

## **PRINCIPALI PROBLEMATICHE LEGATE AGLI INTEGRATORI**

<i>Integratori a base di estratti vegetali: considerazioni generali ed aspetti chimici</i>	
Brunella Carratù	ISS-Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare Reparto di Dietetica
<i>Integratori a base di probiotici: considerazioni generali ed aspetti microbiologici</i>	
Alfonsina Fiore	ISS-Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare Reparto di Pericoli Microbiologici Connessi agli Alimenti

# *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*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013



# *Agenda*

*- Premessa*

*- Principali problematiche di carattere sanitario*

*- Principali problematiche di carattere analitico*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013



# *La Situazione Italiana*

- ♦ *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 amplia sempre più e vengono impiegate, con lo sviluppo dell'etnobotanica, specie etniche che non sono patrimonio culturale del nostro continente*
- ♦ *hanno un'azione blanda quindi nel rapporto rischio/beneficio il rischio deve essere trascurabile*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013



*L'ingrediente vegetale può essere presente come:*

- *pianta tal quale (frantumata o polverizzata)*
- *estratto*
- *olio essenziale*

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

*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*

# Famiglia di costituenti

Antocianine: mirtillo



Fitosteroli: serenoa

Isoflavoni: soia



limarina: silybum



Antrachinoni: senna, aloe

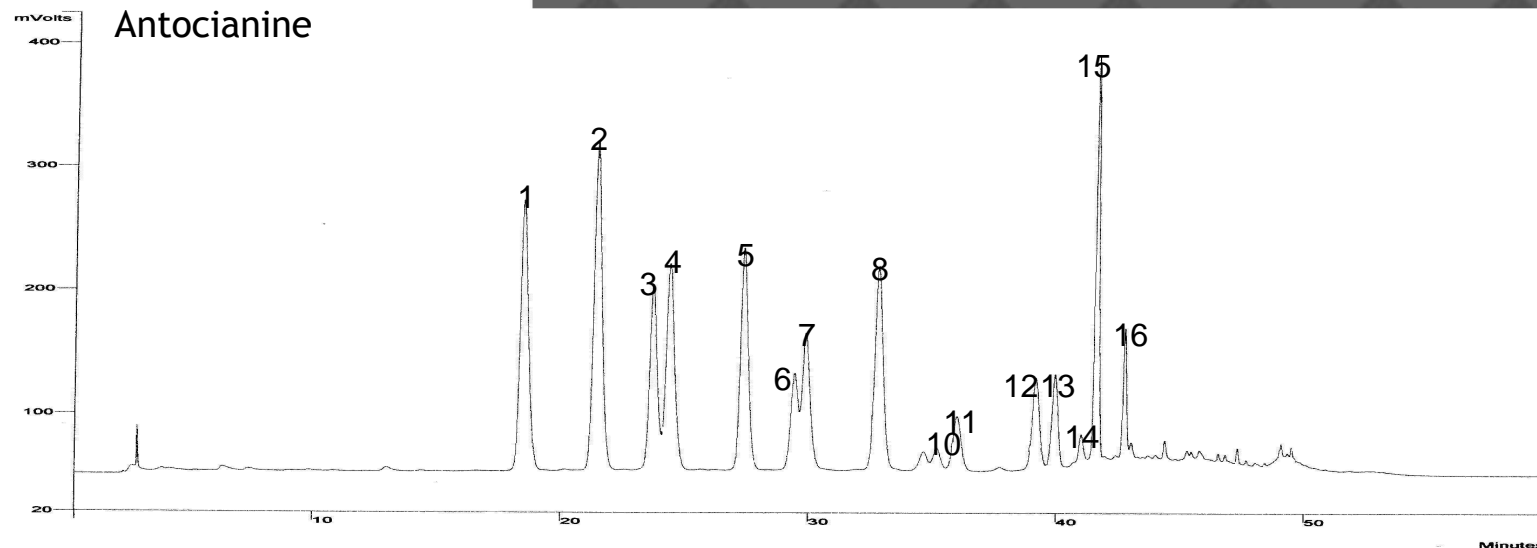


I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma 11-  
12 Aprile 2013





*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  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013



*Rappresenta l'unico modo per  
garantire un grado di comparabilità*  
*Fondamentale diventa l'adozione di processi  
produttivi adeguati che prevedano la  
definizione della o delle sostanze  
standardizzabili.*

*L'identità della preparazione vegetale viene  
caratterizzata dal titolo riferito alla  
quantità in % di un  
costituente (o di una  
famiglia di costituenti) non  
necessariamente caratterizzanti la pianta*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013





## *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)*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013





*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*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013



# *Fattori intrinseci*

*Possono derivare dai costituenti chimici della pianta*

*-Presenza di composti tossici come ad es alcaloidi pirrolizidinici, furanocumarine*

*o potenzialmente tossici: come ad es. particolari sostanze che sono presenti anche in alimenti comuni e che richiedono una attenzione particolare per mantenere l'esposizione entro limiti di sicurezza: estragolo (cannella, finocchio, basilico), safrolo (anice, pepe, cannella), tujone (artemisia, salvia), berberina*

*-Presenza di sostanze ad azione farmacologica: berberina (coptis), chinina (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*

*-Citrus aurantium contenente sinefrina, octopamina*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013



# *Fattori Estrinseci alla pianta*

*-Azioni involontarie*

*-Azioni volontarie*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013





# *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

# Azioni volontarie

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

- aggiunta di piante contenente sostanze  
psicotrope



Adulterazioni

FRODE



Sostituzioni



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)

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma 11-  
12 Aprile 2013



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

*-dimagranti: fsibutramina, 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*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013



Tutti questi fattori possono rendere il prodotto tossico, 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  
Ministero della Salute - Roma 11-  
12 Aprile 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 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*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013





# 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*

*Integratore contenente Eurycoma longifolia (afrodisiaca), pianta non ammessa in Italia*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013



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

- La letteratura a volte è 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)*
- non omogeneità tra i prodotti nell'ambito della stessa tipologia.*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013



# Indagine su integratori a base di mirtillo

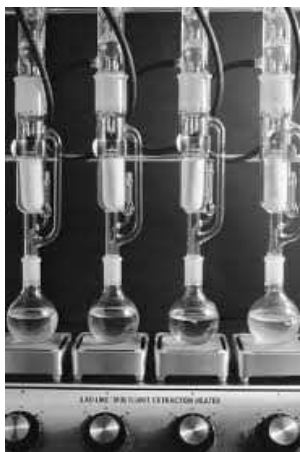
<b>N°</b>	<b>Capsule/day</b>	<b>Declared anthocyanins g/100g product</b>	<b>mg/day of anthocyanins</b>
<b>1 VU</b>	1-2 caps of 0,355g	0,30	1-2
<b>2 VU</b>	1-2 caps of 0,250g	14,40	36-72
<b>3 VU</b>	1-2 caps of 0,750g	0,47	7
<b>4 VU</b>	1 sack of 3,750g	1,07	40
<b>5 VU</b>	1-2 sack of 0,5g	0,53	20-40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

# *Interventi istituzionali dell'Istituto Superiore di Sanità nei confronti degli integratori alimentari a base erboristica*

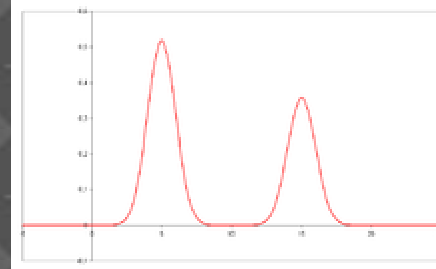
- Revisioni di analisi (legge n.283/62)
- Parere sulla sicurezza d'uso per:
  - il Ministero della Salute
  - l'Autorità Giudiziaria
- Analisi per:
  - il N.A.S.
  - l'Autorità Giudiziaria
- Metodi e consulenza analitica per i Laboratori periferici

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma 11-  
12 Aprile 2013





# Procedura analitica



## Estratto

*Estrazione con solvente: metanolo,  
Esano, acetato di etile  
Idrolisi acida a caldo*

## 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*

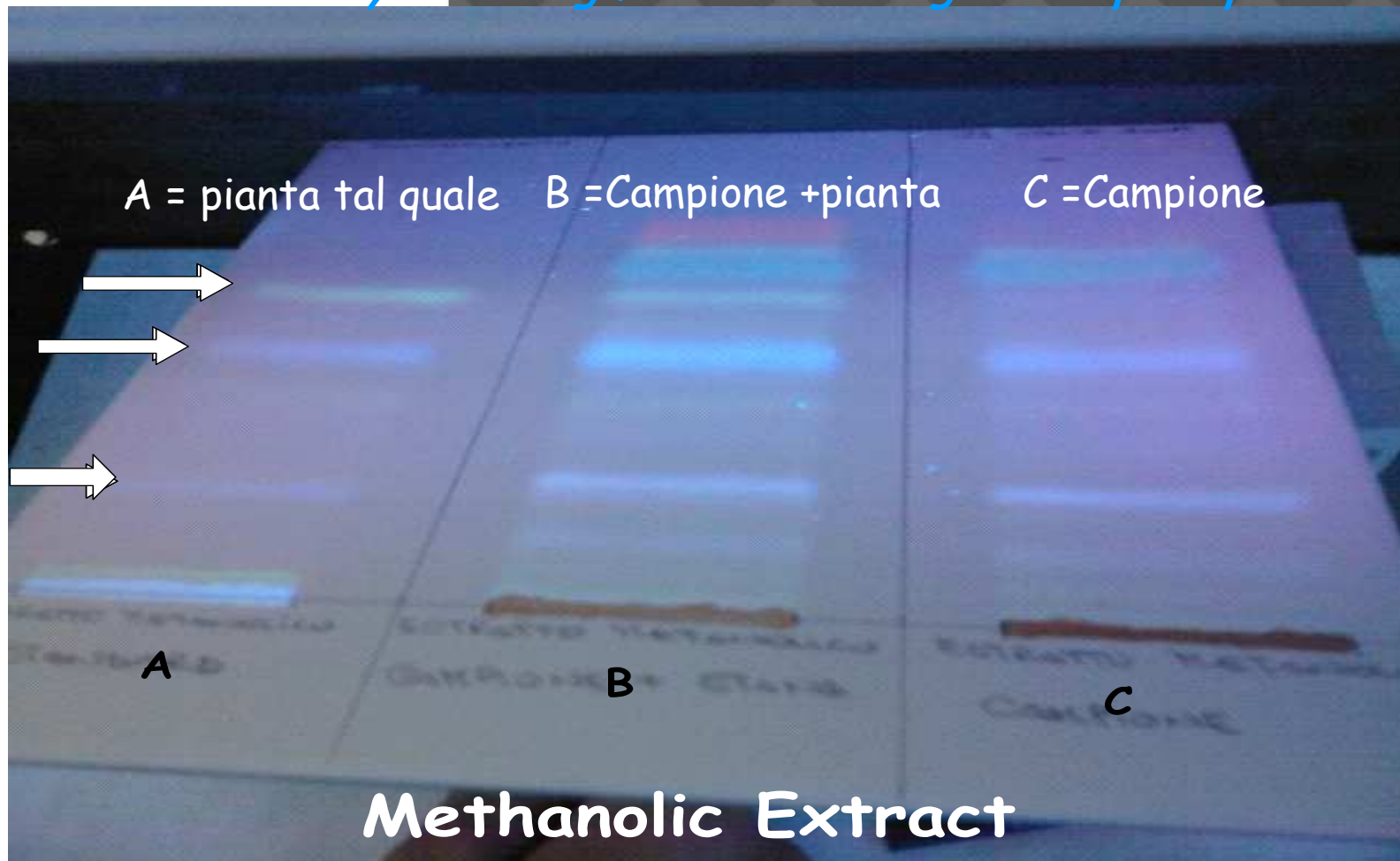
I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 2013



# *Fingerprint*

*E' il profilo cromatografico di riferimento della pianta*

*Ricerca dell'Eurycoma longifolia in un integratore per sportivi*





# Cromatogramma 1

File : Silimarina  
 File : c:\star\data\adcb.16138.run  
 ID : C:\Star\SILIMARINA.mth  
 ID : Manual Sample

Silimarina

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

Detector Type: ADCB (1 Volt)

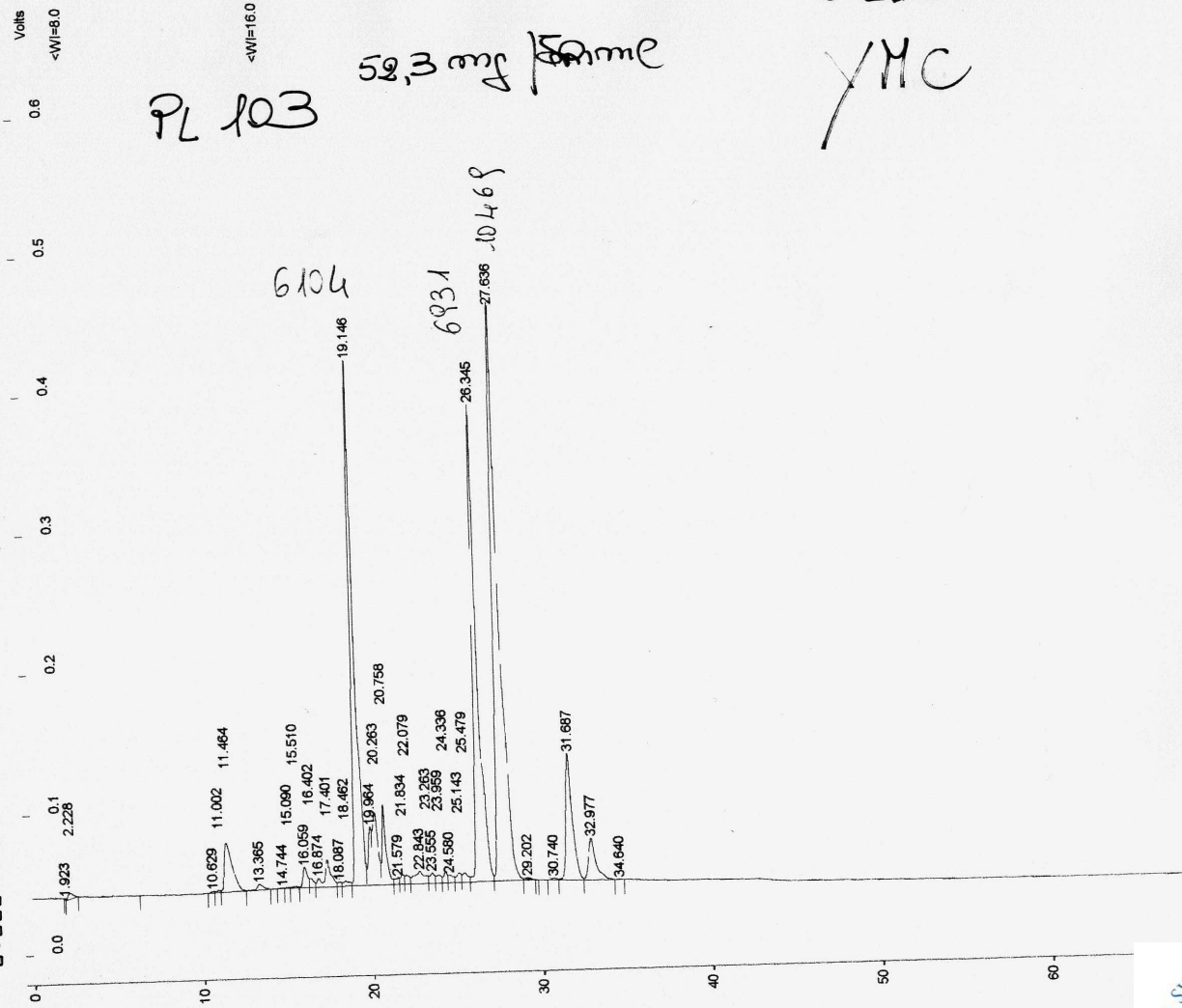
Bus Address : 16

Sample Rate : 10.00 Hz

Run Time : 68.292 min

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

Speed = 0.29 cm/min Attenuation = 2680 Zero Offset = 3%  
 Time = 0.000 min End Time = 68.292 min Min / Tick = 10.00



# Cromatogramma 2

Run File : c:\star\data\NEE.run  
 Method File : c:\star\coleus2.mth  
 Sample ID : 633

Injection Date: 8/2/05 5:55 PM Calculation Date: 8/2/05 6:55 PM

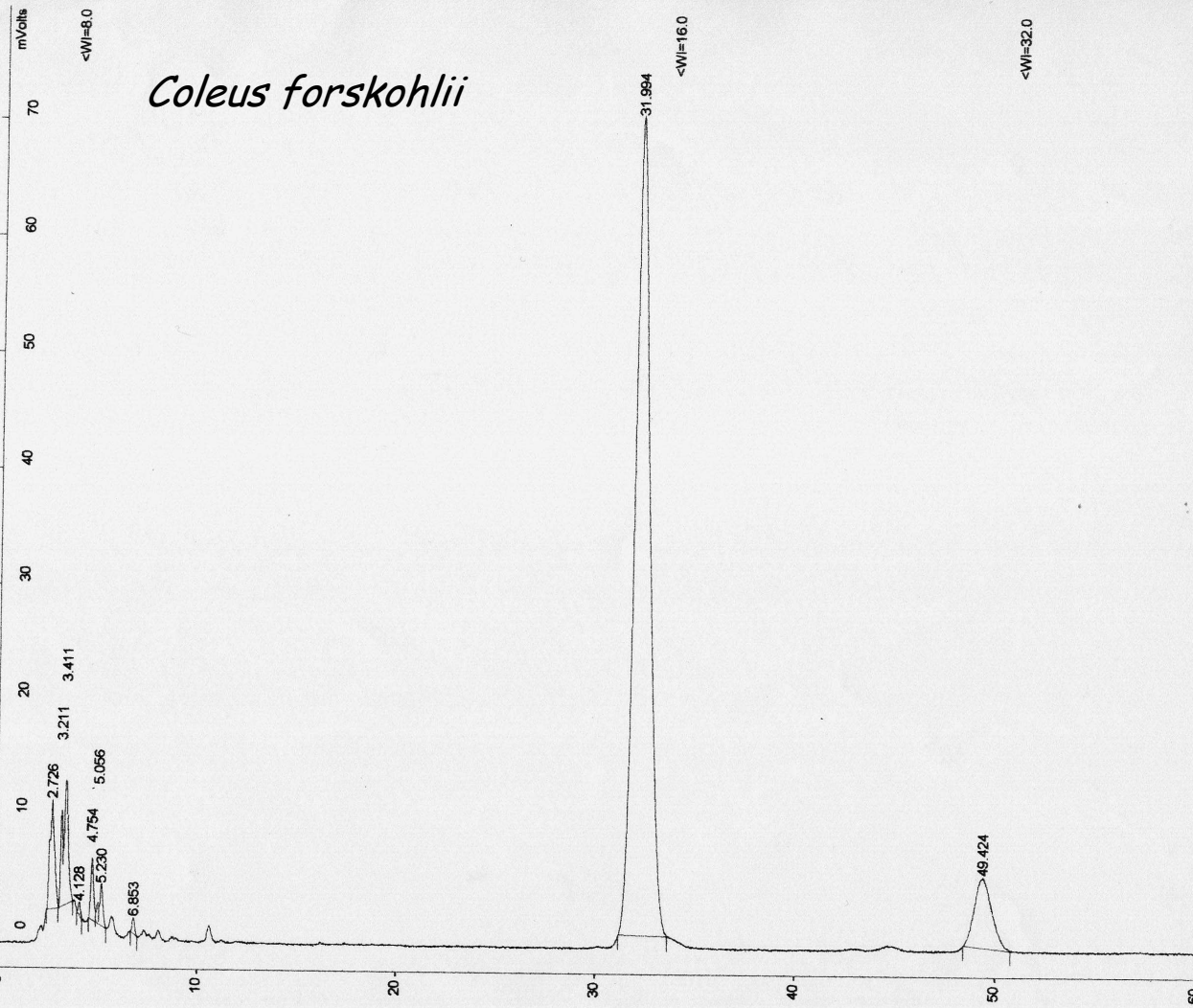
Operator : Brunella  
 Workstation:  
 Instrument : Varian Star #1  
 Channel : B = FL

Detector Type: ADCB (1 Volt)  
 Bus Address : 16  
 Sample Rate : 10.00 Hz  
 Run Time : 60.002 min

\*\* Star Chromatography Workstation Version 5.50 \*\* 00964-2360-243-0244 \*\*

Chart Speed = 0.34 cm/min Attenuation = 339 Zero Offset = 3%  
 Start Time = 0.000 min End Time = 60.002 min Min / Tick = 10.00

Isocafce







## *PlantLIBRA*

*PLANT food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment [www.plantlibra.eu/](http://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*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma 11-  
12 Aprile 2013



*Si prevede di costruire:*

- 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*
- Un network internazionale di laboratori*  
*([www.plantlibra.eu/](http://www.plantlibra.eu/))*

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma  
11-12 Aprile 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 PalazzinoI 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

I controlli per i Novel Food  
Ministero della Salute - Roma 11-  
12 Aprile 2013





**Grazie  
per  
l'attenzione**