

Ginkgo biloba Fitosoma

Funzionalità in ambito cerebrale e nei disordini vascolari periferici

Francesco Di Pierro

Direttore Scientifico, Velleja Research - Pontenure (PC)

email.f.dipierro@vellejaresearch.com

Parole chiave

Ginkgo biloba

Fitosoma

Disordini vascolari

Sindrome di Raynaud

INTRODUZIONE

Botanica

Anche se le proprietà medicinali della *Ginkgo biloba* (Gb) e dei suoi derivati estrattivi sono note in Cina da tempi remoti, un approccio sistematico, farmacologico e clinico, di questa pianta medicinale, dei suoi possibili derivati estrattivi e delle frazioni purificate ottenute da questi ultimi, è storia della farmacognosia allopatrica soltanto da alcuni decenni.

Spesso definito 'fossile vivente', l'albero della Gb è l'unico sopravvissuto di un genere vecchio di circa 150 milioni di anni. La pianta deriva il suo nome attuale (Ginkgo, il 'genere' secondo la nomenclatura di Linneo) da un'errata trascrizione in giapponese (Yin-Kwo) il cui significato originale era 'frutto d'argento'. Intuibile l'origine del nome 'biloba', chiaro riferimento alla forma fogliare.

Estratti

Come riportato da vari Autori l'attività farmacologica e clinica della Gb appare 'polivalente' e frutto dell'azione combinata di più frazioni attive (1-7). Sebbene molte siano in effetti le frazioni e i composti ottenibili dalle foglie di Gb (i dimero-flavoni, i terpeni, i ginkgoflavonglucosidi e gli acidi ginkgolici) la quasi totalità della letteratura scientifica mondiale riporta dati farmacologici e clinici riferibili ad un particolare estratto da foglie di Gb, standardizzato totalmente nel processo produttivo, titolato come:

- $\geq 24\%$ in ginkgoflavonglucosidi (miscela di glucosidi del kaempferolo, dell'isoramnetina e della quercetina),
- $\geq 6\%$ in diterpeni pentaciclici (miscela di ginkgolidi A, B, C, J e M) e bilobalide,
- $\leq 5\text{pp}$ in acidi ginkgolici (questi ultimi eliminati dall'estratto in quanto potenzialmente sensibilizzanti) (8-10).

Questa particolare standardizzazione e titolazione si riscontra esclusivamente in due preparati, chimicamente sovrapponibili e quindi bioequivalenti, noti presso la comunità scientifica con i nomi di *Ginkgoselect* (Indena, Milano) e *Egb 761* (Schwabe, Leipzig, Germania) (11).

Nell'ottica di un maggior rigore scientifico possibile, tutti i dati qui di seguito presentati, come lo sono anche quelli riportati dalla letteratura mondiale, fanno riferimento esclusivamente ed indistintamente a questi due preparati ottenuti per estrazione da Gb (Gb estratto: Gbe).

Attività

Le più importanti indicazioni terapeutiche per il Gbe, farmaco di prima scelta in molti paesi europei ed extra-europei (in Italia esclusivamente integratore alimentare) nella crescente area applicativa della demenza senile, riguardano l'insufficienza cerebrale e i disordini vascolari periferici (7).

Il termine insufficienza cerebrale indica un insieme di sintomi, relativi al mancato corretto funzionamento cerebrale, come la perdita della memoria a breve termine, lo stato confusionale, i mutamenti nel comportamento sociale, la mancanza di iniziativa, i disturbi affettivi e somatici. Effettivamente questi sintomi si associano, o possono associarsi, a disturbi della circolazione cerebrale e/o a processi di invecchiamento neuronale (12).

Le proprietà pro-cognitive di Gbe vengono attribuite da tutti gli Autori di studi ai flavonoidi ($\geq 24\%$) presenti nell'estratto, responsabili:

- dell'incremento del rilascio di catecolamine e di altri neurotrasmettitori,
- dell'inibizione del *re-uptake* delle amine biogene,
- dell'inibizione delle catecol-O-metiltransferasi (COMT) e/o delle monoaminoossidasi (MAO) (5,7).

Alla frazione terpenica (ginkgolidi e bilobalide) gli Autori attribuiscono invece azione vaso- e tessuto-protettiva: decontratturante vasale in caso di spasmo, tonificante vasale in caso di eccessivo rilassamento del tono, contrastante l'eccessiva permeabilità capillare, inibizione dell'aggregazione piastrinica PAF-mediata (*Platelet Activating Factor*) e riduzione dei fenomeni ischemici (5,7).

A fronte di tali proprietà, e conseguenti usi, il Gbe presenta però almeno due caratteristiche che ne limitano, almeno in parte, un impiego ancora maggiore:

- 1 da un punto di vista farmacocinetico le due frazioni attive del Gbe (ginkgoflavonglicosidi e terpeni) non risultano essere totalmente biodisponibili; il grado di biodisponibilità orale si aggira infatti per entrambi attorno al 50% del valore misurato dopo inoculo endovenoso. La incompleta biodisponibilità del Gbe, situazione peraltro comune tra i derivati estrattivi a struttura polifenolica, ne limita ovviamente le potenzialità d'uso (7);
- 2 la presenza della frazione terpenica, ad azione PAF-antagonista, limita l'impiego del derivato nel settore geriatrico, escludendo dal trattamento quei soggetti anziani già in terapia con farmaci che interferiscono con i processi coagulativi (cardioaspirina, ticlopidina, warfarina, etc), in quanto la somministrazione di Gbe in tali pazienti può determinare la possibilità di emorragia sub-aracnoidea, come evidenziato in letteratura e riportato in alcuni, discussi, *case report* (13-16).

Se, da un lato, la seconda di queste caratteristiche è oggetto di studio e collaborazione del nostro gruppo di ricerca (Velleja Research) con l'Università di Milano e di Perugia, dall'altro la prima di queste è stata superata dai ricercatori Indena alcuni anni fa, con lo sviluppo della forma fitosomiale del Gbe, denominato *Ginkgoselect Fitosoma*.

GINKGOSELECT FITOSOMA

Aspetti chimico-fisici (17)

Il Ginkgoselect Fitosoma (GsF) è una struttura chimica brevettata (US 5.043.323) determinata dall'interazione stoichiometrica, in solvente aprotico, del Gbe con una matrice fosfolipidica (distearoilfosfatidilcolina) estratta dalla soia (*Glycine max*).

Sulla base delle sue caratteristiche (chimico-fisiche, spettroscopiche e biologiche) questo complesso può essere considerato una nuova entità che sostanzialmente migliora la biodisponibilità orale del principio attivo (Gbe).

Il GsF, come ogni altro Fitosoma, è un prodotto lipofilo con un punto di fusione ben definito e differente da quello dei due componenti individuali; è facil-

mente solubile in solventi aprotici e nei grassi, è insolubile (ma idrodispersibile) in acqua ed è instabile in alcol e in DMSO. Nell'idrodispersione, il GsF assume una particolare forma micellare che ricorda quella del liposoma, ma con questa esibisce concettualmente, e praticamente, alcune differenze fondamentali: nel liposoma il principio attivo è dissolto nella cavità della micella o negli strati della membrana della micella stessa e il rapporto tra *carrier* fosfolipidico e principio attivo è circa 100:1; nel GsF, al contrario, il principio attivo è parte integrante della membrana essendo ancorato attraverso legami chimici deboli (forze di Wan der Walls) alla testa polare dei fosfolipidi con i quali è in rapporto molare 1:1. Negli spettri NMR i profili protonici del GsF e dei suoi due componenti isolati sono molto differenti. Tali differenze dimostrano quanto GsF sia una entità chimica non riconducibile alla semplice miscelazione dei due ingredienti costitutivi. Nel GsF, come in ogni altro Fitosoma, ha inoltre luogo un'interazione tra il principio attivo e la testa polare del fosfolipide con le due catene alifatiche di quest'ultimo avvolte attorno al principio attivo stesso (Fig 1). Tale disposizione produce un involucro lipofilo che scherma l'attivo stesso e rende il complesso capace di solubilizzarsi in solventi a bassa polarità. La formazione di un complesso vero e proprio, viene anche confermata dalle analisi fatte con spettroscopia IR effettuate comparando lo spettro del complesso con lo spettro della miscela meccanica dei suoi due componenti: lo *shift* osservabile tra i due profili intorno alla lunghezza d'onda 1600-1750 evidenzia la differenza esistente tra i due formulati.

Figura 1 Visualizzazione tridimensionale di un Fitosoma



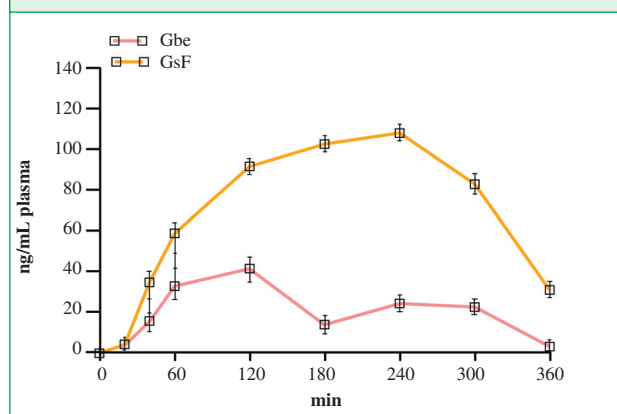
Aspetti farmacocinetici (18)

In generale l'uso delle forme fitosomiali consente di migliorare la biodisponibilità orale dei composti e, di conseguenza, la loro efficacia. Questo è tanto vero per composti completamente non biodisponibili (per esempio la silibina pura ottenuta da *Silybum marianum*), quanto per quelli poco o solo in parte biodisponibili, composti cioè la cui biodisponibilità può, in linea teorica, essere migliorata (praticamente la maggioranza degli estratti standardizzati). Infatti, come evidenziato da numerose sperimentazioni fatte con diverse forme fitosomiali disponibili, sia nell'uomo che nell'animale, a parità di dosaggio il picco plasmatico del principio attivo è circa tre volte maggiore nel caso di somministrazione della forma Fitosoma rispetto alla forma non Fitosoma.

Nello specifico, gli aspetti farmacocinetici del GsF sono stati largamente investigati sia nell'animale che nell'uomo, con analisi plasmatica, eseguita con tecniche di cromatografia liquida e spettrometria di massa (LC/APCI-ITMS), per rilevare la biodisponibilità orale delle forme terpeniche (ginkgolidi e bilobalide). Nell'uomo la somministrazione di medesimi dosaggi in termini di ginkgoflavonglicosidi e terpeni, ma nelle 2 differenti forme GsF e Gbe, produce due risultati ben diversi: sia i valori di C_{max} (concentrazione massima) che i valori di AUC (*Area Under Curve*) risultano circa 3 volte maggiori dopo somministrazione della forma Fitosoma, rispetto ai valori rilevati dopo somministrazione della forma non Fitosoma (Fig 2).

Allo stesso modo l'analisi della biodisponibilità orale della frazione ginkgoflavonglicosidica, eseguita per HPLC attraverso la rilevazione urinaria dell'acido 3,4 diidrobenczoico (DHBA), metabolita urinario della frazione in questione, risulta incrementata dopo somministrazione di GsF rispetto alla somministrazione delle stesse quantità di attivo in forma non Fitosoma.

Figura 2 Rilevazione plasmatica su volontari sani dopo somministrazione orale di Gbe o GsF



Profilo di efficacia

In diretta relazione con quanto osservato da un punto di vista farmacocinetico, il GsF dimostra, a parità di dosaggio somministrato, una maggiore efficacia rispetto al Gbe. In termini antiossidativi, misurati sia a livello plasmatico (*Total Radical Antioxidant Potency*: TRAP) che a livello cerebrale (*Fe-dependent Radical Antioxidant Potency*: FRAP), la somministrazione di 300 mg/kg/per os (in termini di frazione attiva) di GsF e di Gbe nel ratto produce un incremento della capacità antiossidante plasmatica e cerebrale (Fig 3) del 27.9% e del 15%, rispettivamente.

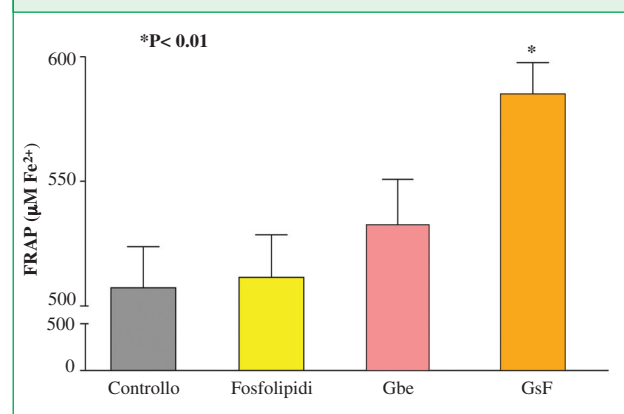
Allo stesso modo, nei modelli di ischemia-riperfusion su cuore isolato di ratto, la somministrazione di GsF migliora del 24% il recupero dell'attività cardiaca misurata come pressione ventricolare sinistra rispetto al valore ottenuto somministrando Gbe (18). Le attività descritte sono attribuite alla frazione ginkgoflavonglicosidica che, in quanto antiossidante e inibitore di xantino-ossidasi, migliora i parametri di TRAP, FRAP e pressione intraventricolare.

Tali parametri risultano migliorati, dopo somministrazione orale della forma Fitosoma del Gbe, in quanto il preparato, a parità di dosaggio, presenta un grado di biodisponibilità orale maggiore.

Il Gbe presenta però un'altra frazione attiva: i terpeni. Questi, come detto in precedenza, sono potenti PAF-antagonisti che antagonizzano una serie di fenomeni PAF-sostenuti, tra cui le reazioni allergiche ed asmatiche. La bronco-costrizione, ottenuta nella cavia con inoculo di istamina, di PAF, di acetilcolina o tramite procedure di sensibilizzazione antigenica, è inibita, almeno parzialmente, da somministrazione orale di Gbe (300 mg/kg/per os): il trattamento riduce del 30% circa il valore di pressione intra-tracheale misurato come pressione (cm/H₂O) al picco massimo (18).

Anche in questo caso la somministrazione di GsF, a parità di dosaggio, potenzia l'effetto ottenuto con

Figura 3 Variazione antiossidante neuronale (FRAP) dopo somministrazione di Gbe o GsF



Gbe inibendo quasi totalmente la pressione intratracheale indotta sperimentalmente (80% circa). GsF riduce inoltre il valore di tromboxano A₂ (TX A₂). Questo dato suggerisce che il GsF possa agire, nel broncospasmo indotto da allergene, con un meccanismo di riduzione del TX A₂.

Profilo di sicurezza

La somministrazione orale nel ratto di 3.5 g/kg/die di GsF per 30 giorni non ha indotto alcun effetto di mortalità o di tossicità d'organo macroscopicamente rilevabile. Anche a livello istologico non sono state rilevate alterazioni.

Per quanto concerne l'aggregazione piastrinica, la somministrazione di GsF nel ratto (300 mg/kg/per os), rispetto ad uno stesso dosaggio somministrato di forma non fitosomiale, non ha incrementato, in maniera statisticamente significativa, il tempo di sanguinamento (*bleeding time*).

Da questo punto di vista, ai dosaggi impiegati, il GsF determina quindi un evidente miglioramento in termini di successo farmacologico (TRAP, FRAP, ischemia-riperfusione, broncospasmo) rispetto al Gbe senza al tempo stesso peggiorarne il profilo tossicologico (*bleeding*) (dati non pubblicati; *File interno*, Indena).

Efficacia clinica (19)

Il Gbe è considerato un preparato efficace nel contrastare i disordini circolatori, sia a livello periferico che a livello centrale.

Per tali ragioni è stato oggetto di diverse indagini cliniche finalizzate ad evidenziarne il ruolo nei disturbi circolatori come la demenza, l'Alzheimer e la *claudicatio intermittens*.

Tra i disordini circolatori, la cosiddetta sindrome di Raynaud è abbastanza comune (10% di incidenza tra i soggetti in età giovanile) e dolorosa: è caratterizzata da episodi di ischemia periferica (soprattutto alle dita) a sua volta provocata da emozioni o freddo.

Clinicamente si manifesta come impallidimento delle estremità causato da vasospasmo arterioso, cianosi a causa della deossigenazione del sangue residuo non refluento, rossore e irrigidimento provocato dalla intensa circolazione post-ischemica.

A causa della difficoltà di gestione degli effetti indesiderati, la terapia con farmaci ad azione vasodilatante risulta difficoltosa. Al contrario, buoni risultati clinici sono stati ottenuti ricorrendo alla terapia orale con Gbe (120 mg/die) (7). Migliore efficacia clinica, con effetti diretti sul disordine vascolare periferico e sulla ischemia alle dita, sono stati ottenuti con la somministrazione di GsF. In uno studio in doppio-cieco, contro placebo, 22 pazienti, affetti da sindrome di Raynaud, sono stati trattati con 120 mg di GsF ogni 8 ore per 10 settimane. I risultati ottenuti sono i seguenti (*Tab 1*):

- i riduzione del 56% del numero di attacchi (*vs* -27% del placebo);
- ii riduzione della frequenza di attacchi del 50%, calcolata su base settimanale (*vs* 28% del placebo);
- iii riduzione di 17.5 minuti della durata media di un singolo attacco (*vs* -11 minuti del placebo);
- iv riduzione del 25% della severità media del singolo attacco (*vs* -11% del placebo).

Tabella 1 Effetto clinico di GsF sulla sindrome di Raynaud (numero di attacchi) contro placebo

Gruppo	t=0	t=10*	riduzione (%)
GsF	13.2	5.8	56°
Placebo	14.5	10.5	27

* settimane

° p < 0.001

Anche se in questa valutazione clinica una reale comparazione diretta tra GsF e Gbe non è stata fatta, il confronto con i dati riportati in letteratura dimostra che, a parità di dosaggio impiegato, il Gbe ha una efficacia inferiore al GsF (7). Questa valutazione trova conferma in un diverso studio clinico finalizzato a verificare cambiamenti nella capacità di flusso capillare in soggetti con sindrome di Raynaud trattati con GsF o Gbe. All'esame microscopico, eseguito sul letto capillare dell'area sottoungueale, i pazienti trattati con GsF dimostravano la presenza di *loop* capillari (aree funzionali di reflusso e circolazione efficiente), non apprezzabili invece nei pazienti con la medesima sindrome trattati con Gbe (11).

Meccanismo d'azione generale delle forme Fitosoma

Pur essendo piuttosto difficile delineare con sicurezza il meccanismo d'azione attraverso il quale la biodisponibilità dei principi e delle frazioni attive verrebbe così grandemente incrementata nelle forme Fitosoma, è possibile comunque formulare un'ipotesi. Dopo somministrazione orale di un derivato botanico altamente standardizzato in forma di Fitosoma, il complesso, superata la barriera gastrica (il Fitosoma presenta un buon grado di stabilità a basso pH), raggiungerebbe l'intestino tenue dove risulterebbe sottoposto ad un processo di emulsificazione e micellazione a causa dell'interazione con i sali biliari (acidi colici e tauro-colici secreti via cistifellea). In tale forma micellata, il Fitosoma penetrerebbe attraverso la mucosa intestinale, verrebbe incorporato nei chilomicroni per mezzo dei quali, attraverso il sistema linfatico e il torrente ematico, raggiungerebbe i tessuti bersaglio dove i principi attivi verrebbero rilasciati in forma pura.

CONCLUSIONI

Il Gbe al quale fa riferimento la letteratura scientifica, è un preparato altamente standardizzato, titolato in due frazioni attive (ginkgoflavonglicosidica e terpenica), responsabili delle attività antiossidante, capillaro-protettiva, vaso-decontratturante, anti-ischemica, PAF-antagonista ed emoreologica. Una terza frazione, per la sua potenziale allergenicità, viene estratta e rimossa dal prodotto finale (acidi ginkgolici).

I prodotti rispondenti a tali specifiche chimiche (considerati sovrapponibili e bioequivalenti) risultano ad oggi essere Egb 761 (Schwabe, Germania) e Ginkgoselect (Indena, Italia). I due estratti hanno dimostrato di possedere una simile attività in studi clinici pubblicati nella letteratura scientifica (20-24). Caratterizzato da un elevato profilo di sicurezza, il Gbe o, più precisamente, le sue frazioni attive, non sono però completamente assorbite dopo somministrazione orale e presentano un grado di biodisponibilità orale inferiore al 50%.

Il loro non completo assorbimento riduce le potenzialità di applicazione clinica dell'estratto, obbliga a trattamenti cronici rendendo quasi inutili i trattamenti in 'acuto'. Il problema della non completa biodisponibilità orale, caratteristica assolutamente comune tra i derivati erbali, può essere superata con la complessazione del preparato con matrici lipofile come i fosfolipidi. Il complesso derivato prende il nome di Fitosoma. Nel caso del Gbe, si parla più propriamente di *Ginkgoselect Fitosoma* (GsF).

La biodisponibilità orale del GsF è circa 3 volte superiore a quella dimostrata dal Gbe.

Tale differente profilo di assorbimento si rende evidente anche da un punto di vista farmacologico e clinico dove, a parità di dosaggio e condizioni, il GsF risulta più efficace del Gbe. La cosa appare ancor più evidente paragonando dati di efficacia ottenuti in acuto. Ad esempio la somministrazione orale del Gbe per 5 giorni continuativi non è in grado di modificare il bilancio ossidativo dei neuroni. Attraverso la stessa modalità di somministrazione e lo stesso dosaggio impiegato, il GsF risulta al contrario attivo in maniera statisticamente significativa. Il bilancio ossidativo neuronale è un parametro di grande rilievo se si considera che tra i principali obiettivi di trattamento con i derivati della *Ginkgo biloba* vi è la demenza senile o il Morbo di Alzheimer. In questo senso il GsF non solo migliora il dato clinico ottenibile con la forma non Fitosoma, ma manifesta attività che non sono riscontrate con l'uso di Gbe. Recenti investigazioni cliniche (25) mostrano infatti come sia possibile influenzare positivamente, e in modo statisticamente significativo in confronto al placebo, i processi di apprendimento anche con trattamento acuto, al contrario di Gbe che non si è dimostrato attivo. La somministrazione

infatti di 120 mg/*die* di GsF per 7 giorni ad un gruppo di 28 soggetti (in confronto a due gruppi trattati con Gbe e placebo) migliora la capacità di memorizzazione e i processi cognitivi generali.

I dati sin qui ottenuti sul GsF non esauriscono gli studi che si potranno ancora eseguire sulla *Ginkgo biloba*. Questi potrebbero riguardare:

- 1 la frazione dimerico-flavonica, *by-product* (prodotto di scarto) del processo produttivo dell'estratto, non presente nel Gbe stesso, dotata di azione antinfiammatoria e anti-allergica;
- 2 la frazione terpenica isolata, presente al 6% circa nel Gbe, ad azione PAF-antagonista e quindi potenzialmente attiva nel fenomeno asmatico, nella mastocitosi, nella pancreatite acuta, in alcune forme di cefalea, in molte situazioni infiammatorie oftalmiche e, in generale, in tutti i disordini PAF-mediati;
- 3 i derivati deterpenati da Gbe impiegabili per il trattamento, in ambito geriatrico, di soggetti affetti da disordini circolatori e/o demenza in concomitante terapia con anti-coagulanti.

Gli studi sopra descritti sono attualmente in corso grazie al lavoro di vari gruppi di ricerca chimica (Centro Ricerche Indena), biologica (Università di Milano), e clinica (Università di Perugia, Università di Roma).

BIBLIOGRAFIA

- 1 May BH, Lit M, Xue CC, Yang AW, Zhang AL *et al* (2008) Herbal medicine for dementia: a systematic review *Phytother Res* Dec. 11 (on line)
- 2 Arushanian EB, Beier EV (2008) *Ginkgo biloba* as a cognitive enhancer *Eksp Klin Farmakol* 71(4) 57-63
- 3 Kelley BJ, Knopman DS (2008) Alternative medicine and Alzheimer disease *Neurologist* 14(5) 299-306
- 4 May BH, Yang AW, Zhang AL, Owens MD, Bennett L *et al* (2008) Chinese herbal medicine for Mild Cognitive Impairment and Age Associated Memory Impairment: a review of randomised controlled trials *Biogerontology* August 21 (on line)
- 5 Singh B, Kaur P, Gopichand, Singh RD, Ahuja PS (2008) Biology and chemistry of *Ginkgo biloba* *Fitoterapia* 79(6) 401-418
- 6 Anonimous (2008) *Ginkgo (Ginkgo biloba)* *J Soc Integr Oncol* 6(2) 86-87
- 7 Van Beek TA, Bombardelli E, Morazzoni P, Peterlongo F (1998) *Ginkgo biloba* L. *Fitoterapia* LXIX (3) 193-244

- 8 **Schötz K (2004)**
Quantification of allergenic urushiols in extracts of *Ginkgo biloba* leaves, in simple one-step extracts and refined manufactured material (EGb 761)
Phytochem Anal 15(1) 1-8
- 9 **Hausen BM (1998)**
The sensitizing capacity of ginkgolic acids in guinea pigs
Am J Contact Dermat 9(3) 146-148
- 10 **Lepoittevin JP, Benezra C, Asakawa Y (1989)**
Allergic contact dermatitis to *Ginkgo biloba* L.: relationship with urushiol
Arch Dermatol Res 281(4) 227-230
- 11 **Mauri P, Simonetti P, Gardana C, Minoggio M, Morazzoni P, Bombardelli E, Pietta P (2001)**
Liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry of terpene lactones in plasma of volunteers dosed with *Ginkgo biloba* L. extracts
Rapid Commun Mass Spectrom 15(12) 929-934
- 12 **Mitchell GF (2008)**
Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage
J Appl Physiol 105(5) 1652-1660
- 13 **Bone KM (2008)**
Potential interaction of *Ginkgo biloba* leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence?
Mol Nutr Food Res 52(7) 764-771
- 14 **Mahadevan S, Park Y (2008)**
Multifaceted therapeutic benefits of *Ginkgo biloba* L.: chemistry, efficacy, safety, and uses
J Food Sci 73(1) R14-19
- 15 **Beckert BW, Concannon MJ, Henry SL, Smith DS, Puckett CL (2007)**
The effect of herbal medicines on platelet function: an *in vivo* experiment and review of the literature
Plast Reconstr Surg 120(7) 2044-2050
- 16 **Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, Nicholus JR et al (2007)**
Effect of *Ginkgo biloba* (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial
Blood Coagul Fibrinolysis 18(8) 787-793
- 17 **Bombardelli E (1991)**
Phytosome: new delivery system
Boll Chim Farm 130(11) 431-438
- 18 **Carini M, Aldini G, Rossoni G, Morazzoni P, Facino RM (2001)**
Complexation of *Ginkgo biloba* extract with phosphatidylcholine improves cardioprotective activity and increases the plasma antioxidant capacity in the rat
Planta Med 67(4) 326-330
- 19 **Muir AH, Robb R, McLaren M, Daly F, Belch JJ (2002)**
The use of *Ginkgo biloba* in Raynaud's disease: a double-blind placebo-controlled trial
Vasc Med 7(4) 265-267
- 20 **Schneider LS (2008)**
Ginkgo biloba extract and preventing Alzheimer disease
JAMA 300(19) 2306-2308
- 21 **DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL et al (2008)**
Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators
JAMA 300(19) 2253-2262
- 22 **Kimbel KH (1992)**
Ginkgo biloba *Lancet* 340(8833) 1474
- 23 **Kleijnen J, Knipschild P (1992)**
Ginkgo biloba *Lancet* 340(8828) 1136-1139
- 24 **Schönhöfer PS (1990)**
Ginkgo biloba extracts *Lancet* 335(8692) 788
- 25 **Kennedy DO, Haskell CF, Mauri PL, Scholey AB (2007)**
Acute cognitive effects of standardised *Ginkgo biloba* extract complexed with phosphatidylserine
Hum Psychopharmacol 22(4) 199-210