

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 446**

51 Int. Cl.:

A61K 36/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2015 PCT/EP2015/050401**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15117793**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2015 E 15700546 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 3038632**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de extractos de Ginkgo**

30 Prioridad:

10.02.2014 DE 102014202318

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

07.02.2018

73 Titular/es:

**DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG
(100.0%)
Willmar-Schwabe-Strasse 4
76227 Karlsruhe, DE**

72 Inventor/es:

**WAIMER, FRANK;
REINHARD, STEFFEN y
HAUER, HERMANN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 653 446 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 mejorado para la preparación de extractos de Ginkgo

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de muchas etapas para la preparación de un extracto de hojas de Ginkgo biloba, para el uso como fármaco.

5 Los extractos de hojas de Ginkgo biloba son usados desde hace décadas como fármacos. Actualmente son usados para el tratamiento de diferentes tipos de demencia y sus síntomas así como de desórdenes circulatorios cerebrales y periféricos. Los ingredientes con los cuales se asocia su eficacia son terpenolactonas (ginkgólidos A, B, C y bilobárido) así como glicósidos de flavonas (quercetina, kampferol e isoramnetina). De acuerdo con la actual Farmacopea Europea (versión 8.0; monografía 04/2008: 1827 "Ginkgo dry extract, refined and quantified"), el cual es obligatorio para todos los extractos de Ginkgo, que pueden estar aprobados como medicamento en el ámbito de validez de la farmacopea, el extracto de Ginkgo contiene de 22,0 % a 27,0 % de flavonoides, calculados como flavonglicósidos, de 2,6 % a 3,2 % de bilobárido, de 2,8 % a 3,4 % de ginkgólidos A, B y C así como máximo 5 ppm de ácidos ginkgólicos. La regulación es descrita de la siguiente forma en el "Bekanntmachung über die Ginkgo Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Aufbereitungsmonographien für den humanmedizinischen Bereich) - folium (Ginkgo-biloba-Blätter)" (Bundesanzeiger 46, (133), 7360-7361 (1994)): "un extracto seco preparado a partir de las hojas secas de Ginkgo biloba LINNE con acetona-agua y subsiguientes etapas de purificación sin mezcla de concentrados o ingredientes aislados".

En los últimos tiempos se obtienen de manera creciente hojas de Ginkgo con contenidos de ingredientes, que en la extracción con los procedimientos conocidos no conducen a extractos que correspondan a los requerimientos de la Farmacopea Europea. En particular, actualmente se cosechan de manera creciente hojas de Ginkgo con contenidos inusualmente altos de terpenolactonas, que de modo correspondiente tienen como consecuencia elevado contenido en el extracto. Sin embargo, ocasionalmente las hojas de Ginkgo contienen también una cantidad inusualmente alta de flavonoides.

Los procedimientos de extracción más importantes, que por el uso de hojas adecuadas de Ginkgo conducen a extractos de acuerdo con los lineamientos de la Farmacopea Europea son descritos en el documento EP 431535 B1 (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.) y en el documento EP 360556 B1 (Indena S.p.A.). En el pasado reciente ha ganado importancia creciente el procedimiento de acuerdo con el documento EP 431536 B1 (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.), puesto que con este procedimiento no se requieren sustancias toxicológicamente objetables como sales de plomo (EP 431535 B1) o hidrocarburos aromáticos (EP 360556 B1).

De acuerdo con la reivindicación 1 del documento EP 431536 B1/DE 3940092 A1, el procedimiento reivindicado aquí para la preparación de un extracto de hojas de Ginkgo biloba se caracteriza porque

(a) se realiza extracción a hojas verdes frescas o secas de Ginkgo biloba con acetona acuosa, un alcohol acuoso con 1 a 3 átomos de C o metanol anhidro, a una temperatura de aproximadamente 40 a 100 °C,

(b) se separa del extracto la mayoría del solvente orgánico a un contenido de máximo 10 % en peso, en el que dado el caso en las últimas etapas de la destilación se añade agua,

(c) se diluye con agua la solución acuosa concentrada remanente hasta un contenido de sólidos de 5 a 25 % en peso, bajo agitación se enfría a una temperatura inferior a 25 °C, se deja hasta la formación de un precipitado y luego se separa el precipitado surgido, consistente en los componentes lipofílicos difícilmente solubles en agua,

(d) se añade sulfato de amonio a la solución acuosa remanente y se realiza extracción con metiletilcetona o una mezcla de metiletilcetona y acetona a la solución formada,

(e) se concentra el extracto obtenido hasta un contenido de sólidos de 50 a 70 % y se diluye con agua el concentrado obtenido hasta un contenido de sólidos de 5 a 20 %,

(f) se realiza extracción en varias etapas a la solución así obtenida, con un butanol o pentanol no miscible en agua,

(g) se concentran las fases de butanol o pentanol hasta un contenido de sólidos de 50 a 70 %,

(h) se diluye el concentrado mediante adición de tales cantidades de agua y etanol, que se obtiene una solución de 5 a 20 % en peso de extracto seco en 20 a 60 % en peso de etanol acuoso,

(i) se realiza extracción a la solución acuoso-alcohólica con un solvente alifático o cicloalifático con un punto de ebullición de 60 a 100 °C, para separación adicional de los compuestos de alquilfenol,

(j) se concentra bajo presión reducida la fase acuosa y se seca a una temperatura de máximo 60 a 80 °C hasta

dar un extracto seco con un contenido de agua inferior a 5 %.

Es objetivo de la presente invención suministrar un procedimiento mejorado para la preparación de un extracto de hojas de Ginkgo biloba, que satisfaga entonces también los estándares de la Farmacopea Europea, cuando se usan hojas de Ginkgo con espectro inconveniente de ingredientes, en particular con elevados contenidos de terpenolactonas, pero también con elevado contenido de flavonoides. Además, es objetivo de la presente invención conducir el procedimiento de modo que no se añadan sustancias puras o concentrados de sustancias casi puras, dado que esto no está permitido extractos de Ginkgo de uso medicinal.

De modo sorprendente se estableció que mediante pasos adicionales del procedimiento en el procedimiento de acuerdo con el documento EP 431 536 B1, a partir de hojas de Ginkgo con espectro desfavorable de ingredientes, también se obtienen extractos que corresponden a la Farmacopea Europea. Para ello, después de la extracción (distribución líquido-líquido) de acuerdo con la etapa (d) se separa la fase acuosa de la fase de metiletilcetona o metiletilcetona-acetona, se concentra la fase de metiletilcetona o metiletilcetona-acetona hasta una fracción de extracto seco de 40 a 80 % en peso, para obtener un concentrado. Se ajusta una cantidad de 10 a 60 % en peso del concentrado con agua y metiletilcetona hasta una fracción de extracto seco de máximo 60 % en peso y un contenido de metiletilcetona de máximo 30 % en peso y se realiza extracción con una mezcla de metiletilcetona y un solvente alifático con un punto de ebullición de 60 a 100 °C en la relación 7/3 a 9/1 (m/m), para obtener una fase de agua-metiletilcetona y una fase de metiletilcetona-solvente alifático.

La fase de agua-metiletilcetona es combinada con el restante 90 a 40 % en peso de concentrado, para obtener una solución, y así contrarrestar un contenido muy alto de terpenolactonas en el producto final.

De modo alternativo puede combinarse la fase de metiletilcetona-solvente alifático obtenida con el restante 90 a 40 % en peso de concentrado, para contrarrestar un contenido muy alto de flavonoides en el producto final.

El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de un extracto seco de hojas de Ginkgo biloba con un contenido de 22,0 % en peso a 27,0 % en peso de flavonoides, calculado como flavonglicósidos, 2,6 % en peso a 3,2 % en peso de bilobárido, 2,8 % en peso a 3,4 % en peso de ginkgólidos A, B y C así como máximo 5 ppm de ácidos ginkgólicos, comprende en consecuencia la siguiente etapas:

(a) extracción de hojas verdes frescas o secas de Ginkgo biloba con acetona acuosa, un alcohol acuoso con 1 a 3 átomos de C o metanol anhidro a una temperatura de aproximadamente 40 a 100 °C, para obtener una solución de extracto crudo,

(b) separación mediante destilación de la mayoría de la acetona o alcohol con 1 a 3 átomos de C, de la solución de extracto crudo de la etapa (a) hasta un contenido de máximo 10 % en peso, en la que en el caso del uso de metanol anhidro en la etapa (a), en las últimas etapas de destilación se añade agua, para obtener una solución acuosa concentrada,

(c) dilución con agua de la solución acuosa concentrada de la etapa (b) hasta un contenido de sólidos de 5 a 25 % en peso, enfriamiento a una temperatura por debajo de 25 °C, mantenimiento en frío hasta la formación de un precipitado y separación del precipitado surgido, para obtener nuevamente una solución acuosa,

(d) adición de sulfato de amonio a la solución acuosa obtenida de la etapa (c) y extracción de la solución surgida que contiene sulfato de amonio, con metiletilcetona o una mezcla de metiletilcetona y acetona, separación de la fase acuosa de la fase de metiletilcetona o metiletilcetona-acetona, para obtener una fase de metiletilcetona metiletilcetona-acetona,

(e) concentración de la fase de metiletilcetona o metiletilcetona-acetona de la etapa (d) hasta una fracción de extracto seco de 40 a 80 % en peso, para obtener un concentrado,

(f) ajuste de una fracción de 10 a 60 % en peso del concentrado de la etapa (e) con agua y metiletilcetona hasta una fracción de extracto seco de máximo 60 % en peso y un contenido de metiletilcetona de máximo 30 % en peso, para obtener una solución de extracción ajustada, y extracción de la solución de extracción ajustada obtenida con una mezcla de metiletilcetona y un solvente alifático con un punto de ebullición de 60 a 100 °C en la relación 7/3 a 9/1 (m/m), para obtener una fase de agua-metiletilcetona y una fase de metiletilcetona-solvente alifático,

(g) combinación de la fracción remanente de 90 a 40 % en peso del concentrado de la etapa (e) con la fase de agua-metiletilcetona de la etapa (f) o la fase de metiletilcetona-solvente alifático de la etapa (f), para obtener una solución,

(h) concentración de la solución de la etapa (g) hasta un contenido de sólidos de 50 a 70 % en peso y dilución del concentrado obtenido con agua hasta un contenido de sólidos de máximo 50 % en peso, para obtener una solución,

- (i) extracción en varios pasos de la solución obtenida en la etapa (h) con un butanol o pentanol no miscible en agua, para obtener una fase de butanol o pentanol,
- (j) concentración de la fase de butanol o pentanol de la etapa (i) hasta un contenido de sólidos de por lo menos 50 % en peso, para obtener un concentrado,
- 5 (k) dilución del concentrado obtenido en la etapa (j) mediante adición de tales cantidades de agua y dado el caso etanol, de modo que se obtiene una solución de 5 a 20 % en peso de extracto seco en agua o máximo 60 % en peso de etanol acuoso,
- (l) extracción de la solución acuosa o acuoso-etanólica de la etapa (k) con un solvente alifático con un punto de ebullición de 60 a 100 °C, separación de la fase acuosa de la fase del solvente alifático, para obtener una fase
10 acuosa,
- (m) concentración bajo presión reducida de la fase acuosa obtenida en la etapa (l) y a una temperatura de máximo 60 a 80 °C, para obtener un extracto seco con un contenido de agua inferior a 5 % en peso. En formas preferidas de realización de la invención
- 15 • como solución de extracción en la etapa (a) se usa acetona acuosa con un contenido de acetona de aproximadamente 50 a 70 % en peso, de modo particular preferiblemente con un contenido de acetona de aproximadamente 60 % en peso,
- como solvente de extracción en la etapa (a) se usa un alcohol acuoso elegido de entre metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol con un contenido de alcohol de aproximadamente 50 % en peso a 70 % en peso, de modo particular preferiblemente etanol acuoso con un contenido de etanol de aproximadamente 60 % en peso,
- 20 • en la etapa (c) se enfría la solución acuosa diluida hasta una temperatura por debajo de 12 °C,
- en la etapa (d) se añade por lo menos 30 % en peso de sulfato de amonio, de modo particular preferiblemente 30 a 50 % en peso de sulfato de amonio, referido a la solución acuosa de la etapa (c),
- en la etapa (d) se realiza extracción con una mezcla de metiletilcetona y acetona en la relación de 7/3 a 3/4 (m/m),
- 25 • la etapa (i) se realiza extracción con 1-butanol y/o
- en la etapa (l) se realiza extracción con heptano, de modo particularmente preferido con n-heptano o una mezcla de isómeros de heptano con una fracción de más de 35 % en peso de n-heptano.
- Además, en analogía a los documentos EP 1868625 B1/DE 102005061948 A1 y EP 1868568 B1 se ejecutan las siguientes etapas complementarias del procedimiento, para eliminar 4'-O-metilpiridoxina:
- 30 (n) preparación de una solución acuoso-etanólica de extracto de Ginkgo con un contenido de etanol de 40 % en peso a 60 % en peso a partir de la fase acuosa de la etapa (k) o del extracto seco de la etapa (m),
- (o) aplicación de la solución acuoso-etanólica de extracto de Ginkgo de la etapa (n) a un intercambiador iónico fuertemente ácido de resina de poliestireno, a la cual están unidos grupos ácido sulfónico, para eliminar 4'-O-metilpiridoxina, la cual permanece en el intercambiador iónico, y elución usando etanol acuoso, para obtener una
35 solución de extracción, libre de 4'-O-metilpiridoxina, como eluato,
- (p) bajo presión reducida, concentración del eluato de la etapa (o) y secado a una temperatura de máximo 60 a 80 °C hasta un extracto seco con un contenido de agua inferior a 5 % en peso.
- Son ejemplos de intercambiadores iónicos fuertemente ácidos Merck I y Amberlite IR-120.
- 40 A continuación se dan algunas definiciones de los conceptos usados en relación con el procedimiento de acuerdo con la invención:
- Extracto seco: de acuerdo con la Farmacopea Europea, los extractos secos tienen en general un contenido de agua de máximo 5 % en peso.
- La referencia a anhidro, por ejemplo en relación con metanol anhidro en la etapa (a), se refiere en relación con la presente invención, a un contenido de agua de ≤ 1 % en peso.
- 45 La extracción comprende extracción en una etapa, en varias etapas o continua.

5 Los solventes alifáticos con un punto de ebullición de 60 a 100 °C son preferiblemente n-heptano o mezclas de hidrocarburos saturados acíclicos y/o cíclicos alifáticos, que están definidos por su punto de ebullición y se conocen por ejemplo bajo las denominaciones éter de petróleo o bencina de petróleo y están obtenibles en el mercado. Preferiblemente se usa una mezcla de hidrocarburos alifáticos, la cual consiste esencialmente en n-heptano y otros alcanos C7. Una cantidad mayor de n-heptano de más de 35 % en peso de n-heptano (punto de ebullición 98 °C) se encuentra por ejemplo en la fracción 94-100 °C.

Los butanol y pentanol no miscibles en agua mencionados en la etapa (i) son preferiblemente 1-butanol o 1-pentanol.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención es explicado en más detalle y descrito a continuación, en virtud del ejemplo de comparación 1 de acuerdo con los documentos EP 431 536 B1/DE 3940092 A1 y del ejemplo de acuerdo con la invención 1.

Solución inicial para Ejemplo 1 y Ejemplo de comparación 1

(Correspondiente a las etapas (a) a (d) del procedimiento del documento EP 431 536 B1 y el procedimiento de acuerdo con la invención)

15 En los siguientes ejemplos, bajo la denominación "heptano" se entiende la mezcla de hidrocarburos saturados alifáticos, con un punto de ebullición de 94 - 100 °C y una cantidad de n-heptano mayor a 35 % en peso.

20 Se realizó extracción a 500 g de hojas secas y desmenuzadas de Ginkgo biloba, con 3,75 kg de acetona al 60 % en peso por 30 min. a 60 °C. Se separó por filtración el material vegetal, se realizó extracción nuevamente con 3,75 kg de acetona al 60 % en peso por 30 min. a 60 °C y se separó por filtración nuevamente. Se combinaron las dos soluciones de extracto así obtenidas y se concentraron (438 g; fracción de extracto seco 36,9 %).

Se diluyó con 400 g de agua el concentrado resultante y se agitó por 1 h a 12 °C. Se separó por filtración el precipitado surgido y al filtrado se añadieron 240 g de sulfato de amonio y se disolvió éste. Se realizó extracción dos veces a esta solución con en cada caso 400 ml de metiletilcetona/acetona 6/5 (m/m). Se combinaron las fases de metiletilcetona/acetona (808 g).

25 **Ejemplo de comparación 1 de acuerdo con el documento EP 431536 B1**

(correspondiente a las etapas (e) a (j) del procedimiento)

30 Se concentró la mitad de la solución inicial anterior (404 g) (27,2 g; fracción de extracto seco 50 %). Se diluyó este concentrado con 107,8 g de agua (fracción de extracto seco 10 %) y se sacudió tres veces con en cada caso 65 ml de 1-butanol saturado en agua. Se combinaron las fases de 1-butanol, se evaporaron y al vacío se secaron por 16 h a 50 °C (6,72 g).

El extracto seco así obtenido fue disuelto en una mezcla de 20,2 g de etanol y 40,3 g de agua (fracción de extracto seco 10 %). esta solución fue sacudida por tres veces con en cada caso 20 ml de heptano, evaporada y secada al vacío por 16 h a 50 °C: 6,11 g de (2,4 % referido al fármaco).

	Hallado	Farmacopea Europea
Flavonoides	23.62 %	22.0 - 27.0 %
Bilobárido	5.48 %	2.6 - 3.2 %
Ginggólidos A, B y C	5.29 %	2.8 - 3.4 %
Acidos ginggólicos	< 5 ppm	5 ppm máx.

35 Respecto al contenido de bilobáridos y ginggólidos A, B y C, el extracto así obtenido no corresponde a los estándares de la Farmacopea Europea.

Ejemplo de acuerdo con la invención 1

(corresponde a las etapas (e) a (m) del procedimiento de acuerdo con la invención)

40 Se concentró la segunda mitad de la solución inicial (404 g) anterior (20,5 g; fracción de extracto seco 68,2 %). se ajustaron 10,75 g de este concentrado con 8,1 g de agua y 5,6 g de metiletilcetona hasta una fracción de extracto seco de 30 % y un contenido de metiletilcetona de 23 % en peso y se sacudió dos veces con en cada caso 18,3 g

de metiletilcetona/heptano 8/2 (m/m).

Se combinaron las fases de agua-metiletilcetona con el concentrado remanente de la solución inicial (9,75 g). Se concentró esta solución hasta 24,17 g, se ajustó con 115,5 g de agua hasta una fracción de extracto seco de 10 % y se sacudió tres veces con en cada caso 65 ml de 1-butanol acuoso. Se combinaron las fases de 1-butanol, se evaporaron y al vacío se secaron por 16 h a 50 °C (5,93 g).

5

El extracto seco así obtenido fue disuelto en una mezcla de 17,8 g de etanol y 35,6 g de agua (fracción de extracto seco 10 %). Se sacudió esta solución tres veces con en cada caso 20 ml de heptano, se evaporó y se secó al vacío por 16 h a 50 °C: 5,29 g de (2,1 % respecto al fármaco).

	Hallado	Farmacopea Europea
Flavonoides	25.95 %	22.0 - 27.0 %
Bilobárido	3.01 %	2.6 - 3.2 %
Ginggólidos A, B y C	3.06 %	2.8 - 3.4 %
Acidos ginggólicos	< 5 ppm	5 ppm máx.

10 Respecto a todos los contenidos, en particular el contenido de bilobárido y ginggólidos A, B y C, el extracto así obtenido corresponde a los estándares de la Farmacopea Europea.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un extracto seco a partir de hojas de Ginkgo biloba con un contenido del 22,0 % en peso al 27,0 % en peso de flavonoides, calculado como flavonglicósido, del 2,6 % en peso al 3,2 % en peso de bilobárido, del 2,8 % en peso al 3,4 % en peso de ginkgólidos A, B y C así como máximo 5 ppm de ácidos ginkgólicos, que comprende las siguientes etapas:
- 5 (a) extracción de hojas frescas verdes o secas de Ginkgo biloba con acetona acuosa, un alcohol acuoso con 1 a 3 átomos de C o metanol anhidro a una temperatura de aproximadamente 40 a 100 °C, para obtener una solución de extracto crudo,
- 10 (b) separación mediante destilación de la mayoría de la acetona o del alcohol con 1 a 3 átomos de C de la solución de extracto crudo de la etapa (a) hasta un contenido de como máximo el 10 % en peso, en donde en el caso del uso de metanol anhidro en la etapa (a), en las últimas etapas de destilación se añade agua para obtener una solución acuosa concentrada,
- 15 (c) dilución con agua de la solución acuosa concentrada de la etapa (b) hasta un contenido de sólidos del 5 al 25 % en peso, enfriamiento a una temperatura por debajo de 25 °C, mantenimiento en frío hasta la formación de un precipitado y separación del precipitado surgido para obtener nuevamente una solución acuosa,
- (d) adición de sulfato de amonio a la solución acuosa obtenida de la etapa (c) y extracción de la solución surgida que contiene sulfato de amonio, con metiletilcetona o una mezcla de metiletilcetona y acetona, separación de la fase acuosa de la fase de metiletilcetona o metiletilcetona-acetona, para obtener una fase de metiletilcetona o metiletilcetona-acetona,
- 20 (e) concentración de la fase de metiletilcetona o metiletilcetona-acetona de la etapa (d) hasta una fracción de extracto seco del 40 al 80 % en peso, para obtener un concentrado,
- (f) ajuste de una fracción del 10 al 60 % en peso del concentrado de la etapa (e) con agua y metiletilcetona hasta una fracción de extracto seco de como máximo el 60 % en peso y un contenido de metiletilcetona de como máximo el 30 % en peso para obtener una solución de extracción ajustada, y extracción de la solución de extracción ajustada obtenida con una mezcla de metiletilcetona y un solvente alifático con un punto de ebullición de 60 a 100 °C en la relación 7/3 a 9/1 (m/m) para obtener una fase de agua-metiletilcetona y una fase de metiletilcetona-solvente alifático,
- 25 (g) combinación de la fracción remanente del 90 al 40 % en peso del concentrado de la etapa (e) con la fase de agua-metiletilcetona de la etapa (f), o la fase de metiletilcetona-solvente alifático de la etapa (f), para obtener una solución,
- 30 (h) concentración de la solución de la etapa (g) hasta un contenido de sólidos del 50 al 70 % en peso y dilución del concentrado obtenido con agua hasta un contenido de sólidos de como máximo el 50 % en peso, para obtener una solución,
- (i) extracción en varios pasos de la solución obtenida en la etapa (h) con un butanol o un pentanol no miscibles en agua, para obtener una fase de butanol o pentanol,
- 35 (j) concentración de la fase de butanol o pentanol de la etapa (i) hasta un contenido de sólidos de por lo menos el 50 % en peso para obtener un concentrado,
- (k) dilución del concentrado obtenido en la etapa (j) mediante adición de tales cantidades de agua y dado el caso etanol, de modo que se obtiene una solución del 5 al 20 % en peso de extracto seco en agua o como máximo del 60 % en peso de etanol acuoso,
- 40 (l) extracción de la solución acuosa o acuoso-etanólica de la etapa (k) con un solvente alifático con un punto de ebullición de 60 a 100 °C, separación de la fase acuosa de la fase del solvente alifático, para obtener una fase acuosa,
- (m) concentración bajo presión reducida de la fase acuosa obtenida en la etapa (l) y a una temperatura de como máximo 60 a 80 °C, para obtener un extracto seco con un contenido de agua inferior al 5 % en peso.
- 45 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que como solvente de extracción en la etapa (a) se usa acetona acuosa con un contenido de acetona de aproximadamente del 50 al 70 % en peso.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que como solvente de extracción en la etapa (a) se usa acetona acuosa con un contenido de acetona de aproximadamente el 60 % en peso.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que como solvente de extracción en la etapa (a) se usa un alcohol acuoso elegido de entre metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol con un contenido de alcohol de aproximadamente del 50 % en peso al 70 % en peso.
- 5 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que como solvente de extracción en la etapa (a) se usa etanol acuoso con un contenido de etanol y aproximadamente el 60 % en peso.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la etapa (c) se enfría la solución acuosa obtenida hasta una temperatura inferior a 12 °C.
7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en la etapa (d) se añade por lo menos el 30 % en peso de sulfato de amonio, referido a la solución acuosa de la etapa (c).
- 10 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en la etapa (d) se realiza extracción con una mezcla de metiletilcetona y acetona en la relación de 7/3 a 3/4 (m/m).
9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en la etapa (i) se realiza extracción con 1-butanol.
- 15 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que en la etapa (l) se realiza extracción con heptano.
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el heptano es n-heptano o es una mezcla de isómeros de heptano con una fracción mayor del 35 % en peso de n-heptano.
12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las siguientes etapas adicionales:
- 20 (n) preparación de una solución acuoso-etanólica de extracto de Ginkgo con un contenido de etanol del 40 % en peso al 60 % en peso a partir de la fase acuosa de la etapa (k) o del extracto seco de la etapa (m),
- (o) aplicación de la solución acuoso-etanólica de extracto de Ginkgo de la etapa (n) a un intercambiador iónico fuertemente ácido de resina de poliestireno, a la cual están unidos grupos ácido sulfónico, para eliminar 4'-O-metilpiridoxina, la cual permanece en el intercambiador iónico, y elución usando etanol acuoso, para obtener una
- 25 solución de extracción, libre de 4'-O-metilpiridoxina, como eluato,
- (p) bajo presión reducida, concentración del eluato de la etapa (o) y secado a una temperatura de máximo 60 a 80 °C hasta obtener un extracto seco con un contenido de agua inferior al 5 % en peso.