



Principali problematiche legate agli integratori

Integratori a base di estratti vegetali: considerazioni generali ed aspetti chimici

Brunella
Carratù

ISS-Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
Reparto di Dietetica

Integratori a base di probiotici: considerazioni generali ed aspetti microbiologici

Alfonsina
Fiore

ISS-Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
Reparto di Pericoli Microbiologici Connessi agli Alimenti

Contenuto

-Premessa

-Principali problematiche di carattere sanitario

-Principali problematiche di carattere analitico

I controlli per i Novel Food
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna
Milano 2-3 Ottobre 2013



Tipologie di integratori

- *Integratori costituiti da aminoacidi e derivati, proteine e/o energetici destinati per lo più a sportivi, da vitamine e /o minerali, acidi grassi, probiotici, fibre*
- *Integratori a base di ingredienti vegetali/piante o derivati che, pur privi di valore nutritivo, favoriscono funzioni o processi fisiologici compatibili con attività di tipo salutistico*

Per effetto fisiologico si intende (Direttiva 2002/46/EC) :

l'ottimizzazione di una funzione fisiologica e non il suo ripristino, correzione o modificazione che sono invece compito del farmaco.

La Situazione Italiana

- ◆ *Nell'ultimo anno gli italiani hanno acquistato prodotti salutistici quasi il 4% in più dell'anno prima*
- ◆ *Più dell' 80% degli integratori notificati recentemente contengono una pianta o un suo preparato*
- ◆ *di queste, più della metà sono di recentissima generazione*
- ◆ *la gamma delle piante utilizzate si è ampliato sempre più impiegando, con lo sviluppo dell'etnobotanica, anche specie etniche che non sono patrimonio culturale del nostro continente*

Tra le aree privilegiate di intervento degli integratori alimentari a base di piante si possono citare tra le altre:

le difficoltà legate al sonno, il rallentato transito intestinale, i disturbi dispeptici funzionali, la tosse da infezione delle vie aeree

L'ingrediente vegetale può essere usato:

- *integralmente ➤ pianta tal quale (frantumata o polverizzata)*
- *estratto ➤ complessivo o frazionato (per isolare specifici composti) ottenuto con varie tecniche*

Le parti utilizzate della pianta possono essere diverse (foglie, frutti etc) in base alle sostanze da estrarre, poichè nell'ambito della stessa pianta le sue parti possono avere azioni diverse

Gli estratti

Estratto con soluzione idroalcolica o altro solvente idoneo in funzione delle caratteristiche chimiche dei composti "attivi" della pianta.

La soluzione idro-alcolica è più utilizzata perché ha il vantaggio di estrarre sia componenti lipofili che idrofili

Estratto Secco: preparazioni allo stato secco la cui concentrazione è condotta a pressione ridotta e a bassa temperatura (residuo secco non inf al 95%).

Rapporto pianta/estratto 4-5:1

L'effetto di una droga vegetale è il risultato dell'azione integrata della molteplicità di sostanze che la compongono.

Queste infatti esercitano un effetto composito sulle funzioni dell'organismo determinato dalle sinergie dei vari componenti

Famiglia di costituenti

Antocianine: mirtillo



Fitosteroli: serenoa



Isoflavoni: soia

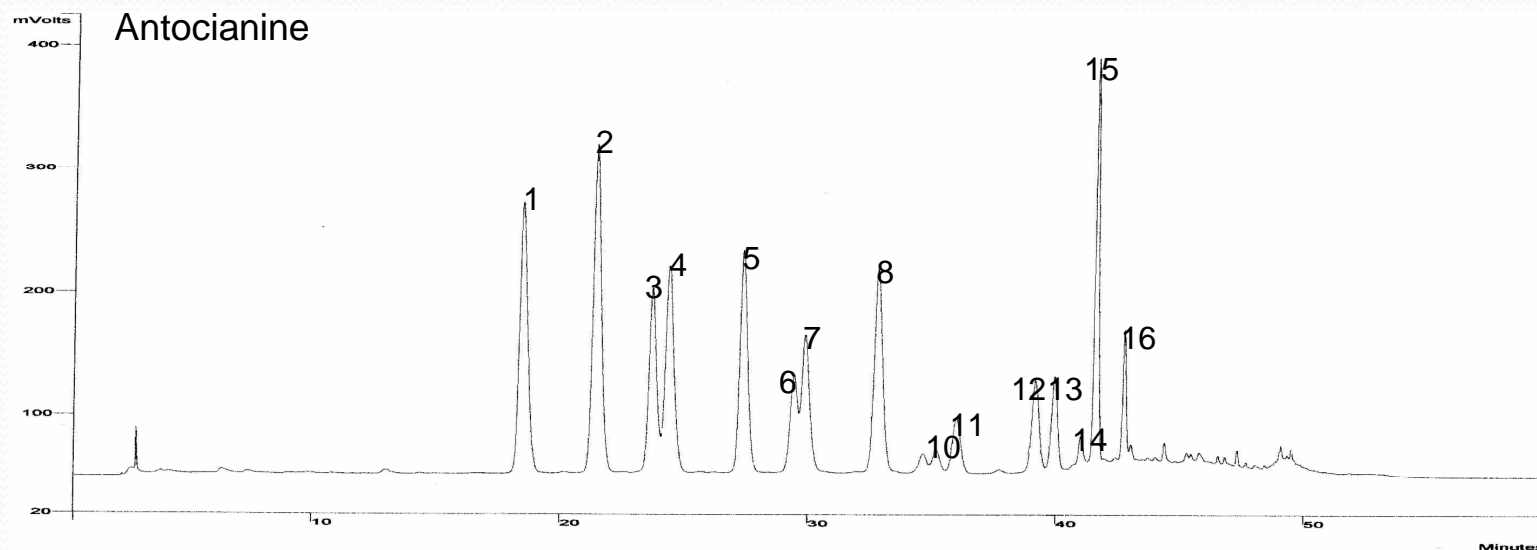


Silimarina: silybum

Antrachinoni: senna, aloe



Nell'ambito delle famiglie di composti chimici, i componenti sono molto numerosi ed in un continuo rapporto dinamico (variabilità intrinseca) ciò rende particolarmente difficile una standardizzazione dei prodotti, requisito fondamentale per assicurare una attività riproducibile e costante.



I controlli per i Novel Food
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna
Milano 2-3 Ottobre 2013



Premessa

L'identità della preparazione vegetale viene stabilita dal titolo

TITOLAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Cos'è?

*Valutazione precisa della quantità in %
di un
costituente (o di una
famiglia di costituenti) non
necessariamente caratterizzanti la
pianta*



STANDARDIZZAZIONE

I controlli per i Novel Food
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna
Milano 2-3 Ottobre 2013

La SICUREZZA

Gli ingredienti erboristici devono:

- presentare una composizione compatibile con una azione salutistica e non terapeutica***
- fornire le necessarie garanzie in termini di sicurezza (purezza, effetti, principi attivi, associazioni) anche in considerazione del fatto che avendo un'azione blanda nel rapporto rischio/beneficio il rischio deve essere trascurabile***



I processi produttivi (dalla coltivazione in campo al prodotto finito) dovrebbero essere tali da garantire l'accesso al mercato solo a prodotti sicuri ed efficaci.

Le piante utilizzate dovrebbero avere profili di tossicità minimi e tali da garantire un'assunzione per tempi prolungati senza rischi particolari per la salute.

CRITICITA'

*l'ingrediente erboristico presenta delle
caratteristiche peculiari e nel contempo una serie
di criticità di natura diversa dovute a FATTORI
INTRINSECI ED ESTRINSECI ALLA PIANTA*

Fattori intrinseci

Possono derivare dai costituenti chimici della pianta:

- Presenza di composti tossici o potenzialmente tossici: come ad es alcaloidi pirrolizidinici, furanocumarine o particolari sostanze che sono presenti in alimenti comuni e che richiedono l'imposizione di restrizioni ai fini della prevenzione dei rischi e di effetti tossici: estragolo (cannella, finocchio, basilico), safrolo (anice, pepe, cannella), tujone (artemisia, salvia), berberina*
- Presenza di sostanze ad azione farmacologica: berberina (coptis), chinino (cinchoma), saponine triterpeniche (quillaja, saponaria)*

Fattori Intrinseci: modalità di impiego del prodotto

Effetti avversi dovuti all'uso prolungato

Lassativi antrachinonici: squilibri elettrolitici

Lassativi a base di fibre: assunzione senza il necessario quantitativo di acqua → ostruzioni intestinali

Effetti avversi dovuti alle interazioni con farmaci

Effetto sinergico/additivo → modifica efficacia/tossicità

Effetto antagonista → modifica efficacia/fallimento terapia

Fattori Intrinseci: casi di "doping accidentale"

Positività all'esame antidoping conseguente all'assunzione involontaria di prodotti:

- Guaranà, noce di cola e tè verde contenenti caffeina*
- Citrus aurantium contenente sinefrina, octopamina*

Fattori Estrinseci alla pianta

-Azioni involontarie

-Azioni volontarie

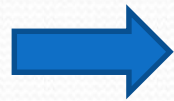
Fattori estrinseci - Azioni involontarie (non conformità alle GMP)

- variabilità di composizione
- errori di identificazione
- sostituzione della pianta con un'altra inattiva o tossica
- contaminazione con piante diverse
- contaminazioni di origine ambientale: *metalli pesanti, radionuclidi, idrocarburi policiclici aromatici (IPA), residui di diserbanti e di fitofarmaci*
Arrivano attraverso la ricaduta di fumi e polveri, uso di acque inquinanti per irrigare, uso scorretto di diserbanti, insetticidi, fungicidi
- contaminazioni di origine biologica (micotossine)
- contaminazioni di origine microbiologica

Fattori estrinseci - Azioni volontarie

- aggiunta di farmaci di sintesi per potenziare l'efficacia del prodotto

*- aggiunta di piante contenente sostanze
psicotrope*



Adulterazioni

FRODE



Sostituzioni-misidentificazione



Sofisticazioni

- aggiunta di additivi, coloranti, aromatizzanti non permessi o utilizzati a concentrazioni superiori a quelle previste

- trattamenti non consentiti o non dichiarati (ad es. irraggiamento)

La sofisticazione dei prodotti contenenti piante o estratti vegetali riguarda soprattutto i prodotti:

-dimagranti: Fsiбутramina, Fenfluramina, Fenolftaleina

-per il body building: Efedrina

-per la disfunzione erettile: Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil ; analoghi dei farmaci impiegati per il trattamento della disfunzione erettile

-per i disturbi del sonno: Benzodiazepine:

-per le patologie infiammatorie: Corticosteroidi

Fattori estrinseci - azioni volontarie che indicano un prodotto di scarsa qualità

ETICHETTA NON CONFORME

Possibili anomalie riscontrabili sulle etichette:

Ditte non registrate

Prodotti non registrati - canali di distribuzione illegali

Denominazioni errate

Avvertenze mancanti

Presenza di piante non ammesse

Claims ambigui

Nella scelta di un integratore si devono privilegiare i prodotti che riportano in etichetta i contenuti esatti in principi attivi, le posologie e precise modalità di assunzione

Tutti questi fattori possono rendere il prodotto tossico , o quantomeno di scarsa qualità, da cui l'esigenza sempre più sentita di effettuare controlli che garantiscano la sicurezza d'impiego a partire dal controllo di qualità del prodotto di partenza



I controlli per i Novel Food
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna
Milano 2-3 Ottobre 2013

ESEMPI

Allerta comunitario per l'Anice stellato giapponese (Illicium anisatum) miscelato a quello cinese (Illicium verum), metodo per rilevare la presenza di safrolo (SOSTITUZIONE)

Presenza di corpi estranei nella Achillea millifoglie, trovate feci di roditori (CONTAMINAZIONE)

Presenza di corpi estranei in foglie di Alloro, trovati filamenti di plastica, piume e semi (CONTAMINAZIONE)

Esempi

Semi di Prunus armeniaca: analisi e parere sulla quantità di amigdalina naturalmente presente in capsule e tavolette

Integratori contenenti come ingredienti semi di pompelmo e benzetonio cloruro, sale ammonico quaternario di sintesi: parere sulla sicurezza d'uso in seguito ad allerta comunitaria

Richiesta di analisi per la presenza di sostanze stupefacenti, psicotrope e sostanze farmacologicamente attive (leggi n.309/90 e 376/2000) in integratori destinati agli sportivi e contenenti estratti vegetali (Sofisticazioni)

Revisione di analisi per la presenza di additivi non ammessi, solitamente trovati benzoati, in elisir di piante o bevande energetiche a base erboristica

Esempi Adulterazioni

Integratore con Coleus forskohlii (energetico/termogenico): segnalazione di reazione avversa, trovate scopolamina e atropina

Integratore con Partenio e Artiglio del Diavolo (antinfiammatori): trovata nimesulide

Integratore con Adhatoda vasica (coadiuvante della tosse): trovata bromexina

Ricerca di piante non ammesse in Italia: Eurycoma longifolia (afrodisiaca)

L'analisi chimica degli integratori a base di piante è problematica perché:

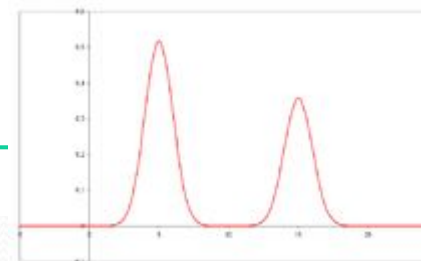
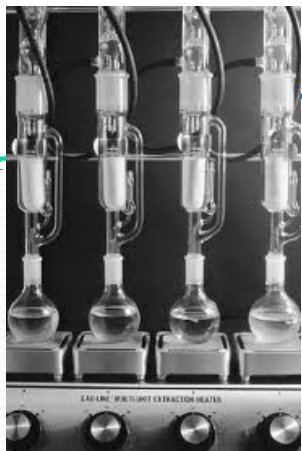
- *Letteratura poco affidabile*
 - *Mancano metodi ufficiali o validati sugli integratori*
 - *Mancano di standard di riferimento*
 - *Mancano materiali di riferimento*
 - *Nella maggior parte dei casi l'analisi deve essere rivolta alla identificazione di ciascun componente della famiglia di composti chimici che manifestano nell'insieme l'attività della pianta (antocianine, isoflavoni , silimarina)*
 - *La maggior parte di integratori contiene una miscela di piante o loro estratti (anche dieci o più)*
 - *Assenza di GMP che assicura la standardizzazione nel prodotto finale*
- *non omogeneità tra i prodotti nell'ambito della stessa tipologia.*

Indagine su integratori a base di mirtillo

N°	Capsule/day	Declared anthocyanins g/100g product	mg/day of anthocyanins
1 VU	1-2 caps of 0,355g	0,30	1-2
2 VU	1-2 caps of 0,250g	14,40	36-72
3 VU	1-2 caps of 0,750g	0,47	7
4 VU	1 sack of 3,750g	1,07	40
5 VU	1-2 sack of 0,5g	0,53	20-40
6 VU	1-2 caps of 0,487g	No declared	-
7 AV	2 caps of 0,547g	0,27	3
8 AV	3 caps of 0,430g	1,74	23
9 AV	2 caps of 0,95g	No declared	-
10 AV	1 caps of 1,100g	0,68	8
11 AV	1 caps of 0,688g	No declared	-
12 O	2-4 caps of 0,370g	1,76	13-26
13 O	2 caps of 0,500g	1,14	11,4
14 O	3 caps of 0,450g	1,67	23

Problematiche di carattere analitico

Procedura analitica



Estratto

Estrazione con solvente: metanolo,
Esano, acetato di etile

Pianta tal quale

Sgrassatura con soxhlet
Idrolisi
Estrazione con solvente

Analisi

TLC, HPTLC, HPLC-DAD,
GC-MS etc.

Conferma con estrazioni con solventi differenti e/o con tecniche differenti

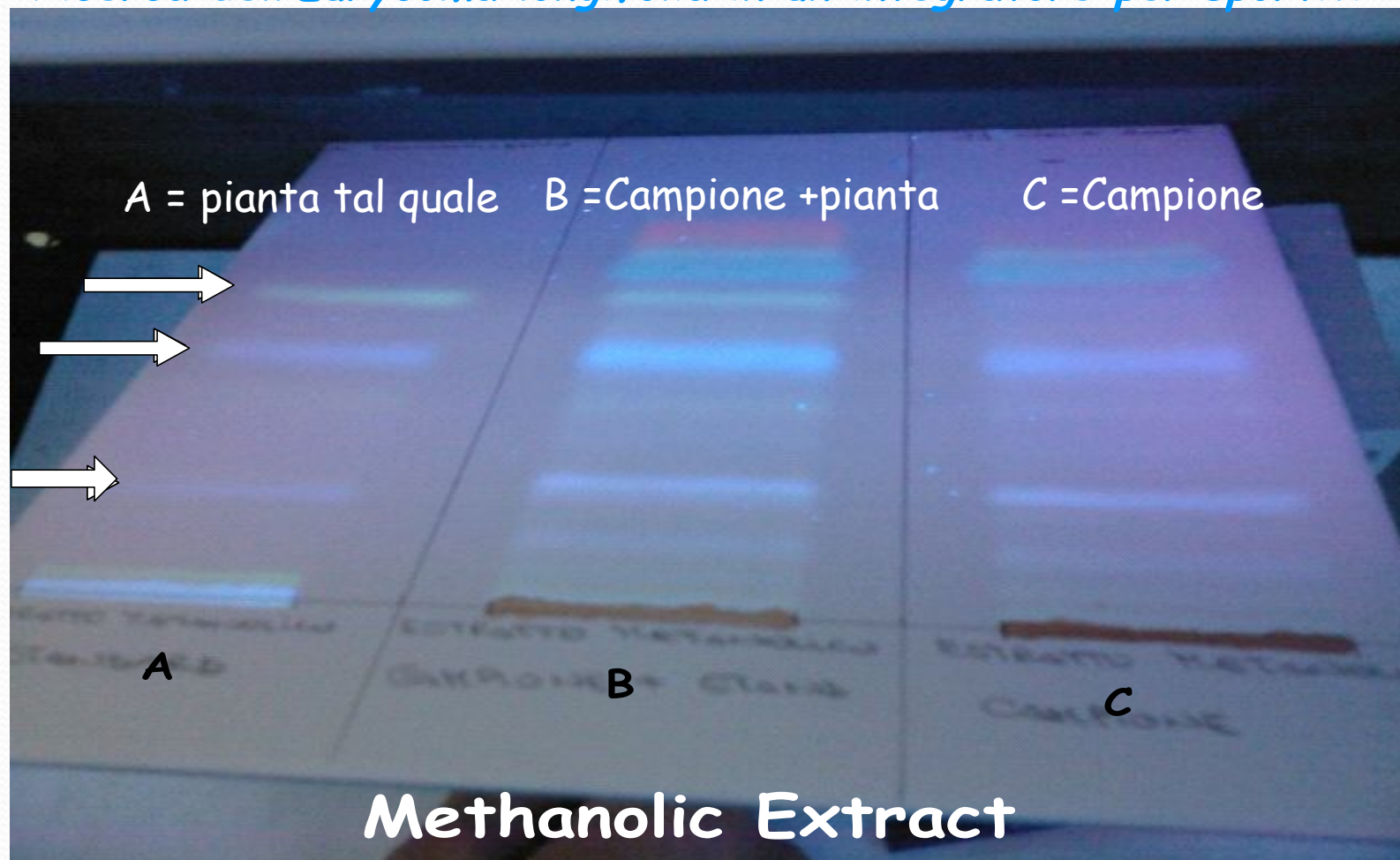
I controlli per i Novel Food
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna
Milano 2-3 Ottobre 2013



Fingerprint

E' il profilo cromatografico di riferimento della pianta

Ricerca dell'Eurycoma longifolia in un integratore per sportivi



Cromatogramma 1

File : c:\star\data\adcb-1613d-run
 File : C:\Star\SILIMARINA.mth
 ID : Manual Sample

Calculation Date: 2/4/13 12:15 PM

Detector Type: ADCB (1 Volt)
 Bus Address : 16
 Sample Rate : 10.00 Hz
 Run Time : 60.292 min

tor : brunella

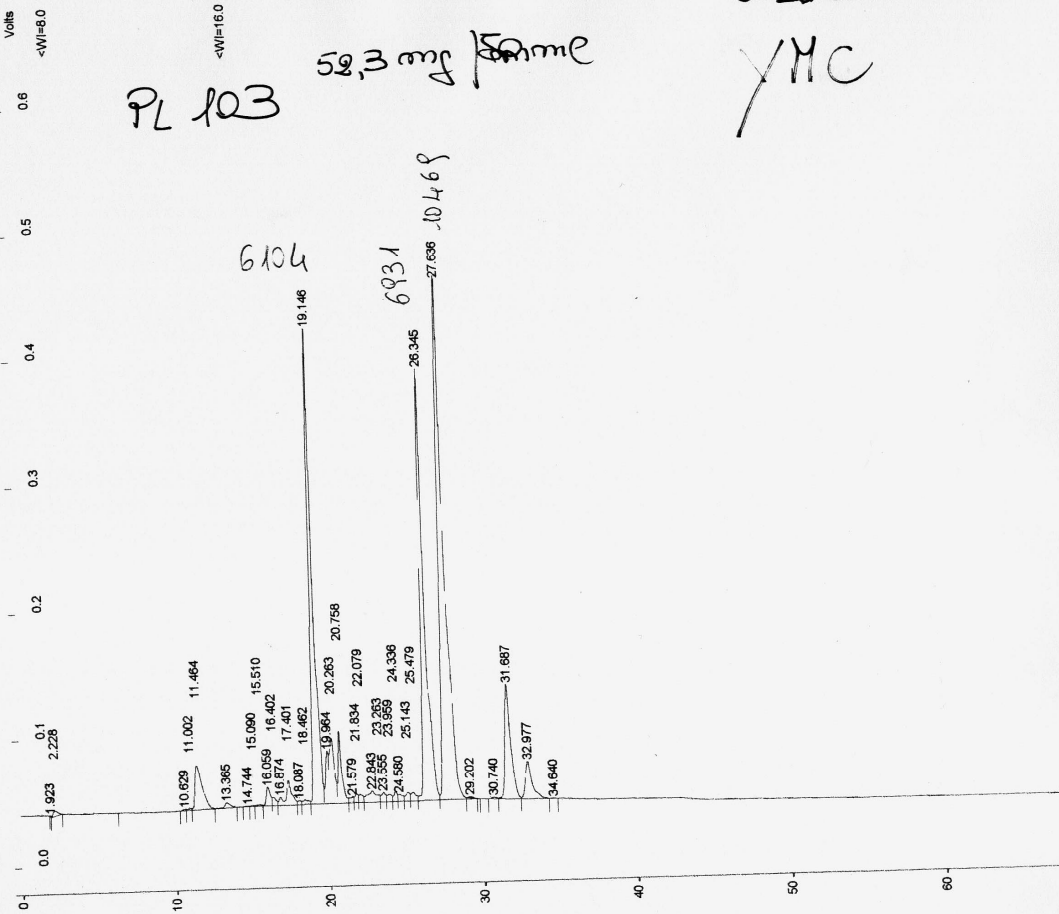
tation: Varian Star #1

ument : A = A

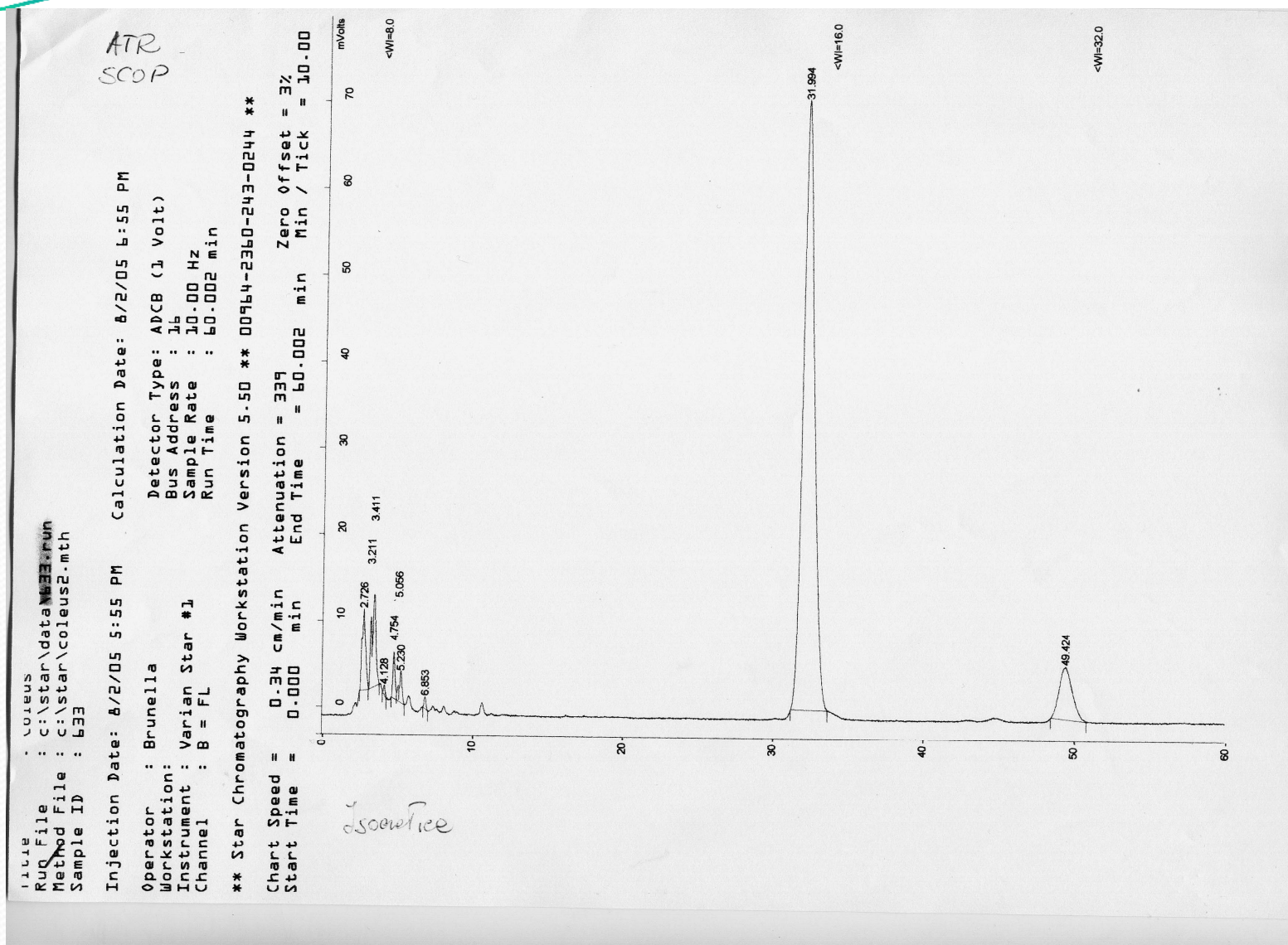
ar Chromatography Workstation Version 5.50 ** 00964-2360-243-0244 **

Speed = 0.29 cm/min Attenuation = 20.00 Zero Offset = 3%
 Time = 0.000 min End Time = 60.292 min Min / Tick = 10.00

Volts
 <Wt=6.0



Cromatogramma 2



I controlli per i Novel Food
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna
Milano 2-3 Ottobre 2013

Ulteriori criticità

Mancanza di informazioni sui livelli di uso
Non disponibilità di database anagrafici nazionali
Bassa numerosità di segnalazioni spontanee

Bisogna migliorare la conoscenza sulle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali.

Comunicazione del rischio



Ritorno dell'informazione al personale sanitario e ai pazienti per aumentare la consapevolezza del problema

Dal 2002 è attiva una sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti di origine naturale. Chiunque osservi un evento avverso potrà segnalarlo tramite una scheda (www.epicentro.iss.it) da inviare al Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità



PlantLIBRA

PLANT food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment www.plantlibra.eu/

è un progetto europeo della durata di 4 anni, che mira a promuovere l'uso sicuro di integratori alimentari contenenti piante o preparati erboristici e a fornire un supporto scientifico agli organi competenti e agli operatori che lavorano nel settore

Si prevede di costruire:

- *Un network internazionale di laboratori (www.plantlibra.eu/)*
- *Un meta-database contenente dati relativi al consumo*
 - alla composizione in sostanze biologicamente attive*
 - agli effetti biologici (sia benefici che avversi)*
 - alla possibile presenza di contaminanti*
 - ai metodi per l'analisi dei supplementi a base di estratti vegetali*

I controlli per i Novel Food
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna
Milano 2-3 Ottobre 2013



Bibliografia

- Ministero della Salute -Decreto 09 luglio 2012
Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali.
(12A07895) (G.U. Serie Generale, n. 169 del 21 luglio 2012)
- Brunella Carratù; Elena Federici; Francesca R. Gallo; Andrea Geraci; Marco Guidotti;
Giuseppina Multari; Giovanna Palazzino^I Elisabetta Sanzini (2010)
Plants and parts of plants used in food supplements: an approach to their safety
assessment. Ann. Ist. Super. Sanità vol.46 n.4 Roma Oct./Dec.
- Criteri chimici e microbiologici per la valutazione di conformità degli integratori
alimentari a base di piante A cura di Brunella Carratù e Paolo Aureli
Rapporti Istisan 07/45
- Marco Silano, Vittorio Silano (2006) Prodotti di Origine vegetale in medicina,
alimentazione, erboristeria e cosmetica. Ed. Tecniche Nuove

*«All things are poison and
nothing is without poison, only
the dose permits something
not to be poisonous.»
(Paracelsus)*

