

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 144 048

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	144 048	(44)	24.09.80	Int. Cl. ³	3(51)	C 07 C 13/62
(21)	AP C 07 C / 213 363	(22)	01.06.79			

(71) siehe (73)

(72) Salgado, Francisco R. A. S., Dr., HN; Rivera, Blanca Z. N., HN; Horvath, Antonio, Dr., CL

(73) Conrad ltd., Nassau, BS

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Gewinnung natürlicher Terpene mit antipsoriatischer Wirksamkeit

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Gewinnung natürlicher Terpene mit antipsoriatischer Wirksamkeit für die Behandlung von Psoriasis und Parapsoriasis. Erfindungsgemäß werden Wurzeln und Blätter von *Dryopteris crassirhizoma*, *Polypodium vulgare* u.a. in der Weise extrahiert, daß

a) Wurzeln in Streifen von 2 bis 3 cm und Blätter kontinuierlich bei 70 °C getrocknet werden,

b) das Material mit < 5% Restfeuchtigkeit zerkleinert wird (ϕ 2 mm, γ 0,36),

c) extrahiert wird mit einem Lösungsmittel (Dielektrizitätskonstante 1,890 bis 9,08),

d) das Lösungsmittel abgedampft und

e) der Rückstand gereinigt wird.

Die Reinigung erfolgt mit einem n-Hexan/Wasser(10 : 4)-Gemisch und 96%igem Äthanol unter Verwendung einer SI-60-Geduran-Säule oder einer neutralen Al₂O₃-Säule.

19 Seiten



21 3363 -1-

Verfahren zur Gewinnung natürlicher Terpene mit antipsoriatischer Wirksamkeit

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Gewinnung natürlicher Terpene mit antipsoriatischer Wirksamkeit durch Extraktion von Wurzeln und Blättern der Dryopteris crassirhizoma, Polypodium vulgare, Linn, Polypodium leucotomos, Phlebodium decumanum J. Smith, Polypodium decumanum, Cyathea taiwaniana und Wurzeln von Polypodium aureum Linn und Polypodium triseriale sowie nach diesem Verfahren erhaltene Terpene.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Psoriasis und Parapsoriasis stellen pathologische Symptome dar, die sich auf jedem beliebigen Teil der Körperoberfläche zeigen und imstande sind, sie vollständig anzugreifen, d. h. vom Kopf bis zu den Zehen. Dieses drückt aus, daß die Ernsthaftigkeit dieser Krankheit daher vom Ausmaß als auch von der Tiefe abhängt, mit der die psoriatischen Vorgänge die Dermalschichten angreifen. Sie zeigt sich auf der Haut. Dennoch übersieht kein Dermatologe oder Allgemeinpraktiker die sogenannten Komplikationen der Psoriasis, die überall zum Ausdruck kommen, hauptsächlich im Bereich der Gelenke und der Gewebe, wie der Leber- und Nierengewebe, was dazu führt, daß der unter Psoriasis leidende Patient Anzeichen von Diabetes, Gicht und sogar Niereninsuffizienz zeigt, wenn sich

diese Krankheit in einem fortgeschrittenen Stadium befindet, wodurch sich das Befinden des Patienten merklich verschlechtert.

Der Hinweis ist bedeutsam, daß eine genetische Übertragung mit rezessivem Charakter stattfindet, wobei es sich um ein bedeutsames Detail handelt, das ihr täglich ansteigendes Auftreten unter den Menschen erklärt. Zu diesem Effekt gibt es Stellungnahmen der Weltgesundheitsorganisation, wonach vermutet wird, daß die Anzahl der Personen, die unter der Psoriasis mit einer deutlichen Aktivität dieser Krankheit in ihren verschiedenen klinischen Formen leiden, mit 1 % der Bevölkerung angesetzt werden können.

Trotz der obigen Erkenntnis dieses Sachverhalts waren die therapeutischen Bemühungen, diesen pathologischen Zustand zu heilen oder zu verbessern, praktisch erfolglos. Gewisse Arzneimittel der zytostatischen Gruppe zeigen eine gewisse relative Wirksamkeit bei der Behandlung. Jedoch sind sie stark toxisch, und die Patienten können nicht mehr als zweimal aufgrund dieser Toxizität damit behandelt werden.

Kurz gesagt gibt es derzeit lediglich Palliativmittel, wobei die Tatsache als gesichert hingenommen werden muß, daß die Psoriasis damit nicht geheilt werden kann. Bezüglich ihres Arbeitslebens sind diese Patienten weiterhin stark eingeschränkt.

Es ist festgestellt worden, daß natürliche Terpene, die aus Wurzeln und Blättern von Dryopteris crassirhizoma, Polypodium vulgare, Linn, Polypodium leucotomos, Phlebodium decumanum J. Smith, Polypodium decumanum, Cyathea taiwaniana und

Wurzeln von Polypodium aureum Linn und Polypodium triseriale isoliert wurden, nützliche Eigenschaften bei der Behandlung von Patienten beiderlei Geschlechte und beliebigen Alters haben, die an der Psoriasis und der Parapsoriasis leiden. Zu diesen Terpenen zählen Fernen (s. Formel nach Beispielen) und Isomere davon, wie auch andere Terpene. Eine Gruppe von 152 Patienten, die an der Psoriasis litt, wurde oral mit einer täglichen Dosis von 200 mg behandelt, was dazu führte, daß in mehr als 80 % der Fälle innerhalb einer Zeitdauer von 1 bis 3 Monaten das fragliche Krankheitsbild verschwunden war. Bei einer Serie von Doppelblindversuchen zeigte das Fernen, daß es im Vergleich mit dem Placebo gleicher Größe und Gestalt wirksam ist. Fernen ist besonders bei jeglicher Art von psoriatischer oder parapsoriatischer Läsionen nützlich, einschließlich der pustelartigen palmar/plantaren Form dieser Krankheit.

Fernen verändert weder bei Ratten noch bei Mäusen die Fruchtbarkeit und zeigt keinen Mißgeburten hervorbringenden Effekt entsprechend den gemachten Studien und "Guidelines for Reproduction Studies for Safety Evaluation of Drugs for Human Use" (Food and Drug Administration of the United States (1966)).

Fernen zeigt keine karzinogene Wirksamkeit entsprechend den Studien an Ratten, nachdem es täglich in einer Menge von 1 mg/kg Körpergewicht oral und 20 Wochen lang verabreicht wurde, und entsprechend den Beobachtungen mit Ablauf von 7 Wochen mit und ohne Einführung von Glasteilchen in die Harnblase. Die bei diesen Studien angewandten Methoden werden von Jull, J. W. in Brit. J. Cancer; 5, 328 (1951) beschrieben. Die statistische Beurteilung, die angewandt wurde, wird von Arcos und Mitarbeitern in "Chemical Induction of Cancer", S. 416, Academic Press Inc., New York (1963) beschrieben.

21 3363

-4-

12.11.1979

55 604/18

Der Reaktionsmechanismus, dem das Fernen unterliegt, steht offensichtlich mit dem Membranschaden in Zusammenhang, der die geänderte Regelung des Zellenwachstums in der Epidermis hervorruft (Orfanos, C. E. und Mahrle, G., Dermatologic 151, 199 - 215 (1976)).

Fernen hat keine die Entzündung hemmende oder die anabolische Wirksamkeit von Steroiden. Es ist im wesentlichen atoxisch bis zu 1 g/kg Körpergewicht.

Reines Fernen wurde früher von Ageta, H. und Mitarbeitern (Tetrahedron Letters, 22, 1442-50 (1963)) in sehr kleinen Mengen und im Labormaßstab isoliert.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens, mit dem eine gute Ausbeute an natürlichen Terpenen in großer Reinheit erhalten werden kann.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ausgehend von dem obengenannten Stand der Technik, das eingangs geschilderte Verfahren zu verbessern, insbesondere im Hinblick auf die Ausbeute an natürlichen Terpenen mit antipsoriatischer Wirksamkeit und weiterhin ein verbessertes Verfahrensprodukt herzustellen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß

- a) die Wurzeln (bzw. die Wurzelstöcke) in Streifen von 2 bis 3 cm zerschnitten und die Wurzelstreifen und die

Blätter einem kontinuierlichen Trocknen über einem rotierenden metallischen Drahtgewebe bei einer nicht über 70 °C liegenden Temperatur unterzogen werden,

- b) das getrocknete Material einer unter 5 % liegenden Restfeuchtigkeit in einer Scheibemühle granuliert wird, um Teilchen eines Durchmessers bis zu 2 mm und einer Dichte von etwa 0,36 zu gewinnen,
- c) eine Extraktion dieses Materials mit einem Lösungsmittel einer Dielektrizitätskonstanten von 1,890 bis 9,08 durchgeführt wird,
- d) das Lösungsmittel abgedampft und
- e) der Rückstand gereinigt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Durchführung der Extraktion mit industriellen Ausbeuten an aktiven Terpenen aus den vorstehend erwähnten Teilen der Pflanzen in brauchbaren, für die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen geeigneten Mengen. Um eine optimale Ausbeute zu erreichen, sollten die Blätter gesammelt werden, nachdem sich die Sporangien bereits entwickelt haben.

Die oben erwähnten Vorteile werden insbesondere durch die nachfolgend wiedergegebene Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erreicht. Danach werden folgende Schritte eingehalten:

Trocknen

Die Wurzeln werden in Streifen von 2 bis 3 cm zerschnitten. Die Blätter werden, wie sie sind, gesammelt. Das Trocknen findet kontinuierlich statt, indem das Material in ein rotie-

rendes metallisches Drahtgewebe einer Breite von etwa 5 m und einer Länge von etwa 25 m eingebracht wird, das innerhalb einer heißen Kammer bewegt wird, wobei die Temperatur nicht mehr als 80 °C beträgt. Durch Einregulierung der Geschwindigkeit des rotierenden metallischen Drahtgewebes kann näherungsweise eine halbe Tonne feuchtes Material pro Stunde getrocknet werden.

Granulieren

Das getrocknete Material (Restfeuchtigkeit weniger als 5 %) wird mittels einer Scheibemühle granuliert, die derartig eingeregelt ist, daß Teilchen bis zu 2 mm Durchmesser (ASTM-Sieb 10) mit einer Dichte von etwa 0,36 erhalten werden.

Extraktion/Verdampfung

Die Extraktion kann mit jedem beliebigen Lösungsmittel (Dielektrizitätskonstante 1,890 bis 9,08), vorzugsweise mit Methanol, in einem Volumenverhältnis von 1 : 4 durchgeführt werden.

1. Der halb verfestigte Rückstand des Extraktes wird in n-Hexan/Wasser (10:4) aufgenommen. Nach Belassen in einem Abscheider über Nacht werden die Salze und die Zuckerstoffe durch die wäßrige Phase eliminiert.
2. Zu der n-Hexan-Lösung wird Äthanol mit 10 - 20 % KOH in einer Menge gegeben, die ein Zehntel der n-Hexan-Lösung ausmacht. Es folgt gelegentliches Rühren. Danach bleibt die erhaltene Phase 6 Stunden lang stehen. Die n-Hexan-Phase wird durch Waschen mit Wasser neutralisiert.
3. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand in 96%igem

Äthanol und in der dreifachen Volumenmenge aufgenommen und zur vollständigen Ausscheidung, normalerweise 48 Stunden bei Raumtemperatur, stehengelassen.

4. Die Ausfällung wird über Glasfilter mittlerer Porosität unter Saugeinwirkung abfiltriert, mit einer geeigneten Menge 96%igen Äthanol gewaschen, bis sie nahezu farblos ist, und über KOH oder konzentrierter Schwefelsäure unter Vakuum getrocknet.
5. Die Ausfällung wird in n-Hexan gelöst, um eine 10gew.-%ige Lösung bei Raumtemperatur von etwa 20 °C zu erhalten.
6. Die Lösung wird über eine SI-60-Geduran-Säule (0,063 - 0,2 mm; Merck) von 5 x 100 oder 10 x 200 cm, was von der Menge des Materials abhängt (500 g bis zu 1 kg), chromatographiert und dann mit n-Hexan eluiert. Das Fernen wird in der ersten 1-Liter-Fraktion (bezüglich 2 Liter) eluiert.
7. Nach dem Eindampfen auf eine Konzentration von etwa 10 % läßt man die n-Hexan-Lösung bei Raumtemperatur spontan auskristallisieren. Die Kristalle werden unter Saugeinwirkung abfiltriert und die Mutterlauge erneut eingedampft, um eine zweite kristalline Masse zu erhalten.
8. Ein anderes Verfahren besteht in der Anwendung neutraler Al_2O_3 -Säulen (Aktivität) (5 x 100 cm); wobei mit n-Hexan eluiert wird. In diesem Fall extrahiert das Eluat lediglich Fernen.
9. Die Umkristallisation findet in heißem absolutem Äthanol statt.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die erfindungsgemäß erhalten werden, werden durch Einarbeiten des Fernens in pharmazeutische Träger entsprechend der anerkannten pharmazeutischen Praxis in herkömmliche Dosierformen überführt. Die erhaltenen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind demzufolge ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Der aktive Bestandteil, d. h. das Fernen, liegt in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer ausreichenden Menge vor, um die antipso-riatische Wirksamkeit zu zeigen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten vorzugsweise etwa 1 bis 100 mg pro Einheitsdosierung aktiven Bestandteil. Der pharmazeutische Träger kann z. B. fest und flüssig sein. Beispiele von festen Trägern sind Laktose, Magnesiumstearat, Alba-Terra, Rohrzucker, Talk, Stearinsäure, Gelatine, Agar, Pektin, Gummiarabikum, Aerosil und dgl. Beispiele von flüssigen Trägern sind Alkohole, wie Äthanol oder Propylenglykol, Wasser mit einem Gehalt an einem Löslichmacher, wie Polyäthylenglykol, Erdnußöle, Olivenöle und dgl. Der Träger oder das Verdünnungsmittel können ein Verzögerungsmittel, wie Glycerinmonostearat oder Glyceryldistearat, allein oder mit einem Wachs, enthalten.

Ein weiterer Bereich pharmazeutischer Formen kann verwendet werden. So kann, wenn ein fester Träger verwendet wird, die Zubereitung in Tabletten überführt, in harte Gelatine kapseln in Form eines Pulvers oder eines Körnchens eingeführt oder es kann einer Pastillenform angepaßt werden. Die Menge des festen Trägers kann in einem weiten Bereich schwanken, vorzugsweise liegt sie zwischen etwa 25 bis 250 mg. Wenn ein flüssiger Träger verwendet wird, kann die Zubereitung in Form eines Sirups, einer Emulsion, weicher Gelatine kapseln, einer

Suspension oder flüssigen Lösung oder in einer sterilen, injizierbaren Form für parenterale Anwendungszwecke, z. B. in einer Ampulle, vorliegen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen in Form von Suspensionen oder flüssigen Lösungen umfassen nicht einfache Suspensionen oder flüssige Lösungen aktiver Bestandteile in üblichen Lösungsmitteln, die zur Innenverabreichung nicht geeignet sind, um die gewünschte pharmazeutische Wirksamkeit hervorzurufen.

Ebenfalls ist Gegenstand der Erfindung eine Einheitsdosierung in Form von Tabletten, Kapseln, Pastillen, flüssigen Suspensionen oder sterilen injizierbaren Flüssigkeiten für die Innenverabreichung, um antipsoriatische Wirksamkeit zu schaffen, die einen pharmazeutischen Träger und Fernen in einer ausreichenden Menge enthalten, um die genannte Wirksamkeit zu erhalten.

Die Verabreichung kann oral oder parenteral, vorzugsweise oral, erfolgen. Der aktive Bestandteil wird vorzugsweise in einer täglichen Dosierungsmenge von etwa 100 bis 600 mg verabreicht, wobei der Bereich von 50 bis 300 mg besonders bevorzugt wird. Es ist von Vorteil, die Dosierungsäquivalente ein- bis viermal pro Tag zu verabreichen. Wenn die Verabreichung so erfolgt, wie sie vorstehend beschrieben wird, wird eine antipsoriatische Wirksamkeit erhalten.

Da es sich bei der Psoriasis um eine chronische, schleichende Erscheinung mit einer genetisch ursächlichen Krankheitsentstehung handelt, wird die Kapsel- oder Tablettenform bevorzugt, um stabile Blutkonzentrationen zu erhalten, wo-

durch ein kontinuierlicher Einfluß des Medikamentes gestattet wird. Zweifelsfrei können die intravenöse Injektion oder die kontinuierliche tropfenweise Zufuhr des Serums zur Vermeidung der Krise angewandt werden, wenn ernsthafte Ausbrüche der Psoriasis, die durch andere Medikamente hervorgerufen wurden, behandelt werden, wie im Falle von Steroiden oder durch die Krankheit selbst.

Es ist darauf hinzuweisen, daß die Tropfenform oder die Emulsion aus offensichtlichen Gründen bei Kindern verwendet werden, während im Falle von Erwachsenen, die Probleme im oberen Verdauungskanal zeigen, Zäpfchen verwendet werden können.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden nach üblichen Verfahrenstechniken hergestellt, wie durch Mischen, Granulieren und Zusammenpressen, wenn erforderlich, oder durch Mischen und Lösen der geeigneten Bestandteile für die angestrebten Zusammensetzungen.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen noch näher erläutert.

Beispiel 1

12 kg trockene Blätter, granuliert über ein Nr.-10-Sieb (2,5 mm), wurden mit 10 l 96%igem Äthanol bei 70 °C eineinhalb Stunden extrahiert. Der Extrakt wurde filtriert und danach das Filter mit 10 l 96%igem Äthanol gewaschen. Der filtrierte Extrakt wurde unter einem geringen Vakuum (20 bis 30 mm Hg) zur Trockne eingedampft.

213363

-11-

12.11.1979

5 5 604/18

Der Rückstand wurde mit einer n-Hexan/Wasser-Mischung (15:10 l) aufgenommen und über Nacht in einem Abscheider stehengelassen. Die wäßrige Phase wurde eliminiert und die Hexan-Phase mit einer 10%igen Lösung von KOH in 90%igem Äthanol (5 l) geklärt. Die Hexan-Phase, die derartig geklärt worden war, wurde durch Waschen mit Wasser neutralisiert und zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wurde in 500 ml 96%igem Äthanol unter Erhitzen aufgelöst. Die Lösung wurde 48 Stunden stehengelassen. Sie wurde filtriert und getrocknet (Ausbeute: etwa 50 g).

Die trockene Ausfällung wurde in 1 l n-Hexan gelöst und über einer SI-60-Geduran-Säule (100 x 10 cm) chromatographiert und mit n-Hexan in 1-Liter-Anteilen eluiert.

Die erste 1-Liter-Fraktion wurde eingedampft und der Rest in heißem Hexan, Benzol oder absolutem Äthanol umkristallisiert (Ausbeute: 12 g).

Beispiel 2

36 kg einer trockenen, vollständigen Pflanze, granuliert in einer Scheibemühle, um durch ein Nr.-10-Sieb (2,5 mm) durchzutreten, wurde kontinuierlich mit n-Hexan bei Raumtemperatur extrahiert. Die Hexan-Lösung wurde auf etwa 10 l eingedampft und in einem Abscheider über Nacht mit 1 l 90%igem Äthanol mit 10 % KOH geklärt. Die Hexan-Phase wurde durch Waschen mit Wasser neutralisiert und zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wurde in einer ausreichenden Menge heißen Benzols aufgenommen, um eine gesättigte Lösung (etwa 1 l)

213363

-12-

12.11.1979

55 604/18

zu bilden. Die Ausfällung wurde nach dem Abkühlen filtriert und in heißem Benzol oder heißem absolutem Äthanol kristallisiert.

Das kristalline Material wurde in n-Hexan (500 ml) gelöst und über eine 50 x 50 cm-SI-60-Geduran-Säule chromatographiert und in 1/2-Liter-Anteilen eluiert. Die ersten zwei 1/2-Liter-Fractionen des Eluats wurden eingedampft und in heißem Hexan, heißem Benzol oder heißem absolutem Äthanol umkristallisiert (Ausbeute: 38 g).

Beispiel 3

12 kg trockene Wurzeln, granuliert in einer Scheibenmühle, um durch ein Nr.-10-Sieb (2,5 mm) durchzutreten, wurden kontinuierlich mit Dichlormethan bei Raumtemperatur extrahiert. Das Dichlormethan wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 5 l n-Hexan aufgenommen.

Die Hexan-Lösung wurde mit 1 l 90%igem Äthanol mit 10 % KOH über Nacht geklärt und die Hexan-Phase dann durch Waschen mit Wasser neutralisiert und eingedampft.

Der Rückstand wurde mit 1 l n-Hexan aufgenommen und über eine Silicagel-60-Säule (100 x 10 cm) mit n-Hexan chromatographiert. Die ersten zwei Eluat-Fractionen wurden eingedampft. Der Rückstand wurde in heißem n-Hexan, heißem Benzol oder heißem Äthanol umkristallisiert (Ausbeute: 25 g).

Beispiel 4

Unter Rückfluß wurden während 1 Stunde 12 kg einer granulierten und getrockneten vollständigen Pflanze (Granalien von

2,5 mm oder Durchtritt durch Nr.-10-Sieb) mit 100 l Methanol bei 70 °C extrahiert. Der Extrakt wurde filtriert und mit 20 l Methanol auf dem Filter gewaschen.

Der methanolische Extrakt wurde eingedampft und der Rückstand mittels einer Mischung von n-Hexan/Wasser (3:2) (d. h. 30 : 20 Liter) aufgenommen und über Nacht in einem Abscheider stehengelassen. Die wäßrige Phase wurde eliminiert und die Hexan-Phase mit 10 l 90%igem Äthanol mit 20 % KOH geklärt. Sie wurde durch Waschen mit Wasser neutralisiert und zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wurde in 1 l heißem 96%igem Äthanol aufgelöst und bei Raumtemperatur 48 Stunden lang stehengelassen.

Die Ausfällung wurde filtriert und unter Vakuum über KOH getrocknet.

Die getrocknete Ausfällung wurde in 1 l n-Hexan aufgelöst und über neutrales Al_2O_3 (50 x 5 cm) chromatographiert, wobei ein Eluieren mit n-Hexan erfolgte.

Die ersten 5 l wurden eingedampft und das Material aus n-Hexan, Cyclohexan, heißem Benzol und heißem absolutem Äthanol umkristallisiert (Ausbeute: 12 bis 13 g).

Beispiel 5

(Wie die folgenden Beispiele 6 und 7 ein Beispiel für pharmazeutische Zubereitungen).

213363 -14-

12.11.1979

55 604/18

<u>Bestandteil</u>	<u>Menge</u>
Fernen	40 mg
Laktose	60 mg

Die Bestandteile werden gemischt, gesiebt und in harte Gelatinekapseln eingebracht. Eine Kapsel, die entsprechend der vorstehend beschriebenen Verfahrensweise hergestellt wurde, wird dreimal pro Tag verabreicht.

Beispiel 6

<u>Bestandteil</u>	<u>Menge</u>
Fernen	60 mg
Rohrzucker	25 mg
Stärke	20 mg
Talk	5 mg
Stearinsäure	5 mg

Das Fernen und der Rohrzucker werden gemischt und mit einer Lösung 10%iger Gelatine granuliert. Die Granalien werden gesiebt, getrocknet und dann mit Stärke, Talk und Stearinsäure gemischt. Sie werden gesiebt und zu Tabletten umgeformt.

Beispiel 7

<u>Bestandteil</u>	<u>Menge</u>
Fernen	50 mg
Erdnußöl	100 mg

213363

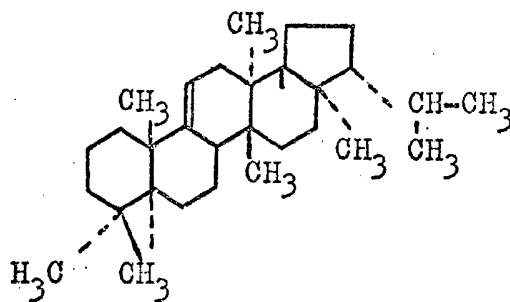
-15-

12.11.1979

55 604/18

Die Bestandteile werden gemischt und in weiche Gelatine-
kapseln eingeführt.

Formel von Fernen ($C_{30}H_{50}$):



Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Gewinnung natürlicher Terpene mit antipsoriatischer Wirksamkeit durch Extraktion von Wurzeln und Blättern der Dryopteris crassirhizoma, Polypodium vulgare, Linn., Polypodium leucotomos, Phlebodium decumanum J. Smith, Polypodium decumanum, Cyathea taiwaniana und Wurzeln von Polypodium aureum Linn und Polypodium triseriale, gekennzeichnet dadurch, daß
 - a) die Wurzeln in Streifen von 2 bis 3 cm zerschnitten und die Wurzelstreifen und die Blätter einem kontinuierlichen Trocknen über einem rotierenden metallischen Drahtgewebe bei einer nicht über 70 °C liegenden Temperatur unterzogen werden,
 - b) das getrocknete Material einer unter 5 % liegenden Restfeuchtigkeit in einer Scheibenmühle granuliert wird, um Teilchen eines Durchmessers bis zu 2 mm und einer Dichte von etwa 0,36 zu gewinnen,
 - c) eine Extraktion dieses Materials mit einem Lösungsmittel einer Dielektrizitätskonstanten von 1,890 bis 9,08 durchgeführt wird,
 - d) das Lösungsmittel abgedampft und
 - e) der Rückstand gereinigt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß zur Reinigung

- I) der halb verfestigte Rückstand in einem n-Hexan/Wasser (10 : 4)-Extrakt angesammelt wird, über Nacht in einem Abscheider verbleibt und die wäßrige Phase abgetrennt wird,
- II) zu der n-Hexan-Lösung eine ein Zehntel ihres Volumens ausmachende 10 - 20%ige Lösung von KOH in Äthanol gegeben, gelegentlich gerührt, 6 Stunden lang stehengelassen und durch Waschen mit Wasser neutralisiert wird,
- III) das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in einem dreifachen Volumen 96%igen Äthanol aufgenommen und bis zur vollständigen Ausfällung stehengelassen wird,
- IV) die Ausfällung über Glasfilter durchschnittlicher Porosität unter Saugeinwirkung filtriert und mit einer ausreichenden Menge 96%igen Äthanol so lange gewaschen wird, bis sie nahezu farblos ist, und im Vakuum über KOH oder über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet wird,
- V) die Ausfällung in n-Hexan gelöst wird, um bei Raumtemperatur von etwa 20 °C eine 10Gew.-%ige Lösung zu erhalten.
- VI) die Lösung über eine SI-60-Geduran-Säule (0,063 - 0,2 mm) oder über eine neutrale Al_2O_3 -Säule (Aktivität) chromatographiert und mit n-Hexan eluiert wird,

213363

-18-

- VII) bis zu einer Konzentration von etwa 10 % eingedampft und bei Raumtemperatur aus der n-Hexan-Lösung auskristallisiert wird und die Kristalle unter Saugeinwirkung abfiltriert werden, die Mutterlauge zur Gewinnung einer zweiten Kristallmasse eingedampft wird und
- VIII) aus heißem absolutem Äthanol umkristallisiert wird.