

(11) Número de Publicação: **PT 1523321 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 36/16 (2007.10) **A61P 3/04** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.07.15	(73) Titular(es): IPSEN PHARMA 65 QUAI GEORGES GORSE 92100 BOULOGNE- BILLANCOURT FR
(30) Prioridade(s): 2002.07.16 FR 0208941	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.04.20	(72) Inventor(es): YVES CHRISTEN FR
(45) Data e BPI da concessão: 2009.12.02 035/2010	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE EXTRACTOS DE GINKGO BILOBA PARA FAVORECER A MASSA MUSCULAR EM DETRIMENTO DA MASSA GORDA**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DE EXTRACTOS DE GINKGO BILOBA PARA FAVORECER A MASSA MUSCULAR EM DETRIMENTO DA MASSA GORDA"

A invenção refere-se à utilização de extractos de *Ginkgo biloba* e, em particular, de extractos de *Ginkgo biloba* compreendendo de 20 a 30% de flavonoglicósidos, de 2,5 a 4,5%, no total, de ginkgólidos A, B, C e J, de 2 a 4% de bilobalido, menos de 10% de proantocianidinas e menos de 10 ppm de compostos de tipo alquilfenol, para preparar um medicamento destinado a favorecer a massa muscular em detrimento da massa gorda, em doentes procurando perder ou ganhar peso por meio de um regime e/ou de um tratamento médico.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE EXTRACTOS DE GINKGO BILOBA PARA FAVORECER A MASSA MUSCULAR EM DETRIMENTO DA MASSA GORDA"

O presente pedido de patente refere-se à utilização de extractos de *Ginkgo biloba* para preparar um medicamento destinado a favorecer a massa muscular em detrimento da massa gorda.

A obesidade é um verdadeiro problema de saúde pública. Determinados medicamentos permitem provocar uma perda ou um ganho de peso, porém, o tratamento geralmente debilita os doentes nos quais a perda ou o ganho de peso se faz, frequentemente, em detrimento da relação da massa muscular para a massa gorda.

A requerente verificou, agora, que a administração de extractos de *Ginkgo biloba* em doentes tentando perder ou ganhar peso tem o efeito benéfico de favorecer a massa muscular em detrimento da massa gorda. Além disso, a requerente pôde constatar que a referida administração provoca uma perda de peso no indivíduo com excesso de peso ao qual é administrada.

De um modo geral, é descrita a utilização de extractos de *Ginkgo biloba* para preparar um medicamento destinado a tratar os problemas de peso, tanto das pessoas procurando ganhar peso como perder.

A invenção refere-se, em particular, à utilização de extractos de *Ginkgo biloba* para preparar um medicamento destinado à perda de peso. A perda de peso no indivíduo tratado será de, pelo menos, 4 ou 5% e, de um modo mais preferido, de pelo menos 6, 8 ou 10% da sua massa corporal total.

De acordo com uma variante particular da invenção, os extractos de *Ginkgo biloba* serão utilizados para preparar um medicamento, destinado a favorecer a massa muscular em detrimento da massa gorda, em doentes procurando perder ou ganhar peso. Estes doentes serão, eventualmente, submetidos a um regime e/ou a outro tratamento médico.

Por outras palavras, quando o doente procurando ganhar ou perder peso for tratado com um extracto de *Ginkgo biloba* de modo concomitante ao seu regime ou ao seu outro tratamento médico, a relação R igual à sua massa muscular M_m , dividida pela sua massa corporal total M_t , tem tendência a permanecer estável ou, na maior parte dos casos, a aumentar. De um modo preferido, o aumento deste modo obtido após um período de tratamento de um mês, pelo menos, com um extracto de *Ginkgo biloba* será superior ou igual a 5% e, de um modo mais preferido, superior ou igual a 6 até 8 ou 10%.

Os extractos de *Ginkgo biloba* utilizáveis serão tais que comportem, pelo menos, flavonoglicósidos e/ou um ou uns ginkgólidos. De um modo preferido, os flavonoglicósidos e/ou o ou os ginkgólidos estarão presentes, pelo menos, ao nível de 25%, em peso, de um modo mais preferido, pelo menos, ao nível de 30%, em peso e, de um modo ainda mais preferido, pelo menos, ao nível de 50%, em peso, no extracto de *Ginkgo biloba* utilizado para preparar o medicamento de acordo com a invenção. Por outro

lado, a proporção de compostos de tipo alquilfenol no extracto de *Ginkgo biloba* utilizados de acordo com a invenção será, de um modo preferido, inferior a 10 ppm, de um modo mais preferido, inferior a 5 ppm e, de um modo ainda mais preferido, inferior a 1 ppm. Se assim for, o ou os ginkgólidos poderão ser substituídos pelos seus homólogos acetilados, seus homólogos alcoxilados ou seus homólogos glicosilados (como, por exemplo, os compostos de fórmula geral **(I)** descrita a seguir).

De um modo preferido, o extracto de *Ginkgo biloba* utilizado para preparar um medicamento de acordo com a invenção será enriquecido com flavonoglicósidos e/ou com ginkgólidos. Poderá tratar-se, por exemplo, de um extracto de tipo EGb 761[®]. De acordo com uma outra variante da invenção, o extracto de *Ginkgo biloba* utilizado para preparar um medicamento de acordo com a invenção será qualquer extracto de *Ginkgo biloba* contendo flavonoglicósidos, ginkgólidos e bilobalido, por exemplo, um extracto de tipo CP 401.

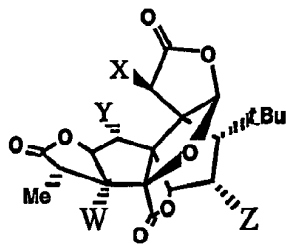
Por extracto de tipo EGb 761[®], compreende-se um extracto de composição sensivelmente idêntica àquela do extracto padronizado EGb 761[®], tal como foi definido em especial no artigo seguinte: K. Drieu, *La presse médicale*, 31, 25 de Setembro de 1986, suplemento dedicado ao extracto de *Ginkgo biloba* (EGb 761[®]), 1455-1457; ou nas patentes europeias EP 431535 e EP 431536; por extracto de tipo EGb 761[®], compreende-se, por conseguinte, em especial os extractos de *Ginkgo biloba* compreendendo de 20 a 30% de flavonoglicósidos, de 2,5 a 4,5%, no total, de ginkgólidos A, B, C e J, de 2 a 4% de bilobalido, menos de 10% de proantocianidinas e menos de 10 ppm (de um modo preferido, menos de 5 ppm e, de um modo ainda mais preferido, menos de 1 ppm) de compostos de tipo alquilfenol, de um modo

preferido, os extractos de *Ginkgo biloba* compreendendo de 22 a 36% de flavonoglicósidos, de 2,5 a 3,5%, no total, de ginkgólidos A, B, C e J, de 2,5 a 3,5% de bilobalido, menos de 8% de proantocianidinas e menos de 10 ppm (de um modo preferido, menos de 5 ppm e, de um modo ainda mais preferido, menos de 1 ppm) de compostos de tipo alquilfenol, e, em particular, os extractos de *Ginkgo biloba* compreendendo cerca de 24% de flavonoglicósidos, 3,1%, no total, de ginkgólidos A, B, C e J, 2,9% de bilobalido, 6,5% de proantocianidinas e menos de 1 ppm de compostos de tipo alquilfenol.

Por extracto de tipo CP 401, compreende-se os extractos, tais como aqueles que são apresentados na patente US 5389370, em especial os extractos de *Ginkgo biloba* compreendendo de 5,5 a 8%, no total, de ginkgólidos A, B, C e J, de 40 a 60% de flavonoglicósidos e de 5 a 7% de bilobalido, de um modo preferido, os extractos de *Ginkgo biloba* compreendendo de 6,5 a 7,5%, no total, de ginkgólidos A, B, C e J, de 45 a 55% de flavonoglicósidos e de 5,5 a 6,5% de bilobalido e, muito particularmente, os extractos compreendendo cerca de 7%, no total, de ginkgólidos A, B, C e J, 50% de flavonoglicósidos e 6% de bilobalido.

Por extensão, serão igualmente assimilados nos extractos de tipo EGb 761[®] ou CP 401, os extractos de tipo EGb 761[®] ou CP 401, cujos ginkgólidos tiverem sido substituídos pelos seus homólogos de fórmula geral **(I)** descrita mais à frente.

Pelo menos uma parte do ou dos ginkgólidos poderá ser substituída pelos compostos de fórmula geral **(I)**



(I)

na qual W, X, Y e Z representam, independentemente, os radicais H, OH, alcoxilo linear ou ramificado ou O-G_s, G_s-OH representando um monossacárido ou um dissacárido, ou um dos seus derivados ou análogos,

sendo compreendido que, pelo menos, um de W, X, Y ou Z representa um radical O-G_s.

De um modo preferido, os compostos de fórmula geral (I) descritos anteriormente serão tais que X representa um radical OH ou O-G_s, G_s-OH representa um monossacárido ou um dissacárido, ou um dos seus derivados ou análogos, e:

- ou W representa um radical OH ou O-G_s, Y representa H e Z representa H;
- ou W representa um radical OH ou O-G_s, Y representa um radical OH ou O-G_s e Z representa H;
- ou W representa um radical OH ou O-G_s, Y representa um radical OH ou O-G_s e Z representa um radical OH ou O-G_s;

- ou W representa um radical OH ou O-G_s, Y representa H e Z representa um radical OH ou O-G_s;
- ou W representa H, Y representa um radical OH ou O-G_s e Z representa um radical OH ou O-G_s;
- ou W representa um radical OH ou O-G_s, Y representa um radical alcoxilo linear ou ramificado e Z representa H.

Para a preparação de compostos de fórmula geral (I), o especialista na técnica poderá referir-se ao pedido de patente PCT WO 98/52959 ou à patente US 6143725.

De acordo com um aspecto da invenção, o doente terá peso a perder. Neste caso, o extracto de *Ginkgo biloba* poderá ser, por exemplo, administrado em associação com um medicamento contendo *orlistat* (por exemplo, Xenical[®]), sibutramina ou um dos seus sais farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, Sibutral[®]), extractos hidroalcoólicos de chá verde (por exemplo, Exolise[®] ou Mincifit[®]) ou chá verde (por exemplo, Camiline[®]), ou com qualquer outro medicamento destinado a provocar uma perda de peso. De um modo preferido, o extracto de *Ginkgo biloba* será administrado em associação com um medicamento contendo *orlistat* (por exemplo, Xenical[®]), sibutramina ou um dos seus sais farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, Sibutral[®]). Todavia, quando o peso a perder for relativamente pequeno (por exemplo, inferior ou igual a 5%, até inferior ou igual a 10% da massa corporal total), o doente poderá simplesmente receber o extracto de *Ginkgo biloba* em complemento do regime alimentar que lhe é prescrito.

É igualmente descrito um produto compreendendo, pelo menos, um extracto de *Ginkgo biloba*, tal como descrito anteriormente, em associação com, pelo menos, um composto seleccionado de *orlistat*, *sibutramina* ou um dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, extractos hidroalcoólicos de chá verde ou chá verde para uma utilização simultânea, separada ou prolongada no tempo no tratamento de uma sobrecarga ponderal.

Por utilização terapêutica simultânea compreende-se, no presente pedido, uma administração de vários princípios activos pela mesma via e no mesmo momento. Por utilização separada compreende-se, em especial no presente pedido, uma administração de vários princípios activos, sensivelmente no mesmo momento, por vias diferentes.

Por utilização terapêutica prolongada no tempo compreende-se, no presente pedido, uma administração de vários princípios activos em momentos diferentes e, em especial, um modo de administração de acordo com o qual o conjunto da administração de um dos princípios activos é efectuado antes de não começar a administração do outro ou dos outros. Pode, deste modo, administrar-se um dos princípios activos durante vários meses, antes de se administrar o outro ou os outros princípios activos. Neste caso, não existe tratamento simultâneo.

A composição poderá ser utilizada quando o doente tenha peso a ganhar. Neste caso, o extracto de *Ginkgo biloba* poderá ser administrado em associação com um medicamento, como o *fenugrec* (por exemplo, *Fénugrène*[®]), ou qualquer outro medicamento destinado a provocar um ganho de peso. Todavia, quando o peso a ganhar for relativamente pequeno (por exemplo, inferior ou igual a 5%, até inferior ou igual a 10% da massa corporal total), o

doente poderá simplesmente receber o extracto de *Ginkgo biloba* em complemento do regime alimentar que lhe é prescrito.

É igualmente descrito um produto compreendendo, pelo menos, um extracto de *Ginkgo biloba*, tal como descrito anteriormente, em associação com *fenugrec* para uma utilização simultânea, separada ou prolongada no tempo no tratamento de um défice ponderal.

O doente tendo peso a perder ou a ganhar poderá ser um animal ou um ser humano. Entre os animais para os quais a composição poderá ser utilizada podem citar-se, em especial, cães, gatos, bovinos, ovinos, aves de capoeira (galinhas, perus, patos, etc.) ou cavalos. De um modo preferido, o doente será um ser humano.

As composições farmacêuticas compreendendo um extracto de *Ginkgo biloba* podem estar sob a forma de sólidos, por exemplo pós, grânulos, comprimidos, cápsulas, lipossomas, supositórios ou adesivos aplicadores (*pensos*). Os suportes sólidos apropriados podem ser, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polivinilpirrolidina e cera.

As composições farmacêuticas compreendendo um extracto de *Ginkgo biloba* podem apresentar-se, igualmente, sob a forma líquida, por exemplo, soluções, emulsões, suspensões ou xaropes. Os suportes líquidos apropriados podem ser, por exemplo, água, solventes orgânicos, tais como glicerol ou glicóis, do mesmo modo que as suas misturas, em proporções variadas, na água.

A administração de um medicamento compreendendo estas composições poderá fazer-se por via tópica, oral, parentérica, por injeção (intramuscular, subcutânea, intravenosa, etc.), etc.

A dose de administração diária de extracto de *Ginkgo biloba* considerada está compreendida entre 0,1 mg a 10 g, segundo a concentração do extracto em princípios activos e a gravidade dos problemas de peso do indivíduo a tratar. Será decidida, em definitivo, pelo médico ou veterinário assistente.

O termo "cerca de" faz referência a um intervalo em torno do valor considerado. Tal como utilizado no presente pedido, "cerca de X" significa um intervalo de X menos 10% de X a X mais 10% de X e, de um modo preferido, um intervalo de X menos 5% de X a X mais 5% de X.

A menos que não sejam definidos de uma outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que aquele correntemente compreendido por um especialista ordinário do domínio ao qual pertence esta invenção.

Com o fim de mostrar o interesse da utilização de extractos de *Ginkgo biloba*, tais como descritos anteriormente no tratamento de problemas de peso, pode efectuar-se o teste exposto a seguir. Com o fim de alcançar o mesmo resultado, podem ser igualmente realizados outros testes visando, por exemplo, determinar a composição corporal e, em especial, a relação entre massa gorda e massa não gorda (cf. Chumlea et al., *Nutrition, Health & Aging*, **1 (1)**, 7-12).

Parte farmacológica

Medida comparativa da evolução do peso do corpo em ratos idosos tratados ou não com o EGb 761:

Os ratos de laboratório idosos têm, em virtude do seu cativeiro, uma tendência natural para ganhar peso. Dois grupos de ratos Wistar idosos (22 meses) são criados, um sendo constituído por 11 ratos que recebem uma água potável normal, durante 5 semanas, e o outro sendo constituído por 12 ratos que recebem uma água potável contendo 75 mg por kg de extracto de *Ginkgo biloba* padronizado EGb 761®. Os ratos são pesados antes do início e após o fim do tratamento.

Resultados obtidos:

i) As medidas do peso dos ratos proporcionam os seguintes resultados:

	Ratos idosos não tratados	Ratos idosos tratados
Peso médio aos 22 meses (g)	605,64	594,10
Peso médio aos 22 meses e 5 semanas (g)	619,33	570,11

Por outras palavras, no espaço de algumas semanas, os ratos não tratados ganharam 2,2% de massa corporal, ao passo que os ratos tratados perderam 4% da sua massa corporal.

ii) Por outro lado, observa-se, sobretudo, que a relação do peso dos músculos relativamente ao peso total do corpo é de 0,53 nos ratos tratados, contra 0,42 para os ratos não tratados.

Por consequência, verifica-se que um tratamento pelo extracto de *Ginkgo biloba* padronizado EGb 761[®] permite, por um lado, fazer perder peso aos ratos tendo tendência para ficarem obesos e, por outro lado, favorecer a sua massa muscular em detrimento da sua massa gorda.

Lisboa, 12 de Fevereiro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um extracto de *Ginkgo biloba* compreendendo

20 a 30% de flavonoglicósidos,
2,5 a 1,5%, no total, de ginkgólidos A, B, C e J,
2 a 4% de bilobalido,
menos de 10% de proantocianidinas e menos de 10 ppm de
compostos de tipo alquilfenol,
para a preparação de um medicamento destinado a tratar a
obesidade, favorecendo a massa muscular em detrimento da
massa gorda e caracterizado por o extracto ser administrado
isolado.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
por o extracto de *Ginkgo biloba* compreender:

24% de flavonoglicósidos.
3,1%, no total, de ginkgólidos A, B, C e J,
2,9% de bilobalido,
6,5% de proantocianidinas e
menos de 1 ppm de compostos de tipo alquilfenol.

Lisboa, 12 de Fevereiro de 2010