



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

**ESTUDIO PREVIO PARA COMERCIALIZAR UN
COMPLEMENTO ALIMENTICIO A BASE DE YODO Y
SELENIO EN LA REPÚBLICA CHECA. ASPECTOS
REGULATORIOS FARMACÉUTICOS RELEVANTES.**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

Autor: Óscar Vercher Botella

Modalidad: Experimental

Tutor/es: María Pellín Amorós y José Antonio Picó Monllor

ÍNDICE

Agradecimientos	
Resumen.....	3
1. Introducción.....	6
1.1 Nutrientes.....	6
1.2 Complementos alimenticios.....	11
1.3 República Checa.....	13
1.3.1 Selenio y yodo.....	15
2. Objetivos.....	17
3. Metodología.....	18
3.1 Búsqueda bibliográfica.....	18
3.2 Aspectos legislativos.....	20
4. Resultados y discusión.....	21
5. Conclusión.....	27
6. Bibliografía.....	28
7. Anexos.....	30



AGRADECIMIENTOS

Han sido unos meses de crecimiento personal, de explorar y trabajar un campo desconocido a nivel académico, el cual he podido profundizar.

Muchas gracias a mis tutores, D^a María Pellín y Dr José Antonio Picó por haberme permitido introducirme y guiado en mi camino al conocimiento del mundo del marketing farmacéutico y asuntos regulatorios.

Dr José Antonio Picó, gracias, ya no solo a niveles conceptuales, sino por aportarme una nueva visión y consejo para los años que me esperan.

Gracias a los departamentos de Farmacología y Tecnología farmacéutica, y a la Facultad de Farmacia de la Universidad Miguel Hernández .

Agradecer también a Korott[®] laboratorios y Laboratorios Quinton[®] su labor y atención recibida en cuanto ha sido necesaria.

“Una buena mitad del arte de vivir es la resiliencia”

Alain de Botton

RESUMEN

OBJETIVOS

Realizar el estudio previo de aquellos aspectos regulatorios farmacéuticos más relevantes en la comercialización de un complemento alimenticio a base de selenio y yodo dirigido a la población checa.

METODOLOGÍA

Revisión exploratoria de los trabajos recuperados, mediante las bases de datos *MEDLINE* (vía PubMed), *Scopus* y *Google Scholar*. Se complementó la obtención de datos, con la búsqueda en páginas webs oficiales de la *FDA* (*Food, Drug Administration*), *EFSA* (*European Food Safety Authority*), *AECOSAN* (*Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición*) y consulta directa con *CAFIA* (*Czech Agriculture and Food Inspection Authority*) y *eAGRI* (*Ministry of Agriculture of Czech Republic*).

RESULTADOS

Se recuperaron 50 documentos, de los cuales, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fue posible seleccionar 7 referencias. El marco regulatorio queda constituido por reglamentos que adquieren automáticamente carácter vinculante en toda la Unión Europea (UE) a partir, de su fecha de entrada en vigor. Mientras que, las directivas tienen que ser incorporadas a la legislación nacional por los Estados miembros de la UE. En la República Checa se aplican la Ley 110/1997, Decreto 225/2008, Decreto 172/2015, Decreto 417/2016 y Decreto 446/2004.

CONCLUSIONES

Algunos documentos analizados, evidencian el déficit en la ingesta de yodo y selenio en la población checa, por lo tanto, el complemento alimenticio puede ser una fuente importante de consumo de estos minerales y podrían suponer una oportunidad de negocio. Los requisitos para la comercialización del complemento alimenticio en base a yodo y selenio, requiere del conocimiento y cumplimiento de aspectos regulatorios farmacéuticos, indispensables para alcanzar la calidad, seguridad y eficacia esperada.

Palabras clave:

Yodo, selenio, deficiencia, complementos alimenticios, República Checa, legislación.

ABSTRACT

OBJECTIVES

Make a previous study of the most relevant pharmaceutical regulatory aspects in the marketing of a dietary supplement based on selenium and iodine, which is addresses to Czech population.

METHODS

Study of recovered works through a review by consulting the MEDLINE (PubMed), Scopus and Google Scholar databases. Data collection was complemented with the search in FDA (Food, Drug Administration), EFSA (European Food Safety Authority), AECOSAN (Nutrition, Security and Consumption Spanish Agency) and direct inquiry to CAFIA (Czech Agriculture and Food Inspection Authority) y eAGRI (Ministry of Agriculture of the Czech Republic) official web pages.

RESULTS

50 documents were recovered, of which, after applying inclusion and exclusion criteria, it was possible to select 7 references. Regulatory framework is formed by regulations with character related with whole European Union (EU) from the date that it is approved. While, directives have to be incorporated to national legislation by EU member states. Czech Republic applies the Law 110/1997, Decree 417/225/2008, Decree 172/2015, Decree 417/2016 and Decree 446/2004.

CONCLUSIONS

Some analyzed documents show the deficiency of iodine and selenium intake in Czech population, so, the dietary supplement could be an important intake source of that minerals and they could suppose a business opportunity. The marketing requirements of dietary supplements about iodine and selenium need the knowledge and compliance of the most relevant pharmaceutical regulatory aspects, which are indispensable to achieve the expected quality, safety and efficacy.

Key words

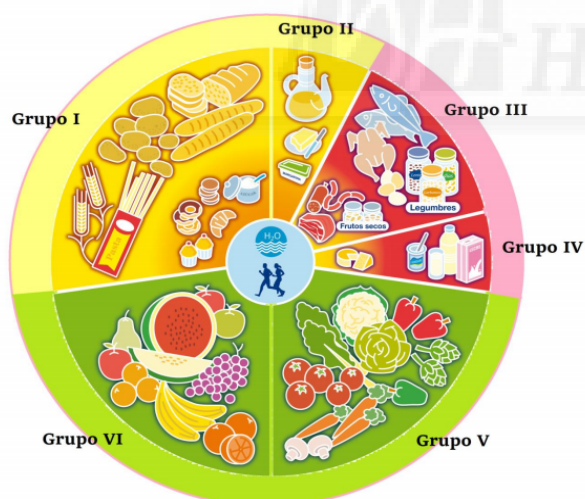
Iodine, selenium, deficiency, dietary supplements, Czech Republic, legislation.

1. INTRODUCCIÓN

Una alimentación equilibrada es aquella que proporciona todos los nutrientes necesarios para el normal desarrollo y mantenimiento de un organismo sano, y cubre las demandas energéticas del individuo. Se basa en el correcto aporte de proteínas, hidratos de carbono, lípidos, minerales, vitaminas, agua y fibra, variando su aportación según la edad, sexo o situación fisiológica, con el objetivo de evitar déficits y malnutrición ¹.

1.1 Nutrientes

En la alimentación cotidiana es importante consumir alimentos de todos los grupos representados en la Figura 1. Los del Grupo I y II son considerados *energéticos*, aportan la energía para realizar las actividades del día a día (hidratos de carbono y grasas). Los alimentos *formadores* pertenecen a los Grupos III y IV, participan en el crecimiento, desarrollo y mantenimiento de los diferentes tejidos (proteínas) y, los *reguladores* pertenecientes a los Grupos V y VI como frutas y hortalizas ayudan a



que se puedan utilizar correctamente los alimentos de los dos grupos anteriores. Según la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación, SEDCA, (2016), es aconsejable ingerir la mayor variedad posible dentro de cada grupo, puesto que, cada alimento es único y rico en determinados nutrientes (vitaminas y minerales) que podrían no estar presentes en el resto de los alimentos.

Figura 1. Rueda de alimentos que conforman una alimentación equilibrada. Grupo I y II alimentos energéticos. Grupo III y IV alimentos formadores. Grupo V y VI alimentos reguladores. Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA 2016).

Sin embargo, las investigaciones realizadas demuestran que esta situación ideal no se da en la práctica para todos los nutrientes, ni para todos los grupos de población. Por tanto, la nutrición es una de las bases de la salud y desarrollo que mejora con su promoción en adultos, lactantes y niños ^{2,3}.

Los alimentos *reguladores*, hacen que nuestro cuerpo pueda utilizar convenientemente el resto de los alimentos: los *formadores* y los *energéticos*. Sin los reguladores, nuestro metabolismo no funciona de forma adecuada. Son las frutas y las hortalizas, productos donde se encuentran la gran mayoría de vitaminas. Estas, son micronutrientes orgánicos, sin valor energético, necesarias en muy pequeñas cantidades, para mantener la salud. Algunas pueden formarse en cantidades variables en el organismo (vitamina D y niacina se sintetizan endógenamente (la primera se forma en la piel por exposición al sol y la niacina puede obtenerse a partir del triptófano) y las vitaminas K2, B1, B2 y biotina son sintetizadas por bacterias intestinales). Sin embargo, generalmente esta síntesis no es suficiente para cubrir las necesidades, por lo que tienen que ser aportadas por la dieta. Su gran importancia en el mantenimiento de la salud queda demostrada por la aparición de las enfermedades deficitarias que provoca su falta en la dieta: la deficiencia de vitamina A puede producir ceguera y la falta de vitamina D retardar el crecimiento de los huesos y derivar en cretinismo en niños ⁴.

Es importante conocer la disponibilidad de las vitaminas en los alimentos. Esta depende de dos factores: de la cantidad de vitamina que contiene el alimento y de la cantidad absorbida y utilizada por el organismo (biodisponibilidad de las vitaminas). Conocer su biodisponibilidad es un tema complejo pues depende de numerosos factores: de la eficacia del proceso digestivo, del estado nutricional en vitaminas de la persona y también, entre otros, del método de preparación al que se somete el alimento ⁵.

Por otra parte, resultan de importancia los minerales, con numerosas funciones en el organismo humano. Forman parte de la estructura de muchos tejidos y se encuentran en los ácidos y álcalis corporales; por ejemplo, el cloro forma parte del ácido clorhídrico que segrega el estómago.

Son componentes inorgánicos con un papel fundamental en el desarrollo de los tejidos (el calcio y el fósforo en los huesos se combinan para dar soporte firme a la

totalidad del cuerpo). Son también constituyentes esenciales de ciertas hormonas, por ejemplo, el yodo en la tiroxina que produce la glándula tiroides y el mantenimiento de la presión osmótica en los líquidos corporales (sodio, potasio y cloro). No son sintetizados por el cuerpo y por tanto, hay que incorporarlos en la dieta diaria. Suponen el 4-5% del peso corporal del humano y se han descrito aproximadamente 20 minerales esenciales para el ser humano, que según su cantidad se dividen en tres grupos - macrominerales, microminerales y minerales ultratraza-^{5,6}.

Tabla 1. Cantidades de minerales macro y micronutrientes y trazas necesarios para una alimentación equilibrada⁵.

Macrominerales >100 mg/día	Microminerales <100 mg/día	Minerales ultratraza < 1 mg/día
Ca	I	B
P	Se	Si
Mg	Cu	Co
S	Zn	Li
Na	Cr	As
K	F	
Cl	Fe	

Como se observa en la Tabla 1, los minerales de mayor importancia en la nutrición humana son: calcio, hierro, yodo, flúor y zinc. Los microminerales, son necesarios en cantidades muy pequeñas en la dieta y resultan vitales para fines metabólicos. Son minerales imprescindibles para realizar las funciones fisiológicas normales en el organismo. El Ca representa alrededor del 50% de los minerales del organismo, el P el 25% y el otro 25% lo compone el resto de los minerales.

La ingesta de minerales es imprescindible en todas las etapas de la vida, no obstante, la cantidad varía en función de la edad, sexo, patología o situaciones especiales como el embarazo y lactancia. En estas situaciones, la ingesta de la

mayoría de los minerales es ligeramente mayor al resto de grupos. En estos periodos es importante ingerir las cantidades adecuadamente para evitar problemas futuros en el niño. En la Tabla 2, se describen en función de la edad, sexo, embarazo y lactancia los valores de referencia para la población española según la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). La concentración de Se y I se mantienen constantes en ámbito de edad entre 19 a 70 años. Destacar las diferencias en el periodo lactancia.

Tabla 2. Ingesta dietética de Referencia para la población española. FESNAD (2010).

Edad	Ca, mg	P, mg	K, mg ¹⁷	Mg, mg ¹⁸	Fe, mg	Zn, mg ¹⁹	I, µg	Se, µg ¹⁷	Cu, mg ¹⁷	Cr, µg ⁶	Na, mg ⁶	Cl, mg ⁶	F, mg ⁶	Mn, mg ⁶	Mo, µg ⁶
0-6 meses	400 ¹⁵	300	650	40 ¹⁵	4,3	3	60	10	0,3	0,2	120	180	0,01	0,003	2
7-12 meses	525	400	700	75	8 ¹⁹	4	80	15	0,3	5,5	370	570	0,5	0,6	3
1-3 años	600	460	800	85	8 ¹⁹	4	80	20	0,4	11	1.000	1.500	0,7	1,2	17
4-5 años	700	500	1.100	120	8 ¹⁹	6	90	20	0,6	15	1.200	1.900	1	1,5	22
6-9 años	800	600	2.000	170	9 ¹⁹	6,5	120	25	0,7	15 ⁷	1.200 ⁷	1.900 ⁷	1 ⁷	1,5 ⁷	22 ⁷
Varones															
10-13 años	1.100	900	3.100	280	12 ^{19,20}	8	135 ²⁰	35	1	25	1.500	2.300	2	1,9	34
14-19 años	1.000	800	3.100	350	11 ^{19,20}	11	150 ²⁰	50	1	35	1.500	2.300	3 ⁷	2,2 ⁷	43 ⁷
20-29 años	900	700	3.100	350	9 ¹⁹	9,5	150	55	1,1	35	1.500	2.300	4	2,3	45
30-39 años	900	700	3.100	350	9 ¹⁹	9,5	150	55	1,1	35	1.500	2.300	4	2,3	45
40-49 años	900	700	3.100	350	9 ¹⁹	9,5	150	55	1,1	35	1.500	2.300	4	2,3	45
50-59 años	900	700	3.100	350	9 ¹⁹	9,5	150	55	1,1	30 ⁷	1.300 ⁷	2.000 ⁷	4	2,3	45
60-69 años	1.000	700	3.100	350	10 ¹⁹	10	150	55	1,1	30	1.300	2.000	4	2,3	45
> 70 años	1.000	700	3.100	350	10 ¹⁹	10	150	55	1,1	30	1.200	1.800	4	2,3	45
Mujeres															
10-13 años	1.100	900	2.900	250	15 ¹⁹⁻²¹	8	130 ²⁰	35	1	21	1.500	2.300	2	1,6	34
14-19 años	1.000	800	3.100	300	15 ¹⁹⁻²¹	8	150 ²⁰	45	1	24 ⁷	1.500	2.300	3	1,6 ⁷	43 ⁷
20-29 años	900	700	3.100	300	18 ¹⁹	7	150	55	1,1	25	1.500	2.300	3	1,8	45
30-39 años	900	700	3.100	300	18 ¹⁹	7	150	55	1,1	25	1.500	2.300	3	1,8	45
40-49 años	900	700	3.100	300	18 ¹⁹	7	150	55	1,1	25	1.500	2.300	3	1,8	45
50-59 años	1.000	700	3.100	300	15 ¹⁹	7	150	55	1,1	20 ⁷	1.300 ⁷	2.000 ⁷	3	1,8	45
60-69 años	1.000 ¹⁶	700 ¹⁶	3.100	320 ¹⁶	10 ^{16,19}	7	150	55	1,1	20	1.300	2.000	3	1,8	45
> 70 años	1.000	700	3.100	320	10 ¹⁹	7	150	55	1,1	20	1.200	1.800	3	1,8	45
Embarazo	1.000 ^{1,4,13}	800 ^{1,4,13}	3.100 ^{1,4}	360 ^{1,13}	25 ^{1,3,4,13}	10 ^{1,3,4,13}	175 ^{1,4,13}	55 ^{1,4,13}	1,1 ^{4,13}	30	1.500	2.300	3	2	50
Lactancia	1.200 ⁵	990 ⁵	3.100 ⁵	360	15 ^{5,19}	12 ^{5,19}	200 ⁵	70 ⁵	1,4 ⁵	45	1.500	2.300	3	2,6	50

La deficiencia en minerales puede dar lugar a graves problemas de salud en las personas. En la Tabla 3, se describen los diferentes minerales en cuanto a sus funciones fisiológicas principales y las patologías que conlleva su déficit. Los casos con mayor prevalencia son los relacionados con Fe, I, Zn y Se ⁵.

Por otra parte, la ingesta excesiva podría causar toxicidad y efectos adversos indeseables. Por ejemplo, el exceso de yodo puede ir acompañado de síntomas

semejantes a su déficit, como es el bocio, además de una inflamación de la glándula tiroidea y/o cáncer de tiroides ⁷. En cuanto al Se, una ingesta elevada puede producir decoloración dental, caída del cabello y fragilidad en las uñas, erupciones cutáneas y en casos extremos deficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca y/o fallo renal ⁸.

Tabla 3. Relación función fisiológica y déficit de los principales minerales ^{5,6}.

Mineral	Función	Déficit
Calcio	Componente principal del esqueleto junto al fósforo Metabólica	Osteomalacia Osteoporosis Desmineralización ósea
Hierro	Transporte oxígeno a los tejidos y órganos del cuerpo	Anemia
Yodo	Formación hormona tiroidea Niños: desarrollo y crecimiento normal, y desarrollo mental	Bocio Hipotiroidismo Niños: cretinismo
Flúor	Protección frente a caries Resistencia a ácidos débiles producidos por los alimentos	Caries dental
Zinc	Síntesis proteínas Metabolismo de carbohidratos y lípidos Mejora del sistema inmune	Acrodermatosis enteropática Retraso maduración sexual y crecimiento Lenta cicatrización de heridas
Selenio	Correcta espermatogénesis Crecimiento cabello y uñas Función tiroidea Antioxidante	Enfermedad de Keshan Dolor muscular Debilidad y fatiga

1.2. Complementos alimenticios

Una persona sana de cualquier edad que mantenga una alimentación suficiente, variada y equilibrada no necesitaría ingerir suplementos o complementos alimenticios (*food supplements*). Sin embargo, las investigaciones realizadas demuestran que esta situación ideal no se da en la práctica para todos los nutrientes, ni para todos los grupos de población (Directiva 2002/46/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002). En ciertas situaciones y en algunas personas, cuando la demanda de nutrientes está aumentada como ocurre durante el embarazo o convalecencia, hábitos alimentarios inadecuados, etc., o existe un déficit debido a la situación geográfica, política y/o económica (todos los países no tienen los mismos recursos), podría ser conveniente consumir durante un cierto tiempo estos complementos. Como ejemplo de carencia en vitamina D, debido a la falta de luz solar suficiente, están países como Holanda, Reino Unido, Serbia o Arabia Saudí, este último fundamentalmente por motivos religiosos^{9,10}. Ya que, un sector de la población debe vestir con indumentaria que cubre gran parte de su cuerpo. Otro ejemplo es Polonia y Alemania, que presentan una deficiencia en la ingesta de yodo^{11,12} o déficit de vitamina B12 en Colombia¹³.

Dichos complementos, son regulados por la mencionada Directiva 2002/46/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002 y se incorporó al ordenamiento jurídico español con el Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre modificado recientemente por el Real Decreto 130/2018, de 16 de marzo. Este define a los complementos alimenticios como, *“productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias”*. El organismo que los regula en España es la AECOSAN (Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición)¹⁴. En el caso de la República Checa las autoridades que regulan los complementos alimenticios son CAFIA (Czech Agriculture and Food Inspection Authority) y eAGRI (Ministerio de Agricultura Checo).

Los complementos alimenticios están indicados para personas sanas con el fin de prevenir o satisfacer deficiencias nutricionales. Toda la información necesaria para el consumidor se encuentra en la etiqueta. Su comercialización puede ser en establecimientos ajenos a las farmacias, como supermercados, herbolarios y parafarmacias, y se aconseja su administración, bajo los consejos de un profesional sanitario, ya que no precisan receta médica, como es el caso de los medicamentos, cuyo fin primordial es la prevención o tratamiento de enfermedades. Estos, quedan regulados por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Donde se define el medicamento de uso humano como *“toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico”*.

En toda la comunidad europea, las sustancias usadas para la fabricación de complementos alimenticios se clasifican en “nutrientes” y “otras sustancias”. El concepto de “nutrientes” está plenamente armonizado a nivel europeo, existiendo un listado aplicable a toda la UE en el que consta específicamente, cuáles son los nutrientes (vitaminas y minerales) que pueden ser utilizados en la fabricación de complementos alimenticios. Por su parte, el concepto de “otras sustancias” no está regulado a nivel europeo ni en la normativa española ¹⁵.

El nuevo Reglamento (UE) 2019/515 ya consagrado en la normativa europea garantiza la libre circulación de complementos alimenticios en el mercado comunitario. Por tanto, cualquier complemento alimenticio fabricado en España podría ser comercializado en otro estado miembro.

Los estados miembros de la Unión Europea, y por tanto, que presentan libre mercado entre ellos son: Austria, Alemania, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Italia, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Polonia, Portugal, República Checa, Rumanía, Suecia y Reino Unido.

1.3 República Checa

La República Checa, presenta una previsión de crecimiento en la comercialización de estos productos debido a la existencia de mayor conciencia de salud en la población, mayor interés en prevención de enfermedades, aumento del envejecimiento y los estilos de vida poco saludables. Tras la recuperación económica del país, el cambio cultural en la sociedad y el incremento de los salarios mínimos hace de la República Checa un país de apertura de nuevas oportunidades y flujos comerciales de calidad, entre los que destaca el agroalimentario entre otros¹⁶.

Es un país presente en todas las organizaciones internacionales que centran la atención al desarrollo político, humanitario y económico. Convirtiéndose el 1 de mayo de 2004 en Estado Miembro de la Unión Europea. A partir del 21 de diciembre de 2007 pasa a formar parte del Acuerdo de Schengen, suprimiendo así las fronteras entre los países miembros y garantizando la libre circulación de mercancías entre estados miembros. Además, desde 1993 entra en el Fondo Monetario Internacional (FMI) y en el Banco Mundial (BM) y el 1 de enero de 1995 entra a formar parte de la Organización Mundial de Comercio (OMC).

Las perspectivas económicas para la República Checa apuntan a la consolidación de la senda de crecimiento del PIB para los próximos años. En cuanto a las perspectivas de mayor desarrollo económico, la renta per cápita de la República Checa se encuentra actualmente entre las más elevadas de la zona, pero en un valor estable durante los últimos años, frente al crecimiento experimentado en otros países de la región ¹⁷.

En la Tabla 4 se muestra el gasto de salud pública en la República Checa con un crecimiento del 7,55%, es decir, un incremento de 805,1 millones de euros en 2017 respecto a 2016. El cuál supone el 14,91% del gasto total de los fondos públicos del país. Su gasto per cápita, resultado de la división de la cantidad total de dinero y el total de habitantes del país sin importar la situación de salud es de 1053 €, suponiendo un incremento respecto al pasado año, que la cifra se situaba en 978 €.

Tabla 4. Gasto salud pública en República Checa ¹⁷.

República Checa - Gasto Público Salud					
Fecha	G. Público Salud %G.Salud Total	Gasto Salud (M. €)	G. Salud (%G. Público Total)	G. Salud %PIB	G. Público Salud Per Capita
2017	82,17%	11.142,3		5,82%	1.053€
2016	81,98%	10.337,2		5,86%	978€
2015	83,45%	10.051,0		5,97%	953€
2014	82,69%	9.913,6	14,91%	6,33%	942€
2013	83,61%	10.296,2	14,91%	6,53%	979€
2012	83,74%	9.501,8	14,25%	5,89%	904€
2011	83,88%	9.600,4	14,63%	5,85%	915€
2010	83,33%	9.047,9	14,23%	5,77%	864€
2009	83,27%	9.029,2	14,70%	6,07%	865€
2008	82,10%	8.423,1	13,68%	5,22%	811€
2007	84,69%	7.046,5	13,54%	5,10%	684€
2006	86,32%	6.628,2	13,83%	5,35%	647€
2005	86,84%	6.074,7	14,08%	5,54%	595€

También, desde los años 80 se ha incrementado 4 veces el número de casos de cáncer de tiroides en la República Checa, según el NOR (*National Oncologic Registry*). Es uno de los países europeos con mayor incidencia en esta patología y entre las principales causas cabe destacar el déficit en la ingesta de yodo y en menor medida la de selenio, siendo el grupo poblacional con mayor riesgo a padecer este tipo de cáncer las mujeres mayores de 40 años¹⁸. Los grupos de población con una menor ingesta de selenio, en la sociedad checa son las mujeres jóvenes y adultas, y hombres mayores de 60 años¹⁹.

El Instituto de Endocrinología de la República Checa, apoyándose en los registros nacionales relacionados con enfermedades de la tiroides, afirma que el número de tiropatías se ha incrementado del 6.8% en 2012 al 7.5% en 2015. Siendo el hipotiroidismo la manifestación clínica más prevalente dentro de las tiropatías ²⁰.

En el año 2015 se observó que solo el 37% de las mujeres embarazadas presentaban los niveles de iodo adecuados en orina (150-300 $\mu\text{g/l}$), un 27% presentaba yodopenia y el 6% yodopenia grave con valores inferiores a 50 $\mu\text{g/l}$ ²¹.

Para corregir este desajuste, dicho instituto adoptó medidas propuestas por las OMS (Organización Mundial de la Salud), UNICEF (Fondo Internacional de las Naciones Unidas para la Infancia) y el ICCID (*Council for Control of Iodine Deficiency Disorders*). La principal fue la yodación de la sal, incluyendo su adición en los productos elaborados por las industrias alimenticias, como suplementos alimenticios para mujeres embarazadas y madres lactantes. También, en las leches maternizadas y otros alimentos para los bebés ²².

Por otra parte, otra de las medidas que se tomaron para reducir enfermedades cardiovasculares, fue la reducción del consumo de sal ²³.

1.3.1 Selenio y yodo

El yodo es un mineral esencial de las hormonas tiroideas que se encuentra en el agua de mar, algas marinas, productos lácteos, pescado y sal yodada. Es absorbido en forma de yoduro por la glándula tiroides y tras su unión con los receptores específicos, la hormona Triyodotironina (T3) y Tetrayodotironina (T4) inducen la transcripción del código genético vía mRNA y regula la proteosíntesis en la mayoría de los tejidos del organismo ²⁴. Participa en la regulación de procesos metabólicos y desarrollo del organismo, mantenimiento de la piel, correcto funcionamiento del sistema nervioso, función cognitiva normal y producción de hormonas tiroides ⁷.

El déficit de yodo durante la gestación puede derivar en problemas en la función del tiroides y un desarrollo neurológico inadecuado del feto, como retraso mental, problemas de crecimiento, audición y habla. Los recién nacidos cuyas madres han tomado suplementos de yodo durante el embarazo no presentan niveles de yodo en sangre y orina alterados, en cambio los niños que sus madres no tomaron esta

medida sí que muestran afectados estos parámetros ²⁵. Las patologías características relacionadas con niveles bajos de yodo son hipotiroidismo, cretinismo, cáncer de tiroides y bocio, donde la glándula tiroides aumenta su tamaño con el fin de asimilar la máxima cantidad de yodo posible. En una carencia leve-moderada se mantiene el eutiroidismo, pero aumenta la prevalencia de bocio nodular tóxico ²⁶. Según la FESNAD, el nivel óptimo de ingesta de yodo es de 150 µg al día.

El Selenio es un oligoelemento que el organismo necesita en pequeñas cantidades, no por ello menos importante, y se encuentra en el suelo, agua y algunos alimentos como marisco, carne de ave, ajo, cebolla y frutos secos ²⁷. Destaca por su efecto antioxidante y su importancia en la función celular y regulación del metabolismo por hormonas tiroideas. Las selenoenzimas deionidasas llevan a cabo la activación de la prohormona tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3), y a su vez, la inactivación. También forma una parte integral de las selenoproteínas y algunas enzimas antioxidantes que protegen a la célula del efecto dañino de los radicales libres producidos por la oxidación ²⁸. Contribuye a la correcta espermatogénesis, crecimiento adecuado del cabello y uñas, funcionamiento del sistema inmune y en la normal función tiroidea ⁵.

De acuerdo con la OMS la máxima dosis diaria no debería sobrepasar los 70 µg, comenzando a presentar toxicidad a partir de cantidades mayores a 400 µg ²⁹. Los individuos más vulnerables a padecer los efectos adversos del déficit de selenio son los pacientes con fenilcetouria y aquellos con enfermedades relacionadas con la dieta ³⁰.

La deficiencia de yodo y selenio de manera conjunta favorece al desarrollo en el individuo de la enfermedad de Kashin-Beck, un tipo de osteocondropatía ³¹.

2. OBJETIVOS

Con los antecedentes mencionados en este trabajo se proponen los siguientes objetivos:

1. Revisar las legislaciones de España y de la República Checa en materia de complementos alimenticios.
2. Realizar un estudio previo de aquellos aspectos regulatorios farmacéuticos más relevantes para la comercialización en la República Checa, de un complemento alimenticio a base de selenio y yodo.



3. METODOLOGÍA

Para la consecución de resultados, unos de los primeros aspectos a considerar en el presente trabajo de Fin de Grado, fue la búsqueda de referencias bibliográficas que, tuvieran en cuenta los aspectos regulatorios farmacéuticos más relevantes para la comercialización de un complemento alimenticio a base de yodo y selenio.

3.1 Búsqueda bibliográfica

Fuente de obtención de los datos y tratamiento de la información

Las referencias se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud:

MEDLINE (vía PubMed), Scopus y Google Scholar. Se complementó la obtención de datos con la búsqueda en las páginas webs oficiales de la FDA (*Food, Drug Administration*), EFSA (*European Food Safety Authority*), AECOSAN (*Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición*) y consulta directa con CAFIA (*Czech Agriculture and Food Inspection Authority*) y eAGRI (*Ministry of Agriculture of Czech Republic*).

Una vez definidos los componentes de la investigación, se utilizó mediante los DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) los términos de los componentes de la investigación, con el objetivo de obtener el MeSH (*Medical Subject Headings* o encabezados de temas médicos) según Tabla 5.

Tabla 5: Descriptores en ciencias de la salud y *medical subject headings* empleados en la estrategia de búsqueda.

DeCS	MeSH
<i>vitaminas</i>	<i>vitamins</i>
<i>yodo, selenio</i>	<i>iodine, selenium</i>
<i>minerales</i>	<i>minerals</i>
<i>carencia</i>	<i>deficiency</i>
<i>enfermedad</i>	<i>disease</i>
<i>Suplementos Dietéticos</i>	<i>Dietary Supplements</i>
<i>Estudio clínico</i>	<i>Clinical Study</i>
<i>Estudio comparativo</i>	<i>Comparative Study</i>
<i>República Checa</i>	<i>Czech Republic</i>

Se consideró adecuado el uso de los Descriptores “*iodine*”, “*selenium*”, “*deficiency*”, “*dietary supplements*” y “*Czech Republic*”. La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, utilizando los filtros: “*Humans*”, y “*Comparative Study*” o “*Clinical Trial*”. Publicados en los últimos 10 años.

La ecuación de búsqueda final fue:

```
(((((("Iodine/deficiency"[Mesh]) OR Iodine/deficiency[Title/Abstract]) AND "Selenium/deficiency"[Mesh]) OR Selenium/deficiency[Title/Abstract]) AND "Dietary Supplements"[Mesh]) OR Dietary Supplements[Title/Abstract]) AND "Czech Republic"[Mesh]) OR Czech Republic[Title/Abstract].
```

Esta estrategia se adaptó a cada una del resto de bases de datos consultadas. La búsqueda se realizó en noviembre de 2018 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

Selección final de los artículos

Se escogieron para su estudio los artículos, en cualquier idioma, que cumplieron los siguientes criterios: adecuarse a los objetivos de la búsqueda (déficit en la ingesta de iodo y selenio en la República Checa), estar publicados en revistas revisadas por pares y poder recuperar el texto completo del trabajo. Se excluyeron aquellos no realizados en humanos, o que no trataran sobre los objetivos propuestos como tema principal del estudio.

3.2 Aspectos legislativos

Consulta Legislación de España y República Checa

Se revisaron las legislaciones de España y de la República Checa, en materia de complementos alimenticios. Los aspectos legislativos españoles se obtuvieron de la Agencia Española de Consumo Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN), donde se revisa y recoge toda la legislación española en vigor, propia de complementos alimenticios. También se consultó a los departamentos técnicos farmacéuticos de Korott[®] laboratorios y Laboratorios Quinton[®].

El conocimiento de la legislación checa se obtuvo por la información facilitada por la Dra. Mazankova, profesora de *Health Care Economics* de la Universidad de Farmacia y Veterinaria de Brno, donde se ubica el departamento de *Pharmaceutical Care*. La cual, facilitó las siguientes webs: <http://www.eagri.cz/> (*Ministry of Agriculture in Czech Republic*) y <http://www.szpi.gov.cz> (*Czech Agriculture and Food Inspection Authority*), los dos organismos oficiales responsables de los productos alimenticios en el país.

También, vía telefónica, se accedió a dichas instituciones para obtener información de todos los trámites regulatorios en la República Checa.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos, se obtienen 34 artículos relacionados con los descriptores introducidos, otros 16 aportados por otras fuentes. En total 50 referencias. De los cuales, 13 son seleccionados. Se excluyen 37 por estar presentes otros minerales junto al selenio y yodo, referencias relacionadas con animales, duplicados y aquellas sin disponibilidad de texto completo. Finalmente, de los 13 restantes se incluyen 7 que resultan pertinentes para la realización del trabajo. Excluyéndose 6 referencias que no estudian el país en cuestión (Figura 2).

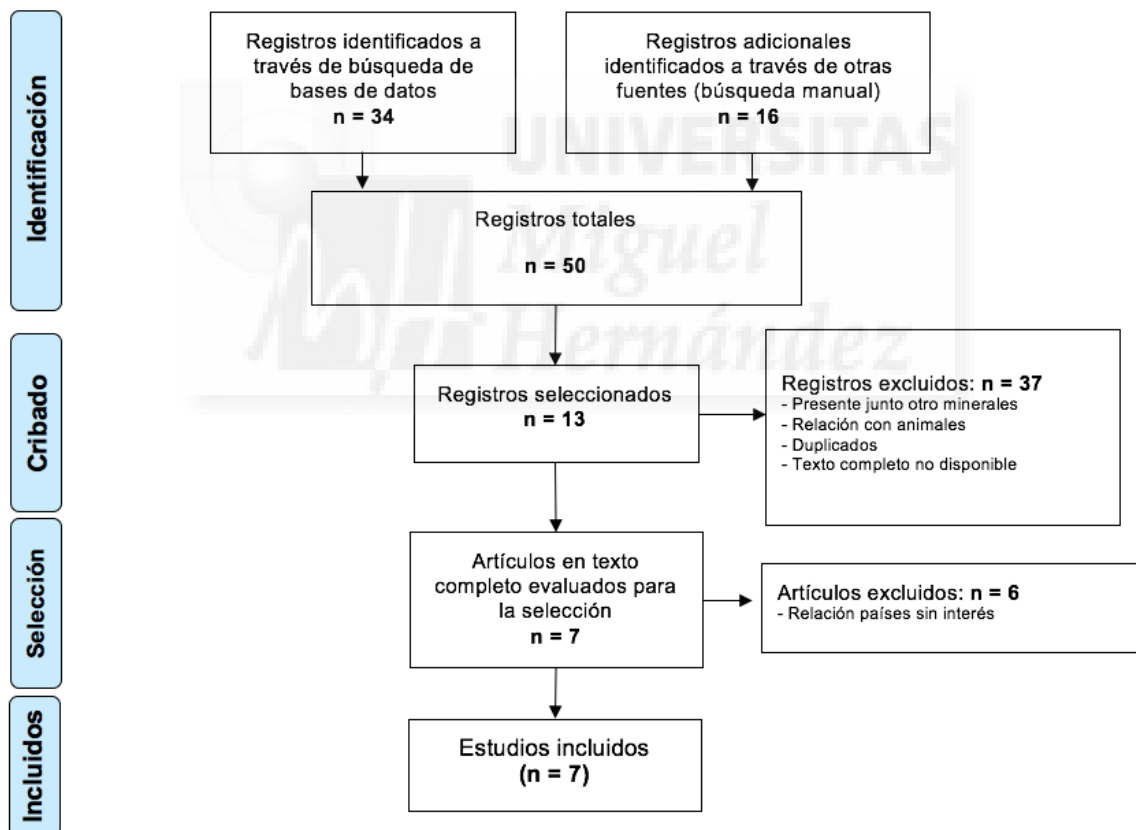


Figura 2. Esquema de selección de los artículos empleados

Como limitación a esta revisión podría considerarse el bajo número de artículos seleccionado. Se ha tenido presente que las revisiones sistemáticas deben basarse en estudios con diseño y selección que garanticen mayor rigor científico, pero en este breve análisis se incluyeron todos los artículos recuperados que se centraron

en el tema estudiado. Aunque las verdaderas limitaciones se deben a las propias de cada estudio *per se*. Hay cierta actualidad en este tema, al ser un área de aplicación técnica-legislativa relativamente reciente.

Es preceptivo que, para poder comercializar un complemento alimenticio en la República Checa se deben cumplir con diferentes aspectos regulatorios. La libre circulación de mercancía en la Unión Europea tiene el fin de crear un mercado único, el cual, apoyándose en el principio de reconocimiento mutuo, todos los países que pertenecen a la Unión Europea, es decir los Estados Miembros, pueden comercializar libremente dentro de ella.

El marco regulatorio queda constituido por reglamentos que adquieren automáticamente carácter vinculante en toda la UE a partir de su fecha de entrada en vigor. Mientras que, las directivas tienen que ser incorporadas a la legislación nacional por los Estados miembros de la UE.

Hace 16 años se publicó la primera Directiva 2002/46/CE relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros en materia de complementos alimenticios. Posteriormente, ha habido modificaciones, como el Reglamento (CE) nº 1170/2009, en lo relativo a las listas de vitaminas y minerales y sus formas que pueden añadirse a los alimentos, o Reglamento (UE) nº 1169/2011, sobre la información facilitada al consumidor. Todos ellos constituyen el marco jurídico que todos los estados miembros europeos deben cumplir.

En cuanto a la regulación europea, según el Anexo XIII del Reglamento (UE) nº 1169/2011, las vitaminas y minerales que pueden declararse y su valor de referencia, en el caso de ambos minerales, yodo y selenio, son las mismas en ambos países, es decir, 150 µg y 55 µg, respectivamente (Tabla 6).

Tabla 6. Vitaminas y minerales que pueden declararse y sus valores de referencia de nutrientes (VRN) ³².

Vitamina A (µg)	800	Cloro (mg)	800
Vitamina D (µg)	5	Calcio (mg)	800
Vitamina E (mg)	12	Fósforo (mg)	700
Vitamina K (µg)	75	Magnesio (mg)	375
Vitamina C (mg)	80	Hierro (mg)	14
Tiamina (mg)	1,1	Zinc (mg)	10
Riboflavina (mg)	1,4	Cobre (mg)	1
Niacina (mg)	16	Manganeso (mg)	2
Vitamina B6 (mg)	1,4	Flúor (mg)	3,5
Ácido fólico (µg)	200	Selenio (µg)	55
Vitamina B12 (µg)	2,5	Cromo (µg)	40
Biotina (µg)	50	Molibdeno (µg)	50
Ácido pantoténico (mg)	6	Yodo (µg)	150
Potasio (mg)	2 000		

La presencia de minerales (yodo y selenio) en la formulación del complemento alimenticio debe estar en cantidades significativas. Como regla general, dicho anexo, define lo que constituye una cantidad significativa, la cual es el 15 % de los valores de referencia de nutrientes especificados que aparecen en la Tabla 6. En nuestro caso, dichas cantidades serán 22,5 µg de yodo y 8,25 µg de selenio. Dichas cantidades son las mínimas para ser considerado un complemento alimenticio como tal.

Según la legislación española, basándose en las cantidades impuestas por la EFSA, los niveles máximos de ingesta diaria por adulto en España son 600 µg de I y 300 µg de Se ³³ y en la República Checa (Decreto nº 446/2004) son 200 µg en ambos minerales. Por tanto, nuestro complemento no podrá ser comercializado en la República Checa con valores superiores a 200 µg en ambos minerales.

Además, aportar parte del yodo de la dieta con el complemento alimenticio y no con la ingesta de la sal yodada, podría ser otra estrategia en la prevención de enfermedades cardiovasculares debidos a dicho exceso.

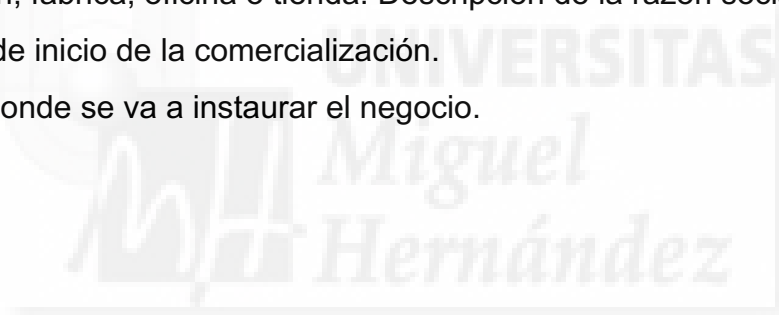
A parte de acatar el marco jurídico europeo, el complemento alimenticio debe cumplir con los aspectos regulatorios en la República Checa. La normativa viene definida por la Ley nº 110/1997, *de productos alimenticios*, el Decreto nº 417/2016, *referente al método de etiquetado de productos alimenticios*, Decreto nº 172/2015,

sobre la obligación de enviar la información alimentaria al lugar de destino y Decreto nº 225/2008, relativo a complementos alimenticios, por el que se traspone la Directiva 2002/46 CE al ordenamiento jurídico de la República Checa.

Para comercializar el complemento alimenticio se debe realizar las siguientes fases:

Se rellena el formulario oficial de la CAFIA (Czech Agriculture and Food Inspection Authority) (Anexo I). Una vez cumplimentado, se envía a una de las siete sedes de dicho organismo en función de la ubicación donde se vaya a implantar la comercialización, adjuntando además, una copia de la licencia comercial. Los documentos pueden ser presentados por escrito o vía electrónica ³⁴. Los datos más destacados son:

- El responsable de comercialización de complementos alimenticios.
- En caso de implantación física en la República checa, ya sea mediante un almacén, fábrica, oficina o tienda. Descripción de la razón social.
- Fecha de inicio de la comercialización.
- Lugar donde se va a instaurar el negocio.



Una vez tramitado dicho documento queda constancia de su registro de entrada. Además, habrá que notificar el complemento alimenticio en el Ministerio de Agricultura Checo ³⁵, en conformidad con el Decreto nº 172/2015, incluyendo la información obligatoria. También hay que enviar la información que aparecerá en el etiquetado del envase en el idioma nacional, es decir, en checo, en conformidad con el Decreto nº 417/2016. Dicha información obligatoria que tiene que notificarse, sin la cuál no quedaría inscrito el complemento, debe proporcionarla el responsable de la empresa. Fundamentalmente es:

DATOS OBLIGATORIOS	Producto alimenticio que se envía
	Cantidad
	Nombre y dirección de la empresa que envía el producto
	Nombre, dirección y número de identificación del lugar de destino y destinatario
	Fecha de llegada del producto

La Directiva europea se publicó en el año 2002 pero su transposición a cada país en forma de legislación nacional transcurre algún tiempo después y no siempre de manera exacta. Sería deseable, aunar criterios en temas legislativos, por ejemplo, publicar un Reglamento europeo que no requiere ninguna transposición y por otra parte la realización de estudios de intervención en humanos a largo plazo con mayor número de individuos y mejores diseños en metodología.

A continuación, en la figura 3 se describe el marco jurídico de la República Checa, con la ley y los diferentes decretos, necesarios para comercializar un complemento alimenticio.

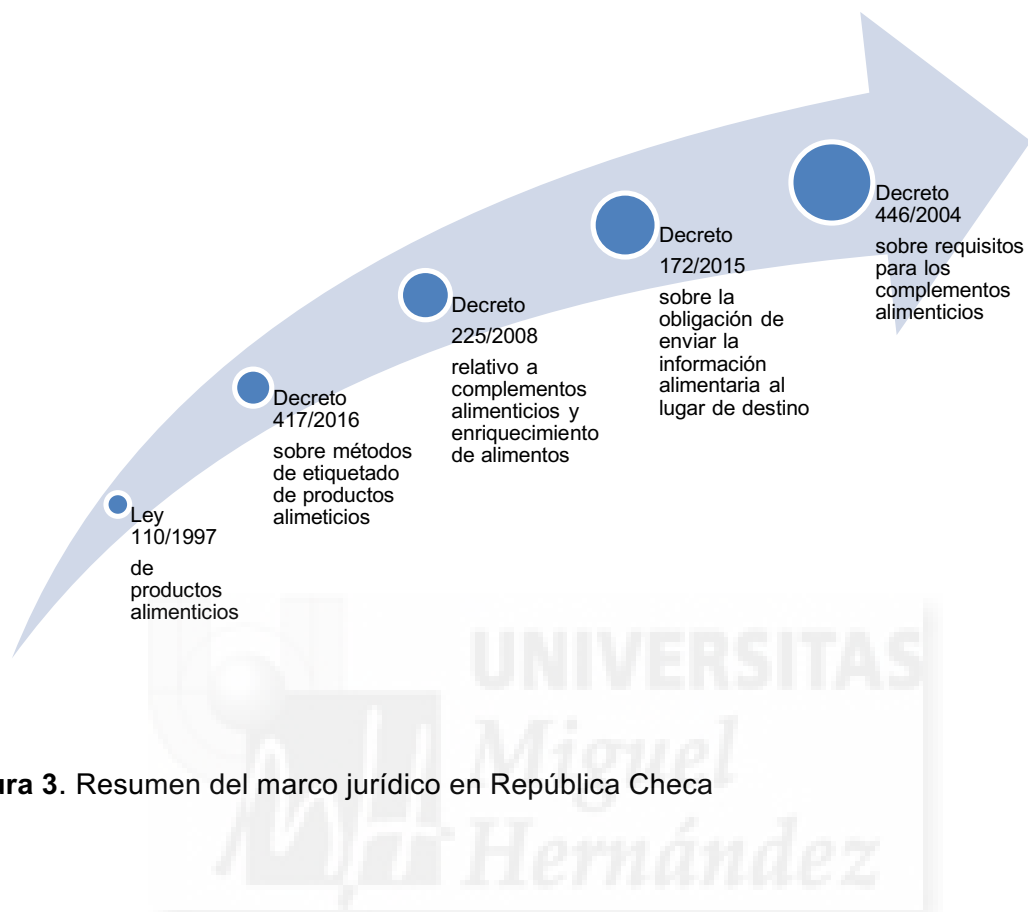


Figura 3. Resumen del marco jurídico en República Checa

5. CONCLUSIÓN

El comercio de complementos alimenticios entre Estados Miembros es libre, pero cada país tiene sus propias leyes, las cuales hay que cumplir para poder comercializar el producto. Según los resultados obtenidos en la realización de este trabajo podremos concluir que, los aspectos regulatorios farmacéuticos necesarios para comercializar un complemento alimenticio en la República Checa son:

- Conocer y cumplir la legislación específica de complementos alimenticios de la República Checa: Ley 110/1997 y Decretos 225/2008, 172/2015 y 417/2016, 446/2004 y la Directiva Europea 2002/46 CE. Sin el cumplimiento de estas resultaría imposible poder desarrollar y comercializar dichos productos.
- Un complemento alimenticio a base de yodo y selenio en la República Checa no puede comercializarse con valores superiores a 200 µg por unidad de toma.

Una de las estrategias para mejorar el déficit de yodo y selenio observado durante este trabajo, podría ser, la comercialización de complementos alimenticios enriquecidos con estos minerales lo que generaría una oportunidad de negocio para los laboratorios que quisieran introducirlos en el mercado checo.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Alimentación sana [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [citado 15 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (accedido en 14 de enero 2019).
- 2 Organización Mundial de la Salud. (2018). 10 datos sobre la nutrición. [Internet] [citado en 15 de octubre 2018] Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/nutrition/es/> (accedido en 14 de enero 2019).
- 3 Torres LL, Lombán BN, Anta RMO. Percepción sobre la calidad de la dieta en un colectivo de adultos. Comparación con la calidad real. *Nutr Clínica Dietética Hosp.* 2017;37(2):75-82.
- 4 Diabetes F para la. Grupos de alimentos [Internet]. [citado 18 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/infantil/200/grupos-de-alimentos> (accedido en 16 de enero 2019).
- 5 Carbajal Azcona, A. Manual de Nutrición y Dietética. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. 2017; 1-33.
- 6 Capítulo 10: Minerales [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/006/w0073s/w0073s0e.htm> (accedido en 16 de enero 2019).
- 7 Office of Dietary Supplements - Iodine [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional/> (accedido en 17 enero 2019).
- 8 Office of Dietary Supplements - Selenium [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (accedido en 17 de enero 2019).
- 9 Aljefree NM, Lee P, Ahmed F. Knowledge and attitudes about vitamin D, and behaviors related to vitamin D in adults with and without coronary heart disease in Saudi Arabia. *BMC Public Health.* 16 de 2017;17(1):266.
- 10 Djekic-Ivankovic M, Weiler H, Jones G, Kaufmann M, Kaludjerovic J, Aleksic-Velickovic V, et al. Vitamin D status in mothers with pre-eclampsia and their infants: a case-control study from Serbia, a country without a vitamin D fortification policy. *Public Health Nutr.* julio de 2017;20(10):1825-35.
- 11 Szybiński Z, Polish Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Work of the Polish Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, and the model of iodine prophylaxis in Poland. *Endokrynol Pol.* 2012;63(2):156-60.
- 12 Gärtner R. Recent data on iodine intake in Germany and Europe. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* septiembre de 2016;37:85-9.
- 13 Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, Meneses-Echávez JF, Lobelo F. Vitamin B12 concentration and its association with sociodemographic factors in Colombian children: Findings from the 2010 National Nutrition Survey. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* febrero de 2016;32(2):255-9.
- 14 Aecosan.msssi.gob.es. (2018). Aecosan - Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. [Internet] [citado 13 de noviembre] Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/detalle/complementos_alimenticios.htm (accedido en 17 de enero 2019).
- 15 Authority all: CA and FI. Notification of selected foodstuffs pursuant to Decree No. 172/2015 Coll. [citado 3 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.szpi.gov.cz/en/article/notification-of-selected-foodstuffs-pursuant-to-decree-no-172-2015-coll.aspx> (accedido en 17 enero de 2019).
- 16 Sadílek T. Buying dietary supplements and over the counter drugs in the Czech Republic. *Ukr Food J.* 2015;4(4):674-83.
- 17 República Checa - Gasto público Salud 2017 [Internet]. datosmacro.com. [citado 13 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/estado/gasto/salud/republica-checa> (accedido en 17 de enero de 2019).
- 18 Lukas J, Drabek J, Lukas D, Dusek L, Gatek J. The epidemiology of thyroid cancer in the Czech Republic in comparison with other countries. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* septiembre de 2013;157(3):266-75.
- 19 Kapounová Z, Blahová J, Dofková M, Ruprich J, Rehurková I. Standard intake and dietary sources of selenium in the czech population. *Hygiena* 2014;59(2):64-70.

- 20 Bílek R, Horáková L, Goš R, Zamrazil V. Thyroid disease in the Czech Republic: The EUthyroid project and the evaluation of the General Health Insurance Company epidemiological data for the period of 2012-2015. *Vnitr Lek* 2017;63(9):548-554.
- 21 Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr.* 2004; 92(4):557-73.
- 22 Ryšavá L, Kříž J, Kašparová L, Křížová T, Žoltá M, Lisníková P. [Iodine supply and ioduria among the Czech population between the years 1995 and 2016]. *Vnitr Lek.* 2016; 62(9 Suppl 3):28-32.
- 23 Zamrazil V. Iodine saturation in czech republic and globally – Shortcomings and perspectives. *Kardiol Rev* 2015;17(2):167-171.
- 24 Zbigniew S. Role of Iodine in Metabolism. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2017;10(2):123-6.
- 25 Gowachirapant S, Winichagoon P, Wyss L, Tong B, Baumgartner J, Melse-Boonstra A, et al. Urinary iodine concentrations indicate iodine deficiency in pregnant Thai women but iodine sufficiency in their school-aged children. *J Nutr.* 2009; 139(6):1169-72.
- 26 Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(4):286-95.
- 27 Kieliszek M, Błażej S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Mol Basel Switz.* 2016; 21(5).
- 28 Jovanović IB, Veličković M, Vuković D, Milanović S, Valčić O, Gvozdić D. Effects of Different Amounts of Supplemental Selenium and Vitamin E on the Incidence of Retained Placenta, Selenium, Malondialdehyde, and Thyronines Status in Cows Treated with Prostaglandin F_{2α} for the Induction of Parturition. *J Vet Med.* 2013;2013: 867453
- 29 Kieliszek M, Błażej S. Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2013; 29(5):713-8.
- 30 Alves MRA, Starling ALP, Kanufre VC, Soares RDL, Norton R de C, Aguiar MJB, et al. Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2012; 88(5):396-400.
- 31 Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr.* 2004; 92(4):557-73.
- 32 Reglamento (UE) no 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) no 1924/2006 y (CE) no 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento (CE) no 608/2004 de la Comisión Texto pertinente a efectos del EEE. :46.
- 33 AECOSAN (Asociación Española de consumo, seguridad alimentaria y nutrición). Niveles maximos de ingesta admisible (tolerable upper intake level) para vitaminas y minerales evaluados por efsa. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
- 34 Authority all: CA and FI. Information for Importers [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.szpi.gov.cz/en/article/information-for-importers.aspx> (accedido en 18 de enero 2019).
- 35 Food supplements - Rules for Marketing and Compliance with Reporting Duty (Food Industry, eAGRI) [citado 12 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://eagri.cz/public/web/en/mze/food/food-safety/food-supplements-rules-for-marketing-and.htm> (accedido en 18 de enero 2019).

ANEXO I

Documento registro CAFIA.

Czech Agriculture and Food Inspection Authority

- **Inspectorate in**

Announcement of food business operator

on initiation/termination* of business activities

**in the meaning of Article 6 of Regulation No. 852/2004 of the European
Parliament and of the Council of 29 April on the Hygiene of Foodstuffs,**

as amended and

**in the meaning of Section 3 (1) letter i of Act No. 110/1997 Coll., on Foodstuffs
and Tobacco Products and on amendment of some related Acts, as amended**

Food business operator** (Name and Surname for natural persons, Name and legal form of company for legal persons):				IN (identification n.):
Place of business (natural person):				
Town:	Street Nr.:	Postcode:	Phone.:	Fax:
Place of business (legal person), Permanent residence (natural person):				
Town:	Street Nr.:	Postcode:	Phone.:	Fax:
Food business premises:				

Town:	Street Nr.:	Postcode:	Phone.:	Fax:		
Other place of food business:						
Town:	Street Nr.:	Postcode:	Phone.:	Fax:		
Subject of business at the given premises:						
Producer	Restaura nt	Wholesale	Retail	Importe r	Transport er	Other
Subject of business specification:						
Code (operator does not fill) :						
Date of initiation of the subject of business* (day, month, year) :						
Date of termination of the subject of business * (day, month, year) :						

Explanatory:

* Delete where inapplicable

** Food business operator (producer, importer, trader) shall prove his legal subjectivity by the extract from the Trade Register, trade certificate copy or other documents within the first announcement on the initiation of business activities

In date
signature of responsible person:

Stamp and