*Latin American Journal of Pharmacy*
(formerly *Acta Farmacéutica Bonaerense)*
*Lat. Am. J. Pharm.* **27** (5): 674-80 (2008)

Original Article

Received: June 13, 2008
Accepted: June 28, 2008

# Determinação da Composição Química e dos Perfis de Dissolução *In Vitro* de Medicamentos à Base de *Ginkgo biloba* Disponíveis no Mercado Brasileiro

Jadel M. KRATZ, Cláudia B. TERRAZAS, Mônica J. MOTTA,
Flávio H. REGINATTO e Cláudia M.O. SIMÕES

*Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Campus Universitário - Trindade, Bloco K, Sala 210, 2º andar, Florianópolis - SC, Brasil*

**RESUMO. No presente estudo, os teores de heterosídeos de flavonóides, de lactonas terpênicas e de ácidos ginkgólicos foram determinados por CLAE, e também os perfis de dissolução de seis medicamentos fitoterápicos à base de *Ginkgo biloba,* disponíveis no mercado brasileiro. Os resultados obtidos demonstraram que cinco dos seis medicamentos avaliados não apresentam a composição química preconizada pela Comissão E e, portanto, seu uso não pode ser recomendado.**

*SUMMARY.* "Determination of Chemical Composition and *In Vitro* Dissolution Profiles of Herbal Drug Products Containing *Ginkgo biloba* Available on the Brazilian Market". The present study evaluated by HPLC the contents of flavonoid glycosides, terpene lactones and ginkgolic acids of six herbal drug products containing *Ginkgo biloba,* available on the Brazilian market, as well as their dissolution profiles. The results showed that five of the six evaluated products do not present adequate chemical composition because the contents of their active substances are not in accordance to the limits proposed by Commission E. Therefore, their therapeutical use is not recommended.

## INTRODUÇÃO

A equivalência farmacêutica entre medicamentos é aceita em vários países como um parâmetro de comparação entre produtos que apresentam a mesma composição e finalidade terapêutica. No caso de medicamentos que contêm somente um componente ativo, a equivalência terapêutica é alcançada quando a preparação de comparação e o produto referência (testado clinicamente) possuem equivalência farmacêutica (mesma substância ativa, dose e forma farmacêutica) e não apresentam diferenças significativas de biodisponibilidade (bioequivalência) [1].

Contudo, a transposição direta dos critérios aceitos para medicamentos preparados com fármacos quimicamente definidos, não é possível para os medicamentos fitoterápicos, uma vez que as plantas medicinais sintetizam um grande número de substâncias, muitas das quais apresentam propriedades farmacológicas que estabelecem a(s) atividade(s) terapêutica(s) das mesmas [1,2]. Ainda, matérias-primas vegetais empregadas para a produção de medicamentos fitoterápicos podem apresentar variações qualitativas e quantitativas na sua composição química, dependendo das condições climáticas e agronômicas de cultivo. Outro fato a ser destacado é que para extratos vegetais, diferenças nas metodologias de preparação podem acarretar diferenças na composição química do produto final [1-3].

Portanto, para garantir a equivalência farmacêutica dos medicamentos fitoterápicos faz-se necessário um controle rigoroso de todas as etapas do processo de produção. Assim, os parâmetros de qualidade da matéria-prima vegetal devem ser precisamente definidos e os procedimentos de preparação dos extratos adequadamente padronizados [2-4].

Neste âmbito, em 1965, o médico e farmacêutico alemão Dr. Willmar Schwabe, em parceria com o grupo francês Beaufour-IPSEN,

PALAVRAS-CHAVE: Brasil, Composição química, *Ginkgo biloba,* Medicamentos fitoterápicos.
*KEY WORDS:* Brazil, Chemical composition, *Ginkgo biloba,* Herbal drug products .

* Autor a quem correpondência deve ser enviada: *E-mail:* claudias@reitoria.ufsc.br


ISSN 0326-2383

iniciou o desenvolvimento de um extrato à base de folhas de *Ginkgo biloba* L. (Gb), que recebeu a denominação de extrato padronizado EGb 761. Este extrato foi e continua sendo extensamente estudado do ponto de vista químico, farmacológico e toxicológico. Um grande volume de trabalhos já foi publicado sobre as ações farmacológicas do Ginkgo, sendo a maioria realizada com o extrato EGb 761, especialmente os ensaios clínicos mais relevantes, comprovando seus efeitos benéficos no tratamento de insuficiência cerebral (déficit de memória, baixa concentração, depressão e outros problemas associados a demência decorrente de infarto cerebral múltiplo e Alzheimer), tontura, zumbido e doença vascular periférica, além de outras potenciais indicações [5-9]. Também para este extrato já foram realizados estudos farmacocinéticos e de estabilidade [6,10].

Uma comissão de especialistas do Ministério da Saúde Alemão, conhecida internacionalmente como Comissão E [8], recomendou que os medicamentos à base de extratos de folhas de Gb devem conter 22-27% de heterosídeos de flavonóides (quercetina, canferol e isoramnetina), 5,0-7,0 % de lactonas terpênicas (sendo 2,8-3,4% de ginkgolídeos A, B e C e 2,6-3,8% de bilobalídeo) e, no máximo, 5,0 ppm de ácidos ginkgólicos (formados essencialmente pelos ácidos 2-hidroxi-6-tridecil-benzóico [C13:0], 2-hidroxi-6-(8Z)-pentadecenil-benzóico [C15:1] e 2-hidroxi-6-(10Z)-heptadecenil-benzóico [C17:1] - constituintes com potenciais propriedades alergênicas e citotóxicas, e capazes de causar distúrbios gastrointestinais) [6,8,9,11,12].

Contudo, além de produtos à base do extrato padronizado em questão (EGb 761), no mercado farmacêutico são encontrados medicamentos elaborados a partir de outros extratos de folhas de Gb, nos quais a concentração dos constituintes químicos ativos pode ou não ter sido padronizada [13-16]. Outro problema a ser destacado é que freqüentemente também são comercializadas cápsulas contendo folhas pulverizadas de Gb, cuja eficácia não é documentada e, portanto, seu uso terapêutico não deve ser recomendado [17].

Diversos estudos realizados em diferentes locais do mundo avaliaram a composição química de produtos à base de Gb disponíveis no mercado. A título ilustrativo, pode-se citar o trabalho de Dubber e Kanfer [18], que avaliaram os teores de flavonóides de cinco produtos disponíveis na África do Sul e verificaram que os mesmos apresentavam perfis cromatográficos semelhantes; entretanto, os teores dos constituintes químicos diferiram muito entre as preparações. Também Kressmann *et al.* [13] avaliaram os teores de heterosídeos de flavonóides, lactonas terpênicas e ácidos ginkgólicos de 27 produtos disponíveis no mercado norte-americano e verificaram que a grande maioria dos produtos estava em desacordo com os limites estipulados pela Comissão E [8], sendo que a principal discrepância ocorria nos teores de lactonas terpênicas (teores excessivos de ginkgolídeos e teor reduzido do bilobalídeo) e de ácidos ginkgólicos. No Brasil, foi publicado um único estudo, em 2006, que determinou os teores de princípios ativos de diversas matérias-primas vegetais, entre eles os heterosídeos de flavonóides de Gb, sendo que foram encontradas irregularidades em 60% dos 25 medicamentos à base de Gb avaliados neste estudo [19].

O presente estudo determinou por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) os teores de heterosídeos de flavonóides, de lactonas terpênicas e de ácidos ginkgólicos em seis medicamentos à base de Gb, disponíveis no mercado brasileiro, comparando-os com os valores preconizados pela literatura [8], assim como avaliou seus perfis de dissolução *in vitro*.

## MATERIAL E MÉTODOS

### *Amostras, padrões e soluções*

Neste estudo foram avaliados, por análise duplo-cega, seis medicamentos à base de extrato de folhas de Gb (todos de 80 mg - dois lotes de cada) disponíveis no mercado brasileiro. Como substâncias referência foram utilizadas quercetina, canferol, isoramnetina, ginkgolídeos A, B e C, bilobalídeo, ácidos ginkgólicos (com pureza superior a 98%), e também o extrato padronizado EGb 761. Todos estes materiais foram gentilmente fornecidos pela empresa Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. (Karlsruhe, Alemanha). Os solventes utilizados para a preparação das fases móveis foram de grau *HPLC* (Tedia, RJ, Brasil), e a água ultrapurificada foi obtida através de um sistema Milli-Q (Millipore, MA, EUA). Os demais solventes empregados nas análises foram de grau *p.a.*

### *Equipamento*

Para a realização das análises por CLAE foi utilizado um cromatógrafo Shimadzu 10AV, composto por bomba Shimadzu LC-10AD, detector UV (0,05 AUFS), injetor manual Rheodyne 7725 com alça dosadora de 20 µL e módulo de tratamento de dados Shimadzu CLASS-VP.

***Preparo das amostras. Procedimento Geral***

Para cada lote de medicamento avaliado, 20 comprimidos foram exatamente pesados, triturados finamente e homogeneizados (ou o conteúdo de 20 cápsulas foi pesado e homogeneizado). Como controle foi utilizado o extrato seco padronizado EGb 761.

***Análise Cromatográfica***

*Heterosídeos de Flavonóides*

Para a análise do conteúdo de heterosídeos de flavonóides, foi utilizada a metodologia descrita na Farmacopéia Norte-Americana - USP29 -, com pequenas modificações [20]. Desta forma, quantidades equivalentes a 80 mg de extrato de cada medicamento ou 300 mg do extrato padronizado EGb 761 foram dissolvidas em uma solução de metanol, água e ácido clorídrico (50:20:8; v/v) e aquecidas em banho-maria (100ºC) por 30 min. Posteriormente, as agliconas quercetina, canferol e isoramnetina foram analisadas empregando coluna de fase reversa C18 (150 mm x 4,6 mm x 5,0 µm; PerkinElmer) e fase móvel isocrática composta de uma solução de água, metanol e ácido fosfórico (100:100:1,0; v/v), com fluxo de 1,2 mL min-1. A detecção foi realizada a 270 nm e a concentração total dos flavonóides obtida através da comparação da área dos picos com a curva-padrão de cada composto de referência.

*Lactonas Terpênicas*

Para a análise do conteúdo de lactonas terpênicas, foi utilizada a metodologia descrita por Mesbah *et al.* [21] com pequenas modificações. Para tal, quantidades equivalentes a 160 mg de extrato de cada medicamento ou do extrato padronizado EGb 761 foram dissolvidas em 10 mL de tampão fosfato (pH 5,8), sonicadas por 5 min e transferidas para um funil de separação. Estas soluções foram então submetidas à extração com acetato de etila (3 x 30 mL). Após, as frações orgânicas foram reunidas, igual volume de clorofórmio foi adicionado à solução, sendo a mistura dos solventes eliminada sob pressão reduzida. O resíduo seco obtido foi dissolvido em 10 mL de fase móvel e a separação das lactonas terpênicas (bilobalídeo e ginkgolídeos A, B e C) foi realizada em coluna de fase reversa C18 (150 mm x 4,6 mm x 5,0 µm; PerkinElmer), utilizando-se como fase móvel isocrática uma solução de água, metanol e isopropanol (87,5:8,0:4,5; v/v), com fluxo de 1,0 mL $min^{-1}$, por 55 min. A detecção foi realizada a 220 nm. A concentração total das lactonas terpênicas foi obtida através da comparação da área dos picos com a curva-padrão obtida para cada composto de referência.

*Ácidos Ginkgólicos*

Para a análise do conteúdo de ácidos ginkgólicos, foi utilizada a metodologia descrita na Farmacopéia Norte-Americana - USP29 -, com pequenas modificações [20]. Quantidades equivalentes a 250 mg de extrato de cada medicamento ou do extrato padronizado EGb 761 foram dissolvidas em 5,0 mL de metanol. Após filtração, os ácidos ginkgólicos foram analisados em uma coluna de fase reversa C8 (250 mm X 4.6 mm x 5 µm; PerkinElmer), utilizando-se como fase móvel uma solução de água, acetonitrila e ácido fosfórico (25:75:0,05; v/v), com fluxo de 1 mL $min^{-1}$. A detecção foi realizada a 210 nm. A concentração total de ácidos ginkgólicos foi obtida através da comparação da área dos picos relevantes (C13:0, C15:1 e C17:1) com a curva-padrão obtida para a mistura referência de ácidos ginkgólicos.

***Validação***

Os métodos de doseamento utilizados neste estudo foram validados, conforme recomendações do ICH [22] e do Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos da ANVISA [23]. Os critérios avaliados foram linearidade, especificidade, precisão e exatidão.

***Teste de dissolução***

Os perfis de dissolução *in vitro* foram avaliados segundo metodologia descrita na Farmacopéia Norte-Americana -USP29- [20], utilizando-se aparelho dissolutor modelo 299 (Nova Ética, SP, Brasil). Para tal, como meio de dissolução foram utilizados 500 mL de solução 0,1M de HCl a 37 °C (± 0,5 °C), sob agitação com pás a 75 rpm. Alíquotas de 25 mL de cada uma das seis cubas foram retiradas e combinadas após 15, 30 e 45 min. Para a análise do conteúdo do bilobalídeo, dissolvido em função do tempo, as amostras foram preparadas conforme descrito para o doseamento das lactonas terpênicas. O resíduo seco foi dissolvido em 5,0 mL de fase móvel. Comprimidos ou cápsulas dissolvidas em solução 0,1 M de HCl foram utilizadas como controle. Como critério de aceitação, foi considerado que não menos do que 75% da concentração total do bilobalídeo devem estar dissolvidos após 45 min em comparação ao controle [20].

***Análise estatística***

Os resultados obtidos foram comparados por teste t aos valores preconizados de 22-27% de

heterosídeos de flavonóides (quercetina, canferol e isoramnetina) e 5,0-7,0% de lactonas terpênicas (2,8-3,4% de ginkgolídeos A, B e C e 2,6-3,2% de bilobalídeo) [8], sendo que valores de $p < 0,05$ foram considerados significativamente fora das faixas recomendadas. Todas as análises foram realizadas em duplicata.

## RESULTADOS

No presente estudo, os teores de heterosídeos de flavonóides, de lactonas terpênicas e de ácidos ginkgólicos foram determinados por CLAE em seis medicamentos fitoterápicos à base de Gb, disponíveis no mercado brasileiro. Os resultados obtidos durante a padronização e validação das técnicas utilizadas estão descritos na Tabela 1.

Todos os medicamentos avaliados continham 80 mg de extrato de Gb, sendo cinco deles comercializados na forma de comprimidos e um na forma de cápsulas. Em relação à análise de heterosídeos de flavonóides, todos os medicamentos apresentaram perfis cromatográficos semelhantes, tendo como compostos majoritários os flavonóides quercetina, canferol e isoramnetina (Fig. 1). Entretanto, na análise quantitativa para esta classe de compostos apenas três medicamentos apresentaram teores de heterosídeos de flavonóides de acordo com os valores preconizados pela Comissão E (22-27%) [8] em ambos os lotes analisados (Tabela 2). Dois medicamentos (5 e 6) apresentaram um lote em desacordo, e ambos os lotes do medicamento 1 não apresentaram teores de acordo com o preconizado ($p < 0,05$), tendo sido verificados tanto teores superiores (31,59%) quanto inferiores (17,98%).

Na análise dos teores de lactonas terpênicas foi detectada uma grande variação entre as amostras. Para esta classe de compostos, os valores preconizados pela Comissão E são de 5,0-7,0%, constituídos por 2,8-3,4% de ginkgolídeos A, B e C e 2,6-3,2% de bilobalídeo [8]. Das amostras analisadas, apenas o medicamento 3 apresentou teores de acordo com estes valores ($p > 0,05$), bem como um perfil cromatográfico muito semelhante ao do extrato EGb 761 (Fig. 2). Os demais medicamentos, de uma forma geral, apresentaram teores de bilobalídeo abaixo do preconizado, aliados a teores excessivos de ginkgolídeos (Tabela 2).

Entretanto, os dados mais alarmantes foram obtidos através da análise dos teores de ácidos ginkgólicos, componentes com potenciais pro-

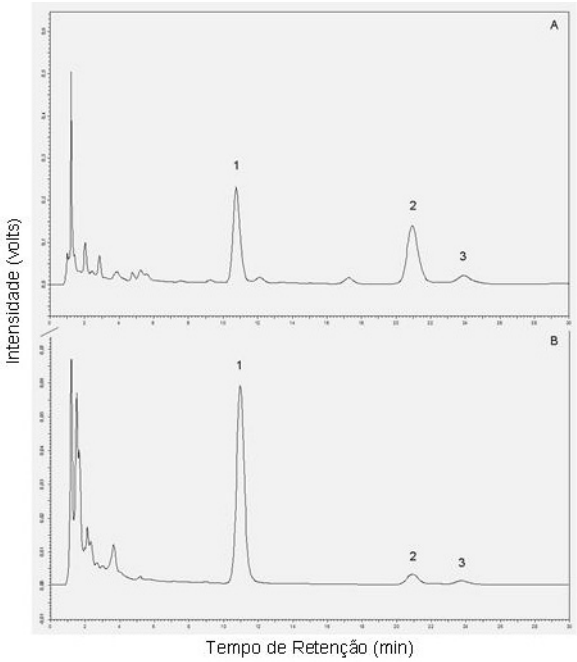


**Figura 1**. Cromatograma referente à análise dos heterosídeos de flavonóides do Extrato Padronizado EGb 761 (A - 300 mg) e do Medicamento 1 (B - 80 mg). Os picos 1, 2 e 3 correspondem à quercetina, canferol e isoramnetina, respectivamente. Condições cromatográficas: coluna de fase reversa C18 (150 mm x 4,6 mm x 5,0 µm) utilizando como fase móvel uma solução de metanol, água e ácido fosfórico (100:100:1,0; v/v), com fluxo de 1,2 mL $min^{-1}$. Detecção realizada a 270 nm.

| Composto de referência | Precisão (DPR) [1] | Exatidão (%) | Faixa (µg $mL^{-1}$) | Linearidade ($R^2$) |
|---|---|---|---|---|
| Quercetina | 4,91 | 100,64 ± 0,03 | 5 - 200 | 0,9999 |
| Canferol | 4,70 | 104,10 ± 4,18 | 5 - 200 | 0,9999 |
| Isoramnetina | 5,45 | 107,45 ± 0,55 | 2,5 - 50 | 0,9998 |
| Ginkgolídeo A | 4,31 | 104,66 ± 0,47 | 2,5 - 200 | 0,9992 |
| Ginkgolídeo B | 4,42 | 105,32 ± 2,71 | 2,5 - 200 | 0,9981 |
| Ginkgolídeo C | 2,84 | 108,46 ± 1,66 | 2,5 - 200 | 0,9995 |
| Bilobalídeo | 2,38 | 101,66 ± 2,39 | 2,5 - 200 | 0,9995 |
| Ácidos ginkgólicos | 3,96 | 108,82 ± 2,31 | 0,25 - 50 | 0,9997 |

**Tabela 1**. Resultados dos parâmetros avaliados durante a validação das técnicas de doseamento utilizadas neste estudo. Dados representam a média ± desvio-padrão (n= 3). [1] Desvio-padrão relativo.

| Amostra | Lote | Forma Farmacêutica | Heterosídeos de Flavonóides [1] (%) | Lactonas Terpênicas (%) | | | Ácidos Ginkgólicos (ppm) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Bilobalídeo | Ginkgolídeos [2] | Total | |
| Med 1 | 41187 | Comprimido | 17,98 ± 1,22* | 0,49 ± 0,09* | 0,98 ± 0,01* | 1,19 ± 0,01* | 607,86 ± 7,50 |
| | 36610 | | 31,59 ± 1,64* | 0,93 ± 0,12* | 2,90 ± 0,01 | 3,84 ± 0,12* | 17,99 ± 2,19 |
| Med 2 | 083 | Comprimido | 27,59 ± 0,79 | 0,21 ± 0,02* | 4,81 ± 0,14* | 3,84 ± 0,25* | 95,30 ± 3,61 |
| | 335 | | 28,79 ± 1,42 | 0,23 ± 0,01* | 1,41 ± 0,01* | 2,22 ± 0,06* | 14126,76 ± 153,22 |
| Med 3 | 708454 | Comprimido | 24,82 ± 0,85 | 3,35 ± 0,16 | 3,80 ± 0,49 | 6,10 ± 0,17 | < 5,0 |
| | 708715 | | 24,19 ± 0,30 | 3,44 ± 0,23 | 3,37 ± 0,11 | 6,68 ± 0,18 | < 5,0 |
| Med 4 | 923 | Comprimido | 29,42 ± 1,33 | 1,84 ± 0,18* | 7,59 ± 0,48* | 9,43 ± 0,30* | 926,76 ± 13,21 |
| | 1462 | | 27,26 ± 1,25 | 1,99 ± 0,01* | 7,77 ± 0,10* | 8,81 ± 0,01* | 618,00 ± 71,80 |
| Med 5 | 117643 | Comprimido | 26,60 ± 0,11 | 5,77 ± 0,03* | 1,49 ± 0,01* | 8,62 ± 0,09* | 198,66 ± 0,33 |
| | 525550 | | 31,41 ± 0,77* | 8,44 ± 0,41* | 1,97 ± 0,03* | 10,60 ± 0,47* | 85,57 ± 0,75 |
| Med 6 | 0757043 | Cápsula | 13,31 ± 0,41* | 0,18 ± 0,01* | 14,68 ± 0,88* | 14,87 ± 0,89* | 252,83 ± 4,66 |
| | 0757048 | | 26,30 ± 0,93 | 0,28 ± 0,02* | 16,02 ± 0,99* | 16,30 ± 1,01* | 105,27 ± 2,04 |
| EGb 761 [3] | – | – | 25,13 ± 0,24 | 3,01 ± 0,04 | 3,64 ± 0,04 | 6,65 ± 0,01 | < 5,0 |

**Tabela 2**. Perfil da composição química dos medicamentos à base de *Ginkgo biloba* disponíveis no mercado brasileiro, avaliados neste estudo. Dados representam a média ± desvio padrão (n = 2); [1] Conteúdo percentual determinado como quercetina, canferol e isoramnetina; [2] Conteúdo percentual determinado como ginkgolídeos A, B e C; 3 O extrato padronizado EGb 761 foi sempre utilizado como controle; * $p < 0.05$ considerado significativamente fora da faixa recomendada pela Comissão E: 22-27% de heterosídeos de flavonóides (calculados com quercetina, canferol e isoramnetina) e 5-7% de lactonas terpênicas (2,8-3,4% de ginkgolídeos A, B e C e 2,6-3,2% de bilobalídeo) [8].

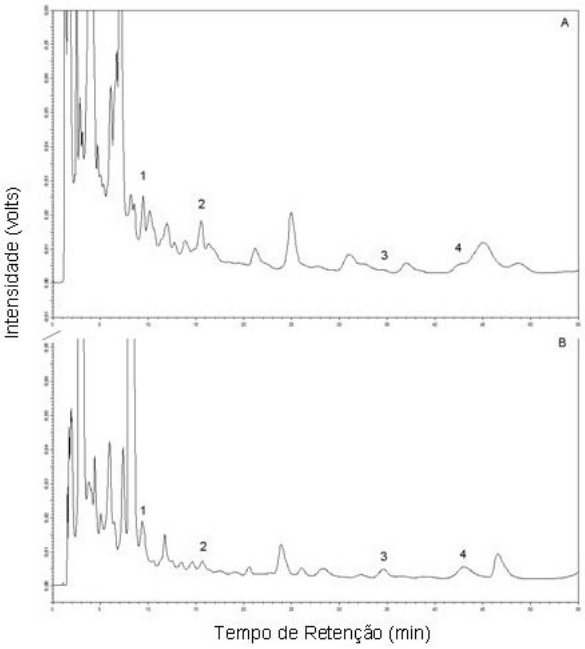


**Figura 2**. Cromatograma referente à análise das lactonas terpênicas do Extrato Padronizado EGb 761 (A - 160 mg) e do Medicamento 3 (B - 160 mg). Os picos 1, 2, 3 e 4 correspondem ao bilobalídeo, ginkgolídeos C, A e B, respectivamente. Condições cromatográficas: coluna de fase reversa C18 (150 mm x 4,6 mm x 5,0 µm), utilizando como fase móvel uma solução de água, metanol e isopropanol (87,5:8,0:4,5; v/v), com fluxo de 1,0 mL $min^{-1}$. Detecção realizada a 220 nm.

priedades alergênicas e citotóxicas. Novamente, apenas o medicamento 3 manteve-se de acordo com os valores preconizados (< 5,0 ppm) [8], sendo que os demais medicamentos analisados apresentaram valores acima do permitido, variando de 17,99 até 14.126,76 ppm de ácidos ginkgólicos (Tabela 2, Fig. 3).

Sumarizando os resultados obtidos com os medicamentos avaliados neste estudo, é possível afirmar que em relação ao perfil químico quantitativo, eles não são comparáveis entre si. Em relação aos valores preconizados pela Comissão E, apenas o medicamento 3 encontra-se estatisticamente de acordo com os valores de referência preconizados.

Outro parâmetro avaliado foi o perfil de dissolução *in vitro* destes seis medicamentos. A Farmacopéia Norte-Americana (USP29) preconiza que não menos do que 75% da concentração total do bilobalídeo devem estar dissolvidos após 45 min em comparação ao controle [20]. A Figura 4 sumariza os resultados obtidos nesta avaliação.

Embora tenham sido detectadas nítidas diferenças entre os perfis de dissolução, todos os medicamentos comercializados sob a forma de comprimidos satisfizeram as condições estabelecidas pelo compêndio oficial norte-americano. Entretanto, o medicamento 6, que é comercializado sob a forma de cápsulas, liberou apenas

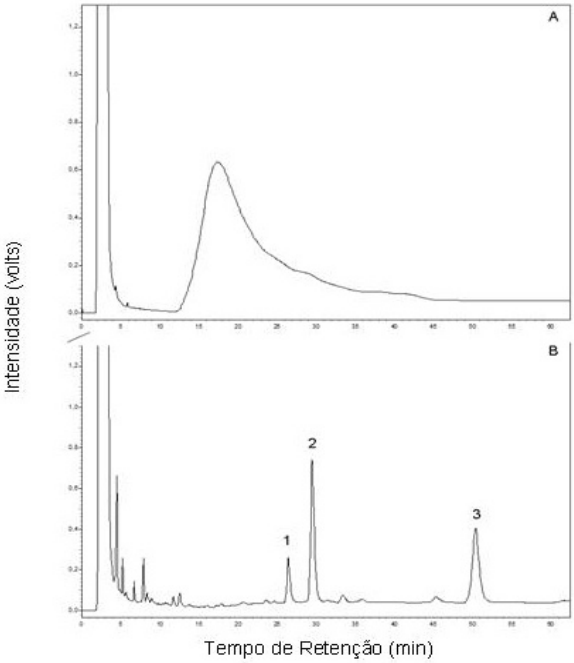


**Figura 3**. Cromatograma referente à análise dos ácidos ginkgólicos do Extrato Padronizado EGb 761 (A - 250 mg) e do Medicamento 2 (B - 250 mg). Os picos 1, 2 e 3 correspondem aos ácidos ginkgólicos C13:0, C15:1 e C17:1, respectivamente. Condições cromatográficas: coluna de fase reversa C8 (250 mm x 4,6 mm x 5,0 µm), utilizando como fase móvel uma solução de água, acetonitrila e ácido fosfórico (25:75:0,05; v/v), com fluxo de 1,0 mL $min^{-1}$. Detecção realizada a 210 nm.

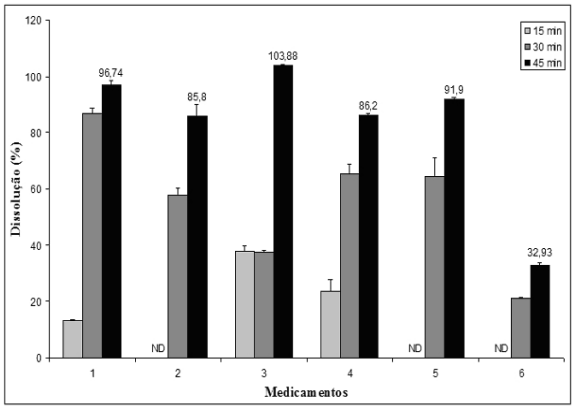


**Figura 4**. Perfis de dissolução *in vitro* dos medicamentos à base de *Ginkgo biloba* disponíveis no mercado brasileiro avaliados neste estudo. O conteúdo total de bilobalídeo dissolvido em função do tempo foi avaliado conforme metodologia descrita previamente. Para fins de controle, para cada medicamento, uma unidade de dose foi apropriadamente dissolvida em fase móvel (100% dissolvido). Os dados representam a média ± desvio padrão representado nas barras verticais (n = 2). ND = não detectado.

32,93% dos seus constituintes após 45 min. Em suma, com exceção do medicamento 6, todos os demais medicamentos apresentaram capacidade de dissolução, de acordo com os parâmetros preconizados pela Farmacopéia Norte-Americana (USP29) [20].

## DISCUSSÃO

Medicamentos fitoterápicos são preparações farmacêuticas que contêm exclusivamente substâncias ativas de origem natural, e, ao contrário dos medicamentos em geral, são constituídos por uma mistura complexa de diferentes substâncias ativas, sendo elas sinérgicas e complementares entre si [24]. Recentemente, diversos estudos clínicos com extratos padronizados de diferentes plantas têm sido realizados e foram avaliados por meta-análise, a fim de demonstrar a eficácia terapêutica dos medicamentos fitoterápicos padronizados, comparando-os com placebo e fármaco referência, bem como avaliando a sua segurança [24-27].

Entretanto, os resultados obtidos em um estudo clínico, conduzido com um determinado medicamento fitoterápico, não podem ser extrapolados a outros medicamentos, a menos que a bioequivalência entre as formulações tenha sido estabelecida. Aliado a este quadro está o conceito de *Borrowed Science* (tradução livre: Ciência Emprestada). Muitas vezes, produtores de medicamentos utilizam-se dos resultados clínicos obtidos para um medicamento específico para amparar as indicações clínicas de seus produtos, bem como promover os seus medicamentos. Desta forma, os medicamentos produzidos por estes fabricantes possuem custo muito abaixo do medicamento testado clinicamente, pois não foi necessário investir na pesquisa e no desenvolvimento dos medicamentos por eles produzidos, nem mesmo na avaliação de sua eficácia e segurança [28].

Os resultados obtidos neste estudo demonstram, de forma clara, os aspectos envolvidos neste contexto. Foram avaliados por CLAE os teores de heterosídeos de flavonóides, lactonas terpênicas e ácidos ginkgólicos de seis medicamentos à base de GB disponíveis no mercado brasileiro, bem como do extrato padronizado EGb 761, e comparados com os valores preconizados pela Comissão E. [8] A Tabela 2 resume os resultados obtidos.

Dos seis medicamentos avaliados apenas um (Medicamento 3) apresentou teores de substâncias ativas de acordo com os valores preconizados. De forma geral, os medicamentos avaliados apresentaram teores de bilobalídeo abaixo do preconizado, aliados aos teores excessivos de ginkgolídeos e ácidos ginkgólicos, fato que não

deve ser tolerado, pois implica em alteração na eficácia e segurança do medicamento em questão, já que estas substâncias fazem parte tanto dos compostos bioativos quanto tóxicos do Gb. Resultados semelhantes foram obtidos por outros autores [13,18], enfatizando a importância e a necessidade do monitoramento da composição química de produtos fitoterápicos.

Outro aspecto que merece atenção foram as variações importantes encontradas entre os teores dos constituintes ativos entre lotes diferentes de um mesmo medicamento (Tabela 2). Embora as matérias-primas vegetais empregadas para a produção de medicamentos fitoterápicos possam apresentar variações qualitativas e quantitativas na sua composição química, dependendo das condições edafoclimáticas, é evidente o fato de que para garantir a qualidade dos medicamentos fitoterápicos faz-se necessário um controle rigoroso da origem da matéria-prima vegetal e a padronização dos procedimentos de preparação dos extratos, como acontece na elaboração do extrato padronizado EGb 761 [2-4].

## CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo demonstram que os medicamentos fitoterápicos à base de Ginkgo biloba disponíveis no mercado brasileiro possuem perfis químicos quantitativos diversos. Das seis amostras avaliadas, cinco não apresentaram a composição química preconizada pela Comissão E e, portanto, seu uso não pode ser recomendado.

***Agradecimentos***. Este estudo recebeu apoio financeiro da empresa Nycomed Pharma Ltda (Santo Amaro, SP, Brasil).

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simões, C.M.O. & M.R. Farias (2002) *Folha Médica* **121**: 65-71.
2. Liang, Y., P. Xie & K. Chan (2004) *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **812**: 53-70.
3. Schenkel, E.P., G. Gosmann & P.R. Petrovick, P.R (2003) "Produtos de Origem Vegetal e o Desenvolvimento de Medicamentos" en *"Farmacognosia: da planta ao medicamento"* (C.M.O. Simões, E.P. Schenkel, G. Gosmann, J.C.P. Mello, L.A. Mentz & P.R. Petrovick, org.), Ed. UFRGS/Ed. UFSC: Porto Alegre/Florianópolis, cap. 15, págs, 371-402.
4. Farias, M.R. (2003) "Avaliação da Qualidade de Matérias-Primas Vegetais" en *"Farmacognosia: da planta ao medicamento"* (C.M.O. Simões, E.P. Schenkel, G. Gosmann, J.C.P. Mello, L.A. Mentz & P.R. Petrovick, org.), Ed. UFRGS/Ed. UFSC: Porto Alegre/Florianópolis, cap. 12, págs. 263-88.
5. Woerdenbag, H.J. & T.A. van Beek (1997) *"Ginkgo biloba"* en *"Adverse effects of herbal drugs"* (de Smet, P.A.G.M., K. Keller, R. Hänsel & R.F. Chandler, eds.) Springer-Verlag: Amsterdam, Vol. 3, págs. 43-51.
6. Defeudis, F.V. (1998) *Ginkgo biloba extract (EGb 761) - From chemistry to the clinic,* Ullstein Medical: Wiesbaden.
7. Mahadevan, S. & Y. Park (2008) *J. Food Sci.* **73**: R14-9.
8. Blumenthal, M., A. Goldberg & J. Brinckmann (2000) *Herbal Medicine: Expanded Commission E monographs,* American Botanical Council: Austin, pág. 160.
9. Blumenthal, M. (2003) *The ABC Clinical Guide to Herbs,* American Botanical Council: Austin, pág. 185.
10. Bhattaram, V.A., U. Graefe, C. Kohlert, M. Veit & H. Derendorf (2002) *Phytomedicine* **9**: III, 1-33.
11. Koch, E. & H. Jaggy (1997) *Pharmazie* **52**: 735-8.
12. Siegers, C.P. (1999) *Phytomedicine* **6**: 281-283.
13. Kressmann, S., E. Müller & H.H. Blume (2002) *J. Pharma. Pharmacol.* **54**: 661-9.
14. Kressmann, S., A. Biber, M. Wonnemann, B. Schug, H.H. Blume & W.E. Müller (2002) *J. Pharma. Pharmacol.* **54**: 1507-14.
15. van Beek, T.A. (2002) *J. Chromatogr. A* **967**: 21-55.
16. Zimmermann, M., F. Colciachi, F. Cattabeni & M. Di Luca (2002) *Cell. Mol. Biol.* **48**: 613-23.
17. Mills, B. & K. Bone (2000) *Principles and Practices of Phytotherapy,* Churchill Livingstone: Edinburg, pág. 415.
18. Dubber, M-J. & I. Kanfer (2004) *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **7**: 303-9.
19. Bara, M.T.F., P.A.M. Ribeiro, M.C-B. Arantes, L.L.S.S. Amorim & J.R. Paula (2006) *Rev. Bras. Farmacog.* **16**: 211-5.
20. USP 29 (2006) *The United States Pharmacopeia* - The Official Compendia of Standards.
21. Mesbah, M.K., S.I. Khalifa, A. El-Gindy & K.A. Tawfik (2005) *Farmaco* **60**: 583-90.
22. ICH (2005) *Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1)*, Geneva, Switzerland.
23. Brasil, MS, ANVISA. Resolução n° 899 de 29/05/2003. Determina a publicação do *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.*
24. Loew, D. & M. Kaszkin (2002) *Phytother. Res.* **16**: 705-11.
25. Kanowski, S., W.M. Hermann, K. Stephan, W. Wierich & R. Hörr (1996) *Pharmacopsychiatry* **29**: 47-56.
26. Le Bars, P., M. Katz, N. Berman, T. Hill, A. Freedman & A. Schatzberg (1997) *J. Amer. Med. Assoc.* **278**: 1327-32.
27. Wettstein, A (2000) *Phytomedicine* **6**: 393-401.
28. Barrett, M. (2004) "Borrowed Science and Phytoequivalence: Can Two Herbal Products Be Judged Equivalent?" en *"The handbook of clinically tested herbal remedies"* (M. Barrett, ed.) Hawort Herbal Press, New York, NY, Vol. 1, págs. 59-68.