

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 792128 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 792128

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 05.07.1979

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.07.1979

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

07.07.1978 ES 471,572

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Conrad Limited, The Banck House, Frederick Street, Nassau, Bahamas, BAHAMASAARET, (BS)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Salgado, Francisco Ramon Alvarado, TOWN UNKNOWN, HONDURAS, (HN)

2 •Rivera, Blanca Zoila Ney, TOWN UNKNOWN, HONDURAS, (HN)

3 •Sumi, Antonio Horvath, Chile, CHILE, (CL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä anti-psoriaattisen vaikutuksen omaavan, luonnosta saatavan polaarisen jakeen valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av en naturlig polär fraktion med anti- psoriatisk verkan.

Conrad Limited, The Banck House, Frederick Street, Nassau,
Bahamasaaret

18.10.87

HYLKÄYKSEEN JOHTAVAT HAK.

(MM. KAIKKI SUOR. ESIMERKIT UUSIA)

Menetelmä antipsoriaattisesti vaikuttavan luonnosta saatavan polaarisen jakeen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av en från naturen erhållbar polär fraktion med anti-psoriatisk verkan

Keksinnön kohteena on menetelmä antipsoriaattisesti vaikuttavan, luonnosta saatavan polaarisen jakeen talteenottamiseksi uuttamalla kasvien *Dryopteris crassirhizoma*, *Polypodium vulgare*, Linn, *Polypodium leucotomos*, *Phlebodium decumanum* J. Smith, *Polypodium decumanum*, *Cyathea taiwaniana*, *Polypodium aureum*, Linn ja *Polypodium triseriale*s juuria ja lehtiä, jolloin juuret leikataan 2-3 cm:n suikaleiksi ja juurisuikaleet ja lehdet saatetaan jatkuvaan kuivauskäsittelyyn lämpötilassa enintään 70°C ja kuiva materiaali, jonka jäännöskosteuspitoisuus on alle 8%, jauhetaan ja uutetaan inertillä liuottimella, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan.

Toistaiseksi ei ole olemassa lääkettä, joka pystyisi parantamaan tai edes lievittämään psoriasiksesta kärsivää potilasta tästä taudista ja siihen liittyvistä dermatologisista, parapsoriasikseen johtavista ongelmista.

Tämä tieto on erittäin vanha ja useita yrityksiä on tehty taudin parantamiseksi mutta erittäin huonoin tuloksin ja niihin on liittynyt se epäkohta, että useimmissa tapauksissa on käytetty lääkkeitä jotka voivat, lyhyen ajan kuluessa, olla kohtalokkaita taudista kärsiville potilaille.

Tästä johtuen käytetään edelleen vanhoja hoitomenetelmiä, koska niillä ei ole kyseisiä epäkohtia ja potilaissa esiintyy hieman symptomatologista helpotusta, mutta koskaan ei ole esiintynyt parantumista tai edes merkittävää edistystä.

Ongelma on vaikeutumassa psoriaattisten potilaiden lukumäärän päivittäin kasvaessa. Oletetaan, että kyseessä on geneettinen periytyminen, jolloin tauti ilmenee jälkeläisillä joko syntyessä tai se pysyy latenttina ja jälkimmäisessä tapauksessa puhkeaa vain, jos patologiset tekijät sen laukaisevat.

Sairaus kohdistuu kehon ihon koko pintaan, mutta eräs sen yleisimpiä esiintymisalueita on pääkallon alueella "hilseenä", johon potilas ei kiinnitä huomiota, kunnes useiden vuosien jälkeen huolimatta käytetystä paikallishoidosta hän havaitsee tilanteen pahentuneen. "Hilseen" esiintymistä, kun psoriasis puhkeaa muissa ihon osissa, havaitaan 90 prosentissa tapauksista. Täten tauti puhkeaa kaikissa kehon pinnan kohdissa riippumatta iästä. Siten vastasyntyneet lapset sekä vanhahkot ihmiset ollessaan kuudennella- tai seitsemännelläkymmenellä ikävuodellaan voivat sairastua siihen.

Taudin maantieteellinen esiintyminen on yleismaailmallinen eikä se riipu rodusta esiintymistiheyden ollessa ehkä hieman pienemmän mustalla rodulla.

Yleisin lisätauti on niveltulehdus, mutta tauti vaikuttaa joskus myös sisäelimiin, kuten maksaan ja munuaisiin.

Lyhyesti, psoriasis ja parapsoriasis ovat patologisia vammoja, jotka diagnostisoidaan helposti vaikkakin anatomis-patologinen diagnoosi on välttämätön. Varovaisesti sanoen, 1 prosentti maailman väestöstä kärsii siitä. Tähän mennessä ei ole ollut tehokasta lääkettä ja psoriasispotilaat voivat vain toivoa saavansa apua hoidosta.

Hakijan aikaisemmasta, hakemusta tehtäessä vielä salaisesti FI-patenttihakemuksesta tunnetaan menetelmä antipsoriaattisesti vaikuttavan terpeeniseoksen valmistamiseksi uuttamalla kasvien *Dryopteris crassirhizoma*, *Polypodium vulgare*, Linn, *Polypodium leuco-*

tomos, Phlebodium decumanum J. Smith, Polypodium decumanum ja Cyathea taiwanina juuria ja lehtiä ja kasvien Polypodium aureum Linn ja Polypodium triseriale juuria, jossa menetelmässä

a) juuret leikataan 2 - 3 cm:n suikaleiksi ja juurisuikaleet ja lehdet saatetaan jatkuvaan kuivausprosessiin pyörivän metalliverkon päällä lämpötilassa enintään 70°C,

b) kuivattu materiaali, jonka jäännöskosteuspitoisuus on alle 5 %, rakeistetaan levyjauhimesta niin, että saadaan osasia, joiden halkaisija on enintään 2 mm ja joiden tiheys on noin 0,36,

c) tämä materiaali uutetaan liuottimella, jonka dielektrisyysvakio on 1,890 - 9,08,

d) liuotin haihdutetaan

e) puolikiinteä jäännös otetaan n-heksaaniin tai n-heksaani vesi-seokseen ja annetaan seisoa yli yön erottimessa, ja mahdollinen vesifaasi erotetaan,

f) n-heksaaniliuokseen lisätään välillä sekoittaen 10 - 20 %:ista KOH:n etanoliliuosta, jonka tilavuus on kymmenes osa n-heksaaniliuoksen tilavuudesta, ja annetaan liuoksen seisoa 6 tuntia ja neutraloidaan se pesemällä vedellä,

g) liuotin haihdutetaan ja jäännös otetaan kolminkertaiseen tilavuuteen 96 %:ista etanoliala ja annetaan seisoa kunnes on tapahtunut täydellinen saostuminen,

h) saostuma suodatetaan tavanomaisen huokoisuuden omaavalla lasisuodattimella käyttäen imua ja pestään riittävällä määrällä 96 %:ista etanoliala, kunnes se on melkein väritön, ja kuivataan tyhjöissä KOH:lla tai väkevällä rikkihapolla,

i) saostuma liuotetaan n-heksaaniin liuoksen saamiseksi, joka noin 20°C:ssa on 10 paino-%:inen,

k) liuos kromatografoidaan SI-60-Geduran-pylväässä (0,063 - 0,2 mm; Merck) tai neutraalissa Al₂O₃-pylväässä ja eluoidaan n-heksaanilla,

l) haihdutetaan konsentraatioon noin 10 % ja kiteytetään, edullisesti n-heksaanista, huoneen lämpötilassa ja suodatetaan kiteet imulla sekä haihdutetaan emäliuos toisen kidemassan saamiseksi, ja

m) saadut kiteet uudelleenkiteytetään edullisesti kuumasta, absoluuttisesta etanolista.

Nyt on havaittu, että luonnosta saatavilla polaarisisilla jakeilla eristettynä lajien *Dryopteris crassirhizoma*, *Polypodium vulgare*, Linn, *Polypodium leucotomos*, *Phlebodium decumanum*, *Cyathea taiwaniana*, *Polypodium aureum*, Linn ja *Polypodium triseriale*s juurista ja lehdistä, on parantavia ominaisuuksia psoriasiksen parapsoriasiksen hoidossa. Myös niiden johdannaiset kuten esim. esterit ja amidit, ovat tehokkaita.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle antipsoriaattisesti vaikuttavan luonnosta saatavan polaarisen jakeen valmistamiseksi on tunnusomaista, että menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

- a) hiukkaskoon enintään 2 mm jauhettuja kuivia lehtiä ja/tai juuria käsitellään metanolilla tai kloroformilla,
- b) liuotin haihdutetaan ja saatua jäännöstä käsitellään erottimessa heksaanilla,
- c) heksaanifaasi poistetaan ja jäljelle jäänyt liuos johdetaan ioninvaihtokolonnin läpi,
- d) saatu liuos neutraloidaan alkalilla ja haluttaessa liuos kirkastetaan,
- e) saatu liuos haihdutetaan ja näin saatu jäännös kiteytetään.

Keksinnön mukainen menetelmä sallii tämän polaarisen jakeen uuttamisen edellämäinituista kasvien osista teollisina saantoina ja käyttökelpoisina määrinä niin, että niitä voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseen. Optimisaannon saamiseksi täytyy lehdet koota itiöiden muodostumisen jälkeen.

Keksinnön mukainen menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

Kuivaus

Juurakoiden täytyy olla esimerkiksi 2-3 cm liuskoina, lehdet kuivataan sellaisinaan. Kuivaus suoritetaan jatkuvasti syöttäen materiaalia tavanomaiseen kuivaajaan, joka muodostuu esimerkiksi pyörivästä metallilankakankaasta ja jota siirretään kuumakammiossa lämpötilan ollessa korkeintaan 70°C. Sääten pyörivän metallilankakankaan nopeutta voidaan tunnissa kuivata noin puoli tonnia kostea materiaalia.

Jauhatus

Kuiva materiaali (jäännöskosteuspitoisuus pienempi kuin 8%) jauhetaan levymyllyssä säädettynä 2 mm osaskoon muodostamiseksi.

Uutto-haihdutus

Tämä suoritetaan metanolilla tai kloroformilla.

Haihduttaessa saadaan jäännös, joka vastaa 1/5-osaa alkuperäisestä tilavuudesta.

Puhdistus

1. Uutto-haihdutusvaiheesta saatua puolikiinteää jäännöstä käsitellään heksaanilla erottimessa ja annetaan seistä erottimessa yön yli, jolloin lipidit ja hartsit erottuvat heksaanifaasiin.

2. Heksaanifaasi erotetaan ja jäljelle jäänyt liuos johdetaan ioninvaihtokolonnin lävitse.

3. Lisätään alkalia, esim. $\text{Ca}(\text{OH})_2$:ta liuoksen neutraloimiseksi.

4. Edellämainittuun liuokseen lisätään aktiivihiiltä annoksina, kunnes liuos on kirkastunut.

5. Tämä liuos haihdutetaan 1/10-osaan alkuperäisestä tilavuudesta ja saostetaan veteen sekoittuvassa vedettömässä orgaanisessa nesteessä, esimerkiksi absoluuttisessa alkoholissa.

6. Sakka suodatetaan imun avulla, jolloin saadaan ensimmäinen jauhemainen massa ja emäliuos haihdutetaan toisen jauhemaisen massan saamiseksi.

Tämä toinen jauhe kuivataan vakuumissa, kunnes se on erittäin valkoinen.

Tämä viimeksi saatu valkoinen kiteinen massa ei ole määrätty kemiallinen aine, vaan koostumus, johon vaikuttaa käytetyn kasvin luonne ja uutos- ja puhdistusmenetelmät.

D-glukoosin ja D-fruktoosin läsnäolo 70%:in kokonaismääränä määrätään tavanomaisin kvalitatiivisin testein sekä vastaavien asetyloitujen johdannaisten eristyksestä ja täydellisestä määrittämisestä. Toisaalta happoyhdisteiden läsnäolo, joita ei voida helposti eroittaa sokereista, tutkitaan kromatografian sekä tavanomaisten spektroskooppisten menetelmien avulla.

Yli 300 psoriasiksesta kärsivää potilasta käsiteltiin oraalisesti pienellä määrällä keksinnön mukaisesta valmistettua ainetta, esimerkiksi 5 milligrammalla päivittäin ruumiinpaino kilogrammaa koh-

ti. Tuloksena oli, että 80 prosenttia potilaista noin 3 kuukauden ajan käsiteltyinä parantui täysin. Kaksoissokkokoe suoritettiin 50 potilaan ryhmälle ja lääkkeen todettiin olevan tehokkaan verrattaessa sitä saman organoleptisen koon, muodon ja ominaisuudet omaavaan placeboon. Näitä jakeita ja niiden johdannaisia on käytetty kaikkiin psoriasiksen muotoihin ja tämän patologisen vamman eri asteisiin.

Mitään myrkyllisyysvaikutusta ei havaittu. Muutoksia ei havaittu koskaan 12 vuoden aikana tutkimuksissa, hematologisissa kokeissa, luuytimessä, maksan ja munuaisen toimintatesteissä eikä virtsa-analyyseissä. Toimittaessa Food and Drug Administration of United States ohjeiden mukaan ja vastaten "Guidelines for reproduction studies for safety evaluation of drug for human use" (ohjeet lääkkeiden turvallisuus-tutkimusten suorittamiseksi) ohjeita eivät nämä yhdisteet muuta rottien ja hiirien eikä myöskään imettäväisten (koirien) suvunjatkamiskykyä; eikä myöskään ole havaittu epämuodostumia aiheuttavaa vaikutusta neljän sukupolven aikana rotissa tai hiirissä eikä kahden sukupolven aikana koirissa.

Myöskään karsinogeenistä vaikutusta ei ole havaittu. Nämä tutkimukset suoritettiin hiirillä, joille annosteltiin päivittäin oraalisesti 1 milligramma lääkettä ruumiinpainon kilogrammaa kohti 24 viikon aikana. Eläimet teurastettiin 7. viikosta eteenpäin lisäämällä lasinsiruja virtsarakkoon tai lisäämättä niitä. Näissä tutkimuksissa käytetyn menetelmän ovat esittäneet Jull, J.W. Brit. J. Cancer 5 328 (1951) ja käytetyn tilastollisen tutkimuksen ovat esittäneet Arcos et al, Chemical Induction of Cancer, Pag. Academic Press Inc., New York (1963).

Polaaristen jakeiden vaikutusmekanismi on seuraava:

- a) suurentaa sokerien kuten glukoosin, sakkaroosin ja fruktoosin sekä aminohappojen kuten valiinin, lysiinin ja pienemmässä määrässä muiden läpäisykykyä solumembraanin lävitse;
- b) suurentaa solumembraanikantajien liikkumiskykyä;
- c) suurentaa veden vaihtuvuutta solumembraanin tasolla;
- d) mahdollisesti edelläolevaan liittyen on havaittu hepatosyyttien aktiivisuuden kasvua, josta aiheutuu niiden suuri metabolinen teho;

- e) lisää kasvuaktiivisuutta ja kollageenin kypsymistä.

Niillä ei ole steroidista vaikutusta. Mikäli ne vaikuttavat muihin elimiin ja systeemeihin, on vaikutus bradykardiaalinen digi-

taliksen tavoin aiheutuen mahdollisesti niiden vaikutuksesta sydänlihaksen solumembraaneihin.

Farmaseuttisia koostumuksia valmistetaan tavanomaisina annosmuotoina lisäämällä polaarista jaetta farmaseuttisiin kantajiin hyväksyttyjen farmaseuttisten menettelyjen mukaan. Aktiivista aineosaa, tai polaarista jaetta, on läsnä koostumuksissa riittävä määrä antipsoriaattisen vaikutuksen saamiseksi.

Annostustapa voi olla oraallinen tai parenteraalinen, edullisesti oraallinen. Aktiivista aineosaa annostellaan edullisesti päivittäisen annoksen ollessa noin 50-900 mg, edullisemmin 100-300 mg. On edullista annostella annoksia, jotka vastaavat 1-4 käyttökertaa päivässä. Jos käytetään edelläesitettyä annostusta, saadaan anti- psoriaattinen vaikutus aikaan.

Koska psoriasis on krooninen, salakavala tauti ollen geneettisesti etiopatogeeninen, on edullista käyttää kapsелеita tai tabletteja lääkkeen stabiilin veripitoisuuden ylläpitämiseksi, mikä sallii lääkkeen jatkuvan vaikutuksen. Ilmeisesti käsiteltäessä psoriasiksen vakavia ilmenemismuotoja, jotka voivat aiheutua muusta lääkinnästä kuten steroidien tapauksessa tai taudista itsestään, voidaan käyttää suonensisäistä injektiota tai seerumin jatkuvaa tipoittaista syöttöä kriisitilanteen estämiseksi.

On myös huomattava, että tippoja, emulsioita käytetään lapsille ja aikuisille, joilla on hankaluuksia ylemmässä ruuansulatuskanavassa, voidaan käyttää peräpuikkoja.

Farmaseuttiset koostumukset valmistetaan tavanomaisin menetel- lyin, kuten sekoittamalla, rakeistamalla ja puristamalla tarvitta- essa tai sekoittamalla ja liuottamalla sopivat aineosat haluttua koostumusta varten.

Seuraavat esimerkit esittelevät keksintöä:

Esimerkki 1

10 kg "Calaguala"-lehtiä (*Polypodium vulgare*, (2,5 kg), *Polypodium aureum* (2,5 kg), *Polypodium triseriale* (2,5 kg) ja *Polypodium leucotomos* (2,5 kg)) kuivatettiin alle 70°C:ssa kiertouunissa, kunnes kosteuspuiteuteen alle 8%. Lehdet jauhettiin keskimääräi- seen hiukkaskokoon 2 mm ja uutettiin 60 litralla metanolia, minkä jälkeen väkevöitiin niin, että saatiin enintään 12 litraa.

polypodium vulgare

Esimerkki 2

12 kg Cyathea-lehtiä kuivattiin 68°C:ssa kiertouunissa, kunnes kosteuspitoisuus oli alle 8% (noin 24h). Lehdet jauhettiin keskimääräiseen hiukkaskokoon 2 mm ja uutettiin 72 litralla kloroformia. Uute haihdutettiin 14,4 litraan ja jaettiin erotussupiloissa 3,6 litran osiksi. Jokaiseen osaan lisättiin 1,44 litraa heksaania, sekoitettiin ja annettiin seistä yön yli, minkä jälkeen heksaanifaasi yhdessä lipidien kanssa heitettiin pois. Jäljelle jäänyt uute (14,4 litraa) johdettiin ioninvaihtohartsiseoksen läpi, minkä jälkeen uute neutraloitiin kalsiumhydroksidilla. Neutraloinnin jälkeen uutteeseen lisättiin aktiivihiiltä värin poistamiseksi. Uute haihdutettiin uudelleen 1,44 litran tilavuuteen ja 600 ml absoluuttista etyylialkoholia lisättiin, jolloin saatiin saostuma. Saostuma erotettiin suodattamalla ja supernatantti väkevöitiin noin 1,2 litraan ja 480 ml absoluuttista alkoholia lisättiin, jolloin saatiin toinen saostuma, joka otettiin talteen. Saanto: 150 g.

Esimerkki 3

10 kg Dryopteris-juuria leikattuina 2-3 cm:n suikaleiksi jauhettiin. Jauhetut jauheet kuivattiin pyörivässä kuivurissa lämpötilassa enintään 70°C kunnes kosteuspitoisuus oli alle 8%. Juuret uutettiin 60 litralla metanolia ja metanoliuute väkevöitiin 12 litran tilavuuteen. Tämä määrä jaettiin kolmeen osaan erotussupiloissa ja jokaiseen osaan lisättiin 1,2 litraa heksaania, minkä jälkeen sekoitettiin ja annettiin seistä yön yli. Heksaanifaasi erotettiin ja heitettiin pois. Metanoliuute johdettiin ioninvaihtohartsiseoksen (Merck Lab V) läpi ja neutraloitiin kalsiumhydroksidilla. Sen jälkeen lisättiin aktiivihiiltä värin poistamiseksi ja uute haihdutettiin 1,2 litran tilavuuteen. Väkevöityn uuteeseen lisättiin 500 ml absoluuttista etyylialkoholia, jolloin saatiin saostuma, joka erotettiin supernatantista suodattamalla. Supernatantti väkevöitiin 1 litraan ja 400 ml absoluuttista etyylialkoholia, jolloin saatiin toinen saostuma. Saostuma suodatettiin ja supernatantti heitettiin pois. Saanto: 150 g.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä antipsoriaattisesti vaikuttavan luonnosta saatavan polaarisen jakeen talteenottamiseksi uuttamalla kasvien Dryopteris crassirhizoma, Polypodium vulgare, Linn, Polypodium leucotomos, Phlebodium decumanum J. Smith, Polypodium decumanum ja Cyathea taiwaniana, Polypodium aureum, Linn ja Polypodium triseriale juuria ja lehtiä, jolloin juuret leikataan 2-3 cm:n suikaleiksi ja juurisuikaleet ja lehdet saatetaan jatkuvaan kuivaskäsittelyyn lämpötilassa enintään 70°C ja kuiva materiaali, jonka jäännöskosteuspitoisuus on alle 8%, jauhetaan ja uutetaan inertillä liuottimella, minkä jälkeen liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

- a) hiukkaskoon enintään 2 mm jauhettuja kuivia lehtiä ja/tai juuria käsitellään metanolilla tai kloroformilla,
- b) liuotin haihdutetaan ja saatua jäännöstä käsitellään erottimessa heksaanilla,
- c) heksaanifaasi poistetaan ja jäljelle jäänyt liuos johdetaan ioninvaihtokolonnin läpi,
- d) saatu liuos neutraloidaan alkalilla ja haluttaessa liuos kirkastetaan,
- e) saatu liuos haihdutetaan ja näin saatu jäännös kiteytetään.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa a) hiukkaskokoon enintään 2 mm jauhettuja lehtiä uutetaan kloroformilla, vaiheessa d) saatu liuos neutraloidaan kalsiumhydroksidilla ja kirkastetaan aktiivihiilellä ja että vaiheessa e) saatu jäännös kiteytetään etanolista.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa a) hiukkaskokoon enintään 2 mm jauhettuja juuria uutetaan metanolilla, vaiheessa d) saatu liuos neutraloidaan kalsiumhydroksidilla ja kirkastetaan aktiivihiilellä ja että vaiheessa e) saatu jäännös kiteytetään etanolista.

Cyathea pinnatifida
Polypodium vulgare



Missing part