

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 235**

51 Int. Cl.:

F16B 2/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2010 E 10749776 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2427662**

54 Título: **Procedimiento de eliminación de pesticidas de extractos de ginkgo biloba y extractos obtenibles por dicho procedimiento**

30 Prioridad:

06.04.2009 IT MI20090548

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.04.2013

73 Titular/es:

**INDENA S.P.A. (100.0%)
Via Ortles, 12
20139 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**GIORI, ANDREA;
MOMBELLI, GIACOMO;
ARPINI, SABRINA y
ACERBI, MARIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 235 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de eliminación de pesticidas de extractos de ginkgo biloba y extractos obtenibles por dicho procedimiento

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para eliminar pesticidas de extractos de *Ginkgo biloba* y los extractos obtenibles por dicho procedimiento.

Técnica anterior

Los extractos de hoja de *Ginkgo biloba* se han usado desde hace tiempo en la medicina tradicional china y en numerosos países occidentales debido a las múltiples propiedades farmacológicas atribuidas a los componentes de dichos extractos (vasodilatación, inmunoestimulación, propiedades antioxidantes y antiagregantes).

10 Los procedimientos para la preparación de extractos de hoja de *Ginkgo biloba* se desvelan en los documentos US 5700468, EP 360 556, EP 431 535 y JP 09110713.

15 Los pesticidas tales como organofosfatos, cuya toxicidad está bien documentada, se han empleado en el cultivo de las plantas usadas para producir dichos extractos, especialmente en el pasado. Aunque muchas autoridades en salud y en agricultura han prohibido o restringido el uso de dichos pesticidas, no siempre es fácil establecer el origen de material de la planta e incluso en países donde está regulado el uso de pesticidas, es imposible descartar el uso ilegal o inapropiado de sustancias con acción pesticida, cuya presencia en el extracto de calidad farmacéutica o nutricional es completamente indeseable. Un problema particularmente insidioso es la posible contaminación cruzada de pesticidas procedentes de cultivos cercanos.

20 El problema de la contaminación se discute en general en el Journal of AOAC International, Vol. 88 (3), 2.005, 729-735, que también describe un procedimiento para la determinación del contenido en pesticida de organofosfato de hojas de Ginkgo por cromatografía de gases.

25 El documento US 5.660.832 desvela un procedimiento general para purificar extractos de plantas de los pesticidas, que comprende la extracción con un disolvente polar en un intervalo de pH específico, seguido por absorción y desabsorción sobre resinas. En el caso de hojas de *Ginkgo biloba*, la extracción se realiza con una mezcla de etanol y agua.

Los pesticidas no son los únicos contaminantes indeseables en los extractos de *Ginkgo biloba*: por ejemplo, el documento EP 1 968 625 describe un procedimiento de preparación multietapa de un extracto de *Ginkgo biloba* con un bajo contenido en 4'-O-metilpiridoxina, también conocida como toxina de ginkgo y/o biflavonas. En este caso, sin embargo, los componentes indeseables están presentes de manera natural en la planta.

30 Finalmente, el documento EP 1 868 626 desvela un procedimiento para preparar extractos de *Ginkgo biloba* con un bajo contenido en hidrocarburos aromáticos policíclicos que proceden del uso de combustibles fósiles próximos a cultivos de Ginkgo. El procedimiento descrito es muy complejo, comprendiendo once etapas, largos tiempos de preparación y el uso de reactivos caros tales como poliamidas o reactivos tóxicos tales como sales de plomo.

35 Prácticamente todos los procedimientos conocidos implican una o más etapas de eliminación de los componentes lipófilos del extracto de Ginkgo (en particular biflavonas y ginkgols). Dicha extracción también reduce cualquier contenido en pesticidas líofilos presente, mientras que los pesticidas con mayor polaridad quedan en el extracto, ya que su comportamiento es más similar al de los componentes hidrófilos (tales como glicósidos de flavona y terpenos).

40 Por consiguiente existe la necesidad de un procedimiento de purificación conveniente que reduzca o elimine los pesticidas u otros contaminantes de los extractos de hoja de *Ginkgo biloba* para cumplir con los límites impuestos por la legislación, especialmente en los EE.UU., que rigen el contenido residual de cualquier tipo de pesticida en productos de origen vegetal para uso farmacéutico, nutricional o cosmético.

Descripción de la invención

45 Ahora se ha encontrado que el contenido en pesticida de extractos de *Ginkgo biloba* se puede reducir mediante un procedimiento que comprende:

a) extracción líquido-líquido del extracto para obtener una fracción de polaridad media que contiene terpenos de ginkgo y pesticidas no eliminables con hexano y una fracción de alta polaridad que contiene glicósidos de ginkgo flavona;

50 b) cristalización de la fracción de polaridad media obtenida en la etapa a) para proporcionar un intermedio con un contenido en ginkgolide no menor del 50%;

c) cristalización de la disolución residual obtenida en la etapa b) para proporcionar un intermedio con un contenido en bilobalide no menor del 50%;

d) mezcla de la fracción de alta polaridad obtenida en la etapa a) con el intermedio de terpeno de ginkgo e intermedio de bilobalide obtenidos en las etapas b) y c).

El procedimiento de la invención, además de eliminar o reducir sustancialmente el contenido en pesticida residual, también permite que se controle el contenido en terpenos de ginkgo y sus relaciones relativas.

5 La invención por lo tanto también se refiere a extractos que se pueden obtener del procedimiento descrito anteriormente, con una relación predeterminada de terpenos de ginkgo.

Según la invención, la etapa a) produce una fracción enriquecida con terpenos de ginkgo y una enriquecida con glicósidos de ginkgo flavona por extracción con un disolvente inmiscible en agua seleccionado de ésteres, hidrocarburos clorados, mezclas de hidrocarburos y alcoholes, cetonas y mezclas de cetonas y alcoholes, 10 preferiblemente un éster C2-C8, tal como acetato de etilo y acetato de t-butilo o una mezcla de tolueno-butanol.

Los terpenos de ginkgo se cristalizan en agua y mezclas de alcoholes C1-C5, mientras que la cristalización de la fracción rica en terpeno obtenida en la etapa c) se realiza en agua o una mezcla de agua y alcoholes C1-C3. El procedimiento según la invención elimina los pesticidas de polaridad media que no se eliminan con los ginkgols.

La invención se ilustra con mayor detalle en los ejemplos a continuación.

15 **Ejemplo 1: Purificación del extracto producido según el ejemplo I en los documentos US 5700468 y EP 0 360 556 (Indena).**

1) Se extraen 100 kg de hojas picadas 4 veces con 400 l de acetona al 60% (p/p) a una temperatura de aprox. 50°C.

2) Se extraen los percolados combinados en contracorriente con 500 l de hexano.

3) Se concentra la disolución desgrasada a vacío a un volumen de 200 l, se deja durante la noche a 2°C y después se centrifuga para separar la fracción de biflavona. 20

4) Se extrae la disolución acuosa en contracorriente con 400 l de una mezcla de 8/2 v/v de n-butanol/tolueno.

5) Se concentra la disolución orgánica a vacío a un volumen pequeño, que se sustituye con agua. Se absorbe el concentrado con agua para obtener una disolución aprox. 30% de residuo seco.

6) Se extrae la disolución en contracorriente con aprox. 65 l de acetato de etilo. Se concentra la fase acuosa a una consistencia de tipo jarabe y se seca a vacío, para obtener un intermedio enriquecido con glicósidos de flavona de ginkgo y desprovisto de terpenos (1,95 kg). 25

7) Se concentra la fase acética de etilo a vacío a una consistencia de tipo jarabe y se absorbe el residuo con 3 l de etanol acuoso al 75%.

8) Se extrae la disolución en contracorriente con 20 l de hexano, eliminando las fases orgánicas combinadas.

9) Se concentra la disolución de agua-alcohol a vacío a una consistencia de tipo jarabe y se añaden 0,9 l de etanol acuoso al 50%. 30

Se calienta a reflujo la disolución resultante con agitación, después se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 4 días.

10) Se filtra después la disolución y se lava el sólido con EtOH al 50% y se seca a vacío, para obtener 95 g de ginkgolides purificados. 35

11) Se concentran las aguas madres a vacío para eliminar el etanol y después se absorbe el residuo con 1,9 l de agua y se calienta a 90°C con agitación durante 30 minutos. Se separa la disolución acuosa y se absorbe el residuo 3 veces más con 1,9 l de agua a 90°C, recuperándose la disolución acuosa cada vez.

12) Se combinan las disoluciones acuosas y se extraen en contracorriente con 14 l de hexano.

13) Se concentra la disolución acuosa a un volumen de 0,3 l; se añade después 0,1 l de EtOH de 95° y se calienta la disolución a 50°C con agitación, después se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 3 días. 40

14) Se filtra la disolución y se lava el sólido con EtOH al 20% y se seca a vacío para obtener 103 g de bilobalide purificado.

15) Los productos obtenidos en los puntos 6, 10 y 14 se mezclan para proporcionar 2,15 kg de extracto de *Ginkgo biloba* con las siguientes características: glicósidos de flavona de ginkgo 26,0%; bilobalide 3,2%; ginkgolides 3,5%; ácidos ginkgólicos < 5,0 ppm; cada pesticida < 10 ppb. 45

Ejemplo 2: Purificación del extracto producido como se describe en el ejemplo II de los documentos US 5700468, EP 0 360 556 (Indena)

- 1) Se extraen 100 kg de hojas picadas 4 veces con 400 l de metanol al 50% (p/p) a la temperatura de aprox. 35°C.
- 5 2) Se concentran los percolados combinados a 100 l a vacío a 40°C, se absorbe el concentrado con 100 l de metanol y la suspensión obtenida se filtra.
- 3) Se extrae la disolución filtrada 3 veces con 100 l de una mezcla 9:2 de tolueno/n-butanol.
- 4) Se contralavan las fases orgánicas combinadas con 50 l de metanol al 50%.
- 5) Se concentran las disoluciones agua-metanol a vacío a una disolución acuosa y, después de filtración, se extraen con una mezcla 8:2 de n-butanol/tolueno.
- 10 6) Se contralava la disolución orgánica con agua y se concentra a vacío a un volumen pequeño, que se sustituye con agua. La disolución se absorbe con agua para obtener una disolución con un residuo seco del 20%.
- 7) Se extrae la disolución resultante en contracorriente con 90 l de una mezcla 1:1 de n-butanol/tolueno. Se concentra la fase acuosa a una consistencia de tipo jarabe y se seca a vacío para obtener un intermedio enriquecido en glicósidos de flavona de ginkgo y desprovisto de terpenos (2,05 kg).
- 15 8) Se concentra la mezcla de n-butanol/tolueno a vacío a una consistencia de tipo jarabe, y se absorbe el residuo con 3,5 l de etanol acuoso al 60%.
- 9) Se extrae la disolución resultante en contracorriente con 20 l de hexano, eliminando las fases orgánicas combinadas.
- 20 10) Se concentra la disolución de agua-alcohol a vacío a una consistencia de tipo jarabe, y se añaden 1,2 l de etanol acuoso al 40%.
- Se calienta a reflujo la disolución resultante con agitación durante 45 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 3-4 días.
- 11) Después se filtra la disolución y se lava el sólido con EtOH al 40% y se seca a vacío, para obtener 97 g de ginkgolides purificados.
- 25 12) Se concentran las aguas madres a vacío para eliminar el etanol, y se absorbe el residuo con 2 l de agua y se calienta a 90°C con agitación durante 30 minutos. Se separa la disolución acuosa y se absorbe el residuo 3 veces más con 2 l de agua a 90°C, recuperándose la disolución acuosa cada vez.
- 13) Se combinan las disoluciones acuosas y se extraen en contracorriente con 17 l de hexano.
- 30 14) Se concentran las disoluciones acuosas a un volumen de 0,4 l y se añaden 0,15 l de EtOH de 95°; se calienta la disolución resultante a 50-55°C con agitación durante 30 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 3-4 días.
- 15) Se filtra la disolución y se lava el sólido con EtOH al 20% y se seca a vacío a 60°C para obtener 110 g de bilobalide purificado.
- 35 16) Los productos obtenidos en los puntos 7, 11 y 15 se mezclan para proporcionar 2,26 kg de extracto de *Ginkgo biloba* similar al obtenido en el ejemplo 1.

Ejemplo 3: Purificación del extracto producido según el ejemplo I en el documento EP 431 535 (Schwabe).

- 1) Se extraen 100 kg de hojas picadas dos veces con 750 kg de acetona al 60% (p/p) durante 30 min a la temperatura de 57-59°C.
- 40 2) Se concentran los extractos combinados a una disolución acuosa con un residuo seco de 30-40%, se añade un volumen igual de agua y se deja la mezcla con agitación durante una hora a 12°C.
- 3) Se separa el precipitado rico en alquilfenol por centrifugación y se elimina.
- 4) Se añade 30% de sulfato de amonio a la disolución clarificada con agitación y se extrae la disolución dos veces con el mismo volumen de una mezcla 6:4 de metil etil cetona/acetona.
- 45 5) Se concentran las disoluciones combinadas de metil etil cetona/acetona a vacío hasta un residuo seco de 50-70% y después se diluye con agua y etanol al 95% para obtener una disolución de etanol al 50% con un residuo seco de 10%.

- 6) Se añade una disolución acuosa de hidróxido de plomo y acetato con agitación hasta que cambia el color de pardo a pardo claro. Se elimina el precipitado obtenido por centrifugación.
- 7) Se extrae la disolución centrifugada 3 veces con 1/3 de volumen de hexano.
- 5 8) Se concentra la disolución desgrasada a una disolución acuosa a vacío y se añade 20% de sulfato de amonio y se extrae dos veces con medio volumen de una mezcla 6:4 de metil etil cetona/etanol. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 20% de sulfato de amonio, retirando el agua y el sólido formados.
- 9) Después se concentra a vacío la disolución clara a un volumen pequeño, que se sustituye con agua. Se absorbe el concentrado con agua para obtener una disolución con aprox. 10% de residuo seco.
- 10 10) Se extrae la disolución en contracorriente con aprox. 100 l de acetato de t-butilo. Se concentra la fase acuosa a una consistencia de tipo jarabe y se seca a vacío para obtener un intermedio enriquecido en glicósidos de flavona de ginkgo y desprovisto de terpenos (1,88 kg).
- 11) Se concentra a vacío la fase de acética de butilo a una consistencia de tipo jarabe, y se añaden 0,8 l de etanol acuoso al 60%.
- 15 Se calienta a reflujo la disolución resultante con agitación durante 25 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 2 días.
- 12) Después se filtra la disolución y se lava el sólido con EtOH al 60% y se seca a vacío, para obtener 98 g de ginkgolides purificados.
- 13) Se concentran a vacío las aguas madres para eliminar el etanol y se absorbe el residuo con 1,9 l de agua y se calienta a 90°C con agitación durante 30 minutos. Se separa la disolución acuosa y se absorbe el residuo 3 veces más con 1,9 l de agua a 90°C, recuperándose la disolución acuosa cada vez.
- 20 14) Se concentran las disoluciones acuosas combinadas a un volumen de 0,6 l y se calienta a 70°C, con agitación, durante 60 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 1 día.
- 15) Se filtra la disolución resultante y se lava el sólido con agua y se seca a vacío para obtener 99 g de bilobalide purificado.
- 25 16) Los productos obtenidos en los puntos 10, 12 y 15 se mezclan para proporcionar 2,08 kg de extracto de *Ginkgo biloba* similar al obtenido en el ejemplo 1.

Ejemplo 4: Purificación de extracto producido según el documento JP 09110713 (Nippon Green wave).

- 1) Se extraen 3 veces 100 kg de hojas de ginkgo picadas con 500 l de etanol al 70% a 50°C durante 30 horas.
- 2) Se concentran los percolados combinados a 100 l a vacío y se absorbe el concentrado con 100 l de agua.
- 30 La suspensión obtenida se filtra.
- 3) Se introduce la disolución filtrada en una columna cromatográfica que contiene 100 l de resina HP20 (Mitsubishi) para adsorber el extracto. Después se lava la columna con 200 l de agua y se recupera el extracto por elución con 200 l de etanol al 70%.
- 35 4) Se concentra a vacío la disolución de agua-etanol a un volumen pequeño, que se sustituye con agua. Se absorbe el concentrado con etanol al 20% para obtener una disolución con un residuo seco del 20%.
- 5) Se extrae la disolución resultante en contracorriente con 70 l de cloruro de metileno. Se concentra la fase de agua-etanol a una consistencia de tipo jarabe y se seca a vacío para obtener un intermedio enriquecido en glicósidos de flavona de ginkgo y desprovisto de terpenos (2,4 kg).
- 40 6) Se concentra a vacío la fase de clorometileno a una consistencia de tipo jarabe y se absorbe el residuo con 4 l de metanol acuoso al 75%.
- 7) Se extrae la disolución resultante 10 veces con 2 l de hexano, eliminando las fases combinadas de hexano.
- 8) Se concentra a vacío la disolución de agua-alcohol a una consistencia de tipo jarabe, y se añade 1 l de metanol acuoso al 50%.
- 45 Se calienta a reflujo la disolución resultante con agitación durante 30 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 5 días.
- 9) La disolución se filtra después y se lava el sólido con MeOH al 50% y se seca a vacío, para obtener 105 g de ginkgolides purificados.

10) Se concentran a vacío las aguas madres para eliminar el metanol y se absorbe el residuo con 2 l de agua y se calienta a 90°C con agitación durante 30 minutos. Se separa la disolución acuosa y se absorbe el residuo 3 veces más con 2 l de agua a 90°C, recuperándose la disolución acuosa cada vez.

5 11) Se concentran las disoluciones acuosas combinadas a un volumen de 0,4 l, y se añade 0,1 l de MeOH; se calienta la disolución resultante a 50°C con agitación durante 30 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 3 días.

12) Se filtra la disolución resultante y se lava el sólido con MeOH al 20% y se seca a vacío para obtener 102 g de bilobalide purificado.

10 13) Los productos obtenidos en los puntos 5, 9 y 12 se mezclan para proporcionar 2,6 kg de extracto de *Ginkgo biloba* similar al obtenido en el ejemplo 1.

Ejemplo 5: Purificación de un extracto purificado que contiene pesticidas con un alto contenido en terpeno.

1) Se suspenden 1 kg de extracto de hoja de *Ginkgo biloba* que contiene 24% de glicósidos de flavona de ginkgo, 12% de terpenos de ginkgo, 2 ppm de ácidos ginkgólicos y 315 ppb de clorpirifos y triciclazol con agitación en 5 l de agua.

15 2) La suspensión se extrae 12 veces con 5 l de acetato de etilo a temperatura ambiente. Después se concentra la fase acuosa a una consistencia de tipo jarabe y se seca a vacío para obtener un intermedio enriquecido en glicósidos de flavona de ginkgo y desprovisto de terpenos (810 g).

3) Se concentran a vacío las fases acéticas de etilo combinadas a una consistencia de tipo jarabe y se absorbe el residuo con 2 l de etanol acuoso al 50%.

20 Se calienta a reflujo la disolución resultante con agitación durante 1 hora, después se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 2 días.

4) Después se filtra la disolución y se lava el sólido con EtOH al 50% y se seca a vacío, para obtener 82 g de ginkgolides purificados.

25 5) Se concentran a vacío las aguas madres para eliminar el etanol y se absorbe el residuo después con 2 l de agua y se calienta a 90°C con agitación durante 15 minutos. Se separa la disolución acuosa y se absorbe el residuo una segunda vez con 2 l de agua a 90°C, recuperándose la disolución acuosa.

6) Se combinan las disoluciones acuosas y se concentran a vacío a una consistencia de tipo jarabe; se absorbe después el residuo con 400 ml de EtOH al 10%. Se calienta la disolución resultante a 50°C con agitación durante 60 minutos, después se enfría a temperatura ambiente y se deja cristalizar durante 2 días.

30 7) Se filtra la disolución y se lava el sólido con EtOH al 10% y se seca a vacío para obtener 70 g de bilobalide purificado.

8) Se mezclan 41 g de ginkgolides purificados y 35 g de bilobalide purificado con el producto obtenido en el punto 2 para proporcionar 885 g de extracto de *Ginkgo biloba* con las siguientes características: a. glicósidos de flavona de ginkgo 27%; b. terpenos de ginkgo 6,8%; c. ácidos ginkgólicos 1,0 ppm; d. cada pesticida < 10 ppb.

35 El procedimiento descrito elimina los pesticidas y permite que el contenido en terpeno de los extractos de *Ginkgo biloba* que se tienen que controlar, ajustándolo como se requiere en la etapa cuando se mezclan los intermedios purificados. En la práctica, la relación 24/6 (GFG/GT) considerada ideal en los extractos con frecuencia difiere de la relación natural encontrada en las plantas. Por ejemplo, las hojas chinas con frecuencia presentan un contenido en terpeno mayor y se requiere una etapa de reducción del título de terpeno de ginkgo para obtener extractos de conformado.

40

La tabla a continuación muestra el contenido en pesticidas de los extractos obtenidos según los procedimientos descritos anteriormente. Se realizaron dos ensayos para cada ejemplo: el procedimiento desvelado en la patente fue seguido exactamente en el primero y se añadió tratamiento de la fracción de terpeno en el segundo.

Todos los extractos se obtuvieron a partir de la misma planta.

	Ejemplo 1 – Ref. Indena patentes US 570 0468, EP 0 360 556 B1; ejemplo I		Ejemplo 2 – Ref. Indena patentes US 5700468, EP 0 360 556 B1; ejemplo II		Ejemplo 3 – Ref. Schwabe patente EP 0 431 535 B1; ejemplo I		Ejemplo 4 – Ref. Nippon Green Wave patente J08110713	
	Antes eliminación de pesticida	Después eliminación de pesticida	Antes eliminación de pesticida	Después eliminación de pesticida	Antes eliminación de pesticida	Después eliminación de pesticida	Antes eliminación de pesticida	Después eliminación de pesticida
Triclazol (ppb)	85	<10	55	<10	63	<10	212	<10
Acetamiprid (ppb)	24	<10	16	<10	27	<10	92	<10
Imidacloprid (ppb)	48	<10	37	<10	45	<10	175	<10
Forato (ppb)	33	<10	28	<10	26	<10	84	<10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de eliminación de pesticidas de extractos de *Ginkgo biloba*, que comprende someter un extracto obtenido por procedimientos convencionales a las siguientes etapas:

- 5 a) extracción líquido-líquido del extracto con un disolvente inmisible en agua seleccionado de ésteres, hidrocarburos clorados, mezclas de hidrocarburos y alcoholes, cetonas y mezclas de cetonas y alcoholes, para obtener una fracción de polaridad media que contiene terpenos de ginkgo y pesticidas no eliminables con hexano y una fracción de polaridad alta que contiene glicósidos de flavona de ginkgo;
- 10 b) cristalización de terpenos de ginkgo en mezclas de agua y alcoholes C1-C3 de la fracción que contiene terpenos de ginkgo y pesticidas no eliminables con hexano obtenidos en la etapa a) para proporcionar un intermedio con un contenido en ginkgolide no menor del 50% p/p;
- c) cristalización en agua o en una mezcla de agua y alcoholes C1-C3 de la disolución residual obtenida en la etapa b) para proporcionar un intermedio con un contenido en bilobalide no menor del 50% p/p;
- 15 d) mezcla de la fracción que contiene glicósidos de flavona de ginkgo obtenida en la etapa a) con el intermedio de terpeno de ginkgo e intermedio de bilobalide obtenidos en las etapas b) y c).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente es un éster que tiene 2 a 8 átomos de carbono.

3. Extractos obtenibles según el procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2.