SUMMARY AND CONCLUSION

Dietary supplements containing *Ginkgo biloba* L. are of the top best-selling botanicals in the world. They are used in the treatment of Alzheimer's disease, neurodegenerative disease, cerebral insufficiency, and eye ailments. The major contributors to the positive biological effects attributed to *Ginkgo* are flavonol glycosides and terpene trilactones. The flavonol glycosides are mainly derivatives of quercetin, kaempferol, and isorhamnetin aglycones. The aglycones themselves occur only in relatively low concentration in extracts. Approximately 35 flavonoids have been isolated from *Ginkgo biloba* L.. Five coumaroyl esters of *Ginkgo* flavonoids have been isolated and identified. Coumaroyl esters of *Ginkgo* flavonol glycosides are unstable because of the presence of two centres of instability. Accordingly, stability indicating method of assay for flavonol glycosides is essential. Ginkgolic acids are negative markers found in *Ginkgo biloba* L. leaves and extracts.

Monographs for *Ginkgo* extract can be found in various pharmacopoeias, including the USP, Ph. Eur., and the BP. The USP monograph for *Ginkgo* extract specifies a flavonoid content of 22-27%, calculated as flavonol glycosides, terpene trilactones content of 5.4-12% consisting of bilobalide ,ginkgolide A, ginkgolide B, and ginkgolide C, and a maximum content of 5 ppm for ginkgolic acids. As a parameter for quality/authenticity the USP method also mandates to monitor a quercetin/kaemferol/isorhamnetin ratio of the hydrolysed extract based on their respective peak areas. The kaempferol peak must be 0.8-1.2 times the size of the quercetin peak, and the peak for isorhamnetin must be not less than 0.1 times the size of quercetin peak.

The current USP method for the assay of flavonol glycosides content, in *Ginkgo biloba* L. extract, is non-stability indicating. It involves acid hydrolysis of flavonol glycosides to aglycones and back calculates the total flavonol glycoside content from the aglycone concentration in extracts. This means that the prescribed assays quantify flavonol aglycones and not the flavonol glycosides. The latter are responsible for the claimed activity. Accordingly the pharmacopoeial methods are not capable of detecting adulteration of *Ginkgo* extract with free flavonol aglycones. Although the quercetin/kaemferol/isorhamnetin ratio can detect inferior quality products containing *Ginkgo biloba* L. extracts; however it might fail to detect counterfeiting with aglycones. Terpene trilactones are unique components of *Ginkgo biloba* L. and they are expensive to purchase. Accordingly, literature survey does not document counterfeiting with these compounds. However, the defect in the USP method for the assay of terpene lactones is the use of refractive index detector with questionable sensitivity.

The aim of the present work is to establish a stability indicating method that can test the quality parameters of *Ginkgo biloba* L. containing products and identify the inferior, hydrolysed, and counterfeit products.

Ten commercial samples of *Gingko biloba* supplements were purchased (A-J). Nine were from local market and one from United Kingdom (J). Six were in a capsule form (C, D, E, F, H, and I) one soft gelatin capsule (G), and three were tablets (A, B, and

J). Five samples claimed 24% flavonol glycosides and 6% terpene lactones by weight on the label (B, C, D, H, and J). Their shelf life varies from 2 to 5 years. Six samples were registered as dietary supplements (C, D, F, G, I, and J) while four as medicines (A, B, E, and H). *Ginkgo biloba* L. USP standardized extract was supplied. Also two different *Gingko biloba* extracts from different manufacturers in the local market were obtained. Ten products were assayed for their flavonol glycosides content according to USP 36 after hydrolysis of flavonol glycosides and doing chromatographic fingerprinting according to the recommended method in the thesis. Only eight products were assayed for terpene trilactones and ginkgolic acids. Also microbial count analyses for some products were carried out.

Out of the eight Products assayed for ginkgolic acid content, Five products (C, D, E, G, and I) failed the USP requirements and showed extremely high limits compared to the acceptable compendial requirements ranged from 29 to 1528 ppm. For the microbial count analyses, all samples were found to meet the requirements of the tests for absence of *Salmonella species* and *Escherichia coli.* The total aerobic microbial count and the total combined molds and yeasts count did not exceed the required limit.

Out of the ten products assayed for total content of flavonol glycosides, only products A and B were found to contain the required percentage of flavonol glycosides and the required Q/K/I ratio. HPLC fingerprints before hydrolysis of these two products demonstrated recognizable peaks characteristic of the USP standardized *Ginkgo* extract. Percentage of terpene trilactones also complied with USP requirements, suggesting that these two products are of a good quality. It is worth mentioning that these two products are registered as medicines.

Four products (C, D, E, and F) were found to be adulterated with rutin. This was confirmed from the product HPLC fingerprints before hydrolysis which showed only one prominent peak due to rutin and did not demonstrate the recognizable peaks characteristic of the USP standardized *Ginkgo* extract. Products D and E were found to contain the required percentage of flavonol glycosides but not the required Q/K/I ratio. Products C and F neither contained the required percentage of flavonol glycosides nor the required Q/K/I ratio of USP requirements. Products C, D, and E were analyzed for terpene trilactones content and they all failed the USP requirements.

Two batches of product G were analyzed and it was found that both of them failed the flavonol glycosides percentage and Q/K/I ratio requirements of USP method. HPLC fingerprint of the first batch before hydrolysis showed prominent peak due to quercetin suggesting adulteration with quercetin aglycone or hydrolysis, while the HPLC fingerprint of the other batch before hydrolysis showed prominent peak due to rutin suggesting adulteration with rutin. The first batch was analysed for terpene trilactones content but it failed the USP requirements.

Product I, an inferior quality product, was found to be adulterated with unknown flavonol glycosides containing kaempferol aglycone. It is reflected in the 6 times increase in the ratio of kaempferol to quercetin. It failed the flavonol glycosides percentage and Q/K/I ratio requirements of USP method however; it complied with USP requirements for terpene trilactones content.

Product H contained in addition to *Ginkgo biloba* L. extract troxerutin® (trihydroxyethyl rutin) which upon hydrolysis gives quercetin aglycone interfering with the USP analysis method for flavonol glycosides. HPLC fingerprint before hydrolysis was of no value.

Product J, purchased from United Kingdom, passed the flavonol glycosides percentage and Q/K/I ratio requirements of USP method. However, the HPLC fingerprint before hydrolysis of this product was found to have low quantities of glycosides and high quantities of the three aglycones indicating hydrolysis or adulteration with free aglycones.

Two different *Ginkgo biloba* L. extracts were analysed. They were found to be adulterated with rutin. HPLC fingerprints of the two extracts showed prominent peak due to rutin. They contained the required percentage of flavonol glycosides but not the required Q/K/I ratio.

Stability studies carried on the examined products (during the self-life) at 40 °C and 75 % RH revealed that the accelerated stability study has an effect on the quality of the G. biloba containing products. However extensive stability studies are further requested. Products C, D, and E were found to be adulterated with rutin and had reduced amounts of *Ginkgo* extracts. Thus the accelerated stability study did not reflect the stability of the extracts.

Conclusion

Products containing *Ginkgo biloba* L. extracts which are registered in Egypt as dietary supplements do not ensure an appropriate content of active ingredients, flavonol glycosides and terpene trilactones. The concentration of active substances in dietary supplements was found to vary. The majority had reduced levels of active compounds but also an increased content of ginkgolic acids. Furthermore, even though dietary supplements are generally thought to be completely safe, this claim was not confirmed in this study. The results showed that some *Ginkgo biloba* L. dietary supplements contain considerable quantities of potentially toxic ginkgolic acids.

The present study indicates that suitable quality control measures need to be implemented to ensure the quality, safety, and efficacy of commercially available *Ginkgo biloba* L. products. The quality parameters of medicinal product must be applied to *Ginkgo biloba* L. dietary supplements and extracts

USP method of analysis is non-stability indicating. Accordingly, it cannot identify hydrolysed products. In addition, it cannot identify counterfeit and inferior products. It is not capable of differentiating between the glycosides already present in *Ginkgo biloba* L. extract and those which are intentionally added.

HPLC analysis of the extracts before hydrolysis establishes a fingerprint pattern for the glycosides as well as the aglycones. Comparing HPLC fingerprints before and after hydrolysis of the extracts facilitate the quality assessement of the examined products and together with the percentage of flavonol glycosides and the Q/K/I ratio, no product can escape the quality assessment. Also it becomes easy to identify adulterated, hydrolysed,

obeikandl.com

and inferior products that might fulfil the flavonol glycosides percentage requirements of the USP method after hydrolysis.

Recommendation

- The method of assay of *Ginkgo* flavonol glycosides must be stability indicating method. Phytochemical evaluation of *Ginkgo* extracts before hydrolysis should be conducted and added as a measure of good practice in conjugation with the compendial quantitative assay.

- Manufacturers must obtain their *Ginkgo* extract from reliable suppliers who apply GMP.

- *Ginkgo biloba* L. products are mainly used by geriatrics which are put on multi drug regimen and dietary supplements manufacturers are not allowed to report drug interaction. It is recommended that *Ginkgo biloba* L. products be registered as medicines.

- Researchers in the research and development (R&D) department should judge whether the compendial method is stability indicating or not, before carrying out stability testing and derivation of shelf-life of products

obeikandl.com

REFERENCES

1. Kunle, O.F., Egharevba, H.O. and Ahmadu, P.O., "Standardization of herbal medicines-A review", *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4, 101-112 (2012).

2. Calixto, J., "Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents)", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33, 179-189 (2000).

3. Gurib-Fakim, A., "Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow", *Molecular aspects of Medicine*, 27, 1-93 (2006).

4. Nikam, P.H., Kareparamban, J., Jadhav, A. and Kadam, V., "Future Trends in Standardization of Herbal Drugs", (2012).

5. Jones, A.W., "Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry", *Drug testing and analysis*, 3, 337-344 (2011).

6. Lewis, W.H. and Elvin-Lewis, M.P., "Medical botany", John Wiley & Sons., (1977).

7. El-Masry, S., Mossa, J.S. and Khalil, S.A.H., "A critical approach to the quality control testing of herbal medicines", *Saudi Pharmaceutical Journal*, 3, 143-153 (1995).

8. Halberstein, R.A., "Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns", *Annals of epidemiology*, 15, 686-699 (2005).

9. Aboelsoud, N.H., "Herbal medicine in ancient Eygpt", *Medicinal Plants Research* 4(2), 082-086 (2010).

10. Loriaux, D.L., "Diabetes and The Ebers Papyrus: 1552 BC", *The Endocrinologist*, 16, 55-56 (2006).

11. Balunas, M.J. and Kinghorn, A.D., "Drug discovery from medicinal plants", *Life sciences*, 78, 431-441 (2005).

12. El-Masry, S., "Towards rational use of herbal products:The need for adequate legislations", *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2, (1994).

13. Kim, J.H. and Scialli, A.R., "Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease", *Toxicological Sciences*, 122, 1-6 (2011).

14. Strømgaard, K. and Nakanishi, K., "Chemistry and biology of terpene trilactones from Ginkgo biloba", *Angewandte Chemie International Edition*, 43, 1640-1658 (2004).

15. Singh, B., Kaur, P., Singh, R. and Ahuja, P., "Biology and chemistry of Ginkgo biloba", *Fitoterapia*, 79, 401-418 (2008).

obeikandl.com

16. SHARAFZADEH, S., "GINKGO (GINKGO BILOBA L.), AMedicinal TREE", (2011).

17. McKenna, D., Jones, K. and Hughes, K., "Efficacy, safety, and use of ginkgo biloba in clinical and preclinical applications", *Alternative therapies in health and medicine*, 7, 70-86, 88-90 (2000).

18. Program, N.T., "Toxicology and carcinogenesis studies of Ginkgo biloba extract (CAS No. 90045-36-6) in F344/N rats and B6C3F1/N mice (Gavage studies)", *National Toxicology Program technical report series*, 1 (2013).

19. Ding, S., Dudley, E., Song, Q., Plummer, S., Tang, J., Newton, R.P. and Brenton, A.G., "Mass spectrometry analysis of terpene lactones in Ginkgo biloba", *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 22, 766-772 (2008).

20. Chandra, A., Li, Y., Rana, J., Persons, K., Hyun, C., Shen, S. and Mulder, T., "Qualitative categorization of supplement grade Ginkgo biloba leaf extracts for authenticity", *Journal of Functional Foods*, 3, 107-114 (2011).

21. Wohlmuth, H., Savage, K., Dowell, A. and Mouatt, P., "Adulteration of Ginkgo biloba products and a simple method to improve its detection", *Phytomedicine*, 21, 912-918 (2014).

22. van Beek, T.A. and Montoro, P., "Chemical analysis and quality control of Ginkgo biloba leaves, extracts, and phytopharmaceuticals", *Journal of Chromatography A*, 1216, 2002-2032 (2009).

23. Rajendran, P., Rengarajan, T., Nandakumar, N., Palaniswami, R., Nishigaki, Y. and Nishigaki, I., "Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders", *European journal of medicinal chemistry*, 86, 103-112 (2014).

24. Sak, K., "Site-specific anticancer effects of dietary flavonoid quercetin", *Nutrition and cancer*, 66, 177-193 (2014).

25. Kumar, S. and Pandey, A.K., "Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview", *The Scientific World Journal*, 2013, (2013).

26. Cao, Y., Chu, Q., Fang, Y. and Ye, J., "Analysis of flavonoids in Ginkgo biloba L. and its phytopharmaceuticals by capillary electrophoresis with electrochemical detection", *Analytical and bioanalytical chemistry*, 374, 294-299 (2002).

27. ShuiYuan, C., Feng, X. and Yan, W., "Advances in the study of flavonoids in Ginkgo biloba leaves", *Journal of Medicinal Plants Research*, 3, 1248-1252 (2009).

28. Dubber, M.-J. and Kanfer, I., "High-performance liquid chromatographic determination of selected flavonols in Ginkgo biloba solid oral dosage forms", *J Pharm Pharm Sci*, 7, 303-309 (2004).

29. Ding, S., Dudley, E., Plummer, S., Tang, J., Newton, R. and Brenton, A., "Fingerprint profile of Ginkgo biloba nutritional supplements by LC/ESI-MS/MS", *Phytochemistry*, 69, 1555-1564 (2008).

30. Jiratchariyakul, W. and Mahady, G.B., "Overview of Botanical Status in EU, USA, and Thailand", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, (2013).

31. Mohanta, T.K., Tamboli, Y. and Zubaidha, P., "Phytochemical and medicinal importance of Ginkgo biloba L", *Natural product research*, 28, 746-752 (2014).

32. Choi, Y.H., Choi, H.K., Peltenburg-Looman, A., Lefeber, A.W. and Verpoorte, R., "Quantitative analysis of ginkgolic acids from Ginkgo leaves and products using 1H-NMR", *Phytochemical Analysis*, 15, 325-330 (2004).

33. He, J. and Xie, B., "Determination of ginkgolic acids from Ginkgo biloba leaves by reversed-phase argentation high performance liquid chromatography", *Chinese journal of chromatography/Zhongguo hua xue hui*, 19, 207-210 (2001).

34. He, X.-g., Bernart, M.W., Nolan, G.S., Lin, L.-z. and Lindenmaier, M.P., "High-Performance Liquid Chromatography—Electrospray Ionization-Mass Spectrometry Study of Ginkgolic Acid in the leaves and Fruits of the Ginkgo Tree (Ginkgo biloba)", *Journal of chromatographic science*, 38, 169-173 (2000).

35. He, J. and Xie, B., "Reversed-phase argentation high-performance liquid chromatography in phytochemical analysis of ginkgolic acids in leaves from Ginkgo biloba L", *Journal of Chromatography A*, 943, 303-309 (2002).

36. Chan, P.-C., Xia, Q. and Fu, P.P., "Ginkgo biloba leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects", *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 25, 211-244 (2007).

37. Sun, Y., Tang, C., Wu, X., Pan, Z. and Wang, L., "Characterization of Alkylphenol Components in Ginkgo biloba Sarcotesta by Thermochemolysis–Gas Chromatography/Mass Spectrometry in the Presence of Trimethylsulfonium Hydroxide", *Chromatographia*, 75, 387-395 (2012).

38. Jun Deguchi, Y.H., Ayana Takagi, Shihoko Kutsukake, Mizue Kono, Yusuke Hirasawa, and Chin Piow Wong, T.K., Hiroshi Morita, "Four new ginkgolic acids from Ginkgo biloba", *Tetrahedron Letters*, 55, 3788–3791 (2014).

39. Fuzzati, N., Pace, R. and Villa, F., "A simple HPLC-UV method for the assay of ginkgolic acids in Ginkgo biloba extracts", *Fitoterapia*, 74, 247-256 (2003).

40. Kästner, U., Hallmen, C., Wiese, M., Leistner, E. and Drewke, C., "The human pyridoxal kinase, a plausible target for ginkgotoxin from Ginkgo biloba", *FEBS Journal*, 274, 1036-1045 (2007).

obeikandl.com

41. Leistner, E. and Drewke, C., "Ginkgo biloba and ginkgotoxin", *Journal of natural products*, 73, 86-92 (2009).

42. Kanowski, S., Herrmann, W., Stephan, K., Wierich, W. and Hörr, R., "Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia", *Pharmacopsychiatry*, 29, 47-56 (1996).

43. Ahlemeyer, B. and Krieglstein, J., "Pharmacological studies supporting the therapeutic use of Ginkgo biloba extract for Alzheimer's disease", *Pharmacopsychiatry*, 36, 8-14 (2003).

44. Zimmermann, M., Colciaghi, F., Cattabeni, F. and Di Luca, M., "Ginkgo biloba extract: from molecular mechanisms to the treatment of Alzhelmer's disease", *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 48, 613-623 (2002).

45. Christen, Y., "Ginkgo biloba and neurodegenerative disorders", *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 9, 3091-3104 (2004).

46. Lin, C.-C., Cheng, W.-L., Hsu, S.-H. and Chang, C.-M., "The effects of Ginkgo biloba extracts on the memory and motor functions of rats with chronic cerebral insufficiency", *Neuropsychobiology*, 47, 47-51 (2003).

47. Lee, J., Sohn, S.W. and Kee, C., "Effect of Ginkgo biloba extract on visual field progression in normal tension glaucoma", *Journal of glaucoma*, 22, 780-784 (2013).

48. Xiong, X., Liu, W., Yang, X., Feng, B., Zhang, Y., Li, S., Li, X. and Wang, J., "Ginkgo biloba extract for essential hypertension: A systemic review", *Phytomedicine*, (2014).

49. Stackman, R.W., Eckenstein, F., Frei, B., Kulhanek, D., Nowlin, J. and Quinn, J.F., "Prevention of age-related spatial memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by chronic Ginkgo biloba treatment", *Experimental neurology*, 184, 510-520 (2003).

50. Ilhan, A., Gurel, A., Armutcu, F., Kamisli, S., Iraz, M., Akyol, O. and Ozen, S., "Ginkgo biloba prevents mobile phone-induced oxidative stress in rat brain", *Clinica Chimica Acta*, 340, 153-162 (2004).

51. Smith, J.V., Burdick, A.J., Golik, P., Khan, I., Wallace, D. and Luo, Y., "Anti-apoptotic properties of Ginkgo biloba extract EGb 761 in differentiated PC12 cells", *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 48, 699-707 (2002).

52. Jahanshahi, M., Nickmahzar, E. and Babakordi, F., "The effect of Ginkgo biloba extract on scopolamine-induced apoptosis in the hippocampus of rats", *Anatomical science international*, 88, 217-222 (2013).

53. Ellnain-Wojtaszek, M., Kruczyński, Z. and Kasprzak, J., "Investigation of the free radical scavenging activity of Ginkgo biloba L. leaves", *Fitoterapia*, 74, 1-6 (2003).

54. Maitra, I., Marcocci, L., Droy-Lefaix, M.T. and Packer, L., "Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract EGb 761", *Biochemical pharmacology*, 49, 1649-1655 (1995).

55. Boghdady, N.A.E., "Antioxidant and antiapoptotic effects of proanthocyanidin and ginkgo biloba extract against doxorubicin-induced cardiac injury in rats", *Cell biochemistry and function*, 31, 344-351 (2013).

56. Kang, B.J., Lee, S.J., Kim, M.D. and Cho, M.J., "A placebo-controlled, double-blind trial of Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction", *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 17, 279-284 (2002).

57. Meston, C.M., Rellini, A.H. and Telch, M.J., "Short-and long-term effects of Ginkgo biloba extract on sexual dysfunction in women", *Archives of sexual behavior*, 37, 530-547 (2008).

58. Sak, K., "Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types", *Pharmacognosy reviews*, 8, 122 (2014).

59. Alissa, E.M., "Medicinal Herbs and Therapeutic Drugs Interactions", *Therapeutic drug monitoring*, (2014).

60. Gardiner, P., Graham, R.E., Legedza, A.T., Eisenberg, D.M. and Phillips, R.S., "Factors associated with dietary supplement use among prescription medication users", *Archives of internal medicine*, 166, 1968-1974 (2006).

61. McKenna, D., Jones, K. and Hughes, K., "Efficacy, safety, and use of ginkgo biloba in clinical and preclinical applications", *Alternative therapies in health and medicine*, 7, 70 (2001).

62. Tsai, H.H., Lin, H.W., Simon Pickard, A., Tsai, H.Y. and Mahady, G., "Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review", *International journal of clinical practice*, 66, 1056-1078 (2012).

63. Diamond, B.J. and Bailey, M.R., "Ginkgo biloba: Indications, Mechanisms, and Safety", *Psychiatric Clinics of North America*, 36, 73-83 (2013).

64. Tang, J., Sun, J., Zhang, Y., Li, L., Cui, F. and He, Z., "Herb–drug interactions: Effect of Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats", *Food and chemical toxicology*, 45, 2441-2445 (2007).

65. Milić, N., Milosević, N., Golocorbin, K.S., Bozić, T., Abenavoli, L. and Borrelli, F., "Warfarin interactions with medicinal herbs", *Natural product communications*, 9, 1211-1216 (2014).

obeikandl.com

66. Tholpady, A., Risin, S.A., Dasgupta, A. and Hammett-Stabler, C., "Drug Interactions with Ginkgo Biloba and Ginseng", *Herbal Supplements: Efficacy, Toxicity, Interactions with Western Drugs, and Effects on Clinical Laboratory Tests*, 321-331 (2011).

67. Ernst, E., "The efficacy of herbal medicine–an overview", *Fundamental & clinical pharmacology*, 19, 405-409 (2005).

68. Sierpina, V.S., Wollschlaeger, B. and Blumenthal, M., "Ginkgo biloba", *American Family Physician*, 68, 923-929 (2003).

69. Yao, X., Shang, E., Zhou, G., Tang, Y., Guo, S., Su, S., Jin, C., Qian, D., Qin, Y. and Duan, J.-A., "Comparative characterization of total flavonol glycosides and terpene lactones at different ages, from different cultivation sources and genders of Ginkgo biloba leaves", *International journal of molecular sciences*, 13, 10305-10315 (2012).

70. van Beek, T.A. and Lelyveld, G.P., "Concentration of Ginkgolides and Bilobalide", *Planta medica*, 58, 413-416 (1992).

71. Xuesen, C. and Xiuxin, Z.W.D., "Seasonal changes of the contents of flavonoids and ginkgolides in the leaves of Ginkgo biloba and their changes at different stages of development of the tree", *Journal of Fruit Science*, 4, 003 (1997).

72. Blumenthal M, B.W., Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, et al., eds. , "The complete German commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines.", *Austin, TX: American Botanical Council* (1998).

73. Drew, S. and Davies, E., "Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial", *Bmj*, 322, 73 (2001).

74. Kalra, E.K., "Nutraceutical-definition and introduction", *Aaps Pharmsci*, 5, 27-28 (2003).

75. Zakaryan, A. and Martin, I.G., "Regulation of Herbal Dietary Supplements: Is There a Better Way?", *Drug Information Journal*, 46, 532-544 (2012).

76. Bent, S., "Herbal medicine in the United States: review of efficacy, safety, and regulation", *Journal of general internal medicine*, 23, 854-859 (2008).

77. Bast, A., Chandler, R.F., Choy, P.C., Delmulle, L.M., Gruenwald, J., Halkes, S.B.A., Keller, K., Koeman, J.H., Peters, P. and Przyrembel, H., "Botanical health products, positioning and requirements for effective and safe use", *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 12, 195-211 (2002).

78. Bandaranayake, W.M., "Quality control, screening, toxicity, and regulation of herbal drugs", *Medicinal Plant Biotechnology*, (2006).

obeikandi.com

79. Gershwin, M.E., Borchers, A.T., Keen, C.L., Hendler, S., Hagie, F. and Greenwood, M., "Public safety and dietary supplementation", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1190, 104-117 (2010).

80. Mosihuzzaman, M. and Choudhary, M.I., "Protocols on safety, efficacy, standardization, and documentation of herbal medicine (IUPAC Technical Report)", *Pure and Applied Chemistry*, 80, 2195-2230 (2008).

81. Jordan, S.A., Cunningham, D.G. and Marles, R.J., "Assessment of herbal medicinal products: challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment", *Toxicology and applied pharmacology*, 243, 198-216 (2010).

82. Li, S., Han, Q., Qiao, C., Song, J., Cheng, C.L. and Xu, H., "Chemical markers for the quality control of herbal medicines: an overview", *Chinese medicine*, 3, 7 (2008).

83. Tistaert, C., Dejaegher, B. and Heyden, Y.V., "Chromatographic separation techniques and data handling methods for herbal fingerprints: a review", *Analytica chimica acta*, 690, 148-161 (2011).

84. Srinivasan, V.S., "Challenges and scientific issues in the standardization of botanicals and their preparations. United States Pharmacopeia's dietary supplement verification program—A public health program", *Life sciences*, 78, 2039-2043 (2006).

85. Dubber, M.-J., Sewram, V., Mshicileli, N., Shephard, G. and Kanfer, I., "The simultaneous determination of selected flavonol glycosides and aglycones in Ginkgo biloba oral dosage forms by high-performance liquid chromatography–electrospray ionisation–mass spectrometry", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 37, 723-731 (2005).

86. Guan, H.G., HanLiang); Qian, DW (Qian, Dawei); Ren, H (Ren, Hao); Zhang, W (Zhang, Wie); Nei, H (Nie, Hui); Shang, EX (Shang, Erxing); Duan, JN (Duan, Jiano), "Interactions of pharmacokinetic profile of different parts from Ginkgo biloba extract in rats", *Ethnopharmacology*, 155, 758-768 (2014).

87. Wu, H., Guo, J., Chen, S., Liu, X., Zhou, Y., Zhang, X. and Xu, X., "Recent developments in qualitative and quantitative analysis of phytochemical constituents and their metabolites using liquid chromatography–mass spectrometry", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 72, 267-291 (2013).

88. Xie, Y., Jiang, Z.-H., Zhou, H., Cai, X., Wong, Y.-F., Liu, Z.-Q., Bian, Z.-X., Xu, H.-X. and Liu, L., "Combinative method using HPLC quantitative and qualitative analyses for quality consistency assessment of a herbal medicinal preparation", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 43, 204-212 (2007).

89. Li, Y., Wu, T., Zhu, J., Wan, L., Yu, Q., Li, X., Cheng, Z. and Guo, C., "Combinative method using HPLC fingerprint and quantitative analyses for quality consistency evaluation of an herbal medicinal preparation produced by different manufacturers", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 52, 597-602 (2010).

90. Sora, D.I., Stefanescu, V., David, V. and Medvedovici, A., "Validation of an LC–MS/MS assay of terpene trilactones in Ginkgo biloba extracts and pharmaceutical formulations through standard addition method", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 50, 459-468 (2009).

91. Sloley, B.D., Tawfik, S.R., Scherban, K.A. and Tam, Y., "Quality control analyses for ginkgo extracts require analysis of intact flavonol glycosides", *Journal of Food and Drug Analysis*, 11, 102-107 (2003).

92. Chen, P., Ozcan, M. and Harnly, J., "Chromatographic fingerprint analysis for evaluation of Ginkgo biloba products", *Analytical and bioanalytical chemistry*, 389, 251-261 (2007).

93. Liu, C., Mandal, R. and Li, X.-F., "Detection of fortification of ginkgo products using nanoelectrospray ionization mass spectrometry", *Analyst*, 130, 325-329 (2005).

94. Gawron-Gzella, A., Marek, P., CHANAJ, J. and Matławska, I., "Comparative analysis of pharmaceuticals and dietary supplements containing extracts from the leaves of Ginkgo biloba L", *Acta Pol. Pharm*, 67, 335-343 (2010).

95. Mesbah, M.K., Khalifa, S.I., El-Gindy, A. and Tawfik, K.A., "HPLC determination of certain flavonoids and terpene lactones in selected Ginkgo biloba L. phytopharmaceuticals", *Il Farmaco*, 60, 583-590 (2005).

96. Mustafa, O., Brendan, M. and Pei, C., "Comparison of the Terpene Lactones and Flavonols", *Journal of Food and Drug Analysis*, 15, 55-62 (2007).

97. Ding, S., Dudley, E., Plummer, S., Tang, J., Newton, R.P. and Brenton, A.G., "Quantitative determination of major active components in Ginkgo biloba dietary supplements by liquid chromatography/mass spectrometry", *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 20, 2753-2760 (2006).

98. Song, J., Fang, G., Zhang, Y., Deng, Q. and Wang, S., "Fingerprint analysis of Ginkgo biloba leaves and related health foods by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization-mass spectrometry", *Journal of AOAC International*, 93, 1798-1805 (2010).

99. Gawron-Gzella, A., Marek, P., Chanaj, J. and Matławska, I., "Comparative analysis of pharmaceuticals and dietary supplements containing extracts from the leaves of Ginkgo biloba L", *Acta Pol Pharm*, 67, 335-343 (2010).

100. Ndjoko, K., Wolfender, J.-L. and Hostettmann, K., "Determination of trace amounts of ginkgolic acids in Ginkgo biloba L. leaf extracts and phytopharmaceuticals by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry", *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 744, 249-255 (2000).

101. Deng, F. and Zito, S.W., "Development and validation of a gas chromatographic–mass spectrometric method for simultaneous identification and quantification of marker

compounds including bilobalide, ginkgolides and flavonoids in Ginkgo biloba L. extract and pharmaceutical preparations", *Journal of Chromatography A*, 986, 121-127 (2003).

102. Li, W. and Fitzloff, J.F., "Simultaneous determination of terpene lactones and flavonoid aglycones in Ginkgo biloba by high-performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 30, 67-75 (2002).

103. Liu, X.-G., Yang, H., Cheng, X.-L., Liu, L., Qin, Y., Wang, Q., Qi, L.-W. and Li, P., "Direct analysis of 18 flavonol glycosides, aglycones and terpene trilactones in Ginkgo biloba tablets by matrix solid phase dispersion coupled with ultra-high performance liquid chromatography tandem triple quadrupole mass spectrometry", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 97, 123-128 (2014).

104. Harnly, J.M., Luthria, D. and Chen, P., "Detection of adulterated Ginkgo biloba supplements using chromatographic and spectral fingerprints", *Journal of AOAC International*, 95, 1579 (2012).

105. Ronowicz, J., Kupcewicz, B. and Budzisz, E., "Chemometric analysis of antioxidant properties of herbal products containing Ginkgo biloba extract", *Central European Journal of Biology*, 8, 374-385 (2013).

106. Wagner, H., "Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas", Springer, (1996).

107. United States Pharmacopeia (2013). USP 36/31. Dietary supplements- Powdered ginkgo extract (vol.1 pp. 1019-1020)

108. Yang, L., Wu, X. and Chen, J., "[Determination of ginkgolic acids by high performance liquid chromatography]", *Yao xue xue baop Acta pharmaceutica Sinica*, 37, 555-558 (2002).

109. El-Masry, S., Fanaki, N., "post- marketing survillance of some herbal remedies marketed in Egypt", *Journal of pharmacy and pharmacology*, 59, A62-A62. (2007).

110. El-Masry, S. "A critical assessment of some USP botanical monographs", *Journal of pharmacy and pharmacology*, 59, 61 (2007).

obeikandi.com

الملخص العربي

تسوق المنتجات العشبية عالميا فى صورة مكملات غذائية ، والأخيرة لا تخضع للقوانين واللوائح المنظمة للأدوية من حيث الجودة والمأمونية والثباتية، مما يعرض المستهلك للعديد من الآثار الجانبية والتى قد تصل للوفاة. ولقد إهتمت العديد من الهيئات الرقابية وخاصة فى الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا بوضع بعض القوانين التى قد تحد من الآثار الجانبية. وتعتبر دساتير الأدوية من أهم المراجع التى تقنن طرقا دستورية لقياس جودة المكملات الغذائية بما فيها المكملات النباتية وإستحداث فصول للخلاصات النباتية شائعة الاستخدام.

تشكل المستحضرات المحتوية على الجنكوبيلوبا مستحضرات ذات مبيعات عالية وتوصف كثيرا لعلاج القصور الذهني وتنشيط المخ، ويرجع التأثير البيولوجي للجنكوبيلوبا إلى وجود جليكوسيدات الفلافونول والتربينات ثلاثية اللاكتون. تتكون جليكوسيدات الفلافونول للجنكو بيلوبا من جزء لاسكرى يشمل الكورسترين والكامفيرول والأيزو رامنتين و جزء سكرى إما سكر الرامنوز أو الجلوكوز أو كليهما. وهذه المركبات اللاسكرية موجودة بصورة حرة بكميات ضئيلة للغاية في خلاصة الجنكوبيلوبا .وتشير الأبحاث المنشورة إلى أنه قد تم فصل ما يقرب من ٣٥مركبا من مجموعة جليكوسيدات الفلافونول كما تم أيضا عزل والتعرف على خمسة من الجليكوسيدات الاولية فى صورة استرات حمض الكوماريك، وتعتبر ثباتية هذه المركبات غير مستقرة بسبب وجود رابطتين قابلتين للحلمأة أولهما رابطة الجليكوسيد والثانية رابطة الاستر مع حمض الكوماريك. وفقا لذلك يجب ان تكون طريقة التحليل المستخدمة للوقوف على الجودة دالة على الثباتية وتفرق بين الجليكوسيدات الصحيحة والتى تم تكسيرها عن طريق الحلمأة. أحماض الجنكوليك والتي وصل عددها الى عشرة هي دلالات ثابتة سامة تم التعرف عليها في خلاصة وأوراق الجنكو.

يشتمل عدد من دساتير الأدوية على مونوجرافات لتحليل خلاصة الجنكو مثل دستور الادوية الامريكى ودستورالادوية الأوروبي ودستورالادوية البريطاني، كما ينص دستور الأدوية الأمريكي على وجود نسبة تتراوح ما بين ٢٢ – ٢٧ ٪ من جليكوسيدات الفلافونول ومن ٥,٤ – ١٢ ٪ من التربينات ثلاثية اللاكتون والتي تتكون من البيلوبلايد والجنكولايد (أ)، والجنكولايد (ب) والجنكولايد (ج)، كما تتضمن إختبارات الرقابة على وجود خمسة أجزاء من المليون كحد أقصى لأحماض الجنكوليك مجتمعة . كما ينص دستور الأدوية الامريكى عند التحليل الكروموتوجرافي باستخدام كروموتوجرافيا السائل ذوالكفاءة العالية على أن تكون النسبة بين الكورسيتين : الكامفيرول : الأيزورامنتين (١ :٠,٨ – ١,٢ : ٠,١او اكثر).

يلاحظ أن الطريقة الحالية لتحليل جليكوسيدات الفلافونول في خلاصة الجنكو بيلوبا المنصوص عليها بدستور الأدوية الامريكى غير نوعية وغير دالة على الثباتية حيث تتضمن حلمأة جليكوسيدات الفلافونول إلى مركبات لاسكرية وإعادة حساب محتوى جليكوسيدات الفلافونول من تركيز المركبات اللاسكرية في خلاصة الجنكوبيلوبا، وهذا يعني أن طريقة التحليل تحدد كمية المركبات اللاسكرية وليس جليكوسيدات الفلافونول المسئولة عن التأثير البيولوجي، وبالتالي فإن الطريقة الدستورية بصورتها الحالية بها قصور وغير قادرة على كشف غش خلاصة الجنكو بيلوبا بالمركبات اللاسكرية. وعلى الرغم أن تعيين نسبة الكورسيتين : الكامفيرول : الأيزورامنتين قادرة على كشف بعض المستحضرات المحتوية على الجنكوبيلوبا رديئة الجودة، ومع ذلك فقد تفشل في الكشف عن الغش بالمركبات اللاسكرية و بعض الجليكوسيدات مثل الروتين. والجدير بالذكر أنه يوجد الآن شركات توفر جميع المركبات اللاسكرية الخاصة بالجنكوبيلوبا وكذلك بعض جليكوسيدات الفلافونول مثل الروتين. و تعتبر التربينات ثلاثية اللاكتون مكونات فريدة للجنكوبيولوبا و مكلفة للشراء وبالتالي لا يتم غش المستحضرات بمثل هذه المركبات.

يستهدف البحث الحالي إلى استنباط طريقة تحليل نوعية ودالة على الثباتية وقادرة على التفرقة بين المستحضرات المحتوية على خلاصة الجنكوبيولوبا ذات الجودة العالية والمستحضرات المغشوشة أو التي عانت من التكسير الكيميائي أثناء فترة التخزين، وتعتمد الطريقة المقترحة على التحليل بواسطة كروموتوجرافيا السائل ذو الكفاءة العالية وعمل بصمة كروموتوجرافية تفرق بين جودة المستجضرات المحتوية على خلاصة الجنكو. كما يهدف البحث أيضا إلى صياغة التوصيات اللازمة لإبلاغها للشركات المصنعة لمستحضرات الجنكو من المكملات الغذائية والهيئات الرقابية المسئولة عن تسجيل هذه المستحضرات.

تم شراء عشرة منتجات (فى صورة مستحضرات أ، ب، ج، د، ه، و، ز، ح، ى، ك) تحتوي على خلاصة الجنكوبيلوبا ٠ تسعة مستحضرات من السوق المحلي ومستحضر واحد تم شراؤه من إنجلترا . وتشتمل العينات على ستة مستحضرات فى صورة كبسولات جيلاتينية صلبة وعينة واحدة في صورة كبسولات جيلاتينية رخوة، وثلاث عينات في شكل أقراص. ولقد لوحظ أن سبع مستحضرات تحتوى على نشرة داخلية تفيد بأن المستحضر يحتوى على نسبة٢٤٪ من جليكوسيدات الفلافونول ونسبة ٦٪ من التربينات ثلاثية اللاكتون، وأن فترة الصلاحية لتلك المنتجات تراوحت ما بين ٢ – ٥ سنوات. وقد وجد أن ستة منتجات مسجلة كمكملات غذائية وأربع مستحضرات تدل النشرة بداخلها على أنها مسوقة كأدوية.تم الحصول على عينات مرجعية من خلاصة الجنكوبيلوبا حسب دستور الأدوية الأمريكي كما تم الحصول على عدد اثنين من خلاصة الجنكوبيلوبا المشتراه بواسطة الشركات المحلية المسوقة للمستحضرات كمواد أولية لتحضير مستحضراتهم.

تم تحليل عشرة منتجات تحتوي على خلاصة الجنكوبيلوبا لمكونات الجنكو من جليكوسيدات الفلافونول وفقا لدستورالأدوية الأمريكى. ووفقا للطريقة المقترحة في هذه الرسالة فقد تم عمل بصمة كروماتوجرافية قبل الحلمأة لجليكوسيدات الفلافونول مع استخدام كاشف المصفوف الضوئى المزدوج للتأكد من المركبات اللاسكرية والجليكوسيدات الأولية (روتين وكورسترين). تم تحليل ثمان عينات لمكونات الجنكو من التربينات ثلاثية اللاكتون و كذلك أحماض الجنكوليك باستخدام طريقة كروماتوجرافيا السائل المعتمدة و المصحوبة بمطياف الكتلة. و لقد تبين عدم إجتياز خمسة عينات للحد المسموح به ف ى دستور الأدوية الامريكى لأحماض الجنكوليك.

تضمنت الدراسة أيضا اختبارات العد الميكروبي للمستحضرات كمتطلب من متطلبات الجودة، وذلك وفقا لدستور الأدوية الأمريكى. واجتازت جميع المستحضرات المتطلبات الدستورية فى هذا الشأن.

بتحصيل نتائج الدراسة وجد أن مستحضر(أ) ،(ب) فقط احتويا على النسبة المئوية المطلوبة من قبل دستورالادوية الامريكى لجليكوسيدات الفلافونول ونسبة (الكورسيتين : الكامفيرول : الايزورامنتين)، كما وجد أيضا أن البصمة الكروموتوجرافية المقترحة قبل الحلمأة لهذين المنتجين متطابقة للبصمة الكروموتوجرافية لخلاصة الجنكو بيلوبا الأصيلة ونسبة التربينات ثلاثية اللاكتون اجتازت المتطلبات الدستورية مما يوحي أن هذين المنتجين ذات جودة عالية، والجدير بالذكر ان المستحضرين مسجلين كدواء.

تبين أيضا أن أربعة مستحضرات (ج) ، (د) ، (ه) ، (و) مغشوشة بواسطة جليكوسيد الروتين حيث تم إثبات ذلك عن طريق البصمة الكروموتوجرافية لتلك المستحضرات قبل الحلمأة والتي تخالف البصمة الكروموتوجرافية لخلاصة الجنكوبيلوبا الأصيلة قبل الحلمأة. ولقد وجد أن المستحضران (د) ، (ه) احتويا على النسبة المطلوبة من جليكوسيدات الفلافونول بالرغم من عدم احتوائهما على نسبة (الكورسيتين : الكامفيرول : الايزورامنتين) المطلوبة. ولقد تم التحقق من ذلك بواسطة كاشف المصفوف الضوئى المزدوج. المستحضران (ج) ، (و) وجد عدم مطابقتهما لمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي من حيث نسبة جليكوسيدات الفلافونول المطلوبة وكذلك عدم اجتياز نسبة الكورسيتين : الكامفيرول : الايزورامنتين. هذا وقد فشلت المستحضرات (ج) ، (و) ، (ه) في اجتياز النسبة المطلوبة لمكونات الجنكو من التربينات ثلاثية اللاكتون.

تم تحليل تشغيلتين من مستحضر (ز) وتبين عدم اجتيازهما النسبة الدستورية لجليكوسيدات الفلافونول المطلوبة ونسبة (الكورسيتين : الكامفيرول : الايزورامنتين). ولقد تبين أن إحدى التشغيلتين تحتوي على نسبة عالية من الكورستين ومصدره إما الغش أو التكسير الكيميائي. كما تم غش التشغيلة الأخرى بجليكوسيد الروتين و ثبت ذلك من البصمة الكروموتوجرافية لهذه التشغيلة قبل الحلماءة. تم تحليل التشغيلة الاولى لمكونات الجنكو لتربينات ثلاثية اللاكتون لكنها فشلت ايضا في استيفاء متطلبات دستور الأدوية الأمريكي.

تبين أن مستحضر (ح) تم غشه بجليكوسيد فلافونولي غير معروف، وشقه اللاسكري هو الكامفيرول وانعكس ذلك في زيادة نسبة الكامفيرول للكورستين عن المتطلبات الدستورية (٦مرات). وقد اتضح عدم اجتياز هذا المستحضر لنسبة جليكوسيدات الفلافونول المطلوبة بينما اجتاز المستحضرمحتوى التربينات ثلاثية اللاكتون وفقا لمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي.

لقد بينت نتائج هذه الدراسة أن المستحضر (ى) يحتوي على بعض المشتقات من مادة الروتين مثل التروكسيروتين حيث ينتج مركب الكورستين اللاسكري بعد الحلمأة وبالتالي يعطي نتيجة إيجابية عالية لجليكوسيدات الفلافونول، ونسبة التروكسيروتين العالية جعلت البصمة الكروموتوجرافية قبل الحلمأة بدون قيمة.

obeikandl.com

تبين أن مستحضر (ك) الذي تم شراءه من انجلترا اجتاز النسبة الدستورية المطلوبة من جليكوسيدات الفلافونول ونسبة (الكورسيتين : الكامفيرول : الايزورامنتين)، ولكن من البصمة الكروموتوجرافية تبين أن هذا المستحضر يحتوي على كميات منخفضة من جليكوسيدات الفلافونول وكميات عالية من المركبات اللاسكرية وذلك يدل إما على الحلماءة أو الغش بهذه المركبات اللاسكرية.

تم تحليل خلاصتين من الجنكوبيلوبا وأوضحت نتائج التحليل أن الخلاصتين تم غشهما بجليكوسيد الروتين، بالرغم من احتوائهما على النسبة المطلوبة من جليكوسيدات الفلافونول فقد فشلا في اجتيازهما نسبة (الكورسيتين : الكامفيرول : الايزورامنتين).

يتضح مما سبق ان طريقة تحليل دستور الأدوية الامريكى لخلاصة الجنكو بيلوبا طريقة غير نوعية وغير دالة على الثباتية وفقا لذلك لا يمكن تحديد المنتجات التي عانت من التكسير أثناء فترة التخزين، وبالإضافة إلى ذلك لا تستطيع تحديد المنتجات المغشوشة أو رديئة الجودة، كما إنها لا تستطيع التفريق بين جليكوسيدات الفلافونول الموجودة بالفعل في خلاصة الجنكوبيلوبا أو التي تم إضافتها عمدا. هذه النتائج تشير إلى أنه هناك حاجة إلى تنفيذ تدابير مراقبة الجودة المناسبة لضمان جودة وسلامة وفعالية منتجات الجنكوبيلوبا المتاحة تجاريا.

من اجل حماية المستهلك يجب وضع رقابة صارمة على المستحضرات النباتية المسجلة كمكملات غذائية كما فى حالة المستحضرات المحتوية على خلاصة الجنكو و لا سيما ان هذة المستحضرات تستخدم اساسا لكبار السن. حيث اختيار الدواء يحتاج إلى تدقيق بالنسبة للقصور في اخراج أو أيض المستحضرات الدوائية عامة وبخاصة أن النشرة المرافقة للمستحضرات لا تحتوي على احتمالات التداخلات الدوائية مع الأدوية العادية والتي قد توصف لكبار السن.

obeikandl.com

لجنة الإشراف

أ.د. سوسن السيد محمد المصرى

أستاذ العقاقير

كلية الصيدلة- جامعة الإسكندرية

أ.د. مسعوده السيد عامر

أستاذ العقاقير

كلية الصيدلة- جامعة الإسكندرية

كلية الصيدلة

جامعة الإسكندرية

2015

obeikandi.com

تقييم جودة بعض المكملات الغذائية النباتية المحتوية على جنكو *بيلوبا* المسوقة في جمهورية مصر العربية

رسالة مقدمة من

سارة محفوظ نصيف عبده

كجزء من متطلبات الحصول على درجة

الماجستير فى العلوم الصيدلية

عقاقير

لجنة المناقشة و الحكم على الرسالة	موافقون
أ.د. سوسن السيد محمد المصرى أستاذ العقاقير المتفرغ كلية الصيدلة-جامعة الإسكندرية	---------
أ.د. مسعوده السيد عامر أستاذ العقاقير المتفرغ كلية الصيدلة-جامعة الإسكندرية	---------
أ.د. فتحى قنديل الفقى أستاذ العقاقير المتفرغ كلية الصيدلة-جامعة الإسكندرية	----------
أ.د. داود ونيس بشاى سعيد أستاذ العقاقير المتفرغ كلية الصيدلة-جامعة اسيوط	---------

obeikandl.com

لجنة الإشراف

أ.د. سوسن السيد محمد المصرى

أستاذ بقسم العقاقير

كلية الصيدلة- جامعة الإسكندرية

أ.د. مسعوده السيد عامر

أستاذ بقسم العقاقير

كلية الصيدلة- جامعة الإسكندرية

obeikandl.com

تقييم جودة بعض المكملات الغذائية النباتية المحتوية على جنكو بيلوبا المسوقة في جمهورية مصر العربية

رسالة مقدمة إلى

كلية الصيدلة – جامعة الإسكندرية

كجزء من متطلبات الحصول على

درجة الماجستير فى العلوم الصيدلية (عقاقير)

مقدمة من

سارة محفوظ نصيف عبده

بكالوريوس فى العلوم الصيدلية

كلية الصيدلة

جامعة الإسكندرية (٢٠٠٩)

قسم العقاقير

كلية الصيدلة

جامعة الإسكندرية

٢٠١٥

obeikandl.com

obeikandl.com