

Michele Melegari

*LE PIANTE COME FONTI DI PRECURSORI DI FARMACI
SEMI-SINTETICI: PERCORSI STORICI E NUOVE FRONTIERE*

L'importanza crescente delle piante officinali¹, e in particolare delle piante medicinali, sia a livello di opinione pubblica, sensibilizzata dai mass media, sia per quanto riguarda la produzione di preparazioni farmaceutiche, rende opportuna la divulgazione di conoscenze fondate su rigorosi e chiari criteri scientifici, che contribuiscano a utilizzi validi ed evitino nel contempo abusi potenzialmente pericolosi per la salute.

Nel corso dei tempi l'utilizzo delle piante medicinali propriamente dette² ha attraversato una progressiva evoluzione, iniziata con la medicina popolare e tradizionale, per arrivare in seguito ad impieghi basati sul fitocomplesso (infusi, decotti etc.) e su derivati già più sofisticati (estratti, oli essenziali etc), fino all'estrazione e purificazione di principi attivi puri e infine alla loro parziale trasformazione. A quest'ultimo riguardo, oltre a svariate molecole attive che vengono fornite direttamente dal mondo vegetale, e che possono essere utilizzate tal quali, allo stato puro, attualmente sono di rilevante importanza quei composti naturali che vengono impiegati come prodotti di partenza per la semisintesi di vari farmaci, alcuni noti da tempo e già in uso, altri di "nuova generazione".

E' utile indicare schematicamente le tre vie che hanno come prodotto di partenza il vegetale e che portano a prodotti utili per la salute:

- utilizzazione del fitocomplesso (tisane, estratti, oli essenziali, etc.)
- estrazione e utilizzo dei principi attivi puri
- estrazione di precursori e loro parziale trasformazione.

In pratica, le modalità b) e c) sono strettamente interconnesse, dato che i costituenti attivi presenti nella pianta il più delle volte richiedono di essere parzialmente modificati, per una serie di motivi; oggetto della presente trattazione è una rassegna sintetica di queste problematiche.

Premessa

Molti dei principi attivi delle piante, o più correttamente delle rispettive droghe vegetali³, pur essendo dotati di proprietà interessanti per l'uomo, non

¹ Secondo le norme vigenti nel nostro paese (norme in verità abbastanza vecchie), per "piante officinali si intendono le piante medicinali, aromatiche e da profumo".

² Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, "per pianta medicinale s'intende un vegetale che contiene, in uno o più dei suoi organi, sostanze che possono essere utilizzate a fini terapeutici o preventivi, o che sono precursori di emisintesi chemiofarmaceutiche.."

³ Droga vegetale: parte della pianta, o derivato (succo etc), che contiene i principi attivi

sempre sono di per se stessi utilizzabili come medicinali, o per la loro scarsa stabilità, o per la loro tossicità (indice terapeutico sfavorevole) o per altri motivi. Ad esempio, talora l'estrazione, l'isolamento e la purificazione di certi componenti comportano procedimenti troppo onerosi, ovvero, nei casi in cui la % nella pianta è molto bassa, si rende necessario l'impiego di enormi masse di materiale vegetale per riuscire ad ottenere quantità apprezzabili di principio attivo.

In questi casi l'uomo è intervenuto attraverso la "emisintesi chimiofarmaceutica" (come da definizione della O.M.S), con l'estrazione dalla pianta di un composto precursore e apportando alla molecola variazioni strutturali, che possono essere parziali o anche abbastanza profonde.

Sono innumerevoli le classi di componenti che le piante forniscono per l'impiego terapeutico, diretto o indiretto; le più importanti sono:

<i>Alcaloidi</i>	<i>Carboidrati</i>
<i>Glicosidi</i>	<i>Vitamine</i>
<i>Polifenoli</i>	<i>Tannini</i>
<i>Saponine</i>	<i>Resine</i>
<i>Steroidi</i>	<i>etc.</i>

Queste sostanze di origine vegetale, sia allo stato puro, sia come derivati di emisintesi, trovano largo impiego nella terapia di numerose patologie, sotto forma di specialità medicinali, anche in nazioni tecnologicamente evolute, come si rileva dai dati contenuti nella seguente Tabella⁴:

*% di p.a. vegetali, puri o trasformati
nelle specialità medicinali (U.S.A.)*

CATEGORIE TERAPEUTICHE (% DI OGNI CATEGORIA SUL TOTALE DELLE SPECIALITÀ)	% SPECIALITÀ CON P.A. ATTIVI VEGETALI PURI O CON DERIVATI DI SEMISINTESI
ORMONI (11%)	87%
ANTITUSSIVI (7%)	58%
ANALGESICI (7%)	40%

Come accennato, molti costituenti della pianta, pur se attivi, non possono essere usati tal quali, anche se purificati e preparati bene, in quanto si presentano vari problemi:

⁴ I. MORELLI, *I principi attivi delle piante medicinali*, Edagricole, Bologna, 1981

- sono troppo tossici, o instabili, o per altri motivi
- la % nel vegetale è spesso molto bassa, quindi la procedura è onerosa e non conveniente
- essa può pregiudicare la sopravvivenza di certe specie vegetali

In questi casi si estraggono “precursori” che non presentano i suddetti inconvenienti, ma che devono essere modificati in laboratorio tramite emisintesi. Anche questo percorso, che va considerato tecnologicamente molto avanzato, parte comunque dal regno vegetale, ed è caratterizzato da diverse fasi, che in sintesi possono essere così indicate:

- Prime indicazioni dalla medicina popolare e tradizionale
- Conoscenze etnobotaniche e etnofarmacologiche
- Individuazione (certa) della specie, e/o varietà, da raccogliere o coltivare
- Estrazione, isolamento, purificazione, studi di tipo fitochimico, farmacologico, etc. sulla molecola “attiva” o presunta tale
- Progettazione, su basi teoriche, di possibili modifiche strutturali
- Prove di emisintesi a livello di laboratorio/pilota
- Saggi farmaco-tossicologici (in vitro e in vivo), pre-clinici e clinici sulla nuova molecola
- Produzione, registrazione e immissione in commercio, etc.

Le variazioni chimiche da apportare sono diverse, alcune anche abbastanza semplici, altre complesse:

- Introduzione di un gruppo funzionale nuovo: $-\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$,...
- Idrolisi, o processi di scissione di legami, di demolizione di strutture anulari, di ciclizzazione, etc.
- Sostituzione di un gruppo con altro gruppo, per es. un gruppo isostero: $-\text{SCH}_3$ al posto di $-\text{OCH}_3$
- Reazioni di ossidazione, o riduzione
- Diversi tipi di modificazioni chimiche fatte in sequenza!

Qualche esempio

Un esempio classico (anzi storico!), riguarda la pianta *Papaver somniferum*, che nei secoli ha “subito” da parte dell’uomo molti stadi di trasformazione:

- oppio (succo condensato = droga)
- laudano (preparazione galenica officinale)
- estrazione di principi attivi: morfina, codeina, etc. (alcaloidi naturali)
- diidrocodeinone et al. (derivati di emisintesi)
- prospettive future?

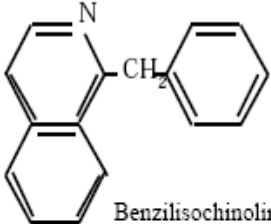
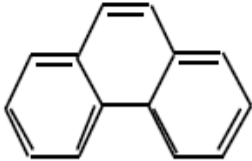


Papaver somniferum

L'oppio è il succo ottenuto per incisione delle capsule immature della pianta *Papaver somniferum*: trasuda la linfa che viene raccolta e si rapprende all'aria, come resina scura, impastata poi in pani bruni, dall'odore dolciastro e sapore amaro. Come è noto, l'utilizzo dell'oppio è prevalentemente a scopo stupefacente, più che per scopi medici.

Va citato comunque un preparato usato in passato, il laudano, tintura ottenuta per macerazione dell'oppio nel vino (o altra soluzione alcolica), condotta per alcuni giorni, con aromatizzanti: zafferano, cannella, chiodi di garofano. Venne usato come analgesico, già nella guerra civile americana, e per alleviare i disagi psicologici ("tensioni da battaglia"): questo originò i primi veri morfinomani! E' da tempo fuori uso, anzi vietato.

Principali alcaloidi contenuti nell'oppio

Tipo di struttura	Alcaloide naturale	Media (%)
 <p>Benzilisoquinolina</p>	Papaverina Noscapina (narcotina) Narceina	1,0 5,0 0,2
 <p>Fenantrene</p>	Morfina Codeina Tebaina	10,0 0,4 0,4

Farmaci antitussivi

E' ben nota la proprietà antitussiva della codeina, alcaloide presente però in piccola % nell'oppio, mentre la morfina, che ha attività analgesica e sedativa,

supera il 10%. Dalla morfina è molto semplice ottenere tramite una reazione di monometilazione, la codeina, che tuttavia conserva in parte gli effetti depressivi sul SNC tipici della morfina; pertanto si sono preparati per emisintesi i derivati diidrocodeina (paracodina) e diidrocodeinone, o idrocodone (dicodid), con proprietà antitussive migliori, e con minori effetti depressivi sul SNC rispetto al composto naturale.

Va pure ricordata una procedura semisintetica effettuata per scopi a dir poco criminosi, la trasformazione della morfina in eroina (diacetilmorfina).

Dagli steroidi vegetali ai farmaci steroidei

Diverse “materie prime” di origine vegetale costituiscono il prodotto di partenza per ottenere da un'unica struttura base varie classi di farmaci: è questo il caso dei farmaci steroidei, che contengono la struttura del ciclopentano-peridrofenantrene; in effetti, industrialmente essi vengono prodotti in massima parte trasformando chimicamente precursori di origine vegetale.

Da sostanze di origine vegetale...	...quali farmaci si ottengono?
Diosgenina Ecogenina Solasodina Stigmasterolo Smilagenina Sarsasapogenina etc.	Corticosteroidi Androgeni Estrogeni Anabolizzanti Progestinici Vitamina D etc.

Le principali piante (oggi di norma coltivate) da cui si estraggono precursori per la emisintesi di steroidi sono le seguenti:

- *Agave* sp. (agave): ecogenina
- *Dioscorea* sp. (“patate dolci”): diosgenina
- *Glycine soja* (soia): fitosteroli
- *Smilax* sp. (salsapariglia): smilagenina, sarsasapogenina
- *Solanun* sp.: solasodina
- *Trigonella foenum-graecum* (fieno greco): diosgenina



Smilax aspera

Un esempio riguarda il progesterone. La prima procedura comportava l'estrazione del precursore sarsapogenina dalle piante del genere *Smilax* (salsapariglia), da cui si prepara il progesterone; però era un procedimento a costi altissimi!! Si individuò un'altra pianta, la "cabeza de negro" (*Annona muricata*): estrazione della diosgenina, poi preparazione dei progesteroni semisintetici a prezzo contenuto: noretindrone (progesterone sintetico di C. Djerassi) e noretinodrel (un altro progesterone sintetico, F. B. Colton)



Agave sisalana

Molto importanti e coltivate su larga scala sono le specie del genere *Dioscorea* sp. (ben 600). Sono originarie delle zone intertropicali, ricche di sapogenine, contenute nei bulbo-tuberi di piante di 4-5 anni: *D. spiculiflora*, *D. macrostachya*, *D. composita*, *D. floribunda*, *D. nipponica*, *D. prazeri*, *D. tokoro*....

Agave americana, *A. sisalana*: dalle foglie si ricava una fibra tessile chiamata sisal (anche la tequila si prepara dal frutto fermentato di *Agave*). Le foglie contengono le saponine steroidee (solasodina, etc.)

Precursori di farmaci antitumorali

Molto particolare è il caso del *taxolo* (paclitaxel), composto naturale che possiede una notevole attività nei tumori ovarici, ma è contenuto in % estremamente ridotta nella corteccia di *Taxus*, pianta di alto fusto e di crescita lenta. Questo alcaloide è contenuto nel *Taxus baccata* (europeo): 0,001% nel fusto, 0,003% nelle foglie, 0,0006% nei rami, e nel *Taxus brevifolia* (americano): 0,002% nella corteccia. L'utilizzo di questo di questo principio attivo naturale ha determinato una serie di problemi. Infatti:



Taxus baccata

- per ottenere ~1g di taxolo (= ½ dose per un trattamento!), occorre tutta la corteccia di un albero (di 100 anni)!
- da fonti ufficiali di qualche tempo fa: per tumori ovarici in USA, occorrerebbero ~25 kg di taxolo, ricavabili da ~38.000 alberi di *T. brevifolia*! E' facilmente intuibile quale effetto ciò avrebbe prodotto sugli ecosistemi.

La soluzione si è trovata attraverso l'estrazione e trasformazione dei cosiddetti Taxoidi. Dalle foglie (cioè da organi rinnovabili!) di *Taxus baccata* furono estratti, isolati e purificati i "precursori biosintetici" baccatina III e desacetilbaccatina III, prodotti di partenza per la emisintesi sia di taxolo che di

derivati analoghi, fra cui il taxotere (docetaxel) e altri, con migliori proprietà antitumorali e minori effetti secondari.

Per quanto riguarda i potenziali farmaci antitumorali di origine vegetale, possono essere ricordate diverse altre piante:



Vinca rosea

Vinca

Nella *Vinca rosea* L. (= *Catharanthus roseus*), Vinca del Madagascar, è presente un precursore, la vindolina, la cui biosintesi prosegue nella pianta fino a formare alcaloidi molto attivi, Vinblastina e Vincristina. Anche in laboratorio hanno cercato di riprodurre questo percorso biosintetico. Gli alcaloidi della vinca e derivati, entrano in alcuni protocolli terapeutici impiegati in terapia antitumorale (chemioterapia di combinazione): carcinoma testicolare metastatico, morbo di Hodgkin e altri.

Betulla

Betula sp. (*alba*, *pendula*, *pubescens*), (betulla). Nella corteccia (bianca argentea), sono contenuti composti attivi contro il melanoma, e potenzialmente dotati anche di proprietà antivirali. Sono derivati triterpenoidi tetraciclici: betulina, e acido betulinico; la betulina (I) è il componente principale (35%) della corteccia (materiale di scarto) di *Betula*, e di altre piante; molto scarso (<0,03%) è invece l'acido betulinico (II). I composti (I) e (II) sono in commercio, con diverso grado di purezza e costo: (I) purezza 97%, ~ € 40/g (II) purezza 90%, ~ € 200/g.

L'acido betulinico ha proprietà citotossiche selettive contro le cellule del melanoma, e inoltre presenta buone prospettive come antivirale (HIV); esso a sua volta può servire da precursore per un farmaco anti-HIV, Bevirimat®.



Colchicum autumnale

Colchico

Colchicum autumnale Nei semi e bulbi di colchico è contenuta la colchicina, alcaloide con rilevanti proprietà antiinfiammatorie e analgesiche, sfruttate un tempo specie per l'artrite gottosa, ma con effetti avversi: nausea, diarrea, neuriti etc. Tale tossicità, fra l'altro, ne ha impedito l'uso come farmaco antitumorale. Per ovviare alla tossicità della colchicina, si è introdotto il gruppo SCH3 al posto di -OCH3, per azione di un batterio, in condizioni controllate di fermentazione, effettuata in appositi impianti pilota. Si ottiene il farmaco tiocolchicoside, impiegato come miorilassante (Muscoril).



Gloriosa superba

Attualmente, invece che dal *Colchicum autumnale*,

colchicina e derivati si ottengono da *Gloriosa sp. (superba, rothshildiana)* (giglio rampicante), pianta diffusa anche a scopo ornamentale.

Altri esempi di derivati emisintetici

Hypericum perforatum L. - Tentativi recenti (tutt'ora in atto) riguardano la emisintesi di alcuni componenti dell'iperico. E' noto infatti che le proprietà antidepressive degli estratti di iperico dipendono da vari fattori:

- quali costituenti sono i veri responsabili dell'attività: ipericine, iperforine, flavonoidi, etc.
- che stabilità hanno alcuni, soprattutto le iperforine
- quali vengono estratti dalla pianta, a seconda dei solventi e delle condizioni operative.

Al fine di aumentare la stabilità, molto precaria, delle iperforine, si stanno sperimentando variazioni strutturali di diversa natura:

- alchilazione all'-OH
- esterificazione con acido acetico o con acido trimetossibenzoico

I procedimenti di semisintesi vengono applicati non solo per ottenere farmaci. Ad esempio, dall'olio essenziale di *Artemisia dracuncululus* L (estragone o dragoncello), si estrae l'estragolo (metil cavicolo), che viene trasformato in *Toscanol*® (analogo ciclometilenico dell'estragolo); esso ha un aroma molto intenso, anisato, speziato, con varie tonalità: di liquirizia, zafferano, mirto, carvi... Può sostituire vari oli essenziali (basilico, estragone) ed entra in profumi di grande pregio.

Conclusioni

Il regno vegetale resta una fonte di prodotti preziosi per la nostra salute; le ricerche sono in continuo sviluppo e progresso, a partire sì dalla pianta, ma con l'ausilio che le attuali conoscenze scientifico-tecnologiche consentono.



*Hypericum
perforatum*

Bibliografia

- A. BRUNI, M. NICOLETTI, *Dizionario ragionato di Erboristeria e di Fitoterapia*, Piccin Ed., Padova, 2003
- E. CAMPANINI, *Dizionario di fitoterapia e piante medicinali*, Tec. Nuove, Milano, 2004
- P. CHEREGHIN, *Farmacia verde, Edagricole*, Bologna, 2002
- R. DELLA LOGGIA, *Piante officinali per infusi e tisane*, Ed. O.E.M.F., Milano, 1993
- F. FIRENZUOLI, *Fitoterapia*, 3° Ed., Ed. Masson, Milano, 2002
- F. FIRENZUOLI, *Le insidie del naturale*, Tec. Nuove, Milano, 1996
- A.Y. LEUNG, S. FOSTER, *Enciclopedia delle piante medicinali* (trad. di M. Nicoletti, M. Serafini), Ed. Aporie, Roma, 1999
- I. MORELLI, G. FLAMINI, L. PISTELLI, *Manuale dell'erborista*, Tec. Nuove, Milano, 2005
- O.M.S., *Monografie di piante medicinali*, Voll. I, II. Ed. SIFIT, Siena, 2002 e 2004
- M. NICOLETTI, *I principi attivi delle droghe vegetali*, Monografie su Erbor. Domani, St. Ed., Milano, fascic. anni 2005-2006
- M. PEDRETTI, *Chimica e farmacologia delle piante medicinali*, St. Ed., Milano, 1983
- G. SPIGNOLI, V. MERCATI, *Guida bibliografica ai più noti fitoterapici*, Ed. Aboca, Sansepolcro, 1999

Lo Scoltenna – Gli studi

Presentazione tenuta Sabato 1 agosto 2009 – Riolunato

© 2009 – Accademia “Lo Scoltenna” - Tutti i diritti riservati