



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 786**

51 Int. Cl.:
A61K 36/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03755604 .0**
96 Fecha de presentación : **15.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1523321**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2005**

54 Título: **Utilización de extractos de *Ginkgo biloba* para favorecer la masa muscular en detrimento de la masa grasa.**

30 Prioridad: **16.07.2002 FR 02 08941**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2010

73 Titular/es: **IPSEN PHARMA**
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es: **Christen, Yves**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 336 786 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

Utilización de extractos de *Ginkgo biloba* para favorecer la masa muscular en detrimento de la masa grasa.

5 La presente solicitud de patente se refiere al uso de extractos de *Ginkgo biloba* para preparar un medicamento destinado a favorecer la masa muscular en detrimento de la masa de grasa.

10 La obesidad es un auténtico problema de salud pública. Ciertos medicamentos permiten, por supuesto, provocar una pérdida o una ganancia de peso, pero el tratamiento generalmente debilita a los pacientes en los que la pérdida o la ganancia de peso se hace con frecuencia en detrimento de la relación de masa muscular respecto a masa de grasa.

15 La solicitante ha descubierto ahora que la administración de extractos de *Ginkgo biloba* en los sujetos que intentan perder o ganar peso tiene el efecto benéfico de favorecer la masa muscular en detrimento de la masa de grasa. Además, la solicitante ha podido constatar que dicha administración provoca una pérdida de peso en el sujeto con sobrepeso al que se le administra.

Se describe, de una forma general, la utilización de extractos de *Ginkgo biloba* para preparar un medicamento destinado a tratar los problemas de peso, estos también en las personas que buscan ganar peso en vez de perderlo.

20 La invención refiere en particular el uso de extractos de *Ginkgo biloba* para preparar un medicamento destinado a perder peso. La pérdida de peso en el sujeto tratado será de al menos 4 ó 5%, y más preferentemente de al menos 6, 8 ó 10% de su masa corporal total.

25 Según una variante particular de la invención, los extractos de *Ginkgo biloba* se utilizarán para preparar un medicamento destinado a favorecer la masa muscular en detrimento de la masa de grasa en pacientes que buscan perder o ganar peso. Estos pacientes se someterán eventualmente a un régimen y/o a otro tratamiento médico.

30 En otros términos, cuando el paciente que busca ganar o perder peso es tratado con un extracto de *Ginkgo biloba* de forma concomitante a su régimen o a su otro tratamiento médico, la relación R igual a su masa muscular M_m dividida por su masa corporal total M_t tiene tendencia a permanecer estable o, en la mayor parte de los casos, a aumentar. Preferentemente, el aumento así obtenido después de un periodo de tratamiento de un mes al menos con un extracto de *Ginkgo biloba* será superior o igual a 5%, y más preferentemente superior o igual a 6 incluso 8 ó 10%.

35 Los extractos de *Ginkgo biloba* utilizables serán tales que consten de al menos flavonoglicósidos y/o uno o unos ginkgólidos. Preferentemente, los flavonoglicósidos y/o el o los ginkgólidos estarán presentes al menos a nivel de 25% en peso, más preferentemente al menos a nivel de 30% en peso e incluso más preferentemente al menos a nivel de 50% en peso en el extracto de *Ginkgo biloba* utilizado para preparar el medicamento según la invención. Por otra parte, la proporción de compuestos de tipo alquilfenoles en el extracto de *Ginkgo biloba* utilizado según la invención será preferentemente inferior a 10 ppm, más preferentemente inferior a 5 ppm y aún más preferentemente inferior a 1 ppm. Llegado el caso, el o los ginkgólidos se podrían reemplazar por sus homólogos acetilados, sus homólogos alcoxilados o sus homólogos glicosilados (como por ejemplo los compuestos de fórmula general (I) descrita a continuación).

40 Preferentemente, el extracto de *Ginkgo biloba* utilizado para preparar un medicamento según la invención estará enriquecido en flavonoglicósidos y/o en ginkgólidos. Se podrá tratar, por ejemplo, de un extracto de tipo EGb 761[®]. Según otra variante de la invención, el extracto de *Ginkgo biloba* utilizado para preparar un medicamento según la invención será todo extracto de *Ginkgo biloba* que contenga flavonoglicósidos, ginkgólidos y bilobalida, por ejemplo un extracto de tipo CP 401.

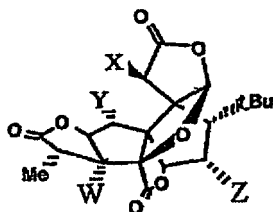
45 Por extracto de tipo EGb 761[®] se entiende un extracto de composición sensiblemente idéntica a la del extracto estandarizado EGb 761[®] tal como ha sido definido particularmente en el artículo siguiente: K. Drieu, La presse médicale, 31, 25 de septiembre de 1986, suplemento dedicado al extracto de *Ginkgo biloba* (EGb 761[®]), 1455-1457; o en las patentes europeas EP 431 535 y EP 431 536; por extracto de tipo EGb 761[®], se entienden así pues especialmente los extractos de *Ginkgo biloba* que comprenden de 20 a 30% de flavonoglicósidos, de 2,5 a 4,5% en total de ginkgólidos A, B, C y J, de 2 a 4% de bilobalida, menos de 10% de proantocianidinas y menos de 10 ppm (preferentemente menos de 5 ppm y aún más preferentemente menos de 1 ppm) de compuestos de tipo alquilfenoles, preferentemente los extractos de *Ginkgo biloba* que comprenden de 22 a 36% de flavonoglicósidos, de 2,5 a 3,5% en total de ginkgólidos A, B, C y J, de 2,5 a 3,5% de bilobalida, menos de 8% de proantocianidinas y menos de 10 ppm (preferentemente menos de 5 ppm y aún más preferentemente menos de 1 ppm) de compuestos de tipo alquilfenoles, y en particular los extractos de *Ginkgo biloba* que comprenden aproximadamente 24% de flavonoglicósidos, 3,1% en total de ginkgólidos A, B, C y J, 2,9% de bilobalida, 6,5% de proantocianidinas y menos de 1 ppm de compuestos de tipo alquilfenoles.

50 Por extractos de tipo CP 401 se entienden extractos tales como los que están presentes en la patente US 5.389.370, especialmente los extractos de *Ginkgo biloba* que comprenden de 5,5 a 8% en total de ginkgólidos A, B, C y J, de 40 a 60% de flavonoglicósidos y de 5 a 7% de bilobalida, preferentemente los extractos de *Ginkgo biloba* que comprenden de 6,5 a 7,5% en total de ginkgólidos A, B, C y J, de 45 a 55% de flavonoglicósidos y de 5,5 a 6,5% de bilobalida y más particularmente los extractos que comprenden aproximadamente 7% en total de ginkgólidos A, B, C y J, de 50% de flavonoglicósidos y 6% de bilobalida.

ES 2 336 786 T3

Por extensión, se asimilarán igualmente a los extractos de tipo EGb 761[®] o CP401 los extractos de tipo EGb 761[®] o CP401 en los que los ginkgólidos estén reemplazados por sus homólogos de fórmula general (I) descrita más adelante.

5 Al menos una parte del o de los ginkgólidos podrá estar reemplazada por los compuestos de fórmula general (I)



(I)

20 en la que W, X, Y y Z representan independientemente los radicales H, OH, alcoxi lineal o ramificado u O-G_s, G_s-OH representa un mono- o un di-sacárido, o uno de sus derivados o análogos,

25 entendiéndose que al menos uno de W, X, Y o Z representan un radical O-G_s.

Preferentemente, los compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente serán tales que X representa un radical OH u O-G_s, G_s-OH representa un mono- o un di-sacárido, o uno de sus derivados o análogos, y:

- 30 - o bien W representa un radical OH u O-G_s, Y representa H y Z representa H;
- o bien W representa un radical OH u O-G_s, Y representa un radical OH u O-G_s y Z representa H;
- 35 - o bien W representa un radical OH u O-G_s, Y representa un radical OH u O-G_s y Z representa un radical OH u O-G_s;
- o bien W representa un radical OH u O-G_s, Y representa H y Z representa un radical OH u O-G_s;
- 40 - o bien W representa H, Y representa un radical OH u O-G_s y Z representa un radical OH u O-G_s;
- o bien W representa un radical OH u O-G_s, Y representa un radical alcoxi lineal o ramificado y Z representa H.

45 Para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), el experto en la técnica se podrá referir a la solicitud de patente PCT WO 98/52959 o a la patente US 6.143.725.

Según un aspecto de la invención el paciente tendrá peso que perder. En este caso, el extracto de *Ginkgo biloba* se le podrá administrar, por ejemplo, asociado con un medicamento que contenga orlistat (por ejemplo Xenical[®]), sibutramina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo Sibutral[®]), extractos alcohólicos de té verde (por ejemplo Exolise[®] o Mincifit[®]) o té verde (por ejemplo Camiline[®]), o con cualquier otro medicamento destinado a provocar una pérdida de peso. Preferentemente, el extracto de *Ginkgo biloba* se administrará asociado con un medicamento que contenga orlistat (por ejemplo Xenical[®]), sibutramina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo Sibutral[®]). No obstante, cuando el peso a perder sea relativamente reducido (por ejemplo inferior o igual a 5%, incluso inferior o igual a 10% de la masa corporal total), el paciente podrá simplemente recibir el extracto de *Ginkgo biloba* además del régimen alimentario que se le haya prescrito.

50 Se ha descrito también un producto que comprende al menos un extracto de *Ginkgo biloba* tal como se ha descrito anteriormente asociado con al menos un compuesto elegido entre orlistat, sibutramina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, extractos hidroalcohólicos de té verde o té verde para una utilización simultánea, separada o escalonada en el tiempo en el tratamiento de una sobrecarga ponderal.

Por utilización terapéutica simultánea, se entiende en la presente solicitud una administración de varios principios activos por la misma vía y en el mismo momento. Por utilización separada, se entiende especialmente en la presente solicitud una administración de varios principios activos sensiblemente en el mismo momento por vías diferentes.

65 Por utilización terapéutica escalonada en el tiempo, se entiende en la presente solicitud una administración de varios principios activos en momentos diferentes y especialmente un modo de administración según el cual el conjunto

ES 2 336 786 T3

de la administración de uno de los principios activos se efectúa antes que comience la administración de otro u otros de los principios activos. Se puede de esta forma administrar uno de los principios activos durante varios meses antes de administrar el otro o los otros principios activos. No existe en este caso tratamiento simultáneo.

5 La composición se podrá utilizar cuando el paciente tenga peso que ganar. En este caso, el extracto de *Ginkgo biloba* se le podrá administrar asociado con un medicamento como fenugrec (por ejemplo (Fénugrène®) o cualquier otro medicamento destinado a provocar una ganancia de peso. Sin embargo, cuando el peso a ganar sea relativamente reducido (por ejemplo, inferior o igual a 5%, incluso inferior o igual a 10% de la masa corporal total), el paciente podrá recibir simplemente el extracto de *Ginkgo biloba* además del régimen alimentarios que se le haya prescrito.

10 Se ha descrito también un producto que comprende al menos un extracto de *Ginkgo biloba* tal como se ha descrito anteriormente asociado con fenugrec para una utilización simultánea, separada o escalonada en el tiempo en el tratamiento de un déficit ponderal.

15 El paciente que tenga peso que perder o que ganar podrá ser un animal o un ser humano. Entre los animales para los cuales se podrá utilizar la composición, se pueden citar especialmente los perros, los gatos, el ganado vacuno, el ganado ovino, las aves de corral (gallinas, pavos, patos, etc.) o los caballos. El paciente será, preferentemente, un ser humano.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un extracto de *Ginkgo biloba* pueden estar en forma de sólidos, por ejemplo de polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas duras, liposomas, supositorios o sellos aplicadores (parches). Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, el fosfato de calcio, el estearato de magnesio, el talco, los azúcares, la lactosa, la dextrina, el almidón, la gelatina, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, la polivinilpirrolidina y la cera.

25 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un extracto de *Ginkgo biloba* pueden presentarse también en forma líquida, por ejemplo, disoluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes. Los soportes líquidos apropiados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos tales como glicerol o glicoles, así como sus mezclas, en proporciones variadas, en agua.

30 La administración de un medicamento que comprende estas composiciones se podrá realizar por vía tópica, oral, parenteral, por inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, etc.), etc.

35 La dosis de administración diaria de extracto de *Ginkgo biloba* prevista está comprendida entre 0,1 mg y 10 g en función de la concentración del extracto en principios activos y la gravedad de los problemas de peso de sujeto a tratar. Será decidido en definitiva por el médico o veterinario que lo trate.

40 El término "aproximadamente" hace referencia a un intervalo alrededor del valor considerado. Tal como se utiliza en la presente solicitud "aproximadamente X" significa un intervalo de X menos el 10% de X a X más el 10% de X, y preferentemente un intervalo de X menos el 5% de X a X más el 5% de X.

45 A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que la comúnmente entendida por un especialista habitual en el dominio al que pertenece esta invención.

50 Con el fin de mostrar el interés del uso de los extractos de *Ginkgo biloba*, tales como los descritos anteriormente en el tratamiento de los problemas de peso, se puede realizar la prueba descrita a continuación. Se pueden realizar igualmente otras pruebas destinadas, por ejemplo, a determinar la composición corporal y especialmente la relación entre masa de grasa y masa no grasa (véase Chumlea *et al.*, Nutrition, Health & Aging, **1(1)**, 7-12) con el fin de conseguir el mismo resultado.

Parte farmacológica

55 *Medida comparativa de la evolución del peso del cuerpo en ratas adultas tratadas o no con EGb 761*

60 Las ratas de laboratorio adultas tienen, debido a su cautiverio, una tendencia natural a ganar peso. Se crearon dos grupos de ratas Wistar adultas (22 meses), uno estaba constituido por 11 ratas que recibieron un agua para beber normal durante 5 semanas y el otro estaba constituido por 12 ratas que recibieron un agua para beber que contenía 75 mg por kg de extracto de *Ginkgo biloba* estandarizado EG 761®. Las ratas se pesaron antes del inicio y después del fin del tratamiento.

65

ES 2 336 786 T3

Resultados obtenidos

- i) las medidas del peso de las ratas proporcionaron los resultados siguientes:

5

	Ratas adultas no tratadas	Ratas adultas tratadas
Peso medio en el mes 22 (g)	605,64	594,10
Peso medio en el mes 22 y 5 semanas (g)	619,33	570,11

10

15

En otras palabras, en el espacio de algunas semanas las ratas no tratadas habían ganado 2,2% de masa corporal mientras que las ratas tratadas habían perdido 4% de su masa corporal.

20

- ii) Por otra parte, se observó sobre todo que la relación de peso de los músculos en relación al peso total del cuerpo era de 0,53 en las ratas tratadas contra 0,42 para las ratas no tratadas

25

Por consiguiente, se aprecia que un tratamiento con el extracto de *Ginkgo biloba* estandarizado EGb 761® permite, por una parte, hacer perder peso a las ratas que tienen tendencia a convertirse en obesas, y, por otra parte, favorecer su masa muscular en detrimento de su masa de grasa.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de un extracto de *Ginkgo biloba* que comprende
de 20 a 30% de flavonoglicósidos,
de 2,5 a 1,5% en total de ginkgólidos A, B, C y J,
10 de 2 a 4% de bilobalida,
menos de 10% de proantocianidinas y menos de 10 ppm de compuestos de tipo alquilfenoles,
para la preparación de un medicamento destinado a tratar la obesidad favoreciendo la masa muscular en detrimento
15 de la masa de grasa, y **caracterizado** porque el extracto se administra solo.
2. El uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el extracto de *Ginkgo biloba* comprende:
24% de flavonoglicósidos,
20 3,1% en total de ginkgólidos A, B, C y J,
2,9% de bilobalida,
25 6,5% de proantocianidinas y
menos de 1 ppm de compuestos de tipo alquilfenoles.

30

35

40

45

50

55

60

65