



**Michele Melegari\***

## **Principi attivi di origine vegetale. Farmaci di semi-sintesi: storia, attualità, prospettive**

### **Riassunto**

*Vengono illustrate le caratteristiche e l'importanza di alcuni farmaci ottenuti, tramite processi di semisintesi chimica, a partire da molecole di origine vegetale (precursori), di per sé stesse dotate di rilevanti proprietà farmaceutiche, ma accompagnate da effetti avversi non trascurabili, o da tossicità acuta e cronica. Alcuni risalgono a diverso tempo fa, come i derivati degli alcaloidi dell'oppio (ottenuto dalla linfa del *Papaver somniferum*), attualmente utilizzabili come antitussivi e antidolorifici. Più di recente, altri farmaci semisintetici hanno avuto origine da principi attivi di diverse specie, quali: *Colchicum autumnale* (antidolorifici, miorelassanti), *Taxus sp.*, *Betula alba*, *Vinca rosea* e altre piante (antitumorali). Vanno ricordati pure gli steroidi vegetali (diosgenina, ecogenina, solasodina, stigmasterolo, smilagenina ecc.) dai quali si ottengono importanti farmaci: corticosteroidi, androgeni, estrogeni, anabolizzanti, progestinici, vitamina D ecc.*

### **Abstract**

*The features and relevance of some drugs obtained from molecules of plant origin (precursors), through semi-synthesis of chemical processes are explained. These drugs have important pharmaceutical properties but they are accompanied by significant adverse effects or acute and chronic toxicity. Some of them date back a long time, such as derivatives of opium alkaloids (obtained from *Papaver somniferum*), currently used as antitussives and analgesics. More recently, other semi-synthetic drugs have originated from active ingredients of different species, such as *Colchicum autumnale* (pain relievers, muscle relaxants), *Taxus sp.*, *Betula alba*, *Vinca rosea*, and other anticancer plants. In addition, steroids (diosgenin, ecogenin, solasodin, stigmasterol, smilagenin etc.) should be quoted, since important drugs are derived from them: corticosteroids, androgens, estrogens, anabolic steroids, progesterone, vitamin D etc.*

**Parole chiave:** precursori vegetali, emisintesi, farmaci

**Key words:** plant-obtained precursors, hemi-synthesis, drugs

---

\* Via M. Curie 8, 41126 Modena, e-mail: michele@melegari.eu

## 1. Premessa

L'utilizzo delle piante medicinali a livello di medicina popolare e tradizionale risale a molti secoli fa, ed ha attraversato un graduale sviluppo, per arrivare con il tempo agli impieghi più razionali, dapprima basati sul cosiddetto fitocomplesso (infusi, decotti ecc.), poi a derivati più sofisticati (estratti secchi, oli essenziali ecc.), fino all'estrazione e purificazione dei principi attivi, e infine alla loro parziale trasformazione chimica. In queste ultime fasi, oltre alle molecole attive che vengono fornite direttamente dal mondo vegetale, che possono essere purificate e usate tal quali nei medicinali, sono di rilevante importanza quei composti naturali, definiti precursori, che fungono da prodotti di partenza per la semisintesi di molti farmaci, alcuni molto noti e in uso da tempo, altri di nuova generazione.

È utile innanzitutto indicare le tre vie che, partendo dal vegetale, portano in ogni caso a preparati utili per la nostra salute:

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

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 quello di illustrare alcuni esempi di queste problematiche.

Molti dei principi attivi presenti nelle piante, o più correttamente nelle droghe vegetali, pur essendo dotati di proprietà interessanti per l'uomo, non sempre sono di per se stessi utilizzabili come medicinali, per diversi fattori: a) sono troppo tossici (Firenzuoli, 1996) o instabili; b) la percentuale nel vegetale è spesso molto bassa, quindi la procedura è onerosa e non conveniente; c) essa può pregiudicare la sopravvivenza di certe specie vegetali. In questi casi si estraggono precursori che non presentano tali inconvenienti e che possono essere modificati in laboratorio tramite semisintesi (Bruni & Nicoletti, 2003; Campanini, 2012).

Sono innumerevoli le classi di componenti che le piante forniscono per l'impiego terapeutico, diretto o indiretto (Firenzuoli, 2009); le più importanti sono: alcaloidi, glicosidi, polifenoli, saponine, steroidi, carboidrati, vitamine, tannini ecc. Queste sostanze, sia allo stato puro, che come derivati semisintetici, trovano largo impiego nella terapia di numerose patologie, sotto forma di specialità medicinali, anche in nazioni tecnologicamente e scientificamente evolute.

Il percorso, che comunque trae origine dal regno vegetale, è caratterizzato da diverse fasi, che in sunto possono essere così elencate:

- Prime indicazioni provenienti dalla medicina popolare e tradizionale;
- Conoscenze etnobotaniche e etnofarmacologiche;
- Individuazione certa della specie, e/o varietà, da raccogliere o coltivare;
- Estrazione, isolamento, purificazione e studi di tipo fitochimico e farmacologico sulle molecole attive;
- Progettazione, su basi teoriche, di possibili modifiche strutturali;
- Prove di semisintesi 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.

Le variazioni chimiche da apportare nella molecola originaria 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 ecc.
- Sostituzione di un gruppo con altro gruppo; 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.

## 2. Alcaloidi dell'oppio e derivati

Considerato che questa relazione è inserita (insieme a diverse altre), nel contesto dell'iniziativa culturale riguardante la Theriaca, appare opportuno iniziare dall'oppio, importante droga vegetale presente in tutte le formulazioni di questo antichissimo elettuario (AA.VV., 2009).

Come è noto, l'oppio si ricava dalla pianta *Papaver somniferum*, che nei secoli ha subito da parte dell'uomo molti stadi di trasformazione. Esso è il succo ottenuto per incisione delle capsule immature della pianta, da cui trasuda la linfa che viene raccolta, si rapprende all'aria, come resina scura, e viene impastata in pani bruni, dall'odore dolciastro e sapore amaro. L'utilizzo dell'oppio è stato prevalentemente rivolto a scopo stupefacente, anche se non vanno dimenticate le finalità terapeutiche anche del passato. Il lungo percorso storico può essere così sintetizzato:

*Papaver somniferum* → oppio (succo condensato) → laudano (preparazione galenica officinale) → polvere di Dower (altra preparazione) → estrazione di principi attivi (alcaloidi), appartenenti a due classi chimiche: a) derivati

della benzil isochinolina (papaverina, noscapina..) b) derivati del fenantrene (morfina, codeina....) ) → derivati di emisintesi, soprattutto appartenenti alla classe b): diidrocodeina, diidrocodeinone et al. ) → prospettive future..?

Fra le prime forme medicamentose merita di essere citato il laudano, molto usato in passato: è una tintura ottenuta per macerazione dell'oppio nel vino (o altra soluzione alcolica), condotta per alcuni giorni, con vari aromatizzanti: zafferano, cannella, chiodi di garofano. Venne usato come analgesico già nella guerra civile americana (1861-1865) e anche per alleviare i disagi psicologici ("tensioni da battaglia"): questo originò i primi veri morfinomani. È da tempo fuori uso e pure vietato.

Antitussivi: da alcaloidi naturali a farmaci emisintetici. È a tutti nota la proprietà antitussiva della codeina, alcaloide presente però in piccola percentuale nell'oppio, mentre la morfina, che ha attività analgesica e sedativa, supera il 10% nella droga. Dalla morfina è molto semplice ottenere, tramite una reazione di monometilazione (= introduzione di  $-CH_3$  al posto di  $-H$ ), 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 in modo clandestino per scopi illeciti: la trasformazione della morfina in eroina (diacetilmorfina).

### 3. Colchicina e derivati

*Colchicum autumnale*. Nei semi e bulbi di colchico è contenuta la colchicina, alcaloide con rilevanti proprietà antiinfiammatorie e analgesiche, sfruttate un tempo specialmente contro il dolore nell'artrite gottosa, ma con effetti avversi non trascurabili: nausea, diarrea, neuriti ecc. Tale tossicità, fra l'altro, ne ha impedito l'uso come farmaco antitumorale. Per ovviare alla tossicità della colchicina, si è introdotto il gruppo  $-SCH_3$  al posto di  $-OCH_3$ , per azione di un batterio, in condizioni controllate di fermentazione, effettuata in appositi impianti pilota. Si ottiene il farmaco tiocolchicoside (derivato glicosidico), impiegato come miorilassante (Muscoril®).

Attualmente, invece che dal *Colchicum autumnale*, colchicina e derivati semisintetici si ottengono partendo da *Gloriosa* sp. (*superba*, *rothshildiana*) (giglio rampicante), pianta diffusa anche a scopo ornamentale e facilmente coltivabile.

Non sempre però con un derivato di semisintesi si risolvono tutti i problemi. Recentemente (7 febbraio 2014), gli Enti preposti al controllo e all'uso dei

farmaci – EMA a livello comunitario e AIFA per l'Italia – hanno emesso una nota che fornisce “importanti comunicazioni circa il potenziale rischio di genotossicità derivante dall'uso di tiocolchicoside per via orale e intramuscolare” e quindi specifica “indicazioni, regime di trattamento, controindicazioni e avvertenze” circa l'utilizzo sistemico di tali farmaci.

Questo avvalorava il fatto che la ricerca in campo farmaceutico deve sempre progredire.

## 4. Farmaci antitumorali

Il regno vegetale fornisce diversi principi attivi dotati di importanti proprietà antitumorali, ma spesso con indice terapeutico non favorevole.

### 4.1 *Taxus*

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

+ Per ottenere ~ 1 g di taxolo (= ½ dose per un trattamento) occorre tutta la corteccia di un albero di 100 anni!

+ Da fonti ufficiali, che risalgono a qualche anno fa: per il trattamento di tumori ovarici negli Stati Uniti occorrerebbero ~ 25 kg di taxolo, ricavabili da ~ 38.000 alberi di *T. brevifolia*! È facilmente intuibile quale effetto ciò avrebbe prodotto sulla conservazione di questa pianta e 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 derivati; fra l'altro con migliori proprietà antitumorali e minori effetti secondari.

### 4.2 *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, al fine di ottenere farmaci con migliore indice terapeutico: vindesina (desacetil vinblastin amide) e vinorelbina (5' noranidrovinblastina). 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.

### 4.3 *Betula*

Nella corteccia (bianca argentata) di *Betula* sp. (*alba*, *pendula*, *pubescens*) sono contenuti composti attivi contro il melanoma, 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 grado di purezza molto differenziato: (I) purezza 97%, (II) purezza 90%.

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®.

## 5. Dagli steroidi vegetali ai farmaci steroidei

Diverse materie prime di origine vegetale costituiscono il prodotto di partenza per ottenere da un'unica struttura base, chimicamente riferibile al ciclo-pentanoperidrofenantrene, le varie classi dei cosiddetti farmaci steroidei. Industrialmente essi vengono prodotti in massima parte per trasformazione dei precursori vegetali: diosgenina, ecogenina, solasodina, stigmasterolo, smilagenina, srsasapogenina ecc., dai quali si preparano i farmaci: corticosteroidi, androgeni, estrogeni, anabolizzanti, progestinici, vitamina D ecc. (Boncompagni *et al.*, 2010).

Le principali piante, oggi di norma coltivate, da cui si estraggono tali precursori, sono:

- *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.

Un esempio molto significativo riguarda il progesterone. La prima procedura comportava l'estrazione del precursore, sarsasapogenina, dalle piante del

genere *Smilax*, però era un procedimento a costi altissimi. Si è individuata un'altra pianta, la "cabeza de negro" (*Annona muricata*), dalla quale si è proceduto alla estrazione della diosgenina, e poi alla preparazione dei progesteroni semisintetici, a prezzo ragionevole: noretindrone (progesterone sintetico, definito "di C. Djerassi") e noretinodrel (un altro progesterone sintetico, "F.B. Colton").

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

*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 e altre.

## 6. Iperico

*Hypericum perforatum* L. Studi abbastanza recenti, e tutt'ora in atto, riguardano la emisinthesi di derivati di alcuni componenti dell'iperico. È noto che le proprietà antidepressive degli estratti di iperico dipendono da vari fattori variabili: a) Quali costituenti siano i principali responsabili della attività: ipericine, iperforine, flavonoidi, altri..? b) La stabilità di alcuni composti, soprattutto le iperforine, quali principi attivi vengono estratti dalla pianta, in funzione dei solventi e delle condizioni operative?

Al fine di aumentare la stabilità, molto precaria, delle iperforine si stanno sperimentando variazioni strutturali di diversa natura, nella molecola base: alchilazione all'-OH e/o esterificazione con acido acetico o con acido trimetossibenzoico.

## 7. Conclusioni

Le piante costituiscono tutt'ora un'importante fonte di composti potenzialmente utili per la nostra salute. Il continuo progresso delle conoscenze scientifiche e tecnologiche consente di progettare, sperimentare e attuare modifiche strutturali idonee al miglioramento delle proprietà terapeutiche delle molecole di origine vegetale.

---

## Bibliografia

- AA.VV., 2009 – *Commentario al “Kitâb al-Diryâq” (1198-Thériaque de Paris)*. Aboca Museum Ed., Sansepolcro.
- BONCOMPAGNI E., BIANCHI E., GIUA C., 2010 – *Guida bibliografica ai più noti fitoterapici*. Tecniche Nuove, Milano.
- BRUNI A., NICOLETTI M., 2003 – *Dizionario ragionato di Erboristeria e di Fitoterapia*. Piccin Ed., Padova.
- CAMPANINI E., 2012 – *Dizionario di fitoterapia e piante medicinali*. Tecniche Nuove, Milano.
- FIRENZUOLI F., 1996 – *Le insidie del naturale*. Tecniche Nuove, Milano, 1996.
- FIRENZUOLI F., 2009 – *Fitoterapia - guida all'uso clinico delle piante medicinali*. Elsevier, Milano, 2009.