

CÂT, ȘI MAI ALES CE ȘTIM DESPRE PREPARATELE OBȚINUTE DIN FRUNZELE DE GINKGO BILOBA L

Ursula Stănescu, Monica Hancianu*, Anca Miron**

REZUMAT

Dezechilibrele metabolice care se instalează odată cu înaintarea în vârstă reprezintă un factor de risc pentru o multitudine de afecțiuni. Extractul purificat și standardizat obținut din frunzele de Ginkgo biloba (EGb 761) reprezintă unul dintre cele mai utilizate fitogeriatrice. În cazul fitopreparatelor, bioechivalența nu poate fi obținută doar prin utilizarea aceleași rețete de fabricație.

Cuvinte cheie: Ginkgo biloba L., extracte vegetale, fitocomplex, ginkgoflavonoide, bilobalid, ginkgolide, bioechivalența, standardizare, acțiune vasculară, neuroprotector.

După o dominație de mai bine de jumătate de secol a medicamentului de sinteză, se constată actualmente, pe plan mondial, o revenire în forță a preparatelor de proveniență naturală. În cadrul acestora, de un interes tot mai mare se bucură medicamentele vegetale, așa numitele fitopreparate. La rândul lor, fitopreparatele industriale pot fi obținute prin prelucrarea într-o formă farmaceutică adecvată a unui **extract vegetal** (monopreparat) sau a unor **asocieri de extracte** la care se adaugă, uneori, una sau mai multe substanțe de sinteză/semisinteză. Important este, pentru orice fitopreparat, că dozajul și forma farmaceutică sub care se prelucrează extractul să fie în concordanță cu calitățile farmacologice, asigurând o biodisponibilitate maximă a principiilor active conținute în acesta. Totodată trebuie să ne asigurăm că extractul ce urmează a fi prelucrat corespunde chimic și farmacologic domeniului de indicații cărora urmează să se adreseze preparatul în final.

În fitoterapie, extractul în sine este privit ca „fitofarmacon”, deci ca **medicament** vegetal, chiar dacă, așa cum ne putem da seama, acesta este departe de a fi o substanță unitară; mai mult, el reprezintă un așa numit **fitocomplex**, care, pe lângă principiile cu adevărat active mai conține și o multitudine de substanțe „balast” sau, uneori, chiar „indezirabile”, care împietăzesc asupra calităților farmacodinamice ale preparatului final (diluându-le, scăzându-le sau aducând cu sine chiar efecte adverse, nedorite), precum și compuși care completează efectul terapeutic primar sau ajută la solubilizarea și absorbția componentelor bioactive.

Cunoașterea tuturor acestor aspecte reprezintă o adevărată provocare pentru farmacist, deoarece cunoștințele legate de diferitele plante (și extracte) medicinale, „la modă”, devin tot mai complexe atât datorită investigării aprofundate a chimismului lor cu ajutorul aparatului din ce în ce mai performante, cât și a utilizării tehnicilor de investigare farmacologică actuale „in vivo”, dar mai ales „in vitro”.

ABSTRACT

What do we know on the preparations obtained from the leaves of Ginkgo biloba L

Metabolic disturbances which occur in aging process may cause different diseases. The purified and standardized extract obtained from the leaves of Ginkgo biloba (EGb 761) is one of the most used phytotherapeutics. The phytotherapeutics bioequivalence can not be achieved only by using the same fabrication process.

Keywords: Ginkgo biloba L., vegetal extracts, phytocomplex, ginkgoflavonoids, bilobalid, ginkgolides, bioequivalence, standardisation, vascular effects, neuroprotective.

Metodele de evaluare farmacologică, chiar dacă sunt discutabile uneori, datorită faptului că evită numeroase bariere tisulare și metabolice pe care organismul le pune în calea medicamentului administrat p.o., fundamentează științific mecanismul de acțiune al fitopreparatelor, mergând până la explicarea interacțiunii principiu activ/celulă sau chiar moleculă țintă.

O astfel de „provocare” pentru farmacist, ca verigă de legătură între medic și pacient, dar mai ales ca specialist absolut în domeniul medicamentului, este reprezentată de preparatele pe baza de extracte obținute din frunzele arborelui *Ginkgo biloba* L., care și la noi în țară încep să devină tot mai numeroase.

Acest arbore fosil, originar din China și Japonia a ajuns în Europa la începutul secolului al XVIII-lea, dar frunzele sale au început să devină interesante din punct de vedere terapeutic abia în ultima jumătate de veac, ele nefolosindu-se ca atare în fitoterapie, ci doar sub forma extractelor. În cazul de față însă, nu este vorba de **extractele brute** obținute din frunzele de *Ginkgo biloba* (care conțin peste 2000 de compuși chimici diferiți), ci de **extractele speciale**, în compoziția cărora nu se mai găsesc decât aproximativ 200 de substanțe, obținute din extractul brut, în urma trecerii acestuia printr-un număr mare de faze de prelucrare, în cursul cărora se realizează o concentrare în principii active, o îndepărtare cvasitotală a substanțelor balast și a celor indezirabile, pentru ca în final acestea să fie standardizate și titrate comparativ cu un extract etalon. Dacă folosim pluralul: extracte speciale, trebuie să menționăm însă, imediat, că nu există decât două astfel de extracte codificate EGb761 și respectiv LI1370; dar studii chimice, farmacologice și clinice de mare întindere s-au realizat numai pentru primul, care este totodată singurul recunoscut de Comisia Medicamentului de pe lângă Bundestag-ul german (1). Este drept, că pe lângă EGb761 și LI1370 numeroase fitopreparate industriale conțin așa numite

*Ursula Stănescu, Monica Hancianu, Anca Miron - Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” Iași; Facultatea de Farmacie, Disciplina de Farmacologie-Fitoterapie

extracte purificate, dar firmele producătoare nu dau, de regulă, nici un fel de date cu privire la ceea ce înțeleg ele prin „purificare“, în mod frecvent ele nefiind nici măcar standardizate. Dar de ce, este totuși nevoie de extracte speciale și nu putem apela, ca în cazul altor plante, la infuzie sau la pulberea vegetală, administrată p.o. ? Este vorba, în primul rând de compoziția chimică a frunzelor de *Ginkgo biloba*, de concentrația în care se găsesc principiile active în materialul vegetal și de solubilitatea lor. Compușii terapeutic activi existenți în frunze aparțin la trei grupe structurale mari (2, 3), și anume: ginkgoflavonoide, lactone diterpenice și o sescviterpenlactonă (Tabel I).

Tab. I. Conținutul în principii active respectiv alergene în frunzele uscate de *Ginkgo biloba*, comparativ cu extractele „pure“ și extractul special EGb 761

Principii active	g /100 g frunze uscate	g /100 g Extract „pur“	g /100 g EGb 761
ginkgoflavonoide	10	1	25
ginkgolide (lactone diterpenice)	0,06-0,2	?	6
bilobalid (lactona sescviterpenica)	0,02-0,06	?	
acizi ginkgolici	1 - 2	?	0,0005

Alături de aceste principii active, în frunze se găsesc însă și așa-numiții acizi ginkgolici (inrudiți chimic cu acizii anacardici din *Anacardiaceae*) și care sunt puternic alergeni, reprezentând prin aceasta, substanțe farmacodinamic indezirabile (3, 4). În frunze, raportul cantitativ dintre principiile considerate active (ginkgoflavonoide, lactone di- și sescviterpenice) și acizii ginkgolici indezirabili, este net în favoarea acestora din urmă, aspect care se regăsește și la extractele brute, nu însă la EGb 761 (tab. I). Care este situația reală la extractele pure în ceea ce privește conținutul în principii active, respectiv alergene este, așa cum spuneam, necunoscută.

Revenind la frunzele de *Ginkgo*, trebuie să specificăm că dacă ginkgolidele și bilobalidul sunt substanțe cu caracter lipofil, ginkgoflavonoidele au o anumită hidrofilie astfel încât, pentru realizarea unei extracții convenabile, nu se va alege ca solvent apa, ci un amestec acetona-apă (6:4) sau etanol-apă (4:6 până la 6:4); din păcate însă, în aceste extracte vom regăsi acizii ginkgolici, și ei lipofili.

Deci, utilizarea în scop terapeutic a unei infuzii preparate din frunzele de *Ginkgo* nu este rațională, deoarece apa va extrage numai ginkgoflavonoide, și acestea doar parțial. Concentrația în ginkgoflavonoide a unei infuzii este însă foarte scăzută, mult sub nivelul cerut pentru a determina chiar și numai o acțiune vasculară. Pe de altă parte, administrarea pulberii vegetale sau unui extract „pur“, dar insuficient purificat aduce în organism nu doar cantități puțin controlabile de ginkgoflavonoide și compuși terpenici bioactivi, ci și substanțe precum biflavonoidele și proantocianidinele care împieteză asupra solubilității și absorbției intestinale, alături de acizi ginkgolici care pot provoca reacții iritative la nivel gastro-intestinal sau dermic, datorate caracterului lor alergic. De data aceasta, lipofilia compușilor terpenici și a acizilor ginkgolici nu mai reprezintă o barieră în calea absorbției, știut fiind faptul, că la nivelul intestinului,

substanțele lipofile se absorb deseori mai bine decât cele hidrofile.

Obținerea unor extracte parțial purificate și standardizate, de obicei, în ginkgoflavonoide nu conferă, obligatoriu, preparatului industrial proprietățile farmacologice descrise pentru EGb761. Aceasta, deoarece o concentrație mare în ginkgoflavonoide nu înseamnă implicit o concentrare corespunzătoare (din punct de vedere terapeutic) a derivaților terpenici și o îndepărtare a acizilor ginkgolici din extract.

Totodată, însăși compoziția chimică a frunzelor diferă foarte mult (5, 6) în funcție de proveniență (fapt ilustrat în tabelul II), iar pe de altă parte, momentul recoltării materialului vegetal este și el deosebit de important, mai ales pentru tipul de derivați flavonoidici care predomină în produs (raportul dintre diversele subgrupe).

Tabelul II Concentrația ginkgolidelor și a bilobalidului în frunzele de *Ginkgo biloba* de proveniențe diferite

Proba nr.	Proveniența materialului vegetal	Conținutul (mg%) în ginkgolide și bilobalid
1.	China	134
2.	Germania	37
3.	Germania	196
4.	Germania (1989)	6
5.	Germania	32
6.	Franta	266
7.	Franta	252

după van Beek (1991) citat de Sticher (1993).

Astfel, în muguri, predomină glicozidele flavonoidice derivate de la cvercitol, kemferol și izoramnetol precum și derivații de apigenol și luteolina, pentru că în frunzele ajunse la maturitate (iunie-iulie) să crească conținutul în flavonoliglicozide esterificate cu acid cumaric; în frunzele de toamnă predomină biflavonoidele și proantocianidinele. Dar biflavonoidele și proantocianidinele reprezintă pentru producătorul de medicamente substanțe care împieteză asupra solubilității și deci a absorbției principiilor active din preparat la nivel intestinal. Din acest motiv apare necesitatea recoltării materialului vegetal în momentul în care principiile active se găsesc în concentrație maximă și componentă favorabilă, lucru imposibil, dacă frunzele se recoltează de la arbori cultivați în scop ornamental și nu din culturi amenajate special (plante de *Ginkgo biloba* în vârstă de 2 ani). Extractele totale „pure“, din frunze de *Ginkgo* utilizate de unele firme pentru obținerea unor medicamente (ex: Valverde Vital - drageuri, Ciba-Geigy, Elvetia; Allium Plus, Zeller, Elvetia) nu depășesc 2% ginkgoflavonoide, fără a se face nici cea mică referire la conținutul în terpenlactone.

Spre ilustrare, prezentăm în tabelul III datele experimentale obținute de van Beek (citat de Sticher O.) (7), la determinarea cantitativă a acestor compuși dintr-o serie de preparate industriale oferite de firme franceze (F), germane (G) sau olandeze (NL), care condiționează fie EGb761, fie extracte pure de *Ginkgo biloba* sub diverse denumiri.

Tabelul III Concentrația în terpenlactone a unor fitopreparate condiționate sub formă de soluții buvabile

Fitopreparat	Conținut mg/100ml soluție buvabilă
TANAKAN (F)	220
RÖKAN(G)	192
TEBONIN (G)	213
GERIAFORCE (NL)	17
GINKGOPLANT (NL)	13
NAPHYTO DØ (NL)	12
GINKGOGINK (F)	111

după van Beek (1991) citat de Sticher (1993).

În cazul preparatelor ce conțin EGb761 conținutul în terpenlactone (6%), dar și în ginkgoflavonoide (24%) este remarcabil, iar producătorul specifică în mod expres, că acizii ginkgolici sunt îndepărtați prin procedeul de purificare și standardizare aplicat (care cuprinde 17 faze de prelucrare), la sub 5ppm (=0,5 mg/100g EGb761).

De remarcat ar fi faptul că primele 3 preparate (TANAKAN, RÖKAN și TEBONIN) conțin câte 4g EGb761 la 100 ml soluție buvabilă și totuși, la determinarea cantitativă apar diferențe de concentrație în terpenlactone (220, 192 și respectiv, 213mg/100ml soluție buvabilă). Dar de unde provin aceste diferențe, dacă în toate cele trei cazuri este vorba de o soluție 4% EGb761?

Este cunoscut faptul că oricât am dori să transpunem un proces tehnologic de preparare a unui extract vegetal pus la punct pe o anumită instalație industrială, pe o a doua instalație, similară, produsul obținut în final, pe aceasta din urmă, nu va avea absolut aceleași caracteristici componentiale pe care le prezintă primul.

În același timp este imperios necesar ca în cazul instituirii unui tratament cu un medicament de origine vegetală să ne asigurăm că acesta conține toate componentele necesare pentru a obține rezultatele terapeutice scontate.

Astfel, dacă pentru toate extractele pure de *Ginkgo biloba* care sunt standardizate în cvercitol sau ginkgoflavonoide (pentru a face echivalența în ginkgoflavonoide la preparatele la care exprimarea s-a făcut în cvercitol, valoarea indicată în prospect se înmulțește cu factorul 2,51) se poate spune că la dozaj corespunzător vom avea o acțiune vasculară și totodată antiradicalară (ecranantă față de radicalii liberi de oxigen), de bună calitate, dar asta este tot.

Aceasta datorită faptului că pentru a le asigura acțiunea complexă dovedită între timp, extractele purificate trebuie să îmbogățească și apoi standardizate nu doar în ginkgoflavonoide hidrolizabile (subgrupele A, B și C), ci și în ginkgolide (A, B, C) și bilobalid și controlate din punct de vedere al conținutului în acizi ginkgolici (practic responsabili de apariția unor tulburări digestive, cutanate sau a cefaleei). Este vorba deci de o acțiune orchestrată a componentelor bioactive și care, după cum s-a dovedit în cursul numeroaselor studii farmacologice și clinice efectuate pentru EGb761 se reflectă atât la nivel sangvin, cât și la nivelul peretelui vascular, la nivel tisular și neuronal (8, 9).

În acest context, am menționa experimentul clinic efectuat de Itil și Martorano în 1995 în SUA (10), care a urmărit evaluarea farmacologică a trei produse farmaceutice, GINKGO POWER™, GINKGOLD™ și SUPERGINKGO™,

toate standardizate la un conținut de 24% ginkgoflavonoide. Utilizând metoda electroencefalografiei cantitative, după administrarea medicamentelor la pacienții incluși în studiu, autorii au constatat că între cele trei preparate nu există bioechivalență, singurul care s-a dovedit a avea calități reale de activator cognitiv a fost GINKGOLD, care conține EGb761, cu conținut precizat nu doar în derivați flavonici ci și în ginkgolide și bilobalid.

Aceasta se explică prin faptul că doar **complexul constituit din ginkgoflavonoide + ginkgolide + bilobalid** și administrat la concentrațiile existente în 40 mg EGb761 (care reprezintă doza pentru o dată) acționează la **nivel sangvin** scăzând tendința de agregare trombo- și eritocitară, îmbunătățind calitățile reologice ale sângelui, ceea ce atrage după sine creșterea vitezei de circulație, mai ales la nivelul capilarelor. În cazul în care însă, nu știm dacă, și ce cantitate de terpen există în extract din lipsa precizării producătorului (chiar dacă se specifică că este vorba de un extract pur) nu putem face nici un fel de comentarii referitoare la acțiunea antiagregant plachetară, care aparține ginkgolidelor (inhibitoare ale factorului de agregare plachetară). Pe de altă parte, **ginkgoflavonoidele**, în doză mare stimulează sinteza de prostaciline la nivelul **peretelui vascular**, determinând o scădere a tonusului capilar, efectul fiind o ușoară vasodilatație; se reduce și se stabilizează permeabilitatea capilară și odată cu aceasta, crește toleranța țesutului față de o eventuală hipoxie (responsabile: ginkgoflavonoidele).

La nivel tisular, ginkgoflavonoidele determină creșterea preluării și raționalizează consumul de oxigen la nivel cerebral și periferic; la rândul lor, **ginkgolidele A și B**, care au o afinitate deosebită pentru receptorul insulnic de la nivelul neuronului, influențează pozitiv preluarea și utilizarea glucozei, îmbunătățind astfel situația energetică a acestuia (12).

Or, după cum se știe astăzi, în cazul afecțiunilor neurologice degenerative, patofiziologia neuronului este caracterizată printr-o afectare în multiple planuri, cea mai importantă fiind alterarea compoziției chimice și prin aceasta, a stabilității membranei celulare (13), concomitent cu scăderea energiei intraneuronale datorită unei defectuoase utilizări a glucozei. Sub acțiunea superproducției de radicali liberi de oxigen, respectiv a unei insuficiențe degradări enzimatică a acestora (situație întâlnită la vârstnici dar și la pacienți suferind de diabet sau alte boli metabolice) fosfolipidele membranei neuronale sunt degradate, iar când degradarea atinge 15% din totalul fosfolipidelor, celula este condamnată la moarte. În cursul unor experimente efectuate de curând (11), s-a stabilit că EGb761 acționează în sensul protecției față de peroxidarea lipidelor membranare de către radicalii liberi de oxigen și eliberarea de peroxizi lipidici, astfel încât stabilitatea membranei neuronale crește, funcțiile celulare fiind reluate, iar prin influențarea directă a receptorilor insulnici neuronali, este îmbunătățită semnificativ situația energetică a neuronului.

Dacă ginkgoflavonoidele au o acțiune vasoprotectoare și dilatatoare, precum și antiradicalară (12), ginkgolidele A și B influențează calitățile reologice ale sângelui, sunt antiagregante plachetare și neuroprotectoare, în timp ce bilobalidul are un efect deosebit în protecția față de fenomenele de ischemie cerebrală.

Având în vedere cele expuse, și luând în considerație preparatele medicamentoase pe bază de frunze și/sau extract (purificat sau special) de *Ginkgo biloba* care se regăsesc în

farmaciile din România, am încercat să sistematizăm în tabelul IV datele despre compoziția chimică probabilă (preluată din prospecte, respectiv prezentările făcute de firma producătoare sau distribuitoare în mass media) (14) a

acestora, siguri fiind de faptul că specialistul în domeniu, va ști să aleagă medicamentul adecvat bolii pacientului, pentru ca tratamentul recomandat să aibă eficiența maximă.

Tabelul IV Conținutul în principii active a unor preparate de Ginkgo biloba existente în farmaciile din România, la doza zilnică prescrisă, în funcție de specificațiile produsului

Preparat	Doza medie zilnică	Conținut (mg)		Observații (standardizare)
		ginkgo acizi flavonoide ginkgolici	ginkgolide +bilobalid	
TANAKAN compr.	120 mg	28,8 0,0006	7,20	tandardizat în EGb761 40 mg /compr
TANAKAN sol.	3 ml	28,8 0,0006	7,20	standardizat în EGb761 40 mg / ml soluție
GINKOR FORT	28 mg asociat cu alte două componente	6,72 0,00014	1,68	standardizat în EGb761 14mg/compr
BILOBIL	120 mg	30,12 ?	?	standardizat în cvercitol 10% (= 26% g flavonoide)
GINKGOBIL	90 mg extract + 150 mg frunze	? ?	?	nestandardizat
GINKGO BILOBA™	3 ml tinctură mama din frunze proaspete	? ?	?	nestandardizat
PROTECT 4 LIFE	150 mg frunze + alte 4 componente	? ?	?	nestandardizat
MEMO TANALEC	? mg frunze de Ginkgo asociat cu 3 alte produse vegetale	? ?	?	nestandardizat

BIBLIOGRAFIE

1. ***; Bundes Anzeiger, 133, 1994.
2. Wagner H., Wiesenauer M.: Phytotherapie - Phytopharmaka und pflanzliche Homöopatika; Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 51-57, 1995.
3. Wichtl M.: Teedrogen und Phytopharmaka; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, 1997.
4. Teuscher E., Lindequist U.: Biogene Gifte - Biologie, Chemie, Pharmakologie; Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 46, 1994.
5. Sprecher E.: Modedrogen; Z. Phytotherapie ; 11, 103-112, 1990.
6. Wagner H., Blatt S., Hartmann U., Daily A., Berkulin W.: Ginkgo biloba; Deutsche Apotheker Zeitung; 129, 2421-2434, 1989.
7. Sticher O.: Quality of Ginkgo Preparations; Planta Medica; 59, 2-11, 1993

8. Clostre F.: De l'organisme aux membranes cellulaires: les differents niveaux d'actions pharmacologiques de l'extrait de Ginkgo biloba; Presse Medicale; 15 (31) 1529-1538, 1986.
9. Spregg H.: Ginkgo biloba; PTA heute; 4 (12), 576-585, 1990.
10. Itil T., Martorano D.: Natural Substances in Psychiatry (Ginkgo biloba in Dementia); Psychopharmacology Bulletin; 31, 147-158, 1995
11. Hoyer S.: Demenz -rationale Therapie mit EGB 761; Foliaka, 2, 13, 1999
12. Pincemail J., Deby C.: Proprietes antiradicalaires de l'extrait de Ginkgo biloba; Presse Medicale; 15 (31), 1475-1479, 1986.
13. Sticher O., Hasler A., Meier B.: Ginkgo biloba -eine Standartbestimmung; Deutsche Apotheker Zeitung; 131 (36), 1827-1835, 1991
14. ***; Medicina Naturista, nr. 8, 32, 1999