



Articolo a cura di

**Giulio Torello**

Laureato in Farmacia e Farmacia Industriale

Specializzato in Farmacologia e Nutrizione - Founder TL Pharma Consulting

**Marianna Colasante**

Laureata in Chimica e Tecnologia farmaceutiche

Ricercatrice TL Pharma Consulting

**ATTUALITÀ SANITARIA**

# L'importanza della **qualità** dei prodotti nutraceutici

Alla fine degli anni '80 lo studioso italo americano Stephen De Felice sintetizzò i concetti di nutrizione e farmaceutica in quello pragmatico di "curarsi assumendo alimenti idonei", e creò il termine "nutraceutica".

Da allora l'evoluzione scientifica di questa importante branca della medicina moderna ha segnato grandi progressi.

**C**urare attraverso la nutraceutica, tuttavia, richiede molta attenzione in considerazione del fatto che non si utilizza un vero e proprio farmaco con indicazioni curative specifiche e ben identificate, ma uno strumento nutrizionale fisiologico in grado di ottimizzare la risposta dell'organismo

all'insorgenza e sviluppo di patologie legate ad un deficit nutrizionale. L'applicazione progressiva della nutraceutica nell'ambito della medicina ufficiale rende però indispensabile la conoscenza approfondita e l'analisi rigorosa dei prodotti riguardo ai loro requisiti di "efficacia" (efficacy) e, soprattutto, a quelli di sicurezza ("safety"). In altri termini è necessario che chi consiglia un prodotto nutraceutico sia esso un MMG, uno Specialista o un Farmacista,

ne valuti attentamente il profilo di "qualità"1. Su quest'ultimo punto, nel caso del farmaco, gli operatori sanitari possono valutare la qualità del prodotto semplicemente constatando che è dotato di AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) il cui rilascio consegue all'analisi di un dossier preclinico e clinico ben strutturato. Per ottenere l'AIC devono essere effettuate valutazioni chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche da parte delle autorità regolatorie e l'esito



positivo di queste valutazioni garantisce il rispetto dei requisiti di sicurezza ed efficacia previsti dalle normative. Si tratta di un processo basato sulla trasparenza e volto a proteggere il consumatore, ma anche a evidenziare e garantire la credibilità degli attori coinvolti. Tanto le Istituzioni Pubbliche quanto le industrie private di settore hanno interesse a tutelare questa delicata fase di sviluppo e pertanto dedicano molte energie in termini di risorse uomo e finanziarie. Quindi, per quanto riguarda il farmaco, l'AIC non rappresenta un mero passaggio amministrativo ma lo identifica e lo caratterizza nella sua "qualità" distinguendolo nettamente dagli altri prodotti.

Per i nutraceutici tutto questo ad oggi non esiste o per lo meno non in maniera strutturata e normata; non c'è l'equivalente dell'AIC per il farmaco in quanto per l'immissione in commercio di un nutraceutico è sufficiente rispettare le tabelle EFSA (elenco attivi e dosaggi massimi consentiti) ed

effettuare una notifica al Ministero della Salute. Ne consegue che la "qualità" dei prodotti nutraceutici resta a tutt'oggi di difficile identificazione per tutti gli operatori sanitari. Infatti, l'effetto benefico sulla salute di questi prodotti è dimostrato (solamente) dalla presenza di eventuali claim salutistici autorizzati, ovvero messaggi o proprietà benefiche riconosciute secondo la legislazione comunitaria o nazionale, che indicano particolari caratteristiche (nutritive o benefiche sulla salute) di un alimento e dei suoi componenti. Infatti, mentre nel farmaco l'indicazione terapeutica è frutto di una solida analisi di "dose ranging", nel prodotto nutraceutico è sufficiente la presenza di un componente con claim riconosciuto per avere l'indicazione salutistica e questo indipendentemente dal dosaggio utilizzato. Oltre a ciò, nel caso del farmaco, i profili di sicurezza ed efficacia dei principi attivi sono garantiti e monitorati persino dopo l'immissione in

commercio (cosiddetta fase post-marketing) attraverso attività specifiche di farmacovigilanza, cioè di segnalazione rigorosa della scarsa efficacia e degli effetti collaterali in real practice. Questa attività nel caso del farmaco può comportare l'aggiornamento del foglietto illustrativo e, in situazioni estreme legate a severi effetti collaterali, persino al ritiro del prodotto dal mercato e conseguente distruzione. Ad oggi per i nutraceutici non esiste un'equivalente farmacovigilanza ("nutravigilanza") che, peraltro, avrebbe sicuramente potuto evitare i gravi effetti collaterali di alcuni casi anche recenti ben noti.

Nel mondo nutraceutico l'utilizzo dell'aggettivo "naturale" ha preteso di tranquillizzare pazienti e medici, ma la diffusione progressiva di questi prodotti ne richiede la corretta valutazione per quello che riguarda in primo luogo la qualità e la credibilità dei vari attori coinvolti, in un percorso analogo ai farmaci per i quali esiste la procedura di AIC. Sotto il profilo



legislativo i nutraceutici sono oggi considerati come alimenti e sono regolamentati a livello nazionale dal Decreto legislativo 2004 n.169 e, a livello comunitario, dal Regolamento (CE) n. 1170/2009, il quale modifica la Direttiva 2002/46/CE e il Regolamento (CE) n. 1925/2006. Tali decreti però, non entrano nel merito delle caratteristiche dei prodotti (come per i farmaci per intenderci) e quindi lasciano un vuoto normativo sugli aspetti di efficacy e, soprattutto, di safety. Ad oggi in tali prodotti si considerano in modo dettagliato gli aspetti igienici e la percentuale di composizione ma non si affrontano aspetti rilevanti quali ad esempio la provenienza della materia prima, la purezza dei costituenti e la biodisponibilità. Conoscere in modo completo e corretto il prodotto permette agli enti regolatori, agli operatori sanitari e ai consumatori finali di valutarne la qualità, tramite l'analisi di alcuni elementi caratterizzanti come la presenza del bollino di

Good Manufacturing Practice (GMP) o di un dossier tecnico contenente tutti i dettagli e gli eventuali studi a supporto del prodotto nutraceutico. Il Codice di Buona Fabbricazione (traduzione italiana di GMP) emesso da FDA (Food and Drug Administration) è una guida riconosciuta per assicurare la qualità e la sicurezza degli integratori alimentari durante l'intero ciclo di realizzazione e conservazione del prodotto. La presenza del bollino GMP in confezione certifica che il fabbricante opera in conformità alle Pratiche di Buona Fabbricazione e dispone di una certificazione rilasciata con periodicità annuale da parte di un ente terzo previa ispezione da parte dello stesso. Questa caratteristica, non obbligatoria per gli stabilimenti di produzione, è altresì indicativa della qualità del prodotto perché garantisce che i processi produttivi, di confezionamento e di immagazzinamento siano effettuati in conformità alle norme di buona fabbricazione emesse da FDA.

Ancora. La disponibilità di un dossier tecnico del prodotto nutraceutico con studi preclinici a supporto dell'efficacia e del profilo di sicurezza permette di ottimizzarne i benefici nella prevenzione e nell'eventuale associazione magari anche alla terapia farmacologica. Idealmente, per assicurare la qualità del prodotto, tale dossier dovrebbe contenere alcune informazioni quali:

- descrizione del target di interesse e dell'obiettivo del nutraceutico
- descrizione dettagliata degli ingredienti attivi e studi di letteratura a supporto
- schede tecniche delle materie prime e certificati di sicurezza delle stesse
- flow-chart del processo produttivo
- studi preclinici di biodisponibilità e bioaccessibilità
- studi preclinici di efficacia
- studi su possibili interazioni metaboliche
- studi specifici su marker di efficacia



Per quanto riguarda gli studi preclinici e di efficacia, ad esempio, sarebbe di fondamentale importanza valutare anche per il nutraceutico, così come avviene già per il farmaco, l'interazione con i citocromi per ottimizzare l'utilizzo del prodotto e prevenire eventuali effetti collaterali qualora fosse usato in modo concomitante con altre molecole. In relazione agli studi su possibili interazioni metaboliche, è necessario disegnare studi sperimentali personalizzati in funzione della destinazione d'uso del nutraceutico.

Un immuno-nutraceutico, ad esempio, sviluppato con l'obiettivo di modulare in modo fisiologico il sistema immunitario sarà testato nella sua capacità di stimolare il rilascio di citochine coinvolte nei meccanismi di difesa dalle infezioni (come, ad esempio l'IFN- $\gamma$ ). Parallelamente, un prodotto sviluppato per la prevenzione dell'ipertrofia prostatica benigna sarà valutato nella sua capacità di inibire la proliferazione delle cellule prostatiche e ridurre il processo infiammatorio. Tali osservazioni rendono evidente la necessità di focalizzarsi su markers specifici per dimostrare l'efficacia del prodotto per il target di pazienti cui è destinato.

Un chiaro esempio<sup>2</sup> relativo ai profili di safety è la recente evidenza di aver usato per molti anni prodotti a base di Monacolina K (ipocolesterolemizzante) alla dose di 10 mg die; le evidenze di sostanziale similarità rispetto alla Lovastatina hanno portato l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) a definire

un dosaggio massimo di 3 mg die e, più recentemente, ad annullare anche il claim salutistico. Purtroppo alcuni produttori, per non perdere il claim, negli ultimi periodi hanno introdotto oltre la monacolina altri costituenti quali ad esempio la berberina con claim sulle dislipidemie, continuando così ad



utilizzare la monacolina e ignorando i potenziali effetti collaterali analoghi a quelli delle storiche statine sia a livello di apparato muscolo scheletrico (rilascio in circolo di mioglobina e causa di insufficienza renale) sia a livello metabolico (ad esempio diabete) sia a livello di aumento della pressione sanguigna. Naturalmente esistono nel mercato anche casi virtuosi di produttori che, nonostante l'assenza o frammentarietà degli obblighi legislativi circa la necessità di dimostrare efficacia e sicurezza dei propri, hanno intrapreso percorsi produttivi pharma-grade

sviluppando nutraceutici con garanzie certificate di sicurezza ed efficacia.

In conclusione, alla luce dei recenti accadimenti e delle sempre più comuni segnalazioni di effetti avversi, è auspicabile che siano note alla classe medica, ai farmacisti e al consumatore finale le

caratteristiche che identificano un prodotto nutraceutico di qualità. In tale prospettiva il ruolo del Medico di Medicina Generale sarà sempre di più quello di tutelare la salute dei propri pazienti suggerendo solo nutraceutici di qualità pharma-grade.

#### BIBLIOGRAFIA:

1 vedasi inoltre l'articolo "Nutraceutici, da storici supplementi alimentari a prodotti Pharma-grade", Dott. Damiano Parretti, D.ssa Tecla Mastronuzzi (MedMagazine - ANNO VII - NUMERO 02 / GIUGNO 2023, pagg. 42 e seguenti)

2 vedasi inoltre l'articolo "Una moderna nutraceutica pharma-grade per la gestione in sicurezza delle dislipidemie e della sindrome metabolica", Dott. Andrea Zanché, Dott. Giulio Bigagli (MedMagazine - ANNO VIII - NUMERO 01 / MARZO 2024, pagg. 36 e seguenti)