

(10)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

**0 154 872**

**B1**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(4)

Veröffentlichungstag der Patentschrift: 22.11.90

(5)

Int. Cl.<sup>5</sup>: A 61 K 35/78

(7)

Anmeldenummer: 85102014.9

(22)

Anmeldetag: 23.02.85

(54)

Verfahren zur Herstellung flavonreicher Kamillenextrakte.

(30)

Priorität: 16.03.84 DE 3409619

(4)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
18.09.85 Patentblatt 85/38

(6)

Bekanntmachung des Hinweises auf die  
Patenterteilung:  
22.11.90 Patentblatt 90/47

(54)

Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI SE

(56)

Entgegenhaltungen:  
EP-A-0 175 185  
DE-A-2 402 802  
DE-A-3 423 207  
FR-A-1 015 120

(71)

Patentinhaber: ASTA Pharma Aktiengesellschaft  
Weismüllerstrasse 45  
D-6000 Frankfurt am Main 1 (DE)

(72)

Erfinder: Isaac, Otto, Dr.  
Liesingstrasse 8  
D-6450 Hanau 9 (DE)  
Erfinder: Carle, Reinhold, Dr.  
Im Taubhaus 56a  
D-6074 Rödermark (DE)  
Erfinder: Dölle, Bernd, Dr.  
Steubenstrasse 133  
D-6070 Langen (DE)

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Courier Press, Leamington Spa, England.

**EP 0 154 872 B1**

## Beschreibung

Zur Herstellung von Kamillenextrakten wird üblicherweise eine Ganzdroge verwendet. Diese besteht aus den getrockneten Blütenköpfchen einschliesslich der zugehörigen Stielreste. Die Blütenköpfchen bestehen aus Blütenboden mit Hüllkelch, 12—20 Zungen- (Strahlen-) Blüten und zahlreichen Röhrenblüten. Der Anteil der Zungenblüten an der Ganzdroge liegt bei etwa 5—6%, der Röhrenblütenanteil bei 67—69% und der Rest entfällt auf Blütenböden mit Hüllkelch und Blütenstiel.

Je nach Reifezustand der Blütenköpfchen bei der Ernte, Art der Trocknung, Verarbeitung, Verpackung und Lagerung der Droge zerfällt ein Teil der Ganzdroge in die einzelnen Bestandteile, wobei der hauptsächlich aus Röhrenblüten bestehende Kamillengrus und die vorzugsweise aus Zungenblüten bestehenden Flügelblätter anfallen. Diese Flügelblätter und dieser Kamillengrus werden im allgemeinen bereits bei der Drogenreinigung abgesiebt.

Der Kamillengrus und die Flügelblätter finden im Gemisch mit Kamillenfeinschnitt (das ist gehäckseltes Kamillenkraut) Verwendung als Füllung von Teeaufgussbeuteln. Kamillengrus wird ausserdem auch zur Gewinnung von Saatgut verwendet.

Für die Herstellung von Kamillenextrakten wird üblicherweise die von Grus und Flügelblättern weitgehend befreite Kamillenganzdroge eingesetzt. In einer solchen Ganzdroge ist jedoch das wichtige Flavon Apigenin und dessen Glykoside nicht mehr oder nur noch in geringem Masse vorhanden, da diese Inhaltsstoffe hauptsächlich in den Flügelblättern vorkommen. Aufgrund der ausgeprägten muskulotrop spasmodischen Wirkung von Apigenin und der ebenfalls spasmolytisch wirksamen Apigeninglykoside sind Extrakte mit einem hohen Gehalt an diesen Flavonoiden von therapeutischem Interesse.

Da diese Flügelblätter einen weitaus geringeren Gehalt an ätherischem Öl haben als die Röhrenblüten beziehungsweise die intakten Blütenköpfchen, wurden sie bis jetzt nicht für eine Extraktion der Kamille mit dem Ziel der Herstellung von Kamillenextrakten verwendet.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bei der Extraktion mit den üblicherweise zur Kamillenextraktion verwendeten Lösungsmitteln ein Teil der Blütenköpfchen beziehungsweise der bisher verwendeten Ganzdroge durch Flügelblätter ersetzt werden kann, ohne dass der Gehalt an ätherischem Öl und seinen Bestandteilen zurückgeht. Man erhält dadurch Kamillenextrakte mit einem erhöhten Flavongehalt von mindestens 80 µg % an natürlichen Flavonoiden (bezogen auf den Extrakt) (insbesondere Apigenin und seine Glykoside) bei praktisch unverändertem Gehalt an ätherischem Öl die durch Extraktion einer Kamillendroge und Kamillenflügelblättern erhalten werden.

Für das erfindungsgemässe Verfahren wird eine wie oben beschriebene Kamillenganzdroge

(ohne Grus- und Flügelblattanteil) oder eine übliche Kamillendroge, bei der die teilweise abgefallenen Röhrenblüten und Flügelblätter nicht entfernt sind, eingesetzt. Die zu extrahierende Kamille (beispielsweise Kamillenblüten, alle Sorten der Art *Matricaria recutita*) soll möglichst nicht länger als ein Jahr unter üblichen Lagerungsbedingungen gelagert sein, da sonst ein zu starker Verlust an ätherischem Öl und dessen Bestandteilen eintritt. Die Kamille soll auf übliche Weise getrocknet worden sein, beispielsweise durch künstliche Luftzufuhr oder auch durch Trocknung im Sonnenlicht (Temperatur beispielsweise 30—70°C, gegebenenfalls auch bis 100°C). Vorzugsweise soll die Trocknung sofort nach der Ernte und in dünnen Schichten (beispielsweise 5—20 cm Dicke) bei einer Lufttemperatur von nicht höher als 50°C erfolgen unter Vermeidung von direktem Sonnenlicht. Im allgemeinen beträgt der Feuchtigkeitsgehalt der einzusetzenden Kamillendroge 3—15%, insbesondere 8—10%.

Insbesondere ist für das erfindungsgemässe Verfahren eine Kamillendroge (Extraktionsware) geeignet mit einem Gehalt an ätherischem Öl von mindestens 750 mg%, beispielsweise 750 bis 1200 mg%, einem Anzulangehalt von mindestens 50 mg%, beispielsweise 50 bis 250 mg% und einem Bisabololgehalt von mindestens 150 mg%, beispielsweise 150 bis 300 mg%. Bei der Kamille kann es sich um diploide oder tetraploide Kamille handeln. Vorzugsweise eignet sich für das erfindungsgemässe Verfahren eine Kamillendroge gemäß der deutschen Patentschrift 24 02 802 sowie den deutschen Patentanmeldungen P 34 23 207 und P 34 46 216.

Die verwendeten Flügelblätter können von der gleichen Kamille stammen, aus der die Droge hergestellt wurde. Selbstverständlich können die Flügelblätter aber auch von einer Kamille anderer Provenienz stammen.

Die Kamillenflügelblätter können frisch oder getrocknet eingesetzt werden. Unter frischen Kamillenflügelblättern werden solche verstanden, die innerhalb von 24 Stunden nach dem Pflücken extrahiert werden oder innerhalb dieser Zeit eingefroren werden.

Der Anteil der Flügelblätter, welcher der Kamillendroge zugesetzt wird, liegt beispielsweise zwischen 5 und 30, vorzugsweise 10 bis 20 Gewichtsteilen der getrockneten Flügelblätter bezogen auf 100 Gewichtsteile des eingesetzten Drogenmaterials (Droge mit üblichem Flügelblattanteil von 5 bis 6 Gewichtsprozent oder Droge, bei welcher die Flügelblätter (Zungenblüten) durch Absieben entfernt wurden).

Das Verhältnis der zugesetzten getrockneten Flügelblätter zu den getrockneten Kamillenblütenköpfchen (Röhrenblüten und Blütenboden mit Hüllkelch und Blütenstielanteil) beträgt zum Beispiel: 1 zu 9 bis 1 zu 2, 3, vorzugsweise 1 zu 4 Gewichtsteile. Falls die Flügelblätter in Form von frischen Flügelblättern verwendet werden, ist eine entsprechend höhere Gewichtsmenge an Flügelblättern zu verwenden (das heisst, die

Leichtgewichtsmenge, die dem Drogenäquivalent entspricht). Im allgemeinen wird man bei frischen Flügelblättern das 3—5 fache, insbesondere 4—5 fache der Gewichtsmenge nehmen, die im Falle von getrockneten Flügelblättern eingesetzt wird.

Die Flügelblätter (Zungenblüten) enthalten nur etwa 12% des in den Kamillenblüten enthaltenen ätherischen Öls.

Die Kamillenblüten und die Flügelblätter können zerkleinert verwendet werden. Bei den Blüten ist es jedoch günstiger, wenn diese möglichst unzerkleinert sind. Die Flügelblätter können vor der Extraktion homogen mit der Kamillendroge vermischt werden. Falls die Extraktion unter Verwendung von Mischmaschinen erfolgt, entsteht eine homogene Vermischung der Flügelblätter mit der eingesetzten Droge im Verlauf der Extraktion; eine vorherige Vermischung von Flügelblättern und Droge ist dann nicht erforderlich. Es ist auch möglich, die Kamillendroge und die Flügelblätter getrennt mit den angegebenen Mitteln zu extrahieren und dann die Extrakte zu vereinigen, wobei der Flügelblattextrakt zweckmäßig unter schonenden Bedingungen (zum Beispiel Vakuum) eingeeengt wird.

Zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens können Mischeinrichtungen, zum Beispiel sogenannte Muldenmischmaschinen, Perkolatoren und andere geeignete Extraktionsapparaturen verwendet werden. Die Temperatur während der Extraktion beträgt beispielsweise 10 bis 50°C. Eine Kühlung ist nicht erforderlich.

Falls die Extraktion mittels Mischmaschinen erfolgt, soll die Drehzahl des Mischwerkes insbesondere so eingestellt werden, daß jeweils die Umlaufgeschwindigkeit eines Punktes an der Peripherie des Mischwerkes zwischen 2,8 und 1,4 m/Sekunde liegt, wobei die Extraktionszeit vorzugsweise zwischen 15 Minuten und 3 Stunden, insbesondere 30 bis 120 Minuten liegt.

Für ein Mischwerk mit einem Radius von 55 cm ist zum Beispiel eine Umdrehungsgeschwindigkeit von 50 bis 250 Umdrehungen/Minute günstig, wobei die Extraktionszeit dann beispielsweise 15 Minuten bis 3 Stunden beträgt. Vorzugsweise wählt man bei einem Mischer dieser Größe eine Umdrehungsgeschwindigkeit von 50 bis 250 Umdrehungen/Minute, wobei eine Extraktionszeit von 15 bis 120 Minuten ausreichend ist.

Als Lösungsmittel kommen insbesondere gerade oder verzweigte aliphatische, ein- oder mehrwertige Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in Frage, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Propanol-(2), Butanol, Glycerin, Solketal (2-Dimethyl-4-oxymethyl-1,3-dioxolan) und ähnliche, sowie Gemische dieser Lösungsmittel mit Wasser.

Es können auch Gemische dieser Lösungsmittel verwendet werden. Die Mindestmenge an Lösungsmitteln beträgt 2 Teile Lösungsmittel auf 1 Teil Droge. Im allgemeinen verwendet man 2 bis 20 Teile Lösungsmittel auf 1 Teil Droge, insbesondere 3 bis 10 Teile Lösungsmittel auf 1 Teil Droge.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Kamillenextrakte enthalten mindestens 80, vorzugsweise

90—170 mg% an natürlichen Flavonen, wobei es sich hierbei im wesentlichen um Apigenin und Apigeninglukoside (berechnet als Apigenin) handelt.

Der Gehalt an ätherischem Öl der erfindungsgemässen Kamillenextrakte ist mindestens 80, vorzugsweise 120—150 mg%.

Der Gehalt an natürlichen Flavonen (Apigenin und dessen Glukosiden) in den erfindungsgemässen Kamillenextrakten beträgt mindestens 0,4, vorzugsweise 0,425—0,8 Gewichtsprozent, bezogen auf die eingesetzte Drogenmenge mit einem Flügelblattanteil von 5—30 Gewichtsprozent.

Der Gehalt an Azulen bei den erfindungsgemässen Extrakten ist beispielsweise 3 mg% vorzugsweise 3—15 mg%.

#### Beispiele

##### Beispiel 1

Ein Gemisch aus 320 g Kamillenblüten (ätherisches Öl 750 mg%; Azulen 42 mg%) und 80 g Flügelblättern (ätherisches Öl 196 mg%; Azulen 0,4 mg%) wird mit 2100 g Ethanol (40 Gewichtsprozent) in einem Muldenmischer bei einer Drehzahl des Mischwerkes von 65 Umdrehungen pro Minute extrahiert. Nach 90 Minuten wird das Drogengut abgepresst und der Extrakt filtriert. Im Extrakt wird der Wirkstoffgehalt in bekannter Weise ermittelt:

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| Azulen                                              | 10,4 mg%  |
| ätherisches Öl                                      | 98,6 mg%  |
| Apigenin und Apigenin-glucoside (ber. als Apigenin) | 141,0 mg% |
| Extraktivstoffe                                     | 6,85 %    |

Vergleichsbeispiel (bekanntes Verfahren) 400 g Kamillenblüten (wie oben angegeben) werden mit 2100 g Ethanol (40 Gewichtsprozent) in einem Muldenmischer bei einer Drehzahl des Mischwerkes von 65 Umdrehungen pro Minute extrahiert. Nach 90 Minuten wird das Drogengut abgepresst und der Extrakt filtriert. Im Extrakt wird der Wirkstoffgehalt in bekannter Weise ermittelt:

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| Azulen                                              | 11,2 mg%  |
| ätherisches Öl                                      | 101,3 mg% |
| Apigenin und Apigenin-glucoside (ber. als Apigenin) | 65,3 mg%  |
| Extraktivstoffe                                     | 6,53 %    |

##### Beispiel 2

Ein Gemisch aus 240 g Kamillenblüten (ätherisches Öl 750 mg%; Azulen 42 mg%) und 60 g Flügelblättern (ätherisches Öl 196 mg%; Azulen, 0,4 mg%) wird mit 2100 g Propanol-(2) (33 Gewichtsprozent) in einem Muldenmischer bei 65 Umdrehungen pro Minute extrahiert. Nach 90 Minuten wird das Drogengut abgepresst und der Extrakt filtriert. Im Extrakt wird der Wirkstoffgehalt in bekannter Weise ermittelt:

|                                                            |           |
|------------------------------------------------------------|-----------|
| Azulen                                                     | 4,9 mg%   |
| ätherisches Öl                                             | 87,6 mg%  |
| Apigenin und Apigenin-<br>glucoside (ber. als<br>Apigenin) | 106,4 mg% |
| Extraktivstoffe                                            | 7,09 %    |

Vergleichsbeispiel (bekanntes Verfahren) 300 g Kamillenblüten (wie oben angegeben) werden mit 2100 g Propanol-(2) (33 Gewichtsprozent) in einem Muldenmischer bei 65 Umdrehungen pro Minute extrahiert. Nach 90 Minuten wird das Drogengut abgepresst und der Extrakt filtriert. Im Extrakt wird der Wirkstoffgehalt in bekannter Weise ermittelt:

|                                                            |          |
|------------------------------------------------------------|----------|
| Azulen                                                     | 6,7 mg%  |
| ätherisches Öl                                             | 82,1 mg% |
| Apigenin und Apigenin-<br>glucoside (ber. als<br>Apigenin) | 53,0 mg% |
| Extraktivstoffe                                            | 6,6 %    |

#### Patentansprüche

1. Kamillenextrakte mit erhöhtem Flavongehalt von mindestens 80 mg% an natürlichen Flavonen (bezogen auf den Extrakt), die durch Extraktion einer Kamillendroge und Kamillenflügelblättern erhalten werden.

2. Kamillenextrakt mit einem erhöhten Gehalt an natürlichen Flavonen, wobei dieser Flavongehalt von dem Zusatz von Flügelblättern vor oder während der Extraktion herrührt.

3. Verfahren zur Herstellung von flavonreichen Kamillenextrakten, dadurch gekennzeichnet, daß diese durch Extraktion einer Kamillendroge unter Zusatz vom Kamillenflügelblättern erhalten werden.

4. Verfahren zur Herstellung von flavonreichen Kamillenextrakten, dadurch gekennzeichnet, daß diese durch Extraktion einer Kamillendroge unter Zusatz von Kamillenflügelblättern mit gegebenenfalls wasserhaltigen aliphatischen ein- oder mehrwertigen Alkoholen bei Temperaturen zwischen 10 bis 50°C erhalten werden.

5. Kamillenextrakte, erhältlich nach Anspruch 3 oder 4.

6. Verwendung von Kamillenflügelblättern bei der Extraktion einer Kamillendroge.

7. Verwendung von Kamillenflügelblättern als Zusatz zu einer Kamillendroge und gegebenenfalls anschließende Extraktion des aus der Kamillendroge und den Flügelblättern erhaltenen Produktes.

#### Revendications

1. Extraits de camomille ayant une teneur élevée en flavones, d'au moins 80 mg % de flavones naturelles (par rapport à l'extrait), qui sont obtenus par extraction d'une drogue de camomille et de fleurs ligulées de camomille.

2. Extrait de camomille ayant une teneur élevée en flavones naturelles, cette teneur en flavones provenant de l'addition de fleurs ligulées de camomille avant ou pendant l'extraction.

3. Procédé de préparation d'extraits de camomille riches en flavones, caractérisé en ce que ceux-ci sont obtenus par extraction d'une drogue de camomille avec addition de fleurs ligulées de camomille.

4. Procédé de préparation d'extraits de camomille riches en flavones, caractérisé en ce que ceux-ci sont obtenus par extraction d'une drogue de camomille avec addition de fleurs ligulées de camomille, par des mono- ou polyalcools aliphatiques contenant éventuellement de l'eau, à des températures comprises entre 10 et 50°C.

5. Extraits de camomille, obtenus selon la revendication 3 ou 4.

6. Utilisation de fleurs ligulées de camomille dans l'extraction d'une drogue de camomille.

7. Utilisation de fleurs ligulées de camomille comme additif à une drogue de camomille, cette addition étant éventuellement suivie d'une extraction du produit obtenu à partir de la drogue de camomille et des fleurs rigulées.

#### Claims

1. Camomile extracts having an increased flavone content of at least 80 mg-% natural flavones (based on the extract), which are obtained by extraction of a camomile drug and camomile wing petals.

2. A camomile extract having an increased content of natural flavones, this flavone content emanating from the addition of wing petals before or during the extraction.

3. A process for the production of camomile extracts rich in flavones, characterized in that they are obtained by extraction of a camomile drug with addition of camomile wing petals.

4. A process for the production of camomile extracts rich in flavones, characterized in that they are obtained by extraction of a camomile drug with addition of camomile wing petals with optionally aqueous aliphatic, mono- or polyhydric alcohols at temperatures of 10 to 50°C.

5. Camomile extracts obtainable by the process claimed in claim 3 or 4.

6. The use of camomile wing petals in the extraction of a camomile drug.

7. The use of camomile wing petals as an additive to a camomile drug and, optionally, subsequent extraction of the product obtained from the camomile drug and the wing petals.

REGISTER ENTRY FOR EP0154872

European Application No EP85102014.9 filing date 23.02.1985

Application in German

Priority claimed:

16.03.1984 in Federal Republic of Germany - doc: 3409619

Designated States BE CH DE FR GB IT LI SE AT

Title PROCESS FOR THE PREPARATION OF CAMOMILE EXTRACTS RICH IN FLAVONE

Applicant/Proprietor

DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT, Weissfrauenstrasse 9, D-6000 Frankfurt am Main  
1, Federal Republic of Germany [ADP No. 50480391002]

Inventors

DR. OTTO ISAAC, Liesingstrasse 8, D-6450 Hanau 9, Federal Republic of  
Germany [ADP No. 53527750001]

DR. REINHOLD CARLE, Im Taubhaus 56a, D-6074 Rödermark, Federal Republic of  
Germany [ADP No. 53527768001]

DR. BERND DÖLLE, Steubenstrasse 133, D-6070 Langen, Federal Republic of  
Germany [ADP No. 53527776001]

Classified to

A5B U1S  
A61K

Address for Service

ELKINGTON AND FIFE, Beacon House, 113 Kingsway, London, WC2B 6PP, United  
Kingdom [ADP No. 00000067034]

Publication No EP0154872 dated 18.09.1985 and granted by EPO 22.11.1990.  
Publication in German

Examination requested 23.02.1985

Patent Granted with effect from 22.11.1990 (Section 25(1)) with title PROCESS  
FOR THE PREPARATION OF CAMOMILE EXTRACTS RICH IN FLAVONE. Translation  
filed 21.02.1991

---

08.01.1988 EPO: Search report published on 13.01.1988

Entry Type 25.11 Staff ID.

Auth ID. EPT

31.01.1989 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details  
from

DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT, Weissfrauenstrasse 9, D-6000 Frankfurt  
am Main 1, Federal Republic of Germany [ADP No. 50480391002]  
to

ASTA PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Weismüllerstrasse 45, D-6000  
Frankfurt am Main 1, Federal Republic of Germany

[ADP No. 50321686001]

Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

TIMED: 05/08/91 16:01:27

REGISTER ENTRY FOR EP0154872 (Cont.)

PAGE: 2

22.10.1990 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details  
from

ASTA PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Weismüllerstrasse 45, D-6000  
Frankfurt am Main 1, Federal Republic of Germany

[ADP No. 50321686001]

to

ASTA PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Weismüllerstrasse 45, D-6000  
Frankfurt am Main 1, Federal Republic of Germany

[ADP No. 50321686001]

Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

23.10.1990 FILE RAISED.

Entry Type 10.1 Staff ID. NO1 Auth ID. AA

02.11.1990 ELKINGTON AND FIFE, Beacon House, 113 Kingsway, London, WC2B 6PP,  
United Kingdom

[ADP No. 00000067034]

registered as address for service

Entry Type 8.11 Staff ID. NO1 Auth ID. AA

08.07.1991 Application under Section 32(2)(d) for correction of the register  
filed on 5.6.91.

Entry Type 10.1 Staff ID. ES1 Auth ID. HEO

08.07.1991 Application under Section 32(2)(d) filed on 5.6.91 allowed on  
8.7.91.

Entry Type 10.1 Staff ID. ES1 Auth ID. HEO

\*\*\*\* END OF REGISTER ENTRY \*\*\*\*

DA80-01  
FG

OPTICS - PATENTS

05/08/91 16:02:02  
PAGE: 1

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER EP0154872

PROPRIETOR(S)

ASTA Pharma Aktiengesellschaft, Weismüllerstrasse 45, W-6000  
Frankfurt am Main 1, Federal Republic of Germany

DATE GRANTED 22.11.1990

DATE NEXT RENEWAL DUE 23.02.1992

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL 12.02.1991

YEAR OF LAST RENEWAL 07

STATUS PATENT IN FORCE



PATENT NO EP(UK) ..... 0154872 /

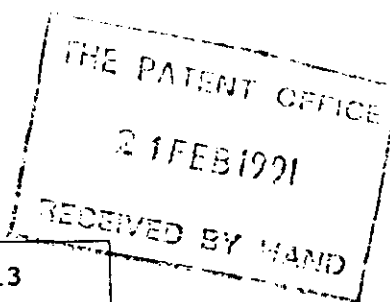
THE BRITISH LIBRARY  
SCIENCE REFERENCE AND INFORMATION SERVICE

**TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT (UK)  
UNDER SECTION 77(6) (a)**

Date of Publication of the Translation ..... 27.3.91



For official use



Your reference

JIM/SJE/SD EPT 4313

**Notes**

Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters.

A prescribed fee is payable with this form. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-829 6910).

Paragraph 1 of Schedule 4 to the Patents Rules 1990 governs the completion and filing of this form.

This form must be filed in duplicate and must be accompanied by a translation into English, in duplicate, of:

- the whole description
- those claims appropriate to the UK (in the language of the proceedings)

including all drawings, whether or not these contain any textual matter but excluding the front page which contains bibliographic information. The translation must be verified to the satisfaction of the Comptroller as corresponding to the original text.

**The  
Patent  
Office**

**Filing of translation of  
European Patent (UK) under  
Section 77(6)(a)**

**Form 54/77**

**Patents Act 1977**

**1 European Patent number**

- 1 Please give the European Patent number:  
0 154 872

**2 Proprietor's details**

- 2 Please give the full name(s) and address(es) of the proprietor(s) of the European Patent (UK):

Name ASTA Pharma Aktiengesellschaft

Address Weismüllerstrasse 45,  
D-6000 Frankfurt am Main 1,  
GERMANY.

Postcode

ADP number  
(if known):

**3 European Patent Bulletin date**

- 3 Please give the date on which the mention of the grant of the European Patent (UK) was published in the European Patent Bulletin or, if it has not yet been published, the date on which it will be published:

Date

22 11 90  
(day month year)

Please turn over ➡

**④ Agent's details**

4 Please give name of agent (if any):

Elkington and Fife

⑤ An address for service in the United Kingdom must be supplied.

**⑤ Address for service**

5 Please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name Elkington and Fife

Address Beacon House  
113 Kingsway  
London

Postcode WC2B 6PP

ADP number  
(if known)

**Signature**

Please sign here ➡

Signed

*Elkington & Fife*

Date

21 02 91

(day month year)

**Reminder**

Have you attached:

☒ one duplicate copy of this form?

☒ two copies of the translation (verified to the satisfaction of the Comptroller)?

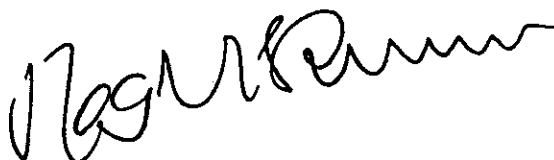
☐ any continuation sheets (if appropriate)?

THE PATENTS ACTS, 1977

IN THE MATTER OF  
EP(UK) 0 154 872  
of ASTA PHARMA AG.

I, ROGER CHARLES STANFORD TUNN, Technical Translator of 4, Plymouth Park, Sevenoaks, Kent, do hereby declare that I am conversant with the German and English languages and am a competent translator thereof. I declare further that my name is included in the list of people from whom the Comptroller is prepared to accept translations from the German language and that to the best of my knowledge and belief the following is a true translation into the English language of the authentic text of EP(UK) 0 154 872 (formerly 85102014.9).

SIGNED this 18th day of February, 1991.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Roger C.S. Tunn', written in a cursive style.

ROGER C.S TUNN

Camomile extracts are normally prepared from a whole drug which consists of the dried flower heads, including the associated pedicel remains. The flower heads consist of receptacles with calyx, 12 to 20 lingulate (ray) flowers and numerous tubular flowers. The percentage content of lingulate flowers in the whole drug is between about 5 and 6% while the percentage content of tubular flowers is between 67 and 69%, the rest being made up of receptacles with calyx and pedicel.

Depending on the ripeness of the flower heads at harvest time, the method of drying, processing, packaging and storage of the drug, part of the whole drug disintegrates into the individual constituents with accumulation of camomile husks consisting mainly of tubular flowers and the wing petals consisting chiefly of lingulate flowers. The wing petals and the camomile husks are generally sifted off during recovery of the drug.

The camomile husks and the wing petals are used in admixture with camomile fines (i.e. chopped camomile herb) to fill tea bags. In addition, camomile husks are also used for the recovery of seeds.

The whole camomile drug substantially freed from husks and wing petals is normally used for the preparation of camomile extracts. However, the important flavone apigenine and its glycosides are only present in traces, if at all, in this whole drug because these ingredients occur mainly in the wing petals. By virtue of the pronounced musculotropically spasmolytic effect of apigenine and its glycosides, which also show spasmolytic activity, extracts having a high content of these flavones are of therapeutic interest. Since these wing petals have a far lower content of essential oil than the tubular flowers or the intact flower heads, they have not hitherto been used for the extraction of camomile with the object of producing camomile extracts.

It has now surprisingly been found that, where extraction is carried out with the solvents typically used for extracting camomile, the flower heads or the whole drug hitherto used can be partly replaced by wing petals without any reduction in the content of essential oil and its constituents. It is possible in this way to obtain camomile extracts having an increased flavone content of at least 80 mg-% natural flavone (based on the extract, more particularly apigenine and its glycosides) for substantially the same content of essential oil obtained by extraction of a camomile drug and camomile wing petals.

A whole camomile drug as described above (without the husks and wing petals) or a typical camomile drug in which the partly fallen tubular flowers and wing petals have not been removed is used for the process according to the invention. The camomile to be extracted (for example camomile flowers, all varieties of the species *Matricaria recutita*) should not be stored for longer than one year under typical storage conditions because otherwise an excessive loss of essential oil and its constituents occurs. The camomile should have been dried in the usual way, for example by exposure to artificial air or even by drying in sunlight (temperature for example 30 to 70°C, possibly even as high as 100°C). Drying should preferably be carried out in thin layers (for example 5 to 20 cm thick) immediately after harvesting at an air temperature no higher than 50°C and away from direct sunlight. The moisture content of the camomile drug to be used is generally between 3 and 15% and more particularly between 8 and 10%.

A camomile drug (extraction material) containing at least 750 mg-%, for example 750 to 1200 mg-%, essential oil, at least 50 mg-%, for example 50 to 250 mg-%, azulene and at least 150 mg-%, for example 150 to 300 mg-%, bisabolol is particularly suitable for the process according to

the invention. The camomile may be a diploid or tetraploid camomile. A camomile drug according to German patent 24 02 802 and German patent applications P 34 23 207 and P 34 46 216 is preferably used for the process according to the invention. The wing petals used may come from the same camomile from which the drug was prepared. However, the wing petals may of course also come from a camomile of different origin. The camomile wing petals may be used fresh or dried. Fresh camomile wing petals are understood to be wing petals which are extracted or frozen within 24 hours of plucking.

The quantity of wing petals added to the camomile drug is, for example, between 5 and 30 parts by weight and preferably between 10 and 20 parts by weight dried wing petals per 100 parts by weight of the drug material used (drug having a typical wing petal content of 5 to 6% by weight or drug in which the wing petals (lingulate flowers) have been removed by sieving).

The ratio of dried wing petals added to dried camomile flower heads (tubular flowers and receptacles with calyx and pedicel component) is, for example, 1:9 to 1:2.3 and preferably 1:4 parts by weight. If the wing petals are used in the form of fresh wing petals, a correspondingly larger quantity by weight of wing petals (i.e. the quantity by weight which corresponds to the drug equivalent) has to be used. In general, fresh wing petals are used in 3 to 5 times and more particularly 4 to 5 times the quantity by weight used in the case of dried wing petals.

The wing petals (lingulate flowers) contain only about 12% of the essential oil present in the camomile flowers.

The camomile flowers and the wing petals may be used in size-reduced form. In the case of the flowers, however, it is more favourable if they are not size-reduced. The wing petals may be homogeneously mixed with the camomile drug before extraction. Where extraction is carried out

using mixing machines, a homogeneous mixture of the wing petals with the drug used is formed during extraction. In that case, preliminary mixing of the wing petals and the drug is not necessary. The camomile drug and the wing petals may be separately extracted with the agents mentioned and the extracts may then be combined, the wing petal extract best being concentrated under moderate conditions (for example vacuum).

Such mixing units as, for example, so-called trough mixing machines, percolators and other suitable extraction apparatus may be used to carry out the process according to the invention. The temperature prevailing during extraction is, for example, 10 to 50°C. There is no need for cooling.

Where extraction is carried out using mixing machines, the rotational speed of the mixer should be adjusted in particular in such a way that the speed of rotation of a point on the periphery of the mixer is between 2.8 and 1.4 m/second, the extraction time preferably being between 15 minutes and 3 hours and more preferably between 30 and 120 minutes.

For a mixer having a radius of 55 cm, a suitable rotational speed is, for example 50 to 250 r.p.m., in which case the extraction time is, for example, 15 minutes to 3 hours. Where a mixer of this size is used, the preferred rotational speed is 50 to 250 revolutions per minute, an extraction time of 15 to 120 minutes being sufficient.

Suitable solvents are, in particular, linear or branched aliphatic, monohydric or polyhydric alcohols containing 1 to 6 carbon atoms, such as for example methanol, ethanol, propan-2-ol, butanol, glycerol, solketal (2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane) and the like and also mixtures of these solvents with water.

Mixtures of these solvents may also be used. The minimum quantity of solvent is 2 parts solvent to 1 part

drug. The solvent is generally used in a quantity of 2 to 20 parts to 1 part drug and, more particularly, in a quantity of 3 to 10 parts to 1 part drug.

The camomile extracts obtained in accordance with the invention contain at least 80 mg-% and preferably 90 to 170 mg-% natural flavones, essentially apigenine and apigenine glucosides (expressed as apigenine). The content of essential oil in the camomile extracts according to the invention is at least 80 mg-% and preferably from 120 to 150 mg-%. The content of natural flavones (apigenine and its glucosides) in the camomile extracts according to the invention is at least 0.4% by weight and preferably from 0.425 to 0.8% by weight, based on the quantity of drug containing 5 to 30% by weight wing petals used.

The azulene content of the extracts according to the invention is, for example, 3 mg-% and preferably from 3 to 15 mg-%.

### Examples

#### Example 1

A mixture of 320 g camomile flowers (essential oil 750 mg-%; azulene 42 mg-%) and 80 g wing petals (etheral oil 196 mg-%; azulene 0.4 mg-%) is extracted with 2100 g ethanol (40% by weight) in a trough mixer at a rotational speed of the mixer of 65 r.p.m. After 90 minutes, the drug material is pressed off and the extract is filtered. The active-substance content of the extract is determined in known manner:

|                                                             |   |            |
|-------------------------------------------------------------|---|------------|
| Azulene                                                     | : | 10.4 mg-%  |
| Essential oil                                               | : | 98.6 mg-%  |
| Apigenine and apigenine glucosides (expressed as apigenine) | : | 141.0 mg-% |
| Extractive material                                         | : | 6.85 %     |



## Comparison Example (known process)

400 g camomile flowers (as described above) are extracted with 2100 g ethanol (40% by weight) in a trough mixer at a rotational speed of the mixer of 65 r.p.m. After 90 minutes, the drug material is pressed off and the extract is filtered. The active-substance content of the extract is determined in known manner:

|    |                                                             |   |            |
|----|-------------------------------------------------------------|---|------------|
|    | Azulene                                                     | : | 11.2 mg-%  |
| 10 | Essential oil                                               | : | 101.3 mg-% |
|    | Apigenine and apigenine glucosides (expressed as apigenine) | : | 65.3 mg-%  |
|    | Extractive material                                         | : | 6.53 %     |

15

## Example 2

A mixture of 240 g camomile flowers (essential oil 750 mg-%; azulene 42 mg-%) and 60 g wing petals (ethereal oil 196 mg-%; azulene 0.4 mg-%) is extracted with 2100 g propan-2-ol (33% by weight) in a trough mixer at 65 r.p.m. After 90 minutes, the drug material is pressed off and the extract is filtered. The active-substance content of the extract is determined in known manner:

|    |                                                             |   |            |
|----|-------------------------------------------------------------|---|------------|
| 25 | Azulene                                                     | : | 4.9 mg-%   |
|    | Essential oil                                               | : | 87.6 mg-%  |
|    | Apigenine and apigenine glucosides (expressed as apigenine) | : | 106.4 mg-% |
| 30 | Extractive material                                         | : | 7.09 %     |

## Comparison Example (known process)

300 g camomile flowers (as described above) are extracted with 2100 g propan-2-ol (33% by weight) in a trough mixer at 65 r.p.m. After 90 minutes, the drug

material is pressed off and the extract is filtered. The active-substance content of the extract is determined in known manner:

|    |                                                                   |   |           |
|----|-------------------------------------------------------------------|---|-----------|
| 5  | Azulene                                                           | : | 6.7 mg-%  |
|    | Essential oil                                                     | : | 82.1 mg-% |
|    | Apigenine and apigenine<br>glucosides (expressed as<br>apigenine) | : | 53.0 mg-% |
| 10 | Extractive material                                               | : | 6.6 %     |

CLAIMS

1. Camomile extracts having an increased flavone content of at least 80 mg-% natural flavones (based on the extract), which are obtained by extraction of a camomile drug and camomile wing petals.
- 5 2. A camomile extract having an increased content of natural flavones, this flavone content emanating from the addition of wing petals before or during the extraction.
3. A process for the production of camomile extracts rich in flavones, characterized in that they are obtained by  
10 extraction of a camomile drug with addition of camomile wing petals.
4. A process for the production of camomile extracts rich in flavones, characterized in that they are obtained by  
15 extraction of a camomile drug with addition of camomile wing petals with optionally aqueous aliphatic, mono- or polyhydric alcohols at temperatures of 10 to 50°C.
5. Camomile extracts obtainable by the process claimed in claim 3 or 4.
6. The use of camomile wing petals in the extraction of  
20 a camomile drug.
7. The use of camomile wing petals as an additive to a camomile drug and, optionally, subsequent extraction of the product obtained from the camomile drug and the wing petals.