

No. 13-202735-00000-0000

Fecha: 2013-08-27 14:26:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN
CONTROLADA DE EXTRACTO DE GINKGO BILOBA Y
PROCEDIMIENTO PARA OBTENERLO

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 9/20

71. SOLICITANTE: DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG

DOMICILIO: Karlsruhe, Alemania.

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.



No. 13-202735-00000-0000

Fecha: 2013-08-27 14:26:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo I ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/057506 Fecha 25 de Abril de 2012 Publicación Internacional No. WO 2012/146592 A1 Fecha 01 de Noviembre de 2012		
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)	
<u>COMPRESIDO DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE EXTRACTO DE GINKGO</u> <u>BILOBA Y PROCEDIMIENTO PARA OBTENERLO</u>		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/20	
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE IDENTIFICACIÓN TIPO
DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG		
6	DATOS DEL SOLICITANTE	
DIRECCIÓN: Willmar-Schwabe-Strasse 4, No. TELÉFONO: CIUDAD: 76227 Karlsruhe, CORREO ELECTRONICO: PAÍS DE RESIDENCIA: Alemania LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Alemania		
7	INVENTOR (ES)	
APELLIDOS		NOMBRES NACIONALIDAD
1.HERRMANN, 2.JEHLITSCHKA, 3.ROTHER, 4.THÖLE,		Joachim Sven, Robert Andreas Marc Alemana Alemana Alemana Alemana
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)	
DIRECCIÓN		CIUDAD PAÍS RESIDENCIA
1. Wilhelm-Busch-Strasse 2 2. c/o Schwabe México, S.A. de C.V. Búfalo 27, 3. c/o Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG Willmar-Schwabe-Strasse 4 4. Indianaring 42a,		68789 St. Leon-Rot, Col. Del Valle México, D.F., 03100, 76227 Karlsruhe, 76149 Karlsruhe Alemania México Alemania Alemania
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO	
APELLIDOS		NOMBRES IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARÍA C.C.22.486.787 T.P.147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co
PAÍS Colombia		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO	
(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA AAA/MM/DD
Mexico	MX	MX/a/2011/004417 2011/04/27

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº13-084889//	Fecha 27/08/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DIAZ C.C. 22.468.787 T.P. 14746 CSI			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☐ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

COMPRIMIDO DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE EXTRACTO DE GINKGO

BILOBA Y PROCEDIMIENTO PARA OBTENERLO

DESCRIPCIÓN

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas de liberación controlada de principio activo y más particularmente, se relaciona con comprimidos de liberación controlada, particularmente aunque no exclusivamente de extracto de Ginkgo biloba y un procedimiento novedoso para preparar comprimidos de liberación controlada de extractos herbales.

Antecedentes de la Invención

Las formas de dosificación farmacéutica pueden exhibir diferentes perfiles de liberación para los ingredientes activos que se clasifican por la Farmacopea Europea Capítulo 2.9.3 ("Disolución de formas de dosificación sólida") como "liberación inmediata" (75 % del ingrediente activo se libera de la forma de dosificación dentro de 45 minutos), "liberación

prolongada" (que describe el perfil de liberación durante un periodo extendido con tres momentos de tiempo) y "liberación retrasada".

En esta invención, la expresión "liberación controlada" se utiliza para describir el perfil de liberación de la dosificación que se controla durante un periodo extendido. Como se sabe, las ventajas de las formas de dosificación de liberación controlada pueden ser, por ejemplo: mejor acción terapéutica, pocos efectos colaterales (ya que se evitan los picos de concentración del principio activo en el torrente sanguíneo), el nivel de fármaco óptimo se mantiene en el torrente sanguíneo durante un periodo de tiempo mayor, la frecuencia de aplicación se reduce; sin embargo, existen algunas desventajas tal como costes de producción mayores, frecuentemente menos o diferente biodisponibilidad, riesgos asociados con la posibilidad de liberación inmediata de la dosis completa y un riesgo mayor asociado con la posibilidad de desarrollar tolerancia al componente activo.

Con respecto a las preparaciones de fármaco de liberación controlada, el principio modificador de liberación que se utiliza para lograr una liberación de fármaco controlada se

puede clasificar como se muestra adelante [H.-W. Hui, J.R. Robinson: Design and fabrication of oral controlled delivery drug delivery systems. In: Controlled Drug Delivery, Marcel Dekker, 1987, p. 373]

- a) Disolución de liberación controlada
- b) Difusión de liberación controlada
- c) Difusión y disolución de liberación controlada
- d) Resinas de intercambio iónico
- e) formulaciones dependientes de pH
- f) Liberación osmóticamente controlada
- g) Formulaciones de densidad alterada

En muchos casos, no es posible definir un mecanismo de liberación única para un fármaco; en su lugar se presenta una combinación de diversos de estos factores. El sistema de la presente invención se puede clasificar como un dispositivo de difusión y disolución de liberación controlada.

Extractos de plantas o medicinas herbales

Como se sabe, los extractos de plantas o medicinas herbales no contienen una sustancia activa, pero son preparaciones

obtenidas de plantas que representan una mezcla de diversas sustancias químicamente diferentes. Muchas veces es imposible determinar el "principio activo" propiamente dicho, es decir, detectar la fracción de ingredientes que produce actualmente el efecto terapéutico. A pesar de esto, puede ser difícil capturarlos químicamente, es un grupo de moléculas o una sustancia. A pesar de esto, puede haber pobre estabilidad de preparaciones herbales, debido a su composición natural contienen sustancias secundarias que pueden experimentar fácilmente cambios fisicoquímicos y afectar la calidad organoléptica de la preparación del fármaco (color, olor, sabor) y/o sus propiedades fisicoquímicas (contenido, tiempo de desintegración, dureza, perfil de liberación). En muchos casos, la fracción del principio activo tiene alta sensibilidad a factores ambientales tal como humedad, calor, luz y oxígeno.

Debido a esta complejidad del principio activo en extractos de plantas, es difícil desarrollar una medicina herbal estable, incluso más difícil como una forma farmacéutica de liberación controlada.

De todo lo anterior, es necesario diseñar procedimientos para

el desarrollo de formas de dosificación de extractos de plantas con la calidad y estabilidad apropiada y con liberación controlada del principio activo de la forma de dosificación. En el mercado se puede encontrar una serie de productos (en su mayoría complementos alimenticios), anunciados como innovadores y, reclaman efectos sin fundamento científico, frecuentemente en combinación con sufijos en su nombre comercial como "CR" o "liberación extendida" o "con efecto prolongado".

El solicitante (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG) en el pasado ha cumplido un función importante como un innovador y líder en el desarrollo de productos medicinales herbales, y más prominentemente en el uso terapéutico de Ginkgo biloba y extractos especiales obtenidos de esta planta. Se sabe que el Ginkgo biloba es un vasodilatador arterial potente y se utiliza para el tratamiento de hipoxia, particularmente hipoxia cerebral, a pesar de estabilizar las venas en el caso de su dilatación (venas varicosas).

El objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de suministro oral que controla la disolución y liberación del extracto de Ginkgo en una forma que evita las desventajas de

las formas de dosificación de fármaco de liberación inmediata convencionales tal como la acción terapéutica corta y niveles de plasma altamente fluctuantes de los ingredientes activos.

Breve Descripción de la Invención

Básicamente, la invención consiste de un comprimido con un perfil de liberación controlado del ingrediente activo, que contiene extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba en una matriz polimérica de etilcelulosa, producida por la compresión del extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba junto con etilcelulosa y dióxido de silicio, y adicionalmente contiene estearato de magnesio o ácido esteárico. El perfil de liberación se puede optimizar y controlar a través de la variación de las proporciones de los diferentes ingredientes.

Descripción Detallada de la Invención y Realización Preferida

La siguiente es una descripción detallada de la invención y una realización preferida, proporcionada únicamente como un ejemplo no limitante de la misma, ya que en vista de la descripción, son posibles diferentes realizaciones en los componentes, en sus dimensiones, formas o materiales, sin

contemplar otra invención en razón a que esta invención debe ser vista en su sentido más amplio, incluyendo todo aquello que es análogo en cuanto a su uso conocido o por conocerse.

La liberación controlada en términos de la presente invención significa liberación prolongada (preferiblemente) o liberación retrasada de acuerdo con Ph. Eur. 6.0, 2.9.3.

En una realización preferida se utiliza un extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba, que contiene

- 20 a 30 % en peso de flavonoides, seleccionado del grupo que comprende quercetina, canferol y glicósidos isorhamnetina,
- 4.5 a 8.5 % en peso de lactonas terpeno y
- menos de 10 ppm de ácido ginkgólico.

En una realización preferida adicional un se utiliza extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 6.1) (por ejemplo el extracto producida por Schwabe denominado EGb761®), que contiene

- 22.0 a 27.0 % en peso de flavonoides, seleccionado del grupo que comprende de quercetina, canferol y glicósidos isorhamnetina,
- 2.8 a 3.4 % en peso de ginkgolidos A, B y C en total,
- 2.6 a 3.2 % en peso de bilobalid y
- 5 ppm de ácido ginkgólico en su mayoría.

El extracto EGb761[®] se obtiene con diferentes etapas de extracción selectiva, separación y purificación, que permite modificar el perfil de los diferentes grupos de componentes de tal manera que las sustancias deseadas se acumulan y el contenido de las sustancias no contribuyen al efecto terapéutico, provocando efectos indeseados o inquietantes con respecto a la estabilidad del extracto, se reducen o se eliminan, obtener un producto con un perfil terapéutico mejor. Normalmente, se puede preparar EGb761[®] mediante el método dado en el documento EP431535B1. El EGb761[®] ya se conoce en el mercado.

En una realización preferida adicional el extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba contiene

- menos de 10 ppm de 4'-O-metil piridoxina y/o
- menos de 20 ppm de biflavonas seleccionado del grupo que comprende amentoflavona, bilobetina, ginkgetina, isoginkgetina y sciadopitisina.

La producción de este extracto se describe en el documento EP 1868625 B1.

Una formulación de comprimido preferido de acuerdo con la presente invención contiene una mezcla de 45% - 68% de extracto de Ginkgo biloba seco (preferiblemente EGb761[®]), 30% - 52 % de Etilcelulosa, 0.4% - 1.0% dióxido de silicio coloidal y 1.5% - 2.5% estearato de magnesio o ácido esteárico.

Una formulación de comprimido preferido adicional de acuerdo con la presente invención contiene una mezcla de 52% - 60% de extracto de Ginkgo biloba seco (preferiblemente EGb761[®]), 37% - 45 % de Etilcelulosa, 0.4% - 1.0% dióxido de silicio coloidal y 1.5% - 2.5% estearato de magnesio o ácido esteárico.

En una realización preferida adicional se utilizan las siguientes sustancias y cantidades:

57.1% extracto de Ginkgo biloba seco (EGb761®)	(240.000 mg)
40.5 % de Etilcelulosa	(170.000 mg)
0.5 % de Dióxido de silicio coloidal	(2.000 mg)
1.9 % de Estearato de magnesio	(8.000 mg)

La función de estos componentes es el siguiente: extracto de Ginkgo biloba seco - principio activo; etilcelulosa - agente de unión seco para compresión directa, formando la matriz polimérica que producen el efecto de liberación controlada; dióxido de silicio coloidal - aglutinante, mejora la capacidad de flujo de la mezcla para compresión; y estearato de magnesio/ácido esteárico - lubricante, reduce la fricción entre la mezcla para comprimir los comprimidos y la herramienta de compresión.

Evidentemente, se pueden utilizar los componentes con las propiedades análogas que se realizan en la misma forma.

El comprimido se fabrica opcionalmente con excipientes de formación de comprimida típicos adicionales, tal como rellenos, ligadores, aglutinantes y lubricantes.

El extracto seco de Ginkgo biloba (EGb761®) tiene, debido a su origen herbal y el proceso para obtenerlo (extracción con disolventes polares), una buena solubilidad en agua; como polvo fino se puede mezclar con el polímero de etilcelulosa que es prácticamente insoluble en agua; la mezcla de estos dos componentes se puede comprimir formando una matriz de liberación controlada. El resultado es un comprimido con buena estabilidad mecánica, buena apariencia y superficie lisa, con un alto contenido de extracto de Ginkgo biloba, incorporado en una matriz polimérica, insoluble en agua.

El procedimiento incluye las siguientes etapas:

1. Mezclar el extracto de Ginkgo biloba seco (EGb761) con etilcelulosa y dióxido de silicio, utilizando una mezcla de contenedor.
2. Lubricar la mezcla homogénea previa al mezclar con una parte de estearato de magnesio.
3. Granular la mezcla lubricada, compactar y moler en seco, utilizando un compactador de rodillo.

4. Tamizar y lubricar el polvo resultante al mezclar con la otra parte de estearato de magnesio, utilizando de nuevo una mezcla de contenedor; y

5. Comprimir el polvo lubricado en comprimidos con una dureza de 7 kp o más, utilizando una máquina de compresión.

El comprimido se proporciona opcionalmente con un recubrimiento adecuado, por ejemplo hecho de hidroximetilcelulosa, polietilenglicol, pigmentos (tal como dióxido de titanio, óxido de hierro) y talco.

De la forma mencionada anteriormente, se obtiene un comprimido de liberación controlada con extracto de Ginkgo biloba como una formulación simple con pocos ingredientes, al utilizar excipientes de compendio comunes, con un alto contenido de extracto herbal pero pequeñas dimensiones, producidas con un proceso bajo de energía (compresión directa) y sin el uso de disolventes, sin dependencia significativa del perfil de liberación en la dureza del comprimido. El producto tiene una excelente estabilidad dentro de su contenedor principal y no se presenta exposición en el compuesto activo, o los

excipientes para los procesos de calentamiento, o humidificación con agua o disolventes orgánicos que reduce la tensión fisicoquímica para el activo herbal.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de comprimidos de liberación controlada

Se mezclan 2.4 kg de extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba (EGb761®) con 1.7 kg de etilcelulosa y con 20 g de dióxido de silicio coloidal, utilizando una mezcla de contenedor. La mezcla homogénea resultante se lubrica al mezclar con 40 g de estearato de magnesio. Esta mezcla lubricada se granula, se compacta y se muele en seco, utilizando un compactador de rodillo. El polvo resultante se tamiza y se lubrica al mezclar con 40 g de estearato de magnesio, utilizando de nuevo una mezcla de contenedor. Este polvo lubricado es comprime en comprimidos con un peso de 420 mg (que contiene 240 mg de EGb761®) con una dureza de 8 kp, utilizando una máquina de compresión.

Ejemplo 2: Perfil de liberación de fármaco

Los comprimidos de acuerdo con ejemplo 1 cumplen los requerimientos de la Farmacopea Europea 6.0, 2.9.3 con respecto a la definición de una forma de dosificación de liberación prolongada al exhibir el perfil de liberación descrito en la siguiente tabla:

Tiempo [min]	Fármaco liberado [%]
60	22.8
180	40.9
360	62.5

Tabla 1: Perfil de liberación de fármaco de flavonglicósidos de extracto de Ginkgo biloba determinado de acuerdo con el método de la Farmacopea Europea 6.0 2.9.3 para formas de dosificación de liberación prolongada. Número de lote de los comprimidos: 060915

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de liberación controlada, caracterizado porque contiene básicamente: Extracto seco de hojas de Ginkgo biloba en una matriz polimérica de etilcelulosa, que comprende adicionalmente dióxido de silicio y estearato de magnesio o ácido esteárico como excipientes.
2. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque contiene: una mezcla de 45% - 68 % de extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba, 30% - 52 % de etilcelulosa, 0.4 % - 1.0 % de dióxido de silicio coloidal y 1.5 % - 2.5 % de estearato de magnesio o ácido esteárico.
3. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque contiene: una mezcla de 52% - 60 % de extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba, 37 % - 45 % de etilcelulosa, 0.4 % - 1.0 % de dióxido de silicio coloidal y 1.5 % - 2.5 % de estearato de magnesio o ácido esteárico.
4. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con la

reivindicación 3, caracterizado porque contiene:

57.1 % de extracto seco de las hojas	(240.000 mg)
de Ginkgo biloba	
40.5 % de Etilcelulosa	(170.000 mg)
0.5 % de Dióxido de silicio coloidal	(2.000 mg)
1.9 % de Estearato de magnesio	(8.000 mg)

5. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba se caracteriza por los siguientes contenidos:

- 20 a 30 % en peso flavonoides, seleccionado del grupo que comprende quercetina, canferol y glicósidos isorhamnetina,
- 4.5 a 8.5 % en peso de lactonas terpeno y
- menos de 10 ppm de ácido ginkgólico.

6. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba se caracteriza por los siguientes contenidos:

- 22.0 a 27.0 % en peso de flavonoides, seleccionado del grupo que comprende quercetina, canferol y glicósidos isorhamnetina,
 - 2.8 a 3.4 % en peso de ginkgolidas A, B y C en total,
 - 2.6 a 3.2 % en peso de bilobalid y
 - 5 ppm de ácido ginkgólico en su mayoría.
7. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba se caracteriza por los siguientes contenidos:
- menos de 10 ppm de 4'-O-metil piridoxina y/o
 - menos de 20 ppm de biflavonas seleccionado del grupo que comprende amentoflavona, bilobetina, ginkgetina, isoginkgetina y sciadopitisina.
8. Procedimiento para obtener un comprimido de liberación controlada de Ginkgo biloba de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende en combinación las siguientes etapas:

1. Mezclar el extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba con etilcelulosa y dióxido de silicio, utilizando una mezcla de contenedor.
 2. Lubricar la mezcla homogénea previa, mezclar con una parte de estearato de magnesio.
 3. Granular la mezcla lubricada, compactar y moler en seco, utilizando un compactador de rodillo.
 4. Tamizar y lubricar el polvo resultante, mezclar con la otra parte de estearato de magnesio, utilizando de nuevo una mezcla de contenedor; y
 5. Comprimir el polvo lubricado en comprimidos con una dureza de 7 kp o más, utilizando una máquina de compresión.
-
9. Comprimido o procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el comprimido de liberación controlada es un comprimido de liberación prolongada.

RESUMEN

La presente invención proporciona un comprimido novedoso de extracto de Ginkgo biloba en una matriz polimérica de etilcelulosa, producida por la compresión de extracto de Ginkgo biloba seco junto con etilcelulosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio o ácido esteárico; el perfil de liberación se puede optimizar y controlar a través de la variación de las proporciones de los diferentes ingredientes. También se incluye un procedimiento para obtener este comprimido.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 21549WO/mi		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2012/057506		International filing date (day/month/year) 25.04.2012	Priority date (day/month/year) 27.04.2011	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/20				
Applicant Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>6</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand		Date of completion of this report		
24.01.2013		27.06.2013		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Schwald, Claudia Telephone No. +31 70 340-3381		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/057506

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-8 as originally filed

Claims, Numbers

1-8 filed with the demand for preliminary international examination

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/057506

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-8</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-8</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-8</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2012/057506

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 Rite Care Pharmacy: "Vitaline Ginkgo Biloba Plus",
5 May 2009 (2009-05-05), XP002683501,
Retrieved from the Internet:
URL: <http://www.ritecare.com/prodsheets/VTF-324003.html>
[retrieved on 2012-09-12]
- D2 US 2008/171085 A1 (ELNEKAVE DAHLIA [US] ET AL) 17 July 2008
(2008-07-17)
- D3 ratiopharm: "Gebrauchsinformation Ginkobil ratiopharm 120mg",
, 30 September 2008 (2008-09-30), XP002683502,
Retrieved from the Internet:
URL: <http://www.arzneicom.de/productimages/hashed/6/6/8/6680881p.pdf>
[retrieved on 2012-09-14]

The following document was not cited in the international search report. A copy of the document has been sent with the previous communication.

- D4 CN 101 011 381 A (ZHANG GUOQING [CN]) 8 August 2007 (2007-08-08)

1 Novelty

The subject matter of claims 1-8 is new in the meaning of Article 33(2) PCT, since no document of the prior art discloses dry extract of Ginkgo Biloba in controlled release matrix tablet compositions of ethyl cellulose, colloidal silicon dioxide and magnesium stearate or stearic acids in the amounts as of claim 1.

2 Inventive Step

a. The subject-matter of claims 1-8 does not comply with the requirements of inventive step as set out in Article 33(3) PCT.

a.1. *Closest prior art*: The document D4 (D4, the whole document) is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of claim 1, since it relates to the same problem as the current invention, which is the extended release composition showing less fluctuation ("more steadily released, maintains the speed and blood drug level"). Further D4 discloses sustained release floating tablets comprising Ginkgo leaf extract (about 75 wt%), in a matrix composition of approx. 25 wt% excipients like HPC, CMC and ethylcellulose and calcium carbonate. In the example ethylcellulose is present in an amount of approx. 4 wt%.

a.2. *Difference*: The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known D4 in that it comprises slightly less Ginkgo extract (68%) instead of 75%, in that it comprises more ethylcellulose (30-52%) instead of approx. 4% and in the presence of 0,4-1,0% silicon dioxide and 1,5-2,5% magnesium stearate or stearic acid.

a.3. *Effects*: No effects can be attributed to the minor differences concerning the amount of Ginkgo extract, nor to the presence of 0,4-1,0% silicon dioxide and 1,5-2,5% magnesium stearate or stearic acid.

The effect of 30-52% instead of 4% ethylcellulose however can be considered as follows:

Ethylcellulose, unlike the hydroxylated celluloses which are present in D4, is an excipient that is non gelling in the presence of water. The composition of claim 1 comprises 30-52% of this component and will provide for an erodible matrix.

In D4 however the amount of ethyl cellulose is below 4% (example 5), while other hydrophilic gel forming colloid components like HPC and CMC (15% in example 5) will be hydrated in the stomach, form a gel-layer around the tablet, (which sustains the release of active from the core and) which lowers the density of the tablet and leads to floating of the tablet.

To summarize no effect can be attributed to the presence of the higher amount of matrix former ethyl cellulose, the observed effects like floating are resulting from the presence of the further excipients which however are not excluded by current claim 1.

It is pointed out that due to the amounts mentioned in claim 1, which in one option add up to 76,9% of the entire composition it is even not excluded that other components can be present like said HPC and CMC or carbonates in an amount of up to 13,1%. Thus, by the current wording of claim 1 also floating tablets could be encompassed.

a.4. *Objective technical problem*: The objective technical problem to be solved is therefore the provision of an alternative.

a.5. *Solution*: The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

a.6. *Obviousness*: The use of ethylcellulose for use in sustained release formulations of the matrix type is very well known to the person skilled.

The use of ethylcellulose (EC) for sustained release tablets wherein ethylcellulose is not part of the coating but forms part of the polymer in the matrix of the tablet is in addition also known from document D4.

Concerning the claimed amounts of EC no (surprising) effect over existing sustained release compositions can at this point be attributed or has been shown by the applicant by relevant comparative experiments versus the closest prior art (document D4) with ethylcellulose matrix former of approx. 4 wt%.

Matrix polymers for sustained release preparations are commonly known to be used in amounts around 30%. At this point must the amount of 30-52% EC as of claim 1 therefore be considered as an arbitrary selection from the commonly known range without any surprising, unexpected effects and no technical prejudice seems to have been overcome.

The use of silicon dioxide and magnesium stearate/ stearic acid in the claimed amounts are well known and commonly applied excipients in the field of tableting.

The slightly decreased amount of Ginkgo extract must also be considered as a matter of common practice.

The person skilled starting from D4 and wishing to provide an alternative composition would therefore have chosen the amounts of Ginkgo and ethylcellulose within routine experimentation and from his common general knowledge and would have used silicon dioxide and magnesium stearate/ stearic acid in the well known amounts thereby arriving at the subject matter of claim 1.

For this reason does the subject matter of claim 1 not comprise an inventive step in the meaning of Article 33(3) PCT.

b. Independent claim 7 does *mutatis mutandis* also not comprise an inventive step for the same reasons as outlined for claim 1.

c. Dependent claims 2-6 and 8 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT with respect to inventive step. The features claimed in these dependent claims represent matters of common practice to a skilled person and/ or are known from document D1 and/or D4; as such, they represent mere known

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2012/057506

alternative embodiments to the compositions in question. In the absence of any indication as to a (further) technical effect being obtained by these features, lack said claims an inventive step.

3 Industrial applicability

The subject matter of claims 1-8 appears to be industrially applicable in the meaning of Article 33(4) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

1. Further remarks

a. Rule 5.1.PCT requires the relevant background art, in the present application the documents D1 and D4 to be identified and briefly discussed in the description.

Kraus & Weisert

Patent- und Rechtsanwälte
European Patent and Trademark Attorneys

Kraus & Weisert · Thomas-Wimmer-Ring 15 · 80539 München

European Patent Office
Erhardtstraße 27
80469 Munich

Unser Zeichen

Our Ref.

21549WO HA/jr

Bitte in der Antwort angeben
Please refer to in your reply

Dr. Walter Kraus (– 2002)
Dr.-Ing. Annekäte Weisert (– 2002)
Dr. Thomas Albrecht
Dipl.-Ing. Hans-Jörg Banzer
Dr. Holger Adam
Dr. Inge Hiebl
Dr. Claus Beckmann
Dr. Florian Bertsch
Dr. Andreas Sticht
Dr. Markku Schwarz
Dr. Florian Meier, LL.M.
Dr. Stefan Weist
Dr. Ferdinand Nielsen
Rechtsanwalt

January 24, 2013

Re.: International Patent Application PCT/EP2012/057506
Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, et al.

Response to the Written Opinion of the International Searching Authority (ISA)

I. Claims

The applicant submits an amended set of claims 1 to 8 which is intended to form the basis of the international preliminary examination.

Amended claim 1 results from a combination of original claims 1 and 2.

The remaining claims have been renumbered and the back references have been adapted accordingly.

II. Novelty

Novelty of the subject-matter of original claims 1 and 9 has been objected to vis-à-vis the teaching in document D1.

Thomas-Wimmer-Ring 15
80539 München

Tel. +49 (0)89 / 290 60-0
Fax +49 (0)89 / 290 60-111
office@kraus-weisert.de
www.kraus-weisert.de

UniCredit Bank München
Kto.-Nr.: 667 340 080
BLZ: 700 202 70
IBAN: DE96 7002 0270 0667 3400 80
SWIFT: HYVEDEMM

Postbank München
Kto.-Nr.: 851 02-809
BLZ: 700 100 80
IBAN: DE67 7001 0080 2401 2013
SWIFT: PBKDEFF

- 2 -

The applicant does not agree with the ISA in that the claimed tablet is a controlled release tablet, whereas the tablet disclosed in D1 is an immediate release tablet (see discussion below as regards inventive step).

However, in order to advance the present case, the applicant submits an amended claim 1 which results from a combination of original claims 1 and 2. Novelty of the subject-matter of original claim 2 has been acknowledged in the written opinion.

Therefore, the applicant submits that the subject-matter of amended claim 1 is novel within the meaning of Article 33(1) PCT.

III. Inventive step

Starting from document D1 as the closest prior art, the ISA denies the presence of an inventive step for the subject-matter of original claim 2, i.e. amended claim 1 as now on file.

According to the ISA, the subject-matter of amended claim 1 differs from the tablet disclosed in D1 in that it defines specific amounts of the individual components, which are not mentioned in D1.

The ISA alleges that no effect has been shown or can otherwise be attributed to this difference.

With all due respect, the applicant disagrees.

The present patent application PCT/EP2012/057506 discloses a controlled release tablet, characterized in that it contains 45-68% of a dry extract from the leaves of Ginkgo biloba in a polymeric matrix of 30-52% ethylcellulose, further comprising 0.4-1.0% colloidal silicon dioxide and 1.5-2.5% magnesium stearate or stearic acid as excipients.

Document D1 ("Rite Care Pharmacy: Vitaline Ginkgo Biloba Plus") discloses the qualitative composition of a dietary supplement tablet product containing (among other nutrients) "Ginkgo biloba leaf extract" and other ingredients ("Dextrates,

- 3 -

stearic acid, sodium starch glycolate, silicon dioxide, magnesium stearate, ethylcellulose").

However, the tablet according to D1 is an immediate release tablet as will be shown below and Ginkgo biloba is not in a polymeric matrix of ethylcellulose.

Fortunately, the applicant was able to retrieve additional information on the product disclosed in D1, which was marketed until 2009 by the applicants' group of companies, specifically a tablet specification sheet of the exact product "Vitaline Ginkgo biloba plus". This tablet specification sheet provides the following information to a person skilled in the field of tablet development and manufacturing.

- Vitaline Ginkgo biloba plus tablets contain 330 mg nutrients (Ginkgo biloba leaf extract, L-Serine, Gotu Kola leaf extract, Lecithin)
- The tablets contain 370 mg excipients in the tablet core (700 mg - 330 mg, without coating = 99.3 % of the tablet mass) and 5 mg coating (0.7 % of the tablet mass)
- The excipients are listed in descending order of weight with ethylcellulose in the lowest amount of all excipients
- The disintegration time of the coated tablets is < 30 min

To a person skilled in the field of tablet development and manufacturing, from the information provided in the specification sheet, the following conclusions can be deducted:

- According to internationally harmonized standards (United States Pharmacopoeia, USP/European Pharmacopoeia, Ph.Eur.) the tablet is an "immediate release tablet", which disintegrates and releases the tablet content under standard test conditions described in the aforementioned compendia within less than 30 minutes
- The tablet core contains the commonly used excipients dextrose (filler), stearic acid (lubricant), sodium starch glycolate (disintegrant), silicon dioxide

(glidant), magnesium stearate (lubricant) comprising 99.3 % of the total tablet mass

- The tablet coating consists of 5 mg (0.7 %) ethylcellulose (coating polymer).

The function of the excipients as described above is well-known to a person skilled in the field of tablet development and manufacturing. Silicon dioxide (glidant) and magnesium stearate (lubricant) are contained in both types of tablets as standard excipients, routinely used in most tablets formulations available on the market.

From these facts, it is clear that the tablet disclosed in D1, in sharp contrast to the tablets described in the patent application, does not contain a polymeric matrix controlling the release of the tablet. The tablets disclosed in D1 are immediate release tablets with a thin polymeric ethylcellulose coating. The polymeric matrix tablet described in the patent application encasing the Ginkgo biloba leaf extract and effecting the controlled release of the extract contains of 30 - 52 % ethylcellulose. The two types of tablet are therefore not comparable and the tablets described in the present patent application involve an inventive step as D1 does not suggest to provide the claimed controlled release tablet.

IV.

The applicant has made efforts to deal with the objection raised in the Written Opinion. Therefore, the issuance of a favourable International Preliminary Report on Patentability is kindly requested.



Dr. Holger Adam
European Patent Attorney

Encls.

Tablet specification sheet of the exact product "Vitaline Ginkgo Biloba Plus"
Amended set of claims 1 to 8

PCT/EP2012/057506

21549WO HA/jr

- 9 -

CLAIMS

- 5 1. Controlled release tablet, characterized in that it contains: a mixture of 45% - 68% dry extract from the leaves of Ginkgo biloba in a polymeric matrix of 30% - 52% ethylcellulose, 0.4% - 1.0% colloidal silicon dioxide and 1.5% - 2.5% magnesium stearate or stearic acid as excipients.
- 10 2. Controlled release tablet according to claim 1, characterized in that it contains: a mixture of 52% - 60% dry extract from the leaves of Ginkgo biloba, 37% - 45% ethylcellulose, 0.4% - 1.0% colloidal silicon dioxide and 1.5% - 2.5% magnesium stearate or stearic acid.
- 15 3. Controlled release tablet according to claim 2, characterized in that it contains:
- | | |
|--|--------------|
| 57.1% Dry extract from the leaves of Ginkgo biloba | (240.000 mg) |
| 40.5% Ethylcellulose | (170.000 mg) |
| 0.5% Colloidal silicon dioxide | (2.000 mg) |
| 1.9% Magnesium stearate | (8.000 mg) |
- 20 4. Controlled release tablet according to one of the claims 1 to 3, wherein the dry extract from the leaves of Ginkgo biloba is characterized by the following contents:
- 20 to 30 % by weight flavonoids, selected from the group comprising quercetin, kaempferol and isorhamnetin glycosides,
 - 4.5 to 8.5 % by weight terpene lactones and
 - 25 • less than 10 ppm ginkgolic acids.

PCT/EP2012/057506

21549WO HA/jr

- 10 -

5. Controlled release tablet according to claim 4, wherein the dry extract from the leaves of Ginkgo biloba is characterized by the following contents:

- 22.0 to 27.0 % by weight flavonoids, selected from the group comprising quercetin, kaempferol and isorhamnetin glycosides,
- 5 • 2.8 to 3.4 % by weight ginkgolides A, B and C in total,
- 2.6 to 3.2 % by weight bilobalid and
- 5 ppm ginkgolic acids at the most.

10 6. Controlled release tablet according to one of the claims 1 to 5, wherein the dry extract from the leaves of Ginkgo biloba is characterized by the following contents:

- less than 10 ppm 4'-O-methyl pyridoxine and/or
- less than 20 ppm biflavones selected from the group comprising amentoflavone, bilobetin, ginkgetin, isoginkgetin and sciadopitysin.

15

7. Procedure for obtaining a controlled release tablet of Ginkgo biloba according to one of the claims 1 to 6, characterized in that it comprises in combination the following stages:

- 20 1. Mixing the dry extract from the leaves of Ginkgo biloba with ethylcellulose and silicon dioxide, using a container mixer.
- 2. Lubricating the previous homogenous mixture, mixing with a part of magnesium stearate.
- 3. Granulating the lubricated mixture, compacting and dry grinding, using
- 25 a roller compactor.
- 4. Sieving and lubricating the resulting powder, mixing with the other part of magnesium stearate, using again a container mixer; and
- 5. Compressing the lubricated powder into tablets with a hardness of 7 kp or more, using a tableting machine.

30

8. Tablet or procedure according to one of the claims 1 to 7, wherein the controlled release tablet is a prolonged release tablet.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de liberación controlada, caracterizado porque contiene: una mezcla de 45% - 68 % de extracto seco de hojas de Ginkgo biloba en una matriz polimérica de 30% - 52 % de Etilcelulosa, 0.4% - 1.0% dióxido de silicio coloidal y 1.5% - 2.5% estearato de magnesio o ácido esteárico como excipientes.
2. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque contiene: una mezcla de 52% - 60 % de extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba, 37% - 45 % de Etilcelulosa, 0.4% - 1.0% dióxido de silicio coloidal y 1.5% - 2.5% estearato de magnesio o ácido esteárico.
3. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque contiene:

57.1 % de extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba
(240.000 mg)

40.5 % de Etilcelulosa (170.000 mg)

0.5 % de Dióxido de silicio coloidal (2.000 mg)

1.9 % de Estearato de magnesio (8.000 mg)

4. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba se caracteriza por los siguientes contenidos:

- 20 a 30 % en peso flavonoides, seleccionado del grupo que comprende quercetina, canferol y glicósidos isorhamnetina,
- 4.5 a 8.5 % en peso lactonas terpeno y
- menos de 10 ppm ácido ginkgólico.

5. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba se caracteriza por los siguientes contenidos:

- 22.0 a 27.0 % en peso flavonoides, seleccionado del grupo que comprende quercetina, canferol y glicósidos isorhamnetina,
- 2.8 a 3.4 % en peso de ginkgolidas A, B y C in total,
- 2.6 a 3.2 % en peso de bilobalid y

- 5 ppm de ácido ginkgólico en su mayoría.
6. Comprimido de liberación controlada de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba se caracteriza por los siguientes contenidos:
- menos de 10 ppm de 4'-O-metil piridoxina y/o
 - menos de 20 ppm biflavonas seleccionado del grupo que comprende amentoflavona, bilobetina, ginkgetina, isoginkgetina y sciadopitisina.
7. Procedimiento para obtener un comprimido de liberación controlada de Ginkgo biloba de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende en combinación las siguientes etapas:
1. Mezclar el extracto seco de las hojas de Ginkgo biloba con etilcelulosa y dióxido de silicio, utilizando una mezcla de contenedor.
 2. Lubricar la mezcla homogénea previa, mezclar con una parte de estearato de magnesio.
 3. Granular la mezcla lubricada, compactar y moler en

seco, utilizando un compactador de rodillo.

4. Tamizar y lubricar el polvo resultante, mezclar con la otra parte de estearato de magnesio, utilizando de nuevo una mezcla de contenedor; y
5. Comprimir el polvo lubricado en comprimidos con una dureza de 7 kp o más, utilizando a máquina de compresión.
8. Comprimido o procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el comprimido de liberación controlada es un comprimido de liberación prolongada.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization

International Bureau

(43) International Publication Date
1 November 2012 (01.11.2012)



WIPO | PCT



(10) International Publication Number
WO 2012/146592 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 36/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/057506

(22) International Filing Date:
25 April 2012 (25.04.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
MX/a/2011/004417 27 April 2011 (27.04.2011) MX

(71) Applicant (for all designated States except US): **DR. WILLMAR SCHWABE GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Willmar-Schwabe-Strasse 4, 76227 Karlsruhe (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HERRMANN, Joachim** [DE/DE]; Wilhelm-Busch-Strasse 2, 68789 St. Leon-Rot (DE). **JECHLITSCHKA, Sven, Robert** [DE/DE]; c/o Schwabe México, S.A. de C.V., Bufalo 27, Col. Del Valle, México, D.F., 03100 (MX). **ROTHER, Andreas** [DE/DE]; c/o Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Strasse 4, 76227 Karlsruhe (DE). **THÖLE, Marc** [DE/DE]; Indianaring 42a, 76149 Karlsruhe (DE).

(74) Agents: **ADAM, Holger** et al.; Kraus & Weisert, Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))



WO 2012/146592 A1

(54) Title: CONTROLLED RELEASE TABLET OF GINKGO BILOBA EXTRACT AND PROCEDURE FOR OBTAINING IT

(57) Abstract: The present invention provides a novelty tablet of Ginkgo biloba extract in a polymeric matrix of ethylcellulose, produced by compression of Ginkgo biloba dry extract together with ethylcellulose, silicon dioxide and magnesium stearate or stearic acid; the release profile can be optimized and controlled through the variation of the proportions of the different ingredients. A procedure for obtaining this tablet is also included.

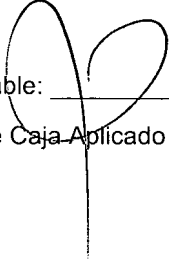
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0084889
		Bogotá D.C., Agosto 27 de 2013 - 10:47:48

RECIBIDO DE : CLARKE MODET					NI 83.008.643	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
RECIBO DE CA	999999999	84886	27/08/2013		4.090.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-202735- 00000-0000
Fecha: 2013-08-27 14:26:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-202735- -00000-0000

Fecha: 2013-08-27 14:26:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

PI02-F08 (2009-11-18)