



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100542** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 36/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 09196	(72) Винахідник(и): Херрманн Йоахім (DE), Хорр Роберт (DE)
(22) Дата подання заявки: 18.12.2008	(73) Власник(и): ДР. ВІЛЛМАР ШВАБЕ ГМБХ ЕНД КО. КГ, Willmar-Schwabe-Strasse 4, 76227 Karlsruhe, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.01.2013	(74) Представник: Федорова Ірина Олександрівна, реєстр. №11
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07024973.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1559430 A, 03.08.2005 WO 2006/009373 A, 26.01.2006 ANDREY SCRIPNIKOV ET AL: "Effects of Ginkgo biloba Extract EGb 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomised controlled trial" WIENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, Bd. 157, Nr. 13-14, Juli 2007 (2007-07), Seiten 295-300 WO 2006/117171 A, 09.11.2006 MARTIEN VAN DONGEN ET AL: "Ginkgo for elderly people with dementia and age- associated memory impairment: a randomized clinical trial" JOURNAL OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY, Bd. 56, 2003, Seiten 367-376 WO 02/13841 A, 21.02.2002
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.12.2007	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.08.2010, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2013, Бюл.№ 1	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2008/010799, 18.12.2008	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ І/АБО ПРОФІЛАКТИКИ СИНДРОМУ НЕДОУМСТВА ЕКСТРАКТОМ, ВИГОТОВЛЕНИМ ІЗ ЛИСТЯ GINKGO BILOBA

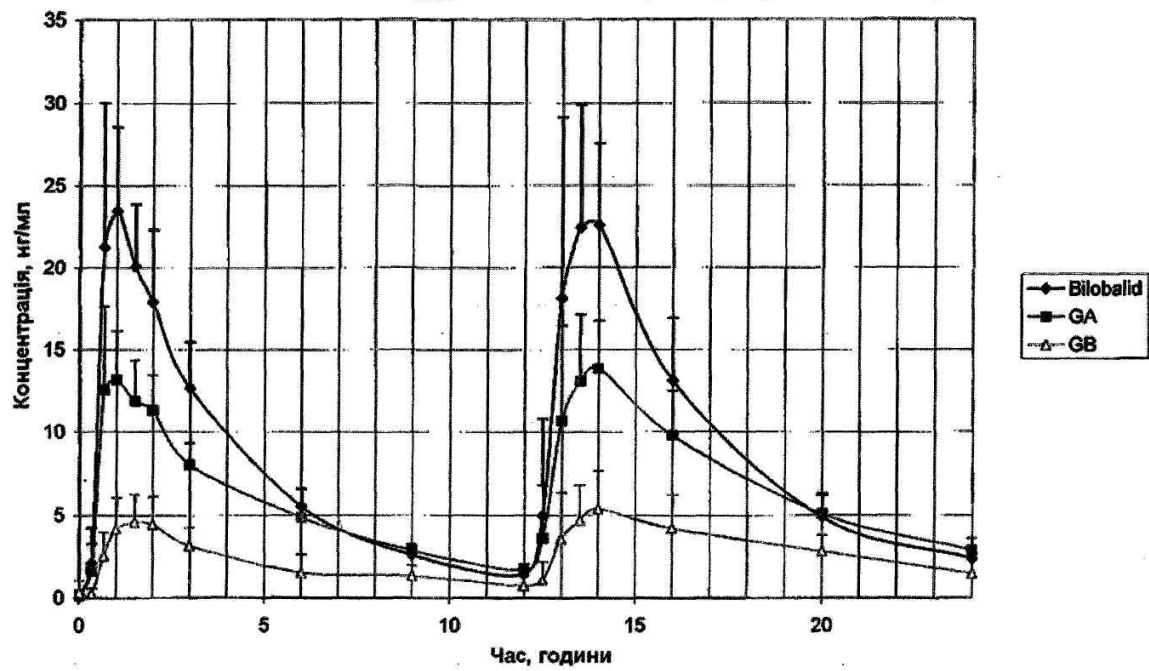
(57) Реферат:

Винахід належить до способу лікування і/або профілактики синдрому недоумства, а також його ранніх стадій і передстадій шляхом введення екстракту, виготовленого із листя Ginkgo Biloba як лікувального засобу в дозі від 180 до 300 мг один раз на день.

UA 100542 C2

ФІГ. 1

2 x 120 мг таблетки EGB 761 з плівковим покриттям (швидкого вивільнення)



Даний винахід стосується застосування екстракту, приготованого із листя *Ginkgo Biloba*, у виготовленні засобу лікування та профілактики синдрому недоумства, а також його ранніх стадій і предстадій, де від 180 до 300 мг екстракту *Ginkgo* вводять один раз на день. Інакше кажучи, даний винахід стосується екстракту, приготованого із листя *Ginkgo Biloba*, як засобу лікування та профілактики синдрому недоумства, а також його ранніх стадій і предстадій, де від 180 до 300 мг екстракту *Ginkgo* вводять один раз на день.

Екстракти із листя *Ginkgo Biloba* застосовуються в медикаментах ось вже кілька десятиліть. Сьогодні вони вживаються в лікуванні різноманітних видів недоумства та його симптомів, а також розладів церебрального та периферійного кровообігу. Інгредієнтами, з якими пов'язується ефективність цього засобу, є терпенлактони (гінкголіди А, В, С і білобалід), а також глікозиди флавоноів (кверцетин, кемпферол та ізорганнетин).

Більшість екстрактів *Ginkgo* для фармацевтичного застосування мають стандартизований вміст 22,0-27,0 %(мас.) глікозидів флавоноів, 5,0-7,0 %(мас.) терпенлактонів і максимум 5 млн. ч. гінголевих кислот при відношенні медикамент:екстракт в інтервалі (35-67): 1. Цьому стандарту відповідає також спеціальний екстракт EGb761®, що міститься в тебоніні (торгова марка Tebonin®).

В онлайн-овому виданні *Roten Liste* за 2007 р. міститься 28 реєстраційних записів, що стосуються активного засобу *Ginkgo* і загалом 54 різних продуктів, із котрих 34 є монопродуктами, що містять екстракти цього листя, а решта 20 є гомеопатичними ліками, що містять настоянки або розчини, приготовані відповідно до гомеопатичних рекомендацій. У презентаційних формах екстрактів із листя *Ginkgo* превалюють таблетки з плівковим покриттям. Крім того, серед них є одне драже і дев'ять рідин (краплі). Таблетки з плівковим покриттям містять 40, 50, 60, 80 і 120 мг екстракту, приготованого із листя *Ginkgo Biloba*.

Комісія Е (*Kommission E*) є незалежною науковою комісією бувшого Німецького генерального відомства з охорони здоров'я (*BfArM*), сьогодні Федеральний інститут лікарських засобів і медичних продуктів (*BfArM*). У період з 1980 по 1994 роки завданням Комісії Е були збір, обробка та оцінка як наукових, так і емпіричних медичних інформаційних матеріалів з погляду бажаних і небажаних ефектів рослинних ліків. Монографії, що в результаті цих робіт вийшли у світ, залишаються і досі чинними та служать основою для первинних і наступних затверджень рослинних препаратів.

Відповідна монографія Комісії Е стосовно сухого екстракту із листя *Ginkgo Biloba* (*Monographie für Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern*, опублікована в *Bundesanzeiger Nr 133*, 19.07.1994) рекомендує для лікування синдрому недоумства загальну денну дозу 120-240 мг сухого екстракту, що вводиться двома або трьома одиничними дозами. Цим рекомендаціям відповідають всі продукти, за винятком *Gingium 120 intens*, таблетка з плівковим покриттям якого, що містить 120 мг екстракту *Ginkgo*, повинна вводиться один-два рази на день.

Для віх інших показань, за винятком синдрому недоумства, рекомендуються менші дози.

Чималою проблемою в медикаментозному лікуванні хвороб є погане дотримання режиму прийому лікарських засобів. Так, відомо, що достовірність прийому ліків зменшується разом зі збільшенням кількості добових прийомів. У зв'язку з цим, однією із цілей розробок ліків завжди є якомога менша кількість їх добових прийомів до оптимальної достовірності вживання - один раз на день в один і той же час. У протилежному разі декілька прийомів за день дає ризик втрат поодиноких прийомів через забування і, як наслідок, зниження ефективності вживання ліків. Ця обставина є особливо важливою при лікуванні синдрому недоумства, що характеризується погіршенням пам'яті і концентрації уваги, зниженням здатності вести повноцінне повсякденне життя і, отже, значним зниженням якості життя.

Меті створення ліків з однократним добовим прийомом дуже часто суперечить фармакокінетична природа ліків, котрі, потрапивши у кровообіг, мають короткий час їх наявності в ньому, тобто малий період напіввиведення. У таких випадках потребується прийом ліків проводити кілька разів на день для підтримання їхньої ефективної концентрації в організмі. Це повною мірою стосується також екстракту із листя *Ginkgo*, відповідні випробування якого показують (Фіг. 1), що головні речовини, котрими визначається його ефективність, тобто білобалід, гінкголід А (GA) і гінкголід В (GB), через 12 годин після прийому залишаються в дуже малих концентраціях і потребують нового прийому.

На Фіг. 1 показане змінення в часі концентрації білобаліду, гінкголіду А (GA) і гінкголіду В (GB) у плазмі крові людини, де одна таблетка, що містила 120 мг *Ginkgo*-екстракту, вводилася на початку і через 12 годин випробувань. Наведені на цих кривих величини є середніми в групі із 12 учасників-пробандів. Кількість ліків, що вводилася в цих випробуваннях, дорівнювала максимальній денній дозі, рекомендованій цитованою вище монографією.

Таким чином, метою даного винаходу є поліпшення лікування синдрому недоумства екстрактами із листя Ginkgo.

Хоча цього не варто було очікувати з погляду короткого періоду напіввиведення, авторами все ж було знайдено, що такі важливі результати, як «поліпшення якості життя» і «значне загальне поліпшення, визнане сторонніми, незалежними спостерігачами», що фіксувалися під час оцінки ефективності лікарських засобів від недоумства і були особливо важливими як показники клінічної значущості ефектів лікування, поліпшувалися в більшій мірі при однократному на день прийомі 240 мг таблетки, ніж при прийомі цієї денної кількості половинними дозами по 120 мг два рази на день. Як показано в поданих нижче прикладах, ці ефекти досягалися при введенні таблетки з плівковим покриттям, що містила 240 мг EGb 761®, один раз на день, чого не спостерігалось з іншими лікарськими формами, розділеними на дві півдози по 120 мг 2 рази на день. Таким чином, було показано, що таблетка з плівковим покриттям, яка містила 240 мг EGb 761®, при її пероральному введенні один раз на день має незаперечно більш високу терапевтичну корисність порівняно з іншими формами введення.

Відповідно до вищевикладеного, предметом даного винаходу є застосування екстракту, приготованого із листя Ginkgo biloba, у виготовленні засобу лікування і профілактиці синдрому недоумства, а також його ранніх стадій і предстадій, де введення цього екстракту здійснюється в дозах від 180 до 300 мг, краще - в дозах від 220 до 260 мг, і найкраще - в дозі 240 мг екстракту Ginkgo один раз на день. Таким засобом може бути лікарський препарат або харчовий продукт, такий як, наприклад, дієтична добавка, функціональний або медичний харчовий продукт, дієтичний харчовий продукт або харчовий продукт нового типу.

Інакше кажучи, даний винахід стосується екстракту, приготованого із листя Ginkgo biloba, як засобу лікування і профілактики синдрому недоумства, а також його ранніх стадій і предстадій, де введення цього екстракту здійснюється в дозах від 180 до 300 мг, краще - в дозах від 220 до 260 мг, і найкраще - в дозі 240 мг екстракту Ginkgo один раз на день. Таким засобом може бути лікарський препарат або харчовий продукт, такий як, наприклад, дієтична добавка, функціональний або медичний харчовий продукт, дієтичний харчовий продукт або харчовий продукт нового типу.

Крім того, предметом даного винаходу є застосування екстракту, приготованого із листя Ginkgo biloba, у формі харчового продукту, такого як, наприклад, дієтична добавка, функціональний або медичний харчовий продукт, дієтичний харчовий продукт або харчовий продукт нового типу, для лікування і профілактики синдрому недоумства, а також його ранніх стадій і предстадій, де введення екстракту Ginkgo здійснюється в дозах від 180 до 300 мг, краще - в дозах від 220 до 260 мг, і найкраще - в дозі 240 мг один раз на день.

Синдромом недоумства (або просто деменцією) зветься набуте погіршення пам'яті або однієї чи декількох когнітивних функцій до такого ступеня, що настає значне погіршення повсякденного особистого та суспільного життя. Окрім погіршення пам'яті, синдром недоумства викликає такі симптоми, як розлади концентрації уваги, депресивні розлади, запаморочення, шум у вухах та головний біль. Причинами виникнення синдрому недоумства вважаються, зокрема, первинна нейродегенерація при хворобі Альцгеймера та судинні причини (розлади церебрального кровообігу). Відповідно до цього, найбільш загальними формами недоумства є деменція Альцгеймера (що зветься також первинною дегенеративною деменцією типу Альцгеймера), судинна деменція (наприклад, викликана множинним інфарктом) і змішані форми того та іншого. За допомогою сенсорно-когнітивних тестів можна розпізнавати ранні стадії і предстадії недоумства, яке ще не повністю відповідає загальноприйнятим міжнародним критеріям діагностики недоумства, проте вже виявляють розпізнавані погіршення когнітивних можливостей. Вони визнаються як такі, що є слабкими когнітивними порушеннями (MCI від англійського: mild cognitive impairment) або когнітивними порушеннями, котрі ще не є недоумством (CIND від англійського: cognitive impairment - no dementia). Вікові симптоматичні комплекси, які можуть являти собою предстадії недоумства, включають у себе різноманітні комбінації із двох або кількох таких симптомів: погіршення пам'яті, що відчувається суб'єктивно; суб'єктивні погіршення інших когнітивних компонентів розумової здатності (наприклад, увага, здатності зосереджуватися, здатності вербального вираження, здатності та швидкості вирішувати проблеми; здатності просторової уяви, планування, концептуального мислення і виконання складних дій, тощо); об'єктивні порушення функції пам'яті; об'єктивні порушення інших когнітивних компонентів розумової здатності (наприклад, уваги, здатності зосереджуватися, здатності вербального вираження, здатності та швидкості вирішувати проблеми, здатності просторової уяви, планування, концептуального мислення і виконання складних дій, тощо); депресивний розлад; безпричинний неспокій; боязка нерішучість; апатія;

відсутність мотивації в діях; індіферентність; подразливість; збудженість; розлади сну і розлади добового ритму.

Кращими є екстракти Ginkgo, що відповідають Німецькій Фармакопеї DAB 2003 та ще не чинній, але вже опублікованій, Європейській Фармакопеї 6.1. Екстракти Ginkgo згідно з Німецькою Фармакопеєю DAB 2003 готують, використовуючи ацетон 60%(мас.) і метод багатостадійного екстрагування з відношенням препарат:екстракт (DEV: Verhältnis von Droge zu Extrakt) в інтервалі (35-67): 1. Ці екстракти Ginkgo характеризуються вмістом флавоноїдів мінімум 22,0% - максимум 27,0%, терпенлактонів мінімум 5,0% - максимум 7,0% (із котрих від 2,8 до 3,4 % складають гінкголіди А, В і С, і від 2,6 до 3,2 % складає білобалід) і гінкголевих кислот максимум 5 млн. ч. Екстракти Ginkgo згідно з Європейською Фармакопеєю 6.1 готують, використовуючи органічні розчинники та їхні суміші з водою при необумовленому відношенні препарат:екстракт (DEV), і характеризуються вмістом флавоноїдів мінімум 22,0% - максимум 27,0%, білобаліду в інтервалі 2,6-3,2 %, гінкголідів А, В і С в інтервалі 2,8-3,4% і гінкголевих кислот максимум 5 млн. ч. Особливо кращим є екстракт Ginkgo під назвою EGb® 761, який готують відповідно до DAB 2003, використовуючи ацетон 60%(мас.) і метод багатостадійного екстрагування з відношенням препарат:екстракт (DEV) в інтервалі (35-67):1. Ці екстракти Ginkgo характеризуються вмістом флавоноїдів мінімум 22,0% - максимум 27,0%, терпенлактонів мінімум 5,0% - максимум 7,0% (із котрих від 2,8 до 3,4 % складають гінкголіди А, В і С, і від 2,6 до 3,2 % складає білобалід) і гінкголевих кислот максимум 5 млн. ч. Таким чином, володіючи переліченими вище властивостями, екстракт EGb® 761 відповідає також Європейській Фармакопеї 6.1. Хоча в Німецькій Фармакопеї DAB 2003 і в Європейській Фармакопеї 6.1 цього спеціально не зазначено, проте всі вказані вище величини у відсотках виражені у масовому співвідношенні. Особливо кращими є також екстракти Ginkgo згідно з WO2006/117169, котрі, крім того, мають знижений вміст біфлавононів і/або 4'-О-метилпіридоксину (<20 млн. ч., краще, якщо <10 млн. ч., і найкраще, якщо <2 млн. ч.). Проте даний винахід не обмежується такими екстрактами.

Особливо підходящий екстракт Ginkgo під назвою EGb® 761 може готуватися, наприклад, відповідно до методики, яка для загальних випадків описана в EP431535B1, або відповідно до іншої оптимізованої методики, описаної в WO2006/117170. Для цього:

(а) висушене і здрібнене листя Ginkgo Biloba екстрагують при температурі 40-60°C водним розчином ацетону (приблизно 60%(мас.) ацетону);

(b) ацетон видаляють до максимального вмісту 5%(мас);

(с) решту концентрованого водного розчину розбавляють водою до вмісту твердої фази максимум 10%(мас); цей розчин охолоджують до температури 12°C, і утворений осад видаляють;

(d) до решти водного розчину додають сульфат амонію (приблизно 30%(мас.)), і отриманий у результаті розчин екстрагують метилетилкетонами або сумішшю метилетилкетонів з ацетоном (6/4);

(е) отриману органічну фазу концентрують, і концентрат розбавляють водою та етанолом, одержуючи розчин, який містить приблизно 50%(мас.) води, приблизно 50%(мас.) етанолу і приблизно 10%(мас.) твердої фази;

(f) до приготованого таким чином розчину додають гідроксид свинцю, і утворений осад видаляють;

(д) решту водного розчину етанолу екстрагують гептаном, видаляючи, таким чином, алкілфенольні сполуки;

(h) решту водно-етанолового розчину концентрують під зниженим тиском, і до концентрату додають приблизно 20%(мас.) сульфату амонію;

(i) отриманий розчин екстрагують сумішшю метилетилкетонів з етанолом (6/4);

(к) отриману органічну фазу висушують за допомогою максимум 20%(мас.) сульфату амонію та концентрують, а потім додають етанол у такій кількості, щоб уміст його складав принаймні 80%(мас); утворений розчин витримують при температурі нижче 12°C протягом 2-12 годин і фільтрують;

(l) отриманий фільтрат концентрують під зниженим тиском та висушують, одержуючи сухий екстракт з вмістом води менше 5%.

Для виготовлення особливо підходящих екстрактів Ginkgo відповідно до WO2006/117169 зі зниженим вмістом біфлавононів і/або 4'-О-метилпіридоксину, наприклад, розчин зазначеної вище стадії (к) у разі потреби розбавляють водним розчином етанолу, фільтрують на адсорбційній смолі і/або іонообміннику, де затримуються бажані речовини, які потім висушують під зниженим тиском до сухого екстракту з вмістом води менше 5%.

Видалення біфлавононів і/або 4'-О-метилпіридоксину не приводить до значного зниження вмісту ефективних компонентів.

Екстракти Ginkgo, корисні у застосуванні згідно з даним винаходом, можуть вводитися в кращому варіанті пероральним шляхом у формі порошків, гранул, шипучих препаратів, таблеток, драже, капсул і рідин. Для готування таблеток екстракт змішують з підходящими фармацевтично прийнятними ексципієнтами, такими як лактоза, целюлоза, двоокис кремнію, кроскармелоза і стеарат магнію. Суміш пресують у таблетки, котрі, в разі необхідності, покривають підходящою плівкою, наприклад, із гідроксипропілметилцелюлози, поліетиленгліколю, барвників (наприклад, двоокису титану) і тальку. Екстракти Ginkgo, підходящі до застосування згідно з даним винаходом, можуть також поміщатися в капсули, в разі необхідності - з ексципієнтами на зразок наповнювачів, регуляторів текучості тощо.

Серед таблеток кращими є такі, що мають плівкове покриття. Крім того, кращими є препарати, які швидко вивільняють екстракт і відповідно до Європейської Фармакопеї 6.0 звуться «лікарськими формами зі стандартним вивільненням».

Особливо кращими варіантами здійснення винаходу є такі.

Застосування екстракту, приготованого із листя Ginkgo biloba, у виготовленні засобу лікування або екстракту, приготованого із листя Ginkgo biloba, як засобу лікування і профілактики синдрому недоумства, а також його ранніх стадій і предстадій, де від 180 до 300 мг екстракту Ginkgo вводять у кращому варіанті пероральним шляхом один раз на день, причому зазначений екстракт містить від 22,0 до 27,0 %(мас.) флавоноїдів, від 2,6 до 3,2 %(мас.) білобаліду і від 2,8 до 3,4 %(мас.) гінголідів А, В і С (в сумі). У кращому варіанті зазначений екстракт містить максимум 5 млн. ч. гінголевих кислот. Крім того, у кращому варіанті зазначений екстракт містить менше 20 млн. ч., в особливо кращому варіанті - менше 10 млн. ч., а в найкращому варіанті - менше 2 млн. ч. 4'-О-метилпіридоксину.

Екстракт з описаним вище складом вводять один раз на день пероральним шляхом з дозою, котра в кращому варіанті складає від 180 до 300 мг, у ще кращому варіанті наближена до 220-260 мг, а в найкращому варіанті становить 240 мг.

В особливо кращому варіанті здійснення винаходу екстракт, приготований із листя Ginkgo biloba, застосовують у виготовленні засобу або екстракту із Ginkgo biloba як засобу для лікування і профілактики синдрому недоумства, а також його ранніх стадій і предстадій, де 240 мг екстракту Ginkgo вводять перорально один раз на день, а даний екстракт Ginkgo є відомим екстрактом під назвою EGb 761®. Синдромом недоумства в кращому варіанті є легке або помірне недоумство чи недоумство в його від легкої до помірної форми.

Приклади

Екстрактом, який фігурує нижче під назвою EGb 161®, є спеціальний екстракт виробництва фірми Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, приготований із листя Ginkgo biloba відповідно до рекомендацій Німецької Фармакопеї (DAB). Він має вміст флавоноїдів 22,0-27,0%(мас.), вміст терпенлактонів 5,0-7,0%(мас.) (із котрих 2,8-3,4%(мас.) складають гінголіди А, В і С і 2,6-3,2%(мас.) складає білобалід) і максимум 5 млн. ч. гінголевих кислот. Ці величини вмісту визначені відповідно до Німецької Фармакопеї (DAB), де за результатами кислотного гідролізу флавоноїдами були кверцетин, кемпферол та ізогамнетин, обчислення котрих здійснювалося як глікозидів флавоноїдів.

Порівняльний Приклад 1. Поліпшення якості життя

Якість життя пацієнтів досліджували в рандомізованих випробуваннях з подвійним плацебо-контрольним тестом з EGb 161® на пацієнтах, що мали синдром недоумства (від слабкої до помірної форми) [Schneider et al. 2005]. У цих дослідженнях екстракт EGb 161® застосовувався у формі таблеток з плівковим покриттям по 60 мг або 120 мг, що вводилися по дві штуки на день, складаючи, таким чином, добові дози 120 мг та 240 мг, відповідно. У цьому режимі жодна із досліджених доз EGb 161® не була здатною продемонструвати помітний вплив на якість життя у порівнянні з плацебо за шкалою поступового руйнування (PDS: Progressive Deterioration Scale) [DeJong et al. 1989], визнаною шкалою для оцінки якості життя, розробленою спеціально для пацієнтів з недоумством (p = 0,7).

Приклад 1 згідно з винаходом. Поліпшення якості життя

У результаті лікування пацієнтів, що мали синдром недоумства (від слабкої до помірної форми деменції) 240 мг покритими плівками таблетками EGb 161® зі швидким вивільненням (один раз на день) у рандомізованих випробуваннях з подвійним плацебо-контролем уперше було отримано поліпшення якості життя пацієнтів, що лікувалися EGb 161®. При прийомі покритих плівкою 240 мг таблеток EGb 161® з дозою по одній таблетці на день спостерігалось поліпшення якості життя під час під час рандомізованої терапії протягом 24 тижнів, що проявлялося в середньому збільшенні сумарної величини чинної шкали якості життя DEMQOL-

Proxu [Smith et al. 2005], спеціально розробленої для пацієнтів з деменцією, на 3,38 пунктів ($s = 8,45$), у той час як у групі плацебо було одержано значно нижче поліпшення лише на 1,36 пункта ($s = 6,62$). Різниця між цими двома групами лікування мала статистичну значущість $p = 0,004$. При спостереженні за цим прогресом протягом 24 тижнів лікування помічалось, що середній ефект лікування зростав безперервно при лікуванні EGb 161® (1x240 мг), у той час як у групі плацебо мало місце лише невелике, тимчасове поліпшення, котре часто потребувало значно більшої уваги у зв'язку з клінічним тестом, але потім втрачалось навіть під час періоду спостережень, внаслідок природного прогресування хвороби [Walach et al. 2005]. Аналіз цих результатів по кожному із пацієнтів показує поліпшення якості життя через 24 тижні лікування у 113 (55,9) пацієнтів, що отримували EGb 161® (1x240 мг), і лише у 90 пацієнтів, що отримували плацебо (44,6%) ($p < 0,05$).

Уперше стало можливим продемонструвати значне поліпшення стану пацієнтів з синдромом недоумства (від його слабкої до помірної форми) шляхом лікування їх 240 мг таблетками EGb 161® з плівковим покриттям, що вводилися один раз на день у рандомізованих клінічних випробуваннях з плацебо-контролем. Крім того, було отримане значно більше поліпшення якості життя у порівнянні з прийомом 2x60 мг та 2x120 мг EGb 161® (Порівняльний приклад 1).

Порівняльний приклад 2. Глобальне поліпшення, очевидне для сторонніх спостерігачів

Проводилася також оцінка глобальних змін у стані пацієнтів незалежними, неупередженими спостерігачами на основі чинної шкали глобальної оцінки клінічно значущих змін (ADCS-CGIC: Clinical Global Impression of Change), розробленої спільними дослідженнями хвороби Альцгеймера в рандомізованих випробуваннях з подвійним плацебо-контролем при застосуванні EGb 761® на пацієнтах з синдромом недоумства (від його слабкої до помірної форми) [Schneider et al. 2005]. У цих дослідженнях не було виявлено статистично значущих переваг лікування екстрактом EGb 761® з дозами 2x60 мг і 2x120 мг на день ($p = 0,2$).

Приклад 2 згідно з винаходом. Глобальне поліпшення, очевидне для сторонніх спостерігачів

Уперше було одержано глобальне поліпшення стану пацієнтів з синдромом недоумства (від його слабкої до помірної форми), які отримували вікування 240 мг таблетками швидкого вивільнення з плівковим покриттям (один раз на день), причому зазначене поліпшення було дуже чітко вираженим та абсолютно очевидним для незалежних спостерігачів, які не брали участі в лікуванні даних пацієнтів і не отримували інформації щодо результатів медичних обстежень, але розмовляли з пацієнтами та їхніми сім'ями. Зазначена оцінка незалежними спостерігачами проводилася також на основі чинної шкали глобальної оцінки клінічно значущих змін (ADCS-CGIC: Clinical Global Impression of Change) [Schneider et al. 1997], розробленої спільними дослідженнями хвороби Альцгеймера. Ця шкала містить 7 категорій оцінок від «явно вираженого поліпшення» (бал 1), далі «без змін» (бал 4) і до «ярко вираженої деградації» (бал 7). Загальне поліпшення всього стану спостерігалось у 109 пацієнтів (54%), які отримували EGb 761® (1x240 мг), і лише у 52 пацієнтів (25,7%), які отримували плацебо ($p > 0,0001$). Якщо взяти до уваги, що стан пацієнтів з деменцією буде неминуче погіршуватися з часом і що ненастання такого погіршення вже може кваліфікуватися як успіх лікування, то за таким критерієм 186 (92,1%) пацієнтів, що отримували EGb 761® (1x240 мг), і 135 пацієнтів (66,8%) у групі плацебо не показали погіршення свого стану протягом 24 тижневого періоду лікування ($p < 0,0001$).

Проведені дослідження з лікування 240 мг таблеткам EGb 761® з плівковим покриттям, що вводилися один раз на день, були першими, в котрих стало можливим отримати значно поліпшену оцінку змінення глобального стану пацієнтів незалежними спостерігачами, які не були залучені до лікування цих пацієнтів і не були поінформовані стосовно результатів медичних обстежень у рандомізованих клінічних випробуваннях з плацебо-контролем. Крім того, було очевидним явне поліпшення в змінах глобального стану порівняно з лікуванням 2x60 мг і 2x120 мг таблетками EGb 761® (Порівняльний приклад 2).

[Приклад 3 згідно з винаходом. Пероральне введення 240 мг таблеток один раз на день («лікарської форми зі стандартним вивільненням» відповідно до Європейської Фармакопеї 6.0)

Компонент	Кількість на таблетку, мг
Екстракт із листя Ginkgo	
EGb 761®	240,0
Моногідрат лактози	160,0
Мікрокристалічна	
целюлоза	290,0
Кукурудзяний крохмаль	50,0
Високодисперсний	
двоокис кремнію	10,0

Натрій-кроскармелоза	40,0
Стеарат магнію	10,0
Гіпромелоза	20,0
Макроголь	5,0
Тальк	2,5
Двоокис титану	1,0

Екстракт, приготований із листя Ginkgo, змішують з лактозою (наповнювачем), мікрокристалічною целюлозою (наповнювачем і сполучним), кукурудзяним крохмалем (сполучним), кроскармелозою (дезінтегратором) і високодисперсним двоокисом кремнію (активатором текучості) в одну стадію у підходящому змішувачу. До суміші додають стеарат магнію (мастило) і проводять короточасне повторне змішування. Отриману суміш пресують на роторному пресі в таблетки овальної, опуклої форми середньою масою 800 мг, завдовжки 17 мм і завширшки 8 мм.

В очищеній воді в умовах перемішування розчиняють гіпромелозу (засіб поліпшення текстури покриття) і макроголь (пластифікатор), і до розчину додають тальк (антиадгезив) та двоокис титану (барвник), і суміші шляхом перемішування надають стан дисперсії. Для набухання і повного розчинення полімеру суміш залишають відстоюватися протягом 12 годин, а потім розпорошують на таблетки у барабанному пристрої для нанесення покриття. У результаті отримують кінцевий продукт у формі таблеток з плівковим покриттям білого кольору для перорального введення, що містять по 240 мг екстракту листя Ginkgo.

Література:

DeJong R, Osterlund OW, Roy GW. Measurement of Quality-of-Life changes in patients with Alzheimer's disease (Вимірювання змін якості життя у пацієнтів з хворобою Альцгеймера). *Clinical Therapeutics* 1989; 11:545-554.

Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH, and the Alzheimer's Disease Cooperative Study. Validity and Reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change (Кооперативні дослідження хвороби Альцгеймера. Значущість і достовірність кооперативних досліджень хвороби Альцгеймера. Глобальна оцінка клінічно значущих змін). *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1997;11(suppl 2):S22-S32.

Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hoerr R, Kieser M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type (Рандомізовані випробування з подвійним плацебо-контролем з двома дозами екстракту Ginkgo biloba у лікуванні недоумства типу Альцгеймера). *Current Alzheimer Research* 2005;2:541-551.

Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood R, Foley B, Smith P, Cook JC, Murray J, Prince M, Levin E, Mann A, Knapp M. Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology (Вимірювання пов'язаної зі здоров'ям якості життя людей з деменцією: розробка нового інструмента (DEMQOL) та оцінка сучасної методології). *Health Technology Assessment* 2005;9(10).

Walach H, Sadaghiani C, Dehm C, Bierman D. The therapeutic effect of clinical trials: understanding placebo response rates in clinical trials - A secondary analysis (Терапевтичний ефект клінічних випробувань: розуміння величини реакції на плацебо в клінічних випробуваннях. Вторинний аналіз). *BMC Medical Research Methodology* 2005;5:26.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування і/або профілактики синдрому недоумства, а також його ранніх стадій і передстадій, який включає введення екстракту, приготованого із листя Ginkgo biloba як лікувального засобу в дозі від 180 до 300 мг один раз на день.

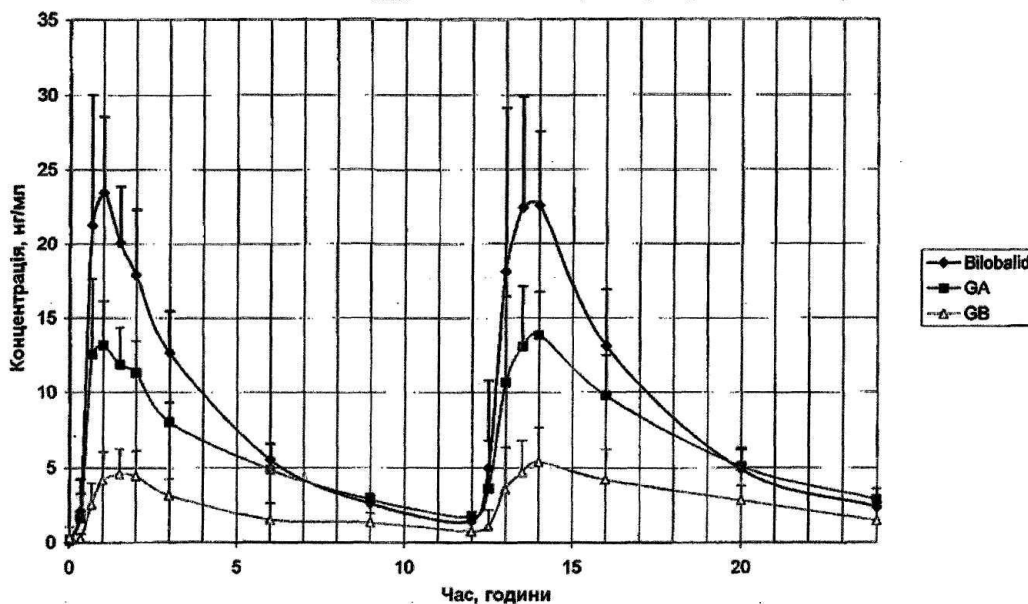
2. Спосіб за п. 1, де синдром недоумства вибирають серед легкого недоумства, помірного недоумства, недоумства типу Альцгеймера, судинного недоумства та їх змішаних форм.

3. Спосіб за п. 1 або п. 2, де ранні стадії і передстадії недоумства є легкими когнітивними порушеннями (MCI: light cognitive impairments), когнітивними порушеннями, котрі ще не є недоумством (CIND: cognitive impairment-no dementia), погіршеннями пам'яті, що відчувається суб'єктивно, суб'єктивними погіршеннями інших когнітивних компонентів розумової здатності, об'єктивними порушеннями пам'яті, об'єктивними порушеннями інших когнітивних компонентів розумової здатності, депресивним розладом, безпричинним тривогою, боязкою нерішучістю, апатією, відсутністю мотивації в діях, індиферентністю, подразливістю, збудженістю, розладами сну і розладами добового ритму.

4. Спосіб за п. 3, де інші суб'єктивно та об'єктивно погіршені когнітивні компоненти розумової здатності вибирають серед уваги, здатності концентрувати увагу, здатності вербального вираження, здатності та швидкості вирішувати проблеми, здатності просторової уяви, планування, концептуального мислення і виконання складних дій.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, де екстракт містить глікозид флавону і терпенлактон.
6. Спосіб за п. 5, де екстракт містить від мінімум 22,0 мас. % до максимум 27 мас. % флавоноїду та від мінімум 5,0 мас. % до максимум 7,0 мас. % терпенлактону.
7. Спосіб за п. 5 або п. 6, де екстракт містить від 22,0 мас. % до 27,0 мас. % флавоноїду, від 2,6 мас. % до 3,2 мас. % білобалиду і від 2,8 мас. % до 3,4 мас. % глікозиду А, В і С сумарно.
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, де екстракт містить максимум 5 млн. ч. гінколевих кислот.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, де екстракт містить менше 20 млн. ч. 4'-О-метилпіридоксину.
10. Спосіб за п. 9, де екстракт містить менше 10 млн. ч. 4'-О-метилпіридоксину.
11. Спосіб за п. 9, де екстракт містить менше 2 млн. ч. 4'-О-метилпіридоксину.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, де екстракт вводять у формі порошку, гранул, шиплячих препаратів, таблеток, драже, капсул або рідин.
13. Спосіб за п. 12, де введення є пероральним.
14. Спосіб за п. 12 або п. 13, де таблеткою є таблетка з плівковим покриттям.
15. Спосіб за будь-яким з пп. 12-14, де таблеткою є таблетка зі швидким вивільненням.
16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, де від 220 до 260 мг екстракту Ginkgo вводять один раз на день.
17. Спосіб за будь-яким з пп. 1-16, де 240 мг екстракту Ginkgo вводять один раз на день.
18. Спосіб за будь-яким з пп. 1-17, де екстракт EGb 761® вводять як лікувальний засіб перорально один раз на день для лікування легкої форми, помірної форми або від легкої до помірної форми недоумства.
19. Спосіб за будь-яким з пп. 1-18, де лікувальним засобом є медикамент або один із компонентів харчового продукту, такого як дієтична добавка, функціональний і/або медичний харчовий продукт, дієтичний харчовий продукт або харчовий продукт нового типу.

ФІГ. 1

2 x 120 мг таблетки EGb 761 з плівковим покриттям (швидкого вивільнення)



Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601