbens, gekennzeichnet durch stark verminderten Gehalt von Inhaltsstoffen mit stimulierenden Wirkungen auf die Synthese von Thromboxan B₂ und Cysteinyl-Leukotrienen.
2. Extrakt aus Harpagophytum procumbens, gekennzeichnet durch stark verminderten Gehalt von Inhaltsstoffen mit stimulierenden Wirkungen auf die Synthese von Thromboxan B₂ und Cysteinyl-Leukotrienen und einen Gehalt von mindestens 5 % Harpagosid.
3. Extrakt aus Harpagophytum procumbens nach Anspruch 1 oder 2, erhältlich durch die Schritte
 - a) Konzentrieren eines wäßrigen oder wäßrig-alkoholischen Primärextraktes,
 - b) Ausrühren mit einem reinen aliphatischen Alkohol mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder einem aliphatischen Keton mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder deren Gemischen, und
 - c) Abtrennen der löslichen Fraktion von der unlöslichen Fraktion.
4. Extrakt nach Anspruch 3, erhältlich durch den zusätzlichen Schritt Trocknen der erhaltenen löslichen Fraktion.
5. Verfahren zur Herstellung des Extraktes aus Harpagophytum procumbens nach Anspruch 1 oder 2, umfassend folgende Schritte:
 - a) Konzentrieren eines wäßrigen oder wäßrig-alkoholischen Primärextraktes,
 - b) Ausrühren mit einem reinen aliphatischen Alkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einem aliphatischen Keton mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder deren Gemischen, und
 - c) Abtrennen der löslichen Fraktion von der unlöslichen Fraktion.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß zum Ausrühren Methanol, Ethanol 96 %, Propanol, Isopropanol, Butanol, Butanon, Aceton oder ein Gemisch davon verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 5, umfassend den zusätzlichen Schritt
 - d) Trocknen der erhaltenen löslichen Fraktion.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen Extrakt nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
9. Verwendung des Extraktes nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit antirheumatischer und antiphlogistischer Wirkung.