

**Clarke, Mc**  
COLOM

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105205-00003-0000

Fecha: 2008-11-20 08:58:04 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II  
Act. 538 PETICION Folios: 2

SEÑORES  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
E.S.D.

REF: EXPEDIENTE No. 07.105.205  
SOLICITANTE: Dr. Willmar Schewabe GMBH

**ASUNTO: SOLICITUD EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad solicitante, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 08-71.798 de 9 de septiembre de 2008, por la suma de \$210.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,

DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN  
C.C. 41.654.882 de Bogotá  
T.P. 20824 del C.S.J.

P-1009

89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-105205- -00003-0000

Fecha: 2008-11-20 08:58:04 Dep. 2020 NUECRLACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASLNACIONALII  
Act. 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NET : 200171009-2

RECIBO OFICIAL DE DATA : 02 - 71,79H  
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2008

\*\*\*\*\* DEMONSTRACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE                 | TIPO PASO | BANCO           | CUENTA    | Id. PASO | FECHA PASO | MT. PASO      |
|-----------------------------|-----------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| CLARKE MOJAY Y CA. COLOMBIA | DEPOSITO  | BANCO DE BOGOTA | 360734307 | 673162   | 09/09/2008 | 48,139,401.00 |

\*\*\*\*\* C I M C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. VENTATICE | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|-----------------|----------|----------------|
|-----------------|----------|----------------|

1 50003-01-01 SOLICITUDES

104 PTC DAR-ET EXAMEN DE PATENTABILIDAD  
TOTAL : 210,000.00

CONCEPTO DEPOSITO DE PATENTE

RESPONSABLE :

DETALLE DE DATA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0-10009

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-105205

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **597** DE

FECHA **31 DE OCTUBRE DE 2008** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **02 DE FEBRERO DE 2009**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI \_\_\_\_\_

NO       X

D1 90  
91



US006328999B1

(12) **United States Patent**  
**Schwabe**

(10) **Patent No.:** **US 6,328,999 B1**  
(45) **Date of Patent:** **Dec. 11, 2001**

(54) **GINKGO BILOBA LEAF EXTRACTS WITH A REDUCED 4'-O-METHYLPYRIDOXINE AND BIFLAVONE CONTENT**

(75) **Inventor:** **Klaus-Peter Schwabe, Karlsruhe (DE)**

(73) **Assignee:** **Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., Karlsruhe (DE)**

(\*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **09/555,235**

(22) **PCT Filed:** **Dec. 18, 1998**

(86) **PCT No.:** **PCT/DE98/03790**

§ 371 Date: **May 25, 2000**

§ 102(e) Date: **May 25, 2000**

(87) **PCT Pub. No.:** **WO99/32129**

**PCT Pub. Date: Jul. 1, 1999**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Dec. 19, 1997 (DE) ..... 197 56 848

(51) **Int. Cl.<sup>7</sup>** ..... **A61K 35/78; A01N 65/00**

(52) **U.S. Cl.** ..... **424/752; 514/27**

(58) **Field of Search** ..... **424/752; 514/27**

(56) **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,981,688 1/1991 Ayroles et al. .

5,399,348 \* 3/1995 Schwabe ..... 514/27  
5,885,582 \* 3/1999 O'Reilly ..... 514/25  
6,001,393 \* 12/1999 Daoud ..... 424/489  
6,030,621 \* 2/2000 Long et al. .... 514/27  
6,117,431 \* 9/2000 Ramazanov et al. .... 424/195.1  
6,174,531 \* 1/2001 Zhang et al. .... 514/27

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

2031384 6/1991 (CA) .  
2031385 6/1991 (CA) .  
2031386 6/1991 (CA) .  
0 402 925 A2 12/1990 (EP) .

**OTHER PUBLICATIONS**

Chemical Patent Index, Documentation Abstracts Journal, Derwent Publication. London, 1996, No. 96-038147/04.

Ansgar Arenz et al., Occurrence of Neurotoxic 4'-O-Methylpyridoxine in Ginkgo biloba Leaves, Ginkgo Medications and Japanese Ginkgo Food, Planta Medica 62 (1996) 548-551.

\* cited by examiner

*Primary Examiner*—Herbert J. Lilling

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Workman, Nydegger & Seeley

(57) **ABSTRACT**

The invention relates to extracts from ginkgo biloba leaves with a reduced 4'-O-methyl pyridoxine and biflavones content, to a method for the production thereof and to medicaments containing said extracts.

**10 Claims, No Drawings**

# GINKGO BILOBA LEAF EXTRACTS WITH A REDUCED 4'-O-METHYLPYRIDOXINE AND BIFLAVONE CONTENT

## BACKGROUND OF THE INVENTION

### 1. Field of the Invention

The present invention relates to extracts of ginkgo biloba leaves with reduced 4'-O-methyl pyridoxine and biflavones content, a process for their preparation and medicaments comprising said extracts, which do not exhibit undesirable side effects initiated by 4'-O-methyl pyridoxine and biflavones even at high dosages.

### 2. Present State of the Art

Extracts of Ginkgo biloba leaves have been used therapeutically for 30 years. The Committee E of the Federal Health Office (Bundesgesundheitsamt) in Berlin has acknowledged that medicaments comprising defined extracts are effective in the symptomatic treatment of performance disturbances caused by cerebral insufficiency, peripheral occlusive disease, vertigo and tinnitus (BAnz No. 133, Jul. 19, 1994). These extracts are characterized by a content of 22 to 27% flavone glycosides, 5 to 7% terpene lactones, 2.8 to 3.4% thereof being ginkgolides A, B and C, and 2.6 to 3.2% bilobalide, and by a maximum content of 5 ppm ginkgolic acids (alkyl phenol compounds). Such extracts of Ginkgo biloba leaves and methods for their preparation are known from DE 39 40 091 (EP-B-0 431 535) and DE 39 40 092 (EP-30 B-0 431 536).

The occurrence of 4'-methoxy pyridoxine (4'-O-methyl pyridoxine) in ginkgo biloba seeds has been described by Wada et al., Chem. Pharm. Bull. 33 (1985), 3555-3557. This compound causes symptoms of poisoning like convulsions and unconsciousness ("Gin-nan food poisoning" and "Gin-nan sitotoxism"), which may occur after consumption of larger amounts of ginkgo seeds. Therefore, the discoverer of this compound named it "ginkgotoxin". In a later work the same research group found out that 4'-O-methyl pyridoxine is absent in ginkgo leaves (Wada et al., Biol. Pharm. Bull. 16 (1993), 210-212). Contrary to this statement is a recently issued publication reporting on the isolation and identification of 4'-O-methyl pyridoxine from ginkgo leaves (Arenz et al., Planta Medica 62 (1996), 548-551). In this work commercial preparations with extracts of ginkgo biloba leaves have been analyzed with respect to their anti-vitamin B<sub>6</sub> (4'-O-methyl pyridoxine) content and concentrations of between about 4 and 10 µg/ml of liquid medicinal form have been found. This corresponds to a concentration of about 100 to 250 ppm in the dry extracts processed to preparations.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

Ginkgo extracts used for therapy comprise additionally up to 1000 ppm biflavones. Our own investigations have surprisingly revealed that in addition to biological activities known from literature these compounds also show immunotoxicologic effects. In an popliteal lymph node assay in mice we have observed that the ethyl acetate soluble fraction of an ethanol-water total extract of ginkgo leaves causes a lymph node reaction; see example 1. Testing of the subfractions obtained by chromatographic separation revealed that the immunotoxicologic effect merely occurred after application of the subfraction which contained more than 70% biflavones. The biflavones found in ginkgo are the following compounds: sciadopitysin, ginkgetin, isoginkgetin, sequoiabiflavone and bilobetin.

The technical problem underlying the present invention is to provide an extract of ginkgo biloba leaves being virtually free of 4'-O-methyl pyridoxine and alkyl phenol compounds

(ginkgolic acids, ginkgol), having the technically feasible minimum biflavone content and the flavonol glycosides and terpene lactones, which are the acknowledged activity-determining ingredients, in concentrations demanded by the Committee E (BAnz No. 133, Jul. 19, 1994). The extract according to the present invention contains:

20 to 30% by weight flavonol glycosides  
a total of 2.5 to 4.5% by weight of ginkgolides A, B, C and J

2.0 to 4.0% by weight bilobalide

below 10 ppm, preferably below 1 ppm alkyl phenol compounds (ginkgolic acids, ginkgol)

below 10% by weight proanthocyanidins

below 50 ppm 4'-O-methyl pyridoxine

below 100 ppm biflavones

The present invention further relates to a method for the preparation of such an extract of ginkgo biloba leaves.

This technical problem is solved in that in the known method for the preparation of ginkgo extracts two additional process steps are introduced:

1. treatment with cation exchanger to remove 4'-O-methyl pyridoxine

2. adsorption of the biflavones on activated charcoal

These measures are practiced in the process according to claim 3 of DE 39 40 091 preferably before or after step g).

Accordingly, after the filtration of the solution obtained in step f) said solution is passed through a cation exchange column and the column is eluted with aqueous ethanol or aqueous methanol. The obtained eluate is treated with activated charcoal. For the elution of the cation exchanger an aqueous solution containing 20 to 80% by weight, preferably 50% by weight ethanol or methanol can be used. The sequence of the two steps according to the present invention is interchangeable without altering the result. Thereafter work is continued according to example 3, below, and the solution is extracted with an aliphatic or cycloaliphatic solvent to remove the alkyl phenol compounds.

Step c) of the method serves to remove lipophilic components, which are poorly soluble in water, including the major amount of biflavones.

The preferred method for the preparation of an extract of the present invention is therefore characterized by the number and order of the following steps:

a) extraction of ginkgo biloba leaves with aqueous acetone, an aqueous alkanol having 1 to 3 carbon atoms or absolute methanol,

b) separating the organic solvent by concentrating the solvent up to a content of not more than 10% by weight, wherein water can be added in the last distillation steps, c) diluting the remaining aqueous solution with water to a content of solids of 5 to 25% by weight, cooling to a temperature of below 25° C. and allowing it to stand until a precipitate forms,

d) a treatment of the remaining aqueous solution with ammonium sulfate and thereafter at least one extraction with methyl ethyl ketone or a mixture of methyl ethyl ketone and acetone,

e) concentrating the obtained extract and diluting with an ethanol-water mixture to a solution containing each 50% by weight water and ethanol and 10% by weight of solids,

f) treatment of the solution with a lead compound or an insoluble polyamide,

g) filtration of the solution and passage through a strongly acidic cation exchanger, elution of the cation exchanger with aqueous ethanol or aqueous methanol,

h) treating the eluate with activated charcoal,

i) extraction of the filtered solution with an aliphatic or cycloaliphatic solvent having a boiling point of 60 to 100° C.,

3

- j) concentrating the remaining aqueous-alcoholic solution, subsequently treating with ammonium sulfate and extraction with methyl ethyl ketone and ethanol,
- k) concentrating the obtained organic phase to a content of solids of 50 to 70% by weight, and
- l) drying the concentrate under vacuum to a dry extract having a water content of below 5 %.

In a further embodiment of the present invention, steps g) and h) are interchanged. In a further embodiment of the present invention, steps g) and h) of the method are performed 20 only after step i).

In the known methods for enrichment of flavonol glycosides and terpene lactones by adsorption resins (EP-B-0 360 556, JP-A-04182434) the two steps according to the present invention are performed with the methanolic-aqueous solution of the extracts from the desorption step (cf EP-B-0 360 556, example III, claim 12) and the ethanolic-aqueous solution according to JP-A-04182434, respectively. Examples of useful cation exchangers are acidic cation exchangers. The most preferred cation exchanger is a strongly acidic cation exchanger like Merck I.

The extract prepared according to the present invention demonstrates in pharmacological test models circulation promoting-, ischemia damages preventing-, radical scavenger-, and thrombocyte aggregation inhibiting-properties, where in contrast to hitherto known ginkgo extracts even at high dosage no undesirable effects can occur, which may be induced by 4'-O-methyl pyridoxine and biflavones.

Furthermore, the present invention relates to medicaments characterized by the presence of ginkgo biloba extract according to the present invention.

For the preparation of medicaments the extract according to the present invention may be conventionally processed, e.g. into solutions, coated tablets, tablets or preparations for injection. The medicaments may be used for the treatment of peripheral and cerebral arterial circulatory disorders.

EXAMPLE 1

Popliteal lymph node test: male C57BL/6 mice of 18 to 24 g have been used (Charles River, Sulzfeld). The animals were kept under standardized environmental conditions having free access to food and water. For induction of the popliteal lymph node reaction (PLR) the test substances in 10 µl DMSO have been injected subplantar into the left hind paw. The animals of the control group merely obtained one injection of 10 µl DMSO. Of the single extracts each has been administered in 2 mg portions. The dose for the different subextracts corresponded to their respective proportion in the starting extract. After seven days the test animals have been killed by cervical dislocation under ether anesthesia. Both popliteal lymph nodes have been removed and collected on moistened filter paper in petri dishes after removal of adhering tissue. The weight of the lymph nodes has been determined immediately afterwards on an electronic balance having a sensibility of 0.1 mg. The PLR strength is indicated as the weight difference of the ipsilateral and contralateral popliteal lymph nodes.

| Substance              | Dose    | weight of lymph node (mg) |
|------------------------|---------|---------------------------|
| ethyl acetate fraction | 2.00 mg | 4.2 mg                    |
| biflavone fraction     | 0.35 mg | 3.4 mg                    |

EXAMPLE 2

2.5 g activated charcoal are added to 250 ml supernatant of the lead-tannin-precipitation according to example 1 of

4

DE 39 40 091 (col. 4, 1. 67), containing 10% dry residue in the solution with 50% by weight ethanol. This mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. The activated charcoal is filtered off and the filtrate is passed through a column loaded with 20 ml of strongly acidic cation exchanger (Merck I). The eluted solution is further treated according to the process described in example 1 of DE 39 40 091.

22.25 g dry extract having a content of 23.9% ginkgo flavonglycosides, 3.3% ginkgolides, 2.9% bilobalide, 7.1% proanthocyanidins, below 1 ppm alkyl phenol compounds, below 50 ppm\*) 4'-O-methylpyridoxine and 60 ppm biflavones \*\*) are obtained after drying the solution of the final product in methyl ethyl ketone/ethanol.

EXAMPLE 3

250 ml 90% methanolic-aqueous solution from the desorption of the flavones and terpene lactones from the adsorber resin Duolite S-761 according to example III, page 5, line 41 of EP-B-0 360 556, containing 10% dry residue in 90% by weight methanol, are filtered through a column loaded with 15 ml strongly acidic cation exchanger. By adding 3.75 g activated charcoal a part of the methanol is removed from this solution under vacuum, by adding water the solution is adjusted to a methanol concentration of 50% by weight and stirred for 30 minutes at room temperature. The activated charcoal is filtered off by means of suction through a filter bed and rinsed with 20 ml 50% methanol. 23.2 g ginkgo extract having a content of 22.8% ginkgo flavonglycosides, 3.1% ginkgolides, 2.8% bilobalide, 9.6 % proanthocyanidins, below 1 ppm alkyl phenol compounds, below 50 ppm 4'-O-methylpyridoxine and 28 ppm biflavones are obtained after concentrating the solutions to dryness under vacuum.

EXAMPLE 4

Formulation for ginkgo extract tablets:

| ingredient                        | mg/core |
|-----------------------------------|---------|
| ginkgo extract                    | 80.0    |
| lactose DAB 10***)                | 40.0    |
| silica DAB 10                     | 20.0    |
| microcrystalline cellulose DAB 10 | 84.0    |
| corn starch DAB 10                | 25.0    |
| croscarmellose NF                 | 10.0    |
| purified water DAB 10             | (40.0)  |
| magnesium stearate DAB 10         | 1.0     |
|                                   | 260.0   |

\*)method of analysis according to Arenz et al., Planta Medica, Vol. 62 (1996), 548-551

\*\*)method of analysis according to Gobatta et al., Fitoterapia, Vol. 67 (1996), 152-158

\*\*\*DAB 10 = Deutsches Arzneibuch 10 = German Pharmacopoeia 10

The ingredients are mixed, granulated with water according to common procedures in a mixer or vortex spray device and afterwards tableted on a rotary pelleting press.

What is claimed is:

1. Extract from ginkgo biloba leaves comprising:

20 to 30% by weight flavonol glycosides

a total of 2.5 to 4.5% by weight of ginkgolides A, B, C and J

2.0 to 4.0% by weight bilobalide

below 10 ppm alkyl phenol compounds

below 10% by weight proanthocyanidins

below 50 ppm 4'-O-methyl pyridoxine

below 100 ppm biflavones.

9394

5

2. Method for the preparation of an extract comprising:
- a) extraction of ginkgo biloba leaves with aqueous acetone, an aqueous alkanol having 1 to 3 carbon atoms or absolute methanol,
  - b) separating the organic solvent by concentrating the solvent up to a content of not more than 10% by weight, wherein water can be added in the last distillation steps,
  - c) diluting the remaining aqueous solution with water to a content of solids of 5 to 25% by weight, cooling to a temperature of below 25° C. and allowing it to stand until a precipitate forms,
  - d) a treatment of the remaining aqueous solution with ammonium sulfate and thereafter at least one extraction with methyl ethyl ketone or a mixture of methyl ethyl ketone and acetone,
  - e) concentrating the obtained extract and diluting with an ethanol-water mixture to a solution containing each 50% by weight water and ethanol and 10% by weight of solids,
  - f) treatment of the solution with a lead compound or an insoluble polyamidine,
  - g) filtration of the solution and passage through a strongly acidic cation exchanger, elution of the cation exchanger with aqueous ethanol or aqueous methanol,
  - h) treating the eluate with activated charcoal,
  - i) extraction of the filtered solution with an aliphatic or cycloaliphatic solvent having a boiling point of 60 to 100° C.,
  - j) concentrating the remaining aqueous-alcoholic solution, subsequently treating with ammonium sulfate and extraction with methyl ethyl ketone and ethanol,

6

- k) concentrating the obtained organic phase to a content of solids of 50 to 70% by weight, and
  - l) drying the concentrate under vacuum to a dry extract having a water content of below 5%.
3. Method according to claim 2, wherein steps g) and h) are interchanged.
4. Method according to claim 2 wherein steps g) and h) are performed only after step i).
5. Medicament comprising a content of ginkgo biloba extract according to claim 1.
6. Use of the extract according to claim 1 for the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of performance disturbances caused by cerebral insufficiency, peripheral occlusive disease, vertigo and tinnitus.
7. Method of treating a human to alleviate performance disturbances caused by cerebral insufficiency, peripheral occlusive disease, vertigo and tinnitus, wherein the method comprises administering to the human an effective amount of the extract according to claim 1.
8. Extract from ginkgo biloba leaves as recited in claim 1, wherein the alkyl phenol compounds are present in an amount below 1 ppm.
9. Method according to claim 3, wherein steps g) and h) are performed only after step i).
10. Method of treating a human to alleviate performance disturbances caused by cerebral insufficiency, peripheral occlusive disease, vertigo and tinnitus, wherein the method comprises administering to the human an effective amount of the medicament according to claim 5.

\* \* \* \* \*

02 215

## Process for preparing ginkgo leaf extract powder injection

**Publication number:** CN1586550 (A)

**Publication date:** 2005-03-02

**Inventor(s):** ZHUANG HONGBO [CN] +

**Applicant(s):** GUORENTANG MEDICINE SCIENCE AN [CN] +

**Classification:**

- international: **A61K9/14; A61P9/00;** (IPC1-7): A61K35/78; A61K9/14; A61P9/00

- European:

**Application number:** CN20041069039 20040716

**Priority number(s):** CN20041069039 20040716

**Also published as:**

 CN1281214 (C)

### Abstract of **CN 1586550 (A)**

The present invention belongs to the field of Chinese medicine preparing technology. The ginkgo leaf extract has total flavone and total terpene lactone content over 80 %, total flavone content over 70 %, flavonoid glycoside content over 40 % and total terpene lactone content over 10 %. The preparation process of ginkgo leaf extract powder for injection includes the following steps: compounding liquid, filtering, filling, freeze drying, etc. The present invention has the advantages of reasonable technological path, being suitable for industrial production, etc. The ginkgo leaf extract powder for injection of the present invention as one new preparation form of ginkgo leaf extract has no allergy, no hemoclasia and no irritation to blood vessel.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

96

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C., 02 de Marzo de 2011

Abogada

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO

Radicación 07 105 205  
Trámite 011  
Evento 378  
Actuación 519  
Oficio **0 4555**  
Folios 10

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/004029

Fecha de Presentación Internacional 28/Abril/2006

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

### 1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 15 a 42 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 30 a 33 como se radicó inicialmente

Folios 43 a 45 Modificado en fase Internacional

### 2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:

Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).

Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

### 3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Método mejorado para preparar extracto de Ginko que contiene un contenido bajo de 4''-O-metil piridoxina y/o biflavonas".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de disminuir los riesgos y efectos colaterales ocasionados por la presencia de 4''-O-metil piridoxina y biflavonas en los extractos de ginko biloba.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método de pasos multiples para preparar un extracto de Gingko Biloba que tiene un contenido bajo de 4''-O-metil piridoxina y/o biflavonas, donde la reducción se

Expediente 07 105 205 1er Art 45

realiza a través de la filtración de una resina de adsorción y/o intercambiador de iones.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 36/00

#### **4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)**

El uso de la reivindicación 13 no es patentable de acuerdo con los Art citados.

#### **5. De la Solicitud de Patente**

##### **Título**

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque el título indica el género Ginkgo y la invención está definida para la especie Ginkgo **Biloba**, por lo cual se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria.

##### **Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)**

Las Reivindicaciones 1 – 5 (paso I) no son claras porque hacen referencia a un resultado a alcanzar que no está relacionado con el proceso en sí mismo, y la invención queda definida por el resultado a alcanzar que incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las Reivindicaciones 1 – 5 no son concisas, porque presentan una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

Las Reivindicaciones 10 – 12 no están sustentadas en la Descripción porque la presencia de flavonoides seleccionados del grupo de quercetina, kaempferol y glicósidos isorhamnetin en el extracto reivindicado está en las reivindicaciones y no en la descripción. Se sugiere incorporarla a la descripción para dar soporte. Esta modificación no supone ampliación puesto que las reivindicaciones iniciales se presentaron con la descripción (Art. 26 D 486).

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

##### **Descripción (Art 28 D 486)**

Se solicita definir la marca Amberlite IR-120 (folio 21 y 25), Merck I (folio 21 y 27), Diaion HP-20 y HP-21, Sepabeads SP-207 y SP-850

#### **6. Determinación del Estado de la Técnica**

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Mayo 3 de 2005

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Item | Documento       | Título                                                                                 | Fecha de Publicación |
|------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US 6'328.999 B1 | Ginkgo biloba leaf extracts with a reduced 4'-O-methylpyridoxine and biflavone content | 11/ Enero/2001       |
| D2   | CN 1586550      | Process for preparing ginkgo leaf extract powder injection                             | 02/Marzo/2005        |

D1 divulga (Columna 1, renglones 7 - 12, folio 91; Columna 2, renglones 39 - 67, folio 91; Columna 3, renglones 1 - 11, folio 92) un método de obtención de extractos de Ginkgo Biloba con contenido reducido de 4'-O-metilpiridoxina y biflavyonas.

D2 divulga (Abstract, folio 94) un extracto de hojas de Ginkgo con un contenido total de flavonas de 70%, contenido de glicosidos de flavonoides sobre el 40% y un contenido total de terpenos lactona sobre el 10%.

## 7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método para producir un extracto de ginkgo biloba que tiene un contenido reducido de 4'-O-metil piridoxina y/o biflavyonas que comprende los siguientes pasos:

- Extraer hojas de ginkgo biloba usando acetona con agua, un alcohol que contiene agua con entre 1 - 3 átomos de carbono, o metanol anhidro
- Separar el solvente orgánico concentrando el solvente hasta obtener un contenido máximo de 10% en peso, en donde puede agregarse agua durante los últimos pasos de la destilación.
- Diluir la solución acuosa remanente con agua hasta obtener el contenido de sólidos de entre 5 - 25% en peso, enfriar a una temperatura inferior a 25°C, y permitir el reposo hasta la formación de un precipitado
- Tratar la solución acuosa remanente con sulfato de amonio y luego realizar al menos una extracción con metil etil cetona o una mezcla de metil etil cetona - acetona
- Concentrar el extracto obtenido y diluirlo con una mezcla etanol - agua para obtener una solución que contiene 50% en peso de etanol, 50% en peso de agua, con un contenido de sólidos en peso del 10%
- Tratar la solución con un compuesto de plomo o una poliamida insoluble
- Extraer la solución filtrada utilizando un solvente alifático o cicloalifático con un punto de fusión entre 60° - 100°C.
- Concentrar la solución alcohólica remanente, luego realizar un tratamiento con sulfato de amonio y una extracción con metil etil cetona y etanol,
- Concentrar la fase orgánicas hasta obtener un contenido de sólidos de entre 50 y 70%
- Disolver el concentrado en un alcohol acuoso que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono, y opcionalmente filtrar
- Filtrar sobre una resina de adsorción y/o un intercambiador de iones
- Secar el concentrado a presión reducida para obtener un extracto seco que tiene un contenido de agua menor que 5%

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                                                                                                                                                                                 | D1 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| método para producir un extracto de ginkgo biloba que tiene un contenido reducido de 4'-O-metil piridoxina y/o biflavonas                                                                                         | ✓  |
| Extraer hojas de ginkgo biloba usando acetona con agua, un alcohol que contiene agua con entre 1 – 3 átomos de carbono, o metanol anhidro.                                                                        | ✓  |
| Separar el solvente orgánico concentrando el solvente hasta obtener un contenido máximo de 10% en peso, en donde puede agregarse agua durante los últimos pasos de la destilación                                 | ✓  |
| Diluir la solución acuosa remanente con agua hasta obtener el contenido de sólidos de entre 5 – 25% en peso, enfriar a una temperatura inferior a 25°C, y permitir el reposo hasta la formación de un precipitado | ✓  |
| Tratar la solución acuosa remanente con sulfato de amonio y luego realizar al menos una extracción con metil etil cetona o una mezcla de metil etil cetona – acetona                                              | ✓  |
| Concentrar el extracto obtenido y diluirlo con una mezcla etanol – agua para obtener una solución que contiene 50% en peso de etanol, 50% en peso de agua, con un contenido de sólidos en peso del 10%            | ✓  |
| Tratar la solución con un compuesto de plomo o una poliamida insoluble                                                                                                                                            | ✓  |
| Extraer la solución filtrada utilizando un solvente alifático o cicloalifático con un punto de fusión entre 60° - 100°C                                                                                           | -  |
| Concentrar la solución alcoholica remanente, luego realizar un tratamiento con sulfato de amonio y una extracción con metil etil cetona y etanol                                                                  | -  |
| Concentrar la fase orgánicas hasta obtener un contenido de sólidos de entre 50 y 70%                                                                                                                              | -  |
| Disolver el concentrado en un alcohol acuoso que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono, y opcionalmente filtrar                                                                                                     | -  |
| Filtrar sobre una resina de adsorción y/o un intercambiador de iones                                                                                                                                              | ✓  |
| Secar el concentrado a presión reducida para obtener un extracto seco que tiene un contenido de agua menor que 5%                                                                                                 | ✓  |

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga (Columna 1, renglones 7 - 12, folio 91; Columna 2, renglones 39 – 67, folio 91; Columna 3, renglones 1 - 11, folio 92) un método de obtención de extractos de Ginko Biloba con contenido reducido de 4'-O-metilpiridoxina y biflavonas.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento de D1 consiste en en que en las solicitud los pasos g) - k) son previos a la filtración sobre la resina de obsorción y/o al intercambiador ionico y en D1 son posteriores a la filtración sobre la resina de absorción y/o al intercambiador ionico

El efecto conseguido al intercambiar los pasos descritos por D1 es la disminución del contenido de 4'-O-metilpiridoxina y biflavonas en el extracto obtenido.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el el procedimiento conocido en D1 para conseguir un método de obtención de extractos de Ginko Biloba con contenido menor de 4'-O-metilpiridoxina y biflavonas?”.

Sin embargo, la intercambio de los pasos del procedimiento sin alterar la obtención de extractos de Ginko Biloba con contenido reducido de 4'-O-metilpiridoxina y biflavonas está divulgada en el documento D1 (columna 2, líneas 23 – 38, folio 91).

En consecuencia, el experto en la materia, incluiría el intercambio en los pasos del procedimiento divulgado por D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1

de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 5 no mencionan características que haga inventiva el proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Conclusión:

Las reivindicaciones 1 – 5 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 6 consiste en un extracto de hojas de Ginkgo Biloba caracterizados porque el contenido de 4'-O-metil piridoxina es de menos de 10ppm y el contenido de biflavonas del grupo amentoflavona, bilobetina, ginkgetin, iso ginkgetina y siadopitisina, es de menos de 20ppm

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 6, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                                                                                            | D1 | D2 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Extracto de hojas de Ginkgo Biloba                                                                                           | ✓  | ✓  |
| Contenido de 4'-O-metil piridoxina es de menos de 10ppm                                                                      | ✓  | -  |
| Contenido de biflavonas del grupo amentoflavona, bilobetina, ginkgetin, iso ginkgetina y siadopitisina, es de menos de 20ppm | ✓  | -  |

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga (Columna 2, renglones 5 – 15, folio 91) extracto de hojas de Ginkgo Biloba con un contenido de 4'-O-metil piridoxina es de menos de 50ppm y el contenido de biflavonas del grupo amentoflavona, bilobetina, ginkgetin, iso ginkgetina y siadopitisina, es de menos de 100ppm

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6, y los extractos de Ginkgo Biloba de D1 consiste en que los contenidos de 4'-O-metil piridoxina y biflavonas son menores en los extractos de la solicitud.

No hay evidencia que exista efectos o propiedades adicionales a las divulgadas por D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar los extractos de Ginkgo Biloba conocidos en D1 para desarrollar extractos alternativos?".

Sin embargo, el desarrollo de extractos alternativos de Ginkgo biloba ya está divulgada por D2 que enseña un extracto de hojas de Ginkgo con un contenido específico de flavonas, glicosidos de flavonoides y terpenos. (Abstract, Folio 94).

En consecuencia, el experto en la materia, incluiría el desarrollo de extractos alternativos de Ginkgo biloba de D2 en el extracto de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 7 – 12 no mencionan características que haga inventiva al extracto de Ginkgo Biloba de la reivindicación 6, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo

Conclusión:  
Las reivindicaciones 6 – 12 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

| Item | Documento       | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | US 6'328.999 B1 | 1 – 12, 14                 | Nivel Inventivo      |
| D2   | CN 1586550      | 6 – 12                     | Nivel Inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

  
**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
21 MAR 2001

|                                    |                                                |
|------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b><br>No. 525 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No. 202098 |
|------------------------------------|------------------------------------------------|