

GINKGO BILOBA – A IMPORTÂNCIA DOS GINKGOLÍDEOS



Ana Margarida Rocha Calvário Nº 11893
Química Aplicada
Faculdade de Ciências e Tecnologia - UNL

História

O *Ginkgo Biloba* pertence à família das Ginkgoáceas e é, literalmente, um fóssil vivo, pois data de há mais 200 milhões de anos. É uma árvore originária do sul de China que pode atingir cerca de 30 metros, as suas folhas são verdes e brilhantes, em forma de leque e é também cultivada como árvore ornamental e considerada sagrada no Extremo Oriente. Um Ginkgo enquanto jovem possui um porte semelhante ao das coníferas sem, contudo, ser uma delas. Enquanto adulto pode atingir 40 metros de altura e o seu tronco 10 metros de perímetro. Um Ginkgo asiático atingirá mesmo os 21 metros! É considerada como “ Fonte de Juventude” devido à sua robustez e resistência e o seu uso como fins medicinais é o mais antigo que se conhece e data de 2800 a.C. Os chineses, durante milhares de anos, utilizaram o seu fruto para prolongar a longevidade, combater os problemas respiratórios e auditivos. O que desperta um grande interesse em pessoas que nunca ouviram falar desta árvore é saber que em 1945 quando explodiu a bomba atómica em Hiroxima, o Ginkgo foi a única árvore em que brotaram novas folhas na Primavera seguinte. O Ginkgo foi transplantado por todo o mundo resistindo à poluição, às pragas de insectos, aos vírus, podendo durar mais de 1000 anos (1).

Contrariamente à maior parte das espécies vegetais, o Ginkgo não floresce. Além disso, existem os pés masculinos, que os especialistas diferenciam pelo porte da ramagem, tipo de ramificações e aspecto dos rebentos. Mas é mais seguro esperar pelo Outono, quando as árvores de pés femininos se cobrem de “frutos”, semelhantes a abrunhos.

A sua importância... e a sua química

Mas qual a razão pela qual as pessoas falam do *Ginkgo biloba*? Existe uma enorme popularidade no seu uso na medicina tradicional como no caso de muitas outras árvores, mas existe também “ciência”. A investigação que envolve o ginkgo data de 1950 quando Dr. Willmar Schwabe da Schwabe Company (companhia fitofarmacêutica), na Alemanha, desenvolveu um extracto concentrado das folhas da árvore. Os seus estudos de 20 anos conduziram ao que é, hoje em dia, o extracto “padrão” das folhas do ginkgo: um extracto concentrado de 24% flavenóides e 6% de terpenóides. A investigação continuou e em 1980 cientistas franceses mostraram as interferências do ginkgo com o factor activador de plaquetas (PAF – *platelet activating factor*) que é quimicamente responsável pela agregação das plaquetas do sangue, por outras palavras,

coagulação do sangue. Estes estudos foram de extrema importância pois o PAF está envolvido em muitos processos biológicos incluindo fluxo do sangue arterial, ataques de asma e na rejeição de transplantes de órgãos, e a sua inibição pode ter muitos benefícios para a saúde. Este aspecto mereceu a atenção de investigadores americanos e em 1988 Dr. Elias J. Corey da Universidade de Harvard isolou e sintetizou o Ginkgolide B, a substância activa no ginkgo que interfere com o PAF (2).

Pelos factos apresentados justifica-se o facto desta planta se ter tornado tão popular no meio científico sendo objecto de vários estudos.

Actualmente, no nosso mercado, existem diferentes variantes do extracto de Ginkgo biloba disponíveis, entre eles o Egb761, LI1379 e extracto ZGE de *Chinese Ginkgo* (3). Estes extractos diferem no processo de extracção e também na sua composição. Os principais constituintes do extracto incluem flavonóides e terpenóides (ginkgolídeos e bilobalide) e ácidos orgânicos. No entanto, a grande variedade de produtos à base de extractos de *Ginkgo biloba* (tanto na forma líquida como sólida para administração oral) contém 24% de flavonóides e 6% de terpenóides.



Fig 1 : Exemplo de um produto à base de extracto de folhas Ginkgo biloba

Na tabela I, estão indicados os principais grupos constituintes presentes num extracto de folhas de Ginkgo. (As restantes partes da planta, como o tronco, ramos, raízes e frutos não foram tão largamente investigados) (4) :

Diterpenes	Ginkgolides A, B, C, J
Sesquiterpenes	bilobalide (BB)
Triterpenes	sterols
Flavonoids	biflavones, flavonols, flavonol glycosides, esterified flavonol glycosides
Organic Acids	benzoic acid derivatives, N-containing acids(Kynurenic acids), ginkgolic acids (syn anacardic acids)
Polyphenols	di-trans-poly-cis-octadecaprenol
Various	waxes, steroids, 2-hexenal, cardanols, sugars, proanthocyanidins

Tabela I: Principais grupos constituintes das folhas de *G. biloba* (4)

A seguir são apresentados alguns aspectos resumidos de dois grupos de compostos de maior importância devido à sua actividade biológica que se encontram presentes no extracto de folhas de *G. biloba*:

Flavonóides:

Os flavonóides contribuem para as propriedades antioxidantes do Ginkgo. Reduzem os níveis de radicais livres, que são moléculas altamente reactivas perante moléculas com electrões desemparelhados. Uma das formas pela qual os flavonóides protegem as células é reduzindo o fenómeno de peroxidação das membranas lipídicas da célula. A peroxidação é definida como um processo pelo qual os radicais livres "roubam" electrões dos lípidos nas nossas membranas lipídicas, resultando danos na célula e aumento de radicais livres. Nos lípidos incluem-se moléculas como ácidos gordos, colesterol, e outros compostos

relacionados. Como antioxidantes, os flavonóides neutralizam os radicais livres, diminuindo, assim, os níveis de radicais livres disponíveis para oxidação (5).

Exemplos de flavonóides presentes são:

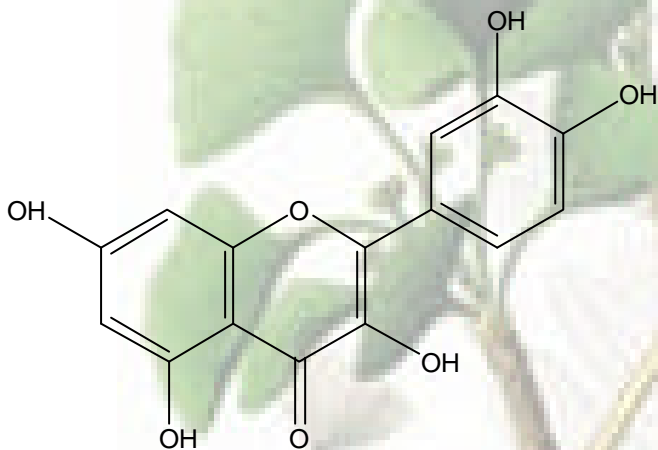
Quercetin (6)

Common Name: Quercetin

CAS Registry Number: 117-39-5

Chemical Abstracts Service Name: 4H-1-Benzopyran-4-one,2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-(9CI)

Structure, Molecular Formula and Molecular Weight:



$C_{15}H_{10}O_7$; Mol. Wt.:338.3

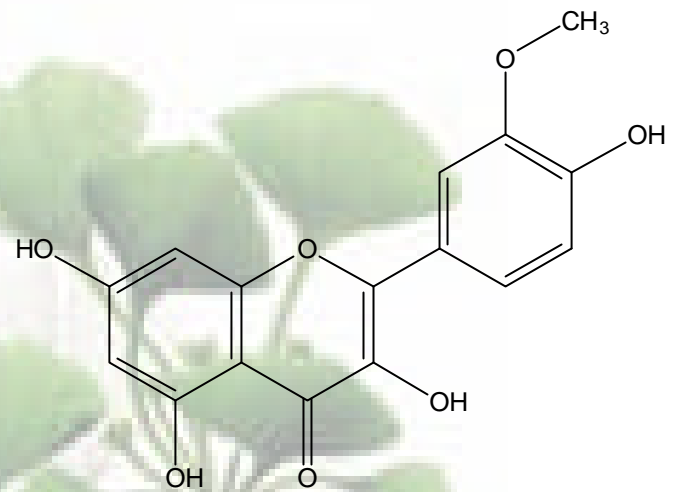
Isorhamnetin (6)

Common Name: Isorhamnetin

CAS Registry Number: 480-19-3

Chemical Abstracts Service Name: 4H-1-Benzopyran-4-one,3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -(9CI)

Structure, Molecular Formula and Molecular Weight:



$C_{15}H_{12}O_6$; Mol. Wt.:~314

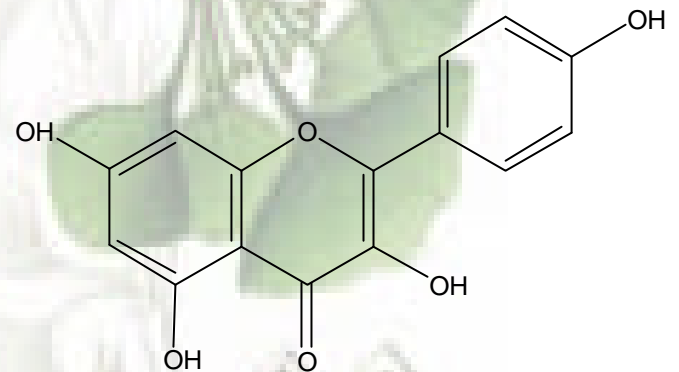
Kaempferol (6)

Common Name: Kaempferol

CAS Registry Number: 520-18-3

Chemical Abstracts Service Name: 4H-1-Benzopyran-4-one,3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-(9CI)

Structure, Molecular Formula and Molecular Weight:



$C_{15}H_{10}O_6$; Mol. Wt.:286.2

Terpenóides:

Os outros componentes principais do extracto são trilactonas terpenóides onde está incluído o Bilobalide os Ginkgolides A,B,C,M e J. Os

ginkgolides foram pela primeira vez isolados por Furukawa em 1932, mas as suas estruturas só foram elucidadas em 1967 por Nakanishi e Okabe.

Os bilobalides são sesquiterpenos e estão relacionados estruturalmente com os ginkgolides que são diterpenos. Foi proposto que os bilobalides possuem efeitos protectores em células nervosas e no tecido nervoso, com um papel regenerador no motor da célula nervosa.

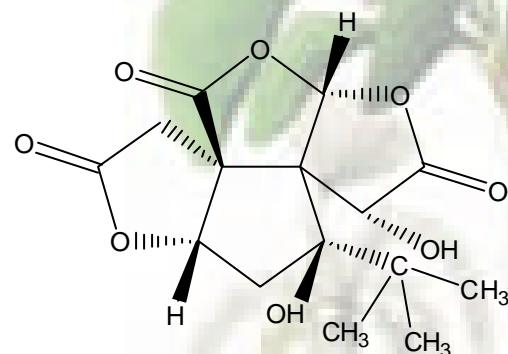
Os ginkgolides inibem o PAF, como já foi referido anteriormente, e o Ginkgolide B é o mais activo seguido pelos ginkgolides A, C e M(5).

Bilobalide (6)

Common Name: Bilobalide

CAS Registry Number: 33570-04-6

Structure, Molecular Formula and Molecular Weight:



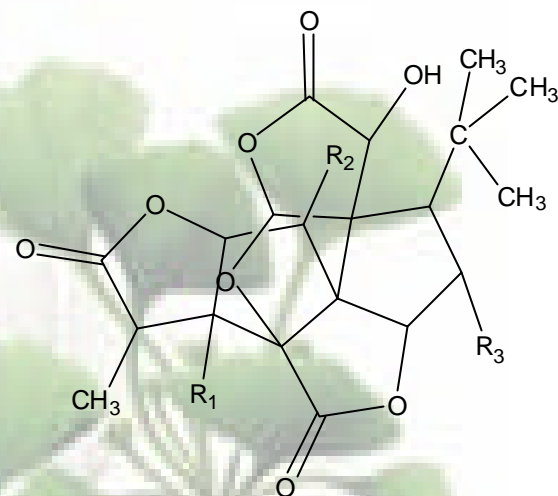
$C_{15}H_{18}O_8$; Mol. Wt.:326-3

Ginkgolides (6)

Common Name: Ginkgolides (mistura), Ginkgolide A; Ginkgolide B

CAS Registry Number: 15291-77-7; 15291-75-5; 15291-75-5

Structure, Molecular Formula and Molecular Weight:



$C_{20}H_{24}O_{10}$; Mol. Wt.:424.4 (ginkgolide B)

	R1	R2	R3
Ginkgolide A	OH	H	H
Ginkgolide B	OH	OH	H
Ginkgolide C	OH	OH	OH
Ginkgolide J	OH	H	OH
Ginkgolide M	H	OH	OH

Na Europa, nomeadamente na Alemanha e França, mas também em outros países da CE, existe um mercado muito desenvolvido para a fitomedicina baseada em extractos de folhas de *G. Biloba* e parece aumentar cada vez mais. Tendo em conta a distribuição da população em pirâmide na Europa, cada vez com mais pessoas idosas, não é surpreendente que tal aconteça pois as indicações para os extractos de Ginko estão relacionadas com doenças que aparecem já com uma idade avançada. Testes clínicos e farmacológicos aplicados ao extracto EGb 761 demonstraram que as várias aplicações são principalmente circulação periférica insuficiente devido a angiopatia degenerativa e insuficiência cerebrovascular com sintomas

de vertigens, dores de cabeça, perda de memória, perda de audição, etc. Ou seja, os constituintes do extracto actuam a nível do sistema circulatório: tendo uma acção vasodilatadora a nível arterial, aumentando o tónus das veias e diminuindo a capilaridade a permeabilidade capilar. Além da poderosa acção antioxidante já referida, neutralizando os radicais livres responsáveis pelo envelhecimento celular e pelas doenças degenerativas (7)

É importante referir que as acções fisiológicas do extracto de *G.biloba* parece ser dependente da presença de todos os constituintes referidos até agora, sendo que a sua biodisponibilidade diminui quando se trata das suas formas isoladas (8)

Produção de ginkgolídeos e bilobalide por plantas de *Ginkgo biloba* e por cultura de células de plantas

“O «boom» da indústria de fármacos feitos à base de plantas medicinais tem alimentado o crescimento da medicina natural, mas está a pôr em perigo algumas das espécies mais utilizadas para este fim: dois terços das 50 mil plantas que são recolhidas crescem em habitats selvagens. O alerta foi dado pelo grupo especializado em plantas medicinais da World conservation Union, que prevê a extinção de uma parte considerável destas espécies. A responsabilidade é assacada às empresas de medicina ervaária que colhem plantas, deixando apenas uma parte ínfima para reprodução. Uma das sugestões feitas é que estas empresas passem a investir também no cultivo das espécies que recolhem”

in, Revista *Única*, 17 de Janeiro 2004

Em 1999 um grupo de cientistas publicou um estudo sobre a acumulação de ginkgolídeos e bilobalide em *G.biloba* em plantas cultivadas no campo, sobre condições controladas. A

produção de terpenos foi analisado durante vários anos. Outra possibilidade de produzir terpenos de *G.biloba* poderá ser o uso de culturas de células de plantas. Uma vez que estes constituintes são de extrema importância devido à sua actividade biológica, o trabalho realizado por estes cientistas é de extrema importância. O estudo descreve a diversidade natural, acumulação e permanência no tempo de ginkgolídeos e bilobalide produzidos por plantas e em culturas de células de plantas demorando cerca de 10 anos.

O estudo permitiu concluir que as árvores jovens, que são normalmente as árvores exploradas comercialmente, contém quantidades elevadas de terpenos, mas com uma diversidade natural reduzida. A idade da árvore é o factor mais importante que influencia o conteúdo de terpenos nas folhas, uma vez que os níveis diminuem drasticamente entre árvores jovens e as mais antigas. Relativamente às culturas de células, os estudos revelaram concentrações muito baixas de terpenos, não sendo nenhuma esperança para uma produção económica para a obtenção de ginkgolídeos desta forma. No entanto, culturas de raízes isoladas *in vitro* acumulam terpenos nas mesmas concentrações que folhas de plantas jovens (9).

O estudo pode desincentivar a recolha de folhas de árvores mais antigas o que já é um bom começo para a conservação da espécie e ao incentivo de cultivo de mais espécies.

Métodos de Isolamento e Purificação

Muitos métodos de isolamento de lactonas terpenóides foram publicados, sendo que nenhum dos quais fosse simples.

Em 1997 van Beek e Lelyveld publicaram um método preparativo de isolamento e purificação dos terpenóides : Ginkgolides A,

B, C, e J e Bilobalide. A sua tentativa de sucesso foi consequência dos óptimos resultados obtidos na separação por TLC. Como material de partida foi utilizado um extracto disponível comercialmente que continha 6% de terpeno tri lactonas, sendo o método também aplicado a folhas secas após uma extracção selectiva com água pois os ginkgolídeos são bastantes solúveis em água sem que ocorra qualquer tipo de decomposição. Independentemente do material de partida, quer seja a partir de folhas de *Ginkgo biloba* quer seja a partir de extractos standard, depois de um passo de extracção segue-se um passo de enriquecimento do extracto intermediário usando misturas de solventes de EtOAc e o éter de petróleo. O EtOAc parece ter sido escolhido pois é indicado que é um excelente solvente para todos os compostos em questão. O extracto enriquecido é depois separado nos terpenos individuais por cromatografia líquida de média pressão (MPLC) cujo o gel de sílica fora impregnado, numa situação já otimizada, por 6.5% (g/g) de NaOAc utilizando um gradiente a partir de éter de petróleo-EtOAc até EtOAc-MeOH. A purificação final das fracções recolhidas por MLCP contendo apenas um dos compostos foi realizada por rescritalização (10).

Em termos de extracção, um protocolo rápido e eficiente, um pouco diferente do utilizado por van Beek, foi desenvolvido por um grupo de cientistas da Universidade Columbia, para a extracção de ginkgolídeos e bilobalide das folhas de *Ginkgo biloba*. A ideia é que o método de extracção seja eficiente e económico, pois é uma condição essencial para assegurar as quantidades requeridas para outras aplicações ou utilização em outros estudos. O protocolo apresenta enormes vantagens perante outros procedimentos demorados e com passos repetitivos pois permite concentrar os terpenóides das folhas em 70% em apenas 3 passos rápidos de

oxidação, extracção e lavagem. O protocolo envolve aquecer o extracto aquoso de folhas com peróxido de hidrogénio, extracção com acetato de etilo, lavagem com soluções básicas e filtração com carvão activado de modo a obter-se um pó branco.

Os extractos contêm uma grande quantidade de ácidos ginkgólicos, tóxicos, que podem ser removidos por cromatografia em fase reversa com resinas poliméricas segundo o estudo apresentado. Mais uma vez se refere que o conteúdo em terpenóides depende de 2 factores: sazonal e da idade (11).

Os resultados permitem que os extractos possam ser utilizados, com segurança no enriquecimento, por exemplo, nos vários produtos à base de extractos de *Ginkgo biloba*, já anteriormente referidos.

Note-se que o extractos disponíveis comercialmente, tanto na forma líquida como sólida para administração oral, não são verdadeiros extractos pois são extractos em que certos compostos foram eliminados enquanto que outros foram enriquecidos. O processo de extracção industrial e todos os procedimentos de produção estão patenteados.

Síntese

Do ponto de vista sintético os ginkgolídeos representaram um enorme desafio devido à sua estrutura: "cage-structure". Várias tentativas de síntese foram feitas até que Corey *et al* após o sucesso da síntese do bilobalide, publicaram a síntese total do Ginkgolídeo-B por um mecanismo muito sofisticado (12). Infelizmente apesar síntese funcionar muito bem à escala de laboratório, o mesmo não se aplica à escala industrial. Ou seja, a sua síntese não substitui a fonte natural, a única fonte que permanece até hoje na obtenção de ginkgolídeo B para fins experimentais e comerciais.

Retrossíntese

Elias J. Corey, foi Prémio Nobel da Química em 1990 pelo seu desenvolvimento de teoria e metodologia de síntese orgânica (13). O seu grupo de pesquisa foi responsável pela criação de síntese de mais de cem moléculas muito interessantes, como a síntese do Ginkgolídeo B. Corey acredita que a síntese molecular como um elevado esforço intelectual que é comparável a uma forma de arte uma vez que uma síntese química é uma aventura que leva a uma extraordinária criação.

Durante a primeira metade do século passado a maior parte das sínteses eram desenvolvidas seleccionando apropriadamente o material de partida após várias tentativas e erros para obter o composto pretendido, logo o plano de síntese estava muito dependente da escolha do material de partida limitando as reacções, os reagentes e outras condições inerentes ao processo de síntese. Em 1957 Corey deu a conhecer um ideia revolucionária que consiste num caminho completamente diferente de conceber o síntese química. A ideia é, o alvo estrutural a que se pretende chegar ser submetido a processo de desconstrução que corresponde ao inverso da reacção sintética, ou seja prever várias estruturas percussoras que conduzam à estrutura do composto que se pretende obter.

Este procedimento retró sintético é a base geral que constitui um plano de síntese que foi desenvolvido e demonstrado na prática. A síntese do ginkgolídeo B, citada anteriormente, é por exemplo com sucesso de um processo retró sintético, com cerca de 23 estruturas percussoras que permitiu obter o Ginkgolídeo B na forma racémica com um rendimento 89% (12).

Mais tarde Corey e Gavaí voltam a publicar um artigo relacionado com a síntese do Ginkgolide B devido ao interesse intenso que continuava a ter pelas suas propriedades terapêuticas, sendo a via sintética era fundamental. Desta forma apresentam uma rota enantioselectiva para um intermediário chave (ou seja uma das estruturas percussoras referidas à pouco), na síntese total do ginkgolide B, demonstrando assim avanços significativos no processo exaustivo da síntese total do ginkgolide B (14).

Elias J. Corey, nasceu em 1928, estudou química durante 5 anos (1945-1950) no



Massachusetts Institute of Technology, onde obteve o seu doutoramento pelo trabalho em penicilinas sintéticas. Com apenas 22 anos juntou-se à *University of Illinois* como instrutor em química entre outros distintos químicos tais como Roger Adams e Carl S. Marvel, e como

resultado do sucesso da sua investigação, em 1956 foi nomeado *Professor of Chemistry*. Em 1959 aceitou ser *Professorship* em *Harvard University*. O seu sucesso científico e todas as distinções que lhe foram concedidas culminou em 1990 com o Prémio Nobel da Química (13).

Métodos de Análise

A padronização de fitoterápicos e fitofármacos é usada para garantir a qualidade dos extractos obtidos da planta e como consequência a sua eficácia. Para isso foram desenvolvidos uma série de métodos analíticos. Estes métodos incluem um grande número de determinações qualitativas e quantitativas de maneira a garantir uma composição constante, uma produção

qualitativa e a eliminação de substâncias indesejadas.

Várias técnicas foram propostas:

HPLC (High performance liquid chromatography) combinada com vários detectores, tais como UV (ultraviolet) ou RI (refractive index);

GC (gas chromatography) usando detectores de ionização de chama (FID) ou ainda então, utilizando uma técnica hifenada:

Cromatografia gás-líquido acoplada a espectrometria de massa (GC-MS)

¹HNMR (Proton nuclear magnetic resonance)

A seguir são apresentados os mais importantes, que apresentam grande sucesso em aplicações de rotina:

O primeiro método quantitativo validado de análise dos terpenóides bilobalide e ginkgolídeos foi publicado em 1991 por van Beek *et al* (14). A análise das trilactonas terpenóides foi até certa altura muito difícil devido principalmente à baixa concentração existente nos extractos de folhas. A essência do procedimento desenvolvido está na combinação da poliamida com coluna C18 (SPE). Os flavenóides presentes e outros compostos fenólicos são retidos na poliamida mas não os ginkgolídeos, no entanto são retidos na coluna C18. Após retirar a coluna de poliamida a coluna C18 segue um processo de lavagem que permite remover alguma impurezas que possam estar presentes e só de pois os ginkgolídeos são eluidos selectivamente e determinados por RP-HPLC-RI. A desvantagem indicada parece estar relacionada com o consumo de tempo do processo de purificação, além da dependência em relação à qualidade das colunas C18.

Hasler e Meier usaram pela primeira vez a técnica de GC utilizando um detector de

ionização de chama, para quantificação dos ginkgolídeos. Para o procedimento inicial de purificação, foi utilizado o mesmo procedimento desenvolvido por van Beek *et al*, mas de uma forma ligeiramente diferente. Após purificadas os terpenóides (ginkgolídes) foram sililados havendo uma separação à linha de base numa coluna capilar apolar. Para a quantificação foi utilizado o método do padrão interno. Os resultados obtidos por este método de GC-FID parece ter vantagens em relação a HPLC-RI, referido anteriormente, ou mesmo em relação a HPLC-UV, pois é indicado que a separação parece muito mais eficiente, a sensibilidade é elevada e a linha de base é bastante estável. No entanto o passo de derivatização é indicado como uma desvantagem. Este método foi validado sendo utilizado como método de quantificação de rotina dos ginkgolídes G-A, G-B, G-C (15).

Após dois anos da publicação de Hasler e Meier, Camponovo *et al* em 1995 publicaram os seus resultados na análise dos ginkgolídeos a partir de uma combinação de HPLC e ELSD (Evaporative Light Scattering Detector). Embora este seja um detector não selectivo a detecção de ginkgolídeos é possível após um único passo de separação sem interferências das muitas impurezas presentes (4).

Num estudo mais recente publicado em 2002 por Xing-Fang *et al.* é apresentado um método baseado nos avanços da técnica de electrospray :LC-ESI-MS (Liquid Chromatography – Electrospray mass spectrometric). É demonstrado que outras técnicas como as referidas antes, requeriam extensivas preparações das amostras e por isso muito tempo da experiência era consumido nesta etapa. Este estudo recente teve origem na tentativa de reduzir a tal etapa de preparação da amostra e no sentido de melhorar a determinação dos ginkgolídes. A

técnica de LC-ESI-MS tornou-se uma técnica largamente utilizada para a determinação de fitoquímicos em matrizes complexas como é o caso dos ginkgolídeos em extractos de folhas de *Ginkgo biloba* (16).

Extracto de *Ginkgo biloba* e a saúde

Ginkgo biloba é um fitoterápico indicado como antioxidante e regenerador, nas patologias degenerativas cerebrais e vasculares e nos distúrbios do equilíbrio, tais como redução da memória, vertigens e zumbidos.

Em relação à acção bloqueadora do PAF (Factor de Agregação de Plaquetas), o extrato de *Ginkgo*, principalmente os ginkgolídeos presentes no extrato, são potentes inibidores do PAF como já foi referido. O seu mecanismo de acção ocorre por inibição competitiva ao nível dos receptores. As acções do extrato de *Ginkgo* em processos inflamatórios, na asma, na alergia, nas doenças vasculares e também os seus efeitos antiagregação plaquetária e vasodilatador ocorrem, em parte, devido a sua acção bloqueadora do PAF.

Um estudo muito interessante foi efectuado no sentido de procurar tratamentos alternativos e eficazes para o controle de asma brônquica envolvendo o extracto de *Ginkgo biloba* EGb 761. Pensa-se que a sua acção na asma esteja ligada aos diterpenos ginkgolídeos, que como se sabe são antagonistas potentes do PAF. Este factor estimula a conversão de fosfolípidos nas células, em ácido aracídico, o qual, por sua vez, é metabolizado em prostaglandinas e leucotrienos, que são associados à formação de inflamação, que é o principal processo fisiopatológico envolvido na asma brônquica. Os efeitos antagónicos dos ginkgolídeos ao PAF foram comprovados em animais e humanos em que se confirmou que os ginkgolídeos têm um efeito protector em

várias formas de hiper-resposta das vias aéreas, tais como na broncoconstrição induzida pelo PAF e na hiper-reatividade aérea. Ainda segundo na sequência dos estudos comprovou-se o efeito antagónico dos ginkgolídeos na membrana nomeadamente efeitos na actividade da GTPase, do ciclo fosfatidil-inositol e os movimentos de entrada e de saída do cálcio da célula, inibindo vários caminhos metabólicos do ácido aracídico, da ciclooxigenase e da lipooxigenase, responsáveis pelo desencadeamento do processo inflamatório. Os ginkgolídeos também evitam que o PAF induza a acumulação de plaquetas próximo do músculo brônquico, evitando a libertação de mitógenos musculares lisos e a consequente hiperplasia muscular brônquica na asma.

Mas é importante referir que apesar de todos os estudos indicarem que são os ginkgolídeos presentes no extracto os principais responsáveis pelos efeitos antiinflamatórios na asma, o extracto contém também na sua composição flavonóides (biflavonas) que inibem *in vitro* alguns processos envolvidos na inflamação. Portanto tanto no caso da asma, como noutras actividades comprovadas do extracto seria interessante o estudo do efeito sinérgico dos flavonóides e dos ginkgolídeos em processos biológicos (18).

Genéricos de Fitoterápicos– “Fitogenéricos”

Desde que a patente do extracto EGb 761 caiu no domínio público surgiu a questão a respeito dos genéricos denominados “fitogenéricos” que poderiam existir. Como já foi referido anteriormente que um extracto não é igual ao outro, a produção de um extracto enriquecido como no caso do extracto do EGb761 resulta de uma série de passos de purificação, que provavelmente

não são reprodutíveis quando realizados por outra companhia farmacêutica. Logo, a composição do extracto e portanto a eficácia poderá ser diferente. Este facto é de extrema importância para casos de extractos de plantas que contêm não apenas uma substância activa mas sim misturas complexas como é o caso de extractos de folhas de *Ginkgo biloba*. Mas nada é referido acerca da possibilidade de existência de genéricos nesta área. O problema, se realmente for esse o caminho dos fitogenéricos, é que não existem estudos de biodisponibilidade e bioequivalência apropriados para o caso dos fitoterápicos, ou seja, métodos de comparação e avaliação em comparação com um produto referência, como se sabe existir para o caso de monosubstâncias genéricas. No caso de *Ginkgo* não existem ainda procedimentos standard, farmacológicos ou clínicos para os extractos de folhas. Até agora, todas as

investigações foram realizadas a partir do extracto de EGb 761 e a partir de preparações baseadas neste extracto.

Apesar da existência de outras preparações a utilizar diferentes métodos de extracção e fabrico, continuam-se a basear nas investigações acima mencionadas. Isto não é de forma alguma justificável. É importante que os produtores de extractos de *Ginkgo*, com excepção do EGb761, que provém a eficácia e segurança dos seus extractos e preparações (7).

Referências Bibliográficas:

- 1- Médico Pedro lobo do Vale; Temas de Saúde (<http://html.dietimport.pt>)
- 2- Alternative Medicine Forum: Ginkgo biloba (www.b-c-g.com)
- 3- Curtis-Prior P., Vere D., Fray P., *J Pharm Pharmacol.* 1999 May; 51 (5): 535- 41
- 4- van Beek, T.A., Bombardelli, E., Morazzoni, P., Peterlongo, F., *Fitoterapia*, 69 (3), 1998
- 5- Hopes website: Ginkgo biloba (www.stanford.edu)
- 6- National Toxicology Program (<http://ntp-server.neihs.nih.gov>)
- 7- Sticher, O., *Planta Med.* 59, 2 (1993)
- 8-Ginkgo biloba overview (www.zooscape.com)
- 9- Balz, J-P., Courtois, D., Drieu, J., Reynoird, J-P., Sohier, C., Teng, B.P., Touché, A., Pétiard, V., *Planta Med.* 65, 620 (1999)
- 10 – van Beek, T.A., Lelyveld, G.P., *J. Nat. Prod.* 60, 735-738 (1997)
- 11- Lichtblau, D., Berger, J.M., Nakanishi, K., *J. Nat. Prod.* 65, 1501-1504 (2002)
- 12 – Corey, E. J., Kang, M. Desai M, Ghosh A., Houpis I.N., *J Am Chem Soc.* 110, 649-651 (1988)
- 13- Corey, E.J., Gavai, A.V., *Tetrahedron Letters*, 29(26), 3201-3204 (1988)
- 14- Corey, E.J, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 30, 455-465 (1991)
- 15- van Beek, T.A., Scheeren H.A., Rantio T., Melger W.C., Lelyveld G.P., *J Chromatogr.*, 543, 375(1991)
- 16 – Hashler A., Meier, B., *Pharm. Pharmacol Lett.* 2, 187 (1992)
- 17 – Xing-Fang Li, Mingsheng Ma, Scherban, K., Tam Y., *Analyst*, 127, 641-646 (2002)
- 18 – Hillebrand, M.D., Oliveira, W.F., *Jornal de Bioquímica Médica*, 1, 35-37 (2003)