

# NUTRACEUTICI DI ORIGINE VEGETALE: RICERCA E SVILUPPO IN AZIENDA

## Botanical nutraceuticals: company research and development

Paolo Morazzoni

Indena SpA, Milano

### Keywords

Nutraceutical  
Research & development  
Botanical  
Standardization

### Abstract

Despite the protracted economic crisis, nutraceuticals represent since many years one of the fastest growing market in many European countries being Italy at the top of the list. This trend is also reported at the international level confirming a gradual but constant change in the cultural attitude of consumers worldwide. In this scenario, botanical-based nutraceuticals are by far the sub-group of products provided with the highest turn-over. As a matter of fact, the global nutraceutical market is expected to reach about 35 billion euros in 2020. On the other side, the rapid development of this market, paralleled by an impressive increase in the number of operators, is facing a regulatory scenario, which is trying with some delay to maintain the control of this crowded area. In Europe, for example, the full resolution of the harmonized claiming policy for botanical nutraceuticals is still pending. In this framework, companies seriously operating in the area are oriented to consider quality of the ingredients and preclinical and clinical documentation of the products as an unavoidable approach in order to fulfil both regulatory agencies requirements and consumer expectations. By respecting this correct approach, high quality products provided with convincing documentation of safety and efficacy can be prepared in order to fulfil the most relevant market needs.

## Introduzione

*L'interesse mondiale per la nutraceutica è in aumento, ma è necessario promuovere l'informazione, monitorare costantemente la qualità produttiva e adeguare la legislazione.*

In netta controtendenza con l'andamento critico della economia nazionale che ha caratterizzato a grandi tratti l'ultimo decennio, uno dei settori che ha rivelato una crescita costante nello stesso arco di tempo con un tasso di crescita annuale composto medio intorno al 9% [1] è quello degli integratori alimentari o nutraceutici. All'interno di questo compartimento di così rilevante vitalità, i prodotti monocomponenti o multicomponenti a base erbale hanno poi rappresentato la sezione più agguerrita in termini di incrementi costanti di vendite. Anche per il 2016, secondo i dati di FederSalus, questo trend sembra essere confermato dal momento che l'anno si è chiuso con un incremento del 6,5% (in valore) e del 5,4% (in volume), con un fatturato globale superiore ai 2,7 miliardi di euro. Cifre da capogiro che fanno invidia a molti altri settori della nostra economia, inclusi quelli più vicini al campo salutistico che invece registrano situazioni di stallo o addirittura di calo del fatturato. L'Italia è in questo settore, insieme alla Germania, uno dei Paesi a più elevato tasso di crescita in Europa, ma la situazione internazionale sembra ancora una volta confermare questo trend. Secondo il report 2017 della Market&Market, il mercato globale dei nutraceutici cresce del 7% annuo ed è destinato a raggiungere nel 2020 il valore di circa 35 miliardi di euro. Anche a livello internazionale i nutraceutici a base erbale costituiscono la fascia a più alto tasso di crescita.

A questo contesto internazionale di grande omogeneità per quanto comporta il fermento commerciale del settore della nutraceutica, ed in particolare dei prodotti di

origine erbale, fa invece da contro-altare una situazione regolatoria disomogenea e spesso in ritardo sulle esigenze del mercato. Senza volere entrare nel merito di questa complessa materia, oggetto peraltro di altri interventi su questo stesso volume, è però necessario spendere almeno qualche commento sulla situazione europea, dove il problema della armonizzazione di questo importante settore costituisce a tutt'oggi un notevole *challenge* per il legislatore. La Commissione Europea (CE) ha recentemente riconosciuto l'esistenza di due possibili scenari, uno legato al mantenimento della situazione legislativa attuale (con tutti gli aspetti problematici ben noti) e l'altro invece volto, attraverso un cambiamento di importanti aspetti legislativi, al riconoscimento di una specificità ai derivati botanici. Questi cambiamenti dovrebbero in particolare riguardare il riconoscimento della tradizione d'uso a fini di concessione di *claims*, la definizione dei concetti di qualità e sicurezza e la rivalutazione delle basi del mutuo riconoscimento. In sintonia con questo secondo scenario sta evolvendo l'esperienza BELFRIT, cioè l'accordo per il libero utilizzo di prodotti di origine botanica che sono stati selezionati come integratori in Belgio, Francia e Italia. Sulla base dell'esperienza BELFRIT, che è stata molto apprezzata da esponenti della CE, si stanno muovendo anche altri Paesi europei quali Polonia, Spagna, Croazia, Romania e Germania. È questo sicuramente un approccio auspicabile e che dovrebbe portare a breve ad una situazione di armonizzazione più avanzata.

Le aziende che operano in questo settore, e che in Italia sono aumentate in modo progressivo negli ultimi anni, si trovano quindi a dovere affrontare aspetti regolatori complessi (ancora di più se operano sul mercato internazionale) che devono essere coniugati con aspetti strategici di ricerca e sviluppo di prodotti per il settore salutistico, in ottemperanza con i *market needs* più rilevanti.

## Valutazione delle necessità del mercato e identificazione di aree di interesse per l'azienda

Le analisi dei mercati più importanti (EU, USA, Giappone) a questo riguardo, indipendentemente dalle tipologie dei canali di vendita, mettono in evidenza una situazione ben delineata per quanto concerne le aree a maggiore richiesta di prodotti innovativi. In questo contesto emergono quindi: nutrizione per lo sport, benessere gastrointestinale, *mood/relaxing*, declino cognitivo/memoria, benessere articolare, prevenzione cardiovascolare, protezione epatica. La grande scommessa per il futuro di questo mercato sarà quindi quella di mettere a punto prodotti spendibili in queste aree del mercato nutraceutico. I prodotti a base erbale che mostrano una candidabilità in questi settori possono derivare sia dalla esperienza epidemiologica, riguardante prevalentemente le piante di origine alimentare, che dall'enorme bacino delle diverse culture fitoterapiche occidentali e orientali. È in ogni caso necessario che i prodotti siano ottemperanti rigorosamente i criteri di qualità e riproducibilità industriale, oltre che essere caratterizzati da una documentazione preclinica e clinica convincente.

## Le materie prime

*Per ottenere materie prime vegetali di alta qualità, esperti botanici monitorano le coltivazioni conformi alle norme Good Agricultural and Collection Practices (GACP), e alti standard qualitativi sono ottenuti nel massimo rispetto dell'ambiente e della biodiversità.*

Uno degli aspetti più critici inerenti lo sviluppo di prodotti di origine erbale è senz'altro quello legato alle problematiche di qualità delle materie prime che vengono impiegate per l'allestimento di derivati standardizzati quali per esempio gli estratti. Le piante che vengono utilizzate per la preparazione di prodotti nutraceutici possono oggi essere o di origine spontanea o derivanti da coltivazioni. La nostra scelta oggi si orienta prevalentemente verso l'utilizzo di piante coltivate (55% circa) poiché garantiscono una continuità di filiera maggiore oltre che una garanzia importante di standardizzazione e controllo dei contaminanti. Nel caso si utilizzino ancora piante da raccolta spontanea, oggi comunque le tecnologie più avanzate, come ad esempio l'analisi sequenziale del DNA, consentono di ridurre al minimo l'errore di scelta della specie botanica appropriata. Con lo scopo di mantenere un grado qualitativo elevato delle materie prime vegetali, le aziende tendono oggi ad adottare (con i dovuti adattamenti) anche per il settore nutraceutico le linee guida correntemente utilizzate per il campo farmaceutico. In questo contesto, infatti, la normativa europea impone da circa un decennio le cosiddette *Good Agricultural and Collection Practices* (GACP), che prevedono una sequenza di eventi volti a documentare la tracciabilità del materiale vegetale e dei presupposti di qualità. Le GACP prevedono infatti la necessità della fase di training sia per raccoglitori che

coltivatori (*Section 4*), della documentazione inerente tutti gli aspetti che possono compromettere la qualità (*Section 7*: fertilizzanti, pesticidi, fattori di crescita, fumiganti), la definizione del materiale di partenza (*Section 8*: semi, materiale di propagazione) e delle coltivazioni (*Section 9*: metalli pesanti, altri composti chimici, limiti dei residui, qualità acqua di irrigazione), le condizioni di raccolta (*Section 11*: controllo dell'umidità, controllo dei contaminanti, pulizia dei contenitori), le condizioni di magazzinamento primario (*Section 12*: taglio, pulizia, lavaggio, essiccamento) e infine le condizioni di packaging, immagazzinamento e distribuzione (*Section 14*).

Facendo riferimento a queste linee guida, è oggi possibile compiere in modo corretto il primo passo della preparazione di un nutraceutico, cioè la messa a punto del materiale vegetale di partenza, con una accettabile “*batch to batch quality consistency*”. Il controllo del grado di accettabilità raggiunto del materiale vegetale di partenza viene peraltro certificato internamente dal severo controllo di qualità, che può decidere nel merito dell'avanzamento a fasi successive.

## Il processo estrattivo

Anche per le fasi successive dove il materiale viene processato per la preparazione del prodotto finale, come un estratto standardizzato, le aziende più importanti del settore nutraceutico tendono oggi ad applicare o a pretendere direttamente dal produttore alcuni concetti di qualità che vengono correntemente impiegati per il settore farmaceutico. In altre parole ci riferiamo ai procedimenti di *Good Manufacturing Practices* (GMP) e in particolare alle ICH Q7/Parte II delle GMP che rappresentano le linee guida armonizzate internazionalmente dall'industria e dalle agenzie regolatorie, sotto l'egida dell'ICH, che regolano la produzione dei principi attivi farmaceutici. Queste prevedono una sequenzializzazione documentata di tutto il procedimento produttivo a partire dalla quarantena della biomassa (il prodotto vegetale selezionato nella fase precedente) e al suo controllo finale di qualità, alla macinazione, alla estrazione, alla eventuale purificazione, all'essiccamento, al controllo di qualità e infine alla spedizione. Nel corso di questo processo vengono eseguiti una serie di quelli che vengono definiti “*in-process controls*”, che hanno lo scopo di esercitare un controllo durante la produzione.

## La ricerca applicata in azienda

*Il riferimento alle linee guida riguardanti le materie prime e la loro processazione estrattiva consente la messa a punto di prodotti standardizzati e riproducibili industrialmente e che possono essere sottoposti alla verifica di sicurezza ed efficacia attraverso studi pre-clinici e clinici.*

Il riferimento alle linee guida riguardanti le materie prime (GACP) e la loro processazione estrattiva (GMP) consente la messa a punto di prodotti standardizzati e riproducibili industrialmente e che possono essere agevolmente sottoposti alla verifica di sicurezza ed efficacia attraverso studi pre-clinici e clinici, in accordo con i *requirements* definiti per il settore nutraceutico.

A questo riguardo può essere utile riferirci ad alcuni esempi di nostri prodotti recentemente lanciati in settori differenziati del mercato nutraceutico internazionale.

La messa a punto a livello di laboratorio e quindi industriale di questi prodotti ha comportato, in assonanza con quanto descritto nei paragrafi precedenti, un lungo lavoro di selezione delle materie prime e una loro solida validazione per quanto concerne il contenuto in pesticidi residui (effettuato con tecniche incrociate HPLC-MS/MS e GC-MS/MS), micotossine quali aflatossine (purificazione per immunoaffinità e analisi con HPLC-MS/MS), metalli pesanti (effettuata con ICP-MS). Soltanto dopo questa severa selezione le materie prime sono poi state utilizzate per le fasi successive fino all'allestimento del formulato finale.

## Curcumina biodisponibile (Meriva®)

Il rizoma della *Curcuma longa* L. (Fam. Zingiberaceae) è utilizzato da millenni in molti Paesi asiatici sia per scopi nutrizionali che per scopi terapeutici. Il rizoma contiene una famiglia molto interessante di polifenoli, i curcuminoidi, che contano ormai una letteratura imponente relativa alle loro innumerevoli proprietà biologiche. Secondo le più recenti acquisizioni infatti i curcuminoidi sono in grado di modulare in modo selettivo alcuni eventi molecolari fondamentali presenti sia a monte (AP-1, NF-κB etc.) che a valle (interleuchina-6, MMP-9 etc.) del processo infiammatorio [2-4] oltre che essere in grado di operare a livello epigenetico come modulatori di espressione di fattori rilevanti nello stesso processo [5]. Come molti altri polifenoli naturali, anche

i curcuminoidi sono però gravati da alcuni problemi relativi alla loro biodisponibilità orale (bassa assorbibilità, elevato metabolismo presistemico, rapida *clearance*) che limitano il loro potenziale utilizzo in ambito nutraceutico. Sono stati fatti numerosi tentativi per migliorarne la biodisponibilità orale [6] e tra questi il più documentato da un punto di vista farmacocinetico è quello che prevede una formulazione mirata con lecitina (fitosoma) a dare il prodotto finito (Meriva®) [7, 8].

Meriva®, grazie al notevole miglioramento della biodisponibilità orale dei curcuminoidi, ha quindi consentito lo sviluppo di una serie di sperimentazioni precliniche e cliniche che ne hanno documentato sia la *safety* che l'efficacia in diversi ambiti del settore nutraceutico, quali per esempio la *sport nutrition* [9, 10] e la *joint-health* [11-13].

### **Estratto standardizzato biodisponibile di *Boswellia serrata* (Casperome®)**

La resina (*frankincense*) che si ottiene dalla corteccia di alcune specie del genere *Boswellia*, e in particolare dalla *Boswellia serrata* (fam. Burseraceae), contiene alcuni principi attivi (acidi boswellici) di grande interesse biologico e farmacologico, oggetto di un numero rilevante di pubblicazioni scientifiche. Già nel 2008 sul *British Medical Journal* [14] veniva celebrata la grande potenzialità clinica di estratti ottenuti dalla *Boswellia serrata* in alcuni contesti di supporto terapeutico quali asma, malattie infiammatorie dell'intestino, artrite reumatoide. Lavori scientifici molto recenti hanno in parte delucidato i principali meccanismi d'azione degli acidi boswellici, che sono relati alla capacità di modulare alcuni importanti *aspetti* regolatori anche in questo caso del processo infiammatorio, come ad esempio la mPGEs-1 e la catepsina G [15].

Anche per questi peculiari triterpenoidi, gli acidi boswellici, è descritta in letteratura una bassa ed erratica biodisponibilità per via orale rendendo necessario l'impiego di dosi molto elevate per potere raggiungere effetti valutabili e correlabili ai livelli plasmatici [16]. Gli acidi boswellici hanno dimostrato a livello preclinico di essere notevolmente avvantaggiati dalla formulazione fitosomiale con lecitina [17]. Questo favorevole quadro farmacocinetico preclinico ha poi trovato conferma in un recente studio in volontari sani dove la somministrazione di 500 mg di Casperome® ha per la prima volta consentito di raggiungere livelli plasmatici farmacologicamente attivi di alcuni importanti acidi boswellici [18]. La validazione di questo schema posologico ha poi consentito di effettuare alcuni studi clinici in cui Casperome® ha dimostrato di possedere un buon grado di efficacia in diversi ambiti tra cui l'asma [19], la radiculopatia cervicale e lombare [20], la epicondilita laterale e la tendinopatia achillea [21]. Più recentemente Casperome® ha anche dimostrato di essere un valido mezzo per il co-trattamento del dolore artrosico del ginocchio in giocatori professionali di rugby, aprendo quindi la strada per un suo interessante impiego nella *sport nutrition* [22].

### **Combinazione mirata di estratti standardizzati di *Cynara cardunculus L.* e *Zingiber officinale Rosc.* (Prodigest®)**

Gli estratti di carciofo e di zenzero trovano da sempre un largo impiego nel settore gastroenterologico. Lo zenzero è utilizzato nella medicina tradizionale cinese e indiana per il trattamento di cattiva digestione, flatulenza, nausea e vomito. Recentemente è stato osservato che questi effetti possono essere spiegati soprattutto da una marcata azione procinetica a livello gastrico di alcuni componenti (gingeroli) della radice della pianta [23]. Il carciofo, in particolare l'estratto ottenuto dalle foglie, esercita invece un effetto procinetico a livello dell'intestino tenue, che potrebbe quindi integrarsi con quello dello zenzero.

Nella combinazione razionale Prodigest® è stato possibile realizzare un prodotto che ha risolto da un punto di vista fitochimico alcuni aspetti problematici della stabilità di alcuni componenti dello zenzero, e dall'altro aspetti di standardizzazione dell'estratto di carciofo che qui è utilizzato, mantenendo inalterata la composizione nativa delle foglie. Sulla base di queste caratteristiche, Prodigest® è stato poi sottoposto a studi clinici che hanno confermato da un lato un importante effetto procinetico [24] e dall'altro una significativa capacità di migliorare sintomi e qualità della vita di soggetti con un quadro riferibile alla dispepsia funzionale di diversa eziopatogenesi [25]. Gli effetti clinici rivelati da Prodigest® sono poi di particolare rilevanza in quanto sono

stati osservati in assenza totale di effetti collaterali. Questo ultimo aspetto è ancora più interessante alla luce delle recenti limitazioni d'uso per prodotti ad attività procinetica quali ad esempio il domperidone.

## Considerazioni conclusive

La rilevanza del mercato nutraceutico in Italia e nel contesto internazionale è testimoniata dagli importanti e costanti incrementi di fatturato registrati nell'ultimo decennio (con ancora più incisività per i prodotti di origine botanica) e dalla crescita imponente del numero degli operatori di settore. Questo dato, in netta controtendenza con una crisi economica globale che ha caratterizzato molti dei Paesi del blocco occidentale, delinea un importante riassetto culturale dei consumatori per quanto concerne aspetti di benessere e di prevenzione delle principali patologie cronico-degenerative. In questo contesto si osserva in parallelo una qualche incertezza delle agenzie regolatorie che stentano a stare al passo con un mercato a così rapida crescita. Nel caso dei prodotti di origine botanica, per esempio, assistiamo a livello europeo ad una situazione di attesa protratta per quanto concerne una decisione definitiva sulle possibilità di *claiming* salutistico. In questa cornice le aziende che vogliono approcciare in modo serio il mondo della nutraceutica non possono che affidare nella propria capacità "educativa" nei confronti del consumatore rendendolo partecipe e cosciente della importanza imprescindibile degli aspetti di qualità e di documentazione preclinica e clinica dei prodotti che vengono immessi nel mercato.

## Bibliografia

- [1] Nielsen Scan Track.
- [2] Aggarwal, Harikumar. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2009; 41: 40.
- [3] Wilken et al. Molecular cancer. 2011; 10: 12.
- [4] Noorafshan, Ashkani-Esfahani. Current Pharmaceutical Design. 2013; 19: 2032.
- [5] Reuter et al. Genes Nutr. 2011; 6: 93.
- [6] Jantarat C. Int. J. Pharmacy Pharmac. Science. 2013; 5: 493.
- [7] Marczylo et al. Cancer. Chemother. Pharmacol. 2007; 60: 171.
- [8] Cuomo et al. J. Nat. Prod. 2011; 74: 664.
- [9] Drobic et al. J. Int. Soc. Sports Nutr. 2014; 11: 31.
- [10] Sciberras et al. J. Int. Soc. Sports Nutr. 2015; 12: 5.
- [11] Belcaro G et al. Alternative Medicine Review. 2010; 15: 337.
- [12] Belcaro G et al. Panminerva Medica. 2010; 52: 55.
- [13] Belcaro G. et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014; 18: 3959.
- [14] Ernst E. British Medical Journal. 2008; 337: a2813.
- [15] Scior T. et al. J. Chem. Inf. Model. 2014; 54: 978.
- [16] Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavec M. Clin. Pharmacokinet. 2011; 50: 349.
- [17] Hüsch J, Bohnet J, Fricker G. Fitoterapia. 2013; 84: 89.
- [18] Riva A, Morazzoni P, Artaria C. et al. Phytomedicine. 2016; 23: 1273.
- [19] Di Pierro F et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015; 19: 3757.
- [20] Lazzaro F, Loiero M. GIOT. 2014; 40: 249.
- [21] Lazzaro F. GIOT. 2014; 40: 141.
- [22] Franceschi F, Togni S, Belcaro G et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20: 4156.
- [23] Giacosa A, Morazzoni P, Bombardelli E et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015; 19: 1291.
- [24] Lazzini S, Polinelli W., Riva A et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20: 146.
- [25] Giacosa A, Guido D, Grassi M et al. Evidenced-Based Compl. Alternat. Med. ID 915087.