

Position Paper

La filiera di qualità:
linee guida FederSalus per lo sviluppo degli integratori

Marzo 2018



Associazione Nazionale Produttori e Distributori Prodotti Salutistici

Indice

Premessa e obiettivo del <i>position paper</i>	3
.....	
Destinatari	6
.....	
1. L'ideazione	6
.....	
2. Lo sviluppo formulativo	8
.....	
3. L'industrializzazione	10
.....	
4. La produzione industriale e la gestione del prodotto finito	12
.....	
5. Studi di efficacia	14
.....	
Bibliografia e Fonti	17
.....	

Premessa

FederSalus è un'Associazione di rappresentanza del comparto degli integratori alimentari. Ad oggi conta quasi 200 aziende associate operanti nel mercato italiano lungo tutta la filiera: dalle imprese presenti direttamente con il proprio marchio, ai produttori in conto terzi, ai produttori e distributori di materie prime. Negli ultimi anni il mercato degli integratori alimentari ha saputo consolidarsi e crescere notevolmente nel panorama dell'industria dedicata al benessere e alla salute, con un tasso di crescita del fatturato del 5,9% nel 2017 rispetto all'anno precedente e del 4,1% in termini di volumi. In tale contesto l'Italia si colloca in una posizione di leadership a livello europeo, con un valore di quasi 3 miliardi di euro, che si traduce in 212 milioni di confezioni vendute.

L'utilizzo degli integratori alimentari è consigliato in caso di necessità di alcune sostanze, causata da un'alimentazione non corretta, non hanno proprietà curative, ma possono contribuire al benessere dell'organismo ottimizzando lo stato nutrizionale oppure contribuendo al benessere con l'apporto di nutrienti e sostanze aventi un'attività fisiologica per il normale sviluppo e mantenimento in buona salute dell'organismo. Esistono in commercio molti tipi di integratori, diversificati a seconda delle necessità. Si evidenziano in particolare cinque aree di intervento degli integratori alimentari: benessere cardio-metabolico, benessere muscolo-scheletrico, benessere mentale ed invecchiamento, benessere uro-ginecologico e benessere gastro-intestinale.

Tra le principali sostanze, si elencano i fermenti lattici, i sali minerali, le vitamine, gli acidi grassi, le proteine, gli estratti vegetali e le fibre.

FederSalus lavora al fianco dei suoi Associati e delle Istituzioni per valorizzare la specifica identità ed il ruolo dell'integratore nella sua funzione nutrizionale e fisiologica e la valenza industriale della filiera. L'Associazione è in particolare impegnata a:

- favorire la reputazione del comparto e promuovere l'educazione e la consapevolezza sulla qualità dei prodotti;
- sostenere un quadro regolatorio armonizzato, coerente e adeguato alla specificità dell'integratore alimentare;
- sostenere la fondatezza scientifica delle indicazioni sulla salute;
- promuovere la qualità dei prodotti commercializzati dalle aziende del settore a tutela del consumatore;
- incoraggiare il razionale e corretto utilizzo degli integratori alimentari.

Obiettivo del *position paper*

Lo sviluppo di un integratore alimentare deve attraversare vari processi di controllo di qualità e sicurezza per assicurare la produzione di integratori efficaci e sicuri. Questo *position paper* ha lo scopo di fornire una descrizione del processo di riferimento per lo sviluppo di un integratore di qualità.

FederSalus raccomanda una particolare attenzione alla gestione delle materie prime, alla definizione di un rigoroso piano analitico (anche sul prodotto finito) ed alla qualifica dei fornitori. I piani di stabilità e le relative analisi sono un requisito essenziale dello sviluppo formulativo insieme alla valutazione della forma di somministrazione (ad esempio compressa, polvere, liquido) ed il relativo *packaging* in funzione delle materie prime scelte e della destinazione del prodotto.

Nell'ambito della raccomandazione degli studi di efficacia per verificare la reale efficacia di un integratore alimentare, spesso formulato con più ingredienti, esistono dei limiti normativi relativi alla divulgazione di tali studi dettati dal Regolamento (CE) 1924/2006 (c.d. Regolamento *Claims*). È noto infatti che per vantare gli effetti sulla salute o sulla riduzione di un fattore di rischio di malattia si debba fare riferimento al suddetto Regolamento *Claims*, secondo il quale i risultati dello studio di efficacia di un determinato integratore alimentare - in particolare se formulato come miscela di ingredienti - devono subire una valutazione scientifica ed eventuale approvazione da parte della *European Food Safety Authority* (EFSA).

In mancanza di tale approvazione anche gli studi descritti in accordo a questo *position paper* non possono essere richiamati a supporto della comunicazione commerciale del prodotto finito né nella comunicazione agli operatori sanitari. È possibile e consigliabile, pertanto, pubblicare i risultati dello studio su una rivista scientifica o presentarli tramite *poster* a congressi ed utilizzare le pubblicazioni e/o *poster* a congressi come materiale bibliografico strettamente pertinente al prodotto, utilizzando unicamente come riferimento la miscela di ingredienti ed eliminando il nome commerciale.

FederSalus auspica che la descrizione del processo di riferimento per lo sviluppo di un integratore di qualità sia completata dall'attuazione delle norme di autoregolamentazione riconosciute a livello nazionale ed internazionale ed integrata dalle attività di *compliance* in esse definite.

Il processo produttivo si divide in quattro fasi:

1 Ideazione

In questa fase nascono le idee per lo sviluppo di un nuovo prodotto e vengono create le formulazioni teoriche in conformità con le normative vigenti. Solitamente questa fase viene innescata da un piano strategico o di marketing elaborato dall'azienda a marchio che può avere diverse finalità come il completamento dell'offerta, una brand extension o la creazione di una nuova business area portando a nuovi ricavi. Il risultato di questa fase è la creazione di una formulazione quali-quantitativa teorica del prodotto.

2 Sviluppo formulativo

In questa fase vengono scelte le materie prime sulla base di quanto emerso dall'ideazione, viene realizzato il prototipo del prodotto per definire la formulazione effettiva e si conclude con l'approvazione dello stesso.

3 Industrializzazione

In questa fase viene prodotto un lotto pilota per convalidare il processo poi riproducibile su scala industriale e testarne la stabilità preliminare.

4 Produzione industriale e gestione del prodotto finito

In questa fase vengono eseguite le analisi di rilascio, viene approntato il piano di stabilità sul prodotto finito e vengono anche archiviati i controcampioni.

	1. Ideazione	2. Sviluppo formulativo	3. Industrializzazione	4. Produzione industriale e gestione del prodotto finito
ATTIVITÀ	<ul style="list-style-type: none"> · Analizzare il mercato e i trend · Studiare la letteratura e le innovazioni nelle materie prime · Realizzare l'<i>innovation meeting</i> · Elaborare il <i>business model</i> · Creare la formulazione teorica · Stimare il costo del prodotto · Effettuare l'analisi dei rischi 	<ul style="list-style-type: none"> · Pre-valutare la formulazione teorica · Scegliere le materie prime e controllarne la qualità · Sviluppare la formulazione · Impostare le analisi sulle materie prime e il prodotto finito · Definizione <i>packaging</i> primario · Fare prove di <i>mock-up</i> · Stabilità preliminare 	<ul style="list-style-type: none"> · Realizzare il lotto pilota e convalidare il processo produttivo · Convalidare il metodo di analisi · Verificare la stabilità del lotto pilota · Confermare il materiale di confezionamento · Stilare le etichette per MdS 	<ul style="list-style-type: none"> · Controllare le materie prime · Archiviare i controcampioni di prodotto finito · Eseguire analisi di stabilità e rilascio sul prodotto finito · Gestire i reclami
ATTORI	<ul style="list-style-type: none"> · R & D · MARKETING · REGOLATORIO 	<ul style="list-style-type: none"> · R & D · REGOLATORIO · ASSICURAZIONE QUALITÀ · CONTROLLO QUALITÀ · DIVISIONE PACKAGING 	<ul style="list-style-type: none"> · R & D · PRODUZIONE · CONTROLLO QUALITÀ · DIVISIONE PACKAGING · REGOLATORIO 	<ul style="list-style-type: none"> · PRODUZIONE · CONTROLLO QUALITÀ · ASSICURAZIONE QUALITÀ

Ogni fase del processo produttivo deve essere documentata e tutta la documentazione deve essere raccolta in un dossier tecnico che diventa il principale riferimento della qualità di un integratore.

Dossier tecnico

Il dossier tecnico raccoglie le informazioni e i documenti che descrivono nel dettaglio l'integratore alimentare, dalla progettazione alla sorveglianza post vendita. Gli operatori devono tenere a disposizione un dossier completo per ciascun prodotto, con le schede tecniche degli ingredienti impiegati e delle relative caratteristiche compositive e con la documentazione sulle modalità e i metodi di analisi impiegati per la determinazione e il controllo dei tenori delle sostanze caratterizzanti dichiarati in etichetta.

Oltre a garantire la qualità e la sicurezza di un integratore è auspicabile dimostrarne anche l'efficacia, quindi sono consigliabili degli studi in materia di efficacia per dimostrare gli effetti sul benessere o sulla riduzione di un fattore di rischio di malattia e per confermare la validità dell'indicazione d'uso.

Uno strumento su base bibliografica raccomandabile è costituito dal **razionale scientifico** del prodotto, che prenda in considerazione la completa formulazione quali-quantitativa, la finalità formulativa, la bibliografia per singola materia prima, compresi i limiti quantitativi considerati sicuri e in casi particolari anche l'eccipientistica ed il sistema di *delivery*. Il razionale scientifico è sempre corredato di bibliografia a sostegno dei contenuti.

Destinatari

I destinatari di questo *position paper* sono tutte le aziende associate e non associate a FederSalus che producono o commercializzano integratori alimentari.

1. L'ideazione

Le attività che caratterizzano la fase di ideazione sono:

- 1.1 Condurre l'analisi di mercato e dei *trend* per stabilire quali prodotti sviluppare poiché interessanti per i consumatori *target* o poiché rientrano in nuovi *trend* e per offrire *benchmark* delle aziende *competitor*.
- 1.2 Consultare riviste di settore e la letteratura scientifica disponibile, incontrare fornitori e partecipare a fiere per trovare spunti per prodotti e materie prime innovative e anche per nuovi meccanismi di *delivery*.
- 1.3 Realizzare l'*innovation meeting* per decidere il tipo di prodotto che si vuole creare e gli ingredienti che si vogliono utilizzare in base a quanto emerso dagli studi e dalle analisi di mercato. Il titolo in attivi funzionali degli ingredienti (ad es. estratti) viene stabilito in base al *business model* e al posizionamento del prodotto. È essenziale verificare che per la miscela formulativa ideata non sia prevista una specifica copertura brevettuale.
- 1.4 Elaborare il *business model* per definire come vendere il prodotto, come posizionarlo sul mercato scegliendo il canale di distribuzione, se destinarlo alla grande distribuzione, alle farmacie o all'informazione medica. In base al posizionamento e al canale di distribuzione viene definito il *target price*.
- 1.5 Elaborare la formulazione teorica in base a quanto stabilito precedentemente e scegliere la forma di somministrazione del prodotto (es. granulati/polveri, compresse, effervescente ...) che deve essere appropriata e pertinente agli ingredienti usati. Il tipo di formulazione deve essere tale da ottimizzare la biodisponibilità degli ingredienti in coerenza con la finalità del prodotto.
- 1.6 Stimare i costi dei materiali e dello sviluppo conoscendo la formulazione ed avendo ipotizzato il processo industriale per controllare che ci sia coerenza tra quanto deciso e se lo sviluppo sia effettivamente sostenibile e fattibile dal punto di vista economico.
- 1.7 Verificare le normative vigenti per stilare delle avvertenze per i controlli sulle fasi successive e verificare la formulazione teorica dal punto di vista qualitativo (realizzare l'etichetta) in base alla destinazione d'uso e alla categoria di consumatori a cui il prodotto è destinato (es. *baby food*). Tali verifiche servono per individuare eventuali materie prime critiche da monitorare in fase di analisi, quantità minime da assicurare secondo le normative ed eventuali altri requisiti normativi da soddisfare. Effettuare una *risk analysis* per selezionare le analisi mirate da eseguire.

Innovation meeting

L'innovation meeting è un'occasione di discussione tra i diversi attori e le diverse funzioni aziendali. In occasione di questo brainstorming vengono presentati i risultati delle analisi di mercato eseguite sui trend di settore, sia della domanda che dell'offerta. Dall'analisi dei trend di settore della domanda si evincono possibili nuovi consumatori e nuovi mercati, mentre dai trend dell'offerta si traggono spunti per l'utilizzo di nuove materie prime (es. estratti maggiormente purificati) e di nuove tecnologie. L'output finale di questi meeting è la proposta di nuove idee per lo sviluppo di nuovi prodotti.

Attività	Descrizione attività	Output	Deliverable per DT
Analizzare il mercato e i trend	<ul style="list-style-type: none"> · Benchmark delle aziende competitor · Individuazione nuovi prodotti interessanti per target di consumatori · Ricerca di nuovi trend 	<ul style="list-style-type: none"> · Spunti per un'idea innovativa da sviluppare e proporre 	<ul style="list-style-type: none"> · Benchmark
Studiare la letteratura e le innovazioni nelle materie prime	<ul style="list-style-type: none"> · Studio di ricerche in riviste del settore · Incontri con fornitori · Partecipazione a fiere 	<ul style="list-style-type: none"> · Quantità minime per sostanze attive previste · Spunti per un'idea innovativa da sviluppare e proporre 	
Realizzare l'innovation meeting	<ul style="list-style-type: none"> · Incontri in cui si può assumere una posizione esecutiva, proattiva proponendo un'idea o offrire prodotti da catalogo personalizzabili 	<ul style="list-style-type: none"> · Idea per un prodotto innovativo 	
Elaborare il business model	<ul style="list-style-type: none"> · Definire come vendere il prodotto (informazione scientifica al medico e al farmacista, grande distribuzione) · Definire il target price 	<ul style="list-style-type: none"> · Posizionamento del prodotto · Business model 	<ul style="list-style-type: none"> · Posizionamento del prodotto
Creare la formulazione teorica	<ul style="list-style-type: none"> · Sviluppo della formulazione teorica · Scelta del formato del prodotto del processo industriale 	<ul style="list-style-type: none"> · Formulazione teorica del nuovo prodotto 	<ul style="list-style-type: none"> · Formulazione teorica
Stimare il costo del prodotto	<ul style="list-style-type: none"> · Stima dei costi di materiali e produzione 	<ul style="list-style-type: none"> · COGS 	
Verifica regolatoria preliminare di compliance	<ul style="list-style-type: none"> · Verifica delle normative vigenti · Avvertenze per controlli su fasi successive · Verifica della formulazione dal punto di vista qualitativo (etichetta, qualità nutrizionali) e della destinazione d'uso · Valutazione analisi di rischio per bypassare le prove di stabilità preliminare 	<ul style="list-style-type: none"> · Verifica regolatoria preliminare 	<ul style="list-style-type: none"> · Analisi dei rischi (individuare le materie prime critiche, normative da considerare nella definizione dei metodi di analisi)

I capitoli del dossier tecnico relativi a questa fase sono l'analisi di mercato, il posizionamento del prodotto, la formulazione teorica e l'analisi dei rischi.

2. Lo sviluppo formulativo

Una volta sviluppata la formulazione teorica si passa alla fase di sviluppo formulativo le cui attività principali sono:

- 2.1 Possibilità di pre-valutare la formulazione teorica del prodotto utilizzando modelli analitici o in vitro.
- 2.2 Scegliere le materie prime in base a criteri definiti dalle procedure interne aziendali, in base ai titoli e ai metodi di analisi degli ingredienti. La quantità delle materie prime e la titolazione nel caso degli estratti vengono definite in base alla normativa, al posizionamento del prodotto e al *target price*. Ogni ingrediente deve essere caratterizzato da un'identificazione positiva (macroscopica, microscopica e chimica) e deve essere accompagnato da una scheda tecnica che documenti tutti i parametri di identificazione e sicurezza. I fornitori da cui vengono acquistate le materie prime devono essere qualificati; nel caso in cui i fornitori siano *broker* è necessario qualificare l'effettivo produttore e il sito di produzione eseguendo una revisione documentale, una verifica sulla robustezza del loro sistema qualità con questionari e degli *audit* fisici. Inoltre va valutata la necessità di impostare un programma di monitoraggio analitico delle materie prime. È essenziale richiedere la documentazione originale delle materie prime. Prima di procedere con l'ordine delle materie prime si acquista un campione rappresentativo delle materie prime su cui viene effettuato un controllo di verifica dei parametri forniti dal fornitore e su cui vengono effettuate delle analisi mirate in base alla materia prima e al processo produttivo (ad esempio valutazione della granulometria). Le suddette analisi di controllo possono essere condotte dall'azienda a marchio, qualora acquisti le materie prime direttamente, o dal produttore.
- 2.3 Creare il prototipo a partire dai campioni delle materie prime su cui vengono effettuate delle valutazioni dei parametri tecnologici e chimico-fisici, viene pre-valutata la stabilità del prodotto e vengono date delle indicazioni sui *range* e i controlli di processo da effettuare in seguito.
- 2.4 Impostare le analisi sulle materie prime e sul prodotto finito definendo i controlli analitici poiché quando si sviluppa un nuovo prodotto devono essere effettuati dei controlli di base per assicurare che il prodotto finale rispetti le normative vigenti per quanto riguarda la sicurezza ed inoltre rispetti le aspettative dei consumatori. Le procedure di verifica e controllo devono essere sviluppate per permettere il monitoraggio dei parametri rilevanti e l'applicazione di azioni correttive nel caso di risultati non nei limiti.
- 2.5 Controllare le materie prime, la documentazione del fornitore, le titolazioni e le analisi (microbiologiche, allergeni e contaminanti) è indispensabile per verificare la qualità delle materie prime. La frequenza delle analisi effettuate varia in funzione della qualifica del fornitore. È necessario inoltre archiviare dei controcampioni di materie prime, in quantità sufficiente ad effettuare due test nel caso di contestazioni e non conformità, nelle condizioni di stoccaggio previste dal produttore. Le suddette analisi di controllo possono essere condotte dall'azienda a marchio, qualora acquisti le materie prime direttamente, o dal produttore.

- 2.6 Definire la forma di somministrazione in modo tale che sia compatibile con le materie prime ed il *packaging* primario in funzione della zona climatica del paese dove si intende commercializzare il prodotto: è fondamentale che il *packaging* primario abbia la conformità al contatto con gli alimenti.
- 2.7 Effettuare delle prove sul prototipo prima di procedere. Il prototipo viene inviato all'azienda cliente che lo approva dopo aver effettuato dei campioni prova (es. test per colore, gusto, solubilità...).
- 2.8 Eseguire test di stabilità preliminare che possono alimentare valutazioni preliminari sulla *shelf life* del prodotto, e di stabilità organolettica in condizioni accelerate per temperatura e umidità.

Attività	Descrizione attività	Output	Deliverable per DT
Pre-valutare la formulazione teorica	<ul style="list-style-type: none"> · Utilizzare modelli in vitro per pre-valutare la formulazione teorica 	<ul style="list-style-type: none"> · Conferma della formulazione teorica 	<ul style="list-style-type: none"> · Formulazione teorica
Scegliere materie prime e controllarne la qualità	<ul style="list-style-type: none"> · Scelta in base al posizionamento del prodotto · Scelta e qualifica del fornitore · Raccolta della documentazione necessaria al fine di ritenere la materia prima utilizzabile · Valutazione parametri tecnologici e chimico fisici · Acquisizione campioni rappresentativi di materia prima · Controllo della qualità delle materie prime 	<ul style="list-style-type: none"> · Materie prime · Credenziali del fornitore 	<ul style="list-style-type: none"> · Elenco e caratteristiche materie prime · Documentazione fornitore
Sviluppare la formulazione	<ul style="list-style-type: none"> · Creazione prototipo a partire dalla formulazione teorica 	<ul style="list-style-type: none"> · Prototipo 	<ul style="list-style-type: none"> · Formulazione finale
Impostare le analisi sulle materie prime e sul prodotto finito	<ul style="list-style-type: none"> · Definizione dei controlli analitici da effettuare · Effettuale definizione e/o messa a punto del metodo analitico 	<ul style="list-style-type: none"> · Metodi di analisi 	<ul style="list-style-type: none"> · Metodi di analisi · Protocollo di convalida
Definizione <i>packaging</i> primario	<ul style="list-style-type: none"> · Validazione del <i>packaging</i> · Verifica compatibilità con le materie prime e macchinabilità · Valutazione del <i>packaging</i> primario anche in funzione della zona climatica in cui si intende commercializzare il prodotto 	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Packaging</i> 	<ul style="list-style-type: none"> · Scheda tecnica e dichiarazione di compatibilità
Effettuare prove di "mock up"	<ul style="list-style-type: none"> · Verifica con le richieste del cliente · Test per colore, gusto, solubilità... 	<ul style="list-style-type: none"> · Approvazione prototipo 	<ul style="list-style-type: none"> · Approvazione del cliente
Stability indicating	<ul style="list-style-type: none"> · Prove di stabilità preliminare · Prove in condizioni accelerate 	<ul style="list-style-type: none"> · Certificato di stabilità · <i>Shelf life</i> 	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Shelf life</i>

I capitoli del dossier tecnico relativi a questa fase sono la formulazione teorica, l'elenco delle materie prime con le rispettive caratteristiche e la documentazione del fornitore, la formulazione finale, i metodi di analisi e il rispettivo protocollo di convalida, la scheda tecnica e la dichiarazione di compatibilità del materiale di confezionamento, l'approvazione del cliente e la *shelf life*.

3. L'industrializzazione

Una volta stabilita la formulazione finale si parte con la fase di industrializzazione le cui attività principali sono:

- 3.1 Realizzare il lotto pilota ed eventualmente convalidare il processo produttivo. Il lotto pilota viene prodotto per testare la formulazione e la sua lavorabilità su scala industriale. Il processo produttivo viene convalidato tramite la titolazione dei *marker* (componenti bassodosati) in più punti della miscela e della ripartizione (comprimitura, opercolatura, confezionamento in bustine). Le attrezzature utilizzate sono dello stesso modello delle attrezzature industriali.
- 3.2 Convalidare il metodo di analisi sul lotto pilota.
- 3.3 Verificare l'opportunità di effettuare la stabilità preliminare del lotto pilota anche con il *packaging* ed effettuarla in accordo alle condizioni ICH (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*).
- 3.4 Confermare le materie prime scelte in base ai risultati del lotto pilota e creare un archivio della documentazione dei fornitori delle materie prime. La documentazione deve essere condivisa tra aziende a marchio e produttore nel caso di produttore *full service*, come nel caso sia l'azienda a marchio ad effettuare i controlli sulle materie prime stesse. È necessario inoltre archiviare dei controcampioni di materie prime, in quantità sufficiente ad effettuare due test, nelle condizioni di stoccaggio previste dal produttore.
- 3.5 Confermare il materiale di confezionamento. Vengono effettuate delle analisi di stabilità per il *packaging* (es. materiali di confezionamento alternativi per diverse zone climatiche di mercato) con possibilità di rivalutazione dello stesso a seguito di risultati non attesi.
- 3.6 Stilare le etichette per il Ministero della Salute e redigere i testi di legge per la preparazione dell'*artwork*. Deve essere prestata molta attenzione a tutti gli aggiornamenti normativi per assicurare che i prodotti esistenti rimangano a norma in tutte le fasi della produzione.

Attività	Descrizione attività	Output	Deliverable per DT
Realizzare il lotto pilota e convalidare il processo produttivo	<ul style="list-style-type: none"> · Produzione del lotto pilota per testare la formulazione, la sua lavorabilità su scala industriale · Convalida del processo produttivo tramite titolazione dei <i>marker</i> (componenti bassodosati) in più punti della miscela e della ripartizione (comprimitura, opercolatura, confezionamento in bustine) · Utilizzo di attrezzature con stesso modello delle attrezzature industriali 	<ul style="list-style-type: none"> · Processo produttivo 	<ul style="list-style-type: none"> · Risultati lotto pilota · Processo produttivo approvato
Convalidare il metodo di analisi	<ul style="list-style-type: none"> · Convalida del metodo di analisi sul lotto pilota 	<ul style="list-style-type: none"> · Convalida metodi di analisi 	<ul style="list-style-type: none"> · Convalida metodo di analisi
Verificare la stabilità del lotto pilota	<ul style="list-style-type: none"> · Analisi di stabilità secondo le Linee Guida ICH 	<ul style="list-style-type: none"> · Stabilità lotto pilota · Determinazione della <i>shelf life</i> (risultati di stabilità accelerata) 	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Report</i> di stabilità pilota
Confermare il materiale di confezionamento	<ul style="list-style-type: none"> · Analisi di stabilità per il <i>packaging</i> (es. materiali di confezionamento alternativi per diverse zone climatiche di mercato) 	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Packaging</i> 	<ul style="list-style-type: none"> · Scheda tecnica <i>packaging</i>
Stilare le etichette per Mds	<ul style="list-style-type: none"> · Redazione testi di legge per la preparazione degli <i>artwork</i> · Redazione etichette · Controllo regolatorio · Notifica etichette 	<ul style="list-style-type: none"> · Etichette 	<ul style="list-style-type: none"> · Etichette

I capitoli del *dossier* tecnico relativi a questa fase sono l'approvazione del processo produttivo, i risultati dei test sul lotto pilota, la convalida del metodo di analisi, il *report* di stabilità del lotto pilota, la scheda tecnica del *packaging*, il certificato di qualità delle materie prime, la documentazione originale dei fornitori, i risultati delle analisi e le etichette.

Lotto pilota

Il lotto pilota è un lotto pre-industriale su scala ridotta che ha le caratteristiche del prodotto finito (formulazione e forma di somministrazione) e deve essere rappresentativo del lotto industriale. Il processo produttivo è il medesimo di quello industriale utilizzando lo stesso impianto di produzione o un impianto pilota avente lo stesso modello di quello industriale.

4. La produzione industriale e la gestione del prodotto finito

Una volta approvato il processo produttivo inizia la fase di produzione industriale e la gestione del prodotto:

- 4.1 Confermare le materie prime scelte in base ai risultati del lotto pilota e creare un archivio della documentazione dei fornitori delle materie prime. La documentazione deve essere condivisa tra azienda a marchio e produttore nel caso di produzioni *full service*, come nel caso sia l'azienda a marchio ad effettuare i controlli sulle materie prime stesse. È necessario inoltre archiviare dei controcampioni di materie prime, in quantità sufficiente ad effettuare due test, nelle condizioni di stoccaggio previste dal produttore.
- 4.2 Archiviare i controcampioni di prodotto finito. Come avviene per le materie prime, devono essere archiviati dei controcampioni in quantità sufficiente ad effettuare due set di analisi come definiti in precedenza, nelle condizioni di conservazione in cui viene tenuto il prodotto sul mercato.
- 4.3 Eseguire il piano di stabilità del prodotto finito e il piano di analisi per il rilascio sul prodotto finito. Vengono effettuate analisi organolettiche, allergeni, contaminanti, titolazioni, analisi microbiologica in base al protocollo di analisi stabilito. Viene monitorata la stabilità *on going*, secondo un protocollo dedicato seguendo le Linee Guida ICH.
- 4.4 Gestione degli eventuali reclami. Viene eseguita un'investigazione strutturata, ad esempio seguendo il metodo *Ishikawa root cause analysis*. È auspicabile la redazione di un *Supply and Quality Agreement* tra Cliente e Fornitore.

Attività	Descrizione attività	Output	Deliverable per DT
Confermare le materie prime	<ul style="list-style-type: none"> · Controllo documentazione del fornitore · Identificazione · Titolazioni · Analisi microbiologiche · Analisi allergeni e contaminanti (la frequenza delle analisi varia in funzione della qualifica del fornitore) · Archiviazione dei controcampioni (sufficienti per 2 test) nelle condizioni di stoccaggio previste dal fornitore · Audit fornitori 	<ul style="list-style-type: none"> · Certificato qualità materie prime · Controcampioni 	<ul style="list-style-type: none"> · Certificato di analisi · Risultati delle analisi
Archiviare i contro campioni di prodotto finito	<ul style="list-style-type: none"> · Archiviazione di contro campioni sufficienti a 2 analisi nelle condizioni di conservazione del prodotto 	<ul style="list-style-type: none"> · Controcampioni 	
Eseguire analisi di stabilità e rilascio sul prodotto finito	<ul style="list-style-type: none"> · Analisi organolettiche, allergeni, contaminanti, titolazioni, microbiologiche · Analisi di stabilità secondo le Linee Guida ICH 	<ul style="list-style-type: none"> · Risultati delle analisi 	<ul style="list-style-type: none"> · Risultati delle analisi di stabilità e rilascio sul prodotto finito
Gestire i reclami	<ul style="list-style-type: none"> · Investigazione strutturata (<i>Ishikawa root cause analysis</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Report</i> strutturato 	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Report</i> gestione reclami

Ishikawa root cause analysis

Il diagramma di Ishikawa è una tecnica manageriale utilizzata nel settore industriale e nei servizi per individuare la/le causa/e più probabile/i di un effetto (o problema). È anche chiamato diagramma causa-effetto o diagramma a lisca di pesce

I capitoli del *dossier* tecnico relativi a questa fase sono la scheda tecnica del prodotto finito e le schede di sicurezza delle materie prime, i risultati delle analisi dello studio di stabilità e di rilascio effettuate sul prodotto finito ed un eventuale modello per i *report* per la gestione dei reclami.

5. Studi di efficacia

La normativa attuale non prevede per gli integratori alimentari l'iter di sviluppo imposto come per i farmaci che dimostri il meccanismo di azione con la presentazione di risultati di efficacia e tollerabilità emersi da casistiche controllate. Tuttavia, già nel 2015 il Ministero della Salute ha aggiornato le "Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari", campo in cui ricadono gli integratori alimentari. Secondo tali Linee di indirizzo, in campo alimentare è possibile effettuare sperimentazioni in vitro, in vivo su modelli animali e sull'uomo, aventi come oggetto alimenti. Tali sperimentazioni devono basarsi su un rationale scientifico correttamente formulato, che tenga conto della tipologia di alimento/ingrediente/sostanza da testare, ed essere condotte ispirandosi ai principi generali della buona pratica clinica (*Good Clinical Practice*, GCP) e di laboratorio (*Good Laboratory Practice*, GLP). È obbligatoria la costituzione del Comitato Etico per la validazione del disegno dello studio di efficacia e di tutti i parametri rientranti nel Protocollo. Un integratore può essere definito efficace quando la sua somministrazione è correlata al raggiungimento di una condizione di benessere percepibile o misurabile. Agli integratori vengono di prassi attribuiti risultati di efficacia partendo dai dati epidemiologici, dalla letteratura scientifica pubblicata, dalle conoscenze di impiego tradizionale o da dati osservazionali. In molti casi, si presuppone un effetto senza conoscerne necessariamente il meccanismo di azione. Nei casi in cui si conosca il meccanismo di azione dei singoli componenti non è però certo che l'integratore alimentare venga assorbito e metabolizzato correttamente dall'organismo umano o che non si presentino interazioni tra gli ingredienti della formulazione con alimenti o altri integratori e farmaci coassunti.

Gli studi di efficacia dovrebbero fornire delle risposte a produttori e prescrittori

Studi di biodisponibilità

Biodisponibilità orale dell'integratore alimentare in quanto tale e/o forme di somministrazione specifiche

Effetto del cibo sulla biodisponibilità del prodotto testato

Effetto di altri integratori alimentari sulla biodisponibilità del prodotto testato

Effetto dell'integratore alimentare sulla biodisponibilità e sul metabolismo di altri integratori alimentari

Effetto dell'integratore alimentare sulla biodisponibilità e sul metabolismo di altri farmaci

Studi di efficacia

Efficacia a breve, medio, lungo termine

Fenomeni di tachifilassi

Tollerabilità/Sicurezza a breve, medio, lungo termine

Efficacia e tollerabilità in soggetti non selezionati per lo studio (monitoraggio post-marketing)

Il percorso di creazione di uno studio di efficacia si articola in quattro fasi:

5.1 Disegnare lo studio di efficacia. Gli studi possono essere di due tipi, in aperto senza gruppo di controllo o con gruppo di controllo per valutare l'effetto placebo o l'impatto di modificazioni dello stile di vita ed anche in cieco o doppio cieco. Gli studi per essere ben strutturati devono rispondere ad alcune caratteristiche specifiche:

- Devono avere durata sufficiente a determinare l'efficacia, ma anche un'eventuale tachifilassi o eventuali effetti collaterali da esposizione protratta/accumulo.
- Devono avere una numerosità proporzionale alla varianza spontanea del parametro in popolazione e nel singolo soggetto.
- Devono essere disegnati su *outcomes* misurabili in modo standardizzato.
- Devono essere condotti secondo le regole della *Good Clinical Practice* (GCP) e monitorati in modo indipendente dallo *sponsor* dello studio tramite Monitor. Bisogna tenere in considerazione che parte integrante della conduzione di un protocollo clinico secondo le regole GCP è la sottomissione del protocollo di studio al giudizio ed approvazione da parte di un comitato etico istituzionale.

La scelta dei parametri da testare deve essere effettuata nel modo più razionale possibile in funzione di alcuni fattori essenziali:

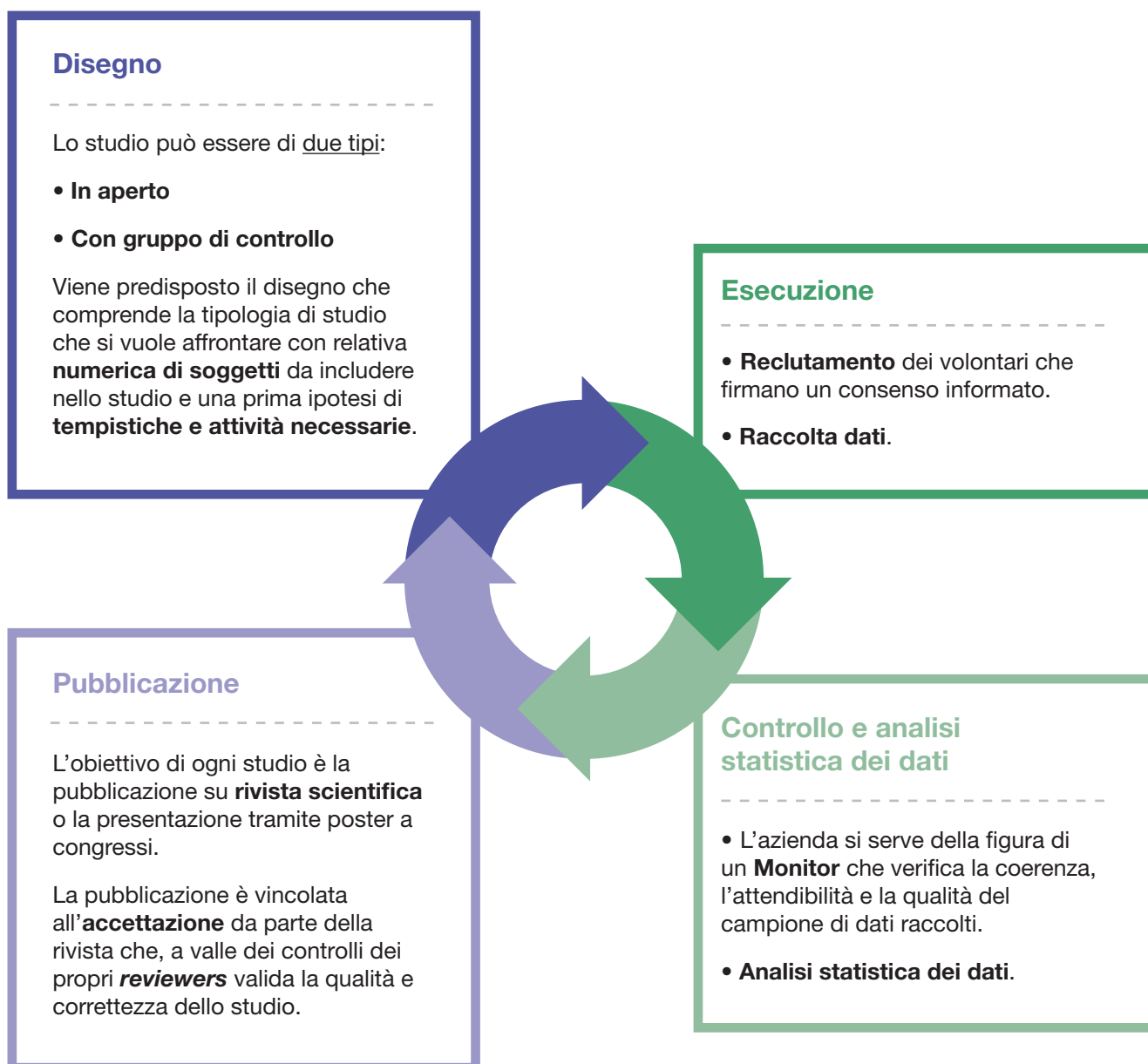
- Validazione e ripetibilità: il parametro che si decide di monitorare deve essere riconosciuto come rilevante dalla letteratura scientifica e deve essere misurabile con metodica affidabile e validata.
- *Budget* a disposizione, che deve essere proporzionale alla complessità dello studio (ampiezza, durata, numero visite) e al costo dei marcatori dosati e/o delle valutazioni strumentali.
- Traslabilità in pratica clinica reale: è necessario avere conferma di attività su parametri che siano prontamente disponibili sul territorio in modo che, in un secondo momento, possano essere confermati in studi su vasta scala o valutazioni post marketing.

5.2 Eseguire lo studio d'efficacia, è necessario reclutare dei volontari sani che firmino un consenso informato e raccogliere i dati.

5.3 Controllare i dati raccolti, l'azienda si dovrà servire di una figura di un Monitor per verificare la coerenza, l'attendibilità e la qualità del campione dei dati raccolti.

5.4 Effettuare un'analisi statistica sui dati raccolti.

5.5 Pubblicare i risultati dello studio su una rivista scientifica o presentarli tramite poster a congressi, la pubblicazione dovrà essere scelta su una rivista scientifica dotata di meccanismo di *peer-review* indipendente e certificato per valutare la qualità e la correttezza dello studio.



Come sopra descritto il Ministero della Salute ha aggiornato nel 2015 le linee di indirizzo sugli studi per valutare sia la sicurezza che le proprietà dei prodotti alimentari, con la specifica raccomandazione che gli studi sugli effetti sulla salute di un alimento debbano essere svolti conformemente alle diverse linee guida, generali e specifiche per funzioni dell'organismo, messe a punto dall'EFSA.

Bibliografia e Fonti

1. *Indagine rivolta agli associati Federsalus per la definizione del processo di riferimento per l'ideazione e la produzione di integratori alimentari.*
2. *Ministero della Salute, Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari. Revisione giugno 2015.*
3. *Efsa. Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of a health claim application. Revisione gennaio 2017.*
4. *European Federation of Associations of Health Product Manufactures. Quality Guide. Second Edition, November 2014.*
5. *Hrelia P, Sita G, Morroni F. Metodologia di ricerca applicata ai nutraceutici: la farmacotossicologia preclinica. In Cicero AF, Coletti A, Di Pierro F. Trattato di nutraceutica clinica. Edizioni Scripta Manent, Milano. 2017; 13-22.*
6. *Cicero AF. Metodologia di ricerca applicata ai nutraceutici: la ricerca clinica. In Cicero AF, Coletti A, Di Pierro F. Trattato di nutraceutica clinica. Edizioni Scripta Manent, Milano. 2017; 23-27.*
7. *Cicero AF, Borghi C. Come riconoscere un integratore alimentare "serio": alcuni suggerimenti. In Borghi C, Cicero AF. Integratori alimentari ed alimenti funzionali in medicina preventiva. Bononia University Press, Bologna. 2011; 427-430.*