



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

A.F.I. – ASSOCIAZIONE FARMACEUTICI INDUSTRIA

GRUPPO DI STUDIO (GDS) INTEGRATORI

SOTTOGRUPPO FORMULAZIONE

LINEA GUIDA PER LO SVILUPPO DI UN INTEGRATORE ALIMENTARE

Versione 18 Luglio 2023

INDICE

- A. IDENTIFICAZIONE CLASSE ATTIVITA' FISIOLGICA**
- B. SVILUPPO TECNOLOGICO DELLA FORMULAZIONE**
 - B.1 SCELTA DEGLI ADDITIVI**
 - B.2 CORRETTO SVILUPPO DI UN RIVESTIMENTO DI FORME SOLIDE ORALI**
 - B.3 ASPETTI DI COMPATIBILITA' DEGLI INGREDIENTI ED EVENTUALE SURDOSAGGIO**
- C. CONTROLLO DEL PRODOTTO FINITO**
 - C.1 CONTROLLI SULLE FORME SOLIDE**
 - C.2 CONTROLLI SULLE FORME LIQUIDE**
- D. STABILITA' DEL PRODOTTO FINITO**

LINEA GUIDA PER LO SVILUPPO DI UN INTEGRATORE ALIMENTARE

A. IDENTIFICAZIONE CLASSE ATTIVITA' FISIOLGICA

Come a tutti è ben noto gli integratori alimentari vengono definiti dalla direttiva 2002/46 come **“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”**.

Questo significa che nella loro composizione possono essere contenuti ingredienti di origine diversa appartenenti alle categorie di minerali e vitamine, di estratti vegetali, di probiotici e prebiotici o di altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico.

I vari ingredienti utilizzabili negli integratori alimentari hanno caratteristiche diverse ed indicazioni sulla salute molto diverse tra loro. La possibilità prevista dalla Direttiva 2002/46 di formulare questi prodotti come pluricomposti dovrebbe comunque rispettare il principio secondo cui l'associazione dei diversi ingredienti deve essere fatta tenendo conto della sinergia d'azione di questi componenti. Ciò anche al fine di rispettare quanto previsto dall'**allegato 2 al D. M. del 18 agosto 2022**, ed in particolare, per la messa a punto del dossier da tenere a disposizione delle autorità competenti per gli integratori alimentari a base di ingredienti vegetali. Tra le altre sezioni che compongono il suddetto dossier è previsto anche un rationale relativo all'associazione dei vari componenti del prodotto. Inoltre un'altra sezione del dossier da compilare è quella relativa alle interazioni tra i vari componenti e quella relativa agli eventuali effetti avversi.

Da quanto detto ne discende che nel momento in cui si pensa alla realizzazione di un nuovo prodotto sarà necessario innanzitutto individuare il campo di attività fisiologica a cui il prodotto va destinato. Per campo di attività fisiologica si intende quella serie di indicazioni che dovrebbero confluire nel mantenimento di una specifica funzione fisiologica dell'organismo. Questo primo passo risulta essenziale per poter effettuare una scelta razionale degli ingredienti da utilizzare nel prodotto. Sicuramente inserire nel prodotto ingredienti che possono vantare un'azione su funzioni fisiologiche molto diverse tra loro non rispetta i canoni della razionalità di associazione richiesti. Al fine di effettuare un'associazione razionale vanno tenuti presenti il Regolamento Europeo 432/2012, il D. M. del 10 agosto 2018, ed il registro “health claim pending”.

Per questa scelta possono essere di supporto anche alcune pubblicazioni (es. PDR Integratori Nutrizionali edito da CEC, PDR Herbal Medicines edito da CEC), o alcuni software (es. www.trovaclaim.it).

Un altro aspetto da tenere in considerazione riguarda il numero di ingredienti che andranno a costituire il prodotto. Infatti questo aspetto, anche se indirettamente, è preso in considerazione nella sezione del dossier dedicata alle possibili interazioni ed effetti indesiderati come ad esempio per le sostanze e preparati vegetali che, pur essendo considerate sostanze con attività fisiologica nella loro interezza, quando miscelate con altre possono dar luogo ad effetti sinergici od antagonisti. In sostanza l'associazione di un numero elevato di ingredienti potrebbe portare alla comparsa di interazioni che possono esacerbare l'efficacia del prodotto e portare di conseguenza alla comparsa di effetti indesiderati molto gravi. Di converso l'interazione tra i vari componenti potrebbe manifestarsi anche con una riduzione notevole dell'efficacia del prodotto compromettendo quindi l'utilità dello stesso prodotto.

Inoltre va considerato anche l'aspetto della complessità analitica introdotta con la numerosità di ingredienti utilizzati, che potrebbe comportare una difficoltà nel controllo finale del prodotto. In definitiva il principio fondamentale che deve ispirare la realizzazione di un nuovo prodotto è essenzialmente la razionalità nella scelta degli ingredienti per assicurare così un buon livello di efficacia e garantire appropriati livelli di sicurezza d'uso del prodotto. La limitazione nel numero di ingredienti può ridurre il rischio di eventuali interazioni e/o eventi avversi.

Anche se questi aspetti sono stati presi in considerazione in particolare per gli integratori alimentari a base di sostanze vegetali, riteniamo che i principi sopra riportati, tranne pochi casi eccezionali (multivitaminici e multiminerali), debbano sempre essere tenuti in considerazione nella messa a punto della composizione di un nuovo integratore alimentare.

B. SVILUPPO TECNOLOGICO DELLA FORMULAZIONE

B.1 SCELTA DEGLI ADDITIVI

Nella formulazione di un integratore alimentare la scelta degli additivi deve seguire due principi fondamentali che sono:

- Funzione tecnologica svolta da ogni additivo per realizzare il prodotto nella forma di presentazione scelta.
- Conformità degli additivi scelti alle norme vigenti.

In questa parte tratteremo solo la scelta degli additivi in conformità alla normativa vigente, demandando al tecnologo la scelta degli additivi in base all'azione tecnologica da svolgere nella messa a punto la formulazione finale del prodotto.

Per ciò che riguarda la normativa vigente che ha un impatto diretto sulla scelta degli additivi da utilizzare dobbiamo prendere in considerazione essenzialmente i seguenti documenti:

- Guidance document describing the food categories in Part E of Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 on Food Additives, del Novembre 2022.
- Regolamento 2018/1497 del 8 Ottobre 2018 che modifica l'allegato II del Regolamento 1333/2008 e successive modifiche.
- Regolamento 231/2012 del 9 marzo 2012 e successive modifiche, che stabilisce le specifiche degli additivi alimentari.

Il primo documento emanato dalla Commissione Europea è una linea guida che identifica esattamente quali forme di presentazione rientrano nella classificazione di integratori alimentari in forma solida e di integratori alimentari in forma liquida.

Il secondo documento è un regolamento europeo che modifica l'allegato II del regolamento 1333/2008 che elenca i vari additivi alimentari utilizzabili a seconda della forma di presentazione degli alimenti e quindi anche degli integratori alimentari. Le modifiche apportate dal regolamento 2018/1497 sono state essenzialmente finalizzate alla razionalizzazione delle forme di presentazione degli integratori alimentari che sono passate da tre a due. Infatti in precedenza, con il regolamento 1129/2011, le forme di presentazione degli integratori alimentari erano classificate come segue:

- 17.1 Integratori alimentari in forma solida, compresse capsule e simili, tranne le pastiglie da masticare.
- 17.2 Integratori alimentari in forma liquida.
- 17.3 Integratori alimentari sotto forma di sciroppi e di pastiglie da masticare.

Con il regolamento 2018/1497 è stato eliminato il gruppo 17.3 le cui forme di presentazione, in particolare gli sciroppi, sono state accorpate al gruppo 17.2 che contempla gli additivi utilizzabili nelle forme liquide.

La massima attenzione va posta a quegli additivi che presentano una quantità massima utilizzabile per Kg o per L di prodotto finito. La quantità utilizzabile per tutti gli additivi va considerata sul prodotto finito così come viene immesso in commercio. Solo i livelli massimi utilizzabili per gli additivi contemplati nella parte introduttiva del Regolamento 2018/1497 al punto 17, "Integratori alimentari quali definiti dalla Direttiva 2002/46/CE", coloranti, polioli ed edulcoranti, si riferiscono agli integratori alimentari pronti per il consumo e preparati secondo le istruzioni per l'uso fornite dal produttore. Quindi, per quei prodotti che come prodotto pronto per l'uso si presenteranno in forma liquida la quantità massima ammessa di additivi sarà calcolata su litro di prodotto pronto per l'uso e non sulla quantità in Kg di prodotto come viene commercializzato. Per quei prodotti che come forma di assunzione si presenteranno in forma liquida, sarà necessario riportare in etichetta la quantità di liquido in cui essi devono essere disciolti. E' questo ad esempio il caso delle compresse effervescenti, delle polveri o degli stessi liquidi, ad esempio i prodotti in gocce, da diluire in acqua.

Il terzo documento da tenere in considerazione è il Regolamento 231/2012 del 9 marzo 2012 che stabilisce le specifiche relative agli additivi alimentari di cui agli allegati II e III del Regolamento 1333/2008

B.2 CORRETTO SVILUPPO DI UN RIVESTIMENTO DI FORME SOLIDE ORALI

B.2.1 PREMESSA

Per sviluppare correttamente il rivestimento di forme solide orali, dobbiamo per prima cosa essere sicuri che lo sviluppo dei processi precedenti siano stati eseguiti in maniera corretta. In particolar modo sia le compresse (durezza e friabilità) che le capsule rigide o molli non incidano negativamente per problemi della loro qualità sul processo di rivestimento.

B.2.2 SVILUPPO DEL RIFERIMENTO

Importante è conoscere le caratteristiche (solubilità, interazioni, biodisponibilità, punto/luogo di maggior assorbimento, ecc.), degli ingredienti che utilizzeremo per realizzare un rivestimento e/o protezione appropriati.

Da tenere presente che ogni cambio di fornitore o origine degli ingredienti o degli additivi comportano sempre delle variazioni a quanto sviluppato.

B.2.3 SCOPI DEL RIFERIMENTO: COSMETICO E/O FUNZIONALE

Per cosmetico si intende un rivestimento con la sola funzione estetica, dare un colore, mascherare l'aspetto disomogeneo dei nuclei e renderle più appetibili, oppure eliminare le polveri residue durante il confezionamento e facilitare la procedura di pulizia delle blisteratrici evitando al contempo la contaminazione crociata dei vari prodotti lavorati.

I polimeri normalmente utilizzati sono a base di derivati dalla cellulosa (Colorcon, Seppic, JRS, Ideal Cures, Ashland, Kerry, Bioground) o PVA (alcol polivinilico) o shellac (gomma lacca). Questi polimeri hanno diversi produttori e sono offerti in forma "pronti all'uso", ma proprio per questo motivo spesso quando si passa dal lotto laboratorio (2-5 Kg) al lotto industriale (150-200-300 Kg) non si ottengono gli stessi risultati a causa dell'aumentato stress meccanico durante la rotazione in bassina, ma necessiterebbero di un aggiustamento al rapporto quantitativo dei vari additivi che compongono la formulazione.

Per funzionale si intende un rivestimento che incapsuli la compressa per eliminarne l'odore od il sapore, la protegga dall'umidità o dall'ossigeno o dalla luce, e quindi ne aumenti la stabilità (qualità e sicurezza) degli ingredienti oppure la renda gastro-resistente sia per proteggere gli ingredienti utilizzati dalla degradazione che subirebbero dai succhi gastrici nello stomaco oppure proteggere lo stomaco da sostanze ad esso irritanti oppure, ad esempio, eliminare il reflusso di prodotti a base di Omega3 o aglio concentrato, oppure avere una cessione a livello colonico (probiotici) oppure ancora, avere una cessione ritardata e/o programmata dei vari ingredienti contenuti.

I polimeri utilizzati in questi casi diventano più specifici ed abbiamo sia polimeri acrilici (di derivazione farmaceutica ma approvati con limitazioni E1205-E1206-E1207) oppure un polimero

naturale a base di amido di mais E1420 con le stesse funzionalità dei polimeri sintetici ma naturale al 100% oppure miscele composte da cellulosa e shellac.

B.2.4 IMPIANTI DI RIVESTIMENTO: BASSINE E LETTI FLUIDI

Per rivestire le forme solide orali sono necessari degli impianti di filmatura, denominati bassine per le compresse o capsule, e letti fluidi per tutti i prodotti di piccole dimensioni. Anche gli impianti utilizzati influiscono sul risultato finale, richiedendo in base alla capacità di miscelazione più o meno prodotto filmante o più o meno tempo in base alle capacità di asciugatura perché le filmature principalmente sono a base acquosa con concentrazione dei solidi contenuti dal 10% al 20% e la restante quota 80% o 90% è acqua che serve per veicolare i polimeri sulla superficie senza bagnare i nuclei o deteriorare gli ingredienti sensibili all'umidità. Se questo fosse un problema con alcuni polimeri possiamo utilizzare dei solventi organici per eseguire la filmatura ma il loro utilizzo ha diversi vincoli importanti quali impianto che deve essere a norma ATEX (costa il doppio rispetto ad uno normale), impianto di recupero solventi, magazzino separato per i solventi, certificazione finale del prodotto comprovante l'assenza di solventi residui dopo il rivestimento.

B.2.5 CONSIDERAZIONI FINALI

Rivestire integratori è più difficile che rivestire farmaci, in quanto i nuclei sono composti da una pluralità di ingredienti non sempre compatibili tra loro, di origine, di caratteristiche, di forme, granulometria ed altro diverse mentre nel farmaceutico si utilizza generalmente un solo attivo e questo rende tutto più facile.

B.2.6 RACCOMANDAZIONI

- fare test di stabilità e cessione dopo ogni fase di sviluppo
- fare test di stabilità e cessione per ogni singolo lotto prodotto
- fare attenzione al confezionamento finale, come ad esempio scelta dei materiali appropriati, spessore del PVC e dell'accoppiato di alluminio per evitare problemi di schiacciamento durante la blisteratura etc.

B.3 ASPETTI DI COMPATIBILITA' DEGLI INGREDIENTI ED EVENTUALE SURDOSAGGIO

Non riporteremo qui tutti gli aspetti tecnici legati allo sviluppo di una buona formulazione, compito del tecnologo farmaceutico che conosce bene il suo mestiere, ma focalizzeremo la nostra attenzione sulla valutazione della compatibilità fra i vari ingredienti ed additivi, che rappresenta un punto di partenza fondamentale per ottenere un prodotto che conservi nel tempo le caratteristiche fisiche iniziali e la stabilità chimica dei suoi ingredienti con attività fisiologica. La stabilità fisica e chimica della formulazione finale, qualsiasi essa sia, rappresenta una sfida importante nel caso degli integratori alimentari, molto spesso dovuta alla numerosità degli ingredienti impiegati ed alla loro complessità. E' noto come le proprietà chimico-fisiche di un ingrediente possano influenzare le

caratteristiche e la stabilità del prodotto finito e che solo la conoscenza di queste proprietà permette al formulatore di adottare il processo produttivo e la composizione più idonea al fine di ridurre il potenziale impatto negativo di queste caratteristiche sulle proprietà del prodotto finito. Citiamo, ad esempio il caso delle sostanze e preparati vegetali, detti anche "botanicals" nella terminologia inglese, che sono rappresentati da miscele multicomponenti, e quindi complesse, pur essendo considerati come principi con attività fisiologica nella loro interezza. La sfida è anche spesso rappresentata dalla numerosità degli ingredienti presenti in una formulazione, soprattutto per le forme solide, come compresse e capsule, a scapito del volume disponibile per gli additivi nella formulazione.

In genere, per la classe delle vitamine e minerali, gli aspetti di compatibilità vengono risolti in quanto si dispone già della letteratura ed esperienza storica ormai consolidata per formulare prodotti della qualità e stabilità desiderata. Il problema può essere più complesso con i "botanicals", spesso suscettibili agli effetti della luce, ossigeno, calore ed umidità elevata. Inoltre questi ingredienti hanno spesso poca scorrevolezza, scarsa densità, e dimensione delle particelle variabile. Occorre notare che questi ingredienti spesso contengono già alcuni additivi (es. maltodestrine, silicio biossido, etc.) aggiunti o per puro scopo tecnologico, come ad esempio per favorire la scorrevolezza di alcuni estratti, o per standardizzare il contenuto dei loro markers. Lo sviluppo di queste formulazioni richiede particolare attenzione sia per quanto riguarda la scelta del processo produttivo, che potrebbe provocare la degradazione del principio vegetale esponendolo al calore, al contatto con l'acqua e l'ossigeno (ad esempio attraverso l'applicazione di un processo di granulazione a umido) e dei relativi parametri di processo, che nella scelta degli additivi che, interagendo con i vari ingredienti, possono produrre effetti di degradazione a scapito della stabilità dell'estratto. Generalmente il pH, l'ossigeno, l'umidità e la temperatura sono i fattori determinanti che possono provocare effetti di degradazione. Un classico esempio è costituito dalla classe degli antociani, presenti in molti preparati vegetali, soprattutto in quelli ottenuti da fiori e frutti, che contengono questa classe di sostanze colorate. E' noto che ambienti alcalini o debolmente acidi favoriscono la loro degradazione. Per la loro stabilizzazione si può ricorrere ad una aggiunta di acido citrico come acidificante, additivo ammesso dai regolamenti. Per quanto riguarda l'ossigeno è noto, come esempio, che sostanze quali gli acidi omega-3, licopene, carotenoidi, acidi grassi insaturi, curcuminoidi etc. hanno problemi di degradazione ossidativa e pertanto di questo aspetto si deve tener conto nello sviluppo della formulazione e del relativo processo di fabbricazione. Quando è l'ossigeno la causa della degradazione si può ricorrere ad operazioni di rivestimento o microincapsulazione come descritto nel paragrafo "Corretto sviluppo di un rivestimento per forme solide orali", ma occorre anche tenere presente che spesso la presenza di alcuni metalli nella formulazione può catalizzarne la degradazione ossidativa. E' consigliabile ricorrere alla esecuzione di una stabilità accelerata per valutare rapidamente l'andamento della stabilità.

Quando non è possibile mitigare tali effetti di degradazione sarà necessario ricorrere a surdosaggi in accordo alla regolamentazione vigente, come è spesso il caso di alcune vitamine che degradano facilmente (es. vitamina C e D). E' bene sottolineare che se si vuole sviluppare un integratore con il dosaggio massimo accettabile (es. Vitamina C con una tolleranza fino a 1000 mg di contenuto) è più prudente che il contenuto dichiarato in etichetta sia inferiore in modo tale da considerare un

contenuto di ingrediente effettivo nella formulazione che contenga il surdosaggio e che sia un poco inferiore al valore massimo accettabile.

Occorre notare che gli additivi impiegati nella formulazione dovrebbero essere il meno possibile e comunque avere una funzione specificamente dichiarata, e che sono elencate qui di seguito: acidificanti, agenti schiumogeni, correttori di acidità, agenti antiagglomeranti, antiossidanti, agenti di carica, agenti antischiumogeni, coloranti, emulsionanti, sali di fusione, agenti di resistenza, esaltatori di sapidità, agenti di trattamento della farina, gelificanti, agenti di rivestimento, umidificanti, amidi modificati, conservanti, gas propulsori, agenti lievitanti, sequestranti, stabilizzanti, edulcoranti, addensanti.

Può essere interessante notare che, quando si considera una sostanza impiegata come ingrediente di un integratore che ha subito una purificazione rispetto a quella originale, questa può mostrare una biodisponibilità ridotta rispetto a quella originale e quindi sarà compito del formulatore ripristinare almeno le condizioni di partenza con l'uso di additivi adeguati, ad esempio con la realizzazione di dispersioni solide o di altri approcci tecnologici finalizzati all'aumento della solubilità. Un altro aspetto da considerare durante lo sviluppo di un integratore in forma solida (capsula, compressa) e da monitorare nel corso della stabilità è la disaggregazione che deve essere mantenuta durante il periodo di validità del prodotto. Il test di disaggregazione è un test importante per una forma di dosaggio orale di un integratore alimentare perché valuta la capacità dell'integratore di scomporsi o disgregarsi nello stomaco così da rilasciare i suoi ingredienti funzionali. Soprattutto nel caso dei botanicals la disaggregazione della forma solida rappresenta un parametro spesso critico da tenere in particolare considerazione durante il processo di sviluppo.

Il test di disaggregazione di una compressa di integratore alimentare ovviamente non contribuisce direttamente alla bioaccessibilità di un ingrediente, che dipende da molti fattori biologici, ma può essere un fattore importante nel determinare la potenziale biodisponibilità degli ingredienti nella compressa. Il test di disaggregazione infatti è una misura della velocità con cui una compressa si scompone in particelle più piccole in una soluzione in condizioni standardizzate. Questo test è progettato per garantire che la compressa si disgreghi nel sistema digestivo entro un periodo di tempo specificato, consentendo il rilascio dei principi attivi e il potenziale assorbimento da parte dell'organismo. Infatti nel caso in cui una compressa non si disgreghi correttamente, potrebbe non rilasciare i suoi principi attivi in modo efficace, riducendone la biodisponibilità. Al contrario, se una compressa si disgrega troppo rapidamente, i principi attivi potrebbero essere rilasciati troppo rapidamente e potrebbero non essere assorbiti in modo efficiente.

In sintesi, mentre il test di disaggregazione non contribuisce direttamente alla bioaccessibilità di un ingrediente, potrebbe influire sulla potenziale biodisponibilità degli ingredienti funzionali attivi in una compressa di integratore alimentare.

Non va naturalmente trascurata la stabilità chimico-fisica del prodotto come ad esempio per le forme liquide, da valutare caso per caso.

Per quanto riguarda le forme liquide occorre sottolineare la necessità di tenere conto della stabilità microbiologica in quanto soggetta a potenziale proliferazione microbica. Prima di ricorrere all'uso di conservanti antimicrobici è opportuno tentare di sviluppare un formulato che non ne richieda l'uso.

Occorre notare che nel caso dei probiotici la verifica della compatibilità con gli additivi è sicuramente un aspetto da considerare in fase di pre-formulazione in quanto la vita di molti microorganismi è incompatibile con taluni specifici additivi, ed anche l'aspetto di un surdosaggio può essere necessario per rientrare nella tolleranza del 0.5 log. Fra gli elementi da considerare che vanno a detrimento della stabilità di una formulazione a base di probiotici è anche l'acqua extracellulare che non deve superare determinati valori soglia ed il tipo e il materiale di confezionamento.

Riassumendo, per un adeguato sviluppo della formulazione degli integratori si richiedono non solo la conoscenza degli aspetti tecnologici e chimico-fisici fondamentali dei diversi tipi di ingredienti, ma anche l'uso di adeguate tecniche di lavorazione e di una corretta selezione degli additivi sulla base di studi di pre-formulazione e di stabilità accelerata.

C. CONTROLLO DEL PRODOTTO FINITO

C.1 CONTROLLI SULLE FORME SOLIDE

Gli integratori alimentari nelle forme di dosaggio solide, come compresse, capsule e polveri, dovrebbero essere soggetti a determinati controlli analitici per garantirne la qualità e sicurezza. Alcuni dei controlli analitici necessari per gli integratori alimentari in forme di dosaggio solide possono comprendere, se appropriato, i seguenti controlli:

- Organolettica.
- Titolo delle sostanze funzionali dichiarate in etichetta.
- Saggio di disaggregazione.
- Uniformità di peso.
- Uniformità di contenuto. Normalmente per i batch di validazione.
- Saggi tecnologici come appropriato in funzione della forma di dosaggio (saggio di disaggregazione per compresse e capsule, durezza per le compresse, tenuta delle bustine e dei blister etc.).
- Saggi specifici in funzione di quanto dichiarato in etichetta (es.: assenza glutine, lattosio, etc.).
- Controllo microbiologico.

Questi controlli analitici possono essere eseguiti utilizzando varie tecniche come HPLC, GC, spettrofotometria UV-Vis, IR. È importante notare che questi controlli analitici dovrebbero essere eseguiti utilizzando metodi e attrezzature convalidati.

C.2 CONTROLLI SULLE FORME LIQUIDE

Anche gli integratori alimentari in forma liquida, come ad esempio gli sciroppi, devono essere sottoposti a determinati controlli analitici per garantirne la qualità, la sicurezza e l'efficacia. Alcuni dei controlli analitici necessari per gli integratori alimentari in forme di dosaggio liquide includono:

- Organolettica.
- Titolo delle sostanze funzionali dichiarate in etichetta.
- Uniformità di peso.
- Limpidezza e colore: la limpidezza ed il colore dell'integratore devono essere valutati per garantire che soddisfi le specifiche per l'aspetto.
- pH: il pH del liquido deve essere valutato per garantire che rientri nell'intervallo appropriato per la stabilità e la sicurezza.
- Densità.
- Controllo microbiologico.
- Titolo eventuale conservante.

Questi controlli analitici possono essere eseguiti utilizzando varie tecniche come HPLC, GC, spettrofotometria UV-Vis, IR come appropriato. È importante notare che questi controlli analitici devono essere eseguiti utilizzando metodi e attrezzature convalidati.

D. STABILITA' DEL PRODOTTO FINITO

Il test di stabilità degli integratori alimentari è un processo cruciale per garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti; oltre ad assicurare il rispetto delle normative dell'Unione Europea (UE), secondo il Reg. EU 1169/2011 (" Termine minimo di conservazione di un alimento: la data fino alla quale tale prodotto conserva le sue proprietà specifiche in adeguate condizioni di conservazione"), tutti i prodotti, inclusi gli integratori alimentari, devono riportare una data di termine minimo di conservazione (TMC) o data di scadenza in etichetta al pubblico. Il TMC è la data fino alla quale il prodotto conserva le sue proprietà specifiche in adeguate condizioni di conservazione.

La stabilità del prodotto dipende anche dalle proprietà barriera e dall'integrità della tenuta della confezione, per cui tutti gli studi di stabilità devono essere idealmente effettuati sulle confezioni pronte per il commercio. Gli studi di stabilità hanno diverse finalità, tra cui l'attribuzione di un

periodo di validità ai prodotti in fase di sviluppo, la verifica dell'idoneità dei materiali di confezionamento ipotizzati, la valutazione di eventuali interazioni tra i componenti, la valutazione dell'impatto di modifiche alla composizione (riformulazione) o ai materiali di confezionamento e la definizione delle condizioni di conservazione raccomandate ed adatte per il prodotto.

La stabilità del prodotto è influenzata da diversi fattori, come le condizioni ambientali (temperatura, umidità, ossigeno, luce), le caratteristiche intrinseche delle sostanze (inerzia vs reattività alle condizioni ambientali, resistenza vs suscettibilità alla crescita microbica), le eventuali interazioni tra i componenti, lo stato e le caratteristiche fisiche del prodotto (liquido vs solido; granulometria,...) e le caratteristiche del materiale di confezionamento (permeabilità a luce, ossigeno e vapore acqueo; cessione di sostanze; dimensione in relazione al volume occupato).

La valutazione di stabilità di un prodotto deve essere intesa come la sommatoria di una serie di valutazioni, tra cui i risultati di studi di stabilità in condizioni ambientali specifiche (temperatura e umidità) svolti sul prodotto, i risultati di studi di stabilità di prodotti simili (con matrice simile/identica/identico confezionamento), le fonti bibliografiche da letteratura scientifica relative alla stabilità degli ingredienti e i dati di stabilità derivanti da studi su ingredienti (da produttori delle materie prime).

Le principali normative di riferimento per gli studi di stabilità possono essere rappresentate dalle linee guida ICH (International Conference on Harmonization) perché anche se hanno applicazione farmaceutica costituiscono una buona base di riferimento scientifica. Queste linee guida definiscono come pianificare, eseguire e valutare gli studi di stabilità secondo i criteri di Europa, Giappone e USA. Attualmente, queste linee guida sono recepite in gran parte degli altri paesi del mondo. Inoltre, se non si dispone di dati di stabilità in condizioni accelerate, è consigliabile effettuare un controllo delle stabilità sul prodotto commerciale conservato a temperatura ambiente per tutto il periodo assegnato.

Un aspetto particolarmente critico può essere rappresentato dalla numerosità e complessità degli ingredienti aggiunti, in particolar modo se rappresentati da estratti botanici costituiti da matrici complesse con costituenti ad attività fisiologica. In questo caso i controlli di stabilità dovrebbero essere rappresentati, oltre che dalla costanza dei saggi organolettici, e microbiologici dal controllo dei markers o markers con attività fisiologica e/o dalla costanza dei profili cromatografici; se però la matrice è particolarmente complessa si può ricorrere a verificare la costanza dei profili IR.

Per quanto riguarda gli altri parametri è opportuno controllare quei parametri che sono suscettibili di variazione in funzione della forma di dosaggio come ad esempio umidità, scorrevolezza, solubilità, per le forme solide in polvere; friabilità, durezza, tempo di disaggregazione per le compresse; pH, colore e viscosità per le forme liquide, come appropriato. Per quanto riguarda il test di disaggregazione si può fare riferimento al documento sviluppato dal gruppo ADAFIS .