

(Traducción Resumida)

GRAS: Una guía corta

Por J. Heimbach, Editor

El concepto de GRAS es frecuentemente mal entendido. Se describen los pasos para la determinación de GRAS, incluida la preparación de la monografía GRAS, establecimiento del panel de expertos y la introducción de la sustancia GRAS en el suministro de alimentos.

En principio, cualquier ingrediente alimenticio puede demostrar que es GRAS al demostrar que es generalmente reconocido como seguro para su uso habitual, por un panel de expertos calificados científicamente por su entrenamiento y experiencia. Si una sustancia es GRAS para su uso esperado, luego este no es, por definición, un aditivo de alimento y puede ser usado en alimentos sin que la FDA tenga que revisarlo o promulgar una regulación de aditivo de alimentos.

GRAS – Es un estándar elevado de seguridad; es una forma rápida de llegar al mercado en comparación a realizar las solicitudes de aditivos alimenticios.

Para ser GRAS sin embargo, una sustancia debe también cumplir un segundo criterio, ser “generalmente reconocido”. Para demostrar esto hay dos componentes:

**Primero**, la información de soporte de la seguridad de la sustancia debe estar disponible en forma general, lo que significa que debe estar publicada en literatura científica peer-reviewed (revisada por pares), aunque en ciertos casos, principios generales de la literatura secundaria (tales como libros de textos) son apropiados. Deben ser publicaciones con suficiente antigüedad. Los datos primarios para apoyar el pedido deben estar publicados.

**Segundo**, la información debe estar generalmente aceptada entre los expertos calificados, y que se haya probado ciertamente que no existirán daños. Si hay desacuerdos entre los expertos esto no apoyará al pedido de GRAS. Uno de las funciones de un panel independiente de GRAS es que representa a la comunidad científica en general para demostrar la seguridad.

Antes de empezar la determinación GRAS, se necesita tres cosas:

1. Una sustancia totalmente caracterizada. Debe proporcionar datos mostrando las propiedades físicas y químicas y la composición de sus productos, incluyendo no solamente los principales constituyentes, pero también los residuos, contaminantes e impurezas del proceso. Debe existir especificaciones

del producto para su salida al mercado. Debe existir análisis de la menos 5 lotes del producto, no todos consecutivos, para demostrar que el suministro de materia primas y los procesos de producción están bajo control y pueden producir material con calidad de alimentos en forma consistente y que cumplan las especificaciones. Debe existir información completa en relación al proceso de producción, incluyendo el suministro de todos los materiales iniciales (termino que se utiliza para indicar el punto donde el control de cambio regulatorio y el GMP son introducidos, puede ser una materia prima o materia intermedia( por ej: comprado preparado o materiales extraídos de plantas), ingredientes, y ayudas del proceso.

2. Una función técnica para la sustancia. Esto significa: para que propósito este será añadido (como aditivo)? Una lista de 32 efectos técnicos se pueden encontrar en el título 21 de Code of Federal Regulations CFR Section 170.3(o) (1-32). Se incluyen efectos tales como emulsificantes y secuestrantes.
3. Una idea de a que alimentos planifican agregar su ingrediente y en que niveles. Muchas sustancias se permite usar en alimentos, frecuentemente limitados solo por Good Manufacturing Practices, pero es muy poco común para ingredientes nuevos. Ver lista de 43 categorías de alimentos en 21 CFR 170.3(n) (1-43)

Todo esto junto, las funciones técnicas, el objetivo de alimentos, y los niveles de adición, constituyen el “condiciones del uso esperado” de la sustancia.

#### Pasos para la Determinación de GRAS

1. Realizar una revisión completa de toda la literatura relevante publicada. Debe incluir todos los resultados encontrados positivos y adversos. También debe incluir cualquier estudio de casos, reportes de reacciones adversas, evidencias de historial de uso seguro u otra información de apoyo a la seguridad de la sustancia.
2. Revisión crítica de los datos llamados “paquete de información” y comparar lo que esta disponible con lo que es necesario para demostrar la seguridad de la sustancia. Para esto es necesario juicios de los expertos. En el web de FDA hay alguna guía disponible. Determinar que información adicional es necesaria y desarrollar un plan de investigación para obtener los datos necesarios.
3. Desarrollar cualquier dato necesario, incluidos los análisis químicos, pruebas in vitro, estudios toxicológicos y metabólicos en humanos. Este paso es posible que esté en la ruta crítica porque los estudios claves deben ser diseñados, conducidos, analizados, redactados para publicación, enviados a publicaciones científicas, peer reviewed revisadas por pares, aceptadas para publicación y publicadas. Este proceso por lo menos consumirá 2 años.

4. Ordenar toda la información apropiada relacionada con la seguridad de su producto, y prepara la monografía GRAS, que resume el paquete de información. Se debe incluir las siguientes secciones:
  - a. **Identidad:** Revisar las características químicas y físicas de la sustancia: estructura química específica, especificaciones, características, cantidades de impurezas, estabilidad química y degradación de productos. También, cualquier otra información sobre su identidad, propiedades y composición.
  - b. **Proceso de producción:** características de materia prima y del proceso de manufactura; programa de aseguramiento de la calidad, resultados de análisis de 5 o mas lotes contiguos del producto.
  - c. **Ocurrencia y uso:** Ocurrencia natural y/o historia previa del uso de la sustancia y sustancias relacionadas en alimentos; condiciones propuestas de uso, incluyendo direcciones de uso y propuesta de etiquetado.
  - d. **Metodología analítica:** Métodos para determinar la sustancia en alimentos y en cualquier sustancia formada en el alimento debido a su uso.
  - e. **Exposición estimada:** Consumo diario de la sustancia o sustancias relacionadas de ocurrencia natural o uso de ingredientes existentes; consumo diario estimado de la nueva propuestas de uso de la sustancia; consumo diario estimado acumulado total (EDI) en el promedio y el percentil 90 de consumo para la población total y subgrupos apropiados de la población (incluyendo edad y sexo)
  - f. **Datos de seguridad:** Discusión de toda la información pertinente a la seguridad de la sustancia bajo sus condiciones propuestas de uso; características farmacocinéticas y metabólicas, ensayos in vitro, toxicidad pre-clínica (animal), toxicidad clínica (humana) y tolerancia; reacciones adversas reportadas y estudios de casos; y evidencia de historia de usos seguros.
  - g. **Evaluación de seguridad:** Derivación de un consumo diario aceptable (ADI) de la sustancia, basados en todos los datos disponibles, en el cual exista una certeza razonable que no se causará daño; y comparación del ADI con el EDI para demostrar que el uso propuesto de la sustancia no resultará en un nivel de exposición sobre el nivel de seguridad.
  - h. **Determinación GRAS:** Demostración que la seguridad de la sustancia bajo las condiciones propuestas de uso esta basada en la información ampliamente disponible; y demostración que hay una aceptación científica que la información presentada proporciona una seguridad razonable que no ocurrirá daños.

5. **Convocar un Panel de Expertos**, independiente para revisar el paquete de información y la monografía GRAS. Este Panel GRAS incluirá personas de reconocida experiencia en las áreas que están relacionadas con la seguridad de la sustancia, usualmente basada en sus records de publicaciones y reconocimiento de colegas. Deben ser personas sin intereses en los resultados financieros o resultados de la evaluación. Áreas comúnmente necesarias son toxicología, química, metabolismo humano y fisiología. Normalmente, tres es el número mínimo de miembros en el panel de expertos y un número mayor será necesario si la sustancia requiere consideración de una mayor variedad de especialidades científicas. La conclusión de este Panel demostrará que existe un acuerdo científico sobre la seguridad de la sustancia.
6. **Revisar la monografía GRAS** tanto como sea necesario. No es inusual que el panel sugiera algunos cambios, algunos pequeños pero podría ser el caso de cambios importantes.
7. Trabajando con los miembros del Panel de Expertos preparar una Declaración de Consenso, que resume la información considerada para alcanzar a la decisión que la sustancia es segura y generalmente reconocida como segura. El paso final completa la determinación GRAS per se. Ahora ya se puede introducir el producto final en el suministro de alimentos. Se debe catalogar y archivar todos los documentos en el paquete de información así como la monografía final GRAS y el Pronunciamiento de Consenso. Como indica el FDA, es su responsabilidad de forma continua que los ingredientes de alimentos que su empresa comercializa son seguros. Algunas sustancias fueron retiradas del mercado tiempo después que fueron calificadas como GRAS. Es buena idea el actualizar el paquete de información periódicamente.

### **El Rol del FDA**

El Staff de la Oficina de Seguridad de Aditivos de Alimentos del FDA tiene mucha experiencia y apoyan en el proceso, por lo que es bueno buscar su asesoría en cualquier momento durante o después del proceso de determinación de GRAS. Segundo, Usted puede escoger enviar el GRAS al FDA, informando a la Agencia que Usted ha determinado que su sustancia es GRAS y resumiendo la base para esta determinación. Si el FDA está de acuerdo que la información enviada proporciona una base adecuada para la determinación, Usted recibirá una carta indicando "El FDA no tiene preguntas en este momento relacionada con su conclusión que su sustancia es GRAS bajo las condiciones de usos sugeridas". Si el FDA no esta de acuerdo, proporcionaran una detallada explicación de las deficiencias de su envío, lo que ayudará a determinar como mejorar el paquete de información.

Con una excepción, este aviso de GRAS es opcional, y muchos expertos sugieren que envíe este aviso solamente si Usted tiene uno o más clientes que no aceptarán su producto sin una revisión del FDA. Sin embargo, cumplir con el proceso de GRAS es obligatorio si Usted intenta añadir su ingrediente a productos alimenticios regulados por el US Department of Agriculture (casi todos los productos que contienen mas de 3% de carne o 2% de carne de aves), se necesita aprobación previa del USDA Food Safety and Inspection Service (FSIS). FSIS revisará su ingrediente para ver su idoneidad, no seguridad, pero no aprobará cualquier ingrediente como idóneo para su uso en productos de carne o aves al menos que el FDA haya revisado su seguridad. Por lo cual, Usted debe aplicar al proceso de GRAS y el FDA coordinará su revisión con el FSIS.

No hay nada misterioso acerca del proceso de determinación de GRAS. Fundamentalmente es una aplicación pura del método científico en el cual buscamos la verdad presentando nuestras evidencias a la comunidad científica, permitiendo esto alcanzar a una conclusión informada. El esquema arriba indicado le ayudará a aplicar el método científico de forma ordenada y cumplirá con la sección 201 (s) de la Ley de Alimentos Drogas y Cosméticos para llevar su ingrediente al mercado.

#### Web links

[www.cfsan.fda.gov](http://www.cfsan.fda.gov) — Home page for FDA's Center for Food Safety and Nutrition:  
[www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-frgr.html](http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-frgr.html) — FDA Guidance on How to Submit GRAS Notices:  
[www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-cg4.html](http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-cg4.html) — FDA Guidance on Chemistry Data  
[www.cfsan.fda.gov/~redbook/red-toca.html](http://www.cfsan.fda.gov/~redbook/red-toca.html) — FDA Guidance on Toxicology Data  
[www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-cg8e.html](http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-cg8e.html) — FDA Guidance on Exposure Estimation  
[www.fsis.usda.gov/OPPDE/rdad/FRPubs/00-022N/ApprovalofIngredients.htm](http://www.fsis.usda.gov/OPPDE/rdad/FRPubs/00-022N/ApprovalofIngredients.htm) —  
Guidance on

Joint FDA/FSIS Approval of Ingredients Used in the Production of Meat and Poultry Products:

Jim Heimbach trabajó 10 años con el FDA y con el USDA 4 años antes de convertirse en consultor. Como Jefe de JHeimbach LLC y socio fundador de FunctionalBiotics LLC, asesora a clientes para cumplir con los requerimientos regulatorios para nuevos ingredientes de alimentos y suplementos dietéticos, microorganismos probióticos, así como para reclamos de salud y funciones estructuradas. El ha dirigido procesos de determinación GRAS para más de 90

substancias y participado en numerosos paneles GRAS. Contacto 804-742-5548, [www.jheimbach.com](http://www.jheimbach.com)