

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 512 590**

51 Int. Cl.:

A61K 36/16 (2006.01)
A61K 36/25 (2006.01)
A61K 36/258 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2008 E 08801930 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2282751**

54 Título: **Combinación de extractos vegetales específica de compartimento de extracto de Ginkgo biloba y ginseng con efecto de tipo tándem**

30 Prioridad:

22.04.2008 DE 102008020127

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

24.10.2014

73 Titular/es:

BEUTLER, ROLF, DR. (50.0%)
Stockwiesenstrasse 28
64739 Höchst-Hummetroth, DE y
SCHMIDT, KARLHEINZ, PROF. DR. DR. (50.0%)

72 Inventor/es:

BEUTLER, ROLF, DR. y
SCHMIDT, KARLHEINZ

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 512 590 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

Combinación de extractos vegetales específica de compartimento de extracto de *Ginkgo biloba* y ginseng con efecto de tipo tándem

5

Objeto de la invención

La presente invención se refiere a una combinación de extractos vegetales, en particular con efecto superaditivo (sinérgico), de *Ginkgo* y ginseng con adición opcional de polvo de espinillo blanco o extracto de espinillo blanco, empleándose el extracto de ginseng y *Ginkgo* en una proporción $\leq 1:1$. Por ello se puede conseguir de forma inesperada en particular una profilaxis mejorada, dado el caso también un tratamiento, frente a una reducción del rendimiento mental, tal como atención, concentración, memoria, a causa de la edad o también por otras alteraciones. Esto resulta a partir de un efecto de tipo tándem superaditivo mediante protección de células neuronales y perfusión mejorada, por un lado, junto con un abastecimiento de energía mejorado y activación del metabolismo cerebral, por otro lado, no solamente en el ámbito cognitivo-terapéutico. En particular, con la combinación de acuerdo con la invención se pueden contener sobre todo influencias perjudiciales oxidativas causadas por productos de degradación de sustancias activas y, por ello, extenderse una protección antioxidante de forma complementaria a varios compartimentos celulares.

10

15

Estado de la técnica

Los extractos vegetales en forma de complementos alimenticios o fármacos vegetales (fitofármacos) se emplean desde hace tiempo para mejorar el bienestar o para el tratamiento de las más diversos desórdenes nerviosos, por un lado a causa de efectos conocidos y, por otro lado, también a causa de los efectos secundarios la mayoría de las veces reducidos y una buena compatibilidad. Dependiendo del campo de aplicación se seleccionan, respectivamente, plantas adecuadas y se preparan a partir de las mismas formas de administración correspondientes. La obtención de los constituyentes eficaces se puede realizar por distintas vías. Un procedimiento que ha dado buen resultado es la extracción mediante disolventes. A este respecto se puede obtener un extracto líquido, un extracto espesado o también un extracto seco, dependiendo de las plantas y/o de la posterior forma farmacéutica deseada. Ya que el contenido de principio activo de la propia planta curativa puede variar dependiendo del emplazamiento, las condiciones atmosféricas, el momento de la cosecha, los procedimientos para su obtención respectivamente se ajustan y el procedimiento de extracción se controla desde la obtención de la planta hasta la preparación lista para el uso para garantizar una calidad constante de los productos.

25

30

35

En los últimos años se ha establecido una pluralidad de extractos vegetales conocidos como productos fitofarmacológicos, tales como árnica, extracto de castaño de Indias, camomila, *Aloe vera*, té verde, *Echinacea*, para la aplicación en inflamaciones, dolencias arteriales o venosas, alteraciones de la función de la piel, para el refuerzo inmunológico, etc., pudiendo ser posible una administración tanto tópica como entérica.

40

45

Otra planta conocida desde hace tiempo es *Panax ginseng* (ginseng coreano según C. F. Meyer). Este se emplea como constituyente de tónicos y tiene un efecto en general estimulante o vitalizante sobre la función cerebral tal como, por ejemplo, un aumento de rendimiento, en caso de déficit de concentración o refuerzo o fortificación también en la convalecencia. También el espinillo blanco (*Crateagus*) es una planta curativa conocida que se propone tradicionalmente para respaldar la función cardiovascular y para el aumento de la fuerza de sujeción. Requiere una particular atención *Ginkgo biloba* que en los últimos tiempos se emplea con frecuencia como tal o en combinación con otros constituyentes eficaces, tales como castaño de Indias. A este respecto, *Ginkgo biloba* en general se debe poder emplear con eficacia como agente para mejorar la perfusión y el abastecimiento de oxígeno y, por tanto, sobre todo para el tratamiento de alteraciones orgánicas cerebrales, variaciones de la concentración, déficit de memoria, inestabilidad del ánimo. Para esto se emplea normalmente un extracto de *Ginkgo* normalizado de hojas del árbol de *Ginkgo* con una parte de flavonoglucósidos de *Ginkgo* considerados un grupo de sustancias eficaces de, la mayoría de las veces, el 24-36 %. Un extracto de este tipo es, por ejemplo, el extracto de *Ginkgo* Egb761® que ha de ser eficaz en particular después de la lesión de células nerviosas, por tanto, terapéuticamente. Se trata de un extracto de acetona (Tebonin®, Egb 761®) con una proporción de fármaco-extracto de 35-67:1 y el 22-27 % de flavon-(ol)-glucósidos de *Ginkgo*. En el producto Ginkobil-N-ratiopharm® se emplea un extracto de *Ginkgo* que presenta por comprimido revestido con película 40 mg de extracto seco de hojas de *Ginkgo biloba* con una cantidad normalizada de 8,8 a 10,8 mg de flavonoglucósidos. El agente se ha de usar, por ejemplo, en el síndrome de demencia y la enfermedad de obstrucción arterial. Para esto se recomiendan diariamente 3x1-2 comprimidos, es decir, de 120 a 240 mg de extracto de *Ginkgo*.

50

55

60

En el documento DE 600 09 145 T2 (EP 1 242 105 B1) se propone un extracto de *Ginkgo* junto con extracto (de raíz) de *Panax ginseng* para aumentar la capacidad cognitiva en niños sanos y adultos jóvenes directamente antes de una situación conocida de necesidad tal como exámenes u otras exigencias psicológicas. Para esto se emplea una combinación en la que la parte en peso de extracto de ginseng es 1,6 veces mayor que la parte en peso de extracto de *Ginkgo*. El último se debe poder obtener con agua/etanol o mezclas de los mismos o aceites. También ha de ser adecuado Gincosan® que contiene 60 mg de extracto de *Ginkgo* GK501 con el 24,5 % de flavonoides de *Ginkgo* y 100 mg de extracto de *Panax ginseng* G115 de C. H. Meyer (PFE 5:1) con el 4 % de ginsenósidos, proporción

65

ginseng : *Ginkgo*: 1,66:1. Se sospecha que esta combinación podría ejercer un efecto de inhibición de la agregación plaquetaria o también uno inmunomodulador. En este caso consiguen buenos resultados de ensayo con al menos más de 200 a 1200 mg de preparación de combinación, preferentemente 320, 640, 960 mg de preparación de combinación, esta última correspondiente a partir del 100 % de *Ginkgo* o a partir de aproximadamente el 100 % de ginseng con la dosis diaria inferior de monografía (120 mg de *Ginkgo* o aproximadamente 1 g de ginseng) o hasta el 150 % de la dosificación máxima de monografía (240 mg de *Ginkgo*, 2000 mg de ginseng), por ejemplo, por vía oral de 0,5 a 6 horas antes de la exigencia.

Por tanto, se facilitan extractos especiales o combinaciones especiales para tratamientos muy especiales.

Objetivo de la presente invención

Al igual que antes existe una necesidad de agentes con los que, de forma fiable, se puedan prevenir en particular y, por tanto, también contrarrestar de forma eficaz reducciones del rendimiento mental a causa de la edad u otras alteraciones. A este respecto sería deseable que se pudiera abordar el complejo global rendimiento cerebral/perfusión/aprovechamiento de oxígeno y, por consiguiente, que se pudiera abordar positivamente a través de la conservación o mejora del rendimiento orgánico cerebral, también el rendimiento arterial del sistema cardiovascular.

Solución para el objetivo

Este objetivo se alcanza de acuerdo con la invención al facilitarse una combinación de extracto de *Ginkgo biloba* y extracto de ginseng con el que, con aplicación preventiva, en este sentido también terapéutica, se puede conseguir una protección de células neuronales a causa de *Ginkgo* y, por tanto, una perfusión cerebral mejorada junto con un abastecimiento de energía causado por el ginseng, mejorado de forma superaditiva a causa de la combinación, de las células y, por tanto, del metabolismo cerebral. Esto conduce a una prevención eficaz frente a una reducción en particular a causa de la edad del rendimiento mental y se puede ver mediante una atención, concentración, rendimiento de memoria mejorados. La combinación de acuerdo con la invención, a diferencia de los agentes que se han descrito anteriormente, presenta un extracto de hojas de *Ginkgo biloba* (seco) sobre todo de acetona, en particular de acetona-agua, PFE 40-53:1, sobre todo 45-49:1 y en particular 50:1 y un extracto de ginseng, sobre todo de *Panax ginseng*, PFE 3,3-3,8:1, sobre todo 3,6:1, por ejemplo: etanol/ o etanol-agua, siendo la proporción (en peso) de extracto de ginseng a extracto de *Ginkgo* \leq 1:1 a, por ejemplo, 0,7:1. Sorprendentemente, mediante el efecto de tipo tándem de acuerdo con la invención se puede conseguir en particular un efecto antioxidante específico de compartimento superaditivo al contenerse las influencias perjudiciales oxidativas causadas por los respectivos productos de degradación de las sustancias activas y al extenderse por ello una protección antioxidante de forma complementaria a varios compartimentos celulares, lo que conduce a una mejora inesperada de la facilitación de energía y el aprovechamiento del metabolismo celular. Esto conduce, sorprendentemente, no solo durante el tratamiento sino ya profilácticamente tanto a una mayor tolerancia de las células frente a estados de carencia de oxígeno (hipoxias) como a una adaptación acelerada de la situación de falta de nutrientes.

Preferentemente, a diferencia de las anteriores combinaciones, la proporción (en peso) de extracto de *Ginkgo* a extracto de ginseng, preferentemente *Panax ginseng*, es de 1,4:1 a 1,25:1, sobre todo de 1,3:1 a 1,2:1, ventajosamente también hasta 1,1:1 o también 1,1:1, en otra forma de realización también 1:1. Ventajosamente, el extracto de ginseng presenta el 15-30 %, o también el 17-28 %, en particular el 18-27 % de flavonoglucósidos de *Ginkgo* y el extracto de ginseng el 3-6 %, en particular el 3,5-5 % o también el 4 % de ginsenosidos.

Una combinación de este tipo con efecto de tipo tándem complementario antioxidante sinérgico, en la que la parte de extracto de ginseng, en particular de *Panax ginseng* es igual o sobre todo menor que la parte de cantidad de extracto de *Ginkgo biloba*, en otra forma de realización preferente puede presentar todavía una parte de espinillo blanco (*Crataegus*) como se describe a continuación.

Como se explica, para los respectivos extractos vegetales se produce un efecto respectivamente diferente que en caso de combinación conduce a efectos sinérgicos y, por tanto, incluye un efecto de prevención. El efecto de protección neuronal causado por *Ginkgo* en el sentido de una tolerancia mejorada frente a estados hipóxicos puede aumentarse a este respecto por el ginseng en la proporción de cantidades indicada lo que, a su vez, conduce a una mejora a causa del ginseng de la facilitación de energía.

A este respecto, para el ginseng se puede suponer sorprendentemente también una correlación con la superóxido dismutasa (SOD), estando en primer plano en total un efecto adaptogénico (adaptación acelerada de las funciones corporales a las correspondientes exigencias del rendimiento). La adición de *Crataegus* conduce de forma inesperada a otro efecto protector en el campo cardiológico. De este modo, el efecto en particular profiláctico de la combinación de acuerdo con la invención se puede continuar reforzando. A este respecto –sin quedar ligado a ninguna teoría en particular– se puede partir de que a causa del efecto de tipo tándem se extiende un efecto a varios compartimentos de las células, pudiéndose desintoxicar de forma eficaz productos intermedios potencialmente perjudiciales en la reacción de uno de los componentes mediante la reacción con el o los otros componentes.

Explicación adicional de la invención y formas de realización preferentes

Las combinaciones facilitadas de acuerdo con la invención comprenden *Ginkgo biloba* (de hojas) y ginseng, sobre todo *Panax ginseng* (sobre todo raíz de ginseng), respectivamente en forma de extractos –preferentemente secos–, siendo la proporción (en peso) de extracto de *Ginkgo* a extracto de ginseng 1,4:1, sobre todo 1,3:1, en particular 1,15:1 o 1:1. Preferentemente, la proporción de fármaco-extracto en *Ginkgo biloba* se encuentra en 40-53:1, preferentemente 50:1. El extracto de *Ginkgo* (sobre todo acetona/agua 60:40) presenta sobre todo el 15-30, sobre todo el 18-27 % de flavonoglucósidos de *Ginkgo* y el extracto de ginseng (en particular de raíz) que es preferentemente un extracto de alcohol, en particular etanol o etanol/agua, por ejemplo de 20:80 a 60:40 (m/m), preferentemente de *Panax ginseng* 60 % etanol-agua, el 2-6 %, sobre todo del 2,4 al 5 % y en particular el 3,5 - 4 % de ginsenósidos.

Se prefieren en particular combinaciones en las que la proporción (en peso) de extracto de *Ginkgo* a ginseng es de 1,4:1 a 1:0,75, sobre todo de 1,4:1 a 1,25:1 y de forma muy particularmente preferente 1,4:1.

Otras formas de realización ventajosas comprenden combinaciones en las que en el extracto de *Ginkgo* están presentes el 19-30 %, preferentemente el 18-27 % de flavonoglucósidos de *Ginkgo*.

En otra configuración ventajosa de la presente invención, la combinación presenta adicionalmente una parte de *Crataegus spec.* (polvo seco), por ejemplo de a) frutos (bayas) de espino blanco y/o b) hojas/flores de espino blanco o mezclas de los mismos, por ejemplo, en la proporción de 3:1 a 1:3, preferentemente de 1,6:1 a 1:2, en particular de 1,5:1 a 1:1 (con respecto a hojas/flores en relación con frutos). La cantidad de *Crataegus spec.* puede ser del 5-40 % en peso, preferentemente del 10 al 35 % en peso, en particular del 12 al 22 % en peso en relación con el peso total de la combinación y la proporción en peso de *Ginkgo biloba* a *Crataegus spec.* extracto (total), de 1:1 a 1:1,3, preferentemente 1:1.

Preparación de los extractos

Como se ha explicado anteriormente se usa de acuerdo con la invención preferentemente un extracto de disolvente no etanólico/oleoso de hojas de *Ginkgo biloba*. Las hojas obtenidas en particular después del cultivo controlado se pueden emplear como tales o secas. Preferentemente se secan, después se limpian mecánicamente de forma habitual (mediante cribado), se trituran en molinos de fármaco genéricos hasta el tamaño de grano deseado y a continuación se extraen en el disolvente, por ejemplo, acetona o sobre todo una mezcla de acetona-agua, por ejemplo, de 40:60 a 70:30 (m/m), en particular acetona : agua 60:40 (m/m). El extracto obtenido, la mayoría de las veces muy líquido, se puede someter dado el caso después de otras etapas de tratamiento, por ejemplo, a un espesamiento protector o a un secado protector posterior (por ejemplo vacío). A este respecto se obtiene un extracto espeso o un polvo que se puede moler dado el caso hasta un tamaño de grano deseado. La proporción de fármaco seco a extracto nativo se corresponde entonces preferentemente con 40-53:1, en particular 50:1.

Como otro componente de combinación se emplea extracto seco de raíz de ginseng, obtenido por ejemplo mediante una extracción con disolvente y tratamiento tal como se ha descrito anteriormente. Como agente de extracción se usa en este caso preferentemente alcohol o una mezcla de alcohol/agua, tal como etanol/agua de 40:60 a 60:40, preferentemente 60:40 de etanol / agua (v/v). También en este caso se realiza la facilitación de un extracto seco (polvo) tal como se ha descrito anteriormente. Preferentemente se emplean raíces de *Panax ginseng* y se extraen con etanol-agua 60:40 (v/v). Como resultado se obtiene una PFE de *Panax ginseng* de 3,3-3,8:1, en particular 3,6:1. Sobre todo se prefiere etanol / agua, 60:40 (v/v), para un extracto de raíz de ginseng, en particular raíz de *Panax ginseng* con el 3-6 % de ginsenósidos.

Como alternativa se puede usar dado el caso también extracto de raíz de *Eleuterococcus senticosus*, ginseng siberiano, en particular una PFE de 3,3-3,8:1, preferentemente extracto de *Eleuterococcus senticosus* 3,6:1, por ejemplo: etanol, sobre todo etanol-agua, por ejemplo, de 30:70 a 60:40, preferentemente 30:70 (v/v) de etanol/agua. La proporción de extracto de *Ginkgo* a extracto de *Eleuterococcus senticosus* puede ser preferentemente de 1,4:1 a 1,25:1 o también 1:1, preferentemente 1:1 o 1,15:1.

Siempre que se emplee adicionalmente espino blanco, se pueden seleccionar para esto preferentemente frutos (bayas), hojas y flores. El material de partida se seca, se muele dado el caso hasta el tamaño de grano deseado y se obtiene como polvo. Son ingredientes esenciales flavonoides, procianidinas. Preferentemente, la combinación de acuerdo con la invención puede presentar el 15- 40 % en peso, en particular el 25-35 % en peso, en relación con el peso total de la combinación, de polvo de *Crataegus spec.* Este puede ser en particular una mezcla de hojas + flores junto con frutos, por ejemplo, en la proporción de hojas + flores : frutos (bayas) de 1:2 a 2:1. Se prefieren en particular mezclas de flores + hojas (por ejemplo proporción 1:10 a 10:1) junto con bayas en proporción 1:2 (respectivamente polvo como se ha descrito).

Como alternativa se puede emplear también un extracto de *Crataegus*. En este caso el agente de extracción es preferentemente alcohol o una mezcla de alcohol/agua, por ejemplo del 35:65 al 65:35 %, preferentemente 40:60, en particular 45:55 % (v/v)). Como alcohol es adecuado sobre todo etanol. El procedimiento se diseña tal como se ha

descrito anteriormente. Después del secado se obtienen extractos de polvo. Los mismos se pueden emplear sobre todo en cantidades del 5-15 % en peso en relación con la cantidad total de la combinación. Los extractos de polvo pueden contener preferentemente el 1-3, en particular el 1-2 % de flavonoides y el 0,4 – 4 % de prociánidinas.

- 5 Además es ventajoso que en los productos de acuerdo con la invención esté presente una mezcla de frutos de espino blanco (bayas) (polvo), hojas de espino blanco con flores (polvo), preferentemente en la proporción tal como se ha indicado anteriormente.

10 Descripción de los agentes de combinación

10 Las combinaciones de acuerdo con la invención (extracto seco de hojas de *Ginkgo*, extracto seco de raíz de ginseng, sobre todo *Panax ginseng*, dado el caso espinos blancos, en forma de hojas secas, frutos, flores en polvo, dado el caso polvo de extracto) pueden estar presentes como complemento alimenticio o en particular como medicación (farmacéutica), fitofármacos, sobre todo para la profilaxis y en este sentido también terapéuticamente.

15 Para esto, las combinaciones de principios activos se pueden mezclar con aditivos adecuados, tales como aquellos que son conocidos para la producción de grageas, comprimidos, comprimidos revestidos con película, cápsulas tales como dispersantes, cargas, agentes de flujo, soportes, coadyuvantes de formación de comprimidos, dióxido y derivados de silicio, celulosa y derivados, estearato de magnesio, lactosa, sacarosa, cera, aceites tales como aceite de soja, fosfolípidos, polioles tales como sorbitol, polvo de almidón, éster de celulosa o ácidos alcanoicos, éster de alquilo de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfóricos y sulfúricos, gelatinas, goma arábica, alginato sódico, glicoles, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico y entonces combinarse, en forma de comprimidos o cápsulas, dado el caso también con ayudas de disolución tales como ácido cítrico, hidrogenocarbonato. Estos aditivos y sus cantidades requeridas o deseadas son conocidos en general por el experto. Los coadyuvantes particularmente preferentes son además de otros aceites

20 tales como aceite de semilla de soja, grasa de coco y/o fosfolípidos, por ejemplo, de semillas de soja, huevo, gelatina, glicerol, polioles tales como sorbitol, lactosa, sacarosa, fosfatos tales como hidrogenofosfato de calcio, talco, colorantes, celulosa y derivados, dióxido y derivados de silicio, ceras, almidón. Son coadyuvantes particularmente preferentes además de los aditivos habituales fosfolípidos.

30 Con las combinaciones de acuerdo con la invención se pueden preparar unidades de acción adecuadas en relación con la dosificación diaria de monografía. A esto pertenecen, por ejemplo, grageas o comprimidos/cápsulas. Las mismas pueden obtenerse, por ejemplo, de respectivamente el 10 - 30 %, en particular el 14-29 % de *Ginkgo*; el 10-28 %, en particular el 12-24 % de ginseng (*Panax ginseng*) y dado el caso del 1,5 al 6 %, sobre todo el 2,5 - 5,3 % de *Crataegus* de las dosificaciones diarias de monografía recomendadas. Tales unidades de acción se pueden administrar preferentemente, de tal manera que se consigue una dosis diaria entre, por ejemplo, el 80 -86 % (con respecto a la dosificación máxima) -100-120, por ejemplo el 115 % (con respecto a la dosificación inferior), sobre todo el 86 % de *Ginkgo* o el 25 % (dosificación superior) hasta el 75 % (dosificación inferior), en particular al 37 % (en relación con la dosificación máxima) de *Panax ginseng* así como dado el caso del 5 al 13 %, en particular del 5 al 10 %, sobre todo el 10 % de *Crataegus* (en relación con *Crataegus*, dosificación recomendada aproximadamente 1500 mg). Preferentemente se facilitan unidades de acción (en relación con la dosificación diaria de monografía inferior) de aproximadamente el 27-29 % de *Ginkgo*, el 11-13 % de ginseng y dado el caso el 2- 3 % de *Crataegus*. Esto significa que no se tiene que emplear para todos los constituyentes activos la dosis eficaz prácticamente máxima o por encima. A pesar de que los extractos elegidos actualmente se consideran inocuos y no tóxicos, sigue siendo ventajoso que en su totalidad se necesite menos principio activo.

45 Aplicación/Modo de acción

A causa de distintos estudios se ha consolidado el reconocimiento de que, por ejemplo, cambios oxidativos tanto del complejo sintomático neurogeriátrico como cardiovascular en estructuras celulares importantes pueden conducir a síntomas generales en primer lugar más bien no característicos, que se pueden indicar con la expresión "reducción del rendimiento a causa de la edad".

55 Con ayuda de las combinaciones de acuerdo con la invención se puede conseguir un efecto de tipo tándem al reforzarse los efectos causados por los respectivos extractos mutuamente: de este modo, se puede asumir que el extracto de *Ginkgo* conduce a una protección neuronal con perfusión mejorada del cerebro, mientras que mediante el ginseng se consigue una facilitación de energía aumentada a causa de ello. Sorprendentemente, mediante esta sinergia de protección y energía se puede conseguir un efecto en particular profiláctico óptimo más extenso. Esto es evidente también mediante los siguientes ejemplos, en particular también en el ensayo de comprobación de la quimioluminiscencia. En su totalidad se trata –sin quedar ligado a ningún mecanismo– de un efecto de tipo tándem específico de compartimento, al poderse conseguir una diferente protección también frente a influencias perjudiciales oxidativas causadas por los respectivos productos de degradación de las sustancias activas y al extenderse por ello el efecto (protector) antioxidante/neuronal a varios compartimentos celulares y al poderse mejorar con ello la facilitación de energía para esto. Por ello se puede conseguir no solamente un efecto de regeneración específico de neuronas - mitocondrias, sino también un efecto en general preventivo - terapéutico.

65 En este sentido, las combinaciones de acuerdo con la invención son adecuadas para la aplicación preventiva y/o

5 terapéutica o para la producción de agentes para esta aplicación, por ejemplo, como complementos, en alteración del rendimiento mental, por ejemplo, a causa de la edad. Las alteraciones de rendimiento por la edad significan en el sentido de la presente invención: rendimiento mental decreciente (alteraciones del rendimiento cerebrales orgánicas y/o de causa capilar), déficits de concentración, pérdida de memoria o, también como consecuencia de esto, rendimiento corporal decreciente tal como propensión a fatiga, irritabilidad, ánimo depresivo, estados de pánico y vértigo, alteraciones de la perfusión arterial y periférica.

10 La eficacia de combinaciones de acuerdo con la invención se pueden establecer también *in vivo* en el ensayo COMPASS (Computerised Mental Performance Assessment) mediante la función de memoria mejorada (memoria de trabajo, memoria espacial) en personas de ensayo sanas seleccionadas. Mediante el análisis de las ondas delta, theta, alfa y beta se puede medir según el método cuantitativo de fármaco-electro-encefalograma el cambio de la actividad cerebral después de la ingestión de las combinaciones de acuerdo con la invención.

15 **Preparación de los agentes de combinación**

Las combinaciones de acuerdo con la invención se preparan de forma en sí conocida o se usan para la preparación de los agentes que se describen a continuación, tales como comprimidos, cápsulas (cápsulas de gelatina), grageas, a obtenerse en primer lugar tal como se ha descrito anteriormente los extractos/polvos y al mezclar y homogeneizar preferentemente como polvo de una forma adecuada mediante el uso de aditivos respectivamente adecuados para la forma de administración oral deseada (en particular forma oral sólida tales como comprimidos, grageas, cápsulas) como soportes, cargas, coadyuvantes de formación de comprimidos, tal como se ha mencionado. Los métodos para la producción de tales agentes/complementos alimenticios, fitofármacos o también agentes farmacéuticos están descritos, por ejemplo, en libros de texto y se conocen en general. De este modo se pueden obtener preparaciones farmacéuticas o también complementos (complementos alimenticios) tal como se ha descrito.

25 **Aplicación**

Las combinaciones de acuerdo con la invención están particularmente concebidas para la aplicación sistémica o la preparación de agentes adecuados para esto, tal como se ha descrito anteriormente. A este respecto son adecuadas formas de administración oral tales como cápsulas de gelatina, por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda así como comprimidos, grageas.

35 Para la producción de cápsulas o comprimidos se emplean coadyuvantes habituales para esto tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, aceites, soja, ácido esteárico, estearato de magnesio, goma arábiga, almidón de patata, gelatina, PVP, glicerina, hidroxipropil-metilcelulosa, maltodextrina, conservantes así como materiales habituales para revestimientos tales como PEG 6000, almidón de maíz, azúcar, talco, colorantes de forma en sí conocida. Cuando se administra por vía oral, la composición descrita, por ejemplo, se puede mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, éster de celulosa o ácidos alcanóicos, éster de alquilo de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfóricos y sulfúricos, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, glicoles, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico y después se pueden formar en comprimidos o cápsulas.

45 Los aditivos (véase también anteriormente) y los procedimientos de formación de comprimidos en general son conocidos y están descritos, por ejemplo, en la farmacopea europea actual.

50 En particular, (los agentes de) las combinaciones se pueden aplicar de forma preventiva y en ese sentido, también/o terapéuticamente con reducciones o alteración del rendimiento mental, por ejemplo, a causa de la edad. En el sentido de la presente invención, reducciones o alteraciones del rendimiento por la edad significa: rendimiento mental decreciente (alteraciones del rendimiento cerebral orgánico y/o de causa capilar), déficits de concentración, reducción de rendimiento de memoria o también, como consecuencia de esto, rendimientos corporal decreciente tal como propensión a fatiga, irritabilidad, ánimo depresivo, estados de pánico y vértigo, alteraciones de la perfusión arterial o periférica.

55 La cantidad del agente administrado y el plan de dosificación para la prevención o el tratamiento de un estado tal como se ha descrito anteriormente con las combinaciones de acuerdo con la invención puede depender (por ejemplo, en una indicación médica) dependiendo de una pluralidad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo y estado del receptor, de la vía de administración y, por tanto, puede variar sustancialmente. La dosis requerida o deseada se puede distribuir en una o varias veces al día, en particular de 1 a 3 veces.

60 En el caso de la administración como complemento para esto se proponen en general cantidades habituales que se pueden distribuir en de una a varias veces, en particular de 1 a 3 veces o de 1 a 2 veces al día. Las mismas pueden estar presentes en forma sólida, por ejemplo, como comprimido, cápsula, gragea. De forma particularmente preferente se administran cantidades con las que se consiguen las porciones de dosis diaria de monografía que se han descrito al principio.

Ejemplos

La invención se explica con más detalle mediante los siguientes Ejemplos de producto 1-5 así como en el Ejemplo 6, la comprobación del efecto.

5

A. Ejemplos de producto

Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

10 Se mezclan 36 mg de un extracto en polvo de hojas de *Ginkgo*, agente de extracción acetona/agua 60:40 (m/m) tal como se ha descrito anteriormente, PFE: 38-57:1, que contiene el 18-27 % de flavonoglucósidos de *Ginkgo* con 32,4 mg de extracto seco de raíz de *Panax ginseng*, agente de extracción etanol/agua (60:40, v/v), PFE: 2,6-3,5:1, que contiene el 3-5 % de ginsenósidos, con dióxido de silicio, almidón de maíz, goma arábica, estearato de calcio, aceite de semilla de algodón hidrogenado, sacarosa, colorantes (E 104, E 132), celulosa en cantidades adecuadas y se procesan hasta dar grageas, agente de revestimiento: Eudragit E.

15

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)

20 Se preparó una cápsula de gelatina blanda a partir de: fosfolípidos de soja, aceite de soja, gelatina, glicerina, glicerol, grasa de coco, lactosa, manitol, agua, 34 mg de polvo de extracto de *Ginkgo* (acetona/agua 60:40) tal como se ha descrito anteriormente, PFE 45-67:1 así como 35,4 mg de extracto seco de raíz de *Panax ginseng* (etanol/agua 60:40, PFE 3-4:1).

20

Ejemplo 3

25

25 Se preparó una gragea a partir de lactosa, dióxido de silicio, de alta dispersión, carbonato de calcio-sodio, talco, celulosa, goma arábica, aceite de soja, dióxido de titanio, colorante E 132, agente de revestimiento Eudragit E así como 32,4 mg de extracto de *Ginkgo* (extracto de acetona-agua 60:40 m/m), PFE 50:1, tal como se ha descrito anteriormente, 23,2 mg de extracto de *Panax ginseng* (extracto de etanol / agua 60:40, v/v), 35 mg de espino blanco (1:1 mezcla de frutos (bayas) de espino blanco / hojas y flores de espino blanco, respectivamente polvo seco.

30

Ejemplo 4

35 Se mezclan 36 mg de un extracto en polvo de hojas de *Ginkgo*, de acuerdo con el Ejemplo 1, agente de extracción acetona/agua 60:40, (m/m) tal como se ha descrito anteriormente, PFE: 50:1 que contiene el 18-27 % de flavonoglucósidos de *Ginkgo* con 32,7 mg de extracto seco de raíz de *Panax ginseng*, de acuerdo con el Ejemplo 1, agente de extracción etanol/agua, 60 %, PFE: 3,8:1, que contiene el 3-5 % de ginsenósidos, 35 mg de espino blanco (2:1 mezcla de frutos (bayas) de espino blanco / hojas y flores de espino blanco, respectivamente polvo seco, con dióxido de silicio, almidón de maíz, goma arábica, estearato de calcio, aceite de semilla de algodón hidrogenado, sacarosa, colorantes (E 104, E 132), celulosa en cantidades adecuadas y se procesan hasta dar grageas, agente de revestimiento: Eudragit E.

40

Ejemplo 5

45 Se mezclan 36 mg de un extracto en polvo de hojas de *Ginkgo biloba*, agente de extracción acetona/agua 60:40 (m/m) tal como se ha descrito anteriormente, PFE: 50:1 que contiene el 18-27 % de flavonoglucósidos de *Ginkgo*, con 34,4 mg de extracto seco de raíz de *Eleuterococcus senticosus*, agente de extracción etanol/agua, 30:70 (v/v), PFE: 3,8:1, que contiene el 3-5 % de ginsenósidos, con dióxido de silicio de alta dispersión, hipromelosa, lactosa monohidrato, Macrogol 400, estearato de magnesio, talco, óxido de hierro (III) E 172 dióxido de titanio E 171, aceite de semilla de soja, gelatina, cera amarilla, sorbitol en cantidades adecuadas y se procesan hasta dar grageas, agente de revestimiento: Eudragit E.

50

B. Comprobación del efecto

Ejemplo 6

60 El efecto antioxidante relacionado con la función decreciente de la memoria se estableció en el ensayo de quimioluminiscencia. A este se puede recurrir como medida directa de una protección celular amplia, activa y, por tanto, como medida de una eficacia profiláctica cuando se registran varias partes (con especificidad de compartimento).

60

Material y Métodos

65 Para los exámenes del efecto antioxidante complementario de una combinación de acuerdo con la invención de ginseng, *Ginkgo* o y *Crataegus* se recurrió a la quimioluminiscencia de la sangre completa después de la estimulación con cimosano opsonizado. En este método se evitan influencias indeseadas en la función celular, tal

como pueden aparecer con el trabajo con granulocitos aislados, de tal manera que está a disposición un sistema de medición bien normalizado. Como refuerzo se usó luminol, las mediciones se realizaron en un Biolumat LB 953.

5 Para la medición se mezclaron 0,1 ml de sangre completa con 0,4 ml de solución salina tamponada con fosfato que contenía el 0,1 % de albúmina y el 0,1 % de D-glucosa. Como iniciador se usaron 0,2 ml de cimosano opsonizado doblemente concentrado. Con cada preparación se llevaron a cabo 50 mediciones a lo largo de un intervalo de tiempo de medición de 20 minutos. Cada medición individual duró 1,5 segundos. La temperatura de medición ascendió a 37 °C.

10 Para las distintas series de ensayo se llevaron a cabo mediciones de control y se emplearon las distintas sustancias de ensayo.

15 Para esto se agitaron 500 mg de la respectiva mezcla o polvo de extracto (extracto de *Ginkgo biloba* de acuerdo con en el Ejemplo 1, polvo de extracto de *Ginkgo* + extracto de raíz de ginseng de acuerdo con el Ejemplo 1, sin embargo, *Ginkgo* respectivamente diluido 1:10, proporción ginseng / *Ginkgo* como en el Ejemplo 1) en 50 ml de solución salina tamponada con fosfato a 37 °C durante 20 minutos. Se añadieron 0,05 ml del extracto obtenido a la preparación de sangre completa y se incubaron hasta el inicio de la medición durante 10 minutos. Se registraron los "recuentos por minuto" durante el respectivo intervalo de tiempo de medición y se registraron dependiendo del tiempo. En la Figura 1 está registrado el resultado como quimioluminiscencia acumulada ABC (área bajo la curva), estando registrada a la izquierda la medición de control. A partir de esto es evidente una inhibición aumentada y, por tanto, un mayor efecto antioxidante para la combinación de *Ginkgo* + ginseng.

25 Sorprendentemente se muestra que, por ejemplo, el efecto individual de *Ginkgo* no solamente se conserva, sino que aparece reforzado más allá de esto, y por tanto se produce de forma aditiva – sinérgica una protección celular en distintos compartimentos, ya que los efectos antioxidantes individuales son diferentes y en la combinación de acuerdo con la invención en la proporción de cantidades indicada tal como se ha expuesto interaccionan de forma reforzada (efecto de tipo tándem). Esto se puede explicar del siguiente modo sin quedar ligado a ningún mecanismo: mediante el extracto de *Ginkgo* se consigue una protección neuronal, en particular neuronal antioxidante frente a la oxidación lipídica con una perfusión mejorada a causa de ello. Esta protección, a causa de la adición de extracto de ginseng, puede obtener un refuerzo adicional conseguido por ello de la acción neuroprotectora que se encuentra más en el marco de un efecto de protección de peroxidación lipídica, lo que a la inversa a su vez causa una facilitación de energía sinérgicamente mejorada (efecto de tipo tándem específico de compartimento).

35 Sorprendentemente, de forma adicional, en particular gracias a la estimulación debida al ginseng de la formación de superóxido dismutasa (SOD) se pueden capturar metabolitos importantes del oxígeno catalíticamente, es decir, con una elevada cinética de reacción, lo que conduce a un efecto de protección sinérgico específico de compartimento adicional en el sentido del efecto de tipo tándem que se ha descrito.

40 Esto incluye en total un efecto con actividad profiláctica frente a reducciones o alteraciones de rendimiento mental a causa de la edad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación con efecto específico de compartimento de extractos de *Ginkgo biloba* y ginseng, **caracterizada por que** están presentes *Ginkgo* en forma de un extracto de acetona-agua con una PFE de 40-53:1 y ginseng como extracto de etanol-agua con una PFE de 3,3-3,8:1 y la proporción (en peso) de extracto de ginseng a extracto de *Ginkgo* es $\leq 1:1$.
- 10 2. Combinación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** están presentes un extracto de raíz de *Panax ginseng* de etanol/agua 60:40 (v/v) y un extracto de hojas de *Ginkgo biloba* de acetona-agua, 60:40 (m/m).
3. Combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2 para la protección de tipo tándem específica de compartimento preventiva y/o terapéutica en reducciones o alteraciones del rendimiento mental.
- 15 4. Combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada por que** las reducciones/alteraciones del rendimiento mental son reducciones o alteraciones del rendimiento a causa de la edad.
5. Combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada por que** la reducción/alteración del rendimiento mental es propensión a la fatiga.
- 20 6. Combinación o combinación para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizadas por que** además está contenida una parte de polvo de *Crataegus spec.*, seleccionado de frutos (bayas) de espino blanco, hojas de espino blanco, polvo seco de flores o mezclas de los mismos.
- 25 7. Combinación o combinación para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizadas por que** presentan además, aparte de aditivos/coadyuvantes habituales, uno o varios fosfolípidos.
8. Combinación o combinación para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizadas por que** están presentes en forma de un comprimido, una gragea o una cápsula de gelatina.
- 30 9. Combinación o combinación para el uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizadas por que** están presentes en forma de un complemento alimenticio que se puede administrar por vía oral o una preparación (fármaco) prolifáctica o terapéutica (farmacéuticamente admitida).
- 35 10. Uso de una combinación de extracto de *Ginkgo biloba*, agente de extracción acetona o acetona-agua con una PFE de 40-53:1, y extracto de raíz de ginseng con PFE de 3,3-3,8:1, agente de extracción etanol o etanol/agua, para la preparación de un agente para la protección de tipo tándem específica de compartimento preventiva y/o terapéutica en reducciones o alteraciones deñ rendimiento mental como fitofármaco o como complemento alimenticio, siendo la proporción (en peso) de extracto de ginseng a extracto de *Ginkgo* $\leq 1:1$.
- 40 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado por que** están presentes un extracto de raíz de *Panax ginseng* de etanol/agua 60:40 (v/v) y un extracto de hojas de *Ginkgo biloba* de acetona/agua 60:40 (m/m).
- 45 12. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 u 11, **caracterizado por que** la combinación, aparte de aditivos/coadyuvantes habituales, presenta uno o varios fosfolípidos.
13. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 o 12 para la aplicación oral en forma de una gragea, de un comprimido o de una cápsula de gelatina.
- 50 14. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 13 para la protección de tipo tándem antioxidante específica de compartimento en la prevención o el tratamiento de alteraciones del rendimiento cerebral, propensión a la fatiga, irritabilidad, ánimo depresivo, estados de pánico y vértigo, alteraciones de la perfusión arterial o periférica.

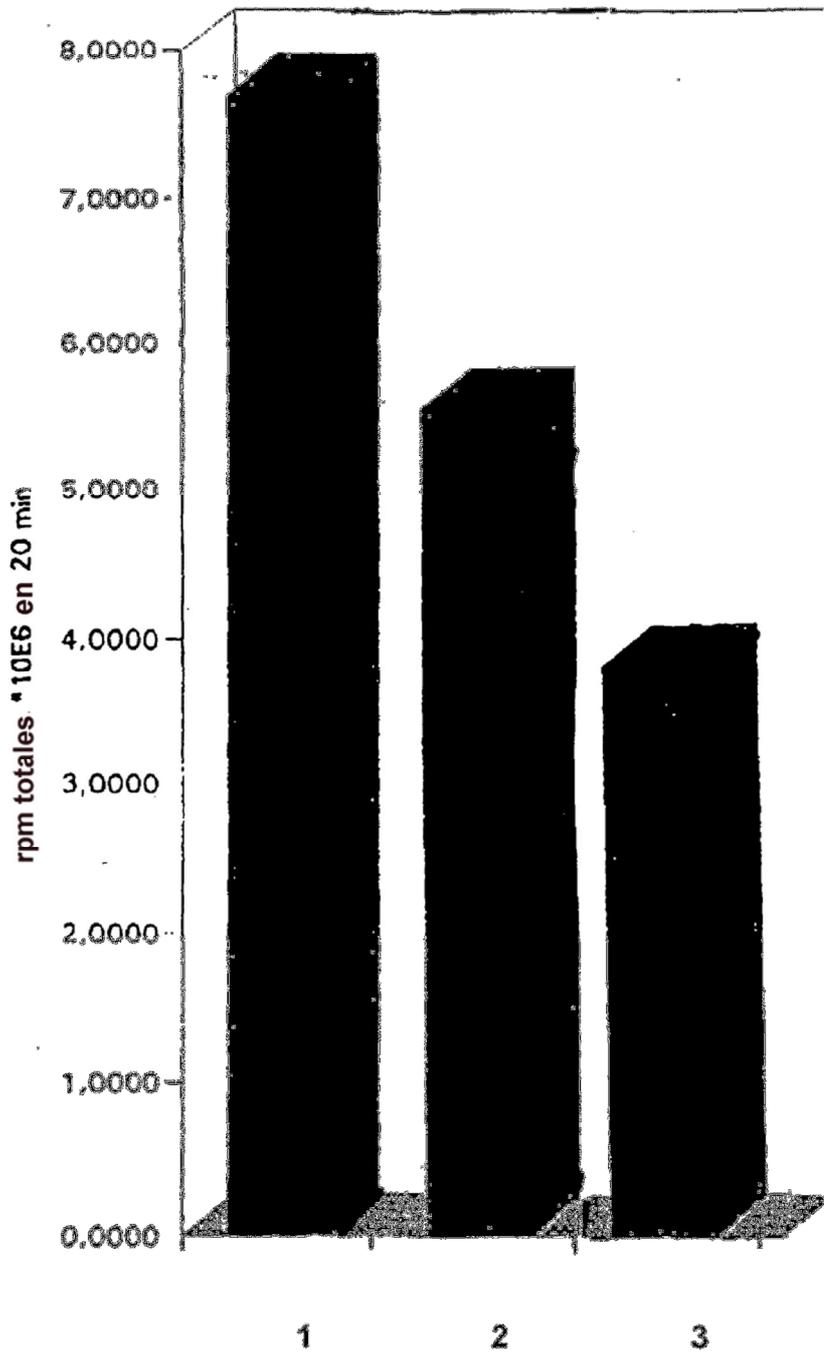


Fig.1
(1 = control, 2 = extracto de *ginkgo*, 3 = extracto de *ginkgo* + *ginseng*)