

FUNDACIÓN COTEC PARA LA INNOVACIÓN TECNOLÓGICA



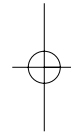
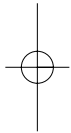
**QUÍMICA
VERDE**

DOCUMENTOS COTEC SOBRE OPORTUNIDADES TECNOLÓGICAS



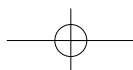


DOCUMENTOS
COTEC SOBRE
OPORTUNIDADES
TECNOLÓGICAS



Primera edición.
Febrero 1997

ISBN 84-920020-6.9



ÍNDICE

1. Presentación	5
2. Introducción y aspectos generales	9
3. Materias primas	13
1. Plantas aromáticas	16
2. Plantas medicinales	17
3. Algas	18
4. Material vegetal para productos dietéticos, nutracéuticos y aditivos de alimentación	19
5. Bio-masa forestal	19
6. Excedentes del mosto de la uva	19
7. Subproductos	20
4. Productos finales por áreas de aplicación	21
1. Alimentaria	21
1.1. Edulcorantes	21
1.2. Antioxidantes y conservantes	23
1.3. Aromas y saborizantes	24
1.4. Aceites esenciales	25
1.5. Fibras dietéticas	25
2. Productos de para-farmacia	26
3. Productos farmacéuticos	27
4. Productos para cosmética	31
5. Pectinas y dextranos	32
6. Pesticidas de origen botánico	33

5. Tecnologías de producción	35
1. Técnicas físico-químicas	35
1.1. Extracción	35
1.2. Cromatografías	38
2. Obtención de productos quirales	39
3. Procesos enzimáticos	43
3.1. Hidrólisis de celulosa	44
3.2. Hidrólisis de almidón	44
4. Otros procesos biotecnológicos	45
6. Otros aspectos	49
1. Tendencias nacionales en recursos, demanda y producción de estos productos de origen vegetal	49
2. Normativas y registros para las diferentes aplicaciones	54
7. La investigación en España. Algunas líneas de I+D en este sector	59



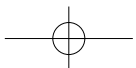
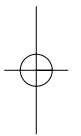
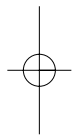
La Fundación Cotec para la Innovación Tecnológica organiza regularmente Sesiones de Identificación de Oportunidades Tecnológicas, en línea con su objetivo de fomentar la innovación tecnológica en la empresa y en la sociedad españolas.

Estas sesiones tienen como finalidad concreta conocer las oportunidades que ofrecen las nuevas tecnologías, así como la forma en que podrían ser abordadas.

En ellas la Fundación Cotec reúne a un cualificado grupo de expertos empresariales y de investigadores de la universidad y de centros de I+D, para que analicen las posibilidades de aplicación de determinadas tecnologías y las oportunidades que ofrecen para los distintos sectores.

En esta ocasión, la Fundación Cotec ofrece el resultado de la sesión dedicada a la Química Verde, que tuvo lugar el día 12 de Marzo de 1996 en la sede de la Fundación Cotec.

La sesión ha contado con profesionales del sector industrial y con representantes de la universidad y de centros de I+D, coordinados por M^a Dolores Conde, Consultora en Gestión y Transferencia de Tecnología, que preparó y coordinó el material de esta publicación.



Participantes en la Sesión Cotec sobre la Química Verde

- D. Antonio Alcaide
Laboratorios Andrómaco
- Dra. M^a Angeles Cases
INIA
- D. Luis Castañer
Universidad Politécnica de Madrid
- D. Joaquín Díaz
Asac Pharmaceutical International, A.I.E.
- Dr. Manuel Esteban
DERETIL
- Dra. Marta Herráiz
Instituto de Fermentaciones Industriales, CSIC
- Dr. Juan Antonio Hueso
Smith Klein Beecham
- D. José Antonio Martín Pereda
Universidad Politécnica de Madrid
- D. Emilio Muñoz
CSIC
- D. Juan Mulet
Fundación Cotec
- Dña. Beatriz Presmanes
ANEP
- D. Carlos San Juan
Cia. General del Algarrobo de España, S.A.
- Dr. Francisco Saura
Instituto del Frio, CSIC
- Dr. Arturo Velasco
Universidad Complutense de Madrid

- D. Manuel Zahera
Fundación Cotec

Coordinadora

- Dña. M^a Dolores Conde
Consultora en Gestión y Transferencia de Tecnología

2

INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS GENERALES

Bajo la denominación de "Química Verde" se ha tratado de analizar un conjunto de productos químicos de origen vegetal, que pueden obtenerse bien directamente del material vegetal (plantas, arbustos o árboles, etc.), como de sus transformados o subproductos y residuos derivados de este material.

Los productos a los que nos referimos son sustancias químicas, de estructuras moleculares a veces simples, pero lo mayoría de ellas muy complejas ya que, en definitiva, se trata de biomoléculas.

Conviene mencionar que, desde el punto de vista medioambiental, las tecnologías de producción de estos compuestos son de las que pueden considerarse limpias, ecológicas o verdes, permitiendo además, en ocasiones, que sus subproductos y residuos sirvan como materia de partida para la obtención de otras sustancias.

Se ha considerado oportuno para el análisis y estudio de estos productos agruparlos por sus propiedades, prestaciones y actividad, más que por su formulación química, y según las áreas de aplicación a que van destinados.

Desde el punto de vista comercial son productos de los que podríamos llamar de "Química Fina y Especialidades", que conllevan bajos volúmenes de producción y precios de venta elevados.

Los subsectores industriales de aplicación considerados son el Alimentario y Farmacéutico y Cosmético-Perfumero. Son pues a las empresas encuadradas en estos subsectores a las que puede interesar conocer las perspectivas, tanto productivas como tecnológicas, de estos productos de origen vegetal.

Adicionalmente, este análisis de "oportunidades tecnológicas" puede sugerir nuevos caminos a las industrias, consideradas como fabricantes de productos sintéticos de Química-Fina, en su mayoría de origen mineral, ya que actualmente son los suministradores de muchos de los productos químicos intermedios, necesarios para preparar las especialidades incluidas en los subsectores mencionados.

Es difícil estimar en cifras lo que la producción, comercio, y otros índices sectoriales puede representar en España entre el conjunto de productos que se mencionan en este documento. En algunos apartados correspondientes a "Productos finales por área de aplicación" se indican aspectos productivos, comerciales y de tendencias de mercado, y de forma más global, en el apartado 6.1. ("Tendencias nacionales en recursos, demanda y producción").

Para la obtención de estos productos de origen natural, frente a los sintéticos, existe una primera necesidad de aislarlos, seguida de su identificación posterior, fraccionamiento y purificación, hasta llegar a las especificaciones requeridas para su aplicación final.

Es decir, una vez determinadas las estructuras moleculares de estas sustancias (muchas veces, dada su complejidad, por semejanza con otras conocidas), se caracterizan sus propiedades, funciones y actividad, a fin de establecer su posible aplicación o destino industrial.

Cabe deducir de lo anterior que el desarrollo necesario para la industrialización de este tipo de productos se ha visto muy limitado hasta que han aparecido los grandes avances logrados, en materia de:

- 1) Técnicas físico-químicas de aislamiento de los componentes, fundamentalmente extracciones más selectivas.
- 2) Sistemas analítico-instrumentales de identificación, en particular espectrométricos y electromagnéticos.
- 3) Métodos de obtención por biosíntesis o biotransformación, con la utilización de la moderna ingeniería genética.

La secuencia establecida para este documento ha sido la siguiente:

Materias primas:

Revisión y análisis global de las posibles materias primas vegetales.

Productos finales:

Estudio de los productos finales clasificados por sus sectores de aplicación: Alimentario, Farmacéutico y Cosmético-Perfumero. Aparte se han incluido algunos productos que pueden ser utilizados en los tres sectores (como biopolímeros) y también los pesticidas de origen botánico.

Tecnologías de producción:

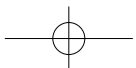
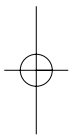
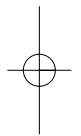
Incluye breve descripción de las tecnologías de producción más significativas.

Otros aspectos:

En este apartado se contemplan aspectos productivos, comerciales y normativos, que afectan a las materias primas y a los productos finales, según los sectores de aplicación a que van destinados.

Capacidad de I+D en España:

Consideraciones sobre la situación de la investigación y el desarrollo de estos productos en España.



3

MATERIAS PRIMAS

En este apartado se han recogido algunos aspectos globales de la disponibilidad de material vegetal y de las tendencias en la Agricultura, como principal productor del material vegetal, materia de partida para los productos que hemos llamado de "Química Verde".

De forma específica se enumeran aquellas plantas y arbustos que, de forma más significativa, aportan estas sustancias con propiedades y actividad para las aplicaciones industriales que estudiamos. Estas son: plantas aromáticas, plantas medicinales, algas, y cereales, leguminosas, frutales y hortalizas principalmente.

Se relacionan a continuación algunos subproductos o residuos, específicos del sector agrícola y forestal español, que pueden tener una utilización para la obtención de algunas de las sustancias estudiadas.

Dado que el material de partida para obtener los productos que vamos a analizar procede, como hemos dicho, en gran parte de un sector primario como es la Agricultura, parece conveniente analizar el futuro y las tendencias de este sector, sobre todo en lo que los adelantos técnicos y sus previsibles efectos pueden representar para la disponibilidad de recursos vegetales.

Es una opinión unánimemente admitida que la Agricultura, ya de finales de este siglo y en los 2000, será la conocida como de "producción sostenida". Su productividad crece regularmente para hacer frente al aumento de las necesidades y de la demanda de alimentos; por ello se necesita continuar con las investigaciones, para después aplicar sus resultados en los campos siguientes: dominio de las técnicas de riego, sistemas de cultivo mixtos y de producción combinados, policultivos, selección de variedades de plantas cultivadas resistentes a parásitos y a organismos patógenos. En particular, llegar a disponer de plantas modificadas o enriquecidas en determinadas sustancias y que permitan en su industrialización obtener productos no sólo destinados a la alimentación y sus industriales auxiliares sino para otras aplicaciones relacionadas con la salud y el bienestar de la humanidad y un máximo aprovechamiento de sus subproductos y residuos.

Algunas organizaciones expertas en la materia hacen las siguientes previsiones:

- hacia el año 2030, la población mundial alcanzará la cifra de 10.000 millones de personas, es decir el doble de la población actual, y consumirá más del doble en alimentos; esto se deberá al hecho de que los países recientemente industrializados tendrán los medios para procurarse dietas de mejor calidad;
- las sociedades serán más conscientes de la necesidad de protección del medio-ambiente y las prácticas agrarias deberán respetarlo; se eliminarán los pesticidas dañinos para el entorno y para la salud de la población; los fertilizantes sintéticos seguirán usándose, pero sus dosis se controlarán de manera que la contaminación del agua por los nitratos sea mínima;
- sólo un número reducido de agricultores practicará la agricultura básica; esta tendencia ya es normal en todo el mundo, incluso en los países en vías de desarrollo más poblados, como la India y China;

- se cultivará más la tierra, dado el aumento de los regadíos con la creación de nuevas presas y carreteras que extenderán las fronteras de la agricultura, pero la superficie de las tierras fértiles sólo aumentará a base de grandes inversiones de capital:
- la agricultura masiva (al aire libre) se practicará al menos durante cien años más; en los años 2030-2050, cuando resulte barata la energía de fusión nuclear, podrán practicarse cultivos hidropónicos bajo luz artificial, pero quizá haya que esperar un largo tiempo antes de que este sistema se generalice.

Por otra parte, el impacto en los diversos campos de aplicación de la agronomía y de la zootécnia, de nuevas técnicas, producto de los progresos realizados en biología molecular y celular, así como en informática, modificará mucho la producción agroindustrial, cuantitativa y cualitativamente.

También puede efectuarse una agricultura sostenida con la ayuda de la biotecnología y las innovaciones químicas. Estas innovaciones no pretenden resolver por sí mismas los problemas agrícolas del mundo, sino que mediante el apoyo de una nueva política estatal pueden contribuir a solucionar estos problemas, de tal manera que la agricultura sostenida aparezca como una opción agrícola, útil y beneficiosa.

La adopción de estas nuevas técnicas se hará al mismo tiempo que el perfeccionamiento o la aplicación a mayor escala, sobre todo en los países en desarrollo, de las técnicas corrientes en los campos de la agronomía y de la zootécnia.

En la selección y mejora de variedades de plantas cultivadas, el recurso a técnicas de micropropagación de plantas mediante cultivo de células, tejidos y órganos vegetales, así como la aplicación de la ingeniería genética para transferir genes de una planta a otra, no deben frenar los esfuerzos desplegados en el campo de la selección por los métodos ordinarios. Éstos ya tienen en su activo resultados muy importantes y han sido el origen de la "revolución verde".

Queda todavía mucho que hacer para mejorar la resistencia de las plantas cultivadas a los microorganismos patógenos y a los insectos parásitos, su tolerancia a los medios extremos y para obtener mayor provecho de su potencial de producción. Sería un error creer que la transferencia mediante técnicas de recombinación genética de genes de resistencia a la enfermedad y a las plagas conducirá, necesariamente, a la creación de variedades más longevas que las que han sido seleccionadas por los métodos clásicos de mejora de plantas.

Los 7.000 millones de habitantes que poblarán la Tierra durante los primeros decenios del siglo XXI continuarán obteniendo sus subsistencias de las mismas plantas que actualmente se cultivan, pero entonces hará falta obtener producciones máximas, especialmente en los países en desarrollo y en las regiones tropicales. Es, sobre todo, en esos países y en esas regiones donde hace falta aumentar las producciones medias al nivel correspondiente a la potencialidad de las especies vegetales cultivadas.

Todo lo dicho anteriormente principalmente lo que se refiere a la salud vegetal de estos cultivos y recursos agrícolas, es válido para los forestales, que también sirven de materia prima para algunos de los productos y aplicaciones que se analizan en este documento.

1. Plantas aromáticas

La flora española es abundante en especies (plantas y frutos), ricas en aceites esenciales y fragancias, pero muchas de ellas no se han aprovechado hasta el momento desde el punto de vista industrial.

Podemos enumerar entre otros: el espliego, el romero, el eucaliptus globulus, la salvia, la mejorana, el poleo, el hinojo, el laurel, el limón, la naranja, la mandarina, el mirto, el orégano, el tomillo rojo, el ciprés, la lavanda y la menta.

2. Plantas medicinales

La utilización de plantas o derivados de ellas como herramientas para la curación de diferentes trastornos de la salud, está ampliamente documentada desde la Antigüedad en todas las culturas. Incluso hoy día, se considera que aproximadamente dos tercios de la población mundial se medica habitualmente con productos derivados de las plantas medicinales, siguiendo las pautas ancestrales de la medicina.

La investigación farmacéutica desde sus inicios se dirigió al aislamiento de los compuestos responsables de la actividad curativa, para luego llegar a su elucidación estructural y finalmente conseguir su caracterización; la tarea era ardua y difícil, hasta tal punto que durante décadas la investigación en estos compuestos se fue reduciendo

El renacimiento de la química de los productos naturales, en general, y vegetales en particular, y su utilización para la obtención de compuestos activos como agentes terapéuticos ha venido guiado, en la última década sobre todo, por las posibilidades abiertas en el campo de la Biología Molecular.

En particular el hecho de poder realizar ensayos bioquímicos a nivel molecular, que permiten comprobar la actividad de una sustancia mediante una reacción bioquímica y posteriores mediciones colorimétricas, fluorimétricas o radiológicas, habituales en los laboratorios químicos, ha sido decisivo. Este conjunto de ensayos es aplicable a las mezclas complejas de moléculas, de gran variedad estructural, que aparecen en los extractos de las plantas, y que se pueden utilizar como fuente natural para la obtención de productos de aplicación farmacéutica.

Son muchas también las plantas que en sus diferentes partes, raíces u hojas, siempre que su identificación botánica sea rigurosa, pueden utilizarse como materia de partida para productos de para-farmacia que no requieren los mismos registros sanitarios que los llamados productos éticos. También para

este tipo de productos se emplean mezclas de plantas, si bien entonces ha de demostrarse la composición cualitativa y cuantitativa de la mezcla, en el producto final.

Ya hemos indicado que los extractos de plantas, tanto acuosos como no acuosos, pueden servir como fuente de productos de aplicación terapéutica, pero también según los últimos avances técnicos se pueden llegar a fraccionar y purificar estos extractos complejos, identificando cada componente y estudiando luego su actividad biológica y su posible aplicación posterior.

3. Algas

Cuando en 1970 se inició la actividad investigadora en el campo de los productos naturales de origen marino, era imposible predecir que los organismos marinos podrían ser una fuente tan abundante y diversa de compuestos o sustancias biológicamente activos.

De los 6.500 productos aislados, de origen marino, el 25% proceden de algas. En principio los productos se aislaron a partir de las algas rojas, pero entonces los métodos y ensayos existentes no permitían la identificación estructural.

Los rápidos avances tecnológicos en este campo como en el de los bio-ensayos de actividad, potenciaron el interés por el estudio de otros productos aislados también de las algas pardas y de las algas verdes. En la década del 1977 a 1987, aproximadamente 833 nuevos compuestos procedían de algas.

En general puede decirse que los compuestos más citotóxicos conocidos se han aislado de organismos marinos. La actividad farmacológica encontrada en un porcentaje sustancial de compuestos estructuralmente divergentes, reafirma y robustece la potencialidad de los productos procedentes de algas, como una importante fuente para el descubrimiento de nuevas drogas. El cultivo en laboratorio de micro-algas parece emerger como una fuente potencial y abundante de sustancias bioactivas con destino terapéutico.

4. Material vegetal para productos dietéticos, nutracéuticos y aditivos de alimentación

Los vegetales que dan origen a los productos de este sector alimentario, que vamos a analizar, son principalmente: cereales, leguminosas, frutas, algunas hortalizas y también arbóreas, como el eucalipto y la jara.

Un material base para edulcorantes, azúcares, secuestrantes, estabilizantes y otros aditivos de alimentación, es: el almidón, procedente principalmente de cereales.

5. Bio-masa forestal

Parece interesante mencionar que residuos forestales sobre todo de madera de eucalipto, según algunos desarrollos realizados en España, cuando son sometidos a un tratamiento térmico específico, de pirólisis rápida en lecho fluido, pueden llegar a producir un líquido, Bio-Oleo, que en su composición es rico en determinadas sustancias químicas como: el hidroxiacetaldehído (humo líquido), el levo-glucosán, el oxitol y el ácido acético.

6. Excedentes del mosto de la uva

El hecho de que en la Unión Europea haya cada vez más excedentes de vino y que haya propuesto a España reducir en un 20% su producción actual, hace que existan grandes excedentes de mosto de uva, que pueden utilizarse para obtención por biotransformaciones de productos industriales como: aminoácidos, fructosa, pectinas, dextranos, colorantes como la astaxantina, o incluso antibióticos como la natamicina.

7. Subproductos

Del material vegetal residual que es válido como materia prima para algunos de los productos que estamos analizando cabe resaltar:

- la cáscara de cítricos de la que se pueden obtener según veremos más adelante, pectinas y un componente edulcorante.
- el hueso de la aceituna, del que se extrae un tipo de tocoferol (antioxidante) y secuestrante de radicales libres.

4

PRODUCTOS FINALES POR ÁREAS DE APLICACIÓN

A continuación se estudian los productos finales que van al consumo, como componentes o principios activos en los sectores alimentario, farmacéutico y cosmético. Se incluyen, por separado: las pectinas y dextranos ya que pueden emplearse como componentes en productos finales de los tres sectores mencionados.

Se hace una última referencia a aquellas sustancias de origen vegetal que presentan actividad como pesticidas de amplio espectro.

1. Alimentaria

1.1. Edulcorantes

Son muy diversas las proteínas de origen vegetal que poseen gran poder edulcorante y que sirven además de complemento proteico de los alimentos. En algunos casos llegan a tener un poder edulcorante 2.000/2.500 veces superior a la sacarosa; este es el caso por ejemplo de la taumatina, que procede de una planta que aparece en las zonas forestales húmedas del Africa Occidental y Central. A partir de 1978 se extendió el consumo de taumatina a Japón y posteriormente a Estados Unidos, donde se han realizado varias investigaciones por diferentes empresas con aplicación de la ingeniería genética a fin

de aumentar los rendimientos de producción y reducir su precio. La Sociedad Tate and Lyle vende desde entonces este edulcorante y ha establecido plantaciones en Ghana, Liberia y Malasia.

El estebióxido y el rebandióxido, son oligosacáridos extraídos de una planta originaria de América del Sur, que la empresa Toyo Sugar comercializa en Japón, cuyo poder edulcorante es 300 veces mayor que el de sacarosa. Desde entonces, para mejorar la producción de la mencionada planta, se han desarrollado técnicas de micropropagación por cultivo de células y tejidos, lo que además ha permitido seleccionar plantas con elevados contenidos en estebióxido. También se han realizado estudios de aclimatación de esta planta, en regiones subtropicales y mediterráneas, en particular en Israel.

Uno de los últimos edulcorantes descubiertos es la hernandulcina, extraída de las hojas y las flores de una planta de origen mexicano. La existencia de esta planta fue mencionada ya en 1576 por un médico español, Francisco Hernández; de ahí el nombre dado a la sustancia edulcorante extraída de ella, oleaginosa e incolora y cuya estructura química describieron en 1985 investigadores americanos, observando que pertenece al grupo de los sesquiterpenos, totalmente distinta de la estructura de los edulcorantes que se habían aislado hasta el momento.

Es también importante el empleo como edulcorante de hidrolizados de almidón hidrogenado, como los que llegan a contener hasta 87% en peso de maltitol, y de hidrolizados de almidón hidroxipropilado, que pueden emplearse para sustituir a la sacarosa, por su menor aporte calorífico en los alimentos finales.

Conviene resaltar la posibilidad de utilizar el almidón de cereales y de arroz y sus hidrolizados para obtener: productos edulcorantes per se, otros capaces de potenciar el efecto de edulcorantes sintéticos y finalmente jarabes de azúcares como el de glucosa, según los diferentes sistemas de hidrólisis y

sacarificación que se emplean. Este aspecto se analizará más adelante en el apartado de tecnologías de producción.

En los últimos desarrollos realizados por una empresa española se ha logrado obtener un jarabe de azúcares a partir de la vaina de la algarroba troceada, que contiene fundamentalmente: sacarosa, fructosa y glucosa.

Otro edulcorante de origen vegetal hipocalórico, ha sido desarrollado por una empresa española a partir de la corteza de una determinada clase de naranjas.

Este producto, denominado Neohesperidina dimetilchalcona tiene aproximadamente unas 2000 veces más poder edulcorante que la sacarosa (de azúcar de caña o de remolacha). Actualmente se trabaja en el proceso de purificación final del producto.

1.2. Antioxidantes y conservantes

En 1938 se aisló, en una fracción del aceite de germen de trigo e identificó desde el punto de vista químico, el tocoferol o vitamina E, cuya característica más notable es su poder antioxidante.

Se encuentra principalmente en el aceite mencionado y en aceites extraídos de semillas de otros frutos oleaginosos y también en el hueso de la aceituna, así como en determinadas verduras y legumbres.

Los tocoferoles en su forma Alfa, Beta y Ganma, poseen actividad antioxidante porque impiden la auto-oxidación de los ácidos grasos muy insaturados cuando se hallan expuestos al oxígeno molecular, y asimismo protegen la actividad de otras vitaminas como las A y C, evitando su oxidación en presencia de grasas no saturadas.

El más activo es el Alfa-tocoferol, que se usa en forma de acetato, por ser más estable para conservación y almacenaje de alimentos, incluso congelados.

Es por tanto la vitamina E, junto a las fibras dietéticas, uno de los elementos de nutrición humana que pueden ser considerados también, en denominación moderna, como productos “nutracéuticos”, por su doble papel de alimentos y beneficiosos para la salud, incluyéndose así en el tratamiento y prevención de enfermedades.

Otro grupo de antioxidantes polifenólicos naturales de origen vegetal son los obtenidos a partir de extractos de especias, fundamentalmente romero y salvia.

En la actualidad la demanda de antioxidantes naturales está creciendo notablemente, ya que el empleo de antioxidantes químicos sintéticos, de mayor poder antioxidante, se está viendo sometido a restricciones legales, cada vez más severas.

1.3. Aromas y saborizantes

Durante más de 40 años, la investigación sobre aromas era un campo reservado a los químicos; hoy día se ha convertido en un tema interdisciplinario (con la física y la biología), en el que los esfuerzos de los laboratorios van orientados hacia las necesidades del consumidor (innovación y variedades) y sobre todo a las expectativas de sus diversas aplicaciones. En el empleo de los aromas, en particular, son muy pocos los que no están de acuerdo con aquello de que los productos naturales son buenos y seguros. Este aspecto es importante sobre todo en su utilización como aditivo de alimentación, donde se han realizado los mayores esfuerzos tecnológicos, para que estas sustancias, en su obtención, tengan la menor pérdida en su calidad nutricional.

Las técnicas de fabricación más empleadas son: métodos físicos de extracción, destilación y concentración, fisico-químicos, ósmosis inversa y finalmente biotecnológicos.

1.4. Aceites esenciales

La industria de aceites esenciales en España ha sido una industria creciente hasta la década de los sesenta, con una fuerte presencia en los mercados internacionales, fundamentalmente en Europa y Estados Unidos.

Desde entonces, el consumo se ha ido reduciendo, por una parte debido a la fuerte competencia de los productos químicos sintéticos aromáticos, por otra al agotamiento de ciertas zonas de producción y finalmente, en lo que se refiere a España, por las continuas sequías padecidas en los últimos años.

En particular la producción de aceite de espliego ha disminuido un 10% aproximadamente, debido a la sequía de los últimos 5 años.

La mayor producción, en nuestro país, corresponde a los aceites esenciales de Cistus (jara), hinojo amargo, lavanda, limón, mejorana, naranja amarga y dulce, de Petigrain bigardo, de Petigrain limonero, de Petigrain mandarina y de romero.

De estos aceites esenciales unos van destinados a alimentación y otros pueden usarse en cosmética y perfumería.

1.5. Fibras dietéticas

Se incluyen en este análisis estos productos del sector de la nutrición terapéutica, por considerar que se trata de productos de origen vegetal que exigen una tecnología de proceso cada vez más avanzada y por la evolución tan rápida que está sufriendo su consumo. La aparición de nuevos productos se realiza siempre a ritmo mayor que en los años precedentes y la investigación descubre cada vez más el papel beneficioso que desempeñan para la salud.

La fibra dietética está enmarcada en algunos países, entre las recomendaciones específicas de salud y educación nutricional.

El consumo actual de fibra en los países europeos está alrededor de 20g./persona/día y la recomendación general de nutriólogos y organizaciones sanitarias es elevar esa cifra a 30g., de los cuales al menos el 30% debería ser fibra soluble. Esto ha propiciado la aparición en el mercado de diferentes alimentos enriquecidos en fibra.

Recientemente se ha puesto de manifiesto que una parte del almidón de los alimentos es indigestible tiene unas propiedades fisiológicas similares a la fibra y, aplicando tratamientos tecnológicos adecuados se puede incrementar el contenido de almidón resistente en alimentos procesados, lo que supone incrementar su cantidad de fibra.

Los productos comerciales elaborados a base de fibra, están sufriendo una evolución acelerada. En pocos años se ha pasado de las fibras de cereales, las más habituales, a las de frutas, que pueden considerarse de mayor calidad por su alto contenido en fracción soluble y más amplio campo de aplicaciones. También se están desarrollando algunas a partir de legumbres y verduras. En este campo puede haber un gran potencial para la industria ya que muchos de los subproductos de fábricas de zumos y conservas vegetales son fuentes de fibra de alta calidad.

Es importante señalar que algunas de las fibras de frutas y legumbres mediterráneas y tropicales llevan asociados componentes bioactivos, como son: flavonoides, polifenoles y carotenos, que pueden actuar como antioxidantes y secuestrantes de radicales libres, en determinadas composiciones, con efectos muy positivos para la salud humana.

2. Productos de Para-farmacia

Cuando se someten las plantas, tanto sus raíces como las hojas o mezclas de plantas, a simples operaciones físicas de

secado, triturado, homogeneización de partículas, etc., pueden dar lugar a los productos denominados para-farmacéuticos, por su aplicación beneficiosa para la salud, en forma de infusiones en su mayoría.

Para la comercialización de estos productos es importante, primero, una identificación botánica rigurosa de las plantas, seguida de una determinación cualitativa y cuantitativa de la composición, si se parte de mezclas de plantas.

En algunos casos estos productos pueden servir como previos para los pasos posteriores de obtención de extractos y de los que serían considerados productos éticos, con propiedades de actividad terapéutica específica.

Es importante distinguir estos productos de para-farmacia, sobre todo en cuanto a Reglamentación y Registro Sanitario se refiere, de los verdaderos productos farmacéuticos (medicamentos). Este aspecto será contemplado más adelante en el Apartado 5.2.

3. Productos farmacéuticos

La industria farmacéutica en la actualidad dirige grandes esfuerzos al hallazgo de nuevos compuestos con actividades biológicas específicas, mediante el "screening" de extractos directos de las plantas. La investigación en este campo pone énfasis en disponer de una buena y extensa colección de material de partida, fundamentalmente extractos, que cubran la mayor diversidad de géneros, especies y ecosistemas, de manera que puedan encontrar una amplia expresión de todo tipo de metabolitos secundarios, asegurando de esta forma una gran variedad estructural.

Una vez que se determina que estos extractos cumplen los requisitos de actividad mínima adecuados, se ve si su evaluación secundaria se adapta a los requerimientos necesarios.

Cuando se llega a este punto hay que utilizar una metodología que permita identificar, lo antes posible, compuestos ya descritos para que el esfuerzo de aislamiento y determinación estructural se centre únicamente en las sustancias verdaderamente interesantes. Los objetivos a alcanzar con estas metodologías en el laboratorio, son:

- 1) Conseguir una purificación rápida y simple de las muestras, lo que se realiza mediante técnicas de extracción en fase sólida, que consisten en una miniaturización de la cromatografía, técnica que ya se está utilizando a escala industrial para purificación de productos naturales.
- 2) Para la obtención de información estructural de los compuestos deseados lo más rápidamente posible, la herramienta ideal es la cromatografía de gases, combinada con la espectrometría de masas. Teniendo en cuenta que ya se dispone de un catálogo informatizado de espectros de masas así como del apoyo de otras bases de datos, donde se pueden localizar propiedades o datos como la masa molecular o la taxonomía de la fuente natural, es fácil la identificación de los compuestos ya descritos.

Los compuestos obtenidos y caracterizados, constituyen la base sobre la que se realizan "a posteriori" las modificaciones para mejorar las propiedades y la actividad de estos compuestos, con el objetivo de conseguir finalmente el agente terapéutico más apropiado.

Estas transformaciones actualmente son tanto químicas como biológicas y, dentro de estas últimas, cabe reseñar las llevadas a cabo con cultivos de tejidos vegetales en medio líquido.

Los avances de la Botánica, la Bioquímica, la Biología Molecular y la Química Orgánica permiten divisar un futuro esperanzador para muchos productos aplicables en Medicina con origen en fuentes vegetales.

Las aplicaciones terapéuticas más significativas de los productos desarrollados hasta el momento, algunos ya industrializados, son:

- Anti-inflamatorios
- Anti-virales
- Anti-tumorales
- Inmunosupresores
- Antiparasitarios
- Antihipertensión
- Antibióticos
- Analgésicos

A continuación se dan algunos ejemplos concretos de productos identificados.

Se han aislado en una universidad española proteínas inactivadoras del ácido ribonucleico, tales como: la Nigrina B, aislada de la corteza de *Sambucus Nigra*, la Nigrina L, aislada de las hojas del mismo árbol y la Ebulina, aislada de las hojas también de un árbol de la misma familia de *Sambucus*. Estas proteínas tienen potencial utilidad en la terapia del Cáncer y del SIDA.

También se han obtenido principios activos, como neuro-inmunosupresores, a partir de extractos vegetales de plantas de helecho. Tras una extracción típica se ha hecho la concentración y purificación posteriores por un proceso líquido-líquido, a través de resinas de intercambio iónico.

A partir de la semilla del cardo mariano que se importa de Rusia, y por técnicas de hidrólisis enzimática, se ha llegado a obtener una composición que presenta notable actividad como anti-inflamatorio.

Desde 1990 se vienen desarrollando en España, a través de una agrupación de interés económico de varios laboratorios, proyectos de investigación encaminados al estudio de plantas medicinales procedentes de Centroamérica y Suramérica, a través del programa IBEROEKA. En particular se ha estudiado en 60 plantas la actividad farmacológica como antitumoral, antiviral, antiinflamatoria, inmunomoduladora y antiparasitaria.

Para la evaluación de estas actividades se ha contado con la colaboración de diferentes Centros Públicos de Investigación.

De las 60 plantas estudiadas, se encontró actividad en 12 de ellas, lo que dio origen a una segunda fase de proyecto IBEROEKA, cuyo objetivo es el "Aislamiento y análisis de los principios activos seleccionados"; el fraccionamiento de los extractos obtenidos de las plantas, se lleva a cabo por distintas técnicas cromatográficas.

Los resultados favorables han animado a la agrupación a intentar el estudio de 40 nuevas plantas, en un proyecto que se ha iniciado en 1996.

Mencionamos a continuación algunos de los productos activos, para especialidades farmacéuticas que ya han sido autorizados por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, como son:

- El Anapsol obtenido del rizoma del *Polypodium Leucotomos*, indicado particularmente para tratamiento de determinadas dermatitis pero que además, según los ensayos de investigación preclínica, posee actividad como neuroprotector e inmunomodulador. En la actualidad se ha iniciado un ensayo clínico para ver particularmente los efectos de este producto sobre las funciones neuro-cerebrales y muy en particular en enfermos con demencia senil en grado medio/moderado.
- Otro producto, la capsaicina, que se obtiene del *capsicum asinum*, variedad picante del pimiento, está indicado principalmente para el tratamiento de dolores musculares y articulares, por su acción sobre los neurotransmisores del impulso doloroso.
- Finalmente se incluye un producto, denominado CL-95, procedente de un extracto purificado de los rizomas de la *Curcuma Longa*, que se encuentra en fase de Registro Sanitario, y que posee elevado poder como antioxidante y captador de radicales libres, al igual que los tocoferoles de los que hablamos en el apartado de antioxidantes.

Estos productos pueden actuar como protector de la oxidación de las lipoproteínas (colesterol de baja densidad), contribuyendo a disminuir de forma notable los riesgos de desarrollo de un proceso de arterioesclerosis.

Algunos alcaloides, como la escopolamina, han sido extraídos de plantas cultivadas durante muchos años en Extremadura y han servido como principio activo para un analgésico ampliamente comercializado en España.

Se ha comprobado también la actividad farmacológica como antiinflamatorio de determinados flavonoides, extraídos de corteza de cítricos, identificados como hesperidina, naringina y nobiletina. Existe como producto ya comercializado la hidroxietilrutina, que se utiliza para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la debilidad del sistema venoso sanguíneo y para prevenir derrames y hemorragias. Son también diversos los efectos beneficiosos de productos de esta familia sobre el sistema vascular central del ser humano.

4. Productos para cosmética

Algunos de los productos de origen vegetal, como los aromas, esencias, los antioxidantes, los secuestrantes de radicales libres, que ya hemos mencionado en su aplicación en la industria alimentaria, tienen también utilización por sus propiedades, características y prestaciones en la industria cosmética y de perfumería. Revisaremos ahora aquéllos más específicos como la xantina, las saponinas, los flavonoides, polifenoles, etc.

Se ha comprobado que pigmentos como la xantina, o sus sales, procedente de extractos vegetales, se utilizan para preparación de composiciones cosméticas de uso tópico, en particular dermatológicas, para favorecer la pigmentación de la piel y del cabello y también para reforzar las defensas naturales de la piel contra la radiación solar.

La utilización de saponinas o sapogeninas, para favorecer la renovación de la epidermis o estimular la regeneración del cabello, es muy frecuente en las composiciones cosméticas o farmacéuticas.

Estas saponinas proceden en muchos casos de extractos vegetales de las hojas y las raíces de la alfalfa.

Son varios los flavonoides y ácidos fenólicos de origen vegetal los que se emplean como antioxidantes y filtros solares, (de la luz UV), en composiciones cosméticas, en particular el flavonoide llamado nurocetina que parece presentar la mayor actividad para esta aplicación.

Otros productos de origen vegetal, como las pectinas y los dextranos, tienen gran aplicación por sus propiedades como estabilizantes, dispersantes, etc., en las composiciones cosméticas, pero también en alimenticias y farmacéuticas, sobre todo en la producción de encapsulados de estas composiciones.

Se estudian, a continuación en punto aparte, estos productos, así como su obtención a partir de subproductos vegetales.

5. Pectinas y dextranos

Las pectinas, en su consideración de polímeros naturales, presentan propiedades como estabilizante y dispersante, de gran aplicación tanto en composiciones alimenticias, cosméticas e incluso farmacéuticas. Pero también en su despolimerización se forman polisacáridos, que están siendo la base de su utilización en el encapsulado de las composiciones mencionadas, siendo esta una forma de presentación cada vez más frecuente de estos productos ya que permite, en su aplicación con cada cápsula, incorporar gradualmente componentes de diferentes efectos, tanto alimenticios como cosméticos o farmacéuticos.

Las pectinas se obtienen en procesos de transformación de almidón, pero también están presentes en la cáscara de dife-

rentes frutos vegetales, como es el caso de la naranja y del arroz. Su obtención en este último caso, se realiza por un proceso fermentativo, con diferentes especies de levadura, tales como Sacaromyces, Endomices y Cándida, entre otras.

Una utilización reciente de las pectinas está en la protección de superficies sólidas, sobre todo en zonas litorales, frente a la contaminación por hidrocarburos.

Los dextranos, compuestos considerados también como polímeros naturales, presentan algunas aplicaciones similares a las pectinas, sobre todo en el microencapsulado de productos para alimentación, farmacia o cosmética.

Pero adicionalmente y en forma de sulfato (y otros derivados) aporta su actividad biológica como citotóxico, bactericida e incluso antitumoral en las composiciones en que está presente.

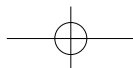
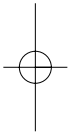
Su obtención puede realizarse por hidrólisis enzimática del almidón, pero también por separación cromatográfica en fase gel, a partir de la sacarosa.

6. Pesticidas de origen botánico

Las propiedades antisépticas e insecticidas de productos extraídos de determinadas plantas forman parte del acervo cultural de muchos pueblos, sobre todo en el subcontinente Indostánico y en el Sureste asiático. Este es el caso de la azadiractina y el aceite de Nimba, productos extraídos de la Azadirachta Indica que actualmente se producen en Estados Unidos. Se trata de plaguicidas de amplio espectro, biodegradables, que también pueden servir como abono foliar, que es como se registra en España, y son aplicables al suelo frente a los Nematodos, por ejemplo.

Agentes inhibidores de la proteinasa de determinadas larvas se han aislado también de plantas como el repollo, y por ello se emplean como larvicidas.

Se reconoce también la actividad como insecticida, fungicida y bactericida, a diferentes flavonoides, flavonas, flavononas y polifenoles, presentes y extraídos de la corteza de cítricos y también de la corteza del eucalyptus.





1. Técnicas físico-químicas

1.1. Extracción

Los métodos de extracción más tradicionales para la obtención de los productos estudiados han sido: la destilación con arrastre de vapor y la extracción con disolventes orgánicos.

Vamos a analizar con más detalle el denominado **“Extracción con fluidos supercríticos”**, SFE, por ser el de mayor interés tecnológico de los últimos años en sus diferentes aplicaciones, principalmente para obtener productos de origen vegetal.

El empleo de fluidos en condiciones supercríticas, es decir cualquier fluido mantenido a una presión y temperatura superiores a los valores que definen el llamado punto crítico, para la extracción de compuestos de sus matrices naturales, se basa en que poseen las ventajas inherentes a gases y a líquidos. Es decir, la baja viscosidad de un fluido supercrítico favorece su penetrabilidad en el material de partida, mientras que su relativamente alta densidad le confiere un elevado poder de solvatación, lo que facilita en gran medida el proceso de extracción.

Entre los distintos fluidos supercríticos utilizados, el dióxido de carbono es, indudablemente, el más empleado debido a su carácter no tóxico, incoloro, inodoro, no inflamable y no corrosivo, a su reducido coste y a las ventajas experimentales que implican los bajos valores de su temperatura y presión críticas (31° C y 73 atm, respectivamente).

La utilidad de su empleo en procesos de interés tecnológico se resume, en líneas generales, en los siguientes puntos: a) posibilidad de realizar la experimentación a bajas temperaturas; b) ausencia casi total de residuos; c) optimización de la selectividad de la extracción variando la densidad del fluido; d) bajo consumo energético, y e) facilidad de eliminación.

Algunas aplicaciones de interés del empleo de fluidos supercríticos a la obtención de productos de origen vegetal se mencionan brevemente a continuación:

a) Extracción de alcaloides de plantas. La utilización de la extracción con Fluidos Supercríticos para el descafeinado del café (*Coffea arabica*), representa una eficaz alternativa a los tratamientos tradicionales que exigen el empleo de disolventes orgánicos (p.ej. acetato de etilo o diclorometano). Las ventajas de usar la SFE se refieren fundamentalmente a la minimización de pérdidas de cafeína y a la obtención de un producto de alta pureza. En conjunto, se puede garantizar una rentabilidad global del proceso superior a la que proporcionan los métodos tradicionalmente empleados (aún considerando la amortización de la inversión inicial necesaria para aplicar la tecnología de fluidos supercríticos).

Otra innovación tecnológica de gran interés, tanto en términos de la eficacia del proceso como del control del producto final, se refiere a la extracción de α -ácidos (humulonas) y β -ácidos (lupulonas) del lúpulo de cerveza (*Humulus Lupulus*). Además de estos compuestos, responsables del amargor característico de la citada bebida, un control adecuado de las variables experimentales permite la extracción selectiva de otros compuestos carac-

terísticos del aroma o responsables de la estabilidad de la espuma.

b) Extracción de aromas, saborizantes y especias. La casi totalidad de los compuestos responsables del aroma son solubles en CO₂ en condiciones supercríticas. Además, la posibilidad de realizar una extracción selectiva de distintas plantas es especialmente apropiada para obtener extractos "a medida", adecuados a los perfiles de determinadas fragancias. Por esta razón, el empleo industrial de la SFE para la preparación de ingredientes de perfumes, cosméticos y aromatizantes es de gran utilidad y son numerosas las aplicaciones descritas en la bibliografía (p.ej. la obtención de los aceites esenciales de angélica *Angelica archangelica*, anís Pimpinella anisum, anís estrellado *Illicium verum*, albahaca *Ocimum basilicum*, cardamomo *Elletaria cardamomum*, canela *Cinnamomum zeylenicum*, coriandro *Coriandrum sativum*, nuez moscada *Myristica fragrans*, orégano *Origanum vulgare*, tomillo *Thymus vulgaris*, vainilla *Vanilla fragrans*, etc.).

c) Extracción de antioxidantes naturales. En la actualidad existe una creciente demanda por parte del consumidor en relación al empleo de antioxidantes naturales, exentos de aditivos químicos. Por esta razón, se trata de evitar el uso de antioxidantes sintéticos sobre los que, además, se han establecido severas restricciones legales. Existen dos grupos de antioxidantes naturales: a) los tocoferoles, que se pueden aislar a partir de soja o trigo mediante SFE y b) los obtenidos a partir de extractos de especias (fundamentalmente de romero *Rosemarinus officinalis* y Salvia *officinalis*). A pesar de que hasta la fecha existen algunos problemas para obtener extractos naturales con suficiente poder antioxidante como para que puedan ser usados a niveles equivalentes a los sintéticos, la presión que ejerce el mercado es decisiva para la difusión de su empleo.

d) Obtención de compuestos de interés farmacológico. Algunos extractos de aceites esenciales obtenidos por SFE a partir de determinadas plantas (p.ej. pimiento *Capsicum frutescens*, canela *Cinnamomum zeylenicum*, clavo *Eugenia caryophyllata*, tomillo *Thymus vulgaris*) tienen utilidad farmacológica. Igualmente, la alta calidad que proporciona el empleo de SFE en la obtención, a partir de productos de origen vegetal, de aceites con alto contenido en ácido γ -linolénico, puede ser de gran interés tecnológico en un futuro inmediato por su aplicación en dermatología (para el tratamiento del eczema atópico) y como complemento dietético.

1.2. Cromatografías

Además del empleo de la Cromatografía de Gases (GC) y de la Cromatografía de Líquidos (HPLC), es interesante destacar las posibilidades que, para el análisis de muestras complejas de las características de los productos considerados en este estudio, ofrecen las técnicas multidimensionales. Se trata de combinar adecuadamente determinados aspectos cromatográficos para mejorar, en último término, la rapidez, sensibilidad y fiabilidad del análisis.

Entre los acoplamientos de técnicas cromatográficas más utilizados en la actualidad hay que señalar los que suponen la conexión directa de dos cromatógrafos de gases (cromatografía de gases multidimensional, MDGC) o la de un cromatógrafo de líquidos y uno de gases (LC-GC).

Concretamente, el empleo del acoplamiento directo LC-GC representa una opción muy recomendable por su sencillez y versatilidad y, muy especialmente, por la posibilidad que supone de suprimir el uso de disolventes orgánicos contaminantes (habitualmente utilizados en aquellos análisis que exigen una preparación previa de la muestra).

Un aspecto especialmente interesante en cromatografía se refiere al empleo de fases estacionarias quirales. De este modo

es posible establecer la composición enantiomérica característica de un compuesto natural, evaluar los niveles de actividad de los componentes de una mezcla racémica de interés en estudios farmacocinéticos o controlar biotransformaciones microbianas o enzimáticas.

En resumen, se podría afirmar que las técnicas instrumentales avanzadas ofrecen en la actualidad un enorme potencial para desarrollar racionalmente nuevas tecnologías de producción encaminadas a la obtención, con alto rendimiento, de productos específicos de calidad. Ello contribuiría, indudablemente, a afianzar en nuestro país una industria competitiva y estable basada en el empleo de productos de origen vegetal.

A modo de ejemplo, puede resultar ilustrativo considerar dos casos concretos:

- A) La extracción con fluidos supercríticos de antioxidantes naturales (p.ej., tocoferoles) y la posibilidad de controlar (en menos de 30 minutos) la eficacia del proceso mediante el acoplamiento directo LC-GC.
- B) La determinación de la procedencia (producto natural o síntesis industrial) de aromatizantes, saborizantes, etc., empleando técnicas multidimensionales de análisis y fases estacionarias quirales.

2. Obtención de productos quirales

Se define como producto quiral aquel compuesto cuya estructura está formada por algún átomo de carbono que contiene al menos un átomo unido a cuatro grupos químicos diferentes, diferenciándose unos de otros, únicamente, en su orientación espacial y su capacidad de hacer girar la luz polarizada hacia la derecha o a la izquierda. Alguna vez hemos oído hablar de la glucosa o dextrosa, este último por girar la luz polarizada hacia la derecha.

Estos tipos de compuestos conviven de forma clara, física, y químicamente compatibles, igual que un objeto con su imagen reflejada de un espejo, siendo su separación realmente difícil.

Actualmente, se ha demostrado en los campos de la farmacia, cosmética, fisanitario, etc, que estos productos puros confieren a los sistemas biológicos una respuesta específica, al utilizar precisamente estos compuestos su capacidad para entrar en el receptor, responsable de la acción biológica. Como una mano entra en el guante, así entra la molécula en el receptor, pero cada mano en su guante, a pesar de ser las dos iguales.

La naturaleza nos ha demostrado nuevamente que es la fábrica de productos más completa, capaz de realizar la química más compleja que los químicos pueden imaginar. Además esta fábrica respeta el medio ambiente, pues es congruente con su entorno natural.

Los últimos estudios del mercado describen el potencial (y ya en muchos casos, realidad) de estos compuestos, confirmando que hay un fuerte crecimiento en su utilización, tal como se refleja en la Tabla 1.

Tabla 1.- Crecimiento de las ventas de productos quirales.

Ventas en Millones de \$	1994	2000	% Crecimiento anual
intermedios quirales	925	1580	9,3
productos analíticos	113,6	151,1	4,9
otros	96,5	135,2	5,8
TOTAL	1131,1	1866,1	8,6

Fuente: Business Communications Co.

En efecto, los productos intermedios quirales pueden crecer hasta un 9% anual, lo que permite pensar que cualquier actividad ligada a estos productos debe de seguir la misma tendencia. Cabe destacar los intermedios, necesarios para la síntesis de productos cardiovasculares, anticancerosos, antiinflamatorios, vitaminas y aminoácidos.

En este sentido, los seres vivos y en especial las plantas son las mejores factorías para la producción de estos productos, siendo actualmente una realidad la síntesis de D-glucosa, L-lisina, L-cisteína, D-fenilglicina, D-parahidroxifenilglicina, l-fenilalanina, D-valina, L-valina, etc., productos de un gran interés y estratégicos, tanto bajo el punto de vista de salud como del económico.

En el primer caso podemos afirmar que la evolución de los grupos terapéuticos en este campo son espectaculares, siendo las previsiones de crecimiento de lo más halagüeñas.

Podemos leer en la Tabla 2 como son las expectativas de crecimiento por grupos terapéuticos. En efecto se espera un creci-

Tabla 2.- Ventas mundiales de productos quirales por grupos terapéuticos.

Grupo	1993	1994	%
Cardiovascular	11,3	12,6	11,5
Antibióticos	10,8	12,5	15,7
Hormonas	4,5	6,5	44,4
Sistema Nervioso Central	2	3	50
Antiinflamatorios	1,5	1,6	6,7
Anticancerosos	1	1,5	50
Otros	4,5	7,5	66,7
TOTAL	35,6	7,5	66,7

miento al año 2000 del 27% respecto a la presencia de estos productos, por ser más seguros y eficaces en el tratamiento de las enfermedades.

El grupo "Cardiovasculares" ostenta la posición de liderazgo en cifra de negocio, mientras que los demás grupos terapéuticos están en crecimiento increíblemente altos, como del 40-50%.

Destacamos que en el apartado "*Varios*", incluimos los aminoácidos, vitaminas, péptidos, y extractos botánicos, con un crecimiento del 66,7%.

En este campo de la química, las técnicas de separación son mediante procesos de resolución química, enzimáticos, cromatografía quiral, la cual va ganando campo progresivamente.

En términos de productividad, la separación química es la de mejor resultado; sin embargo es poco selectiva, siendo las enzimáticas y cromatográficas más eficientes.

El rendimiento de las separaciones cromatográficas suele alcanzar el 100%, con un reciclado muy simple de los productos secundarios. Valores semejantes, aunque algo menores, se consiguen con los métodos enzimáticos.

Las condiciones de trabajo suelen ser a temperatura ambiente o próximas, siendo el costo en el caso cromatográfico el más caro y del orden de 5.000-7.500 \$/kg.

Los tiempos de desarrollo de las tecnologías químicas llevan de tres a cinco años. Tres años para las enzimáticas y de semanas a meses en el caso de las cromatográficas.

En cuanto al coste, es más elevado en las químicas, luego en las enzimáticas y finalmente en las cromatográficas.

Por último conviene señalar que en los aspectos legales de construcción de nuevas instalaciones, los procesos cromatográficos necesitan menos requisitos que los anteriores por las características de los procesos.

3. Procesos enzimáticos

Es muy frecuente el empleo de métodos enzimáticos para obtención de muchos de los productos de origen vegetal analizados en esta sesión, fundamentalmente azúcares, edulcorantes, componentes aromáticos y dextrosas, entre otros.

Las aplicaciones más concretas de estos procesos son:

- Hidrólisis de la celulosa
- Hidrólisis del almidón
- Producción de maltosa
- Producción de glucosa
- Producción de fructosa jarabe
- Hidrólisis de sacarosa
- Producción de aminoácidos

La disponibilidad de las enzimas necesarias, hasta hace unos años, estaba muy limitada por la reducida cantidad de las mismas que podían obtenerse por fermentación con determinados microorganismos. Las nuevas técnicas de ingeniería genética han permitido aumentar grandemente el número de enzimas existentes en el mercado.

Uno de los aspectos clave en el empleo industrial de enzimas es la selección del método de inmovilización de la enzima a un soporte sólido.

Esto se consigue por métodos físicos o químicos, de forma que intervengan grupos funcionales de la enzima que no sean esenciales para su acción catalítica específica de la reacción en que intervienen, permitiendo además trabajar en continuo.

La reglamentación de muchos países, fundamentalmente de Estados Unidos, obliga, en la utilización de enzimas en procesos agro-alimentarios, a que en su inmovilización intervengan sólo sustancias de las reconocidas como seguras; no son aceptados por ejemplo polímeros sintéticos cuya toxicidad sea conocida. Los polímeros naturales, utilizados como sustratos más frecuentemente son: dextranos, alginatos y carragenatos, además del almidón y de la celulosa.

Analizaremos a continuación dos procesos enzimáticos industriales de producción de azúcares y edulcorantes, que hemos mencionado antes.

3.1. Hidrólisis de celulosa

La celulosa es un polímero de D-glucosa y es el componente principal de las paredes celulares de las plantas. Las enzimas de celulosa permiten hidrolizar los polisacáridos a monómeros de la D-glucosa. Esta puede utilizarse directamente en la industria alimentaria, bien transformada en fructosa o bien emplearla como sustrato para la obtención de proteínas unicelulares.

La celulosa que se emplea es una mezcla de enzimas, que se inmovilizan con el colágeno. La reacción suele hacerse en reactores de lecho fluidizado y, en algunos de los procesos patentados más recientes, en presencia de fluidos supercríticos.

3.2. Hidrólisis del almidón

A partir del almidón presente en el maíz, el trigo o bien en otros vegetales, se puede obtener el jarabe de fructosa, o isoglucosa como se denomina en Europa, edulcorante que ha alcanzado un gran desarrollo en los últimos 15 años.

El proceso consta de tres etapas:

La 1ª que se conoce como licuefacción, se realiza en presencia de alfa-amilasa en forma soluble, transformándose el almidón en dextrinas. En la 2ª etapa, de sacarificación, las dextrinas se hidrolizan a glucosa y en la 3ª etapa, llamada de isomerización, la glucosa se convierte en fructosa en presencia del enzima inmovilizado: glucosa-isomerasa.

El producto final tiene un elevado poder edulcorante y se utiliza en las bebidas refrescantes denominadas "light" porque su uso permite reducir el poder calórico de estas bebidas.

Otros procesos que utilizan enzimas inmovilizados son los que conducen a la hidrólisis de proteínas para producir aminoácidos. Pero estos métodos sólo resultan industrialmente atractivos cuando no se aíslan los aminoácidos individuales, es decir sólo son interesantes cuando se pretende hidrolizar parcialmente extractos de proteínas, con el fin de mejorar su solubilidad y digestibilidad.

Este es el caso de las fibras proteicas, más digeribles obtenidas por hidrólisis del almidón (de determinadas leguminosas, por ejemplo).

En general, los hidrolizados e hidroxipropilados de almidón y sus derivados tienen cada vez más aplicaciones en el área de la alimentación dietética.

Mencionaremos finalmente que son muchas las biotransformaciones o conversiones químicas con microorganismos, en las que están presentes enzimas, y que actúan como catalizadores biológicos de reacciones de todos los tipos (además de hidrólisis, ya mencionadas, oxidaciones, reducciones, isomerizaciones, etc.).

Este aspecto particular lo mencionaremos en el apartado siguiente, relativo a Biotecnología.

4. Otros procesos biotecnológicos

En este punto revisaremos sólo lo que los grandes avances de la Biología Molecular y la Ingeniería Genética han aportado a las Biotransformaciones y Biosíntesis de los productos de origen vegetal, incluidos en este documento.

No incluimos aspectos relativos a lo que la moderna Biotecnología ha aportado y representa en la mejora del material vegetal de partida (por ejemplo plantas más resistentes a herbicidas, a plagas o a condiciones climatológicas adversas), o cereales en los que se eliminan determinadas toxinas o se enriquecen en algunos de sus componentes, etc.

Sí haremos mención de los denominados métodos fitoquímicos, o de cultivos de tejidos celulares vegetales, como base de partida para obtener algunos de estos productos.

Entendemos, en conjunto, por Biotransformaciones aquellas transformaciones químicas que son catalizadas por medio de microorganismos o sus enzimas o por cultivos de células de plantas.

De las biotransformaciones más industrializadas, sobre todo en algunos países de América Latina, la más importante es la obtención del ácido cítrico a partir de las melazas de la caña de azúcar. Este producto es de los considerados, como metabolitos primarios en los procesos microbiológicos.

Las sustancias que hemos incluido en las diferentes aplicaciones, fundamentalmente aromas, esencias y principios activos terapéuticos, son de las consideradas como "metabolitos secundarios". Es decir aquellas sustancias que los microorganismos generan sólo en condiciones muy específicas y que no son esenciales de las células, es decir son "residuales" para la célula.

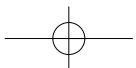
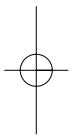
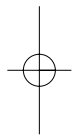
En particular podemos considerar la formación biotecnológica de aromas que puede incluir tres técnicas: fermentación, modificación de sustratos naturales por enzimas y desarrollo de cultivos de tejidos y células vegetales.

La obtención de productos secundarios en cultivos de tejidos vegetales se aplica a productos considerados de elevado coste, gran demanda y pequeño volumen, como es el caso de los productos farmacéuticos. Sin embargo actualmente cada vez se aplica más a la obtención de aromas y colorantes para alimentación y aceites esenciales y fragancias.

Técnicamente pues, son cuatro caminos los que permiten utilizar los cultivos de tejidos celulares vegetales para la producción de los productos mencionados.

- a) Extracción directa de los compuestos de la células del medio.
- b) Biotransformación
- c) Síntesis enzimáticas
- d) Utilización de la masa celular integra para su posterior procesado.

Mencionaremos brevemente que los avances de la ingeniería genética en los últimos 15 años, aplicados a los métodos de cultivos vegetales, hacen pensar que la aplicación industrializada de estas técnicas es ya una realidad.





1. Tendencias nacionales en recursos, demanda y producción de estos productos de origen vegetal

La misma agrupación que hemos hecho al estudiar los productos en sus propiedades, actividad y aplicación, es válida para los subsectores de demanda y comercio de estos productos, que vamos a contemplar a continuación:

- Alimentario
- Salud y farmacéutico
- Perfumero-cosmético

La industria farmacéutica es la que demanda principalmente estos productos. Utiliza los principios activos de las plantas para fabricar numerosos medicamentos y las esencias para aromatizar jarabes, extractos, dentífricos, etc.

La industria perfumero-cosmética utiliza las esencias para fabricar: perfumes, aguas de colonia, fijador de otro perfume, jabones, etc. Los extractos fluidos de las plantas se utilizan en esta industria para la elaboración de cremas, tónicos y toda clase de cosméticos.

La industria alimentaria los ha utilizado siempre como aromatizantes, saborizantes y edulcorantes de bebidas y alimentos.

En el campo de la alimentación existe hoy una acusada tendencia a sustituir muchas sustancias o principios de función conservante, etc., procedentes de la síntesis industrial, por sus homólogos extraídos directamente de las plantas. Esta tendencia se ve fortalecida por un sentimiento generalizado de los consumidores de preferencia por los productos que se denominan "naturales" o, abusivamente, "ecológicos".

También en el ámbito de las normativas entre los países más avanzados se hace patente una orientación hacia la eliminación de aquellos productos de uso, hasta ahora generalizado, que han revelado serios problemas en relación con la salud.

Esta orientación de la demanda se refleja en los listados del Código Alimentario y en las directrices de organismos internacionales de la salud (OMS), que van siendo incorporadas de forma creciente a los hábitos de amplio sectores de la población, a medida que aumentan las exigencias por mejorar la calidad de los alimentos y de la calidad de vida.

Las industrias alimentarias y perfumero-cosmética utilizan habitualmente aditivos, conservantes y colorantes sintéticos en alimentos, bebidas y cosméticos. Los Ministerios de Sanidad y Salud Pública de los países más desarrollados van prohibiendo progresivamente el uso de estos aditivos, por los efectos secundarios y alergias que originan, obligando a las industrias de los correspondientes sectores a emplear conservantes y colorantes naturales.

La industria farmacéutica emplea directamente como agentes terapéuticos los productos naturales aislados, de estos vegetales; los usa como fuente de sustancias naturales para procesos hemisintéticos en la obtención de fármacos y también como modelos moleculares en las síntesis de nuevos fármacos.

El renovado interés en todos los países hacia el mundo vegetal, como fuente de materias primas para medicamentos y otros fines industriales, plantea la necesidad del desarrollo de nuevas tecnologías en el ámbito de la producción agrícola y

de la transformación de estas materias básicas, cuya eficacia compense el vacío que produce en el medio rural la migración hacia las ciudades, y que ofrezca una rentabilidad de las actividades de transformación industrial, comparable con la de otros sectores más desarrollados.

El comercio mundial de especies vegetales y productos de esta naturaleza alcanza ya cifras de centenares de miles de millones de ptas. anuales. España participa con una cuota próxima a los 10.000 millones, de los que más de un 90% corresponde a importaciones. EE.UU., China, Japón, U.K. y Francia dominan el mercado mundial. Existe pues una oportunidad y un reto para incrementar la participación nacional en este mercado.

El área geográfica que comprende los denominados países del Tercer Mundo (Asia, Africa, Iberoamérica), es el origen de los materiales vegetales de partida, cuyo comercio controlan los países desarrollados.

La ventaja de nuestro país reside en que la flora medicinal y aromática rica del Tercer Mundo sólo encuentra réplica en la cuenca del Mediterráneo, cuyos países ribereños cuentan con una extraordinaria flora silvestre o espontánea.

En España, por su situación próxima al paralelo 40° y sus características geográficas y climáticas, se encuentra representada casi toda la flora medicinal y aromática que es objeto de interés industrial en Europa (alrededor de unas 1.200 especies endémicas contrastan con unas decenas, apenas existentes, de los países del Centro y Norte de Europa).

La condición de "Jardín de Europa", que se atribuya a nuestro territorio queda reflejada en el hecho de ofrecer unos 1.150 endemismos, en un conjunto de 8.000 especies.

La producción nacional de derivados de plantas medicinales y aromáticas se nutría hasta hace pocos años del aprovechamiento parcial y rudimentario de nuestra flora silvestre. La progresión de la demanda de estas materias primas se incrementó

cualitativamente y cuantitativamente, haciendo ineficaz este modo de abastecimiento, por agotamiento de las reservas naturales, por el encarecimiento y escasez de la mano de obra rural y cualificada, y por la necesidad de disponer de una materia prima homogénea y un producto de calidad definida.

El elevado interés comercial de estas especies y las imperfecciones del sistema productivo y de abastecimiento tradicional aconsejan un planteamiento nuevo para producir plantas aromáticas y medicinales en la cuantía y calidad y al ritmo requerido por una industria transformadora estable y competitiva.

La solución no puede ser otra que el cultivo organizado a través de una programación de la demanda y por lo tanto del desarrollo de un sistema o industria de "transformación", que utilice al máximo las tecnologías de producción más avanzadas, y que permitiría obtener productos cada vez más específicos, en su calidad y empleo final.

La circunstancia actual es extraordinariamente favorable, porque se ofrece una alternativa a la utilización de tierras excedentarias de una agricultura que va a ser drásticamente comprimida. El aprovechamiento de tierras marginales o yermas, la recuperación de la cubierta arbustiva de terrenos yesíferos o salinos, son posibilidades reales con la implantación de estos cultivos.

Cultivos alternativos a los excedentarios, que supondrían un impulso de la agricultura de montaña, incentivarían la agricultura biológica, favorecerían el desarrollo de explotaciones familiares y proporcionarían un impulso por sinergia a actividades complementarias, como la apicultura y otras.

Simultáneamente se pueden crear las condiciones para afianzar la industria de pequeña transformación y el régimen de cooperativas, creando empleo y fijando la población rural.

El cultivo organizado autóctono ofrece otras ventajas como son: evitar las mezclas y falsificaciones del material recolectado, obtener materia prima abundante y de buena calidad.

Otro aspecto decisivo será la necesidad de utilizar semillas y plantas madre seleccionadas, con características morfológicas semejantes, que faciliten la recolección y ofrezcan resistencia a condiciones climáticas desfavorables, a plagas y a enfermedades, etc., después de garantizar la buena calidad y alto rendimiento de sus principios activos.

Actualmente supone un obstáculo para la implantación de los cultivos la gran escasez de material vegetal seleccionado que se puede utilizar como material de partida o planta madre. En este sentido no hay que olvidar la contribución de la biotecnología en el campo de la selección, mejora y multiplicación de las plantas medicinales y aromáticas. Mediante las técnicas de cultivo "in vitro" se puede aumentar la variedad genética, que podrá ser utilizada en el cultivo y selección de genotipos, además de la rápida multiplicación y clonación de las plantas.

Resumiendo algunos de los problemas de "arranque", nos encontramos en la necesidad de:

- Disponer de material vegetal de partida, autóctono o foráneo, seleccionado.
- Dominar las técnicas para su multiplicación y conservación.
- Mejorar el conocimiento de las exigencias ecológicas de las distintas especies y de las técnicas del procesado agroindustrial de las cosechas.
- Desarrollar técnicas de conservación de la materia prima obtenida.
- Hacer frente a la despoblación y penuria de mano de obra rural, especialmente acusada en zonas deprimidas, que se paliaría con la implantación de estos cultivos.
- Disponer de maquinaria agrícola específica.

En la actualidad la superficie cultivada con estas especies es de algo más de 20.000 Ha.

Existe también otro aspecto de interés, relacionado con la producción de plantas aromáticas y medicinales. La planta seca así como su residuo se podrían utilizar en la elaboración de

piensos compuestos para el ganado, a los que además de su acción conservadora les comunicarían aroma, sabor y elementos minerales, de los que en la mayoría de los casos son deficientes, enriqueciéndolos principalmente en Cu y Zn.

2. Normativas y registros para diferentes aplicaciones

La Orden Ministerial del 3 de Octubre de 1973 establece un registro especial para preparados a base de especies vegetales medicinales, aplicable a los "preparados constituidos por una o varias especies vegetales medicinales o sus partes enteras, trociscos o polvo". Dicho registro especial requiere la confección de una Memoria científico-farmacológica y analítica única que permita conocer cuantitativamente las especies medicinales que componen el preparado así como las indicaciones, dosis, datos y métodos analíticos de identificación y/o valoración.

La citada Orden Ministerial incluye un anexo que contiene la lista de especies vegetales medicinales que no precisan ser inscritas en el mencionado registro especial.

Otros preparados para uso inmediato a base de extractos, tinturas, destilados, cocimientos u otras preparaciones galénicas tienen la consideración de especialidades farmacéuticas a todos los efectos.

La legislación en vigor desde 1973 no se ha modificado desde entonces, en espera de la confección y publicación de la normativa comunitaria europea. Nos encontramos, pues, ante una situación provisional hasta que dicha normativa se apruebe y entre en vigor. Es de prever que la nueva legislación sea más explícita y amplia, y actualice la lista de especies vegetales medicinales que no precisan ser inscritas en el registro especial; es decir las descritas en la normativa de 1973

como "preparados que contengan una sólo especie vegetal medicinal o sus partes, de uso inmediato que se indican en el anexo". (Anexo I).

Por otra parte, sería deseable que la nueva legislación sirviera para apoyar los nuevos desarrollos que se realizan en el campo de las plantas medicinales; en particular, aquellos trabajos que abarcan las etapas que conducen desde la especie vegetal hasta las fracciones activas obtenidas con distintos grados de purificación.

La consideración de "especialidad farmacéutica a todos los efectos", a que se refiere la legislación vigente, supone el cumplimiento de todos los criterios exigibles en cuanto a calidad, seguridad y eficacia, aplicables a cualquier nueva entidad química con actividad terapéutica.

Las modernas tecnologías de extracción y purificación permiten, por otra parte, la obtención de fracciones con actividad terapéutica que cumplan el requisito mínimo exigible de "reproducibilidad lote a lote", entendiéndose por tal la obtención, en cada operación, de una fracción idéntica, caracterizada por su "huella dactilar" físico-química [HPLC, TLC, GLC y marcador(es) químico(s)] y su actividad, constante entre ciertos límites, en un test biológico seleccionado.

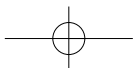
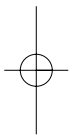
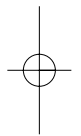
La nueva legislación debería incluir un apartado para este tipo de fracciones en el que se explicara, de forma específica, la aplicación de los criterios de calidad aplicables a las mismas. Los criterios de seguridad y eficacia serían, por otra parte, los aplicables a cualquier especialidad farmacéutica.

Especies vegetales medicinales (o sus partes) que se consideran incluidas en el apartado a) del número 2 de la citada Orden Ministerial.

Abrótano	Coclearia
Acederas	Colombo
Achicoria	Comino
Acederilla	Culantrillo
Agrimonia	Diente de león
Aledrea	Doradilla
Albahaca	Eneldo
Alcachofa	Erisimo
Alquequenje	Escablosa
Amaro	Escorzonera
Anís verde	Escrofularia
Arrayán	Estragón
Azucena	Eufrasia
Azufailas	Fresa
Badiana o anís estrellado	Fumaria
Bardana	Gayuba
Berros	Gordolobo
Betónica	Grama
Blugosa o lengua de buey	Hepática
Boldo	Herniaria o hierba turca
Bolsa pastor	Hierbabuena
Borraja	Hierbalusia
Brusco	Hinojo
Claminta	Hisopo
Caléndula	Juncial larga
Cantueso	Laurel
Caña	Lepidio
Cardo santo	Liquen de Islandia
Caledonia mayor	Lirio
Cerraja	Llantén

Lúpulo	Regalíz
Maíz estigmas	Romanza
Malva	Romero
Malvarisco	Salvia
Manzanillas	Sanguinaria mayor
Mastuerzo	Saporania
Mate	Sauce
Mejorana	Sauco
Melisa	Sen
Menta	Siempreviva mayor o menor
Mercurial	Suelda consuelda
Musgo de cerveza	Té
Naranja	Tila
Nogal	Tomillo
Onosis o gatuña	Trébol acuático
Orégano	Tusílgo
Ortiga	Verbena
Parietaria	Verdolaga
Pentafilón o cincoenrama	Violeta
Pimpinela	Vulneraria
Poleo	Yemas de álamo
Poligala	Yemas de pino
Pulmonaria	Yezgos
Rábano rusticano	Zarzaparrilla
Ratania	

Para cualquier especie vegetal medicinal o partes de ésta, no incluidas en la anterior lista, se solicitará el previo informe de los Servicios correspondientes de la Dirección General de Sanidad, quien determinará al solicitante la inclusión o no en aquella, a efectos de lo que determina el apartado a) del número 2 de dicha Orden Ministerial.



7

LA INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA. ALGUNAS LÍNEAS DE I+D, EN ESTE SECTOR

La investigación en España, para mejorar el material vegetal de partida así como los productos químicos derivados de éste para las diferentes aplicaciones que hemos analizado, es bastante activa, tanto en las Universidades y Centros Públicos de Investigación como en las Empresas, y en colaboración entre ellos.

Se citan a continuación algunos centros y líneas de trabajo de I+D, para que sirvan de referencia:

1. Instituto Nacional de Investigación y Tecnología, Agraria y Alimentaria, Ministerio de Agricultura

- Inventario de la flora medicinal y aromática española.
- Selección fenológica y química de plantas medicinales y aromáticas.
- Multiplicación del material vegetal "in vivo" e "in vitro".
- Cultivo de plantas medicinales y aromáticas en parcelas experimentales.
- Extracción y análisis de los principios activos.
- Caracterización de los residuos de la extracción.

2. Centro Nacional de Biotecnología, CSIC-UAM

- Edulcorantes de origen vegetal.
- Biotransformaciones para obtener otros productos de origen vegetal.

3. Instituto de Agrobiología de Canarias, CSIC

- Principios activos a partir de algas marinas.

4. Instituto de Fermentaciones Industriales, CSIC

- Extracción de sustancias de origen vegetal por aplicación de flúidos supercríticos.
- Análisis de la composición enantiomérica de productos quirales mediante técnicas cromatográficas multidimensionales.

5. Instituto del Frío, CSIC

- Fibras dietéticas de origen vegetal.

6. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos, CSIC

- Aprovechamiento de cascara de arroz, por hidrólisis enzimáticas.

7. Instituto de la Grasa, CSIC

- Obtención del antioxidantes a partir del hueso de la aceituna.

8. Departamento de Biología Vegetal, Universidad Complutense de Madrid

- Estudio de la biodiversidad de flora marina de la Península Ibérica e Islas Baleares, fundamentalmente algas.
- Estudio de aceites esenciales procedentes de especies de la flora aromática mundial.
- Análisis del contenido en principios activos y propiedades medicinales de las especies de flora vascular, española y americana.

**9. Departamento de Microbiología y Parasitología,
Universidad de Santiago de Compostela**

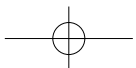
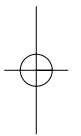
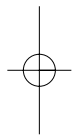
- Estudio de aprovechamiento de excedentes de mosto de uva para obtener, por vía biotecnológica, diferentes principios activos y edulcorantes.

**10. Departamento de Química Orgánica,
Universidad de Salamanca**

- Obtención de antioxidantes y principios activos terpénicos vegetales.

**11. Departamento de Productos Naturales, Facultad
de Farmacia de la Universidad de Barcelona**

- Principios terapéuticos de origen vegetal.



DOCUMENTOS COTEC SOBRE OPORTUNIDADES TECNOLÓGICAS

Documentos editados:

- Nº 1: Sensores
- Nº 2: Servicios de Información Técnica
- Nº 3: Simulación
- Nº 4: Propiedad Industrial
- Nº 5: Soluciones Microelectrónicas (ASICs) para todos los Sectores Industriales
- Nº 6: Tuberías de Polietileno para conducción de agua potable
- Nº 7: Actividades Turísticas
- Nº 8: Las Pymes y las Telecomunicaciones
- Nº 9: Química Verde

Documentos en preparación:

- Nº 10: Biotecnología
- Nº 11: Informática en la Pequeña y Mediana Empresa

DOCUMENTOS COTEC SOBRE NECESIDADES TECNOLÓGICAS

Documentos editados:

- Nº 1: Sector Lácteo
- Nº 2: Rocas Ornamentales
- Nº 3: Materiales de Automoción
- Nº 4: Subsector Agro-industrial de origen vegetal
- Nº 5: Industria Frigorífica y Medio Ambiente
- Nº 6: Nuevos Productos cárnicos con bajo contenido en grasa
- Nº 7: Productos pesqueros reestructurados

Documentos en preparación:

- Nº 8: Sector de la Construcción
- Nº 9: Sector de la Rehabilitación

