

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 633**

51 Int. Cl.:

A61K 36/16 (2006.01)

A23L 33/105 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007** **E 07024973 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018** **EP 2072054**

54 Título: **Uso de un extracto de hojas de Ginkgo biloba**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HERRMANN, JOACHIM y
HÖRR, ROBERT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 709 633 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

Uso de un extracto de hojas de Ginkgo biloba

5 La presente invención se refiere a un extracto de hojas de Ginkgo biloba como agente para usar para el tratamiento y la profilaxis del síndrome demencial así como sus formas tempranas y precursoras, administrándose una vez diariamente de 220 a 260 mg de extracto de Ginkgo.

10 Los extractos a base de las hojas de Ginkgo biloba (extractos de Ginkgo) se usan desde hace décadas como medicamentos. Actualmente se utilizan para el tratamiento de diferentes formas del síndrome demencial y sus síntomas así como de problemas de irrigación sanguínea cerebral y periférica. Los ingredientes asociados con su efectividad son las lactonas terpénicas (Gingólidos A; B, C y bilobalida) así como glicósidos de flavonas (queracetina, aceite de alcanfor e isorhamentina).

La mayoría de los extractos de Ginkgo utilizados medicinalmente se estandarizan a un contenido del 22,0 al 27,0 % en peso de glicósidos de flavona, del 5,0 al 7,0 % en peso de lactonas terpénicas y como máximo un 5 ppm de ácidos ginkgólicos en los cuales se tiene una proporción fármaco-extracto de 35 a 67 a 1. El extracto especial EGb761® contenido en Tebonin® corresponde igualmente a esta especificación.

15 En la Lista Roja (edición en línea de 2007), para la sustancia activa Ginkgo se encuentran 28 entradas y en total 54 productos diferentes. De ellos, 34 son mono-productos que contienen extractos de las hojas y los otros 20 son medicamentos homeopáticos que contienen tinturas o diluciones producidas de acuerdo con las reglas homeopáticas. En las formas de administración de los productos de extractos de hojas de Ginkgo, son mayoría las tabletas con capa entérica (24), además hay una gragea y nueve productos como líquidos (gotas). Las tabletas con
20 capa entérica contienen 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg o 120 mg de extracto de hojas de Ginkgo biloba.

25 La comisión E es la Comisión Científica independiente de la antigua secretaría de salud federal alemana (BGA, por sus siglas en alemán), actualmente Instituto Federal de Medicamentos y Productos Medicinales (BfArM, por sus siglas en alemán). En los años de 1980 a 1994, la tarea de la Comisión E consistió en recopilar, procesar y evaluar material científico y experimental respecto a efectos deseados e indeseados de los fármacos vegetales. Así se formaron las monografías válidas actualmente que sirven como base para la admisión y la acreditación de los medicamentos vegetales.

30 La correspondiente Monografía de la Comisión E para el extracto seco de hojas de Ginkgo biloba, publicada en el boletín n.º 133 del 19/07/1994, indica que para el tratamiento del síndrome demencial se deben suministrar diariamente 120-240 mg de extracto seco en dos o tres dosis individuales. Esta dosis recomendada se mantiene en todos los productos con la excepción de Gingium 120 intens, del cual deben tomarse diariamente 1-2 veces una tableta con capa entérica con 120 mg de extracto de Ginkgo.

En otras indicaciones diferentes al síndrome demencial se recomiendan en la mayoría de los casos dosis más bajas.

35 Popa A. describe en "Ginkgo Biloba and Memory" (Pharmacotherapy Update, vol. V., n.º V, septiembre/octubre de 2002) la composición química, los ingredientes activos, la acción farmacológica, los efectos secundarios y la dosis de extractos de hojas de Ginkgo biloba. Además, se describen estudios que evalúan el uso de Ginkgo biloba para mejorar la memoria.

Balch P.A., en "Alzheimer's Disease" en "Prescription for Herbal Healing" (2002, Avery, EE. UU., páginas 183-186), describe el uso de distintos medicamentos vegetales, como extractos de Ginkgo biloba, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

40 Kanowski S. y Hoerr R. describen en "Ginkgo biloba Extract EGb 761® in Dementia: Intent-to-treat Analyses of a 24-week, Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Trial" (Pharmacopsychiatry 2003, 36: 297-303) un estudio clínico en el que se probó el extracto EGb 761® en distintas enfermedades de demencia.

45 Un gran problema en el caso del tratamiento medicamentoso de enfermedades es la falta de cumplimiento (=fidelidad a la terapia) en el caso de la ingestión de medicamentos. Así, es conocido que la confiabilidad de la ingestión se reduce con el número de las dosis diarias. Por lo tanto, un objetivo del desarrollo de medicamentos es siempre un número lo más reducido posible de dosis diarias, en donde la ingestión una vez al día a la misma hora tiene como consecuencia un cumplimiento óptimo. Contrariamente, en el caso de la ingestión varias veces al día existe el peligro de que se olviden las tomas individuales, lo que tiene una menor efectividad del medicamento. Esto se aplica especialmente para el tratamiento del síndrome demencial que se caracteriza por problemas de memoria,
50 problemas de concentración, menor capacidad para realizar las acciones cotidianas y, de acuerdo con lo anterior, una calidad de vida claramente reducida.

55 El objetivo del desarrollo de medicamento para la administración una vez al día es contrario al comportamiento farmacocinético de muchas sustancias activas, que después de la ingesta presentan solo un tiempo de permanencia corto en la circulación sanguínea o tiempos medios de eliminación cortos. Esto requiere la administración diaria múltiple para mantener una concentración efectiva de sustancia activa en el cuerpo. Esto también es el caso en el

extracto de hojas de Ginkgo, en el cual las investigaciones correspondientes (figura 1) muestran que después de 12 horas solo pueden medirse concentraciones muy reducidas de la sustancia principal que determina la efectividad Bilobalid, Ginkgolid A (GA) y Ginkgolid B (GB) y se requiere una nueva ingestión.

5 La figura 1 muestra las concentraciones de Bilobalid, Ginkgolid A (GA) y Ginkgolid B (GB) en el plasma sanguíneo de humanos dependiendo del tiempo, en donde al inicio y después de 12 horas respectivamente se tomó una tableta con 120 mg de extracto de Ginkgo. En los valores dados se trata de los valores medios de 12 voluntarios. En la cantidad administrada se trata de la dosis diaria máxima recomendada de acuerdo con la monografía.

El objetivo de la presente invención es por lo tanto la mejora del tratamiento del síndrome demencial con extractos de Ginkgo.

10 Aunque debido a los tiempos de vida medio cortos esto no podía esperarse en ningún caso, se encontró sorprendentemente que parámetros importantes (como "mejora de la calidad de vida" y "mejora global reconocida por terceros no participantes"), que sirven para evaluar la efectividad de los anti-demenciales y en medida especial sirven como indicadores para la relevancia clínica de los efectos del tratamiento, que en el caso de la administración diaria de una tableta de 240 mg se mejora más ampliamente que en el caso de la administración de dos veces al día de una tableta de 120 mg. Como puede observarse en los ejemplos de realización, con las tabletas de capa entérica de 240 mg EGb 761® con la administración diaria se pudieron obtener efectos que no pudieron determinarse con otras formas de administración al dividir la dosis diaria en dos dosis individuales de 120 mg. Con esto se demuestra que las tabletas con capa entérica de 240 mg EGb 761® con una administración oral diaria de otra forma de administración, tiene un efecto terapéutico autónomo.

20 La presente invención se refiere a un extracto de hojas de Ginkgo biloba como medio para usar como tratamiento y profilaxis del síndrome demencial así como sus etapas tempranas y precursoras, para lo cual se administra una vez al día de 220 a 260 mg y más preferentemente 240 mg de extracto de Ginkgo. A este respecto, el medio puede ser un medicamento o un alimento como, por ejemplo, un complemento alimenticio (suplemento dietético), un alimento funcional (alimento funcional, alimento médico), un alimento dietético o un alimento nuevo (alimento novedoso).

25 El objeto de la invención es además el uso de un extracto de hojas de Ginkgo biloba en forma de un alimento como, por ejemplo, un complemento alimenticio, un alimento funcional, un alimento dietético o un alimento nuevo para el tratamiento y profilaxis del síndrome demencial así como sus etapas tempranas y precursoras, para lo cual se administra una vez al día de 220 a 260 mg y más preferentemente 240 mg de extracto de Ginkgo.

30 Bajo un síndrome demencial (también se conoce con el sinónimo de demencia) se entiende un daño considerable en la memoria y en una o varias funciones cognitivas, en un grado que se ven afectadas considerablemente las actividades de la vida diaria y/o las relaciones sociales. Además de los problemas de memoria, el síndrome demencial también conduce a síntomas como problemas de concentración, depresión, mareos, zumbido en los oídos y dolores de cabeza. Como causas del síndrome demencial se pueden nombrar sobre todo una neurodegeneración primaria en la enfermedad de Alzheimer y causas vasculares (problemas de irrigación cerebral).

35 Las formas de demencia más frecuentes son por lo tanto la demencia de Alzheimer (llamada también demencia degenerativa primaria del tipo Alzheimer), la demencia vascular (por ejemplo, demencia por múltiples infartos) y formas mixtas de ambas. Mediante pruebas cognitivas sensibles pueden hoy en día reconocerse ya las etapas tempranas y precursoras de la demencia, en las cuales aún no se cumplen los criterios de diagnóstico reconocidos internacionalmente para la demencia, pero ya existen pérdidas en el rendimiento cognitivo reconocibles. Se habla por lo tanto de pequeñas alteraciones cognitivas (en inglés: *mild cognitive impairment*, MCI) o alteraciones cognitivas que todavía no representan demencia (en inglés: *cognitive impairment - no dementia*, CIND). Los complejos de síntomas relacionados con el envejecimiento, que pueden representar etapas previas de un síndrome demencial, incluyen combinaciones diferentes de dos o varios de los siguientes síntomas: reducción subjetiva de la memoria, reducción subjetiva de otros componentes en el desempeño cognitivo (por ejemplo, atención, concentración, capacidad de expresión verbal, capacidad y velocidad de resolución de problemas, imaginación espacial, planificación y pensamiento conceptual, realización de tareas complejas, etc.), reducción objetiva de la memoria, reducción objetiva de otros componentes en el desempeño cognitivo (por ejemplo, atención, concentración, capacidad de expresión verbal, capacidad y velocidad de resolución de problemas, imaginación espacial, planificación y pensamiento conceptual, realización de tareas complejas, etc.), depresión, miedo, temor, apatía, falta de iniciativa, indiferencia, irritabilidad, excitación, problemas de sueño, problemas en el ritmo día-noche.

50 Se prefieren los extractos de Ginkgo que corresponden a las indicaciones de DAB 2003 y la farmacopea europea 6.1 ya publicada pero aún no vigente. Los extractos de ginkgo de acuerdo con DAB 2003 se producen utilizando acetona al 60% (m/m) y un procedimiento de extracción de múltiples etapas, en donde la proporción de fármaco a extracto (DEV) asciende a de 35 a 67 a 1 y se caracteriza por contenidos de flavonoides de al menos el 22,0 % y como máximo el 270 %, de lactonas terpénicas de al menos el 5,0 % y como máximo el 7,0% (de estos del 2,8 al 3,4 % de ginkgólidos A, B y C y del 2,6 al 3,2 % de bilobalida) y de ácidos ginkgólicos de como máximo 5 ppm. Los extractos de ginkgo de acuerdo con la farmacopea europea 6.1 se producen utilizando solventes orgánicos y sus mezclas con agua, en donde la proporción de fármaco a extracto (DEV) no está indicada detalladamente y se caracterizan por contenidos de flavonoides del 22,0 % al 27,0 % de bilobalida del 2,6 al 3,2 %, de ginkgólidos A, B y C del 2,8 al 3,4 % y de ácidos ginkgólicos de como máximo 5 ppm. Especialmente se prefiere el extracto de ginkgo

con la denominación EGb 761®, que se produce correspondientemente a DAB 2003 utilizando acetona al 60 % (m/m) y un procedimiento de extracción de múltiples etapas, cuya proporción de fármaco a extracto (DEV) asciende a de 35 hasta 67 a 1 y que se caracteriza por contenidos de flavonoides de al menos el 22,0 % y como máximo el 27,0 %, de lactonas terpénicas de al menos el 5,0 % y como máximo el 7,0 % (de ellos del 2,8 al 3,4 % de ginkgólidos A, B y C y del 2,6 al 3,2 % de bilobalida) y ácidos ginkgólicos de como máximo 5 ppm. Con las propiedades mencionadas, EGb 761® también corresponde a la farmacopea europea 6.1. Aun cuando esto no está indicado explícitamente en DAB 2003 y en la farmacopea europea 6.1, en todas las indicaciones de porcentajes anteriores se trata de porcentajes en peso. También son especialmente preferidos los extractos de ginkgo correspondientes al documento WO2006/117169, que presentan, aparte de eso, un contenido reducido de biflavonas y/o 4'-O-metilpiridoxina (<20 ppm, preferentemente <10 ppm, especialmente preferido <2ppm). La producción del extracto de Ginkgo especialmente preferido EGb 761® puede realizarse, por ejemplo, según lo descrito en general en el documento EP431535B1 o según el procedimiento de producción optimizado de acuerdo con el documento WO2006/117170. Para esto

(a) las hojas secas y trituradas de Ginkgo biloba a una temperatura de aproximadamente 40 a 60 °C se extraen con acetona acuosa (aproximadamente el 60 % en peso de acetona),

(b) la acetona se elimina hasta un contenido máximo del 5 % en peso,

(c) la solución acuosa concentrada restante se diluye con agua hasta un contenido de sólidos de aproximadamente el 10 % en peso, hasta una temperatura máxima de 12 °C y el precipitado resultante se elimina,

(d) se agrega sulfato de amonio (aproximadamente el 30 % en peso) a la solución acuosa restante y la solución resultante se extrae con metiletilcetona o una mezcla de metiletilcetona y acetona (6/4),

(e) la fase orgánica obtenida se concentra y el concentrado así obtenido se diluye con agua y etanol, de tal forma que se obtiene una solución que contiene aproximadamente aproximadamente el 50 % en peso de agua y el 50 % en peso de etanol con un contenido de sólidos de aproximadamente el 10 % en peso,

(f) una solución acuosa de hidroacetato de plomo se agrega a la solución obtenida de esta manera y se elimina el precipitado obtenido,

(g) la solución acuoso-etanólica restante se extrae con heptano para eliminar adicionalmente los compuestos de alquilofenol,

(h) la solución acuoso-etanólica restante se concentra bajo presión reducida y se agrega aproximadamente el 20 % en peso de sulfato de amonio,

(i) la solución obtenida se extrae con una mezcla de metiletilcetona y etanol (6/4),

(k) la fase orgánica resultante se seca y concentra con un máximo del 20 % en peso de sulfato de amonio, se mezcla con etanol de tal forma que se obtiene un contenido de etanol de al menos el 80 % en peso, y se mantiene de 2 a 10 horas a ≤ 12 °C y se filtra,

(l) el filtrado resultante se concentra bajo presión reducida y se seca, obteniéndose un extracto seco con un contenido de agua menor al 5 %.

Para la producción de extractos de Ginkgo especialmente preferidos correspondientemente al documento WO2006/117169 con un contenido reducido de biflavonas y/o 4'-O-metilpiridoxina, por ejemplo, la solución del punto anterior (k) eventualmente se diluye con etanol acuoso, se filtra a través de una resina absorbente y/o un intercambiador de iones, con lo cual los materiales que van a eliminarse permanecen en la resina, y bajo presión reducida se seca para formar un extracto seco con un contenido de agua menor al 5 %. A este respecto, la reducción de la concentración de las biflavonas y/o 4'-O-metilpiridoxina no conduce a una influencia significativa de los contenidos de los componentes que determinan la efectividad.

Los extractos de Ginkgo utilizables de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de polvos, granulados, preparaciones efervescentes, tabletas, grageas, cápsulas o líquidos preferentemente de forma oral. Para la producción de tabletas, se mezcla el extracto con aditivos adecuados farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, lactosa, celulosa, dióxido de silicio, croscarmelosa y estearato de magnesio y se comprimen para formar tabletas, que eventualmente están provistas de un recubrimiento adecuado, por ejemplo, de celulosa de hidroxipropilmetilo, polietilenglicol, colorantes (por ejemplo, dióxido de titanio), y talco. El extracto usado de acuerdo con la invención también puede introducirse eventualmente en cápsulas con la adición de sustancias auxiliares como, por ejemplo, cargas, agentes reguladores del flujo, etc.

La forma de administración preferida en el caso de las tabletas son las tabletas con capas entéricas. Aparte de eso, en el caso de formas de administración preferidas, se trata de formas que liberan rápidamente el extracto en el cuerpo y que en la farmacopea europea 6.0 se designan como "formas de dosificación de liberación convencional".

Las formas de realización preferidas de la presente invención son las siguientes:

extracto de Ginkgo biloba como agente para el tratamiento y profilaxis del síndrome demencial así como sus etapas tempranas y precursoras, administrándose una vez al día de 220 a 260 mg de extracto de Ginkgo, preferentemente de forma oral, en donde el extracto contiene del 22,0 al 27,0 % en peso de flavonoides y del 2,6 al 3,2 % en peso de bilobalida y del 2,8 al 3,4 % en peso de ginkgólidos A, B y C (en total). Además, el extracto contiene como máximo 5 ppm de ácidos ginkgólicos. Además, el extracto contiene preferentemente menos de 20 ppm, más preferentemente menos de 10 ppm y en especial menos de 2 ppm de 4'-O-metilpiridoxina.

El extracto de la composición anteriormente indicada se suministra una vez al día de forma oral en una cantidad de 220 a 260 mg y particularmente en una cantidad de 240 mg.

Una forma de realización muy especialmente preferida de la presente invención es el extracto de Ginkgo biloba como agente para el tratamiento y profilaxis del síndrome demencial así como sus etapas tempranas y precursoras, administrándose una vez al día por vía oral 240 mg de extracto de Ginkgo, tratándose, en el caso del extracto de Ginkgo, del extracto EGb 761® conocido. En el caso del síndrome demencial, se trata en este sentido, preferentemente, de demencia ligera, demencia media o demencia ligera a media.

Ejemplos

En el caso del siguiente extracto designado como EGb 761®, se trata de un extracto especial de la empresa Dr. Wilmar Schwabe GmbH & Co. KG de hojas de Ginkgo biloba correspondientemente a las indicaciones de la farmacopea alemana (DAB) con contenidos de flavonoides del 22,0 al 27,0 %, de lactonas terpénicas del 5,0 % al 7,0 % (de ellas del 2,8 al 3,4 % de ginkgólidos A, B y C y del 2,6 al 3,2 % de bilobalida) y ácidos ginkgólicos de como máximo 5 ppm. A este respecto, las determinaciones del contenido se realizan de acuerdo con DAB, en donde los flavonoides después de la hidrólisis ácida se determinan como quercetina, aceite de alcanfor e isorhamnetina y se calculan como glicósidos de flavonoides.

Ejemplo comparativo 1- Mejora de la calidad de vida

En un estudio aleatorio doble ciego controlado con placebo con EGb 761® en pacientes con síndrome demencial (demencia ligera a media) [Schneider y col. 2005], se examinó la calidad de vida de los pacientes. En este estudio, se utilizó EGb 761® en forma de tabletas con capa entérica de 60 mg o 120 mg, respectivamente 2 tabletas diarias para obtener dosis diarias de 120 mg o 240 mg. Bajo este régimen de tratamiento no pudo mostrarse un efecto significativo sobre la calidad de vida ($p=0,7$) para ninguna de las dosificaciones probadas de EGb 761® utilizando la escala de deterioro progresivo (PDS, por sus siglas en inglés) [DeJong y col., 1989], una escala de calidad de vida desarrollada y validada para los pacientes con demencia, en comparación con el placebo.

Ejemplo 1 de acuerdo con la invención – Mejora de la calidad de vida

Mediante el tratamiento de pacientes con síndrome demencial (demencia ligera a media) con tabletas con capa entérica de liberación rápida de 240 mg de EGb 761® (una vez al día), pudo observarse por primera vez una mejora de la calidad de vida de los pacientes bajo tratamiento con EGb 761® en un estudio aleatorio doble ciego controlado con placebo. Bajo el tratamiento con las tabletas con capa entérica de 240 mg de EGb 761® en una dosificación de una tableta diaria, en el transcurso del tratamiento aleatorio de 24 semanas pudo observarse una mejora de la calidad de vida, que se expresó como un aumento medio del valor total de la escala de calidad de vida desarrollada y validada para pacientes con demencia DEMQOL-Proxy [Smith y col. 2005] de 3,38 ($s=8,45$) puntos, mientras que en el grupo del placebo solo pudo verse una mejora considerablemente menor de 1,36 ($s=6,62$) puntos. La diferencia entre ambos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa con un valor $p=0,004$. Al considerar el curso de la duración del tratamiento de 24 semanas, se observa que el efecto del tratamiento medio con EGb 761® (1x240 mg) aumenta continuamente, mientras que en el grupo del placebo solo se obtiene una mejora ligera transitoria, como la que puede observarse frecuentemente por el uso incrementado en el contexto de una prueba clínica, pero que, como consecuencia del avance natural de la enfermedad, se vuelve a perder en gran medida durante el periodo de observación [Walach y col. 2005]. Si se consideran los resultados en el plano de los pacientes, entonces se reconocen después del tratamiento durante 24 semanas mejoras en la calidad de vida en el caso de 113 (55,9 %) de los pacientes tratados con EGb 761® (1x240 mg); por el contrario, solo en 90 (44,6 %) de los pacientes que recibieron placebo ($p<0,05$).

Bajo el tratamiento con las tabletas con capa entérica con 240 mg de EGb 761® como dosis diaria única, pudo observarse por primera vez en un estudio aleatorio doble ciego controlado, en comparación con la administración de placebo, una mejora importante en la calidad de vida de los pacientes con síndrome demencial (demencia ligera a media). Además, se mostró una clara mejora de la calidad de vida en comparación con la administración de 2x60 mg o 2x120 mg EGb 761® (ejemplo comparativo 1).

Ejemplo comparativo 2 – Mejora global reconocida por terceros no participantes

En un estudio aleatorio doble ciego controlado con placebo con EGb 761® en pacientes con síndrome demencial (demencia ligera a media) [Schneider y col. 2005], se evaluó igualmente el cambio en el estado global de los pacientes mediante terceros no participantes independientes con la ayuda de la escala de impresión clínica global de cambio desarrollada y validada por el Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer (ASCS-CGIC, por sus siglas en inglés). En este estudio no pudo observarse ninguna ventaja estadísticamente importante en el tratamiento con EGb 761® en las dosis de 2x60 mg o 2x120 mg al día ($p=0,2$).

Ejemplo 2 de acuerdo con la invención – Mejora global reconocible por los terceros no participantes

Mediante el tratamiento de pacientes con síndrome demencial (demencia ligera a media) con las tabletas con capa entérica de liberación rápida de 240 mg de EGb 761® (una vez al día), pudo observarse por primera vez una mejora global de estado a un grado tal que era claramente reconocible para terceros independientes que no participaron en el tratamiento de los pacientes y que no conocían los resultados de las pruebas, al hablar con los pacientes y sus parientes. La evaluación por parte de terceros no participantes independientes se realizó asimismo con la ayuda de

- la escala de impresión clínica global de cambio desarrollada y validada por el Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer (ASCS-CGIC) [Schenider y col. 1997]. Esta escala abarca siete categorías de “mejora marcada” (valor de la escala 1) a “ninguna modificación” (valor de escala 4) hasta “marcado empeoramiento” (valor de escala 7). Bajo el tratamiento con EGb 761® (1x240 mg) en 109 pacientes (54,0 %), pudo determinarse una mejora global en el estado, pero solo en 52 pacientes (25,7 %) de los pacientes, que recibieron placebo ($p < 0,0001$). Si se considera que los pacientes con demencia en el transcurso del tiempo empeoran naturalmente y, por lo tanto, un empeoramiento constante puede considerarse ya como éxito del tratamiento, entonces se encuentran entre los 186 (92,1 %) pacientes tratados con EGb 761® (1x240 mg) y los 135 pacientes (66,8 %) tratados con el placebo en los cuales durante el periodo de tratamiento de 24 horas no apareció un empeoramiento ($p < 0,0001$).
- 10 Bajo el tratamiento con las tabletas con capa entérica con 240 mg EGb 761® como dosis diaria, por primera vez en una prueba clínica controlada aleatoria, en comparación con el placebo, pudo mostrarse una evaluación significativamente mejor del cambio de estado global por parte de terceros que no participan en el tratamiento de los pacientes y no informados sobre los datos de los pacientes. Además, se mostró una clara mejora de la modificación global del estado en comparación con la administración de 2x60 mg o 2x120 mg de EGb 761® (ejemplo comparativo 2).

Ejemplo 3 de acuerdo con la invención - Tabletetas de 240 mg para la administración peroral una vez al día (“forma de dosificación de liberación convencional” de acuerdo con la farmacopea europea 6.0)

Componente	Cantidad en mg por tableta
Extracto de hojas de Ginkgo EGb 761®	240,0
Monohidrato de lactosa	160,0
Celulosa microcristalina	290,0
Almidón de maíz	50,0
Dióxido de silicio altamente disperso	10,0
Croscarmelosa sódica	40,0
Estearato de magnesio	10,0
Hipromelosa	20,0
Macrogol	5,0
Talco	2,5
Dióxido de titanio	1,0

- 20 El extracto de hojas de Ginkgo se mezcla con la lactosa (agente de relleno), la celulosa microcristalina (agente de relleno/aglutinante), el almidón de maíz (aglutinante), la croscarmelosa (acelerador de desintegración) y el dióxido de silicio altamente disperso (agente regulador del flujo) en un proceso de trabajo en un mezclador adecuado. El estearato de magnesio (lubricante) se agrega y nuevamente se mezcla brevemente. Esta mezcla se prensa en una prensa para tabletas rotativa para formar tabletetas ovaladas acombadas con una masa media de 800 mg, una longitud de 17 mm y una anchura de 8 mm.
- 25 La hipromelosa (agente de cobertura) y el macrogol (plastificante) se disuelven en agua purificada bajo agitación y se agregan talco (agente antiadherente) así como dióxido de titanio (pigmento de color) y se dispersan mediante agitación. La mezcla se deja reposar para que se hinche y se disuelve por completo el polímero durante 12 horas y a continuación se rocía sobre las tabletetas en un tambor de recubrimiento. El producto final son tabletetas de capa entérica de color blanco con 240 mg de extracto de hojas de Ginkgo cada una para la administración peroral.

30 **Referencias**

DeJong R, Osterlund OW, Roy GW. Measurement of Quality-of-Life changes in patients with Alzheimers disease. Clinical Therapeutics 1989; 11 :545-554.

- 35 Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH, and the Alzheimers Disease Cooperative Study. Validity and Reliability of the Alzheimers Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change. Alzheimer Disease and Associated Disorders 1997;11

(suplemento 2): páginas 22-32.

Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hoerr R, Kieser M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimers type. *Current Alzheimer Research* 2005;2:541- 551.

5 Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood R, Foley B, Smith P, Cook JC, Murray J, Prince M, Levin E, Mann A, Knapp M. Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new Instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health Technology Assessment* 2005;9(10).

Walach H, Sadaghiani C, Dehm C, Bierman D. The therapeutic effect of clinical trials: understanding placebo response rates in clinical trials - A secondary analysis. *BMC Medical Research Methodology* 2005; 5:26.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Extracto de hojas de Ginkgo biloba como agente para el uso para el tratamiento y la profilaxis del síndrome demencial así como sus formas tempranas y precursoras, administrándose una vez diariamente de 220 a 260 mg de extracto y en donde el extracto contiene del 22,0 al 27,0 % en peso de flavonoides, del 2,6 al 3,2 % en peso de bilobalida y del 2,8 al 3,4 % en peso de ginkgólidos A, B y C (en suma) y como máximo 5 ppm de ácidos ginkgólicos.
2. Extracto para el uso según la reivindicación 1, en donde el síndrome demencial está seleccionado de demencia leve, demencia moderada, demencia de Alzheimer, demencia vascular y sus formas mixtas.
- 10 3. Extracto para el uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde, en el caso de las formas tempranas y precursoras de la demencia, se trata de pequeñas alteraciones cognitivas (MCI), alteraciones cognitivas que todavía no representan demencia (CIND), reducción subjetiva de la memoria, reducción subjetiva de otros componentes en el desempeño cognitivo, reducción objetiva de la memoria, reducción objetiva de otros componentes en el desempeño cognitivo, depresión, miedo, temor, apatía, falta de iniciativa, indiferencia, irritabilidad, excitación, problemas de sueño, problemas en el ritmo día-noche.
- 15 4. Extracto para el uso según la reivindicación 3, en donde la reducción subjetiva y/u objetiva de otros componentes en el desempeño cognitivo está seleccionada de atención, concentración, capacidad de expresión verbal, capacidad y velocidad de resolución de problemas, imaginación espacial, planificación y pensamiento conceptual, realización de tareas complejas.
- 20 5. Extracto para el uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el extracto contiene menos de 20 ppm de 4'-O-metilpiridoxina.
6. Extracto para el uso según la reivindicación 5, en donde el extracto contiene menos de 10 ppm de 4'-O-metilpiridoxina.
7. Extracto para el uso según la reivindicación 5, en donde el extracto contiene menos de 2 ppm de 4'-O-metilpiridoxina.
- 25 8. Extracto para el uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el extracto se administra en forma de polvos, granulados, preparaciones efervescentes, tabletas, grageas, cápsulas o líquidos.
9. Extracto para el uso según la reivindicación 8, en donde la administración se realiza por vía oral.
10. Extracto para el uso según las reivindicaciones 8 o 9, en donde la tableta es una tableta con capa entérica.
11. Extracto para el uso según una de las reivindicaciones 8 a 10 en donde la tableta es una tableta de liberación rápida del principio activo.
- 30 12. Extracto para el uso según una de las reivindicaciones 1 a 11, en donde se administran una vez al día 240 mg de extracto de Ginkgo.
13. Extracto para el uso según una de las reivindicaciones 1 a 12, en donde se administra una vez al día el extracto EGb 761® en forma de un agente por vía oral para el tratamiento de demencia leve, moderada o de leve a moderada.
- 35 14. Extracto para el uso según una de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el agente es un fármaco.
15. Extracto para el uso según una de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el agente es un alimento.
16. Extracto para el uso según la reivindicación 15, en donde el alimento es un complemento alimenticio (suplemento dietético), un alimento funcional (alimento funcional, alimento médico), un alimento dietético o un alimento nuevo (alimento novedoso).

40

Figura 1

Tabletas con capa entérica de EGb 761 2 x 120 mg (de liberación rápida)

