



**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪ **642 085**

<p>⑳ Gesuchsnummer: 4777/79</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 22.05.1979</p> <p>③① Priorität(en): 07.07.1978 ES 471.572</p> <p>㉔ Patent erteilt: 30.03.1984</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.03.1984</p>	<p>⑦③ Inhaber: Conrad Limited, Nassau (BS)</p> <p>⑦② Erfinder: Dr. Francisco Ramon Alvarado Salgado, Tegucigalpa (HN) Blanca Zoila Ney Rivera, Tegucigalpa (HN) Dr. Antonio Horvath Sumi, Santiago (CL)</p> <p>⑦④ Vertreter: Dipl.-Ing. H.R. Werffeli, Zollikerberg</p>
--	---

**⑤④ Verfahren zur Gewinnung der polaren Fraktion mit antipsoriatischer Wirksamkeit eines Extraktes aus Farnpflanzen sowie ein gemäss diesem Verfahren hergestelltes Präparat.**

⑤⑦ Zur Gewinnung dieser polaren Fraktion werden Rhizome und Blätter der *Dryopteris crassirhizoma*, *Polypodium vulgare* L., *Polypodium leucotomos*, *Phlebodium Decumanum* J. Smith, *Polypodium decumanum*, *Cyathea taiwaniana*, und Rhizome von *Polypodium aureum* L. und *Polypodium triseriale* extrahiert. Dazu schneidet man die Rhizome in Streifen und trocknet die Rhizomstreifen und die Blätter. Das getrocknete Material wird darauf gemahlen, eine Extraktion dieses Materials mit Äthanol, Methanol oder Chloroform durchgeführt, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand gereinigt. Der halbverfestigte Rückstand wird in n-Hexan/Wasser (10:4) aufgenommen, über Nacht in einem Abscheider verbleiben gelassen, und dann die wässrige Phase abgetrennt. Die wässrige Lösung wird über ein Austauscher-Harz geführt und  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  bis zur Neutralisierung der Lösung hinzugefügt. Nach einer Verdampfung bis zu 1/10 der Ausgangslösung wird mit absolutem Alkohol ausgefällt. Die Ausfällung wird filtriert und das auskristallisierte Wasser erneut eingedampft, um eine Masse zu erhalten, die im Vakuum getrocknet wird, bis ein sehr weisses festes Material verbleibt.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Gewinnung der polaren Fraktion mit antipsoriatischer Wirksamkeit eines Extraktes aus Rhizomen und Blättern der *Dryopteris crassirhizoma*, *Polypodium vulgare* L., *Polypodium leucotomos*, *Phlebodium Decumanum* J. Smith, *Polypodium decumanum*, *Cyathea taiwaniana*, und Rhizome von *Polypodium aureum* L. und *Polypodium triseriale*, dadurch gekennzeichnet, dass man die Rhizome in Streifen zerschneidet und die Rhizomstreifen und die Blätter einem kontinuierlichen Trocknen bei einer nicht über 70°C liegenden Temperatur unterzieht, das getrocknete Material, das eine Restfeuchte von weniger als 8% aufweist, mahlt, um Teilchen eines Durchmessers bis zu 2 mm und einem Schüttgewicht zwischen 0,1 und 0,8/cm<sup>3</sup> zu gewinnen; eine Extraktion dieses Materials mit Äthanol, Methanol oder Chloroform durchführt, das Lösungsmittel verdampft und den Rückstand reinigt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man den halbverfestigten Rückstand in n-Hexan/Wasser aufnimmt, in einem Abscheider verbleiben lässt und die wässrige Phase abtrennt; die wässrige Lösung über ein Austauscher-Harz führt und anschliessend bis zur Neutralisierung mit Ca(OH)<sub>2</sub> versetzt, Portionen von Aktivkohle bis zur Klärung der Lösung hinzusetzt; bis zu 1/10 der Ausgangslösung eindampft und mit absolutem Alkohol ausfällt, die Ausfällung unter Absaugen filtriert und die filtrierte wässrige Lösung erneut eindampft, um eine zweite Ausfällung zu erhalten und schliesslich die vereinigten Fällungen im Vakuum trocknet, bis ein weisses, festes Material verbleibt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Rhizome in Streifen von 2 bis 3 cm Breite zerschneidet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man den halbverfestigten Rückstand in n-Hexan/Wasser, deren Volumenverhältnis 10:4 beträgt, aufnimmt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man den in n-Hexan/Wasser aufgenommenen halbverfestigten Rückstand über Nacht in einem Abscheider verbleiben lässt.

6. Polare Fraktion mit antipsoriatischer Wirkung eines Extraktes, hergestellt gemäss dem Verfahren nach Anspruch 1.

7. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch den Gehalt an polarer Fraktion eines Extraktes nach Anspruch 6.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Gewinnung der polaren Fraktion mit antipsoriatischer Wirksamkeit eines Extraktes aus Farnpflanzen sowie eine gemäss diesem Verfahren hergestellte Präparat.

Die Psoriasis und die in dem Ausdruck Parapsoriasis zusammengefassten Hautkrankheit wurden bisher vom wissenschaftlichen und theapeutischen Fortschritt nicht erfasst, und es ist kein Medikament bekannt, das die pathologischen Symptome des Kranken verbessert oder gar heilt.

Die Kenntnis der Krankheit lässt sich sehr weit zurückführen, und im Laufe der Zeit wurden unzählige Versuche zur Heilung derselben unternommen, wobei jedoch in der Praxis keine nennenswerten Ergebnisse erzielt werden konnten. Es kommt hinzu, dass die wenigen Mittel mit einer relativen Wirksamkeit zu Nebenerscheinungen führen, die für den Patienten schwerwiegende Folgen mit sich bringen.

Bezeichnenderweise kehrt man in letzter Zeit zu den altbekannten Heilmethoden zurück, da diese unschädlich sind

und zumindest symptomatologische Erleichterung bringen, jedoch niemals die Heilung oder zumindest eine bemerkenswerte Besserung.

Das Problem nimmt ständig zu, da die Anzahl der Patienten mit Psoriasis stetig wächst. Hierauf ist die Annahme zurückzuführen, dass eine genetische Übertragung stattfindet, wobei die Krankheitserscheinung in den Nachkommen offen oder versteckt in Erscheinung tritt oder zumindest latent vorliegt, wobei im letztgenannten Fall die akute Form nur dann zum Ausbruch kommt, wenn bestimmte pathologische Faktoren zusammentreffen, die das Krankheitsbild der Psoriasis hervorrufen.

Die Krankheit kann sich auf jedem beliebigen Teil der Körperoberfläche zeigen, wobei die Kopfhaut eine der am häufigsten befallenen Stellen ist und die Psoriasis sich in Form von «Schuppen» äussert. Oft wird diese Erscheinungsform vom Kranken im Anfangsstadium kaum beachtet und zunächst über einen längeren Zeitraum nur lokal behandelt, wodurch das Problem der Krankheit nur verschlechtert wird. Das Vorhandensein von «Schuppen» kann in 90% der Fälle beobachtet werden, in denen die Psoriasis andere Hautzonen angreift. Die Psoriasis verschont nicht nur keinen Teil der Körperoberfläche, sondern auch keine Altersstufe. Die Krankheit kann deshalb sowohl bei Neugeborenen als auch bei sechzig- oder siebzehnjährigen Greisen beobachtet werden.

Die geographische Ausdehnung der Psoriasis ist total und verschont keine Rasse, wobei jedoch anscheinend die schwarze Rasse etwas weniger anfällig ist.

Die häufigste Komplikation der Psoriasis kommt im Bereich der Gelenke zum Ausdruck, wobei jedoch auch die Leber- und Nierengewebe in einem fortgeschrittenen Stadium in Mitleidenschaft gezogen werden können.

In kurzer Zusammenfassung kann gesagt werden: Die Psoriasis und die Parapsoriasis sind Krankheitsbilder, die ohne Schwierigkeit diagnostiziert werden können, auch wenn eine anatomisch-pathologische Diagnose erforderlich ist. Die Häufigkeit der Krankheit nimmt ständig zu, und gemäss vorsichtigen Schätzungen leidet 1% der Weltbevölkerung an Psoriasis. Bisher ist kein wirksames Heilmittel bekannt, und der an Psoriasis Erkrankte verfügt ausschliesslich über Palliativmittel.

Es ist festgestellt worden, dass die natürliche polare Fraktion, die aus Rhizomen und Blättern von *Dryopteris crassirhizoma*, *Polypodium vulgare* L., *Polypodium leucotomos*, *Phlebodium decumanum*, *Cyathea taiwaniana* und Rhizome von *Polypodium aureum* L. und *Polypodium triseriale*, isoliert wurden, Heilwirksamkeit bei der Behandlung von Patienten beiderlei Geschlechts und beliebigen Alters haben, die an der Psoriasis bzw. Parapsoriasis leiden. Bei der Heilwirkung eingeschlossen sind auch die Abkömmlinge: Ester, Amide etc. Über 300 Patienten mit Psoriasis wurden oral mit einer geringen Dosis, z.B. täglich 5 mg je kg Körpergewicht, behandelt. Als Ergebnis der Behandlung über einen Zeitraum von 3 Monaten ergab sich, dass bei 80% der Patienten das Krankheitsbild verschwunden war. Bei einer Gruppe von 50 Patienten wurden Doppelblindversuche durchgeführt und es zeigte sich, dass das Mittel im Vergleich mit dem Placebo gleicher Grösse und Gestalt wirksam ist. Diese Fraktionen und deren Derivate wurden in allen Formen der Psoriasis und in verschiedenen Stadien des Krankheitsbildes angewendet.

Vom toxikologischen Standpunkt aus wurde keine Wirkung gefunden. Während der Forschung über einen Zeitraum von 12 Jahren haben die Untersuchungen des Blutbildes und des Knochenmarks, Funktionsprüfungen der Nieren und Leber sowie Urinproben keine Hinweise auf irgendwelche Veränderungen ergeben. Gemäss den Richtlinien der Food and Drug Administration of the United States und in Über-

einstimmung mit «Guidelines for Reproduction Studies for Safety Evaluation of Drugs for Human Use» verändern die Verbindungen weder bei Ratten und Mäusen noch bei Hunden die Fruchtbarkeit, und bei vier Generationen von Ratten und Mäusen und zwei Generationen von Hunden wurden keinerlei Missgeburten verursachende Wirkungen beobachtet.

Auch eine karzinogene Wirksamkeit konnte nicht festgestellt werden. Bei den entsprechenden Studien an Mäusen wurde während 24 Wochen täglich eine Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Tiere wurden ab der 7. Woche mit und ohne Einführung von Glasperlen in die Harnblase untersucht. Die bei diesen Studien angewandten Methoden werden von Jull, J.W. in Brit. J. Cancer, 5, 328 (1951) beschrieben, und die angewandte statistische Auswertung wird von Arcos und Mitarbeitern in «Chemical Induction of Cancer», S. 416, Academic Press Inc., New York (1963) beschrieben.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Gewinnung der polaren Fraktion mit antipsoriatischer Wirksamkeit eines Extraktes aus Rhizomen und Blättern der *Dryopteris crassirhizoma*, *Polypodium vulgare* L., *Polypodium leucotomos*, *Phlebodium Decumanum* J. Smith, *Polypodium decumanum*, *Cyathea taiwaniana*, und Rhizome von *Polypodium aureum* L. und *Polypodium triseriale*, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Rhizome in Streifen zerschneidet und die Rhizomstreifen und die Blätter einem kontinuierlichen Trocknen bei einer nicht über 70°C liegenden Temperatur unterzieht, das getrocknete Material, das eine Restfeuchte von weniger als 8% aufweist, mahlt, um Teilchen eines Durchmessers bis zu 2 mm und einem Schüttgewicht zwischen 0,1 und 0,8 g/cm<sup>3</sup> zu gewinnen; eine Extraktion dieses Materials mit Äthanol, Methanol oder Chloroform durchführt, das Lösungsmittel verdampft und den Rückstand reinigt.

Dabei ist es vorteilhaft, wenn man den halb-verfestigten Rückstand in n-Hexan/Wasser aufnimmt, in einem Abscheider verbleiben lässt und die wässrige Phase abtrennt; die wässrige Lösung über ein Austauschharz führt und anschliessend bis zur Neutralisierung mit Ca(OH)<sub>2</sub> versetzt, Portionen von Aktivkohle bis zur Klärung der Lösung hinzusetzt; bis zu 1/10 der Ausgangslösung eindampft und mit absolutem Alkohol ausfällt, die Ausfällung unter Absaugen filtriert und die filtrierte wässrige Lösung erneut eindampft, um eine zweite Ausfällung zu erhalten und schliesslich die vereinigten Fällungen im Vakuum trocknet, bis ein weisses, festes Material verbleibt.

Zweckmässige Weiterausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstand der Ansprüche 3 bis 5.

Die Erfindungen betrifft ferner eine gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren hergestelltes Präparat.

Der Wirkungsmechanismus der polaren Fraktion erfolgt über:

- a) Erhöhung der Durchlässigkeit durch die Zellwand für Zucker wie Glukose, Saccharose, Fruktose und Aminosäuren wie Valin, Lysin und andere in geringerem Masse.
- b) Erhöhung der Aktivität der Träger der Zellwand.
- c) Erhöhung des Wasseraustausches an der Zellwand.
- d) Wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Vorgenannten wurde eine Erhöhung der Aktivität der Hepatozyten beobachtet, woraus die grosse metabolische Wirkung hervorgeht.
- e) Erhöhung in der Aktivität des Wachstums und der Reife von Kollagen.

Die erfindungsgemässe polare Fraktion besitzt nicht die Wirksamkeit von Steroiden. Sie besitzt eine pulsverlangsa-

mende Wirkung ähnlich der Digitalinpräparate, wahrscheinlich aufgrund der Einwirkung auf die Zellwände des Myokardes.

Das erfindungsgemässe Verfahren ermöglicht die Extraktion mit industrieller Ausbeute dieser polaren Fraktion von Blättern und Rhizomen verschiedener Farnkräuter in ausreichenden Mengen zur Verwendung bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate. Um eine optimale Ausbeute zu erreichen, sollten die Blätter gesammelt werden, nachdem sich bereits die jungen Sporangien entwickelt haben.

Das erfindungsgemässe Verfahren umfasst beispielsweise folgende Schritte:

#### Trocknen

Die Rhizome werden in Streifen von 2 bis 3 cm Breite zerschnitten, die Blätter werden, wie sie gesammelt wurden, getrocknet. Das Trocknen findet kontinuierlich statt, wobei das Material in einem üblichen Trockner eingebracht wird, z.B. ein rotierendes metallisches Drahtgewebe einer Breite von ca. 5 m und einer Länge von ca. 25 m, das innerhalb einer heissen Kammer bewegt wird, wobei die Temperatur nicht mehr als 70°C beträgt. Durch Einregulierung der Geschwindigkeit der rotierenden metallischen Drahtgewebetrommel kann annähernd eine halbe Tonne feuchtes Material pro Stunde getrocknet werden.

#### Mahlen

Das getrocknete Material (Restfeuchtigkeit unter 8%) wird mittels einer Scheibemühle gemahlen, die derartig eingestellt ist, dass Teilchen von 2 mm erhalten werden.

#### Extraktion/Verdampfung

Die Extraktion kann mit Äthanol, Methanol oder Chloroform, vorzugsweise mit Methanol in einem Volumenverhältnis von 1:4 durchgeführt werden. Die Verdampfung erfolgt bis zum Erhalt eines Restes von 1/5 des Ausgangsvolumens.

#### Reinigung

1. Der halb-verfestigte Rückstand der Extraktion-Verdampfung wird in einem System von nichtmischbaren Lösungsmitteln n-Hexan/Wasser (10:4) verteilt. Nach Belassen in einem Abscheider über Nacht werden Lipide und Harze in der Hexan-Phase verworfen.
2. Die getrennte und filtrierte Lösung wird über ein Austauschharz geführt.
3. Es wird Ca(OH)<sub>2</sub> bis zur Neutralisierung hinzugefügt.
4. Die Lösung wird durch Hinzufügung von Aktivkohle geklärt.
5. Diese Lösung wird bis auf 1/10 des Ausgangsvolumens eingedampft und in einer wasserfreien organischen Flüssigkeit, die mit Wasser vermischtbar ist, ausgefällt, z.B. absolutem Alkohol.
6. Der Niederschlag wird unter Saugwirkung abfiltriert und ergibt eine erste stabförmige Masse, die auskristallisierten Wasser werden erneut eingedampft, und man erhält eine zweite pulverförmige Masse.

Dieses Pulver wird im Vakuum getrocknet bis es eine weisse Farbe aufweist.

Bei der zweiten weissen, kristallinen Masse handelt es sich nicht um eine definierte chemische Substanz, sondern um eine durch die Natur des verwendeten Ausgangsmaterials und das Verfahren der Extraktion und Reinigung bedingte Zusammensetzung.

Das Vorhandensein von D-Glykose und D-Fruktose in einer Proportion von insgesamt 70% ergibt sich aus den üblichen qualitativen Untersuchungen und der Isolierung

und der vollständigen Bestimmung der azetylierten Derivate. Weiterhin konnte das Vorhandensein von Säureverbindungen, die nur schwer von dem Zucker trennbar sind, nachgewiesen werden, und zwar sowohl durch Chromatographie als auch übliche spektroskopische Methoden.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden durch Einarbeiten der polaren Fraktion in pharmazeutische Träger entsprechend der anerkannten pharmazeutischen Praxis in herkömmlichen Dosierformen hergestellt. Der aktive Bestandteil, d.h. die polare Fraktion, liegt in den erfindungsgemäss hergestellten Zusammensetzungen in einer ausreichenden Menge vor, um die antipsoriatische Wirksamkeit zu zeigen.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten den aktiven Bestandteil vorzugsweise in einer Proportion von 10 bis 100 mg pro Einheitsdosierung. Der pharmazeutische Träger kann z.B. fest oder 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, Erdnussöl, Olivenöl und dgl. Der Träger oder das Verdünnungsmittel können ein Verzögerungsmittel wie Glycerilmonostearat oder Glycerildistearat, allein oder mit einem Wachs, enthalten.

Ein weiter 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 Körnchen eingeführt oder es kann einer Pastillen- oder Plätzchenform angepasst werden. Die Menge des festen Trägers kann in einem weiten Bereich schwanken, vorzugsweise liegt sie zwischen 25 und 300 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 hergestellten pharmazeutischen Zubereitungen in Form von Suspensionen oder flüssigen Lösungen umfassen nicht einfache Suspensionen oder flüssigen Lösungen aktiver Bestandteile in üblichen Lösungsmitteln, die zur Innenverabreichung nicht geeignet sind, um die gewünschte pharmazeutische Wirksamkeit hervorzurufen.

Ebenfalls möglich ist eine Einheitsdosierung in Form von Tabletten, Kapseln, Pastillen, Plätzchen, flüssigen Suspensionen oder sterilen injizierbaren Flüssigkeiten für die Innenverabreichung, um antipsoriatische Wirksamkeit zu schaffen, die einen pharmazeutischen Träger und eine polare Fraktion 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 50 bis 900 mg verabreicht, wobei der Bereich von 100 bis 300 mg besonders bevorzugt wird. Es ist von Vorteil, gleiche Dosen ein- bis viermal pro Tag zu verabreichen. Wenn die Verabreichung so erfolgt, wie sie vorstehend beschrieben wurde, 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, wodurch ein kontinuierlicher Einfluss des Medikamentes gestattet wird. Zweifelsfrei kann die intravenöse Injektion oder die kontinuierliche tropfenweise Zufuhr in Serum zur Vermeidung der Krise angewandt werden, wenn ernsthafte Ausbrüche der Psoriasis, die durch andere Medikamente her-

vorgelassen wurden, behandelt werden, wie im Falle von Steroiden oder durch die Krankheit selbst.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Tropfenform oder die Emulsion bei Kindern aus offensichtlichen Gründen 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.

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 48 l 95%igem Äthanol bei 70°C eineinhalb Stunden extrahiert.

Nach Eindämpfung wird der Rückstand mit n-Hexan/Wasser (15:10 l) aufgenommen und über Nacht in einem Abscheider stehengelassen. Die Hexan-Phase wird verworfen und die wässrige Phase wird gefiltert.

Das Filtrat wird über eine Austauschersäule geführt und anschliessend mit Alkali neutralisiert. Die neutralisierte Lösung wird geklärt und während 48 Stunden im gemässigten Vakuum fast bis zur Trockenzeit eingedampft (Ausbeute: ca. 150 g). Die getrocknete feste Masse wird erneut in Methanol gelöst und während der Nacht bei 4°C auskristallisiert.

#### Beispiel 2

36 kg einer trockenen Pflanze, granuliert in einer Scheibenmühle, um durch ein Nr. 10-Sieb (2,5 mm) durchzutreten, wurde kontinuierlich mit n-Hexan bei Raumtemperatur extrahiert. Die Hexanlösung wird konzentriert und mit Wasser während der Nacht in einen Abscheider eingebracht. Die Hexan-Phase wird verworfen und die wässrige Phase eingedampft.

Der Rückstand der mit Hexan extrahierten Pflanze, wird in heissem Äthanol aufgenommen und während der Nacht in einer ausreichenden Menge stehengelassen, um eine gesättigte Lösung zu bilden. Die Lösung wird gefiltert und der wässrigen Phase hinzugefügt und danach über eine Austauschersäule geführt. Danach wird die Lösung neutralisiert und geklärt und fast bis zur Trockenheit eingedampft.

Die feste Masse wird erneut in 70%igem Äthanol gelöst und während der Nacht beim Raumtemperatur auskristallisiert. Die Kristalle werden verworfen und die flüssige Phase wird eingedampft (Ausbeute: 180 g) und im Vakuum getrocknet.

#### Beispiel 3

12 kg trockene Rhizome wurden in einer Scheibenmühle granuliert und durch ein Nr. 10-Sieb (2,5 mm) gesiebt. Anschliessend wurde kontinuierlich mit Chloroform bei Raumtemperatur extrahiert. Die Lösung wird konzentriert und erneut in n-Hexan/Wasser gelöst. Die Hexanphase wird verworfen und die wässrige Phase eingedampft.

Der Rückstand der extrahierten Rhizome wird in heissem Methanol aufgenommen und über 16 Stunden stehengelassen. Die Lösung wird gefiltert und über eine Austauschersäule geführt.

Der Extrakt wird neutralisiert und geklärt und danach eingedampft und über Nacht in 95%igem Äthanol in einen Kristallisator eingebracht. Die Kristalle werden verworfen und die flüssige Phase wird eingedampft und danach im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 84 g).

#### Beispiel 4

Unter Rückfluss werden während eineinhalb Stunden 12 kg einer getrockneten und granulierten (Nr. 10-Sieb, 2,5 mm)

Pflanze mit 90%igem Methanol bei 70°C extrahiert. Der Extrakt wird gefiltert, eingedampft und in n-Hexan/Wasser (3:2) eingebracht. Die Lösung wird über Nacht stehen gelassen, die Hexan-Phase wird verworfen und die wässrige Phase gefiltert und eingedampft.

Der Rückstand wurde in 90%igen heißen Äthanol aufgenommen und über eine Austauschersäule geführt.

Der Extrakt wird neutralisiert und bis auf ein Zehntel des Ausgangsvolumens eingedampft und danach bei Kälte auskristallisiert. Die Lösung wird gefiltert, die Kristalle verworfen und die wässrige Phase im Vakuum getrocknet (Ausbeute: 240–250 g).

Die folgenden Beispiele pharmazeutischer Zubereitungen sind nicht als Beschränkung sondern als Erläuterung der Erfindung aufzufassen.

#### *Beispiel 1a*

Bestandteil	Menge
Polare Fraktion	40 mg
Laktose	60 mg

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

5

#### *Beispiel 2a*

Bestandteil	Menge
10 Polare Fraktion	60 mg
Stärke	60 mg
Talk	5 mg
Kaolin	5 mg
15 Polyvinylpyrrolidon	5 mg

Die Fraktion und die Stärke werden gemischt und mit einer Lösung von 10%iger Gelatine unter Einschluss von

20 Polyvinylpyrrolidon granuliert. Die Granallien werden gesiebt, getrocknet und dann mit Kaolin und Talk gemischt und zu Tabletten umgeformt.