



INTEGRATORI ITALIA

LINEA GUIDA SULLA QUALITÀ DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI

FEBBRAIO 2019



Indice

SCOPO	6
CAPITOLO I - PARTE GENERALE	7
INTRODUZIONE	7
STRUTTURE, LOCALI E ATTREZZATURE	8
Flusso di produzione e layout aziendale	8
Struttura dell'edificio.....	9
Requisiti magazzini di deposito	9
Aree destinate a movimentazione materie prime, produzione e confezionamento	9
Strutture per il personale	10
Servizi.....	10
Attrezzature.....	11
Manutenzione	11
PERSONALE	13
Il "Responsabile del Controllo Qualità"	13
Formazione	14
Norme Igieniche	15
Norme comportamentali	15
Stato di salute	16
Visitatori e personale temporaneo	16
SVILUPPO DEL PRODOTTO	17
Criteri scientifici.....	17
Criteri tecnici	17
Criteri regolatori	18
Requisiti degli ingredienti.....	18
Requisiti dei materiali di confezionamento.....	19
Legalità degli ingredienti e della composizione finale.....	19
Organismi geneticamente modificati	20
Tracciabilità.....	20
Etichettatura.....	21
Indicazioni volontarie	21
Verifiche tecniche	22
SHELF-LIFE E STABILITÀ	23
Shelf-life	23



INTEGRATORI ITALIA

Stabilità.....	24
Studi a lungo termine	24
Studi accelerati	25
Frequenza dei controlli e scelta dei parametri da monitorare.....	25
Analisi dei dati	26
IMMAGAZZINAMENTO: MATERIE PRIME, INTERMEDI, PRODOTTI FINITI.....	27
PRODUZIONE E CONFEZIONAMENTO	29
Aspetti tecnici e organizzativi	29
Fornitori e materiali in ingresso	30
Fase di processo	31
Fase di confezionamento.....	32
Resa	33
CONTROLLO QUALITÀ	34
RILAVORAZIONI.....	36
TRASPORTO E DISTRIBUZIONE	38
QUALIFICA E MONITORAGGIO DEI FORNITORI.....	40
Valutazione del fornitore.....	40
Documentazione	41
Gestione dei processi in <i>outsourcing</i> (esternalizzati)	41
Commercializzazione di prodotti fabbricati da terzi	41
RECLAMI, RITIRO E RICHIAMO DEI PRODOTTI.....	42
Requisiti legali.....	42
Ricezione dei reclami.....	42
Gestione dei reclami.....	43
Reclami sulla qualità del prodotto alimentare	43
Procedure di richiamo o ritiro	43
Reclami per eventi avversi.....	44
Valutazione del rischio	45
Azioni post richiamo/ritiro	47
DOCUMENTAZIONE.....	48
Tipologia di Documenti.....	48
Classi di Documenti	48
a. Specifiche, istruzioni e procedure	48
b. Registrazioni e rapporti	49
c. Programmi	49
Organizzazione della Documentazione	50



INTEGRATORI ITALIA

Documentazione Elettronica	50
Conservazione dei documenti	51
CAPITOLO II - BOTANICALS	52
INTRODUZIONE	52
SELEZIONE DEL MATERIALE DI PARTENZA	54
Origine	54
Identificazione e caratterizzazione	54
Conferma dell'identità	55
Purezza	56
Contaminazioni	56
Corpi estranei	56
Contaminazioni crociate tra piante o parti della stessa pianta	56
Contaminazioni chimiche	57
Contaminazioni microbiologiche	57
Trattamenti	58
INGREDIENTI E PREPARATI VEGETALI	59
Classificazione	59
Concentrati e disidratati	59
Preparati secchi	59
Estratti	59
Tinture e tinture madri	59
Oleoliti	60
Oli essenziali	60
Succhi	60
Estratti vegetali	60
Rapporto massa vegetale : estratto, solventi da estrazione e marker	61
Markers	61
Denominazione degli estratti	62
Estratto standardizzato	62
Estratto quantificato	62
Altri estratti	62
Criteri di sicurezza e qualità	63
Preparazioni commerciali: aspetti documentali	64
CAPITOLO III – PROBIOTICI E PREBIOTICI	67
INTRODUZIONE ED ASPETTI REGOLATORI	67
CARATTERIZZAZIONE TASSONOMICA	69



INTEGRATORI ITALIA

Identificazione fenotipica	70
Identificazione genotipica	70
Deposito del ceppo	71
QUANTITÀ DI MICRORGANISMI PROBIOTICI	72
Definizione e valutazione degli effetti probiotici	72
Quantità	72
Metodi di conta	73
Sicurezza dei microrganismi probiotici	74
Profilo di antibiotico-resistenza	75
Schema di valutazione	76
PRODUZIONE E CONFEZIONAMENTO DI INTEGRATORI ALIMENTARI CONTENENTI PROBIOTICI	78
Premessa	78
Caratteristiche delle materie prime utilizzate e del semilavorato	78
Surdosaggio dei ceppi probiotici	79
Produzione	79
Confezionamento primario	80
Modalità di trasporto e stoccaggio	80
Pulizia e sanitizzazione dei locali e delle attrezzature	80
STUDI DI STABILITÀ PER PRODOTTI PROBIOTICI	81
Stabilità <i>on-going</i>	82
GLOSSARIO	83
BIBLIOGRAFIA	85

SCOPO

Scopo di questo documento è fornire delle Linee Guida *specifiche* per il settore industriale degli integratori alimentari che coprano l'intero ciclo produttivo e di controllo della qualità: dall'acquisizione dei materiali attraverso le fasi di sviluppo, produzione, confezionamento, immagazzinamento fino alla distribuzione o rilascio del prodotto finito.

Per quanto possibile, ogni operatore coinvolto in qualunque fase del ciclo produttivo e/o distributivo, dovrebbe adottare tali orientamenti per le parti di competenza.



INTEGRATORI ITALIA

CAPITOLO I

- Parte Generale -

INTRODUZIONE

Gli integratori alimentari, secondo quanto definito dalla Direttiva 2002/46/CE del 10 giugno 2002 come recepita a livello nazionale dal Decreto legislativo n. 169 del 21 maggio 2004, sono *“prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare ma non in via esclusiva aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate, quali capsule, pastiglie, compresse, pillole, gomme da masticare e simili, polveri in bustina, liquidi contenuti in fiale, flaconi a contagocce e altre forme simili di liquidi e di polveri”*.

Gli integratori alimentari destinati ad essere commercializzati negli Stati dell'UE devono rispondere sia ai criteri specifici di composizione, produzione, etichettatura e immissione in commercio stabiliti dalla Direttiva 2002/46/CE sugli integratori alimentari e da eventuali disposizioni nazionali aggiuntive sia a tutte le disposizioni orizzontali della legislazione europea in materia di sicurezza alimentare, disciplina igienico-sanitaria delle produzioni alimentari, con i relativi criteri base GMP, e informazioni al consumatore.

Va comunque sottolineato che, rispetto agli alimenti di uso corrente, gli integratori alimentari sono destinati a fornire micronutrienti e/o altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico in quantità predeterminate e in forme di dosaggio particolari; pertanto, lo sviluppo e la produzione degli stessi richiede competenze specialistiche e misure operative peculiari del settore.

STRUTTURE, LOCALI E ATTREZZATURE

In accordo a quanto definito all'articolo 10 del D.Lgs 111/92, modificato con il D.Lgs 152/2012, la produzione e il confezionamento di integratori alimentari deve essere effettuata in stabilimenti autorizzati dal Ministro della Salute. Il riconoscimento richiede il preventivo accertamento della sussistenza delle condizioni igienico-sanitarie e dei requisiti tecnici previsti dai Regolamenti (CE) 852/2004 e (CE) 853/2004 sull'igiene dei prodotti alimentari e dal D.M. 23 febbraio 2006 in merito ai requisiti tecnici e criteri generali per l'abilitazione alla produzione e al confezionamento di integratori alimentari, nonché della disponibilità di un idoneo laboratorio per il controllo dei prodotti.

Flusso di produzione e layout aziendale

L'azienda deve predisporre prima di tutto una pianta dello stabilimento in cui siano chiaramente identificate:

- Zone di lavorazione
- Punti di accesso per il personale
- Punti di accesso per materie prime ed imballaggi
- Vie di movimento del personale
- Vie di movimentazione delle materie prime
- Flusso dei rifiuti
- Flusso produttivo
- Posizionamento aree per il personale, servizi igienici, mense ecc...

Le fasi di movimentazione di materie prime, imballaggi, prodotti e rifiuti non devono in alcun modo compromettere la sicurezza degli integratori alimentari fabbricati. Il flusso di processo dovrà essere gestito in maniera da minimizzare le possibili contaminazioni delle materie prime, dei semilavorati, degli imballaggi e dei prodotti finiti. Lo spazio dei locali aziendali deve essere sufficiente affinché sia consentito ai dipendenti di lavorare in condizioni ottimali al fine inoltre di garantire che tutte le operazioni siano svolte in condizioni igieniche idonee.

Struttura dell'edificio

Requisiti magazzini di deposito

In accordo con la legislazione nazionale, i magazzini di deposito delle materie prime e degli integratori alimentari, oltre che dei materiali di confezionamento, devono essere distinti e separati, disposti in modo sequenziale al flusso produttivo e destinati esclusivamente allo scopo per il quale sono stati progettati. Inoltre, devono essere sufficientemente ampi, facili da pulire e dotati di idonee attrezzature affinché tutta la merce sia disposta in maniera ordinata e in condizioni idonee di temperatura e umidità. Nel caso di stabilimenti di piccole dimensioni e con attività produttive limitate, è consentito mantenere nella stessa area sia le materie prime che gli imballi e i prodotti finiti purché siano disposte secondo criteri di distribuzione razionali e nel rispetto delle norme igieniche previste a livello comunitario.

Aree destinate a movimentazione materie prime, produzione e confezionamento

Per i requisiti generali in materia di igiene, si applica quanto stabilito nell'allegato II del Regolamento CE 852/2004.

Pertanto, è necessario che le pareti che compongono l'intera struttura siano mantenute in modo da evitare gli accumuli di sporco e che siano predisposte al fine di facilitare le operazioni di pulizia. La pavimentazione deve essere tenuta in buono stato e deve essere facilmente lavabile. Qualora sia presente un sistema di drenaggio, esso deve essere collocato e mantenuto in modo tale da ridurre il rischio di contaminazione dei prodotti e di non comprometterne la sicurezza. I soffitti devono essere progettati al fine di rendere facilmente eseguibili le operazioni di pulizia al fine anche di prevenire eventuali rischi di contaminazione di integratori, materie prime ed imballi. Nel caso di finestre o vetrate, esse devono essere opportunamente schermate al fine di prevenire l'ingresso di animali infestanti. Esse, qualora fossero in vetro, devono anche essere opportunamente protette contro eventuali rotture.

Le porte esterne devono essere ben aderenti alle rampe di carico, oppure dovranno essere installate apposite protezioni che garantiscono una corretta aderenza. Quelle per accedere alle aree destinate alla produzione degli integratori alimentari devono essere mantenute rigorosamente chiuse durante i periodi di attività. In ogni caso, dovranno essere predisposte le opportune precauzioni per la gestione di eventuali ingressi di infestanti.

Nei locali adibiti allo stoccaggio dei prodotti in generale, deve essere garantita un'adeguata ventilazione e un idoneo ricambio di aria al fine di evitare la formazione di condensa.

Nel caso siano presenti laboratori interni, i locali adibiti per l'effettuazione di analisi chimico-fisiche e microbiologiche devono essere necessariamente separati. L'eventuale laboratorio deve essere dotato inoltre di tutte le attrezzature necessarie all'effettuazione delle analisi dichiarate, in accordo con la legislazione vigente.

Le linee di produzione e di confezionamento per gli integratori alimentari non possono essere adibite ad altri usi se non alla fabbricazione di prodotti alimentari. In questo caso, prima che avvenga la produzione di un integratore alimentare, l'impianto che sarà utilizzato per la produzione dovrà essere opportunamente sanificato in accordo con le procedure di pulizia certificate, al fine di eliminare eventuali residui delle precedenti lavorazioni. Per quanto riguarda i locali di deposito e stoccaggio, dovranno essere predisposte aree ben delimitate per lo stoccaggio di materie prime e prodotti finiti relativi alle diverse produzioni.

Strutture per il personale

Devono essere predisposti appositi spogliatoi per i dipendenti e per chiunque entri in azienda (visitatori o appaltatori); questi dovranno essere posizionati in modo da consentire un accesso diretto in produzione, senza attraversare aree esterne; in caso contrario, dovrà essere predisposta un'apposta valutazione del rischio. All'interno degli spogliatoi dovranno essere predisposti armadietti in un numero sufficiente in base al numero di dipendenti e devono essere predisposti a scomparti separati, in modo che gli indumenti abituali e gli oggetti personali siano riposti separatamente rispetto ai normali indumenti da lavoro.

Servizi

L'acqua utilizzata per tutte le attività, dalla produzione al lavaggio delle mani e per la pulizia di attrezzature e impianti, deve essere fornita in quantità sufficienti, essere potabile e non essere soggetta ad alcuna fonte di contaminazione, in accordo alla legislazione vigente. La qualità dell'acqua, sia dal punto di vista chimico che microbiologico deve essere monitorata tramite apposite analisi almeno una volta l'anno. I punti di campionamento devono essere chiaramente indicati nella piantina e i punti di prelievo e le frequenze devono essere stabiliti in accordo all'analisi del rischio.

L'utilizzo di acqua non potabile è ammesso solo ed esclusivamente per:

- il controllo antincendio;
- la produzione di vapore;
- la refrigerazione;
- il lavaggio dei servizi igienici o altri scopi simili.

L'acqua non potabile deve circolare in un sistema separato e chiaramente identificato e non deve in alcun modo connettersi o entrare nei sistemi predisposti per il circolo dell'acqua potabile.

Laddove siano utilizzati gas, aria o vapore a diretto contatto con i prodotti, essi dovranno essere costantemente monitorati al fine di prevenire eventuali rischi di contaminazione.

Attrezzature

Tutte le attrezzature utilizzate dovranno essere realizzate con materiali idonei e tali da consentire la corretta esecuzione delle procedure di sanificazione. Devono essere inoltre conformi ai requisiti di legge pertinenti.

Tutte le attrezzature devono essere progettate e disposte in modo da proteggere i prodotti da contaminazioni esterne quali gocciolamenti di lubrificanti e simili.

Essi devono:

- essere sicuri e rapidi per l'ispezione e lo smontaggio;
- consentire la verifica della pulizia e l'integrità prima di ogni utilizzo;
- essere puliti e riparati immediatamente dopo l'uso o dopo eventuali guasti.

Laddove sia necessaria la lubrificazione dell'apparecchiatura, è necessario utilizzare solo lubrificante certificato di tipo alimentare.

Manutenzione

L'azienda deve predisporre un sistema documentato di manutenzione pianificata che copra tutti gli impianti e tutte le attrezzature di processo. In aggiunta ai programmi appena citati, l'azienda dovrà garantire l'implementazione di operazioni di manutenzione straordinaria laddove esista il rischio di contaminazione da corpi estranei derivante da un danneggiamento dell'attrezzatura. Tali operazioni dovranno essere opportunamente registrate.

Gli interventi di manutenzione devono essere seguiti da una verifica igienica opportunamente documentata.

La taratura di tutte le apparecchiature di misura (peso, volume, temperatura, ecc.) deve essere effettuata utilizzando adeguati standard e in accordo con la legislazione vigente.

Deve essere mantenuto un registro dettagliato delle tarature. Questi devono essere controllati regolarmente al fine di assicurare che la taratura sia aggiornata correttamente e che l'apparecchiatura funzioni secondo gli standard di precisione richiesti.

Gli strumenti sottoposti a regolare taratura dovrebbero essere protetti contro eventuali urti accidentali. Tutte le attività eseguite su tali attrezzature dovrebbero:

- essere eseguite solo da personale autorizzato e opportunamente formato;
- seguire le procedure prescritte;
- essere registrate formalmente nell'apposito registro di ogni apparecchiatura.

PERSONALE

Tra le possibili fonti di contaminazione degli alimenti l'uomo e le sue attività rivestono un ruolo di primaria importanza. Le azioni preventive relative all'igiene della persona, alla vestizione e alle modalità comportamentali sono quindi essenziali al fine di ridurre il rischio di contaminazioni.

Il personale direttamente coinvolto nelle fasi del processo produttivo deve essere periodicamente impegnato in processi di addestramento, formazione e sensibilizzazione e deve soddisfare i requisiti igienici previsti dal "Pacchetto Igiene" ovvero dal Regolamento (CE) 852/2004.

Tutto il personale deve essere reso consapevole del proprio ruolo e responsabilità in tema di salute, sicurezza e legislazione in vigore.

L'azienda deve infatti assicurarsi che il personale addetto a mansioni che possono incidere direttamente su sicurezza, legalità e qualità dei prodotti sia pienamente in grado di ricoprire il ruolo assegnato e che tale competenza sia stata acquisita tramite corsi di formazione ed esperienze lavorative, o comprovata da uno specifico attestato di qualifica inerente alla mansione assegnata.

Il "Responsabile del Controllo Qualità"

Il Decreto 23 febbraio 2006 sui requisiti tecnici e i criteri generali per l'abilitazione alla produzione e al confezionamento di integratori alimentari nello specifico, stabilisce che ogni stabilimento deve avvalersi di un "*Responsabile del Controllo Qualità*" del processo produttivo meglio identificabile come Responsabile dell'Assicurazione Qualità.

Tale figura deve essere in possesso di una laurea in Biologia, Chimica, Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Farmacia, Medicina, Scienze e Tecnologie Alimentari o equivalente.

In particolare, deve garantire:

- la sicurezza e la qualità dei prodotti;
- l'elaborazione e il continuo aggiornamento dei piani di autocontrollo definiti in considerazione della specificità della produzione e del confezionamento degli integratori alimentari e della specificità degli ingredienti utilizzati;
- la vigilanza sulla corretta applicazione dei piani di autocontrollo;
- il rispetto dei requisiti igienici definiti per la produzione e il confezionamento degli integratori alimentari;
- l'applicazione delle procedure definite per l'acquisto, l'accettazione e la tracciabilità delle materie prime e dei materiali di confezionamento;

- l'igiene di tutte le strutture aziendali connesse alla produzione, al confezionamento e alla conservazione di integratori alimentari e dei loro ingredienti e imballaggi;
- l'efficienza delle strutture dello stabilimento al fine della sicurezza e della qualità degli integratori alimentari prodotti e confezionati;
- la predisposizione e la tenuta dei registri di produzione con l'indicazione del giorno e dell'ora delle singole lavorazioni;
- la comunicazione all'Azienda sanitaria di competenza territoriale e al titolare dello stabilimento di ogni irregolarità, di ogni modifica sostanziale nelle strutture produttive o di confezionamento e di variazioni nelle analisi effettuate nel laboratorio interno.

Formazione

Le aziende produttrici di integratori alimentari sono responsabili dell'identificazione delle misure necessarie relative alle loro operazioni. Queste misure devono assicurare che tutti i potenziali addetti, inclusi supervisori, manager ed eventualmente lavoratori stagionali, abbiano le nozioni necessarie per svolgere i propri ruoli al fine di salvaguardare la salute del consumatore.

La regolamentazione in materia di "Igiene degli alimenti" richiede che tutto il personale interessato venga adeguatamente istruito e formato in materia di igiene in base alla propria attività lavorativa.

La formazione specifica per ogni dipendente deve riguardare in particolare:

- ruolo specifico del dipendente;
- buone pratiche di produzione (GMP);
- importanza dell'igiene personale e i fattori ad essa connessi;
- principi del sistema HACCP

Ogni nuovo dipendente deve essere adeguatamente formato e istruito prima di poter iniziare la sua specifica mansione. Tale formazione deve essere periodica e, se necessario, modificata o estesa in base alle richieste. La comprensione della formazione dovrà essere valutata al termine della sessione. Un'appropriata formazione sulle GMP deve essere fornita inoltre a tutti quei dipendenti che possono entrare nelle aree di produzione o in attività ad esse correlate come impiegati, personale manutentivo e di pulizia e personale esterno.

(Il personale interno o consulenti esterni, coinvolte nella formazione degli addetti alle mansioni di produzione e nella gestione di audits interni ed esterni relativi alle GMP, devono essere formati secondo uno standard riconosciuto a livello nazionale laddove applicabile).

Una formazione appropriata deve essere pianificata e registrata per ogni dipendente.

La supervisione, l'istruzione e la formazione devono necessariamente essere correlate al lavoro svolto dagli stessi operatori, all'ambiente circostante e ai rischi correlati alla sicurezza del prodotto derivanti dalle loro attività. Considerando tutti i rischi che possono presentarsi, le aziende devono considerare:

- la natura del prodotto;
- il modo in cui gli operatori intervengono sul prodotto;
- la tipologia di processo e rischi correlati.

Norme Igieniche

Gli standard igienici e comportamentali devono essere sviluppati, documentati e osservati da tutto il personale, incluso lavoratori interinali, appaltatori e visitatori al fine di ridurre il rischio di contaminazione del prodotto.

Il personale dei reparti produttivi, così come quello circolante, deve mantenere un elevato livello di igiene, utilizzare vestiario adeguato allo standard di produzione (pulito e lavabile e utilizzo di cuffia, guanti o copri-barba laddove richiesti) e prestare attenzione ad indossarlo correttamente.

Il personale deve sempre lavare le mani, in particolar modo all'avvio delle attività di manipolazione degli alimenti, subito dopo l'uso dei servizi igienici, dopo la manipolazione di qualsiasi materiale che possa essere fonte di contaminazione e ad ogni ripresa delle attività produttive.

Le unghie devono essere tenute corte, pulite, in uno stato adeguato e non smaltate. Le unghie finte non sono ammesse.

Nell'eventualità in cui l'azienda consenta agli operatori di lavorare con tagli, ferite superficiali o escoriazioni, queste dovrebbero essere coperte con idonea fasciatura colorata ed impermeabile e/o cerotti facilmente visibili e rilevabili al metal detector. Il dipendente ha la responsabilità di avvisare il datore di lavoro nel caso di infortuni di questo genere e di controllare il numero di cerotti impiegati. Lo smarrimento di ogni cerotto nel corso dell'attività lavorativa dovrà essere segnalato tempestivamente e le procedure per il suo ritrovamento dovranno iniziare quanto prima.

Norme comportamentali

Il Personale deve attenersi alle norme comportamentali che si adattano ad una produzione considerata igienica, e in particolare non deve assolutamente sputare, fumare, fare utilizzo di gomme da masticare in nessuna delle aree produttive e inoltre deve prestare attenzione a non starnutire e tossire sulle materie prime, semilavorati o prodotti finiti.

Cibi e bevande e medicinali devono essere tenuti, consumati o assunti solo nelle aree adibite.

Gli effetti personali come monili, esclusa la fede nuziale, orologi, piercing, o altri oggetti inclusi portamonete e borsette, non devono essere indossati o portati in aree di manipolazione degli alimenti. L'uso di cosmetici es profumi, dopobarba e trucco non deve essere eccessivo e comunque tale da rappresentare un rischio. Non è ammesso l'uso di ciglia e unghie finte.

I rifiuti devono essere smaltiti negli appositi contenitori e il luogo e postazione di lavoro deve essere tenuta in ordine e pulita.

La compartimentazione, lo *zoning* e i flussi produttivi previsti vanno sempre rispettati al fine di non influire negativamente sui criteri di sicurezza e igiene del prodotto.

Stato di salute

Il personale affetto/portatore sano di qualsivoglia malattia dovrebbe segnalare il proprio stato di salute al diretto responsabile e non dovrebbe essere ammesso nelle aree di produzione.

Le persone che riprendono il lavoro dopo una malattia infettiva o dopo essere state in contatto con persone probabilmente infette, devono informare il servizio sanitario aziendale prima di riprendere il lavoro.

Le condizioni che devono essere segnalate tempestivamente sono:

- Itterizia
- Dissenteria
- Vomito
- Febbre
- Sintomi influenzali come mal di gola con febbre
- Lesioni cutanee visibilmente infette (bolle, tagli, etc.)
- Secrezioni dell'orecchio, degli occhi e/o del naso

Visitatori e personale temporaneo

I visitatori e il personale temporaneo delle aree produttive devono:

- indossare indumenti protettivi adeguati allo standard di produzione adottato dall'azienda;
- informare i responsabili aziendali del proprio stato di salute (es. infezioni, malattie infettive, ecc.)
- essere informati delle norme igieniche vigenti.

SVILUPPO DEL PRODOTTO

La qualità è un concetto olistico che va perseguito e costruito sin dalle prime fasi di sviluppo del prodotto. Criteri scientifici, tecnici e regolatori sono parimenti importanti e fondamentali per lo sviluppo di un integratore alimentare di successo.

Criteri scientifici

La scelta dei nutrienti e sostanze a effetto nutritivo o fisiologico e dei relativi dosaggi deve essere innanzitutto coerente con:

- obiettivo nutritivo o fisiologico prestabilito;
- gruppo di popolazione cui l'integratore è destinato.

Eventuali interazioni negative tra componenti, così come effetti additivi o sinergici che possono avere un impatto sull'efficacia o sulla sicurezza d'uso del prodotto devono essere tenuti in debita considerazione.

Criteri tecnici

Un aspetto fondamentale della progettazione di un integratore alimentare risiede nella valutazione preventiva di tutti fattori che potrebbero influenzare la stabilità della formula ipotizzata e, di conseguenza, la coerenza con le quantità delle sostanze che si intendono dichiarare in etichetta (vedere capitolo SHELF-LIFE E STABILITÀ).

Sia la composizione globale del prodotto, sia il packaging usato, che i processi scelti per lo sviluppo dello stesso devono essere finalizzati alla definizione di una *shelf-life* commercialmente perseguibile.

I necessari accorgimenti possono prevedere, tra gli altri:

- utilizzo di ingredienti micro-incapsulati per minimizzare le interazioni con l'ambiente e/o gli altri componenti del prodotto
- uso di conservanti o antiossidanti
- ricorso a opportuni sovradosaggi; tale tecnica è ampiamente consolidata e utilizzata per compensare le variazioni nella cinetica di degradazione di alcune sostanze (es.: vitamine, etc.) durante la vita a scaffale del prodotto e garantirne la coerenza con i valori dichiarati in etichetta
- individuazione delle forme di dosaggio maggiormente compatibili con la formula stabilita

- individuazione del materiale di confezionamento più appropriato alla conservazione del prodotto (barriera nei confronti di luce/ossigeno/umidità)
- definizione di controlli *'in process'* (es.: contenuto di umidità, etc.)
- adozione di condizioni di temperatura e umidità controllate
- confezionamento in atmosfera modificata
- inclusione in etichetta di specifiche modalità di conservazione del prodotto
- etc.

Criteri regolatori

Va sottolineato che ogni ipotesi progettuale che abbia definito i suoi obiettivi principali e i criteri tecnici necessari al compimento di un prodotto di qualità va elaborata nel contesto della normativa applicabile e tenuto conto dei rischi eventualmente associati al tipo di prodotto e/o ai processi produttivi individuati per la sua realizzazione. In assenza di tali accorgimenti sin dalle prime fasi della progettazione, anche l'applicazione delle GMP più rigorose potrebbe risultare inadeguata ai fini di qualità, sicurezza e legalità del prodotto.

I seguenti aspetti vanno verificati in base alle norme vigenti. È pertanto fondamentale monitorare costantemente la legislazione di settore e valutare il potenziale impatto di ogni nuovo provvedimento sulle attività correlate allo sviluppo o alla riformulazione dei prodotti.

Requisiti degli ingredienti

Tutti gli ingredienti utilizzati devono rispondere ai requisiti di sicurezza alimentare applicabili. In particolare, vanno verificate:

- identità, natura ed eventuale composizione quali-quantitativa (supporti, additivi);
- conformità ai criteri di purezza chimica e microbiologica stabiliti in ordine di priorità da: legislazione alimentare applicabile; standard universalmente accettati; specifiche interne basate sulla valutazione della natura dell'ingrediente e dei rischi ad esso associabili;
- ove applicabile, conformità degli ingredienti e/o dei materiali di partenza alle norme vigenti in materia di: BSE/TSE, sostanze farmacologicamente attive, contaminanti chimici e microbiologici, antiparassitari, solventi da estrazione, radioattività. Qualora determinati requisiti si applichino al prodotto finito è auspicabile ricevere dai fornitori opportune garanzie relative agli ingredienti "a rischio";
- eventuali fonti di allergeni.

Requisiti dei materiali di confezionamento

I materiali di confezionamento devono rispondere ai requisiti di legge applicabili; in ogni caso non devono comportare cessioni di sostanze nel prodotto tali da comportare un pericolo per la salute del consumatore, determinare modifiche inaccettabili nella composizione del prodotto o alterarne le caratteristiche organolettiche. In particolare, vanno verificate:

- conformità alla legislazione europea, eventuali norme nazionali e linee guida scientificamente riconosciute su materiali e oggetti a contatto con gli alimenti (confezionamento primario);
- conformità ai limiti di metalli pesanti stabiliti dalla direttiva europea sugli imballaggi e i rifiuti di imballaggio;
- composizione, specifiche tecniche e di qualità;

Va ricordato che le dimensioni delle confezioni presentate al consumatore non devono indurre in errore circa il loro contenuto (dimensioni adeguate al contenuto effettivo).

Legalità degli ingredienti e della composizione finale

Sia gli ingredienti utilizzati che la composizione globale del prodotto devono essere conformi alle norme europee e nazionali applicabili. In particolare:

- gli aromi devono essere conformi al Regolamento (CE) 1334/2008; non devono contenere sostanze che ne precludono l'utilizzo negli integratori alimentari; eventuali sostanze limitate vanno attentamente valutate.
- gli additivi devono essere conformi al Regolamento (CE) 1333/2008; il loro impiego nel prodotto finito deve rispettare eventuali livelli massimi stabiliti per la categoria di integratore in sviluppo (17.1, 17.2, 17.3) e conformi ai criteri di purezza degli additivi alimentari in ottemperanza al Reg. 231/2012.
- solo le vitamine, i minerali e le relative fonti elencate nella Direttiva 2002/46/CE sono ammessi
- le quantità di vitamine e minerali rispettano eventuali livelli massimi stabiliti e sono coerenti con le ipotesi progettuali (es: destinazione d'uso).
- altri ingredienti a scopo nutritivo o fisiologico e relative quantità sono ammessi nel Paese di commercializzazione e sono coerenti con le ipotesi progettuali (es: plausibilità dell'effetto, destinazione d'uso).
- eventuali nuovi ingredienti alimentari (NFI) devono essere autorizzati all'impiego negli integratori alimentari e utilizzati alle condizioni previste nelle relative decisioni di autorizzazione.

- eventuali ingredienti o materiali di partenza GM devono essere autorizzati e correttamente etichettati.
- eventuali ingredienti trattati con radiazioni ionizzanti devono essere autorizzati e correttamente etichettati.
- additivi in: additivi, aromi e nutrienti sono ammessi negli stessi o nel prodotto finito; in quest'ultimo caso, devono rispettare eventuali restrizioni d'uso nel finito ed essere correttamente etichettati.
- eventuali sovradosaggi di micronutrienti necessari a garantire la *shelf-life* assegnata al prodotto devono essere calibrati nel rispetto delle tolleranze stabilite dalle linee guida della Commissione Europea del 2012 secondo i casi applicabili (es: quantità dichiarate; *claims* nutrizionali o sulla salute).
- composizione e/o applicazione del prodotto non infrangono eventuali brevetti.

Organismi geneticamente modificati

Le materie prime devono essere conformi alla legislazione europea, in materia di Organismi geneticamente modificati (OGM).

Le leggi applicabili a tale tematica stabiliscono le norme relative alle modalità secondo le quali gli organismi geneticamente modificati (OGM) vengono autorizzati e sottoposti a vigilanza, nonché all'etichettatura degli alimenti e dei mangimi geneticamente modificati.

Tracciabilità

Tutti gli ingredienti alimentari, e quindi anche gli ingredienti impiegati negli integratori alimentari, devono essere conformi ai requisiti di tracciabilità dettati dalla legislazione europea.

Ogni operatore del settore coinvolto nel processo produttivo e di distribuzione dell'ingrediente/preparato vegetale deve essere in grado di identificare tutti i fornitori a monte e tutti gli utilizzatori a valle al fine di garantire la completa tracciabilità lungo tutta la filiera.

Le informazioni relative alla tracciabilità devono essere conservate per un periodo adeguato (es.: shelf-life dell'ingrediente/preparato vegetale o del prodotto finito più un anno) e devono essere messe a disposizione delle Autorità competenti in caso di richiesta.

Gli integratori alimentari contenenti ingredienti/preparati vegetali immessi sul mercato devono essere adeguatamente etichettati ed identificati al fine di consentirne la tracciabilità.

Etichettatura

Le indicazioni in etichetta sono in italiano e sono conformi alle norme applicabili in materia di etichettatura:

- disposizioni generali stabilite dal Regolamento (UE) 1169/2011 sulla fornitura delle informazioni al consumatore;
- disposizioni aggiuntive o in deroga al Regolamento (UE) 1169/2011 come stabilite dalla Direttiva 2002/46/CE sugli integratori alimentari e da eventuali norme/linee guida nazionali;
- indicazioni obbligatorie caso-specifiche come stabilite da altre norme europee o da disposizioni nazionali aventi un impatto sull'etichettatura (OGM, irraggiamento, additivi, *claims*, decisioni di autorizzazione di NFI, etc.)

Va sottolineato che la tabella nutrizionale degli integratori alimentari non prevede l'indicazione dei 'big 8' ai sensi del Regolamento (UE) 1169/2011 ma le sole quantità di nutrienti e sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico espresse per dose giornaliera raccomandata. I valori dichiarati si riferiscono alle quantità garantite fino a fine *shelf-life* come determinate analiticamente dal produttore. Ai valori relativi ai micronutrienti si applicano gli intervalli di tolleranza pertinenti. Discostamenti da tali intervalli, eventualmente rilevati in sede di controllo ufficiale, vanno giustificati (es: massimi livelli giornalieri ammessi localmente vs livelli tollerabili scientificamente riconosciuti).

Se del caso, i micronutrienti sono anche espressi come % delle assunzioni di riferimento. L'utilizzo preferenziale degli acronimi VNR o RI va verificato nel Paese di commercializzazione.

Indicazioni volontarie

Fatti salvi i requisiti di legge in ambito di comunicazione e le raccomandazioni degli Istituti di Autodisciplina pubblicitaria,

- qualsiasi indicazione di carattere volontario deve rispettare i principi generali delle pratiche leali di informazione (art 7 del regolamento (UE) 1169/2011);
- eventuali riferimenti a effetti nutrizionali e sulla salute devono essere conformi alle disposizioni generali e alle condizioni d'uso specifiche stabilite dalla normativa in materia di *claims* nutrizionali e sulla salute;
- eventuali riferimenti all'idoneità del prodotto a gruppi particolari della popolazione devono essere scientificamente fondati e rispettare le disposizioni stabilite dalla normativa europea (es: assenza di glutine) o dalle norme locali nel Paese di commercializzazione (es: assenza di lattosio).

Verifiche tecniche

Per valutare la fattibilità della formulazione dal punto di visto tecnologico è necessario condurre le opportune verifiche (prove di laboratorio / lotto pilota) coerentemente con le criticità dei processi applicati. Tali verifiche includono anche l'idoneità delle condizioni ambientali durante tutto il processo produttivo nonché l'integrità e la tenuta del confezionamento primario.

SHELF-LIFE E STABILITÀ

Shelf-life

Gli integratori alimentari sono destinati a fornire micronutrienti e/o altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico in quantità predeterminate e in forme predosate. Le specifiche quali-quantitative di tutti i nutrienti e sostanze ad effetto nutritivo e fisiologico devono essere garantite e le caratteristiche fisiche e organolettiche devono rimanere invariate per tutta la *shelf life* del prodotto, ovvero fino al termine minimo di conservazione (TMC) riportato in etichetta.

È importante sottolineare che la stabilità dei prodotti è fondamentale non solo per garantirne la qualità, ma anche per rispettare le necessità e soddisfare le aspettative dei consumatori. I fattori in grado di influenzare la stabilità del prodotto sono molteplici e includono:

- condizioni ambientali (temperatura, umidità, ossigeno, luce, ...);
- caratteristiche intrinseche delle sostanze (inerzia vs reattività alle condizioni ambientali, resistenza vs suscettibilità alla crescita microbica, etc.);
- eventuali interazioni tra componenti;
- stato e caratteristiche fisiche del prodotto (liquido vs solido; granulometria, etc.);
- caratteristiche del materiale di confezionamento (trasmittanza spettrale; permeabilità a ossigeno e vapore acqueo; dimensione in relazione al volume occupato [spazio di testa], etc.).

Queste variabili vanno opportunamente valutate sin dalla fase di progettazione del prodotto, in modo da adottare tutti gli accorgimenti che possano concorrere alla realizzazione di una formula plausibilmente stabile e compatibile con le shelf lifes richieste dal mercato (cfr.: capitolo “Sviluppo del prodotto”).

L’assegnazione del corretto TMC deve tener conto di tutte le informazioni disponibili, ricavabili da:

- dati ottenuti da studi di stabilità specifici condotti sul prodotto;
- estrapolazione di dati ottenuti da studi di stabilità su prodotti simili per matrice e combinazione di ingredienti;
- dati di letteratura scientifica relativi alla stabilità dei singoli ingredienti;
- dati di stabilità ricevuti dai produttori delle materie prime.

Stabilità

Gli studi di stabilità sono finalizzati ad attribuire un periodo di validità ai prodotti in via di sviluppo, a verificare l'idoneità del materiale di confezionamento ipotizzato, a valutare eventuali interazioni tra i componenti non previste durante la fase formulativa e ad individuare le condizioni di conservazione adatte per il prodotto.

Studi a lungo termine

L'approccio ideale per l'attribuzione di una corretta *shelf-life* prevede la conduzione di studi in tempo reale per un periodo pari o eccedente il periodo di validità proposto.

I test in condizioni di temperature e umidità controllate sono eseguiti con la formulazione nel confezionamento primario previsto per la commercializzazione, a temperature e percentuali di umidità relative rappresentative dell'area climatica del Paese in cui il prodotto verrà commercializzato. I campioni sono conservati per il periodo previsto dal protocollo di stabilità in stufe in cui sono controllate sia la temperatura, sia l'umidità relativa.

Per standardizzare il più possibile le condizioni di conservazione dei campioni per l'esecuzione degli studi a lungo termine nei diversi Paesi, è stato proposto di suddividere il mondo in differenti zone climatiche sulla base delle condizioni termo-igrometriche annuali medie delle diverse Nazioni. Questo approccio è stato comunemente accettato e inserito nelle linee guida regolatorie e nelle Farmacopee delle diverse Nazioni ed è diventato lo standard per lo sviluppo e l'introduzione sul mercato dei nuovi farmaci.

Le 5 diverse zone climatiche individuate, con le relative condizioni di stoccaggio a lungo termine per l'esecuzione degli studi di stabilità, sono:

- Zona I: Clima temperato: 21°C / 45% U.R.
- Zona II: Clima subtropicale e mediterraneo: 25°C / 60% U.R.
- Zona III: Clima caldo e secco: 30°C / 35% U.R.
- Zona IVA: Clima caldo e umido: 30°C / 65% U.R.
- Zona IVB: Clima caldo e molto umido: 30°C / 75% U.R.

La ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) ha emesso delle apposite linee guida per fornire le indicazioni relative all'esecuzione degli studi nelle diverse zone climatiche.

Nel settore nutraceutico spesso si prende spunto dalle ICH per impostare gli studi di stabilità; tali linee guida costituiscono un valido punto di riferimento, ma non devono ritenersi vincolanti.

Studi accelerati

Quando, per ragioni commerciali, il lancio del prodotto non è compatibile con i tempi di una verifica della stabilità in condizioni normali, si ricorre in via preliminare a studi in condizioni stressanti (stabilità accelerata), purché non siano notoriamente incompatibili con il tipo di prodotto (es.: probiotici – vedasi Linee Guida per la qualità degli Integratori Alimentari a base di Probiotici).

Questi studi a breve termine vengono condotti a temperatura e umidità elevata, in modo da aumentare la velocità dei processi di degradazione chimica e fisica, integrare i dati provenienti dagli studi a lungo termine ed analizzare l'effetto di eventuali escursioni di temperatura e/o umidità, che possono verificarsi durante la catena di distribuzione.

Per i test di stabilità accelerata i campioni vengono generalmente conservati a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% RH $\pm 5\%$ RH o a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 65% RH $\pm 5\%$ RH, a seconda delle caratteristiche dei prodotti; per quelli che richiedono la conservazione in frigorifero, lo studio viene fatto a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 60% RH $\pm 5\%$ RH.

In caso di fallimento dello studio accelerato, è possibile adottare condizioni intermedie.

Talvolta può essere utile effettuare in via preliminare durante la fase formulativa studi di interazioni tra componenti in condizioni stressanti, per individuare eventuali incompatibilità.

Nel caso in cui già si conoscano o si possano ipotizzare potenziali criticità di una formulazione, è consigliabile valutare in parallelo differenti materiali di confezionamento, che offrano un diverso grado di protezione nei confronti di quei fattori (umidità, ossigeno, ...) che potrebbero comprometterne la stabilità.

Frequenza dei controlli e scelta dei parametri da monitorare

Per gli studi a lungo termine i controlli vengono generalmente pianificati con frequenza trimestrale o semestrale, per un periodo di tempo non inferiore al periodo di validità ipotizzato, mentre per quelli effettuati in condizioni accelerate i controlli possono essere più ravvicinati e comunque di durata complessiva più breve.

Per una corretta pianificazione dei controlli, scelta dei parametri da monitorare e successiva interpretazione dei dati, è necessario valutare la natura del prodotto e degli ingredienti, le

rivendicazioni che si intendono riportare in etichetta, le condizioni di conservazione previste, considerando anche che quando un prodotto contiene più componenti attivi, questi possono degradarsi a velocità diverse.

Parametri che generalmente vengono monitorati:

- caratteristiche organolettiche (colore, odore, sapore, ...)
- caratteristiche fisiche (es.: umidità; scorrevolezza e solubilità di polveri e granulati; durezza, friabilità e tempo di disaggregazione delle compresse; viscosità e pH di prodotti semi-solidi o liquidi, ...)
- parametri microbiologici (es.: conta aerobica totale, muffe e lieviti, assenza di patogeni, ...)
- quantità dei costituenti “attivi” dichiarati in etichetta o, soprattutto per matrici molto complesse per cui i metodi analitici non offrono sufficiente sensibilità/specificità, dei costituenti meno stabili o comunque ragionevolmente predittivi della stabilità globale del prodotto.

Analisi dei dati

Al termine dei controlli programmati i risultati devono essere valutati globalmente, al fine di confermare o meno l'ipotesi di *shelf-life* originariamente prevista.

È importante sottolineare che i risultati ottenuti negli studi accelerati non sempre sono predittivi; può succedere infatti che reazioni o interazioni che si verificano in condizioni termo-igrometriche particolari, non avvengono invece nelle condizioni di conservazione standard, quindi spesso è l'esperienza che aiuta a capire e interpretare i dati.

Nel caso di costituenti attivi che si degradano nel tempo, è prassi consolidata aumentarne la quantità rispetto a quanto dichiarato in etichetta nutrizionale; questo surdosaggio consente di garantire che le specifiche del prodotto vengano rispettate fino al termine del periodo di validità.



INTEGRATORI ITALIA

IMMAGAZZINAMENTO: MATERIE PRIME, INTERMEDI, PRODOTTI FINITI

Le aree di immagazzinamento devono essere identificate e segregate dalle aree produttive e devono essere progettate e gestite in modo da assicurare la buona conservazione di varie categorie di materiali e prodotti:

- materie prime,
- materiali di confezionamento,
- intermedi di produzione,
- prodotti in bulk,
- prodotti finiti,
- prodotti in stato di quarantena,
- prodotti respinti,
- prodotti rientrati dal mercato o soggetti alla procedura di richiamo.

I seguenti requisiti minimi devono essere soddisfatti:

1. spazio sufficiente per assicurare l'immagazzinamento ordinato di ciascun componente, evitare danni alle merci durante la movimentazione o casi di mix up accidentali.
2. adeguato stato di pulizia: un piano di pulizia dovrà essere previsto in accordo a procedure specifiche. Gli interventi di pulizia dovranno essere documentati così come le ispezioni post-intervento o le ispezioni periodiche atte a verificare le buone condizioni dell'area.
3. presenza di un'area di ricevimento separata dalle aree di immagazzinamento, nella quale le merci vengono depositate e sottoposte ai dovuti controlli in entrata.
4. presenza di un'area di spedizione nella quale le merci dovranno essere controllate prima del carico del mezzo di trasporto.
5. presenza di un'area per i materiali in quarantena. Lo status di quarantena dei materiali potrà essere gestito mediante segregazione fisica oppure mediante altri sistemi dei quali dovrà essere fornita prova di pari efficacia.
6. presenza di un'area per i materiali respinti o soggetti alla procedura di richiamo: dovrà essere opportunamente segregata e i materiali in essa stoccati dovranno essere identificati per il loro status.
7. specifiche regole dovranno essere identificate per lo immagazzinamento degli allergeni e di materiale allo stato liquido con lo scopo di evitare contaminazioni accidentali di altri materiali.

8. se prevista, la zona di campionamento o ispezione dei materiali dovrà essere segregata e gestita in accordo a particolari procedure atte alla prevenzione di contaminazioni accidentali, contaminazioni crociate, *mix up*.
9. La zona esterna dei magazzini deputata allo scarico /carico del mezzo di trasporto deve essere adeguatamente protetta (tettoie, bussole) in modo da evitare possibili contaminazioni provenienti dall'ambiente esterno.
10. L'accesso alle aree di immagazzinamento deve essere riservato alle persone autorizzate.
11. Un piano di *Pest Control* dovrà essere previsto con lo scopo di prevenire o ridurre il pericolo di contaminazione. Le trappole dovranno essere posizionate nei punti critici, identificate, mappate e controllate periodicamente. I risultati dell'attività di monitoraggio e dovranno essere rielaborati.
12. Le temperature devono essere monitorate e/o controllate e stabiliti dei limiti compatibili con la natura delle merci stoccate. E' raccomandabile la mappatura dell'area di immagazzinamento in modo da confermare l'uniformità di temperatura dell'ambiente. Quando sono richieste particolari condizioni di temperatura e/o umidità, è necessario identificare idonee aree di immagazzinamento e monitorare le condizioni ambientali.
13. L'illuminazione deve essere sufficiente da poter individuare e identificare i materiali e facilitare le operazioni di pulizia e mantenimento della struttura.
14. Adeguate misure dovranno essere messe in atto in modo da proteggere i materiali dall'esposizione diretta alla luce ultravioletta.
15. I *pallets* dovranno avere caratteristiche tali da non essere fonte di ulteriore contaminazione delle merci (es. pallet HT).
16. Le date di scadenza dovranno essere gestite e specifici sistemi dovranno garantire l'utilizzo accidentale di materiali scaduti.
17. Tutti i materiali dovranno essere univocamente identificati (codice/lotto) per garantirne la tracciabilità. In particolare, si dovranno adottare sistemi efficaci per identificare gli allergeni. I materiali inoltre dovranno essere protetti da packaging integro e privo di corpi estranei.
18. Le attività di ricezione, immagazzinamento e turn over dei materiali dovranno essere codificate in procedure aziendali approvate da personale autorizzato.



INTEGRATORI ITALIA

PRODUZIONE E CONFEZIONAMENTO

Il Regolamento (EC) 852/2004 prevede l'applicazione generalizzata di procedure permanenti volte al controllo dei potenziali pericoli, e basate sui principi del sistema HACCP, come metodologia di autocontrollo per tutte le operazioni produttive ad eccezione della produzione primaria.

Il sistema HACCP ha lo scopo di fondare le garanzie di prodotto sulla prevenzione anziché sui soli controlli a carico del prodotto finito. Tale sistema va declinato coerentemente con la realtà aziendale specifica ma va costantemente aggiornato e integrato con i risultati delle attività di sorveglianza/verifica/azioni correttive.

In linea generale, tutte le operazioni di manipolazione dei materiali (ricevimento, immagazzinamento, preparazione, produzione, confezionamento, etichettatura) devono essere condotte in accordo a specifiche procedure.

Per ogni fase del ciclo produttivo devono essere presenti specifiche procedure produttive finalizzate ad assicurare la coerenza delle operazioni effettuate con gli standard prestabiliti. Tale documentazione deve essere chiara, non ambigua, redatta dalle funzioni aziendali competenti e approvata dal responsabile dell'Assicurazione Qualità.

Tutte le operazioni devono essere registrate al momento della loro esecuzione in appropriata e approvata documentazione (*Batch Record*).

Ogni deviazione dalle procedure in essere deve essere approvata, documentata e giustificata dalle funzioni coinvolte.

La produzione deve essere supervisionata da personale competente

L'accesso alle aree produttive deve essere ristretto al personale autorizzato.

Aspetti tecnici e organizzativi

L'identificazione delle apparecchiature, dei locali o delle linee principali utilizzate deve essere riportata nei documenti di fabbricazione del lotto di produzione così come il nome del prodotto precedentemente lavorato sulla linea e le operazioni di pulizia.

Il pericolo di contaminazione/crociata del prodotto o delle materie prime dovrà essere prevenuto tenendo sotto controllo i rilasci accidentali di materiali estranei alla lavorazione da parte di altri materiali, apparecchiature, personale. La gravità del rischio dovrà essere presa in considerazione in base alla natura del contaminante e del prodotto contaminato.

Quando pertinenti e ove possibile, le seguenti misure preventive riguardanti l'aspetto organizzativo e tecnico dovranno essere previste:

- aree dedicate, isolamento di alcune apparecchiature e dei sistemi di trattamento dell'aria;
- design delle apparecchiature produttive adatto a limitare il rischio di contaminazioni crociate durante il processo, la pulizia, la manutenzione;
- utilizzo di sistemi di contenimento chiusi durante il trasferimento di materiali e prodotti ovvero sistemi di protezione del prodotto;
- utilizzo di barriere fisiche di contenimento;
- sistemi di rimozione delle polveri vicine alla fonte del contaminante;
- dove possibile utilizzo di utensili monouso;
- definizione di opportuni gradienti di pressione con lo scopo di contenere il contaminante nell'area specifica;
- adozione di opportuni trattamenti dell'aria di ricircolo;
- adozione di sistemi di pulizia "*in place*" o, in alternativa, utilizzo di aree separate per le apparecchiature sporche da quelle e pulite nelle aree di lavaggio;
- adozione di dettagliate istruzioni operative di lavaggio degli impianti e delle aree di produzione;
- convalida delle procedure di pulizia per la loro efficacia;
- adozione di procedure di vestizione adeguate allo scopo di proteggere il prodotto da contaminazioni nelle aree di esposizione;
- definizione di procedure atte a gestire le deviazioni (es.: sversamenti, etc.).

L'accesso alle aree produttive deve essere ristretto al personale autorizzato.

Le attività e i comportamenti negli ambienti di produzione devono essere supervisionati da parte di personale competente.

Fornitori e materiali in ingresso

La selezione, qualifica e approvazione dei fornitori deve essere documentata nel sistema qualità dell'azienda (vedasi capitolo: "QUALIFICA DEI FORNITORI").

I requisiti di qualità richiesti dal produttore devono essere preventivamente discussi e concordati con il fornitore.

Per ogni consegna di materiale i contenitori devono essere controllati per l'integrità, la corrispondenza con i documenti di spedizione e di ordine, etichettatura. Tali controlli devono essere documentati.

Ogni lotto deve essere sottoposto a campionamento, alla procedura di identificazione e, dove richiesto, a particolari controlli chimici/fisici/microbiologici/tecnologici per confermarne l'aderenza alle specifiche tecniche e ai requisiti di sicurezza alimentare richiesti dal piano HACCP. Per i dettagli si rimanda al capitolo "CONTROLLO QUALITÀ".

Nelle aree di immagazzinamento tutti i componenti in tutti i loro contenitori, anche non originali, devono essere etichettati e identificati univocamente mediante un numero di codice, descrizione, lotto, quantità, e per il loro status (approvato, quarantena, respinto). Dove pertinente, la data di scadenza deve essere indicata. Lo *status* del materiale può essere gestito tramite mezzi informatici. Tutti i contenitori devono essere in adeguato stato di pulizia.

Le materie prime possono essere utilizzate solo se il componente/lotto è all'interno del suo periodo di validità e solo se è stato identificato e rilasciato (stato di APPROVATO) dal Controllo Qualità in seguito a:

- verifica del certificato del fornitore (solo se il fornitore è validato);
- campionamento e analisi in accordo a specifiche e metodi approvati;
- risultati conformi alle specifiche definite e ai limiti imposti dall'analisi del rischio HACCP.

Ogni ingrediente deve essere dispensato in accordo alle quantità prescritte dalla formula di fabbricazione e a procedure specifiche.

Le operazioni di pesatura devono essere supervisionate e possibilmente condotte anche con sistemi che assicurino che le quantità corrette vengano dispensate e addizionate.

Devono essere allestiti e mantenuti appositi documenti di registrazione in modo tale da assicurare la tracciabilità di ogni materiale partendo dal fornitore fino ai lotti di prodotto finito nei quali il materiale è stato utilizzato.

I contenitori delle materie prime dispensate (contenitori originali o nuovi contenitori) devono riportare un'etichetta identificativa (codice lotto descrizione) e il riferimento alla quantità pesata.

Fase di processo

Prima di iniziare qualsiasi processo di produzione è necessario assicurarsi che l'area di lavoro e gli impianti siano puliti e sgombri da ogni materiale estraneo alla lavorazione. Questo controllo deve essere documentato.

I prodotti in bulk devono essere immagazzinati alle appropriate condizioni (es.: temperatura, umidità, atmosfera modificata).

Dove necessario, controlli di processo e controlli delle condizioni ambientali devono essere eseguiti e registrati.

Fase di confezionamento

Ogni materiale di confezionamento deve essere identificato anche da un numero di revisione o un numero identificativo della versione dello stampato.

Ogni materiale obsoleto dovrà essere opportunamente segregato e la sua distruzione documentata.

Prima di iniziare qualsiasi processo di produzione è necessario assicurarsi che l'area di lavoro/linea di confezionamento siano puliti e sgombri da ogni prodotto, materiale o documenti estranei alla lavorazione. Questo controllo deve essere documentato e guidato da una *check list*.

Le procedure di lavorazione e i flussi dei materiali dovranno essere tali da minimizzare il pericolo di *mix-up* dei materiali e di contaminazione crociata del prodotto con sostanze estranee. La lavorazione dovrà quindi essere fisicamente segregata.

La correttezza dei materiali da utilizzare deve essere confermata in relazione alle istruzioni di confezionamento.

Dove applicabile, dovranno essere messe in atto attività di controllo preventivo per la rilevazione di possibili contaminazioni di tipo fisico (metallo, corpi estranei).

L'attività di confezionamento primario deve essere seguita dalla fase di etichettatura dei contenitori in accordo a procedure atte a minimizzare il rischio di etichettatura scorretta o *mix-up*.

Tutti i meccanismi di controllo automatico dovranno essere verificati regolarmente per testarne il corretto funzionamento. I risultati vanno registrati.

Tutti i dati variabili dovranno risultare ben leggibili e resistenti alla cancellatura.

Specifici controlli di processo, eseguiti e registrati regolarmente, dovranno riguardare:

- fase di stampa dei dati variabili (numero di lotto, data di scadenza);
- aspetto generale del prodotto;
- completezza della fase di confezionamento;
- correttezza dei materiali rispetto alle specifiche;

Tutti i campioni utilizzati per l'esecuzione dei controlli di processo dovranno essere eliminati.

Tutte le unità coinvolte in un evento accidentale possono essere reintrodotte nel processo solo dopo attenta ispezione, investigazione e approvazione da parte di personale autorizzato. Questi eventi non-routine dovranno essere tracciati nel sistema qualità.

Contro-campioni di prodotto finito dovranno essere prelevati in quantità sufficienti per almeno due rianalisi complete. L'attività di prelievo dovrà essere registrata nei documenti di fabbricazione.

Il prodotto finito dovrà essere mantenuto nello *status* di quarantena e potrà essere rilasciato dopo valutazione dei campioni e della documentazione di fabbricazione. Il rilascio dovrà essere eseguito da personale qualificato.

Resa

Dove applicabile, al termine di ogni fase produttiva deve essere eseguito il calcolo della resa di processo. I calcoli devono essere eseguiti da un operatore e verificati da un secondo operatore che opera indipendentemente dal primo al fine di evidenziare qualsiasi discrepanza al di fuori dai limiti. Ogni deviazione dai limiti di resa deve essere argomentata e investigata.

CONTROLLO QUALITÀ

Controllo Qualità sovrintende le attività di:

- campionamento
- definizione delle specifiche
- analisi
- definizione di tutte le procedure e dei documenti che assicurano che i test necessari vengano eseguiti
- rilascio dei materiali: il Controllo Qualità assicura che materiali e i prodotti finiti sono rilasciati per l'utilizzo solo se la loro qualità è giudicata soddisfacente.

La responsabilità del capo del controllo qualità e del Responsabile di produzione devono essere ben definite e distinte in modo che il giudizio di accettabilità dei prodotti venga attribuito in modo autorevole e indipendente.

I requisiti minimi del controllo qualità sono i seguenti:

- Strutture, locali adeguati allo scopo;
- Strumenti analitici adeguati allo scopo, tarati e calibrati in accordo ad un piano definito e approvato.
- Dovranno essere disponibili specifiche procedure di utilizzo e pulizia degli strumenti analitici;
- Dove applicabile, sarà necessario effettuare dei test preliminari di funzionalità e performance dello strumento analitico prima del suo utilizzo. Gli interventi di manutenzione, calibrazione, taratura, *challenge* della strumentazione analitica dovranno essere registrati così come l'attività di utilizzo;
- Personale adeguatamente trainato e in numero sufficiente per l'esecuzione delle attività di competenza;
- Presenza di procedure e/o di metodi approvati per il campionamento e il *testing* di materie prime, materiali di confezionamento, intermedi di produzione, prodotti in bulk, prodotti finiti e il monitoraggio delle condizioni ambientali che hanno un impatto sulla qualità dei prodotti.

Il campionamento deve essere eseguito da personale autorizzato e in accordo a procedure approvate dal controllo qualità.

L'attività di campionamento e di *testing* dovrà essere registrata adeguatamente in modo da fornire evidenza della corretta applicazione delle procedure e ogni deviazione alle procedure approvate deve essere investigata e registrata.

I risultati dell'attività di ispezione e analisi dovranno essere valutati contro specifiche approvate. La valutazione della conformità del prodotto finito dovrà prevedere anche la documentazione di produzione (manifattura e packaging) ed eventuali deviazioni alle procedure approvate. Il prodotto finito potrà essere rilasciato previa autorizzazione formale del Responsabile del Controllo Qualità.

Dovranno essere prelevati contro-campioni di tutte le materie prime in quantità sufficiente per due analisi complete. I contro-campioni dovranno essere conservati fino ad un anno dopo la scadenza dell'ultimo prodotto finito nel quale il lotto di materia prima verrà utilizzato. I contro-campioni dovranno essere conservati a temperature adeguate.

I metodi di analisi dovranno essere adeguati al test analitico richiesto. In caso di utilizzo di metodi diversi da quelli forniti da organismi internazionali, dovranno essere disponibili dati di validazione analitica per la conferma della specificità, precisione, accuratezza, linearità del metodo nel range di lavoro, limite di rilevabilità (LOD) e limite di quantificazione (LOQ).

Eventuali laboratori esterni utilizzati a supporto dell'attività di *testing* dovranno essere accreditati per il saggio analitico richiesto. L'accreditamento dovrà essere riconosciuto da un organismo ufficiale nazionale o internazionale. In caso contrario sarà necessario disporre di dati di validazione del metodo di analisi con lo scopo di confermare requisiti di specificità, precisione, accuratezza, linearità nel range di lavoro, limite di rilevabilità (LOD) e limite di quantificazione (LOQ).

I Reagenti e le soluzioni per i saggi analitici e sostanze di riferimento, dovranno essere stoccati in condizioni adeguate e chiaramente etichettati. La denominazione, la *potency*, la data di scadenza, e dove applicabile, la data di preparazione dovranno essere chiaramente leggibili.

RILAVORAZIONI

Le rilavorazioni possono essere eseguite nei casi seguenti:

- ripetizione di una fase di processo di fabbricazione di semilavorati o intermedi;
- fasi di riconfezionamento;
- operazioni di cernita di unità difettose.

Sono escluse rilavorazioni che:

- comportino la lavorazione di materiali non conformi per il superamento del livello massimo di contaminanti previsto dalla legislazione con altri materiali che risultano invece conformi, al solo scopo di diluire il livello di contaminanti.
- comportino l'aggiunta di componenti non dichiarati in etichetta allo scopo di migliorare le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto.

Le rilavorazioni possono essere autorizzate solo se, a seguito di un'adeguata valutazione di tutti i rischi connessi, non si evidenzino potenziali effetti sulla qualità, efficacia e sulla sicurezza alimentare del prodotto finito o deviazioni dalle specifiche di rilascio.

L'impatto sulle caratteristiche del prodotto dovrà essere attentamente valutato, se ritenuto necessario, con idonei strumenti di analisi del rischio.

La rilavorazione dovrà essere:

- effettuata in accordo a precise istruzioni, approvate dalle funzioni coinvolte e documentata in dettaglio.
- preventivamente concordata ed autorizzata dal Committente in caso venga eseguita dall'azienda terzista.

La rilavorazione deve essere pianificata in modo da poter garantire:

- metodi/istruzioni di rilavorazione dettagliati e approvati dalle funzioni competenti anche sulla base di deviazioni all'iniziale procedimento di fabbricazione;
- adeguate condizioni igieniche di manipolazione del prodotto esposto e/o previsione di misure preventive in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione del prodotto o *mix up* di materiali;
- un adeguato addestramento degli operatori che devono eseguire la rilavorazione;
- adeguati controlli per verificare la conformità alle specifiche di rilascio del prodotto finito in accordo a specifici piani di campionamento (controlli qualitativi aggiuntivi ai test normalmente previsti, aumento della frequenza degli IPC);
- Il rispetto dei criteri di rintracciabilità del lotto o della frazione di lotto da rilavorare;

- un processo documentato in dettaglio. I *records* dovranno essere mantenuti in archivio per un periodo adeguato a compatibile con la *shelf-life* del prodotto;
- Una adeguata gestione della *shelf-life* quando prevista.

La porzione di lotto o prodotto da rilavorare dovrà essere opportunamente segregato e identificato.

Il rilascio del lotto rilavorato potrà avvenire solo dopo aver accertato:

- la conformità del prodotto alle specifiche;
- la conformità del prodotto ai requisiti igienico sanitari;
- la corretta gestione della rilavorazione;
- la conformità della documentazione raccolta.

TRASPORTO E DISTRIBUZIONE

I requisiti base per il trasporto di alimenti sono stabiliti dal Regolamento (CE) 852/2004.

Tutti gli operatori dovrebbero adottare adeguate procedure affinché i veicoli, i vani di carico e i contenitori utilizzati durante l'intera fase di trasporto dei prodotti in uscita dallo stabilimento di produzione, non alterino qualità e sicurezza d'uso degli integratori. Tutti i veicoli a disposizione devono essere appropriati per la tipologia di merce trasportata, devono essere mantenuti in corretto stato di manutenzione, senza rotture di alcun genere al fine di evitare la creazione di rifugi per infestanti. Pertanto, i veicoli non idonei (es. in riparazione o non correttamente sanificati) dovrebbero essere mantenuti in un'area separata e ben delimitata.

Prima di ogni carico è necessario verificare le condizioni dei veicoli (es.: danni fisici, presenza "materiali fragili", odori anomali, accumuli notevoli di polvere, presenza di condensa, infestanti, muffe) adottando le misure del caso.

Qualora un prodotto danneggiato fosse caricato su un mezzo di trasporto, esso dovrebbe essere mantenuto separato e ben delimitato rispetto al prodotto integro; inoltre, dovrebbe essere trattato in modo da non esporre gli altri prodotti presenti sul mezzo a eventuale contaminazione o infestazione. È necessario istituire procedure efficaci che siano in grado di documentare l'integrità e del prodotto durante il trasporto. Tali devono comprendere:

- Eventuali restrizioni riguardanti l'utilizzo di carichi misti;
- Requisiti per la sicurezza dei prodotti durante il trasporto, soprattutto nei casi in cui il veicolo sia fermo o non custodito;
- Chiare istruzioni da seguire in caso di rottura, incidente o guasto dei sistemi di refrigerazione. Le precauzioni di sicurezza dovrebbero includere mezzi di dissuasione e prevenzione al fine di evitare qualsiasi possibile manomissione delle merci che si trovano nelle fasi di immagazzinamento e distribuzione.

Qualora le attività di immagazzinamento o di trasporto siano affidate a terzi, i locali, i veicoli e le loro condizioni interne dovrebbero essere periodicamente controllati al fine di eliminare eventuali rischi di contaminazione.

Dovrebbero essere attuate procedure per impedire il trasporto di materie prime, prodotti intermedi o prodotti finiti in presenza di prodotti pericolosi. Tutti questi requisiti devono essere chiaramente definiti nel contratto e opportunamente verificati.

Qualora fosse necessario un controllo della temperatura, il mezzo di trasporto deve essere in grado di mantenere la temperatura dei prodotti entro i limiti previsti, in condizioni di minimo e massimo

carico. Gli strumenti in grado di registrare i dati relativi alle temperature devono essere adeguati; tali strumenti possono essere utilizzati per confermare le condizioni di tempo/temperatura, oppure al fine di monitorare e registrare con una frequenza predeterminata il corretto funzionamento degli impianti.

Tutta la documentazione relativa a misurazioni e tarature deve essere opportunamente conservata.

Per ridurre il verificarsi di modifiche fisiche di prodotti che necessitano di particolare attenzione (es: rischio di fusione di capsule molli), devono essere fornite adeguate istruzioni al fine di ridurre eventuali grandi fluttuazioni di temperatura durante le fasi di trasporto e consegna.

Pertanto, i veicoli adibiti al trasporto di prodotti per cui sia reso necessario il monitoraggio della temperatura, dovrebbero utilizzare sistemi di refrigerazione progettati e realizzati per assicurare, durante il viaggio, il mantenimento della temperatura all'interno del range stabilito dal produttore. Gli impianti frigoriferi in dotazione a questi mezzi devono essere in grado di fornire la potenza frigorifera necessaria per annullare i flussi termici entranti dall'esterno.

L'addetto al trasporto o chi di dovere, ha il compito di eseguire verifiche periodiche della corretta temperatura del prodotto all'atto del caricamento (ad esempio tramite l'utilizzo di data-logger) ed è responsabile della buona sistemazione della merce all'interno del mezzo, al fine di assicurare una corretta circolazione dell'aria fredda ed evitare ingiustificate aperture delle porte. Inoltre, gli addetti ai trasporti hanno la responsabilità della manutenzione ordinaria e straordinaria sia della furgonatura isolante del veicolo, sia del sistema di refrigerazione.

I sistemi di regolazione e registrazione della temperatura presenti sul mezzo, devono fornire informazioni dettagliate sull'andamento della temperatura e sulle prestazioni dell'impianto durante tutto il viaggio. Esse, conservate su supporto informatico o cartaceo, costituiscono la prova delle condizioni in cui il prodotto è stato trasportato.

Gli elevatori a forche e altri camion utilizzati all'interno delle aree di immagazzinamento devono normalmente essere azionati da batterie oppure equipaggiati per prevenire contaminazioni di fumo o carburante.

QUALIFICA E MONITORAGGIO DEI FORNITORI

Ogni operatore dovrebbe adottare una procedura per la qualifica e il monitoraggio periodico di tutti i fornitori materie prime, materiali di confezionamento, prodotti finiti [terzisti] o altri servizi critici che hanno diretta influenza sulla qualità del prodotto destinato al consumatore.

La procedura di qualifica e monitoraggio dei fornitori deve definire i criteri generali, le responsabilità e le modalità operative adottate dall'operatore per gestire e controllare tutte le fasi del processo di valutazione dei fornitori e per mantenere una lista di fornitori qualificati ai fini della qualità del prodotto o servizio.

Valutazione del fornitore

Il processo di valutazione, generalmente affidato a un apposito team, ha lo scopo di determinare le capacità industriali del fornitore, verificando il soddisfacimento dei requisiti di qualità definiti dall'operatore.

I *criteri di valutazione* vengono stabiliti dall'operatore in base alla conoscenza del fornitore e possono prevedere:

- questionari di valutazione (nuovi fornitori) o analisi di dati storici;
- valutazione di campionature;
- verifiche ispettive dirette presso il fornitore;
- valutazioni di parte terza.

In base al livello di conoscenza del fornitore e tenendo a riferimento la qualità del prodotto, all'attività svolta (es.: produzione vs distribuzione) e al prodotto o servizio richiesto, il team valuta una serie di parametri, tra cui:

- struttura aziendale e capacità tecnico-produttive;
- aderenza del prodotto / servizio fornito agli standard richiesti;
- certificazioni di sistema e di prodotto.

La *frequenza delle verifiche periodiche* viene stabilita dall'operatore coerentemente con l'indice di criticità assegnato sulla base di determinati fattori di rischio (percentuali di non conformità sui lotti consegnati, punteggio ottenuto dalle risposte al questionario, presenza di certificazioni, etc.).

Documentazione

È opportuno mantenere un database dei fornitori che contenga tutte le informazioni di carattere produttivo e amministrativo, lo *status* qualitativo, e tutti i dati relativi alle rispettive valutazioni.

Tutta la documentazione va conservata per almeno tre anni dall'ultimo aggiornamento.

Per quanto riguarda la gestione dei fornitori di servizi inoltre, l'azienda deve prevedere delle procedure documentate in merito a:

- controllo infestanti,
- pulizie,
- assistenza e manutenzione delle attrezzature,
- trasporto e distribuzione,
- stoccaggio ingredienti o prodotti finiti,
- test di laboratorio,
- gestione rifiuti.

Gestione dei processi in *outsourcing* (esternalizzati)

È necessario che l'azienda sia in grado di dimostrare che, nel caso di processi o parti di processo affidati esternamente, tali aspetti siano condivisi con il proprietario del marchio e se necessario, deve essere fornita la relativa autorizzazione.

L'azienda deve inoltre garantire il monitoraggio delle imprese a cui viene affidato un processo, tramite l'esito favorevole di verifiche documentate presso il fornitore, al fine di valutarne sicurezza alimentare, tracciabilità, rispetto del protocollo HACCP e GMP. Tali ispezioni devono essere effettuate da ispettori esperti con comprovata competenza su tali tematiche.

Tutte le operazioni esternalizzate devono essere eseguite conformemente a quanto sottoscritto nel contratto tra le parti e ne deve essere garantita la completa rintracciabilità.

Commercializzazione di prodotti fabbricati da terzi

Quando un'azienda commercializza prodotti fabbricati da terzi, deve essere assicurata l'implementazione di un processo di approvazione e monitoraggio dei fornitori.

Tale processo, dovrà inoltre contenere chiari criteri di valutazione quali: audit, certificati di analisi, affidabilità del fornitore, reclami.

In caso di marchi privati, deve esistere un sistema di approvazione del fornitore in accordo con i requisiti richiesti dal proprietario del marchio per i subfornitori dei prodotti finiti.

RECLAMI, RITIRO E RICHIAMO DEI PRODOTTI

Questa sezione della presente linea guida si applica a tutti gli operatori del settore alimentare che sono responsabili della ricezione di reclami riguardanti problemi di qualità e/o di segnalazioni di eventi avversi per la salute correlati agli integratori alimentari.

Requisiti legali

Il Regolamento (CE) 178/2002, che istituisce un sistema di allerta rapido per la notifica di un rischio diretto o indiretto per la salute umana, dovuto all'uso di alimenti o mangimi, prevede procedure non solo per la rintracciabilità ed il ritiro dell'alimento non considerato sicuro ma anche per il richiamo dello stesso, nel caso in cui l'alimento non conforme ai requisiti di sicurezza, così come definiti nell'articolo 14 del Regolamento (CE) 178/2002, sia stato già esitato al consumo.

La normativa europea in materia di sicurezza alimentare individua, dunque, l'operatore del settore alimentare (OSA) quale responsabile della sicurezza dei prodotti immessi sul mercato e precisa che ciascuno Stato membro debba comunicare alla Commissione, attraverso il sistema rapido di allerta, ogni misura che sia stata adottata per limitare i rischi per il consumatore, comprese le eventuali ipotesi di ritiro o di richiamo del prodotto messe in atto dall'OSA, conformemente a quanto stabilito dagli articoli 18, 19 e 20 del Regolamento (CE) 178/2002.

Secondo le prescrizioni del presente regolamento, se un'azienda alimentare considera, o ha ragione di credere, che un integratore alimentare che ha importato, prodotto, fabbricato o distribuito non è conforme ai requisiti in materia di sicurezza alimentare, deve immediatamente avviare procedure di ritiro dal mercato del prodotto in questione. L'azienda deve altresì informare le autorità competenti del Paese(i) in cui il prodotto è commercializzato e collaborare con le autorità per quanto riguarda le azioni adottate per evitare o ridurre i rischi correlati al prodotto.

Il quadro normativo prevede altresì che le autorità competenti devono altresì essere informate se una società considera, o ha ragione di credere, che un prodotto immesso sul mercato può pregiudicare la salute.

Ricezione dei reclami

Come prescritto dalla legislazione, gli OSA devono adottare adeguate procedure per la ricezione, la valutazione e la gestione di tutti i reclami dei consumatori ricevuti dall'azienda. Queste dovrebbero poter gestire:

- reclami riguardanti esclusivamente i problemi di qualità, senza alcun impatto sulla salute;

- reclami riguardanti eventi avversi;
- la registrazione periodica e la revisione dei reclami possono essere delegati a personale esperto e addestrato, ma il controllo generale e la panoramica dei reclami degli eventi avversi dovrebbero essere mantenuti dal candidato nominato come responsabile.

Gestione dei reclami

Reclami sulla qualità del prodotto alimentare

I reclami che non hanno alcun impatto sulla salute e riguardano esclusivamente problemi di qualità del prodotto finito (ad esempio, difetti di etichettatura, di confezionamento o peso, etc.) devono essere indirizzati direttamente al dipartimento Assicurazione Qualità con eventuale coinvolgimento degli Affari Regolatori.

Laddove possibile, i reclami sulla qualità dei prodotti alimentari dovrebbero essere esaminati accuratamente da personale adeguatamente qualificato, che abbiano compreso appieno il significato del reclamo ricevuto e che possano anche conoscere altri reclami simili o correlati. Ogni reclamo ricevuto dovrebbe essere registrato e le relazioni dovrebbero essere la base per le azioni successive. Il modulo di contatto che l'azienda dovrebbe inviare al soggetto che ha presentato il reclamo (consumatore finale, intermediario, rivenditore, etc.) dovrebbe riportare almeno:

- informazioni per l'identificazione della parte denunciante;
- contatti utili;
- dati sul prodotto/i coinvolto(i) (nome commerciale del prodotto, codice di lotto e qualsiasi informazione utile);
- natura del presunto difetto.

Queste informazioni saranno utili per definire il prodotto e il lotto interessato e verificare la plausibilità del difetto riportato. Se la denuncia è giustificata, occorre adottare misure tali da eliminare o superare la causa e per prevenirne la ricorrenza.

Procedure di richiamo o ritiro

In base alla tipologia e all'entità di un reclamo correlato ad un prodotto alimentare (difetto/i di qualità o non conformità agli standard dichiarati) verificato e ritenuto plausibile, l'OSA è tenuto a

predisporre, se necessario, procedure per il ritiro o il richiamo del prodotto, che dovrebbero essere attuate in breve tempo, in qualsiasi momento, all'interno o all'esterno dell'orario di lavoro.

Una persona responsabile dovrebbe essere nominata per avviare e coordinare tutte le attività di richiamo e ritiro e, se necessario, essere il punto di contatto con l'autorità competente. È inoltre necessario stabilire una procedura di crisi e un team di gestione che coinvolga sia il reparto responsabile del controllo qualità, affari regolatori e logistica.

Per poter intercettare i prodotti alimentari coinvolti dal richiamo o dal ritiro, l'OSA dovrebbe informare gli intermediari, i rivenditori e qualsiasi soggetto che sia coinvolto nel transito dei prodotti alimentari coinvolti. Per permettere ciò, la notifica di richiamo o ritiro dovrebbe includere le seguenti informazioni:

- nome, formato e adeguata descrizione del prodotto;
- identificazione dei lotti;
- natura del difetto;
- azione richiesta, con indicazione del grado di urgenza;
- nominativo e recapiti utili.

Reclami per eventi avversi

Per gli eventi avversi causati dal consumo di prodotti alimentari si vede necessaria una fase di valutazione dell'evento riportato e un'appropriata azione in risposta.

Un evento avverso sulla salute è qualsiasi evento in cui si sospetta che l'uso di un prodotto alimentare abbia provocato un effetto collaterale ad uno o più consumatori. Comprenderebbe, ma non è limitata a eventi quali: orticaria, diarrea, eruzioni cutanee, irritazione, disturbi allo stomaco, mal di testa, ecc. I casi di eventi avversi sulla salute umana possono essere catalogati in:

Livello 1: nessun collegamento plausibile tra effetto avverso riportato e prodotto alimentare.

Livello 2: i potenziali effetti negativi sono noti, ma il collegamento tra effetto avverso riportato e prodotto alimentare non è verificato o non verificabile.

Livello 3: effetti negativi lievi, quando il soggetto ha riportato alcuni sintomi lievemente traumatici e che si sono risolti rapidamente. Gli effetti possono includere irritazioni cutanee, prurito, congiuntivite, sonnolenza, tosse transitorie, mal di testa, dolori alle articolazioni, agitazione, inquietudine o lievi sintomi gastrointestinali quali diarrea auto-limitata, crampi allo stomaco o nausea.

Livello 4: Effetti negativi gravi, quando il soggetto ha presentato sintomi più pronunciati, prolungati nel tempo o di carattere più sistemico rispetto ai sintomi di Livello 3. Essi richiedendo un trattamento medico o sono causa di ospedalizzazione o morte.

All'atto di ricezione di una segnalazione di evento avverso per la salute umana, l'OSA dovrebbe contattare al più presto il(i) consumatore(i) coinvolto(i) utilizzando un questionario standard per consentire un'indagine sull'evento avverso e per garantire l'autenticità del reclamo. Il questionario di risposta dovrebbe richiedere un livello adeguato di informazioni e dovrebbe riportare almeno:

- informazioni per l'identificazione della parte denunciante;
- contatti utili;
- dati sul prodotto in oggetto (nome e codice di lotto e qualsiasi informazione utile);
- dettagli del consumo/esposizione al prodotto alimentare;
- la natura del presunto evento avverso e tempistiche di insorgenza;
- allergie note e dati clinici rilevanti.

Una segnalazione di effetto indesiderato potrebbe essere considerata verificata alla ricezione se riportato da professionisti sanitari e da medici o tramite comunicazione diretta da un'autorità sanitaria competente.

Una persona qualificata dovrà essere responsabile dell'attuazione e del monitoraggio della procedura di reclamo per evento avverso sulla salute umana e della revisione dei report di tutti i reclami pervenuti all'OSA.

Il personale dell'OSA dovrebbe essere dotato di una formazione adeguata nella procedura di reclamo avverso, per assicurare che tutti i reclami siano trasmessi alla persona responsabile o ai loro delegati in modo efficace e tempestivo.

Tutti i reclami per eventi avversi dovrebbero essere registrati con il maggior numero possibile di dettagli. I report degli eventi avversi dovrebbero essere conservati in un sistema centralizzato che dovrebbe essere facilmente accessibile dalla persona responsabile.

Valutazione del rischio

Tenuto conto delle informazioni necessarie per valutare l'entità del caso riportato e assicurare la sicurezza di un alimento coinvolto, l'OSA dovrebbe stilare un dossier nel quale verranno raccolte la maggior parte delle informazioni elencate qui di seguito:

I. Identificazione del prodotto alimentare

1. Nome del prodotto alimentare;
2. Il codice del lotto, il numero di formula e il sistema di tracciabilità in atto.

II. Metodo di produzione del prodotto

1. Descrizione del processo di fabbricazione;
2. Descrizione dell'imballaggio;
3. Dichiarazione di conformità e riferimento alla GMP applicata;
4. Scadenza e metodo utilizzato per la sua determinazione.

III. Valutazione della sicurezza dell'integratore alimentare

1. Composizione quantitativa e qualitativa del prodotto;
2. Caratteristiche fisiche / chimiche e stabilità del prodotto;
3. Qualità microbiologica;
4. Impurità, tracce, informazioni sul materiale di imballaggio;
5. corretto utilizzo e dose giornaliera raccomandata;
6. Esposizione al prodotto finale / dosaggio giornaliero;
7. Esposizione di ciascun ingrediente e, se del caso, le concentrazioni di sostanze che devono essere monitorate;
8. Profilo tossicologico delle sostanze / Valutazione tossicologica;
9. Effetti indesiderati ed eventuali gravi eventi avversi noti;
10. Conclusione della valutazione.

Dopo aver collezionato le informazioni precedentemente riportate ed aver concluso un'appropriata valutazione del caso, le azioni da intraprendere si differenziano in base all'entità degli effetti avversi riportati:

Evento Livello 1: nessuna relazione tra effetto e prodotto alimentare.

1. Raccogliere il reclamo dal consumatore o la segnalazione dal professionista sanitario.
2. Rispondere al consumatore o al professionista sanitario che ha segnalato il caso.

Evento Livello 2: gli effetti negativi potenziali sono noti, ma la relazione tra effetto e prodotto alimentare non è verificato / verificabile.

1. Raccogliere il reclamo dal consumatore o la segnalazione dal professionista sanitario.
2. Definire se il prodotto è veramente responsabile degli effetti avversi riportati.
3. Rispondere al consumatore o al professionista sanitario che ha segnalato il caso.

Evento Livello 3: Effetti negativi lievi

1. Raccogliere il reclamo dal consumatore o la segnalazione dal professionista sanitario.
2. Collezionare informazioni utili per la corretta valutazione del caso e del prodotto coinvolto.
3. Definire se il prodotto è veramente responsabile degli effetti avversi riportati.

4. Rispondere al consumatore o al professionista sanitario che ha segnalato il caso.
4. Informare le autorità se coinvolte.
5. Se necessario, stabilire una possibile campagna di richiamo di specifici lotti del prodotto alimentare coinvolto

Evento Livello 4: effetto negativo grave

1. Raccogliere il reclamo dal consumatore o la segnalazione dal professionista sanitario o dall'autorità competente.
2. Collezionare informazioni utili per la corretta valutazione del caso e del prodotto coinvolto.
3. Definire come il prodotto alimentare è responsabile degli effetti avversi riportati.
6. Rispondere al consumatore o la segnalazione dal professionista sanitario.
7. Informare le autorità coinvolte.
8. Stabilire una campagna di ritiro del prodotto alimentare coinvolto.

Azioni post richiamo/ritiro

Occorre prevedere procedure per garantire il corretto trattamento del materiale o del prodotto ritirato o richiamato, che dovrebbero essere messi in quarantena, in attesa di una decisione relativa al trattamento o allo smaltimento appropriato.

I record dei reclami dovrebbero essere regolarmente analizzati, riassunti e riesaminati per eventuali tendenze o indicazioni della necessità di richiamare un prodotto o di qualsiasi altro problema specifico. Ciò è particolarmente importante per quanto riguarda le denunce di eventi avversi.

Le procedure di ricezione dei reclami, di gestione delle crisi, di richiamo e ritiro dovrebbero essere riesaminate regolarmente per verificare se esiste la necessità di una revisione alla luce dello stato attuale, delle circostanze o della persona responsabile.

DOCUMENTAZIONE

Una buona documentazione è una parte essenziale e integrale delle GMP ed è alla base di un efficace sistema di HACCP. I principali scopi di un'adeguata documentazione a supporto delle buone pratiche di produzione di un integratore alimentare sono:

- definire i materiali, le operazioni, le attività, le misure di controllo e i prodotti;
- registrare e comunicare le informazioni necessarie prima, durante o dopo la fabbricazione;
- ridurre il rischio di errore derivante dalla comunicazione verbale;
- consentire l'indagine e la ricerca di prodotti difettosi.

Il sistema di documentazione deve essere tale da permettere di ricostruire la “storia” di ciascun lotto di produzione, incluso l'utilizzo e lo smaltimento di materie prime, intermedi e prodotti sfusi o finiti mantenendone quindi la tracciabilità, come richiesto dalla legislazione europea.

Tipologia di Documenti

a. Formule per la produzione e la lavorazione e istruzioni di confezionamento

Indicano tutti i materiali di partenza utilizzati e definiscono tutte le operazioni di lavorazione e confezionamento.

b. Specifiche

Descrivono in dettaglio i requisiti ai quali devono essere conformi i prodotti o i materiali utilizzati o ottenuti durante la fabbricazione. Servono come base per la valutazione della qualità.

c. Procedure

Forniscono indicazioni per eseguire determinate operazioni, ad es. pulizia, vestiario, controllo ambientale, campionamento, prove, funzionamento delle apparecchiature.

d. Record

Forniscono la storia di ciascun lotto di prodotto, compresa la sua distribuzione, nonché tutte le altre circostanze pertinenti alla qualità del prodotto finale.

Classi di Documenti

I seguenti elenchi non sono esaustivi ma indicano la documentazione consigliata:

a. Specifiche, istruzioni e procedure

- specifiche degli ingredienti;
- specifiche dei materiali di imballaggio;

- copia dell'ordine e/o i termini delle condizioni di acquisto;
- istruzioni di fabbricazione master (comprese le ricette standard);
- specifiche intermedie;
- specifiche del bulk;
- specifiche del prodotto finito;
- procedure e metodi di controllo della qualità (compresi quelli analitici e microbiologici);
- procedura standard per il richiamo dei prodotti;
- istruzioni operative dello stabilimento;
- istruzioni di pulizia, piani di pulizia e programmi di controllo dei parassiti;
- orari di manutenzione impianti;
- programma di controllo qualità.

b. Registrazioni e rapporti

- dati di ricevimento, rapporti di test, approvazione e rilascio per l'uso delle materie prime e dei materiali di imballaggio;
- registrazione dei test e rilascio di intermedi, prodotti in bulk e prodotti finiti;
- registrazioni dei test di controllo del processo;
- grafici di strumenti di registrazione in corso;
- grafici di controllo del peso o del volume;
- record di produzione lotto;
- registrazioni di autorizzazione alla distribuzione del prodotto;
- contratti di subappalto di produzione, distribuzione, analisi ecc .;
- documentazione dei reclami dei clienti;
- rapporti di indagini di controllo di qualità;
- rapporti di revisione e registrazioni di qualità;
- rapporto revisione HACCP;
- documentazione formazione;
- documenti superati.

c. Programmi

- programmi di produzione;
- programmi di calibrazione;
- programmi di validazione/verifica;
- programmi di formazione;

- audit sulla qualità.

Organizzazione della Documentazione

La documentazione dovrebbe includere anche procedure per la gestione dei problemi, autorizzazioni, distribuzione, revisioni periodiche.

Deve essere effettuata sufficiente formazione al personale competente sul completamento dei documenti e l'adeguatezza della formazione deve essere valutata regolarmente.

Solo il personale autorizzato può inserire dati e modificare la documentazione. Eventuali modifiche scritte a mano devono essere apportate in modo chiaro e leggibile, utilizzando inchiostro indelebile ed essere confermate con l'aggiunta delle iniziali dell'autore della modifica e/o dalla firma.

I documenti devono contenere tutti i dati necessari, ma non superflui. Qualsiasi intestazione o sezione per l'inserimento di voci non più in vigore, deve essere rimossa.

I documenti devono essere aggiornati. Qualsiasi modifica deve essere formalmente autorizzata e firmata dalla persona responsabile autorizzata. Il documento obsoleto modificato deve essere sostituito al più presto dal documento rettificato.

Il sistema di documentazione deve includere procedure per l'emissione, l'autorizzazione, la distribuzione, il controllo periodico e la revisione.

Un documento obsoleto o superato deve essere rimosso dall'uso attivo e una copia, contrassegnata con la sostituzione, va conservata per riferimento.

Può essere utile preparare un manuale che descrive il sistema generale di controllo qualità, le procedure seguite e i documenti utilizzati. Questo deve essere interamente integrato con la documentazione HACCP e messo a disposizione di tutto il personale competente.

Documentazione Elettronica

Qualora la documentazione sia conservata elettronicamente, è necessario effettuare sufficienti *back-up* in modo che, in caso di modifiche, danneggiamento, cancellazione o distruzione del file, i dati originali possano essere recuperati. Il sistema deve essere protetto contro l'accesso non autorizzato. Devono essere elaborate procedure che illustrino il rilascio, la revoca o la modifica dell'autorizzazione, nonché le azioni da intraprendere in caso di errore di sistema o guasto.

Qualsiasi computer usato per il controllo delle operazioni critiche, quali stato di quarantena/rilascio, deve essere impostato in modo tale da consentire l'accesso e il controllo delle modifiche al solo personale autorizzato.

Conservazione dei documenti

Il periodo di conservazione dei documenti dipende dalla loro funzione. Devono essere considerati tutti i requisiti legali, anche nazionali, inclusa la fornitura di prove di evidenza di *due-diligence* in caso di controllo da parte delle Autorità.

Come guida generale:

- i record di lotto devono essere conservati per un periodo di un anno oltre *la shelf-life* del prodotto;
- pesi e misure dei registri di controllo devono essere conservati per un periodo minimo di un anno e un giorno.

Viceversa, documenti recanti dati ridondanti dovrebbero essere rimossi attraverso un sistema di monitoraggio continuo.

Sarebbe infine auspicabile prevedere l'impiego di casseforti ignifughe per la conservazione dei documenti di backups.



INTEGRATORI ITALIA

CAPITOLO II

- *Botanicals* -

INTRODUZIONE

Per “*botanicals*” si intendono degli ingredienti prodotti da matrice vegetale, come frutta, piante, spezie, erbe da infusione ed altri.

Tali ingredienti possono derivare da piante intere o parti di esse, inoltre è possibile ottenere delle sostanze funzionali, prodotte attraverso diversi processi di lavorazione delle matrici vegetali come l'estrazione, la spremitura, il frazionamento, la distillazione, la concentrazione, l'essiccamento ed altri.

Si definiscono Integratori alimentari a base di *botanicals*, tutti i prodotti regolamentati dalla Direttiva 2002/46/CE, recepita a livello nazionale attraverso il DECRETO LEGISLATIVO 21 maggio 2004, n. 169, e costituiti da piante o parti di esse, alghe, funghi e licheni. Si rimanda alla parte generale per il quadro regolatorio

A livello europeo non vi è una legislazione specifica per gli integratori alimentari contenenti “*botanicals*”, pertanto, si applicano tutte le normative in essere per gli integratori alimentari per tutte le fasi che riguardano produzione, lavorazione, confezionamento, distribuzione, deposito, vendita, somministrazione.

L'etichettatura di integratori alimentari a base di “*botanicals*” segue la Direttiva 2002/46 e il Regolamento UE 1169/2011 e il Regolamento 1924/2006 che stabilisce le regole per l'utilizzo delle indicazioni nutrizionali e sulla salute (CLAIMS) che possono essere proposte sulle etichette degli alimenti e/o con la pubblicità, con lo scopo di proteggere la salute dei consumatori e renderli più consapevoli delle scelte attraverso la corretta informazione. Il quadro normativo italiano prevede la possibilità di rivendicare effetti fisiologici per una parte dei *botanicals* ammessi nella produzione degli integratori alimentari. In attesa della definizione dei claims sui “*botanicals*” a livello comunitario, rimane ferma la possibilità di continuare a riportare le indicazioni sugli effetti fisiologici ad oggi ammessi e reperibili sul sito del Ministero della Salute.

I *botanicals* sono disciplinati dall'allegato 1 del Decreto ministeriale 10 agosto 2018 *“Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali”*, come modificato dal Decreto dirigenziale 9 gennaio 2019.

Quest'ultimo contiene l'elenco delle piante ammesse e relative parti, corredate ove del caso da disposizioni supplementari per l'impiego. L'elenco è affiancato dalle indicazioni di riferimento per gli effetti fisiologici delle linee guida ministeriali in materia, che non fanno parte del DM 10 agosto 2018 come modificato nell'allegato 1 dal decreto 9 gennaio 2019.

Nell'allegato 2 del Decreto ministeriale 10 agosto 2018 vengono riportate le *“Linee guida sulla documentazione a supporto dell'impiego di sostanze e preparati vegetali (botanicals) negli integratori alimentari”*. Scopo di questo documento è fornire alle aziende operanti in Italia delle indicazioni specifiche riguardanti la documentazione necessaria, le valutazioni da eseguire, i controlli da impostare al fine di ottenere un prodotto efficace e sicuro per il consumatore.

SELEZIONE DEL MATERIALE DI PARTENZA

Origine

Considerando che i *botanicals* sono piante, alghe, funghi e licheni che possono essere utilizzati come ingredienti sia tal quali o selezionando una parte di essi, oppure producendo un preparato da essi; risulta essere importante monitorare degli aspetti che influenzano la qualità delle materie prime.

Gli aspetti principali che influenzano la crescita delle materie prime di *botanicals* sono molteplici ed alcune differenze su questi fattori sviluppano un profilo chimico diverso, ovvero una diversa concentrazione di sostanze fisiologicamente attive.

Tali fattori sono principalmente la zona geografica di coltivazione, la tipologia di terreno e di coltivazione, la presenza di acqua, le temperature, la stagione sia di coltivazione che di raccolta.

Pertanto, risulta essere importante sottoporre i lotti di materie prime di *botanicals* ad appropriati test al fine di assicurare la concentrazione di sostanze fisiologicamente attive necessarie all'efficacia dell'ingrediente che verrà poi usato nell'integratore alimentare. Ovviamente trattandosi di una materia prima soggetta a molteplici fattori esterni è necessario ammettere un certo grado di variabilità. Tali verifiche dovrebbero includere dei test di identificazione, di purezza per verificare la presenza e la concentrazione delle sostanze fisiologicamente attive, altri marker di qualità.

È importante eseguire delle valutazioni su alcuni dei fattori esterni come la zona geografica di provenienza, la tipologia di raccolta: spontanea o coltivata, il tempo di coltivazione e raccolta.

Per poter garantire una corretta identificazione della materia prima e la sua purezza è fondamentale che i fornitori di tali prodotti seguano i principi delle Buone pratiche Agricole (GAP) così da poter garantire quanto necessario, oltre che la tracciabilità.

Identificazione e caratterizzazione

Per la corretta identificazione della pianta, alga, fungo o lichene è sempre opportuno basarsi sulla nomenclatura scientifica, in quanto nomi comuni possono variare da una regione geografica all'altra e in alcuni casi essere attribuiti a specie diverse.

A tale scopo si può fare riferimento ai seguenti database, consultabili gratuitamente:

www.theplantlist.org

www.ars-grin.gov

www.algaebase.org

www.indexfungorum.org

www.lichens.ie

Le informazioni che concorrono a delineare l'identificazione univoca del materiale di partenza includono:

- nome scientifico: nome sistematico completo, comprensivo di: famiglia, genere, specie, sottospecie, varietà, nome dell'autore che ha descritto la specie
- eventuali sinonimi
- nome comune
- parte utilizzata: radice, rizoma, tubero, bulbo, legno, foglie, sommità fiorite, fiori, frutti, semi, giovani rami, corteccia, etc. Per pianta intera si intende la pianta comprensiva di parte aerea e parte sotterranea.
- origine geografica: continente, nazione, regione
- condizioni di crescita e di raccolta: pianta spontanea o coltivata, pratiche di coltivazione adottate, momento di raccolta in relazione sia alla stagione che allo stadio di sviluppo della pianta

Conferma dell'identità

L'identità dovrebbe essere confermata almeno da:

- esame macroscopico
- esame microscopico
- tecniche cromatografiche, se necessarie
- altri saggi specifici

In alcune farmacopee o altre monografie sono talvolta descritti dei test da effettuare per poter procedere con l'identificazione di una materia prima di *botanicals*.

Si possono eseguire altri saggi chimico-fisici (presenti anche in alcune farmacopee) che possono concorrere all'identificazione o comunque contribuire alla verifica della qualità della materia prima:

- presenza di elementi estranei
- presenza di altre piante
- perdita all'essiccamento
- ceneri totali
- ceneri insolubili

- sostanze idrosolubili

Purezza

Per verificare la purezza delle materie prime di *botanicals* si possono eseguire dei test spettrofotometrici, gravimetrici, in HPLC o altri, volti ad estrarre dalla materia prima la sostanza funzionale di interesse, per cui tale pianta viene usata.

In alcune farmacopee sono riportati dei saggi da effettuare al fine di valutare quantitativamente le sostanze funzionali di interesse.

Contaminazioni

Corpi estranei

Il materiale post-raccolta deve essere sottoposto ad analisi visive o fisiche volte all'individuazione e rimozione di eventuali corpi estranei (sassi, terra, insetti o parti di essi, frammenti di metallo provenienti dai macchinari agricoli etc.).

Contaminazioni crociate tra piante o parti della stessa pianta

La conduzione regolare dei test di identificazione della pianta (cfr. paragrafo 3) dovrebbe essere in grado di individuare eventuali adulterazioni o contaminazioni crociate dovute alla coesistenza di più piante nello stesso ambiente.

Inoltre, poiché alcune parti di una stessa pianta sono idonee al consumo umano mentre altre possono contenere sostanze indesiderate (come allergeni), anche la presenza di parti diverse da quelle ammesse dalla normativa di riferimento deve essere individuata.

Laddove non fosse possibile operare selezioni efficaci, il materiale va scartato.

Infatti nell'allegato I del Decreto 10 agosto 2018 sono inserite anche delle indicazioni riguardanti la parte della materia prima di *botanicals* che può essere impiegata come ingrediente.

Per una conoscenza allargata sulle sostanze indesiderate presenti in certe piante o parti di esse, il *Compendium EFSA sui botanicals*¹ rappresenta un valido strumento di consultazione.

¹EFSA Compendium: <https://www.efsa.europa.eu/it/data/compendium-botanicals>

Contaminazioni chimiche

Le principali fonti di contaminazione chimica sono rappresentate dall'ambiente circostante, dalle pratiche agricole adottate e dai trattamenti post-raccolta.

I contaminanti più comuni includono: metalli pesanti, micotossine, diossine, idrocarburi policiclici aromatici, radioattività e residui di antiparassitari.

Alcuni di questi sono regolamentati dalla normativa alimentare europea attraverso limiti massimi su piante o parti di esse. Altri, pur non essendo ancora oggetto di norme specifiche, possono comunque rappresentare motivo di preoccupazione ai fini della sicurezza alimentare. Un esempio tra tutti è la possibilità di contaminazioni crociate tra piante diverse, a livello di campo, che potrebbe dar luogo alla presenza di metaboliti secondari indesiderati anche in specie *non* naturalmente produttrici (e.g.: alcaloidi pirrolizidinici, alcaloidi tropanici, etc.).

È pertanto fondamentale che l'operatore responsabile del materiale di partenza adotti tutte le misure necessarie per abbattere o ridurre il rischio a livelli accettabili anche laddove non vi siano requisiti normativi di riferimento.

Laddove non sia possibile eliminare la fonte della contaminazione si applica il principio ALARA, già previsto da Regolamento CEE n 315 del 1993.

Infine, va ricordato che, ai sensi della legislazione alimentare europea, qualsiasi prodotto il cui livello di contaminanti superi quello consentito dalla legge non può essere commercializzato per la produzione di alimenti né può essere 'diluito' con lotti a livello inferiore di contaminazione al fine di ottenere un prodotto conforme.

Pertanto, il monitoraggio dei contaminanti chimici sulle materie prime utilizzate per i Botanicals è necessario sia per il monitoraggio della qualità reale del lotto in oggetto, ma anche ai fini della qualifica del fornitore del prodotto.

Contaminazioni microbiologiche

La contaminazione da microrganismi patogeni rappresenta un grave rischio per la salute umana soprattutto quando i terreni di coltivazione vengono trattati con fertilizzanti a base di sottoprodotti animali o irrigati con acque di superficie; anche il tipo di irrigazione può influire sulla carica batterica di una coltura.

Contaminazioni possono verificarsi anche durante la raccolta, l'immagazzinamento, il trasporto, l'essiccazione e le successive fasi di lavorazione.

Test di routine per la qualità microbiologica relativi a:

- conta batterica totale

- *Escherichia coli*
- *Salmonella spp.*
- Enterobatteriacee
- muffe e lieviti

dovrebbero essere pianificati con una frequenza che può variare in base a tipologia di coltivazione e dalle condizioni di crescita della pianta.

Trattamenti

Ogni trattamento adottato per abbattere la carica microbica deve essere legalmente ammesso ai sensi della normativa europea e nazionale e comunque non deve costituire un rischio per la salute del consumatore né deve alterare le caratteristiche organolettiche e le proprietà del materiale di partenza.

INGREDIENTI E PREPARATI VEGETALI

Classificazione

Come definito nella parte introduttiva di queste linee guida, gli ingredienti e i preparati vegetali includono sia droghe vegetali essiccate, macinate o in polvere, sia preparazioni come tinture, succhi, olii essenziali, estratti.

Concentrati e disidratati

Sono ottenuti attraverso la rimozione della componente acquosa dal materiale fresco precedentemente sminuzzato (organismo in toto o parti di esso): la rimozione dell'acqua può essere parziale (concentrati) o totale (disidratati).

Preparati secchi

Sono ottenuti a partire da materiale essiccato attraverso:

- frantumazione di corpi duri come legni, radici rizomi, cortecce a pezzatura elevata o triturazione di parti erbacee, foglie, fiori, gemme, bulbi, tuberi e frutti; il preparato finale risulta piuttosto grossolano e disomogeneo;
- polverizzazione: consente di ottenere un preparato di consistenza polverosa con granulometria omogenea che varia in base al metodo di polverizzazione e setacciamento utilizzato (grossolane, grosse, semi-fini, fini e finissime).

Questi preparati possono essere semplici quando sono costituiti da una sola pianta; composti quando risultano dalla mescolanza di preparati provenienti da più piante.

Estratti

Tinture e tinture madri

Sono preparati liquidi generalmente ottenuti a partire da materiale essiccato (tinture) o fresco (tinture madri) per azione di un solvente su materia prima di origine vegetale. A seconda del solvente impiegato vengono classificate in: alcoliche, acquose, eterree, vinose.

Le tinture alcoliche sono quelle comunemente utilizzate tanto che la farmacopea internazionale afferma che la tintura senza ulteriore specificazione indica la soluzione alcolica ottenuta per

estrazione. Le tinture possono essere distinte in semplici e composte a seconda che vengano preparate da una o più droghe.

Oleoliti

Soluzioni di fitocomplessi di piante medicinali ottenute per l'azione solvente di un opportuno olio su una droga essiccata o fresca.

Oli essenziali

Gli oli essenziali sono delle complesse miscele di sostanze organiche di varia natura (alcoli, aldeidi, chetoni, terpeni ecc.): una volta estratte si presentano come sostanze oleose, liquide e volatili e profumate come la piana da cui provengono. Possono essere ottenuti per distillazione (estrazione a caldo) o per semplice spremitura (estrazione a freddo) del materiale di partenza fresco appartenente a un'unica tipologia di vegetale. La tecnica della distillazione in corrente di vapore viene utilizzata per estrarre gli oli essenziali da materiale non sensibile al calore; viceversa la spremitura a freddo viene utilizzata per estrarre gli oli essenziali che contengono componenti termosensibili.

Succhi

Sono ottenuti meccanicamente per pressione del materiale di partenza fresco, precedentemente sminuzzato e trattato con enzimi. Il risultato è una preparazione molto più complessa rispetto all'estratto ma meno concentrata.

Estratti vegetali

Gli estratti propriamente detti sono preparazioni liquide (estratti fluidi), solide (estratti secchi) o di consistenza intermedia (estratti molli) ottenuti a partire da materie prime vegetali generalmente essiccate.

Gli estratti possono essere suddivisi in base al solvente, di seguito alcuni esempi:

- Estratti acquosi: quando viene utilizzata solo acqua
- Estratti idroalcolici: estratti con solvente a grado alcolico opportuno
- Estratti alcolici: quando viene utilizzato alcool a 95°

Il processo di estrazione può isolare, concentrare o rimuovere determinati componenti dal materiale di partenza.

I fattori che influenzano l'efficacia del processo di estrazione sono:

- Granulometria della droga/tempo balsamico
- Solvente di estrazione
- Rapporto droga/solvente
- Agitazione
- Tempo di contatto droga/solvente
- Temperatura di estrazione

Il prodotto ottenuto è *l'estratto nativo*, cui possono essere aggiunti eccipienti e additivi a scopo tecnologico; in tal caso si parla di *estratto commerciale*.

Rapporto massa vegetale: estratto, solventi da estrazione e marker

Il *rapporto massa vegetale: estratto* rappresenta il rapporto in peso tra la massa del materiale di partenza che entra nel processo di estrazione e la massa dell'estratto ottenuto. In linea di principio può riferirsi sia all'estratto nativo che all'estratto commerciale ma deve essere chiaramente indicato nei documenti tecnici relativi all'estratto.

Per gli estratti secchi, a causa della variabilità naturale del materiale di partenza, il rapporto *massa vegetale : estratto* varia all'interno di un intervallo sperimentalmente stabilito e peculiare della combinazione materiale di partenza/solvente utilizzato (es.: 3-5 : 1).

La scelta dei *solventi da estrazione* rappresenta un aspetto critico del processo estrattivo, in quanto può determinare la concentrazione selettiva di costituenti fisiologicamente attivi ma anche di sostanze indesiderate o contaminanti.

In ogni caso il solvente o la combinazione di solventi utilizzati devono essere ammessi dalla legislazione alimentare sui solventi da estrazione; i residui riscontrabili nell'estratto devono rispettare eventuali limiti massimi residuali.

Markers

Per *marker* si intende un componente caratteristico, chimicamente definito, presente in un preparato vegetale. I marker possono essere classificati in due categorie:

- marker attivi, ovvero componenti o gruppo di componenti cui è riconosciuto un effetto fisiologico;

- marker analitici, ovvero componenti o gruppo di componenti caratteristici della pianta, alga, fungo o lichene di origine per cui esistono metodi analitici di rilevazione; questi *marker* vengono utilizzati per confermare l'identità del preparato vegetale.

Va ricordato che il *marker* ideale è una sostanza per la quale esiste un metodo di analisi stabilito e convalidato non soggetto ad interferenze da parte di altri componenti presenti–nel materiale di partenza o provenienti dal processo produttivo.

Sia i *marker* attivi che quelli analitici possono essere utilizzati ai fini del controllo qualità.

Denominazione degli estratti

Estratto standardizzato

La standardizzazione di estratti viene effettuata mediante rettifica, entro limiti di tolleranza, del titolo/concentrazione dei componenti fisiologicamente attivi attraverso l'aggiunta di eccipienti (es.: maltodestrine) o la miscelazione di lotti diversi dello stesso estratto. Eventuali eccipienti con funzione di supporto e additivi possono essere utilizzati ma solo nelle quantità strettamente necessarie e/o ammesse dalla legislazione sugli additivi alimentari.

Estratto quantificato

Gli estratti quantificati subiscono rettifiche per ottenere un intervallo definito dei costituenti che contribuiscono all'attività fisiologica caratterizzante l'estratto stesso. Le rettifiche vengono effettuate solo mediante miscelazione di lotti a diversa concentrazione di sostanze caratterizzanti per raggiungere il livello desiderato. Eventuali eccipienti con funzione di supporto e additivi possono essere utilizzati ma solo nelle quantità strettamente necessarie e/o ammesse dalla legislazione sugli additivi alimentari.

Altri estratti

Gli estratti per i quali non sono stati identificati con chiarezza i costituenti fisiologicamente attivi possono essere definiti attraverso il loro processo produttivo e appropriate specifiche.

Per tali estratti è particolarmente importante che il rapporto scelto *massa vegetale : estratto* rifletta per quanto possibile la composizione relativa dei costituenti originariamente presenti nella parte di pianta, alga, fungo o lichene utilizzato.

Criteri di sicurezza e qualità

La legislazione alimentare europea non prevede, ad oggi, l'applicazione di livelli massimi di contaminanti chimici o microbiologici specifici per ingredienti/preparati vegetali.

Tuttavia, diversi contaminanti chimici nonché residui di antiparassitari sono regolamentati a livello di pianta, alga, fungo o lichene o parti di essi. È pertanto fondamentale che il produttore dell'ingrediente/preparato vegetale si accerti della conformità del materiale di partenza alle norme applicabili attraverso piani di monitoraggio sul materiale di partenza e opportune procedure di qualifica dei propri fornitori. Allo stesso tempo deve essere in grado di giustificare a valle eventuali scostamenti dai limiti massimi di contaminanti e antiparassitari stabiliti sul materiale di partenza tenendo conto dei fattori di concentrazione/diluizione determinati dal processo di trasformazione applicato. Anche nel caso in cui eventuali limiti siano stabiliti sul prodotto finito (es.: metalli pesanti, idrocarburi policiclici aromatici in integratori alimentari), ma la fonte di contaminazione è rappresentata dalla pianta, alga, fungo o lichene, il produttore dell'ingrediente/preparato deve comunque dimostrare di aver adottato tutte le misure necessarie a contenere il rischio e darne prova all'utilizzatore a valle. Tale approccio dovrebbe estendersi anche ad eventuali sostanze indesiderate caratteristiche della pianta, alga, fungo o lichene e alle misure necessarie per evitarne la presenza nell'ingrediente/preparato.

Per quanto riguarda le specifiche microbiologiche di un *botanicals* un utile riferimento è rappresentato dalla farmacopea europea. Il produttore dell'ingrediente/preparato vegetale è comunque responsabile di effettuare uno studio del proprio processo produttivo al fine di identificare e contenere alcune fasi che possono influire sulla qualità microbiologica dell'ingrediente/prodotto finito e che tenga in considerazione la modalità di preparazione e consumo. La valutazione deve essere basata su una dettagliata analisi dei pericoli.

La legislazione europea richiede che tutti gli integratori alimentari devono contenere un'indicazione entro in cui il prodotto non è più vendibile.

Il produttore dell'integratore alimentare è responsabile di definire una data minima di durabilità del prodotto, basata su degli studi di stabilità del prodotto nel packaging finale. Tale indicazione può derivare sia da studi di stabilità eseguiti sullo specifico integratore alimentare oppure su dati ottenuti da studi precedenti o studi eseguiti su prodotti assimilabili.

Inoltre, già in fase di sviluppo dell'integratore alimentare a base di *botanicals* è necessario eseguire uno studio preliminare riguardante la potenziale presenza di sostanze pericolose o indesiderate derivanti dagli ingredienti di origine vegetale: è quindi necessario eseguire delle valutazioni utilizzando come supporto le conoscenze già presenti in letteratura e la tradizione d'uso per quella specifica materia prima di *botanicals*. Anche il data base del Compendio *botanicals* offre un importante supporto per l'individuazione dei possibili pericoli legati all'uso di una specifica materia prima.

Preparazioni commerciali: aspetti documentali

Ai sensi della normativa europea ciascun operatore del settore alimentare deve disporre di tutte le informazioni necessarie a svolgere l'attività di competenza nel pieno rispetto delle norme vigenti. È importante che l'utilizzatore della preparazione botanica ovvero il produttore dell'integratore alimentare a base di preparazioni botaniche acquisisca dai propri fornitori non solo le debite garanzie di conformità, sicurezza e qualità delle preparazioni fornite ma anche tutti i dettagli inerenti alla loro composizione. Ciò è necessario sia per etichettare correttamente il prodotto finito (lista ingredienti, quantità delle sostanze ad effetto fisiologico) sia per valutare, per quanto possibile, la legittimità d'impiego della preparazione sulla base della tradizione d'uso oltre che per valutare, ove necessario, l'effettiva equivalenza tra preparazioni di fornitori alternativi.

In particolare, e tenuto conto delle criticità evidenziate nei capitoli precedenti, le informazioni acquisite dal fornitore devono includere per le materie prime di *botanicals* e preparati a partire da essi:

- nome botanico della pianta (genere, specie, eventuale varietà, autore);
- origine geografica della pianta, condizioni di crescita (spontanea o coltivata), periodo di raccolta;
- parte della pianta utilizzata;
- titolo del marker fisiologicamente attivo e/o altri marker analitici ;
- saggi chimico-fisici (presenti anche in alcune farmacopee) che possono concorrere all'identificazione o comunque contribuire alla verifica della qualità della materia prima;
- ove possibile, presenza di eventuali sostanze/metaboliti secondari oggetto di preoccupazione;
- specifiche microbiologiche e informazioni sugli eventuali metodi utilizzati per abbattere la carica microbica;

- conformità del materiale di partenza alla normativa applicabile in materia di antiparassitari e contaminanti e descrizione delle misure adottate per il controllo dei rischi sulla preparazione, con relativa efficacia;
- descrizione delle lavorazioni post-raccolta;
- ove pertinente, conformità alle norme in materia di radioattività;
- conferma dell'aderenza alle buone pratiche agricole (GAP) e di raccolta relative al materiale di partenza;
- eventuale presenza di allergeni;
- eventuale presenza di Organismi geneticamente modificati (OGM);
- denominazione della preparazione: droga in polvere, estratto standardizzato, estratto quantificato, estratto. Se la preparazione contiene additivi che non sono ammessi nei nutrienti ai sensi dell'Allegato III Parte 5 del Regolamento (CE) 1333/2008, la denominazione deve includere l'additivo in questione (preparazione 'X' + additivo);

Inoltre, per gli *estratti*:

- rapporto massa botanica (materia secca): massa estratto. Il rapporto può fare riferimento o all'estratto nativo o all'estratto commerciale ma deve essere inequivocabilmente indicato
- marker attivi o analitici e relativi metodi di quantificazione
- dettagli sulla composizione, comprensivi delle quantità di: estratto nativo, eccipienti relativamente alla loro funzione (supporto vs rettifiche), additivi
- qualità microbiologica dell'estratto
- specifiche relative all'eventuale presenza di contaminanti ed antiparassitari
- descrizione del processo estrattivo e solventi impiegati. Tali informazioni sono fondamentali per escludere la qualificazione dell'estratto come *novel food*. Va infatti ricordato che la tradizione d'uso è innanzitutto una prova di sicurezza; pertanto, qualsiasi processo produttivo che si discosti significativamente per tecniche, solventi utilizzati, etc. da quello tradizionalmente impiegato per quel preparato vegetale, potrebbe essere sufficiente a qualificare il prodotto come *novel food* non autorizzato e, di conseguenza, potenzialmente non sicuro per il consumo umano
- conformità dei solventi alla normativa vigente e relativi residui ed altre normative applicabili

Va sottolineato che qualsiasi estratto ove il componente fisiologicamente attivo sia stato aggiunto in forma pura (sia esso di sintesi o di origine naturale) non può configurarsi come estratto ma come miscela di estratto e componente attivo.

Va anche ricordato che, ai sensi delle disposizioni del Ministero della Salute, un'unica sostanza ad elevato grado di purezza, anche se ottenuta da fonte botanica, non può essere denominata come "estratto" titolato in quella sostanza.



INTEGRATORI ITALIA

CAPITOLO III

- Probiotici e prebiotici -

INTRODUZIONE ED ASPETTI REGOLATORI

Nel 2002 con la direttiva comunitaria 2002/46/CE sugli integratori alimentari, sono stati legalmente ammessi come integratori alimentari prodotti a base di soli “*probiotici*” senza componenti nutrizionali associate.

A livello nazionale l’effetto “*fisiologico*” volto a favorire l’equilibrio della flora intestinale è sempre stato considerato utile per la salute e vincolato alla capacità di un particolare ceppo probiotico di colonizzare a livello intestinale grazie all’apporto di un numero sufficiente di cellule vive con le quantità di assunzione indicate.

Preso atto del parere di EFSA che, nella valutazione dei claims da autorizzare ai sensi del Regolamento (CE) 1924/2006, ha bocciato tutti i claims presentati perché non dimostrano una correlazione causa-effetto, sul piano normativo l’approccio del Ministero italiano si basa sul riconoscimento della “*efficacia*” e della tradizione d’uso dei probiotici anziché dell’indicazione sulla salute, da autorizzare ai sensi dell’articolo 13.5 del Regolamento (CE) 1924/2006.

Il termine “*probiotico*” è stato introdotto per la prima volta nel 1965 da Lilly e Stillwell, in contrapposizione agli antibiotici. La definizione oggi internazionalmente accettata del termine “**probiotico**” è quella elaborata, nel 2001, da un gruppo di esperti della FAO e dell’OMS: “*Live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host*”. Riprendendo l’interpretazione delle due organizzazioni internazionali, il Ministero della Salute, in Italia, ha definito i probiotici come “*microrganismi vivi e vitali che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di esercitare funzioni benefiche per l’organismo*”.

Per **alimenti/integratori con probiotici** si intendono quegli alimenti che contengono, in numero sufficientemente elevato, microrganismi probiotici vivi e vitali, in grado di raggiungere l’intestino, moltiplicarsi ed esercitare un’azione di equilibrio sulla microflora intestinale mediante colonizzazione diretta. Si tratta quindi di alimenti in grado di promuovere e migliorare le funzioni di equilibrio

fisiologico dell'organismo attraverso un insieme di effetti aggiuntivi rispetto alle normali attività nutrizionali.

Con **alimenti/integratori con prebiotici** ci si riferisce a quegli alimenti che contengono in quantità adeguata, molecole prebiotiche, ossia sostanze di origine alimentare non digeribili che sono in grado di promuovere lo sviluppo di alcuni microrganismi utili all'uomo.

Gli **alimenti/integratori simbiotici** contengono sia microrganismi probiotici che sostanze prebiotiche.

La legislazione di questi prodotti è regolamentata dalle LINEE GUIDA sui PROBIOTICI e PREBIOTICI del Ministero della Salute (ultima revisione marzo 2018) che definiscono tutti i requisiti che questa tipologia di prodotti devono soddisfare.

Infatti, solo i prodotti conformi a tali linee guida per il loro contenuto di probiotici o prebiotici, in grado di favorire l'equilibrio della flora batterica, possono indicare in etichetta tale effetto ed impiegare termini che lo sottendono come “probiotico” e “prebiotico”.

CARATTERIZZAZIONE TASSONOMICA

La classificazione tassonomica di un microrganismo è un requisito fondamentale per garantire la sicurezza del suo impiego in quanto permette di inquadrarlo in una lista di microrganismi, sufficientemente caratterizzati, grazie alla loro lunga storia di “utilizzo sicuro” in prodotti alimentari e/o integratori.

L’elenco delle specie, per lo più batteriche, conosciute e considerate sicure, ha dato luogo alla lista dei microrganismi QPS (Presunzione Qualificata di Sicurezza), ottenendo così lo status di QPS; questo “riconoscimento” risulta utile in fase di valutazione scientifica, soprattutto quando nuovi microrganismi probiotici debbano essere immessi in commercio.

Questa lista, adottata anche da EFSA (Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare), viene costantemente aggiornata da un gruppo di esperti scientifici.

L’identificazione a livello di ceppo è necessaria, non solo per motivi di sicurezza ma soprattutto per valutare l’efficacia probiotica. Numerose evidenze, infatti, indicano che ceppi differenti della stessa specie possono avere effetti anche molto diversi sull’ospite. La differenza di azione fra i vari ceppi è così consolidata dalla letteratura scientifica da esser riportata nel documento FAO/OMS: “*data obtained with one specific probiotic food cannot be extrapolated to other foods containing that particular probiotic strain or to other probiotic microorganisms*”, come pure nel documento AFSSA (Agence Française de sécurité Sanitaire des Aliments): “*The quantity of probiotics passing live through the gut depends on the strain, the dose ingested, factors related to the host and the vector food*”.

Alla luce di queste premesse risulta molto evidente l’importanza della classificazione tassonomica per cui, in pratica, il microrganismo deve essere classificato sia a livello di specie che a livello di ceppo.

Per molto tempo la tassonomia fenotipica ha rappresentato la base per la classificazione di specie lasciando sempre però incertezza e quindi difficoltà di interpretazione, in particolare nei riguardi della caratterizzazione dei diversi biotipi (ceppi).

Un grosso passo avanti è stato compiuto con l’avvento delle tecniche di biologia molecolare, in particolare quelle sviluppate per lo studio del DNA batterico.

L’integrazione della caratterizzazione fenotipica con quella genotipica consente, oggi, di poter operare con buona rispondenza e deve essere considerata un requisito fondamentale per l’immissione in commercio di microrganismi probiotici da inserire in alimenti o integratori alimentari.

Identificazione fenotipica

L'identificazione fenotipica viene, talvolta, considerata “superata” ma spesso, se usata con un buono schema operativo, permette di costituire un valido basamento ed una integrazione alle informazioni che possono derivare dalle analisi genetiche.

Le indagini fenotipiche possono dare informazioni solo a livello di specie e si basano sulla determinazione:

- del profilo fermentativo dei carboidrati;
- del profilo dell'attività enzimatica;
- della natura degli isomeri dell'acido lattico prodotti.

Identificazione genotipica

La valutazione con indagini genetiche ha il grosso vantaggio di accertare, con una buona precisione, il microrganismo fino a livello di ceppo. Le tecniche genetiche si basano sulla capacità di studiare tutto o parti del DNA batterico. Molte sono le tecniche che, nel corso degli anni, si sono affinate allo scopo ma, a tutt'oggi, quelle più accreditate sono quelle per il riconoscimento a livello di specie che si basano sul sequenziamento del DNA codificante per il 16S ribosomiale (rDNA) o l'appaiamento complementare di due filamenti di DNA (ibridazione).

Per la tipizzazione del ceppo batterico invece le tecniche possono essere così diverse che anche i due Enti di controllo, Ministero della Salute ed EFSA, suggeriscono approcci diversi. Per il Ministero della Salute la tipizzazione del ceppo può essere eseguita impiegando la PFGE (*Pulse Field Gel Electrophoresis*) che determina lo studio del profilo di macro-restrizione del cromosoma attraverso un'elettroforesi in campo pulsato EFSA, oltre alla PFGE, accetta anche metodi che via via vengono ottimizzati da enti internazionali. Recentemente il Ministero della Salute ha aggiornato le metodologie accettate, armonizzandole con quelle di EFSA.

Riassumendo le indicazioni del Ministero della Salute e di EFSA, l'identificazione tassonomica deve essere eseguita impiegando una delle seguenti tecniche:

per identificazione a livello di specie

- sequenziamento del DNA codificante per il 16S rRNA;
- ibridazione degli acidi nucleici DNA-DNA.

per identificazione a livello di ceppo

- PFGE (Pulse Field Gel Electrophoresis)
- Tipizzazione delle sequenze multilocus (MLST)
- Analisi del DNA polimorfico amplificato casuale (RAPD)
- Polimorfismo della lunghezza del frammento amplificato (AFLP)
- Mappatura del genoma totale (WGM)
- altri

In alternativa EFSA suggerisce altri metodi che permettono il riconoscimento a livello di ceppo:

- ARDRA (Amplified Ribosomal DNA Restriction Analysis)
- altri

I risultati delle analisi porteranno ad individuare una specie di appartenenza del ceppo e la nomenclatura tassonomica utilizzata dovrà essere riconosciuta dalla International Union of Microbiological Societies (IUMS).

Deposito del ceppo

Il deposito presso Enti di Collezione Internazionali è raccomandato per tutti i ceppi probiotici impiegati in prodotti o integratori alimentari. Il deposito dei ceppi studiati permette di monitorare eventuali scambi o mutazioni che potrebbero intervenire e, grazie alla sua ceppoteca, è un backup di stoccaggio. Per questo motivo il deposito è considerato sinonimo di sicurezza e gli Enti di Collezione che possiedono lo status IDA, ossia Autorità Internazionale di Deposito, sono i garanti dell'univocità del ceppo.

Il deposito presso un Ente di Collezione è un passaggio obbligato anche nel caso in cui si voglia procedere con un qualsiasi brevetto sul ceppo o sulle attività da esso svolte.

L'obiettivo di identificare in maniera univoca i ceppi probiotici nasce dalla dimostrazione scientifica che ha evidenziato come ceppi diversi, appartenenti alla stessa specie, possono comportarsi in modi molto diversi, talvolta addirittura opposti.

Da questa affermazione nasce il concetto di *ceppo-dipendenza* per cui le caratteristiche probiotiche devono essere dimostrate su ogni ceppo studiato.

QUANTITÀ DI MICRORGANISMI PROBIOTICI

Definizione e valutazione degli effetti probiotici

Il Ministero della Salute, in Italia, ha definito i probiotici come “*microrganismi vivi e vitali che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di esercitare funzioni benefiche per l’organismo*”.

Dal punto di vista funzionale numerosi dati sperimentali suggeriscono che i probiotici possono concorrere al miglioramento di diverse funzioni in svariati distretti, dimostrando come ceppi differenti, anche appartenenti alla stessa specie, possano manifestare attività diverse, talvolta opposte.

I microrganismi che possono essere impiegati negli alimenti o negli integratori alimentari devono soddisfare ai seguenti requisiti:

- essere usati “tradizionalmente” per migliorare il *microbiota* intestinale e quindi aver dimostrato benefici per l’ospite;
- aver valutato la sicurezza d’uso (anche alla luce dei documenti FAO/WHO del 2001 e del 2002 e del concetto di QPS per la valutazione di sicurezza batterica da parte di EFSA) dimostrando di non essere portatori di antibiotico-resistenze acquisita e/o trasmissibile;
- essere vivi e vitali a livello intestinale e in quantità idonee da permettere la colonizzazione della mucosa intestinale.

Quantità

Poco è noto sulla quantità ottimale di batteri probiotici vivi e vitali da somministrare in quanto, oltre ad essere in funzione del tipo di beneficio che si vuole apportare con la somministrazione, è sicuramente sensibile anche al tipo di soggetto da trattare. Tale quantità, in relazione al ceppo batterico impiegato, alla associazione con altri ceppi, alla matrice alimentare prescelta ed alla forma industriale del prodotto, non è in realtà di facile determinazione.

Certamente la quantità di microrganismi deve essere un numero di cellule batteriche necessarie ad influenzare la composizione del *microbiota* del ricevente, colonizzandolo.

In generale, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, la quantità minima sufficiente per ottenere una temporanea colonizzazione dell’intestino, da parte di un ceppo probiotico, è pari ad almeno 1 miliardo di cellule vive e vitali (10^9 UFC/giorno), per almeno uno dei ceppi presenti nella

dose giornaliera del prodotto. In mancanza di specifici studi dose-risposta, questo valore è il risultato di alcune indicazioni del documento del 2005 di AFSSA:

“The dose of probiotics ingested is an important factor to obtain high concentrations in the various compartments of the gastrointestinal tract.” “It is often said that probiotic concentrations must be greater than or equal to 10^6 CFU/mL in the small intestine (ileum) and 10^8 CFU/g in the colon, but the scientific basis for these statements is relatively weak.” “The concentrations in the colon have been proposed because they correspond to less than 1/1000 of the autochthonous flora present (which it could be reasonably expected has more chance of being active than flora present at even lower levels).”

La quantità di un miliardo (10^9 UFC/giorno) non è tassativa in quanto quantità più basse possono essere consentite solo se esiste un razionale scientifico a sostegno di tale scelta e quindi solo in presenza di studi scientifici specifici che ne dimostrino l'adeguatezza e l'efficacia per quel ceppo a quella dose in quanto le caratteristiche probiotiche sono **ceppo-dipendenti**. L'efficacia deve essere dimostrata anche quando si impiegano miscele di ceppi poiché non è detto che l'attività dimostrata per i singoli ceppi abbia un effetto sinergico, quando usati in associazione; a seconda dell'effetto studiato, l'interazione tra i ceppi impiegati può risultare negativa.

Poiché la maggior parte dei prodotti probiotici è costituita da più microrganismi, ciascuno con una propria azione funzionale, è necessario conoscere la quantità di ciascun dei ceppi costituenti la miscela che sarà opportunamente studiata per lo scopo.

Metodi di conta

Dato che si tratta di prodotti biologici con microrganismi vivi, è ammesso un surdosaggio che permette di garantire, fino alla fine della vita del prodotto (shelf life), la carica dichiarata in etichetta quando il prodotto è conservato alle condizioni consigliate. La quantità di cellule vive presenti nel prodotto deve essere riportata in etichetta per ogni ceppo.

I metodi d'analisi per definire la quantità di cellule microbiche possono essere diversi in base alle specie che devono essere quantizzati.

Partendo dal presupposto che ogni cellula viva è in grado di formare una colonia (Unità Formante Colonia), per valutare il numero dei microrganismi vivi relativo alle specie microbiche dichiarate in etichetta, è consigliato impiegare metodi basati sul conteggio delle colonie in terreno *agarizzato*, cioè

metodi di microbiologia classica che si basano sulla crescita, in piastra, di adeguate diluizioni seriali del campione da testare. La scelta del metodo e delle condizioni di crescita per l'enumerazione, ossia la conta microbica, si avvale di metodiche standardizzate e/o specifiche per ciascun genere di microrganismo da testare. Tali metodi, se implementati con particolari strategie, possono permettere una conta differenziale nel caso di una miscela di più ceppi appartenenti a specie diverse. L'utilizzo di particolari accorgimenti che sfruttano le caratteristiche fisiologiche proprie di una specie batterica, quali la capacità di crescere a diverse temperature, la capacità di metabolizzare particolari substrati, la capacità di formare colonie morfologicamente distinguibili o di crescere in presenza di sostanze antimicrobiche, possono risultare determinanti per una crescita selettiva e/o differenziale.

I metodi microbiologici per la conta batterica devono essere opportunamente verificati e validati; essendo di natura microbiologica per questi metodi è ammessa un'incertezza del risultato pari a 0,5 log.

A tal proposito l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nel 2008, ha emesso un documento (Rapporto ISTISAN 08/36) in cui sono dettagliatamente riportati i metodi microbiologici di conta suggeriti per la numerazione dei microrganismi probiotici.

Minimi aggiustamenti o metodi differenti sono ammessi se giustificati per lo specifico probiotico/prodotto.

Sicurezza dei microrganismi probiotici

L'accertamento della sicurezza delle specie microbiche proposte come probiotici per l'uomo ha sempre costituito un punto fermo per le Autorità Regolatorie, specialmente dopo la pubblicazione di rapporti clinici su occasionali infezioni attribuibili al loro impiego, che hanno interessato soprattutto pazienti immunocompromessi.

Per lungo tempo la commercializzazione di probiotici, sotto forma di prodotti lattiero-caseari o di integratori alimentari, non è stata soggetta ad una formale valutazione di sicurezza grazie ad una lunga tradizione d'uso senza problemi per la salute dei consumatori. Proprio per questo motivo, negli USA, molti microrganismi sono qualificati GRAS (*Generally Recognized As Safe*) dalle autorità e possono essere liberamente commercializzati.

Studi clinici e verifiche post-market su prodotti contenenti microrganismi (lattobacilli e bifodobatteri) probiotici non hanno rilevato alcun effetto avverso nei consumatori o nei soggetti trattati, nonostante

la grande quantità di prodotti consumati ogni anno in molti Paesi industrializzati. L'aumentare del consumo di microrganismi probiotici ha aperto un dibattito sull'opportunità di definire più precisi criteri con cui documentare la sicurezza d'uso delle colture microbiche per l'uomo e gli animali.

L'Autorità Europea di Sicurezza Alimentare (EFSA), sensibilizzata sulla questione, ha elaborato ed introdotto un nuovo sistema per una valutazione pre-market della sicurezza di gruppi selezionati di microrganismi, evitando l'impiego di microrganismi "portatori" di resistenze agli antibiotici.

È già stato ampiamente descritta l'importanza di una classificazione tassonomica che permetta il riconoscimento del microrganismo utilizzato fino a livello di ceppo; proprio da qui ha origine il concetto di *ceppo-dipendenza* ossia quel meccanismo per cui ogni ceppo ha delle peculiarità diverse e le caratteristiche probiotiche devono essere studiate e dimostrate su ogni singolo ceppo.

L'impiego di un nuovo ceppo microbico, sia pure appartenente ad una specie già nota e normalmente utilizzata, richiede una nuova valutazione dell'efficacia e della sicurezza.

Ai fini dell'accertamento della sicurezza è fondamentale attribuire al ceppo, oggetto di studio, la corretta identificazione tassonomica a livello di specie e di ceppo in modo da poter costruire anche il proprio profilo di antibiotico-resistenze (antibatteriche o antimicotiche a seconda dei casi).

Il profilo delle antibiotico-resistenze va determinato per ogni singolo ceppo microbico utilizzato, così da escludere la presenza di resistenze acquisite e anche di quelle solo potenzialmente trasmissibili.

Quando si isola un nuovo ceppo che appartiene ad una specie "sicura", così come definito dai documenti EFSA per lo status di QPS per alcuni gruppi batterici, non è necessario fare studi approfonditi ma è sufficiente caratterizzare il nuovo ceppo valutando il suo profilo per le antibiotico-resistenza così come suggerito FEEDAP nelle Linee guida specifiche riportate nel EFSA Journal del 2012;10(6):2740.

Profilo di antibiotico-resistenza

Il metodo impiegato per la creazione del profilo delle antibiotico-resistenze è un metodo ufficiale, riconosciuto a livello internazionale, ed è ampiamente descritto nel documento ISO 10932:2010 o IDF 223:2010.

Questo metodo prevede l'impiego di alcune specifiche sostanze antimicrobiche:

- Ampicillina
- Vancomicina

- Gentamicina
- Kanamicina
- Streptomicina
- Eritromicina
- Clindamicina
- Tetraciclina
- Cloramfenicolo
- Tilosina

Tali sostanze antimicrobiche sono testate in un definito range di concentrazioni in modo da definire, dopo incubazione, la minima concentrazione microbica che inibisce la crescita di quel determinato ceppo (MIC) rispetto “*cut-off*”, inteso come il valore soglia fissato dagli esperti di EFSA per le differenti specie probiotiche.

Alla luce dei risultati che si otterranno, un microrganismo è considerato sensibile ad un determinato antibiotico quando la sua crescita è inibita almeno alla concentrazione del *cut-off* (minima concentrazione inibente di antibiotico definita per ciascun tipo di microrganismo) e a quelle successive ossia se non c'è crescita in alcun pozzetto o la crescita è limitata alle concentrazioni di antibiotico minori della concentrazione del *cut-off*.

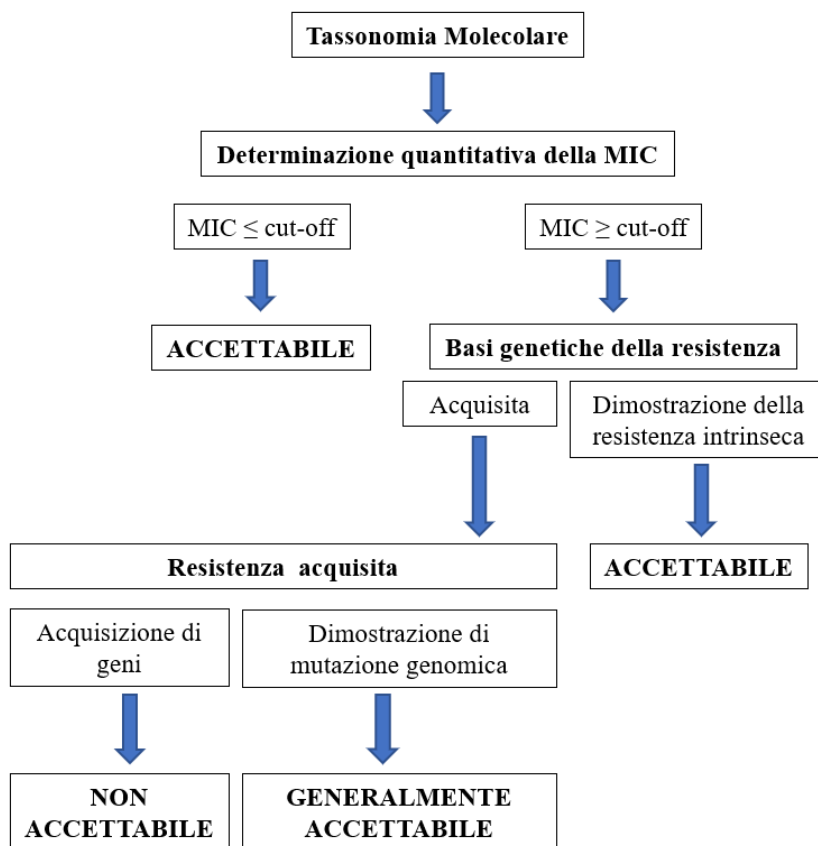
Un microrganismo è considerato insensibile (resistente) ad un determinato antibiotico quando la sua crescita non è inibita alla concentrazione del *cut-off*, comportando una crescita anche a concentrazioni del *cut-off* o a concentrazioni superiori.

Schema di valutazione

Quando un ceppo dimostra una insensibilità superiore al *cut-off*, identificato dal FEEDAP, per una o più sostanze antimicrobiche, è necessario proseguire con ulteriori indagini per accertarsi della natura della resistenza. Innanzitutto, è necessario verificare se la resistenza è intrinseca (ossia è tipica della specie a cui quel ceppo appartiene); in questo caso si parla di “resistenza naturale” ed il ceppo è considerato sicuro e quindi accettabile.

Quando invece un ceppo, appartenente ad una specie normalmente sensibile ad una determinata sostanza antimicrobica, è insensibile alla stessa concentrazione si parla di “resistenza acquisita”. In questo caso è necessario investigare per stabilire le basi genetiche della resistenza.

La modalità di approccio per valutare il tipo di resistenza è riassunta nello schema seguente:



In base allo schema precedente le considerazioni finali sono:

- Ogni ceppo batterico portatore di una resistenza intrinseca a una o più sostanze antimicrobiche presenta un potenziale minimo di disseminazione orizzontale è “accettabile” e quindi può essere utilizzato.
- Ogni ceppo batterico portatore di una resistenza acquisita a una o più sostanze antimicrobiche che è dimostrato essere dovuta a mutazioni del cromosoma presenta un basso potenziale di disseminazione orizzontale è “generalmente accettabile” e, in linea di massima, può essere utilizzato.
- Ogni ceppo batterico portatore di una resistenza acquisita a una o più sostanze antimicrobiche che è dimostrato essere dovuta all’acquisizioni di determinanti genici (es. plasmidi) presenta il maggior potenziale di disseminazione orizzontale è “NON accettabile” e non deve essere utilizzato.
- In assenza di informazioni sulla natura genetica di una comprovata resistenza, il ceppo non dovrebbe essere utilizzato.



INTEGRATORI ITALIA

PRODUZIONE E CONFEZIONAMENTO DI INTEGRATORI ALIMENTARI CONTENENTI PROBIOTICI.

Premessa

Per la produzione e il confezionamento di integratori alimentari contenenti probiotici è necessario rispettare specifiche più restrittive, rispetto alla produzione di integratori contenenti vitamine e/o botanicals, poiché i ceppi probiotici sono particolarmente sensibili a diversi fattori esterni quali:

- Temperatura.
- Umidità ambientale.
- *Water activity* delle materie prime utilizzate e del semilavorato prodotto.
- Carica iniziale del ceppo.

Caratteristiche delle materie prime utilizzate e del semilavorato

Essendo molto avidi di acqua, i semilavorati probiotici devono rispettare limiti di umidità più restrittivi rispetto alle lavorazioni di altri prodotti. Normalmente viene valutata sia l'umidità, che determina la quantità di acqua presente nel prodotto analizzato, che l'attività dell'acqua (*Aw*), che individua l'acqua libera extracellulare. La determinazione di quest'ultima sembra essere più significativa per cui è molto importante poter garantire un *Aw* del semilavorato inferiore allo 0,5% .

Il mantenimento di un basso grado di umidità durante la preparazione del prodotto deve essere abbinato ad una corretta selezione iniziale delle materie prime (altri attivi della formula ed eccipienti) per le quali è richiesta una *Aw* inferiore allo 0,2%.

Nella scelta della materia prime da utilizzare:

- prediligere l'utilizzo di eccipienti con una *Aw* bassa, possibilmente già essiccati dal fornitore;
- in caso non siano disponibili materie prime che corrispondano alle specifiche di umidità richieste, valutare l'impatto di una procedura di essiccamento precedente alla miscelazione con gli altri componenti della formula.

Nella produzione di capsule, sarebbe opportuno considerare l'utilizzo di opercoli con LOD bassa.

In merito alle modalità di stoccaggio, le materie prime e i semilavorati che devono essere conservati in frigorifero, prima del loro impiego dovrebbero essere condizionati a temperatura ambiente, per almeno 12 ore, per evitare la formazione di condensa in fase di apertura delle confezioni.

Il liofilizzato probiotico da inserire in miscela, se in piccole quantità, può essere utilizzato appena tolto dal frigorifero senza necessità di condizionamento.

Surdosaggio dei ceppi probiotici

Per poter garantire a fine validità la carica del ceppo dichiarata in etichetta, con l'incertezza fino a 0,5 log, è necessario prevedere un surdosaggio dei ceppi probiotici, la cui entità può essere ipotizzata in base:

- alla tipologia del ceppo utilizzato, indicativamente dalle 2 alle 10 volte rispetto alla quantità dichiarata in etichetta;
- alla tipologia di prodotto: nella produzione di compresse contenenti probiotici, tenere presente già in fase di sviluppo che la fase di compressione potrebbe comportare l'abbattimento di almeno un logaritmo.

Aggiustamenti nell'entità del surdosaggio possono essere valutati in base ai risultati degli studi di stabilità.

Produzione

Prima di iniziare e durante il processo di produzione è necessario assicurarsi che il locale predisposto mantenga le seguenti condizioni ambientali:

- temperatura compresa tra 20°C e 25°C
- umidità relativa tra 18% e 22%.

I locali predisposti per la preparazione e il confezionamento primario di prodotti contenenti probiotici devono essere dotati perciò di:

- sistemi per il controllo dell'umidità;
- sistemi per il controllo della temperatura;
- filtri assoluti per il trattamento dell'aria.

È altresì importante prestare maggior attenzione a non utilizzare attrezzature che non siano perfettamente asciutte: prevedere all'asciugatura delle attrezzature tramite insufflazione di aria compressa.

Confezionamento primario

Per il confezionamento di prodotti contenenti probiotici sarebbe necessario prevedere l'utilizzo di materiali maggiormente protettivi nei confronti del calore e dell'umidità: prediligere l'utilizzo di materiali di confezionamento primario (blister e incarto per bustine) che riducono il passaggio dell'umidità.

Modalità di trasporto e stoccaggio

Il trasporto iniziale del ceppo, dallo stabilimento di preparazione della miscela standardizzata fino allo stabilimento di produzione del prodotto finito dovrebbe essere eseguito su un mezzo a temperatura controllata. Lo stoccaggio di tali materie prime deve essere in cella frigorifera (2-8°C)

Il mantenimento del prodotto finito, pronto alla distribuzione, può essere:

- in ambiente con temperatura $\leq 25^{\circ}\text{C}$ (caso generale);
- in ambiente con temperatura tra 2-8°C (qualora sia previsto ed indicato in astuccio la conservazione del prodotto in frigorifero).

Conseguenzialmente le stesse condizioni descritte sopra dovrebbero essere mantenute durante il trasporto fino all'ambiente di vendita e mantenute tali fino all'impiego da parte dell'utilizzatore.

Pulizia e sanitizzazione dei locali e delle attrezzature

La pulizia del locale e delle attrezzature al termine della lavorazione di preparazione e confezionamento primario di un semilavorato contenente probiotici viene eseguita con gli stessi trattamenti in vigore per le altre lavorazioni (importante turnazione dei disinfettanti per evitare fenomeni di resistenza e l'utilizzo di disinfettanti di natura diversa per abbattere un ampio spettro di microrganismi).

È importante prestare maggior attenzione a non utilizzare attrezzature che non siano perfettamente asciutte: prevedere all'asciugatura delle attrezzature tramite insufflazione di aria compressa.

STUDI DI STABILITÀ PER PRODOTTI PROBIOTICI

Lo studio di stabilità dovrebbe essere condotto alle stesse condizioni di temperatura riportate sull'etichetta del prodotto finito.

Nel caso di un nuovo prodotto, l'esecuzione di uno studio di stabilità preliminare permette di individuare la stabilità del ceppo nella base eccipientistica utilizzata e la compatibilità con gli altri attivi presenti in formula. In caso di risultati positivi, sarà possibile confermare il surdosaggio ipotizzato in fase formulativa, mentre in caso di un decadimento della carica, sarà necessario ipotizzare un aumento del surdosaggio proporzionale al decadimento.

Per una corretta esecuzione dello studio di stabilità preliminare, una campionatura del prodotto viene confezionata nel packaging primario previsto per la commercializzazione e stoccata nei tempi e nelle condizioni previste per il prodotto finito.

In genere le condizioni termoigrometriche alle quali vengono stoccati i campioni in fase di stabilità preliminare sono:

- $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} - 60\% \pm 5\% \text{ RH}$ (caso generale);
- $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$: tale condizione (qualora sia previsto ed indicato in astuccio la conservazione del prodotto in frigorifero).

Lo stoccaggio del prodotto a temperature superiori ai 25°C ($35^{\circ}\text{C}/40^{\circ}\text{C}$, condizioni utilizzate per lo studio della stabilità degli integratori alimentari in generale) non viene considerato significativo, in quanto a tali temperature si osservano veloci decadimenti della carica del ceppo.

I parametri comunemente controllati sono:

- determinazione della conta: le linee guida ministeriali indicano che la quantità di cellule vive deve essere garantita fino a fine validità del prodotto con un'incertezza di 0,5 log. Nel caso in cui la determinazione della conta evidenzia un decadimento superiore a due ordini logaritmi di grandezza sul valore originario, i controlli possono essere interrotti prima del termine previsto dal protocollo di stabilità e si dovrà prevedere una riformulazione del prodotto;
- *Water Activity*: è importante poter garantire un A_w del prodotto inferiore allo 0,5; valori di A_w superiori vengono in genere considerati critici per la stabilità del prodotto probiotico.
- In genere vengono considerati punti di controllo a 1, 3, 6, 12, 18 e 24 mesi.

Stabilità *on-going*

L'esecuzione di uno studio di stabilità *on-going* su campioni prelevati dai primi lotti di produzione industriale e conservati nelle condizioni di conservazione previste per il prodotto finito permette di monitorare il prodotto, confermando o prolungando la *shelf-life* prevista inizialmente.

Per l'esecuzione dello studio di stabilità *on-going* in genere vengono considerate le stesse condizioni di conservazione indicate sull'astuccio per un periodo uguale o maggiore alla validità del prodotto.

I punti di controllo e i parametri osservati, sono gli stessi previsti durante lo studio di stabilità preliminare.

GLOSSARIO

ALARA: *As Low As Reasonably Achievable*

CE: Comunità Europea

CEE: Comunità Economica Europea

EFSA: *European Food Safety Authority*

FAO: Food and Agriculture Organization

GAP (*Good Agricultural practices*): Buone pratiche Agricole

GMP (*Good Manufacturing Practices*): Buone pratiche di produzione

GRAS (*Generally Recognized As Safe*): standard statunitense per il quale ogni sostanza che è intenzionalmente aggiunta a un prodotto alimentare è considerato come un additivo alimentare che è soggetto a revisione e approvazione da parte della FDA, a meno che la sostanza sia generalmente riconosciuta, tra esperti qualificati, come adeguatamente dimostrata come sicura nelle condizioni dell'uso previsto o a meno che l'uso della sostanza non sia diversamente previsto dalla definizione di un additivo alimentare.

HACCP (*Hazard Analysis and Critical Control Points*): è un insieme di procedure dedicate a prevenire le possibili contaminazioni degli alimenti stabilendo analisi dei pericoli e punti di controllo critici.

HPLC: *High Performance Liquid Chromatography*

LOD (*Limit of Detection*): limite di quantificazione

LOQ (*Limit of Quantification*): limite di quantificazione

OGM: Organismi Geneticamente Modificati

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

OSA: Operatore del Settore Alimentare

QPS (*Qualified Presumption of Safety*): Presunzione Qualificata di Sicurezza

Responsabile del Controllo Qualità: Persona responsabile dell'assicurazione della qualità

RI (*Reference Intake*): Assunzioni di Riferimento

Shelf-life: periodo di tempo in cui un alimento può essere tenuto in determinate condizioni di conservazione per mantenerne ottimali la sua qualità e la sua sicurezza.

TMC: Termine Minimo di Conservazione

U.R.: Umidità Relativa

VNR: Valori Nutritivi di Riferimento



BIBLIOGRAFIA

- Food Supplement Europe (FSE), *Guidance on Quality of Botanical Preparations - Specific Recommendations for the Manufacturing of Botanical Preparations, Including Extracts as Food Supplements*, ottobre 2016.
<http://www.foodsupplementseurope.org/sites/0023/uploads/content/publications/qualityofbotanicalpreparations.pdf?1418124068>
- [Ministero della salute - Decreto 10 agosto 2018](#) “Disciplina dell’impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali”.
- [Ministero della Salute- Decreto dirigenziale 9 gennaio 2019](#) che sostituisce [l’allegato 1](#) del decreto ministeriale 10 agosto 2018.
- Capasso F., Grandolini G., Izzo A., *Fitoterapia: Impiego razionale delle droghe vegetali*, Springer, 2006.
<https://books.google.de/books?id=Fc68KL2TFdsC&pg=PA46&lpg=PA46&dq=concentrati+vegetali&source=bl&ots=RHMvQpvF7V&sig=MFuaBrxDtLT50wawJcPQmQOpYY4&hl=it&sa=X&ved=0ahUKEwi01L2e3ODUAhWFF5oKHQMYDIAQ6AEIVDAO#v=onepage&q=concentrati%20vegetali&f=false>
- *FAO/WHO: Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria (2001)*.
<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>
- *Ministero della Salute: Linee guida sui probiotici e prebiotici, Marzo 2018*.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf
- *International Probiotics Association (IPA): Best Practices Guidelines for Probiotics, January 2017*.
<http://internationalprobiotics.org/resources/guidelines/2017-best-practices-guidelines/>



UNIONE ITALIANA FOOD – INTEGRATORI ITALIA

Corso di Porta Nuova, 34
20121 - Milano
Italia

Tel. +39 02 654184

integratoriitalia@unionfood.it

www.integratoriitalia.it