DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2022.104.2.20

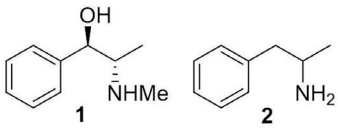
Giovanni Appendino[1], Vincenzo Foti[2], Pietro Allegrini[2]
[1]Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università del Piemonte Orientale, Novara
[2]Indena SpA, Milano
pietro.allegrini@indena.com

PRINCIPI ATTIVI BOTANICI ED ECONOMIA CIRCOLARE

L'utilizzo di biomasse vegetali di scarto associate alla produzione di principi attivi farmaceutici, essenzieri e nutraceutici presenta problemi specifici rispetto a quelle di derivazione agricola o forestale. Questi problemi sono di volumi per quelle pre-estrattive e di contaminazione con solventi per quelle post-estrattive. La co-produzione di attivi, di cui sono discussi esempi specifici, rappresenta il modo migliore di utilizzo di queste biomasse.

Introduzione

Le piante e i microorganismi sono fonti accessibili e amplificabili (coltivazione, fermentazione) per l'ottenimento di composti a basso peso molecolare classificati come commodities o fine chemicals a seconda dei loro volumi di produzione [1]. Tuttavia, per i composti di origine vegetale, la sintesi chimica del principio attivo o di suoi analoghi semplificati è stata a lungo percepita come più affidabile e potenzialmente economica rispetto all'isolamento. Le risorse petrolifere erano, infatti, considerate relativamente globalizzate dal punto di vista geografico e praticamente illimitate in termini di disponibilità, mentre la filiera di approvvigionamento di una biomassa per raccolta spontanea o coltivazione, oltre ad essere in genere localizzata, era, ed è ancora oggi, soggetta ad eventi atmosferici (siccità, alluvioni), geologici (terremoti, eruzioni vulcaniche) e politici (disordini e guerre) non prevedibili. Un esempio classico di questa tendenza, detta di *Ersatz* (rimpiazzo), è rappresentato dalla sostituzione dell'efedrina (**1**), un alcaloide naturale, con l'anfetamina (**2**), un'ammina sintetica, quando l'instabilità politica cinese a cavallo degli anni Trenta del Novecento rese precario l'approvvigionamento dell'efedra (*Ephedra sinica* L.), la fonte industriale di questo alcaloide, allora ampiamente usato come antiasmatico [2]. La volatilità della filiera agricola è del resto ben nota a tutti, come dimostrano le fluttuazioni del prezzo di frutta e verdura associate alle intemperie del clima.



Oggi il senso dell'*Ersatz* si è invertito, e la tendenza è quella di svincolarsi dalla filiera petrolchimica in termini non solo energetici (energie rinnovabili), ma anche di *building blocks*, disaccoppiando crescita industriale e utilizzo di fonti non rinnovabili. Il passaggio da una logica produttiva lineare (*take-make-waste*) ad una circolare richiede la valoriz-

zazione degli scarti. In questo contesto, l'utilizzo di biomasse vegetali derivanti dalla filiera alimentare o lignocellulosica ha rilevanza critica, e continua ad essere un campo di attività molto vivace [3]. È stata invece data finora scarsa attenzione alle biomasse di scarto derivanti dall'isolamento di fine chemicals (molecole pure o estratti), nonostante siano talvolta presenti solo in tracce negli organismi produttori. Alcuni principi attivi di rilevanza farmaceutica o essenziera hanno, infatti, rese di isolamento dell'ordine delle ppm e la loro complessità strutturale o di composizione ne rende irrealistica la produzione sintetica. L'ottenimento di 1 g di vincristina richiede, ad esempio, 300 kg di foglie secche di pervinca del Madagascar (*Catharanthus roseus* G. Don.), corrispondenti a più di 2 t di foglie fresche [4], e 50 mila petali di rosa, corrispondenti ad una biomassa di 300-500 kg, sono necessari per ottenere una quantità simile di olio essenziale di rosa [5].
Rispetto alle biomasse di derivazione agricola o lignocellulosica, le biomasse di scarto associate alla produzione di fine chemicals presentano problemi specifici. La produzione di fine chemicals botanici comporta, in aggiunta, fasi di ripartizione liquido-liquido o di frazionamento cromatografico, che generano miscele di biomolecole anch'esse di potenziale interesse applicativo.

La prospettiva storica

La produzione industriale di fine chemicals nasce in un contesto socio-economico in cui si riteneva che il fattore limitante il progresso della civiltà e il benessere dell'uomo fosse la produzione alimentare e non quella energetica o manufatturiera. In questa logica, il passaggio da una filiera botanica, come quella agricola, ad una industriale come quella del carbone o quella del petrolio, era visto come un mezzo per liberare terreno agricolo ed aumentare la produzione alimentare, un ragionamento che anticipa, per certi versi, quello alla base della produzione biotecnologica della carne, il cui ottenimento in bioreattori per ingegneria tissutale ha il potenziale di ridurre l'impatto dell'allevamento di animali da reddito sui terreni coltivabili.
Storicamente, la produzione industriale di fine chemicals nasce da una costola della filiera del carbone. Il riscaldamento a secco del carbone fossile serviva a co-produrre *coke* (una forma spugnosa di carbone di ampio utilizzo industriale) e gas di città (miscela di idrogeno, metano, monossido di carbonio ed etilene), usato per l'illuminazione pubblica dei centri urbani. Questo processo aveva come sottoprodotto il catrame (*coal tar*), di cui non si sapeva fondamentalmente cosa fare. In uno dei primi esempi di economia circolare, si riuscirono ad ottenere dal *coal tar* benzene, toluene, fenolo, naftalene e antracene, i cinque composti aromatici che posero le basi dello sviluppo della chimica fine nella sua declinazione tecnica (coloranti), farmaceutica ed essenziera [6]. I primi fine chemicals prodotti su larga scala negli anni Sessanta dell'Ottocento furono la malveina di Perkin (da anilina, a sua volta derivante dal benzene per nitrazione e riduzione) e l'alizarina, un colorante naturale, sintetizzato dall'antracene. Una trentina di anni dopo comparvero i primi farmaci di sintesi, l'antipirina (da anilina via fenilidrazina) e l'acido acetilsalicilico (da fenolo per carbossilazione) come pure la cumarina sintetica (da aldeide salicilica per reazione di Perkin) [7].
La sintesi industriale dei primi fine chemicals ebbe un impatto molto grande sull'agricoltura, portando al collasso di filiere vecchie di secoli, come quella dell'indigofera (*Indigofera tinctoria* L.) in India, del guado (*Isatis tinctoria* L.) in Francia, e della robbia (*Rubia tinctorum* L.) in Provenza e Italia. Queste coltivazioni furono sostituite con successo da coltivazioni alimentari, una svolta particolarmente utile dal punto di vista agronomico in quanto alcune piante tintorie come la robbia avevano effetti devastanti sulla fertilità del suolo [6].
Curiosamente, molti composti ottenuti dal catrame e alla base della produzione di fine chemicals furono in realtà originariamente ottenuti da fonti rinnovabili, come ricorda il loro nome comune [l'anilina dalla degradazione dell'indaco, il toluene dalla distillazione a secco del balsamo del tolù (*Myroxylon balsamum* (L.) Harms)] e pirolisi degli esteri benzilici contenuti in questo materiale. Il benzene stesso fu ottenuto per la prima volta da Faraday nel 1825 da un sottoprodotto della produzione di gas illuminante dalla pirolisi del grasso di balena (e non del carbone!). In seguito fu anche ottenuto

per distillazione con calce dell'acido benzoico prodotto dal benzoino (Mitscherlich, 1834), una resina aromatica ottenuta dallo *Styrax benzoin* Dryland, che ispirò il nome del composto [8]. In tutti questi casi, la filiera rinnovabile non era competitiva con la produzione dal catrame di carbone, una fonte che, a cavallo del Novecento, iniziò poi ad essere gradualmente sostituita dal petrolio.
In una prospettiva storica, è evidente come la produzione di fine chemicals sia nata come progetto di economia circolare associato allo sfruttamento di uno scarto industriale, il catrame di carbone, ma si sia poi sviluppata in modo autonomo e in termini economici lineari, diventando una voce importante nell'utilizzo delle risorse primarie idrocarburiche. La tendenza è oggi, paradossalmente, quella di ritorno alle origini, ottenendo il maggior numero di composti primari da fonti naturali. Quindi, toluene non più dal balsamo di tolù, ma dalla fermentazione di biomasse cellulosiche, come descritto per la prima volta nel 2018 da Keasling [9].

Biomasse di scarto e scarti di lavorazione associati alla produzione di fine chemicals botanici

La produzione di fine chemicals a partire da biomasse per produrre estratti o molecole pure comporta un processo estrattivo fisico (distillazione) o di trasferimento di fase solido-liquido (estrazione con solvente), seguito poi da purificazione per ripartizione, cromatografia e/o cristallizzazione. Rispetto alle biomasse originanti dalla filiera alimentare o boschiva, i volumi sono ridotti, ma tuttavia ancora potenziamente interessanti per sviluppare processi di co-produzione di fine chemicals da una singola biomassa.
Le biomasse di scarto dell'industria farmaceutica e nutraceutica possono essere classificate in due grandi categorie, quelle agricole (pre-estrattive) e quelle di processo (post-estrattive). Le biomasse di scarto a monte del processo estrattivo sono essenzialmente biomasse agricole, costituite cioè semplicemente dalle parti del vegetale non utilizzate per la produzione di fine chemicals. La consistenza di queste biomasse varia molto a seconda della natura del composto prodotto e dell'organo vegetale da cui viene isolato. Ad esempio, la produzione degli estratti di mirtillo (*Vaccinium myrtillus* L.) non è associata alla generazione di biomasse di scarto pre-estrattive, dato che la raccolta riguarda solo le bacche della pianta, ed un caso analogo è quello della serenoa [*Serenoa repens* (Bartram) J.K. Small], di cui vengono raccolte esclusivamente le bacche. Mirtillo e serenoa sono piante perenni e la raccolta dei loro frutti non danneggia in modo diretto la pianta, pur avendo effetti sulla sua diffusione a ragione della sottrazione dei semi alla disseminazione. Anche resine e gommo-resine come l'incenso (*Boswellia serrata* Roxb.) sono ottenute per incisione e raccolte selettivamente rispetto al resto della pianta. In altri casi, la quantità di biomasse di scarto pre-estrattive è, invece, consistente, come nel caso della produzione estrattiva di cannabinoidi. In questo caso si utilizzano solo le infiorescenze della canapa (*Cannabis sativa* L.), ma il resto della pianta è ancora potenzialmente utilizzabile per la produzione della fibra. Più complicata è invece la gestione delle biomasse di scarto pre-estrattive derivanti dall'isolamento del paclitaxel dalle radici del *Taxus media hicksii*, in quanto tutte le parti della pianta sono velenose.
Le biomasse post-estrattive rappresentano, invece, quanto rimane di una biomassa dopo il processo estrattivo. Queste biomasse sono molto diverse da quelle pre-estrattive, in quanto contaminate dal solvente utilizzato per l'estrazione, o dall'acqua utilizzata per l'estrazione in corrente di vapore, e il loro sfruttamento pone problemi tecnici e regolatori particolari.
Per scarti di lavorazione si intendono, infine, le frazioni derivanti da processi di ripartizione dell'estratto primario, da processi cromatografici, o da cristallizzazione. Queste miscele di composti naturali hanno una composizione dipendente non soltanto dalla natura della biomassa di partenza, ma anche dal processo di purificazione utilizzato. Un esempio interessante di utilizzo di scarti di lavorazione farmaceutici fu la produzione commerciale di vitamina B12 dai brodi di fermentazione per la produzione dell'antibiotico streptomicina, un processo realizzato dalla Merck in USA alla fine degli anni Quaranta [10].

Aspetti di efficienza energetica, sicurezza e regolatori associati al recupero di biomasse farmaceutiche/nutraceutiche

Il recupero di frazioni di lavorazione post-estrattive non comporta problemi particolari, in quanto il solvente è già generalmente recuperato, portando all'ottenimento di un residuo secco in genere dotato di buona conservazione. La situazione è, d'altro canto, molto diversa per le biomasse vegetali di scarto. La prima sfida nel loro coinvolgimento in un processo di economia circolare è rappresentata dalla loro gestione economica e sicura a livello pre- e post-estrattivo.

Analogamente alle biomasse di scarto della filiera agro-alimentare, anche quelle pre-estrattive associate alla produzione di fine chemicals sono umide e necessitano, quindi, di stabilizzazione nei riguardi di fenomeni fermentativi, anche in relazione alla produzione di micotossine. Nel caso la filiera non preveda la possibilità di procedere ad una prima trasformazione in campo, è necessario ridurre il contenuto di acqua della biomassa, che al momento della raccolta può essere del 50-90%, sotto il 10% in peso mediante processi di essiccamento. Per quanto si tratti di processi tecnologicamente non molto complessi, è necessario che gli impianti da utilizzare per questa prima fase del processo siano disponibili in prossimità delle coltivazioni, per evitare di trasportare ingenti quantità di materiale vegetale.

Per le biomasse post-estrattive la situazione è ulteriormente complicata dalla contaminazione con il solvente di estrazione. Nel caso di biomasse estratte con acqua o con anidride carbonica in condizioni supercritiche, è sufficiente evitare fenomeni di degradazione fermentativa. Se invece si è impiegato un solvente organico, la manipolazione di biomasse contenenti quantità rilevanti di solvente organico pone problemi associati a tossicità e infiammabilità del solvente. L'etanolo è, ad esempio, uno dei solventi più utilizzati per la sua limitata tossicità e può essere impiegato per la produzione di prodotti ad uso alimentare. Tuttavia, oltre ai problemi di infiammabilità (punto di infiammabilità 12 °C), l'etanolo è anche soggetto ad una normativa fiscale particolare, secondo il quale biomasse contenenti concentrazioni di etanolo superiori al 5% (volume/peso) sono sottoposte alle accise di alcol e bevande alcoliche [11]. Tale limitazione regolatoria è un ostacolo alla mobilitazione di queste biomasse, il cui recupero deve essere quindi fatto a livello intramurale.

Esempi di circolarizzazione di filiera farmaceutica/nutraceutica

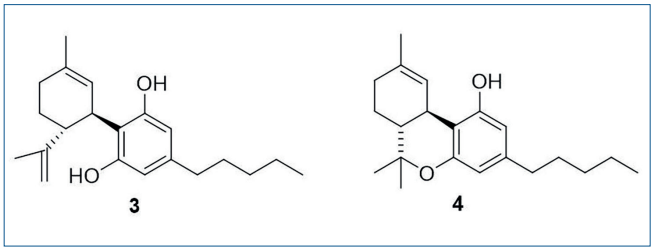
Verranno descritti tre esempi, esemplificativi dell'utilizzo di biomasse pre-estrattive, post-estrattive e di scarti di lavorazione.

a) Canapa e cannabidiolo (CBD)

Il CBD (**3**) è il principio attivo del farmaco Epidiolex, utilizzato per il trattamento di alcune forme di epilessia giovanile di origine genetica (sindromi di Lennox-Gastaut e di Dravet). Solo il prodotto di isolamento è approvato come principio attivo farmaceutico (API) ed è ottenuto dalle infiorescenze della canapa da fibra (*Cannabis sativa* L.). In questa chemovar di canapa, il contenuto di Δ^9-tetraidrocannabinolo (**4**), composto narcotico ed epilettogeno, è inferiore allo 0,2%. La biomassa primaria residua è costituita dallo stelo della pianta e dalle foglie, che hanno titoli molto bassi di cannabinoidi. È tuttavia possibile "ibridare" la filiera farmaceutica con quella alimentare, utilizzando per la produzione di CBD la biomassa proveniente dalla rimozione dei semi dall'infiorescenza, un materiale il cui titolo in cannabinoidi si avvicina a quello delle infiorescenze non ancora fecondate [12]. La purificazione del CBD dagli estratti comporta, inoltre, la generazione di frazioni ricche di cannabinoidi che potrebbero essere variamente utilizzate, ad esempio come pesticidi biodegradabili [13].

b) Mirtillo

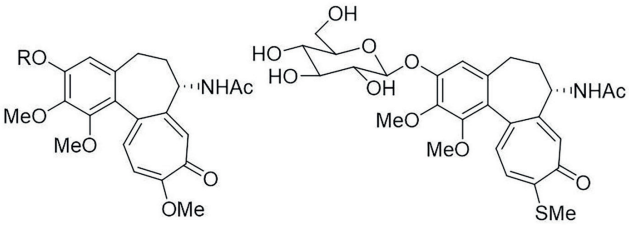
Le bacche di mirtillo sono usate per la produzione di miscele di antocianosidi utilizzate nel mercato



farmaceutico e nutraceutico con indicazioni nel campo oculistico e vascolare [14]. La biomassa è costosa e proviene quasi completamente dai Paesi Nordici, dove esiste una filiera consolidata di raccolta spontanea nei mesi estivi e di congelamento. Questa operazione è essenziale per il trasporto, in quanto la buccia delle bacche è molto delicata e la sua rottura porterebbe alla liberazione di attività enzimatica idrolitica, con deglicosidazione degli antocianosidi ed effetti negativi sulla loro stabilità. Per la produzione degli estratti, le bacche ancora congelate vengono omogeneizzate in presenza di etanolo che denatura le glicosidasi. L'estratto etanolico è poi purificato per passaggio su resina per separare la componente zuccherina e amminoacidica da quella antocianosidica. Le frazioni di testa del processo su resina sono ricche di zuccheri e utilizzabili in alimentazione. Dalla biomassa residua, per filtrazione, si ottengono i semi, la cui estrazione carbonica porta ad un olio ricco (50%) di acidi poliinsaturi essenziali, con un rapporto omega-3:omega-6 di circa 1. Questo olio, con il nome commerciale di Omegablue, è utilizzato in cosmetica e in alcuni Paesi in alimentazione come alternativa vegetale alle miscele di acidi omega-3 di derivazione ittica.

c) Gloriosa (Gloriosa superba *L.*)

La pianta, di probabile origine africana (è la pianta nazionale dello Zimbabwe) è coltivata soprattutto in India a scopo ornamentale e per la produzione dei semi, estremamente velenosi perché ricchi di colchicinoidi. Dall'estratto primario, in frazioni a polarità diversa si ottengono sia la colchicina (**5a**) che il glucoside del suo 3-demetil derivato (colchicoside, **5b**). La colchicina ha un uso diretto in terapia, per il trattamento acuto della crisi di gotta e quello cronico della febbre famigliare mediterranea, una malattia genetica. Il colchicoside viene invece convertito nel tiocolchicoside (**6**) che è utilizzato come miorilassante. Le due produzioni non sono ortogonali, in quanto la colchicina può essere convertita in tiocolchicoside, e il colchicoside in colchicina. Questi due processi di interconversione sono stati brevettati [15, 16] e permettono di sfruttare in modo ottimale una biomassa la cui filiera è soggetta a periodi di scarsità. La richiesta di colchicina potrebbe inoltre aumentare in modo significativo a ragione del suo possibile utilizzo in nuove patologie, incluse le infezioni gravi da Covid-19 [17].



R
5a Me
5b β-glucosil

6

Conclusioni

La produzione dei principi attivi botanici (molecole singole o estratti di utilizzo farmaceutico, nutraceutico o essenziero) opera largamente in un classico contesto lineare di *take-use-waste*. La sua trasformazione in senso circolare pone problematiche diverse da quello della filiera alimentare o forestale. Le biomasse di scarto primarie hanno, infatti, volumi relativamente modesti e contengono sovente concentrazioni significative di metaboliti secondari che potrebbero interferire con un loro utilizzo fermentativo. Le biomasse di scarto secondarie sono, invece, contaminate dai solventi utilizzati nel processo estrattivo. Nel caso di utilizzo di solventi infiammabili i problemi sono anche regolatori, in quanto le biomasse sono classificate come materiale infiammabile, mentre le biomasse umide, come quelle provenienti dalla distillazione in corrente di vapore, sono soggette a rapida degradazione fermentativa. L'essicamento di queste biomasse comporta consumi energetici non indifferenti e risulterebbe conveniente solo nel caso di ottenimento di prodotti a valore commerciale molto elevato. L'ottimizzazione della filiera deve quindi necessariamente orientarsi verso la co-produzione di attivi, come esemplificato in contesto pre-estrattivo per la canapa, post-estrattivo per il mirtillo e di scarti di lavorazione per la gloriosa.

BIBLIOGRAFIA

[1] B. Schaefer, Natural Products in the Chemical Industry, Springer, Heidelberg, 2014.

[2] M.R. Lee, *J. R. Coll. Physicians Edinb.*, 2011, **41**, 78.
[3] C. Espro, E. Paone *et. al., Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 11191.
[4] J. Brunetton, Pharmacognosy, Intercept, Parigi, 1999, 1016.
[5] R. Kaiser, Meaningful Scents around the World, Wiley-VCH, Zurich, 2006, 8.
[6] P. Ball, Colore: una biografia, RCS Libri 2001, 207-239.
[7] W. Sneader, Drug Prototypes and their Exploitation, Wiley, Chichester, 1996, 81-179.
[8] L.C. Newell, *J. Chem. Ed.*, 1926, **3**, 1248.
[9] H.R. Beller, A.V. Rodrigues *et al.,* *Nature Chem. Biol.*, 2018, **14**, 451.
[10] E.L. Rickes, N.G. Brink *et al., Science,* 1948, **108**, 634.
[11] Decreto Legislativo 26 ottobre 1995, n. 504, Testo unico delle disposizioni legislative concernenti imposte sulla produzione e sui consumi e relative sanzioni penali e amministrative. Capo III Alcole e Bevande Alcoliche, Sezione 1, Art. 27.
[12] P. Allegrini, G. Appendino, *La Chimica e l'Industria online*, 2018, **2**(6), 12, **DOI: http://dx.medra.org/10.17374/CI.2018.100.6.12.**
[13] M. Ahmed, Q. Peiwen *et al., Sci. Rep.* 2020, **10**, 522, **DOI: 10.1038/s41598-019-57092-5.**
[14] P. Morazzoni, E. Bombardelli, *Fitoterapia*, 1996, **57**, 3.
[15] E. Bombardelli *et al.*, Indena SpA, European Patent EP0931161.
[16] F. Donzelli *et al.*, Indena SpA, International Patent Application WO2021/255618.
[17] M.I. Lopes, L.P. Bonjorno, *RMD Open*, 2021, **7**, 001455.

Botanical Active Principles and Circular Economy

Compared to the use of waste biomasses of food and forestry origin, the one of plant wastes associated to the production of pharmaceutical, perfumery and nutraceutical active ingredients must cope with issues of volume and/or solvent contamination. The co-production of actives seems the best way to exploit these biomasses, as highlighted by the discussion of specific case-histories.

VETRINA SCI

Polo SCI - Polo a manica corta, a tre bottoni, bianca ad effetto perlato, colletto da un lato in tinta, dall'altro lato a contrasto con colori bandiera (visibili solo se alzato), bordo manica dx con fine inserto colore bandiera in contrasto, bordo manica a costine, spacchetti laterali con colore bandiera, cuciture del collo coperte con nastro in jersey colori bandiera, nastro di rinforzo laterale. Logo SCI sul petto. Composizione: piquet 100% cotone; peso: 210 g/mq; misure: S-M-L-XL-XXL; modello: uomo/donna. Costo 25 € comprese spese di spedizione.

Distintivo SCI - Le spille in oro ed in argento con il logo della SCI sono ben note a tutti e sono spesso indossate in occasioni ufficiali ma sono molti i Soci che abitualmente portano con orgoglio questo distintivo.
La spilla in oro è disponibile, tramite il nostro distributore autorizzato, a € 40,00.
La spilla in argento, riservata esclusivamente ai Soci, è disponibile con un contributo spese di € 10.00.

Francobollo IYC 2011 - In occasione dell'Anno Internazionale della Chimica 2011 la SCI ha promosso l'emissione di un francobollo celebrativo emesso il giorno 11 settembre 2011 in occasione dell'apertura dei lavori del XXIV Congresso Nazionale della SCI di Lecce. Il Bollettino Informativo di Poste Italiane relativo a questa emissione è visibile al sito: www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino_illustrativo.pdf
Un kit completo, comprendente il francobollo, il bollettino informativo, una busta affrancata con annullo del primo giorno d'emissione, una cartolina dell'Anno Internazionale della Chimica affrancata con annullo speciale ed altro materiale filatelico ancora, è disponibile, esclusivamente per i Soci, con un contributo spese di 20 euro.

Foulard e Cravatta - Solo per i Soci SCI sono stati creati dal setificio Mantero di Como (www.mantero.com) due oggetti esclusivi in seta di grande qualità ed eleganza: un foulard (87x87cm) ed una cravatta. In oltre 100 anni di attività, Mantero seta ha scalato le vette dell'alta moda, producendo foulard e cravatte di altissima qualità, tanto che molte grandi case di moda italiana e straniera affidano a Mantero le proprie realizzazioni in seta. Sia sulla cravatta che sul foulard è presente un'etichetta che riporta "Mantero Seta per Società Chimica Italiana" a conferma dell'originalità ed esclusività dell'articolo. Foulard e cravatta sono disponibili al prezzo di 50 euro e 30 euro, rispettivamente, tramite il nostro distributore autorizzato.

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio, simone.fanfoni@soc.chim.it